

2012—2016年武汉科技大学附属孝感医院艾迪注射液上市后的安全性再评价

甄玲, 李璐, 刘吉羊, 唐晓霞, 陈建坤, 段曼

武汉科技大学附属孝感医院, 湖北 孝感 432000

摘要: **目的** 研究艾迪注射液上市后用药安全性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对武汉科技大学附属孝感医院 2012 年 1 月—2016 年 12 月使用艾迪注射液的住院患者的基本信息、用药信息及出现药物不良反应 (ADR) 的患者临床特征、ADR 发生时间、临床表现及转归进行详细纪录。**结果** 共纳入研究患者 2 173 例, 发生 ADR 41 例, ADR 发生率为 1.89%。艾迪注射液的 ADR 发生率与患者性别、溶媒种类、单次给药剂量均无显著相关性。ADR 发生率前 3 位的原患疾病分别为恶性淋巴瘤、血液病恶性肿瘤和鳞状上皮肿瘤, 艾迪注射液与中药注射剂、抗菌药物及增强免疫药物联合用药发生不良反应较多, 主要累及器官以皮肤及附件、中枢及神经系统和呼吸系统常见。多数 ADR 在首次用药 60 min 内出现, 所有不良反应给以相应对症干预措施后明显好转, 无加重或死亡患者。**结论** 临床中应严格按照艾迪注射液说明书中推荐的用法用量使用, 尽量避免与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫药物联用。同时, 建议厂家及时完善说明书。

关键词: 艾迪注射液; 上市后安全性; 不良反应; 联合用药

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)08-1579-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.043

Reevaluation of post-marketing safety of Aidi Injection in Xiaogan Hospital Affiliated of Wuhan University of Science and Technology from 2012 to 2016

ZHEN Ling, LI Lu, LIU Ji-yang, TANG Xiao-xia, CHEN Jian-kun, DUAN Man

Xiaogan Hospital Affiliated of Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the post-marketing safety of Aidi Injection, and in order to provide reference for clinical rational use of drugs. **Methods** The basic information and medication of inpatients, clinical features of patients with adverse drug reactions (ADR), occurrence time of ADR, clinical manifestation, and outcome were recorded. **Results** Total of 2 173 patients were included, and 41 cases of patients had ADR. The rate of ADR was 1.89 %. There was no significant correlation between ADR rate of Aidi Injection and patient's gender, solvent type, and administration dosage. Patients with malignant lymphoma, hematopathy malignant tumor, and squamous epithelial tumor had the first three ADR cases. Aidi Injection combined with other traditional Chinese medicine injection, antibacterial drugs and immune enhancing drugs were prone to ADR. ADR induced by Aidi Injection mainly were skin and accessories system, central nervous system, and respiratory system. Most ADR were occurred within 60 min after the first administration. All ADR were significantly improved after symptomatic intervention, no aggravation or death. **Conclusion** Aidi Injection should be used in accordance with drug instructions, and as far as possible not in combined with other traditional Chinese medicine injection, antibiotics drugs and immune enhancing drugs. Meanwhile suggest manufacturers promptly improve the drug instruction.

Key words: Aidi Injection; post-marketing safety; adverse reactions; drug combination

近年来, 国家相关部门逐渐推行中药注射剂上市后安全性再评价工作, 以了解中药注射剂不良反应发生率、临床表现及相关危险因素等, 帮助生产厂家及时更新药品说明书及指导合理用药, 避免不

良反应发生^[1]。艾迪注射液主要组成为斑蝥、人参、黄芪、刺五加^[2], 具有清热解毒、消瘀散结等功效, 广泛用于肝癌、肺癌等实体肿瘤的辅助治疗。肿瘤内科是武汉科技大学附属孝感医院重点科室, 每年

收稿日期: 2017-03-04

作者简介: 甄玲, 女, 本科, 中级职称, 研究方向为病案管理、医院药学、临床药学。Tel: 13677123220 E-mail: 1936381@qq.com

收住的肿瘤患者占总住院患者的 1/5 左右,抗肿瘤药物及其辅助治疗药物销量居全院药品销售排序的前列,其中艾迪注射液多年来稳居肿瘤辅助治疗药物首位。艾迪注射液说明书中不良反应项描述过于简单,目前多数有关艾迪注射液药物不良反应(ADR)的报道主要来自个案报道、文献分析等,由于样本量偏小、存在地域和时间的差异,使得研究结果说服力有限,因此对艾迪注射液上市后安全性进行再评价有助于该药的临床推广应用。本文采用注册登记式医院集中监测法,旨在对艾迪注射液的安全性进行再评价,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用医院集中监测方法,收集 2012 年 1 月—2016 年 12 月武汉科技大学附属孝感医院使用艾迪注射液的住院患者。

1.2 方法

采用前瞻性研究,对艾迪注射液的临床用药进行研究,根据研究目的自制《艾迪注射液安全性再评价表》,详细记录患者病历号、性别、年龄、过敏史、原患疾病、入院时间、出院时间、艾迪注射液单次用药剂量、溶媒种类及体积、用药天数等,对艾迪注射液引发的疑似 ADR 及时进行跟踪评估,并记录 ADR 发生时间、联合用药、临床表现、转归等。

1.3 ADR 评判标准

根据国家食品药品监督管理总局关于药品不良反应的评判标准^[3]: (1) 用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系; (2) 反应是否符合该药已知的不良反应类型; (3) 停药或减量后,反应是否消失或减轻; (4) 再次使用可疑药品是否再次出现同样反应/事件。前 4 个选项都选择“是”,则关联性评价应选“肯定”;前 4 个选项中有 3 个选择“是”,则关联性评价应选“很可能”;前 4 个选项中有 2 个选择“是”,则关联性评价应选“可能”。其中肯定、很可能、可能即为不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件分析,用百分率分析发生率;用构成比分析不良反应严重程度的相对构成,组间差异性比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般结果

共纳入 2 173 例患者,发生不良反应 41 例,发

生率为 1.89 %。

2.1.1 性别分布 2 173 例患者中,男 1 209 例,发生 25 例 ADR,发生率为 2.07%;女 964 例,发生 16 例 ADR,发生率为 1.66%,ADR 发生率与总 ADR 发生率比较差异无统计学意义,ADR 发生率与性别无关,见表 1。

表 1 艾迪注射液致 ADR 的患者性别相关分析

Table 1 Related analysis on patient's sex with ADR induced by Aidi Injection

性别	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
男	1 209	55.64	25	2.07
女	964	44.36	16	1.66
合计	2 173	100.00	41	1.89

2.1.2 年龄 2 173 名患者中,年龄最小为 25 岁,最大 81 岁,基本呈正态分布,年龄 ≥ 71 岁的患者 ADR 发生率最高,与总 ADR 发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 艾迪注射液致 ADR 的患者年龄分布相关分析

Table 2 Related analysis on patient's age with ADR induced by Aidi Injection

年龄/岁	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
<30	87	4.00	0	0.00
30~39	130	5.98	1	0.77
40~49	367	16.89	3	0.82
50~59	447	20.57	6	1.34
60~70	529	24.34	11	2.08
≥ 71	613	28.21	20	3.26*
合计	2 173	100.00	41	1.89

与 ADR 总发生率比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ADR total rate

2.1.3 过敏史 2 173 名患者中,483 例有过敏史,发生 17 例 ADR,发生率 3.52%,1 690 例无过敏史,发生 24 例 ADR,发生率为 1.42%,有过敏史的患者 ADR 发生率较大 ($P < 0.05$),见表 3。

2.2 原患疾病

艾迪注射液用药人数前 3 位的原患疾病分别为呼吸系统肿瘤,肝胆、胰腺系统肿瘤和血液病恶性肿瘤,构成比分别为 21.91%、19.10%、15.55%;ADR 发生率前 3 位的原患疾病分别为恶性淋巴瘤、

血液病恶性肿瘤和鳞状上皮肿瘤, 构成比分别为 2.85%、2.66%、2.56%。艾迪注射液的 ADR 发生率与原患疾病的肿瘤类型无关。见表 4。

表 3 艾迪注射液致 ADR 的患者过敏史相关分析

Table 3 Related analysis on patient's allergy history with ADR induced by Aidi Injection

过敏史	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
有	483	22.23	17	3.52*
无	1 690	77.77	24	1.42
合计	2 173	100.00	41	1.89

与 ADR 总发生率比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ADR total rate

表 4 艾迪注射液致 ADR 的患者原患疾病相关分析

Table 4 Related analysis on patient's original disease with ADR induced by Aidi Injection

原患疾病	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
呼吸系统肿瘤	476	21.91	7	1.47
肝胆、胰腺系统肿瘤	415	19.10	5	1.20
血液病恶性肿瘤	338	15.55	9	2.66
妇科肿瘤	309	14.22	6	1.94
肠道肿瘤	287	13.21	6	2.09
恶性淋巴瘤	175	8.05	5	2.85
鳞状上皮肿瘤	117	5.38	3	2.56
其他	56	2.58	0	0.00
合计	2 173	100.00	41	1.89

2.3 溶媒种类及用药剂量

艾迪注射液说明书指出, 成人 50~100 mL/次, 加入 0.9%氯化钠注射液或 5%、10%葡萄糖注射液 400~450 mL 中静脉滴注。艾迪注射液致 ADR 与溶媒种类及单次给药剂量相关结果见表 5、6。结果显示, 艾迪注射液致 ADR 发生率与溶媒种类及用药剂量均无显著相关性。

2.4 用药天数

艾迪注射液说明书指出, 与放、化疗合用及介入治疗时, 疗程一般为 10 d。41 例 ADR 中, 发生时间最短于首次用药 25 min, 最长发生于用药 9 d, 其中用药时间 ≤ 60 min 发生 ADR 例数最多, 为 14 例, 占 34.15%; 用药 8~10 d 发生 ADR 最少, 为 4 例, 占 9.76%, 见表 7。

表 5 艾迪注射液致 ADR 与溶媒种类相关性分析

Table 5 Related analysis on solvent type with ADR induced by Aidi Injection

溶媒种类	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
0.9%氯化钠注射液	787	36.22	19	2.41
5%葡萄糖注射液	954	43.90	15	1.57
10%葡萄糖注射液	432	19.88	7	1.62
合计	2 173	100.00	41	1.89

表 6 艾迪注射液致 ADR 与给药剂量相关分析

Table 6 Related analysis on does of drug with ADR induced by Aidi Injection

给药剂量/mL	患者人数		ADR 例数	
	例数/例	构成比/%	例数/例	发生率/%
50	257	11.83	2	0.78
60	346	15.92	5	1.45
70	674	31.02	13	1.93
80	426	19.60	10	2.35
90	287	13.21	7	2.44
100	183	8.42	4	2.19
合计	2 173	100.00	41	1.89

表 7 艾迪注射液致 ADR 发生时间分析

Table 7 Analysis on ADR occurrence time of Aidi Injection

ADR 发生时间	ADR 例数/例	构成比/%
≤ 60 min	14	34.15
1~2 d	10	24.39
2~5 d	8	19.51
5~8 d	5	12.20
8~10 d	4	9.76
合计	41	100.00

2.5 不良反应主要累及器官及主要临床表现

艾迪注射液致不良反应主要以皮肤及附件、中枢及神经系统和呼吸系统损害为主, 构成比分别为 31.71%、24.39%、14.63%。不良反应主要累及器官及主要临床表现见表 8。

2.6 联合用药

41 例均合并 1 种以上药物, 艾迪注射液与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫类药物联合用药发生 ADR 较多, 分别占总 ADR 例数的 24.94%、19.51%、17.07%。见表 9。

表 8 艾迪注射液致 ADR 主要累及器官及主要临床表现

Table 8 ADR main accumulation organ and major clinical manifestations of Aidi Injection

累及器官	ADR 例数/例	构成比/%	主要临床表现
皮肤及其附件	13	31.71	皮疹、斑疹、瘙痒、皮肤潮红、皮肤红肿、注射部位疼痛
中枢及神经系统	10	24.39	头晕、嗜睡、意识障碍、失眠、焦虑、乏力
呼吸系统	6	14.63	咳嗽、呼吸困难、胸闷
心血管系统	5	12.20	心悸、心率加快、血压升高、静脉疼痛
胃肠系统	3	7.32	恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、呃逆
全身性症状	1	2.44	过敏样反应、发热、畏寒
肝胆系统	1	2.44	谷丙转氨酶升高
其他	2	4.88	血小板减少、四肢疼痛

表 9 艾迪注射液致 ADR 与联合用药分析

Table 9 Analysis on ADR of Aidi Injection with combination

联合用药类别	ADR 例数/例	构成比/%
中药注射剂	10	24.39
抗菌药物	8	19.51
增强免疫类药物	7	17.07
呼吸系统药物	5	12.20
化疗药物	4	9.76
消化系统药物	3	7.32
电解质及营养药物	2	4.88
其他	2	4.88
合计	41	100.00

2.7 转归

一般 ADR 经停药后症状即消失或明显好转，严重 ADR 停药后并给以相应对症干预措施后明显好转，无加重或死亡患者。

3 讨论

本研究结果显示，艾迪注射液引发 ADR 发生率为 1.89%，小于文献报道的 5.6%、2.08%^[4-5]。艾迪注射液致 ADR 与患者性别、原患疾病、溶媒种类及单次给药剂量等均无显著相关性，但是有过敏史、年龄≥71 岁的患者 ADR 发生率较大($P<0.05$)，71 岁以上患者 ADR 发生率明显大于其他年龄段，这是因为老年患者机体免疫力下降，对药物的代谢和耐受力下降。艾迪注射液说明书推荐的溶媒种类有 0.9%氯化钠注射液和 5%、10%葡萄糖注射液，文献报道^[6]，艾迪注射液在 0.9%氯化钠注射液中 10 μm 以上微粒数略高于药典规定，因此建议首选 5%、10%葡萄糖注射液，当必须使用 0.9%氯化钠注射液

为溶媒时，使用配备精密过滤装置的输液器，相对高温进行配液、输液，以减少微粒产生的不良反应；文献报道^[7]，艾迪注射液输液配伍后容易产生泡沫，其中输液配制后放置 2~4 h 的液体澄清；吸光度和 pH 值波动范围小，微粒值相对趋于稳定，基本低于国家标准。大多数 ADR 发生于首次用药 30 min，这是因为不良反应以皮肤损害和头痛、头晕等不常见，这类不良反应多为速发反应，多集中于首次用药 30 min 内；另一方面，一旦发生不良反应，临床首选停止使用该药，后期观察不到该部分患者。文献报道，艾迪注射液引发不良反应可发生于首次用药过程、用药后和多次用药后，其中以首次用药过程中发生不良反应的较多^[8-9]。艾迪注射液与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫类药物联合用药发生 ADR 较多，提示尽量避免联合用药，如必须联合用药时，用生理盐水冲管或更换输液器。艾迪注射液致 ADR 以皮疹、斑疹、瘙痒、皮肤潮红、皮肤红肿、注射部位疼痛等皮肤及其附件损害常见，说明书指出，在艾迪注射液中同时加入地塞米松注射液 5~10 mg 可有效预防过敏反应；2%利多卡因 5 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静滴可有效预防药液中微量斑蝥素对注射部位的刺激性。

艾迪注射液说明书中，不良反应的描述为“偶有患者出现面红、荨麻疹、发热等反应，极个别患者有心悸、胸闷、恶心等反应。”，本研究发现的转氨酶升高、四肢疼痛、血小板下降及血尿等不良反应均未见描述。因此，建议生产厂家及时收集药物不良反应信息，完善药品说明书。

综上所述，临床中应严格按照艾迪注射液说明书中推荐的用法用量使用，尽量避免与中药注射剂、

抗菌药物和增强免疫力药物联用。同时, 建议厂家及时完善说明书。

参考文献

- [1] 张雯, 谢雁鸣, 宇文亚. 中药上市后再评价技术规范制定的必要性及其形成方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2943-2948.
- [2] 徐洁, 谢丽艳, 居文政, 等. 液相串联质谱同时测定艾迪注射液中 9 种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 566-570.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应的评判标准 [OL]. (2004-04-14) [2017-03-04]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10124.html>.
- [4] 王小燕, 林若飞, 宋敏. 我院 125 例艾迪注射液用药点评 [J]. 中国药房, 2016, 27(27): 3794-3797.
- [5] 胡黎川, 杨秀斐, 苏银法. 96 例肿瘤患者应用艾迪注射液的回溯性调查 [J]. 医药导报, 2012, 27(3): 383-385.
- [6] 林俊榜, 张秀华, 涂文婷, 等. 艾迪注射液在 0.9%氯化钠注射液中的稳定性研究 [J]. 中国药业, 2011, 20(1): 11-12.
- [7] 张小红, 程正平, 吕霞, 等. 输液配伍产生泡沫对中药注射剂稳定性的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(8): 11-14.
- [8] 赵晓娟. 艾迪注射液不良反应的文献分析 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(3): 315-317.
- [9] 孟菲, 董利娜. 基于文献报道的艾迪注射液不良反应分析 [J]. 中国药物经济学, 2015, 10(2): 148-149.