

2016—2020年咸阳市第一人民医院中药注射剂的药物警戒分析

朱琳, 梁乐*, 卢健, 何青青, 田娜妮, 李霄, 杨蕊, 白婷

咸阳市第一人民医院 药学部, 陕西 咸阳 712000

摘要:目的 分析咸阳市第一人民医院2016年1月—2020年12月中药注射剂有关的药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)发生的规律及特点, 完善并推进国家药物警戒工作。方法 采用Excel对2016年1月—2020年12月咸阳市第一人民医院上报的289例中药注射液所致ADR/ADE的患者性别、年龄、药品种类、累及系统/器官、主要临床表现、发生时间、关联性评价等信息进行归纳统计。结果 289例ADR/ADE中, 老年患者(年龄 ≥ 65 岁)及儿童(年龄 ≤ 14 岁)发生比例较高, 发生ADR/ADE的药品种类主要为活血类和补益类药物, 主要表现为皮肤及其附件损害, 发生时间集中在用药2h内; 严重ADR/ADE上报3例, 给予对症处理后患者均明显好转; 引发ADE的不合理用药共计67例, 其中以适应症不适宜占比最高。结论 应建立医疗机构内的药物警戒制度, 明确上报范围和职责, 加强中药注射剂ADR/ADE的监测力度, 提高用药安全性, 促进合理用药。

关键词: 中药注射剂; 药物警戒; 药品不良反应/事件; 活血类药物; 补益类药物

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)12-2661-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.037

Pharmacovigilance analysis of traditional Chinese medicine injection in the First People's Hospital of Xianyang from 2016 to 2020

ZHU Lin, LIANG Le, LU Jian, HE Qing-qing, TIAN Na-ni, LI Xiao, YANG Rui, BAI Ting

Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To analyze the regularity and characteristics of ADR/ADE related to traditional Chinese medicine injection in the First People's Hospital of Xianyang from January 2016 to December 2020, and improve and promote national pharmacovigilance work. **Methods** Using Excel, 289 cases of ADR/ADE caused by traditional Chinese medicine injection reported by The First People's Hospital of Xianyang from January 2016 to December 2020 were summarized and statistically analyzed, including gender, age, drug type, involved system/organ, main clinical manifestations, occurrence time, correlation evaluation and other information. **Results** Among 289 cases of ADR/ADE, elderly patients (age ≥ 65 years old) and children (age ≤ 14 years old) had a high proportion of ADR/ADE. The main types of ADR/ADE occurred were blood activating drugs and supplement drugs, mainly manifested as skin and accessory damage, and the occurrence time was concentrated within 2 hours of administration. 3 Cases of severe ADR/ADE were reported, and all patients improved significantly after symptomatic treatment. A total of 67 cases of irrational drug use caused ADE, among which unsuitable indications accounted for the highest proportion. **Conclusion** It is necessary to establish a pharmacovigilance system in medical institutions, clarify the reporting scope and responsibilities, and strengthen the ADR/ADE of traditional Chinese medicine injection.

Key words: Chinese medicine injection; pharmacovigilance; ADR/ADE; blood activating drugs; supplement drugs

2019年12月《中华人民共和国药品管理法》修订版正式发布, 要求加强药物的警戒管理, 对药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控

制^[1-2]。药品的上市前研究存在一定的局限性, 故在上市前所发现的ADR不足以预测上市后存在安全风险^[3]。近年来, 随着中药注射剂的广泛应用, 其所致的ADR报道逐渐增多, 中药注射剂的安全性

收稿日期: 2021-02-19

基金项目: 咸阳市重点研发计划科技专项项目(2020 新冠肺炎 04)

作者简介: 朱琳, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 179559277@qq.com

*通信作者: 梁乐, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 1623066884@qq.com

问题逐渐受到公众的重视^[4-5]。ADR 是指合格药品在用法用量下出现与用药目的无关的有害反应^[6]。然而,根据《中华人民共和国药品管理法》修订版,医疗机构中除却 ADR 仍有其他与用药有关的有害反应有待加强监测分析力度。咸阳市第一人民医院质量控制系统软件中上报的药品不良事件(adverse drug events, ADE),包含 ADR 及其他与药物有关的有害反应。为响应《中华人民共和国药品管理法》修订版中关于药物警戒的工作要求,提高中药注射剂临床应用的安全性,2020年咸阳市第一人民医院实行药物警戒工作,并坚持开展 ADR/ADE 监测分析工作。本研究对2016年1月—2020年12月上报的289例中药注射剂所致 ADR/ADE 报告进行回顾性分析,旨在探索医疗机构药物警戒工作的实施,发现潜在的用药安全问题,促进中药注射剂的合理使用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2020年12月上报至医院质量控制系统软件内的中药注射剂所致的 ADR/ADE,其中包含上报至国家药品不良反应监测中心的中药注射剂所致 ADR,共计289例。

1.2 研究方法

依据国家药品不良反应监测中心制定的《国家药品不良反应监测中心药品不良反应报告监测和工作手册》中的5条原则的关联性评价分析方法,将关联性评价分为“肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价”6个等级^[7]。依据原卫生部严重 ADR 的定义及标准评价其严重程度^[6],同时根据《中药注射剂临床使用基本原则》和药品说明书,分别从功能主治、用药剂量和溶媒浓度的选择、是

否与其他药配伍、与中药注射剂的联用、疗程等方面对用药合理性进行评价^[8]。

1.3 统计方法

采用 Excel 对所有 ADR/ADE 按照患者性别、年龄、药品种类、累及系统/器官、主要临床表现、发生时间、关联性评价等信息进行归纳统计。

2 结果

2.1 年龄及性别分布

289例 ADR/ADE 中,男性患者133例,女性患者156例,男女比例为1:1.17,女性略高于男性。年龄≥65岁者构成比最高,共102例(35.29%);其次为未成年患者(年龄≤14岁),共59例(20.42%),见表1。

表1 年龄及性别分布

Table 1 Distribution of age and sex in patients

年龄/岁	性别/例		n/例	构成比/%
	男	女		
≤14	31	28	59	20.42
15~18	11	12	23	7.96
19~44	19	30	49	16.96
45~64	25	31	56	19.38
≥65	47	55	102	35.29
合计	133	156	289	100.00

2.2 引发 ADR/ADE 的中药注射剂种类

根据国家中医药管理局下发的《中成药临床应用指导原则》中的分类方法^[9],对涉及药品进行分类,涉及5类,23个品种,其中活血类占比最高,占57.79%;其次为补益类,占17.99%,见表2。

2.3 ADR/ADE 累及系统/器官及主要临床表现

289例 ADR/ADE 涉及主要临床表现372例,其中皮肤及附件系统损害占比最高,占40.05%;其次为全身性损害,占19.62%,见表3。

表2 中药注射剂种类及例数

Table 2 Types of traditional Chinese medicine injection

类别	品种数	n/例	构成比/%	药品(例数)
活血类	11	167	57.79	舒血宁注射液(45)、丹红注射液(31)、谷红注射液(29)、疏血通注射液(19)、注射用血栓通(13)、注射用血栓通(10)、注射用丹参多酚酸盐(8)、银杏达莫注射液(5)、丹参川芎嗪注射液(4)、注射用灯盏花素(2)、苦碟子注射液(1)
补益类	4	52	17.99	生脉注射液(20)、参麦注射液(17)、参附注射液(10)、参芪扶正注射液(5)
清热类	3	48	16.61	喜炎平注射液(24)、痰热清注射液(17)、血必净注射液(7)
抗肿瘤类	4	14	4.84	复方苦参注射液(5)、康艾注射液(4)、康莱特注射液(3)、鸦胆子油注射液(2)
开窍剂	1	8	2.77	醒脑静注射液(8)
合计	23	289	100.00	

表3 ADR/ADE累及系统/器官及主要临床表现

Table 3 ADR/ADE involved organs/systems and main clinical manifestations

累及系统/器官	主要反应表现(例数)	n/例	构成比/%
皮肤及附件系统	皮疹(47)、瘙痒(37)、红疹(33)、荨麻疹(11)、皮肤红肿(7)、斑丘疹(4)、149 皮肤灼烧感(3)、面部潮红(3)、红斑(2)、颜面部水肿(1)、丘疹(1)	149	40.05
全身性	寒颤(39)、全身发冷(13)、发热(8)、出汗(5)、冷汗(4)、乏力(3)、过敏 性休克(1)	73	19.62
呼吸系统	胸闷(29)、气短(10)、呼吸困难(9)、喉头水肿(1)、气喘(1)、呼吸急促(1)	51	13.71
神经系统	头晕(12)、头痛(9)、头胀(6)、烦躁(5)、唇麻木(2)、口舌麻木(1)、震 颤(1)、眩晕(1)、眼前发黑(1)、神志不清(1)、晕厥(1)	40	10.75
循环系统	心慌(8)、心悸(5)、静脉炎(5)、局部麻木(2)、口唇发绀(1)、四肢麻痹(1)、 低血压(1)	23	6.18
消化系统	恶心(9)、呕吐(4)、干呕(2)、腹泻(1)、肝功能异常(1)、胃部不适(1)、 腹胀(1)、腹部不适(1)	20	5.38
其他部位	输注部位红肿(4)、输注部位疼痛(3)、穿刺部位沿血管走向发红(3)、穿刺部位沿 血管走向红疹(1)、接触性红肿(1)	12	3.23
视觉系统	眼部皮肤瘙痒(1)、眼部皮肤发红(1)、眼部红肿(1)、分泌物增多(1)	4	1.08
总计		372	100.00

2.4 ADR/ADE的发生时间分布

289例 ADR/ADE 中, 发生时间在患者用药10~30 min 者占比最高, 共96例, 占33.22%; 其次为30 min~2 h 者87例, 占30.10%, 见表4。

表4 ADR/ADE 发生时间分布

Table 4 Occurrence time distribution of ADR/ADE

发生时间	n/例	构成比/%
≤10min	19	6.57
10~30 min	96	33.22
30 min~2 h	87	30.10
2 h~1 d	75	25.95
1~7 d	9	3.11
>7 d	3	1.04
合计	289	100.00

2.5 严重程度、关联性评价及转归

289例 ADR/ADE 中, 痊愈97例, 好转189例, 总体预后良好, 严重 ADR/ADE 上报3例, 其中1例为过敏性休克, 1例为喉头水肿, 1例为发热, ADR/ADE 发生后, 均立即停药, 采取积极的救治措施, 给予对症处理, 经治疗患者均明显好转。ADR/ADE 的上报通过医院质量控制系统软件, 经过药师审核后, 对关联性评价进行修正, 故关联性评价结果较为明确, 见表5。

表5 ADR/ADE 的关联性评价及转归

Table 5 Correlation evaluation and outcome of ADR/ADE

关联性	转归/例				合计
	痊愈	好转	未好转	不详	
肯定	11	17	0	0	28
很可能	29	44	0	0	73
可能	50	119	2	1	172
可能无关	4	7	0	0	11
待评价	3	1	0	0	4
无法评价	0	1	0	0	1
总计	97	189	2	1	289

2.6 ADR/ADE 报告中的用药合理性

289例 ADR/ADE 中, 引发 ADE 的不合理用药共计67例, 其中以适应症不适宜占比最高, 共41例, 占61.19%, 见表6。

表6 引发 ADE 的不合理用药类型

Table 6 Types of irrational use of ADE

不合理用药类型	n/例	构成比/%
适应症不适宜	41	61.19
单次剂量偏高	11	16.42
溶媒剂量不适宜	6	8.96
存在配伍禁忌	6	8.96
重复给药	2	2.99
超说明书用药	1	1.49
合计	67	100

3 讨论

3.1 患者的一般情况分析

289 例 ADR/ADE 中, 男女性别比例未见明显差异, 年龄 ≥ 65 岁患者的构成比为 35.29%, 其次为年龄 ≤ 14 岁的未成年患者, 构成比为 20.42%。老年及未成年由于其生理功能的特殊性, 老年患者基础疾病较多, 部分患者肝肾功能损伤, 合并用药相对复杂, 少年儿童器官发育尚未完全, 对药物的代谢、排泄能力较弱, 故此类人群用药易存在潜在的用药安全问题^[10-12], 故应关注特殊人群用药。由于中药注射剂药品说明书中关于老年患者及少年儿童使用中特殊人群的用药数据有限, 且中药注射剂的有效成分复杂, 药理、毒理、配伍禁忌等方面研究缺乏^[13], 与其他药物合用时容易产生相互作用, 故特殊人群在使用中药注射剂时应谨慎, 严格把握适应症。

3.2 中药注射剂的种类分析

289 例 ADR/ADE 中, 活血类和补益类中药注射剂的构成比较高, 分别为 57.79%、17.99%, 活血类药物占比较高可能与老年患者占比较高有关, 年龄 ≥ 65 岁患者患心脑血管疾病比例相对较高, 如高血压、高血糖、高血脂、冠心病、脑梗死等多种疾病共存, 或存在多种并发症^[14]; 补益类药物占比偏高, 也可能与老年患者占比较高, 且身体机能持续下降有关^[15]。活血化瘀药行散力强, 易耗血动血, 老年患者及经期妇女等运用不当极易破气伤正^[16], 故与类似药理作用的药物联用时应密切监测, 谨慎评估。根据《国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)》有关中药监测情况^[17], 排名前 3 位的中成药类别依次是活血类、清热类、补益类, 这与本院监测类别排名前 3 位活血类、补益类、清热类的顺序略有不同, 故补益类药物仍应重点监测。咸阳市第一人民医院“一城四中心”的发展建设中包含咸阳市老年养护中心, 故老年患者人群较多, ADR/ADE 监测与评价工作中更应关注该类人群的用药安全问题, 继续完善药物警戒工作。

3.3 累及系统/器官及主要临床表现

289 例 ADR/ADE 累及皮肤及附件系统、全身性、呼吸系统、神经系统、循环系统、消化系统、其他部位、视觉系统, 共涉及主要临床表现 372 例, 以皮肤及附件系统损害占比最高, 其次为全身性损害。皮肤及附件系统损害容易在药物治疗过程中被发现, 故上报最为显著。全身性损害中, 以寒颤最

为常见, 考虑中药注射剂成分复杂, 其含有蛋白质、鞣质等成分容易引发 ADR, 在生产工艺中加入的助溶剂、稳定剂等也可能引发 ADR^[18]。全身性和呼吸系统损害中各包含 1 例严重 ADR/ADE, 过敏性休克及喉头水肿, 均及时采取有效救治措施, 患者明显好转。中药注射剂说明书中对其安全相关的信息的描述不够详尽, 临床参考应用时存在一定困惑和风险, 国家药品监督管理局为保障公众用药安全, 近年来多次对中药注射剂药品多个品种进行通报, 要求生产企业依据《药品注册管理办法》等有关规定, 按照说明书修订要求, 提出修订说明书的补充申请, 对其 ADR 注意事项等项进行修订。临床使用中药注射剂时应谨慎评估风险与获益, 严格遵照说明书, 合理安全用药。

3.4 发生时间分析

289 例 ADR/ADE 的发生时间主要集中在 2 h 内, 考虑在患者用药后的 2 h 内, 与医护对其进行相对严密的药学监护有关。临床药师查房及会诊时对临床进行宣教, 在药物治疗过程中须密切关注患者可能发生的 ADR, 同时叮嘱患者用药初始阶段自行关注有无出现患者可自行观察的 ADR, 如有任何不适, 及时告知临床医师和护士。故应继续做好临床药师与临床医护的良好协作工作, 对患者进行个体化的药学监护, 及时发现并处理 ADR/ADE。

3.5 合理用药分析

289 例 ADR/ADE 中, 其他与用药有关的有害反应共计 67 例, 主要为不合理用药, 问题包括: 适应症不适宜、单次剂量偏高、溶媒剂量不适宜、存在配伍禁忌、重复给药、超说明书用药, 如丹红注射液适应症为瘀血闭阻所致的胸痹及中风, 谷红注射液的适应症为心脑血管疾病, 而骨折术后改善微循环的患者使用该 2 种药物, 则属于适应症不适宜, 骨科医师均为西医职业资格, 并未对活血类中药注射剂改善微循环施以辨证, 未能参照说明书中的适应症给药; 舒血宁注射液单次剂量超过药品说明书推荐用量; 注射用血栓通的溶媒剂量不足, 则可能导致浓度过高; 生脉注射液的适应症为气阴两亏, 脉虚欲脱的心悸、气短等, 参麦注射液的适应症为气阴两虚, 该 2 种药物的组分均包含红参、麦冬, 且适应症接近, 故同时使用为重复给药; 血必净注射液严禁混合配伍, 与其他药物同瓶混合后输注存在配伍禁忌, 该药应谨慎联合用药, 在联合其他药物时, 须用 50 mL 0.9%氯化钠注射液间隔, 且《中

成药临床应用指导原则》中规定,中药注射剂应辨证用药,单独输注,严禁混合配伍,注意药物间相互作用(中、西药并用时尤其要注意避免因药物之间相互作用而可能引起的ADR),加强用药观察及中药ADR监测^[9]。由此可见,合理用药仍然应是药物警戒工作的持续关注重点。

4 结语

随着中药注射剂的发展和应用,其安全性问题被日益关注,作为临床药师,应协助临床医护加强患者的药学监护,严格把握适应症、用法用量;避免配伍禁忌;仔细询问患者既往过敏史及家族过敏史;用药全程监测潜在的ADR/ADE,用药后2h内密切观察用药反应;发生用药有关的有害反应时,发现异常立即停药,必要时采取积极救治措施;关注特殊人群用药安全,尤其是老年人、儿童、肝肾功异常等特殊人群;做好临床医护的培训和宣教;依据国家监测数据逐步开展药物警戒的主动监测工作。本研究针对国家新版《药品管理法》中有关药物警戒的内容进行回顾性分析,对发生的ADR进行分析之余,亦发现不合理用药依然是发生有害反应的重要因素,但因无相关记录追溯,本研究仍未纳入超说明书用药(循证依据充分的合理应用)、差错用药等引起的有害反应,提示应建立医疗机构内的药物警戒制度,明确上报范围和职责,以及管理要求,加强因超说明书用药、差错用药等方面引起有害反应的监测、记录、上报、分析,继续完善推进国家药物警戒工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家药监局关于学习宣传贯彻《中华人民共和国药品管理法》的通知: 国药监法(2019) 45号 [S/OL]. (2019-09-25) [2021-11-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2078/358623.html>.
- [2] 杨悦. 我国药物警戒制度实施与ICH药物警戒指导原则转化适用 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(2): 65-71.
- [3] Gurmesa L T, Dedefo M G. Factors affecting adverse drug reaction reporting of healthcare professionals and their knowledge, attitude, and practice towards ADR reporting in nekemte town, west Ethiopia [J]. *Biomed Res Int*, 2016: 5728462.

- [4] 雷素华. 中药注射剂不良反应发生的原因及防治策略 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(13): 115.
- [5] 孙世光. 中国已上市中药注射剂品种分析报告中药 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(5): 369-374.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法: 卫生部发(2010) 81号 [EB/OL]. (2011-05-04) [2021-11-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局药品评价中心. 国家药品不良反应监测中心药品不良反应报告监测和工作手册 [EB/OL]. [2013-04-26]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [8] 王胜伟. 某院中药注射剂使用情况调查分析 [J]. 中国药师, 2012, 15(3): 432-433.
- [9] 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知: 国中医药医政发(2010) 30号 [EB/OL]. [2018-03-24]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [10] 孙言才, 刘斌, 苏丹, 等. 12 249例药品不良反应报告中年龄分布的分析评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(1): 29-34.
- [11] 杨林勇, 刘新社, 萧伟, 等. 我国常见儿童药物不良反应及对策研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2743-2747.
- [12] 郑海岚, 陈佳, 楼伟建. 163例老年患者药品不良反应调查 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(5): 308-311.
- [13] 陈丽华, 朱江, 张吉菲, 等. 33例中成药不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(4): 109-111.
- [14] 张连军, 莫鸣, 吴桔, 等. 2016—2018年江苏省荣军医院活血化瘀类中药注射剂的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 358-362.
- [15] 乔逸, 恽艳琴, 徐焕春, 等. 2014—2015年西京医院192例中药成药不良反应报告分析 [J]. 现代中医药, 2016, 36(6): 100-102.
- [16] 赖剑锋, 张洁, 陈春枚. 131例活血化瘀类中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(1): 40-43.
- [17] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2019年) [R/OL]. [2021-11-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/376451.html>.
- [18] 李春花, 郑鹏, 李佳佳. 中药注射剂不良反应原因分析及临床合理应用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4053-4056.

[责任编辑 高源]