

2013—2016 年天津市中医药研究院附属医院肾康注射液的上市后安全性再评价

王 丽, 周 玮*, 杨新建, 王学艳, 安雅婷

天津市中医药研究院附属医院 药学部, 天津 300120

摘 要: **目的** 评价肾康注射液上市后用药安全性, 探索中药注射剂上市后安全性再评价的方法和模式。**方法** 选取 2013 年 4 月—2016 年 3 月天津市中医药研究院附属医院肾病科慢性肾脏病第 2、3、4 期且使用肾康注射液的住院患者为研究对象, 共观察 317 例。从用药开始至用药后 15 d 为观察期, 填写评价筛选表, 发生不良反应患者纳入为病例组, 进行统计分析。**结果** 全部 48 个批次的肾康注射液在 317 名患者用药和随访期间均未发生明显药品不良反应。**结论** 肾康注射液药品的质量稳定性良好, 临床疗效确切, 但仍需对中药注射剂进行上市后安全性再评价, 加强不良反应监测。

关键词: 肾康注射液; 中药注射剂; 上市后安全性; 不良反应

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)11-1846-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.038

Re-evaluation of post-marketing safety of Shenkang Injection in Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from 2013 to 2016

WANG Li, ZHOU Wei, YANG Xin-jian, WANG Xue-yan, AN Ya-ting

Department of Pharmacy, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Abstract: **Objective** To evaluate the post-marketing safety of Shenkang Injection, and explore the methods and models of safety re-evaluation of traditional Chinese medicine injections. **Methods** Patients (317 case) with chronic kidney disease in the stage II—IV in Department of Nephropathy of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from April 2013 to March 2016 were tracked from the beginning to treatment for 15 d. Meanwhile, the evaluation and screening scale were filled, and patients with adverse reactions were included in the case group for statistical analysis. **Results** There were no significant adverse reactions of patients (317 case) treated with 48 batches of Shenkang Injection in the treatment and follow-up periods. **Conclusion** Shenkang Injection has good quality and effective clinical efficacy, but safety re-evaluation of traditional Chinese medicine injections should be carried out, and the monitoring of adverse reactions should be strengthened.

Key words: Shenkang Injection; traditional Chinese medicine injection; post-marketing safety; adverse reactions

中药注射剂是我国中医药发展的特色, 随着中药注射剂在临床治疗中的广泛应用, 有关其质量标准和安全性的问题也逐渐突显^[1]。因为中药注射剂化学成分复杂、制剂工艺水平参差不齐、质量标准尚未统一, 同时存在毒理学和药动学研究尚不全面等问题^[2]。国家食品药品监督管理总局发布《关于加强中药注射剂注册管理有关事宜的通知》, 进一步完善已上市品种标准, 并开展再评价工作。2013 年 4 月天津市中医药研究院附属医院受天津市药品不良反应监测中心的委托, 开展了西安世纪盛康药业

有限公司生产的肾康注射液的上市后安全性再评价研究, 目的在于了解肾康注射剂在临床的实际使用情况(如用药人群特征、用法用量、疗程), 明确其药品不良事件的发生率、主要表现、处理和转归、主要影响因素, 综合评价肾康注射剂的安全性, 得出科学的评价结论, 为临床合理使用提供证据, 探索中药注射剂上市后再评价的方法和模式^[3]。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取 2013 年 4 月—2016 年 3 月天津市中医药

收稿日期: 2016-05-19

作者简介: 王 丽, 主管药师, 大学本科, 研究方向: 临床药学。Tel: (022)27285063 E-mail: xiaowangli@yeah.net

*通信作者 周 玮, 副主任药师, 大学本科, 研究方向: 临床药学。Tel: (022)27285063 E-mail: zwzyyjjy@163.com

研究院附属医院肾病科慢性肾脏病第2、3、4期且使用肾康注射液的住院患者为研究对象,共观察317例。

1.2 研究方法

采用前瞻性描述性、病例对照研究方法。

1.2.1 确定调查员和调查科室 药学部主任为总调查员,肾病科主任为课题总负责人,药学部临床药师和相关科室各1名主治医师为调查员。根据肾康注射液的临床适应症确定肾病科为调查科室。

1.2.2 院内培训 总调查员召集调查员和调查科室的医生和护士进行院内培训。培训内容包括:国家食品药品监督管理总局发布的《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》和肾康注射液的药理作用、临床疗效、临床应用安全性情况、避免不良反应的措施等。

1.2.3 填写筛选卡 对使用肾康注射液并符合入选标准的住院患者填写由国家药品不良反应监测中心统一印制的《肾康注射液上市后再评价筛选卡》,筛选卡内容包括:患者基本人口学资料情况,既往病史、过敏史等、相关生化检查(血清肌酐、尿素氮、尿蛋白定量、空腹血糖、肾小球滤过率)、诊断和病程(西医诊断、中医诊断)、禁忌和慎用疾病、肾康注射液和溶媒用药情况(用药目的、剂量、滴速、用药时间、批号)、合并用药情况、观察结果(停药原因、随访时间、是否出现不良反应、不良反应症状)。针对有过敏体质、年龄偏大的患者作为重点观察对象,每天进行病房观察。

1.2.4 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合肾康注射液临床适应证,西医:慢性肾脏病的第2、3、4期,中医:慢性肾功能衰竭,属湿浊血瘀证。(2)使用肾康注射液 ≥ 3 d

排除标准:(1)使用肾康注射液 < 3 d;(2)慢性肾脏病1期、5期、尿毒症期或已实施透析患者;(3)有以下禁忌或慎用疾病的患者:急性心功能衰竭、高血钾危象、过敏性体质、有内出血倾向、孕妇、哺乳期妇女。

1.2.5 观察时间 从用药开始至用药后15 d为观察期。给药开始后的30 min内由观察员进行密切观察,观察患者是否有不良反应发生,30 min后由医护人员定期检查的方法进行观察,观察期出院的患者通过电话随访,如发生不良反应及时进行处置。观察期间同时接受病人主动反馈的情况。

1.2.6 判断标准 药品的用药剂量、适应证、给药

间隔、给药速度、联合用药的合理性均以说明书为准,另外参考相关文献报道;患者的情况包括入院诊断、过敏史等以病历记录为准;不良反应判定标准:以说明书、《临床不良反应大典》及参考相关文献报道;疗效判断标准:以患者使用后症状的改变、实验室检查判断有效或无效。

1.2.7 不良反应处置 在观察期间未发生不良反应的患者,即观察结束。发生不良反应的病例纳入病例组,临床药师填写《肾康注射液上市后再评价监测表》(病例组),同时选择一个阴性对照病例为对照组,并填写《肾康注射液上市后再评价监测表》(对照组)。

病例组入选标准:观察对象中出现药品不良反应,怀疑不良反应与肾康注射液有关。对照组入选标准:与病例组同期(± 7 d)使用肾康注射液的住院患者,未出现药品不良反应;与病例组原发疾病相同或相似。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析,计数资料采用例数和构成比表示;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 和范围值表示。

2 研究结果

2.1 患者基本情况

2.1.1 年龄和性别 此次调查自2013年4月至2016年3月,共填写肾康注射液上市后安全性再评价筛选卡317份。筛选病例分布于各个年龄段,观察对象中年龄最小为24岁,最大为87岁,中位年龄60岁,60岁以上患者共计151名,占47.63%。观察对象男性为192例,女性125例,比例接近1.5:1,见表1。

表1 年龄和性别分布

Table 1 Distribution of age and sex

年龄/岁	男性/例	女性/例	病例数	构成比/%
< 30	7	0	7	2.21
30~39	23	8	31	9.78
40~49	31	24	55	17.35
50~59	45	28	73	23.03
60~69	44	38	82	25.87
70~79	36	22	58	18.29
≥ 80	6	5	11	3.47
合计	192	125	317	100.00

2.1.2 既往病史和过敏史 317例观察对象中,记录有既往病史患者233例,占73.50%;无既往病史84例,占26.50%。22名患者记录了过敏史,涉及13种过敏药物和1种食物,见表2。

2.1.3 患者生化指标情况 观察对象主要生化指标

包括血肌酐、尿素氮、尿蛋白定量、空腹血糖、肾小球滤过率,见表3。

2.2 肾功能损害分期

317例观察对象均为诊断慢性肾脏病的第2、3、4期患者,见表4。

表2 药物和食物过敏分布

Table 2 Distribution of drug and food allergy

药物及食物名称	病例数/例	药物及食物名称	病例数/例
磺胺类	10	感冒通	1
庆大霉素	5	别嘌醇	1
青霉素	4	替米沙坦	1
左氧氟沙星	2	硝苯地平	1
雷公藤多苷	2	止痛片	1
复方甘草片	1	双氯芬酸钠	1
痢特灵	1	三文鱼	1

表3 主要生化指标分布情况

Table 3 Distribution of main biochemical indicators

指标项目	检测例数	漏检例数	$\bar{x} \pm s$	检测范围
血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	317	0	177.22 ± 68.22	76~380
尿素氮/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	317	0	12.40 ± 5.40	2.04~37.87
尿蛋白定量/($\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)	267	50	$2\,467.20 \pm 2\,759.21$	0.26~15\,220
空腹血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	305	12	5.43 ± 1.64	3.07~14.30
肾小球滤过率/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)	317	0	39.83 ± 18.21	15~88.93

表4 肾功能损害分期

Table 4 Stage of renal dysfunction

分期	肾功能损害描述	肾小球滤过率/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	病例数/例	构成比/%
2期	肾损伤、肾小球滤过率轻度下降	60~89	50	15.77
3期	肾小球滤过率中度下降	30~59	150	47.32
4期	肾小球滤过率重度下降	15~29	117	36.91

2.3 中医诊断和病程

317例观察对象均符合慢性肾功能衰竭中医诊断标准,其中属于湿浊兼血瘀证者254例、湿浊证者12例、血瘀证者45例。观察对象中病程最长20年,最短4d,病程分布见表5。

2.4 禁忌和慎用疾病

此次观察设定患者如有急性心功能衰竭、高血钾危象、过敏性体质、有内出血倾向、孕妇、哺乳期妇女之一者应禁止使用肾康注射液,全部入选317例患者均符合标准。

2.5 用药情况

2.5.1 治疗目的 观察对象使用肾康注射液的目的包括降逆泄浊、益气活血、通腑利湿、其他共4种目的,其中符合3种用药目的患者为40例,符合2种用药目的患者为203例,符合1种用药目的的患者为74例。

2.5.2 溶媒 与肾康注射液配伍使用的溶媒为250 mL 5%葡萄糖225例,250 mL 0.9%氯化钠91例,500 mL 10%葡萄糖1例。

2.5.3 用药天数 317例观察对象中,用药天数小

表5 病程分布
Table 5 Distribution of course

病程	病例数/例	构成比/%
≥15年	4	1.26
10~14年	13	4.10
5~9年	39	12.30
1~4年	192	60.57
<1年且>1月	64	20.19
<1月	5	1.58
合计	317	100.00

于7 d 32例,占10.09%;7~14 d 236例,占74.45%;大于14 d 49例,占15.46%,其中最长用药29 d,最短用药4 d,中位用药天数14 d。

2.5.4 每日用药剂量 此次观察对象的每日用药剂量分别为80、100 mL共2种剂量,均为1次/d,静脉滴注,其中使用肾康注射液80 mL的患者为312例,占98.42%;使用100 mL的患者为5例,占1.58%。

2.5.5 滴速 观察对象静脉滴注肾康注射液滴速均控制为30滴/min。

2.5.6 药品和溶媒批号 观察对象共使用了46个批次的肾康注射液;108个批次的溶媒进行观察。

2.5.7 其他合用药品使用情况 全部观察对象均未见与肾康注射液在同一输液器中同时使用的其他药物。

2.6 观察结果

2.6.1 停用药品原因 此次观察设定停用药品原因为痊愈、好转、出院、发生药物不良反应、病情变化、其他共6种情况,其中好转264例、出院37例、病情变化11例、其他(输满1个疗程)5例,见表6。

表6 停用肾康注射液原因分析
Table 6 Analysis of reasons for withdrawal

停药原因	病例数/例	构成比/%
痊愈	0	0.00
好转	264	83.28
出院	37	11.67
发生药物不良反应	0	0.00
病情变化	11	3.47
其他(满疗程)	5	1.58
合计	317	100.00

2.6.2 随访 观察对象均在停药15 d后进行随访。

2.6.3 各批次使用情况和不良反应观察结果 本次观察共涉及46个批次的药品,药物治疗期间、停药15 d后的随访中未发现明显不良反应发生。

3 讨论

中药注射剂是从传统中药发展衍变出的新制剂,但随着中药注射剂在临床广泛应用,其不良反应事件不断出现,如葛根素、清开灵、鱼腥草注射液所引起的不良反应均具有较严重的临床表现和较高的病死率^[4],导致人们对中药注射剂的安全性产生质疑。引发中药安全性事件的原因主要有产品质量问题、中药本身不良反应和临床不合理应用。肾康注射液主要组成中药为大黄、丹参、红花、黄芪,具有降逆泄浊、益气活血、通腑利湿的功效,适用于慢性肾功能衰竭属湿浊血瘀证的患者。

3.1 患者基本情况分析

调查结果可见,317例患者均来自天津市中医药研究院附属医院肾病科,男、女性比例为1.5:1,男性略高于女性。患者年龄分布较广,其中50~79岁患者213例,占观察总人数的67.19%,提示用药以老年患者为主。通过对患者既往病史和过敏史的调查结果可见,存在既往病史的患者占总人数的73.50%,所患疾病主要包括高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾炎等。22名患者记录了过敏史,涉及14种过敏药物,主要过敏药物为磺胺类药物、庆大霉素、青霉素,全部患者在用药过程中未出现药物过敏反应。本次观察研究限定了以诊断为慢性肾脏病分期为第2、3、4期患者为主,计算肾小球滤过率在15~89 mL/min的患者列为观察对象,由表3、4可见天津市中医药研究院附属医院入选的患者均具备慢性肾功能衰竭的中医诊断,慢性肾脏病2期50例、3期150例、4期117例,其中慢性肾脏病3期患者入选最多,占总数的47.32%。病程以1~4年患者为主,占总人数的60.57%。且以湿浊兼血瘀证者为主,占总人数的80.13%。从以上结果分析可见,此次入选肾康注射液安全性再评价的调查患者均符合入选标准,并且完全具备用药指证。

3.2 用药情况分析

肾康注射液主要治疗目的为降逆泄浊、益气活血、通腑利湿。通过调查结果分析发现,具备2种以上用药目的患者占到了76.65%,说明医生使用肾康注射液用药目的明确,选药比较合理。通过阅读肾康注射液药品说明书(修订日期2012-01-13),对

患者用药天数、溶媒的选择、每日用药剂量、滴速等多方面综合分析可见,患者用药天数主要集中在7~14 d,共236例,占74.45%,提示肾康注射液临床治疗期以7~14 d为主,基本符合本次不良反应监测方法对观察期规定的要求,但与说明书中推荐的4周的疗程,存在一定差距,因此提示医生和临床药师对于长疗程输注肾康注射液患者的安全性和疗效评价是今后临床观察的重点。溶媒的选择分析中,本次观察以250 mL 5%葡萄糖注射液做为溶媒使用的比例最大,占到70.98%;其次为250 mL 0.9%氯化钠注射液占28.71%,主要为糖尿病肾病或糖耐量受损患者使用;而药品说明书中推荐的溶媒为10%葡萄糖300 mL,此次只有1名患者使用10%葡萄糖注射液500 mL,超出推荐溶媒剂量200 mL。说明书规定高血糖患者可以选择5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液作为溶媒,在整个观察期间虽然患者选择的溶媒不同,但全部符合药品说明书中规定溶媒,且稀释倍数较合理,患者未见明显不良反应,提示溶媒对肾康注射液安全性无明显影响。对每日用药剂量分析可见,肾康注射液说明书中提出肾康注射液每日剂量范围为60~100 mL。观察结果显示本院临床选择应用80 mL/次,1次/d的日均剂量的占98.42%,而使用100 mL/次,1次/d的日均推荐剂量的患者只占1.58%。提示本次观察中,临床使用量主要集中在80 mL/次,1次/d。此剂量符合说明书规定的用量范围。输液时滴速过快,单位时间进入体内药物量过多,会增加不良反应的发生^[5],肾康注射液说明书规定滴注速度为20~30滴/min,此次统计结果显示,所有患者滴速均统一控制在30滴/min,严格控制药液滴速减少了不良反应的发生,同时《中药注射剂临床使用基本原则》^[6]要求,中药注射剂应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用。中药注射剂含有蛋白、淀粉、鞣质、色素等多种致敏成分,当与其他药物配伍后,pH值、溶解度等的改变可能会析出不溶性微粒^[7]。由于天津市中医药研究院附属医院加强配液及输液培训,两组中药注射剂、中药与西药注射剂之间均有间隔液,同时严格杜绝同一输液器同时输注2种不同性质药物,对于糖尿病或糖耐量异常而必须使用葡萄糖作为溶媒(盐敏感或严格限盐)的患者,严格杜绝将胰岛素加入中药注射剂中同时输注,临床药师建议在患者开始输注前监测血糖并根据血糖值高低采用皮下临时注射速效胰岛素的方法以抵消因输注葡萄

糖溶液而造成的血糖升高,并在输注完毕后再次监测患者血糖变化适时调整,临床予以采纳。这样大大提高了中药注射剂用药的安全性。本次观察所涉及的肾康注射液共46批次,各批次均未见不良反应发生,提示该药品质量稳定性较好。

3.3 观察结果分析

本次观察肾康注射液临床使用情况,分析相关数据,提示临床用药合理,317例用药观察中未发生药品不良反应。此次用药观察设定停用药品原因为痊愈、好转、出院、发生药物不良反应、病情变化、其他共6种情况,由于患者自身疾病特点,所以无痊愈病例,治疗后好转病例占总观察人数的83.28%,提示肾康注射液临床疗效确切。在用药过程中因病情变化而停药的患者为11例,具体原因分别为感冒4例、血压升高3例、心力衰竭1例、血钾升高1例、未明确原因2例。其中因心衰而停药患者为78岁老年女性,既往冠心病、心律失常病史30余年,尿蛋白定量900 mg/24 h,肾小球滤过率26.2 mL/min,为慢性肾脏病4期患者。此次输注肾康注射液期间出现心衰症状,分析为患者自身疾病进展所致,与肾康注射液之间未见明显相关性,但考虑说明书中明确指出心衰患者禁忌使用肾康注射液,于是医生调整用药,停用肾康注射液。另1例报告血钾升高患者,为44岁中年男性,既往糖尿病肾病病史16年,尿蛋白定量11 990 mg/24 h,肾小球滤过率17.9 mL/min,为慢性肾脏病4期患者。目前国内研究^[8-9],针对中药对肾功能衰竭患者血清钾离子浓度影响的相关研究大多数是基于中药煎剂钾离子浓度较高而提出,测定出中药单味或复方制剂中钾离子浓度含量较高,结合慢性肾功能衰竭患者到一定时期出现尿少,钾离子代谢功能紊乱的情况,钾离子不能有效从小便排出等因素,导致部分肾功能衰竭患者血清钾离子浓度升高,但临床研究方法多停留在描述性的总结,并且标准不统一,致使结论论证强度不高。而中药注射剂导致血钾升高的研究报告缺乏。此患者输注肾康注射液同时口服中药汤剂,所以不能排除口服中药汤剂以及患者自身疾病进展原因所致血钾升高可能,需要进一步的临床观察和病例积累。以上这些病情变化是否与使用肾康注射液相关还需要今后密切的观察。药物的不良反应一般与个体的体质相关,患者体质、性别、年龄、病理状态等不同,对药物作用的感受性不一致,从而产生对药物的不同反应。不良反应同

时与药物使用剂量不当、滴速过快、临床合并用药等相关,尤其是中药注射剂中某些物质进入机体后,可刺激机体产生相应的抗体,用药后容易发生变态反应。因此在治疗时,应注意中药注射液的配伍禁忌,掌握好药物用量,注意患者的特异性过敏体质,要求中药注射剂输注前后都应使用间隔液,降低因临床使用不当导致不良反应/事件发生的几率。中药注射剂都有用药疗程,当疗程结束时应及时停药,中药注射剂的使用要“中病即止”,随意加大中药注射剂的疗程可能造成不良后果^[10]。此次课题观察病例为317例,样本量有限,未发生不良反应。但临床医师在应用肾康注射液时,也应该加强用药安全意识,严密监测输液过程,一旦出现不良反应立即停药,采取相应治疗措施。

综上所述,对中药注射剂进行上市后安全性再评价,加强不良反应监测是保证患者用药安全的重要举措。天津市中医药研究院附属医院临床使用肾康注射液,基本按照说明书规定的适应症用药,用药剂量、用药途径、溶媒用量、滴速、用药天数等均符合要求。肾康注射液在临床使用中严格按照要求,无同一输液器同时并用其他药物注射剂的情况,从而避免了药物之间发生反应,大大降低了因临床使用不当导致的药品不良反应/事件的发生。天津市中医药研究院附属医院此次观察的全部48个批次的肾康注射液在317名患者用药和随访期间均未发生明显药品不良反应,提示多数慢性肾脏病第2、3、4期患者对肾康注射液耐受性良好,同时也显示肾

康注射液药品的质量稳定性良好。经肾康注射液治疗后好转病例占总观察人数83.28%,提示肾康注射液的临床疗效确切。

参考文献

- [1] Luo J. Thinking about the healthy development of traditional Chinese medicine injection [J]. *World Sci Tech*, 2010, 12(4): 497-501.
- [2] Kim E J Y, Chen Y, Huang J Q, *et al*. Evidence-based toxicity evaluation and scheduling of Chinese herbal medicines [J]. *J Ethnopharm*, 2013, 146(1): 40-61.
- [3] 屈建. 中药注射剂安全性的再评价 [J]. 中国执业药师, 2009, 6(5): 3-7.
- [4] 张冰, 吴嘉瑞. 关于中药注射剂安全性问题的思考 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(6): 14-18.
- [5] 田慧, 王瑞芳. 合理调控输注速度在临床中的重要性 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2544-2545.
- [6] 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局, 国家中医药管理局. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知 [EB/OL]. (2008-12-24) [2016-03-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/35302.html>
- [7] 宋琪. 我院10种常用静脉用中药注射液安全性分析 [J]. 中国药业, 2010, 19(12): 62-63.
- [8] 杨丽虹. 中药对慢性肾脏病3-5期(非透析)患者血钾影响的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [9] 胡杰慧, 肖嘉. 糖尿病肾病口服中药导致高血钾的抢救 [C]. 中华医学会肾脏病学分会2006年学术年会论文集. 厦门: 中华医学会肾脏病学分会, 2006: 2.
- [10] 黄叶宁. 临床中药注射剂的不良反应和使用注意 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1): 121-122.