

2014—2017年六安市人民医院中药注射剂致不良反应分析

蒋俊杰, 王法财, 袁宏中, 常伟, 聂松柳, 沈炳香*

六安市人民医院 药学部, 安徽 六安 237005

摘要:目的 调查分析六安市人民医院中药注射剂致药品不良反应(ADR)发生的一般规律及特点,为临床中药注射剂合理用药提供参考。方法 主要对2014—2017年六安市人民医院收集上报国家药品不良反应监测系统上的104份中药注射剂ADR报告进行统计分析。结果 中药注射剂不良反应104例,其中男58例,女46例;其中50~59、60~69岁年龄段的ADR例数最多,占比均为23.08%;ADR发生在用药后10~30 min较多,占35.58%;中药注射剂引发不良反应的主要表现为皮肤损害和全身性症状,其中以皮肤损害比例最高,达57.69%,其次为全身性症状,占18.27%。较严重的药品不良反应有过敏性休克、呼吸困难、剥脱性皮炎等。造成中药注射剂不良反应构成比最高的为生脉注射液,占比为19.23%。结论 临床应加强中药注射剂ADR的监测与上报工作,减少和避免不良反应的重复发生,保障患者用药安全,促进合理用药。

关键词: 中药注射剂; 药品不良反应; 合理用药

中图分类号: R913 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2451-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.064

Analysis on adverse reactions of caused by traditional Chinese medicine injection in Lu'an People's Hospital from 2014 to 2017

JIANG Jun-jie, WANG Fa-cai, YUAN Hong-Zhong, CHANG Wei, NIE Song-liu, SHEN Bing-xiang

Department of Pharmacy, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, China

Abstract: Objective To and analyze the general patterns and characteristics of adverse drug reactions (ADR) caused by traditional Chinese medicine injections in the Lu'an People's Hospital, and to provide references for the rational use of traditional Chinese medicine injections. **Methods** 104 Cases of ADR reports on Chinese medicine injections in Lu'an People's Hospital from 2014 to 2017 to National ADR Monitoring Center were selected and analyzed. **Results** There were 104 cases of adverse reactions to traditional Chinese medicine injections, including 58 cases in males and 46 cases in females. The number of ADR cases was the highest in 50 — 59 and 60 — 69 age groups, accounting for 23.08% of the total. Most ADR occurred in 10 — 30 min after administration, accounting for 35.58%. The main manifestations of adverse reactions induced by Chinese medicine injections were skin lesions and systemic symptoms, with the highest proportion of skin lesions (57.69%), followed by systemic symptoms, accounting for 18.27%. The more serious adverse drug reactions were anaphylactic shock, dyspnea, and exfoliative dermatitis. The proportion of ADR caused by Chinese medicine injections was 19.23% of Shengmai Injection. **Conclusion** In clinical practice, the monitoring and reporting of ADR should be strengthened to reduce and avoid the recurrence of adverse reactions, ensure the safety of patients' medication and promote the rational use of drugs.

Key words: traditional Chinese medicine injections; adverse drug reactions; rational use of drugs

中药注射剂是以传统中医药知识为基础,利用现代科学技术,从单味中药或复方中药中提取有效成分经过复杂工艺处理制备而成的无菌注射制剂。中药注射剂相对于传统的散、汤、丸、膏等传统中药剂型具备不可替代的优点,但同时中药注射剂由

于其成分复杂多为复方制剂,加入抑菌剂、表面活性剂、不易提纯、受中药材质量及制备工艺影响较大,中药注射剂与大量注射剂配伍后不溶微粒增多等因素极易引起不良反应(ADR)^[1-2]。随着中药注射剂品种逐步增多,在临床广泛应用,关于其不良

收稿日期: 2018-06-08

作者简介: 蒋俊杰,男,临床药师,研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: 86757143@qq.com

*通信作者 沈炳香,女,主任中药师,研究方向为药事管理和临床药学。E-mail: sbx38545@163.com

反应也已屡见报道,中药注射剂使用安全性及合理用药问题日益重视。六安市人民医院是六安市最大的综合性三级甲等医院,也是皖西地区区域医疗中心,中药注射剂药物临床应用广泛。本研究对六安市人民医院 2014—2017 年上报至国家药品不良反应监测网数据平台中的中药注射剂药品不良反应报告进行统计和回顾性分析,旨在探究中药注射剂 ADR 发生的相关因素及其预防措施,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集六安市人民医院 2014 年 1 月—2017 年 12 月上报国家药品不良反应监测系统的中药注射剂药品不良反应 104 例。

1.2 方法

对 104 例药品不良反应中按照患者年龄及性别分布、引起 ADR 的药品种类、ADR 发生时间、累及器官及临床表现、ADR 的分级及预后进行总结分析。ADR 因果关系判断根据国家药品不良反应监测中心制订的标准进行^[3]。

2 结果

2.1 ADR 患者的年龄及性别分布

104 例 ADR 患者中,男 58 例,占 55.77%;女 46 例,占 44.23%,发生 ADR 患者人数男性略多于女性,患者年龄最小者为 7 个月,最大者为 86 岁。其中 50~59、60~69 岁的 ADR 例数最多,占比均为 23.08%,其次为 >70 岁的老年人。见表 1。

2.2 ADR 的相关性评价

根据国家 ADR 监测中心因果关系判断标准进行评价,肯定 68 例(65.38%),很可能 21 例(20.19%),可能 12 例(11.54%),怀疑 3 例(2.88%)。

2.3 ADR 发生时间分布

104 例 ADR 中,发生时间在患者用药 10~30 min 者 37 例,比例最高,达 35.58%,其次为 30 min~2 h 者 23 例,比例为 22.12%,见表 2。

2.4 ADR 涉及器官/系统分类及临床表现

104 例 ADR 中主要表现为皮肤及附件损害为主,有 60 例(占 57.69%),其次表现为全身性症状,有 19 例(占 18.27%),还涉及消化系统、心血管系统、呼吸系统、中枢神经系统损害等,其中还有药物引起过敏性休克 4 例,见表 3。

表 1 ADR 在不同年龄的分布

Table 1 Age distribution of ADR cases

年龄/岁	n/例	构成比/%
<20	8	7.69
20~29	9	8.65
30~39	6	5.77
40~49	14	13.46
50~59	24	23.08
60~69	24	23.08
>70	19	18.27
合计	104	100.00

表 2 ADR 的发生时间分布

Table 2 Time distribution of ADR

发生时间	n/例	构成比/%
≤10 min	8	7.69
10~30 min	37	35.58
30 min~2 h	23	22.12
2 h~1 d	11	10.57
1~7 d	19	18.27
>7 d	6	5.77
合计	104	100.00

表 3 ADR 累及器官/系统以及临床表现

Table 3 Organs and systems involved and clinical manifestations

累及的器官或系统	主要临床表现	n/例	构成比/%
皮肤及附件	皮疹瘙痒、红疹、荨麻疹、斑丘疹、过敏性皮炎、静脉炎、水泡、米粒状皮疹点状分布	60	57.69
消化系统	恶心、呕吐、腹痛腹泻、肝功能异常	6	5.77
全身症状	寒颤、发热、过敏样反应	19	18.27
心血管系统	心悸、胸闷	2	1.92
中枢及外周神经系统	头痛、头晕、烦躁、失眠	7	6.73
呼吸系统	呼吸困难、气喘促、胸闷	6	5.77
过敏性休克	血压下降、意识丧失	4	3.85
合计		104	100.00

2.5 引发 ADR 前 10 位的药品分布

中药注射剂 ADR 共涉及 17 个品种,发生 ADR 数量排名前 10 位的主要为治疗心脑血管疾病、粒细胞减少症、以及能提高肿瘤患者的免疫机能的中药注射剂辅助治疗药物。引发 ADR 排前 3 名的中药注射剂品种分别为生脉注射液、参麦注射液、注射用血栓通,见表 4。

表 4 引发 ADR 前 10 位的药品分布
Table 4 Top 10 drugs distribution of ADR

药品名称	n/例	构成比/%
生脉注射液	20	19.23
参麦注射液	18	17.31
注射用血栓通	13	9.62
痰热清注射液	10	8.65
注射用灯盏花素	10	6.73
参附注射液	6	5.77
舒血宁注射液	5	4.81
丹红注射液	5	4.81
血塞通注射液	4	3.85
艾迪注射液	3	3.85

2.6 ADR 的分级及预后

104 例中药注射剂 ADR 中,评价为严重不良反应病例上报的 12 例,其中过敏性休克 4 例,静脉炎、寒战发热等全身症状致住院时间延长 8 例。ADR 发生后,均及时停药,给予相应治疗,由于及时采取救治措施,均有积极的转归,未出现药物不良反应致死例、致病例,痊愈 87 例 (83.65%),好转 17 例 (16.35%)。

3 讨论

3.1 中药注射剂 ADR 和患者性别年龄的关系

中药注射剂 ADR 主要发生在 50~59、60~69 岁两个年龄,不良反应占比最高,均占 23.08%,男性人数略高于女性,这可能与本院这个年龄段的就诊患者人群最多有关;其次为 >70 岁的老年人。70 岁以上 ADR 发生率较高的原因为老年患者肝肾功能存在一定的退化和损伤,合并其他心脑血管疾病,提示老年患者是中药注射剂不良反应发生的高危人群,本院需加强对大于 70 岁以上年龄段人群的用药安全监护。本研究中,小于 20 岁的未成人人群中中药注射共发生 8 例,且品种分布分散,显示中药注射剂在本院未成人中应用率较高。老年人和儿童身

体机能相对较弱,免疫系统功能相对较差,故在中药注射剂给药后易出现不良反应^[4],尚春成等^[5]研究表明在我国 2011—2014 年不同年龄群体中,65 岁以上的老人及 14 岁以下的儿童药品不良反应/事件所占比例较高。

3.2 给药时间与中药注射剂 ADR 的相关性

该研究中的 104 例中药注射剂 ADR 的发生时间呈多样性,从首次给药后 10 min 以内到 7 d 后都有发生。但发生在 24 h 以内的共 79 例,占比 75.97%,说明中药注射剂致药品不良反应大多发生在用药初期,尤其在给药期间和给药 30 min~2 h。该研究中,中药注射剂 ADR 的发生时间与临床表现具有一定的相关性,如发热、呼吸困难、过敏性反应多发生在给药后 30 min,过敏性休克多发生在 10 min 以内,而腹痛、腹泻、肝功能异常、烦躁、失眠等发生在给药 24 h 后。建议在用药前医护人员应详细询问患者的过敏史,参照药品说明书过敏体质者慎用或禁用,特殊人群患者如高龄、儿童、肝肾功能异常等在用药治疗过程中注意缓慢滴注,在用药期间必须加强巡视次数,特别是在给药期间和给药 30 min~2 h 以内密切监测用药后的反应,如发现异常应立即停止用药并采取积极的救治措施,疑似不良反应并及时上报。

3.3 ADR 临床表现特点

104 例中药注射剂致 ADR 中,药品不良反应累及器官/系统表现以皮肤及其附件最多有 60 例,占总数 57.69%。其次为全身性症状 19 例,占总数 18.27%。与其他中药注射剂致不良反应报道临床表现排名基本一致^[6-7],但 2017 年国家药品不良反应监测年度报告(年度报告)公布的药品 ADR 累及器官/系统表现中前 3 位的分别为是皮肤及其附件损害、胃肠损害、全身性损害^[8]。104 例中药注射剂 ADR 中皮肤及其附件损害均占第 1 位,但占比明显高于全国 ADR 监测数据,说明中药注射剂皮肤及附件损害较多见,同时也可能与剂型相关,年度报告中中药注射剂不良反应报告按照给药途径分布,静脉注射给药占 54.0%,其他注射给药占 0.6%,而此次研究均为中药注射剂,无口服及其他给药方式。皮肤反应的临床表现容易观察和诊断,中药注射剂致皮肤及附件损害表现很多为药物疹,多与变态反应有关,表现红疹、荨麻疹、斑丘疹,大部分伴瘙痒症状。此研究中,中药注射剂致药品不良反应占第 2 位的是全身性反应,主要表现有寒战、发

热、发抖等,其中另有4例过敏性休克的发生,中药注射剂由于成分复杂,很多含有蛋白质、淀粉、鞣质、色素、挥发油、添加剂等致敏成分,多数大分子有机化合物同时具有免疫原性抗原,从而刺激了机体产生抗体或致敏淋巴细胞,导致过敏反应的发生^[9]。

3.4 不良反应与中药注射剂品种的关系

本次所调研的104例中药注射剂ADR中,中药注射剂品种主要集中在具有复脉固脱、益气养阴功效、活血祛瘀、通脉活络、提高患者免疫功能作用等品种。排名第1位的生脉注射液主要组分为红参、麦冬、五味子;排名第2位的参麦注射液主要组分为红参、麦冬,辅料为聚山梨酯80;主要组分均有红参和麦冬,其在临床应用指征上具有一定的相似性。红参中富含有人参皂苷,可有效增强人体的心肌收缩力,减少心脏负荷,增加心排血量,从而可有效改善心力衰竭患者的心肌缺血、缺氧的状态。另外,红参还具有增强SOD活性,减轻心肌再灌注损伤,增加心缩力度,抗心律失常以及保护血管内皮细胞等多重功效^[10]。麦冬可稳定心肌细胞膜,提高心肌细胞耐受缺氧的能力^[11]。同时麦冬还具有扩张外周血管的功效。前5个品种不良反应累计达71例次,合计占比68.27%,经统计排名靠前的中药类注射剂在医院药品用药数量也相对较大,说明中药注射剂致ADR发生具有集中多发性和普遍性的特点。

2014年国家食品药品监督管理总局(CFDA)公布中药注射剂ADR排名前5位的品种分别是清开灵注射液、参麦注射液、血塞通注射剂、血栓通注射剂和丹参注射液^[5]。本院2014—2017年排名前3位的为生脉注射液、参麦注射液、注射用血栓通,与CFDA公布品种具有一定的相似性。

综上所述,导致中药注射液致ADR发生的因素较多,中药注射剂的用药安全性问题需引起临床足够的重视,国家药品监督管理部门需重视对中药注射液的炮制、生产、流通等各个环节的质量管理。除却药品因素,患者的个体差异与不良反应发生呈正相关,中药注射剂致药品的不良反应与患者年龄有一定关系,高龄和儿童及肝肾功能损伤患者占比

较高。不同患者,药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄均有差异;过敏体质者极易出现不良反应。中药注射剂致ADR发生同时具有集中多发性和普遍性的特点。在中药注射剂的临床合理使用中,医师要遵照《中药注射剂临床使用基本原则》使用中药注射剂,能口服的就不静脉用药,避免联合应用中药注射剂,严格按照说明书用药,超说明书使用与联用中药注射剂同时是ADR的影响因素^[12]。

希望通过本研究对中药注射剂安全性问题的探讨,强调对中药注射剂安全性的认识,以加强中药注射剂合理用药管理。医疗机构需要提高临床医务人员的用药安全意识,加强中药注射剂ADR的监测与上报工作,减少和避免中药注射剂药品不良反应的重复发生,加强用药监护,确保中药注射液的合理使用。

参考文献

- [1] 黄 艺,何 文. 中药注射剂不良反应影响因素研究[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(7): 186-188.
- [2] 刘 洁,孟庆玲. 中药不良反应的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1365-1368.
- [3] 药品不良反应监测和管理办法[S]. 2011: 6-7.
- [4] 喻俊峰. 60例中药注射剂不良反应发生特点与一般规律分析[J]. 中国药业, 2017, 26(5): 86-88.
- [5] 尚春成,郭冬梅. 2011—2014年我国中药注射剂不良反应分析[J]. 现代药物与临床, 2015, (8): 1046-1050.
- [6] 李学庆,仇晓威,沈 婕,等. 2013—2015年上海市嘉定区中心医院中药注射剂不良反应分析[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 909-913.
- [7] 滕树忠. 湖南省湘西州2012—2015年度中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中医药导报, 2018, 24(2): 56-58.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 2017年国家药品不良反应监测年度报告[R]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2018.
- [9] 黄 恩,付 翔,王 瑾. 中药注射剂不良反应的成因及安全用药分析[J]. 中国药业, 2014, 23(24): 10-12.
- [10] 王海南. 人参皂苷药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(11): 1201-1206.
- [11] 蒋凤荣,张 旭,范 俊,等. 麦冬药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(2): 236-237.
- [12] 廖小娟,尹 桃,李逃明,等. 中药注射剂超说明书用药与不良反应的关系探讨[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 104-108.