

注射用益气复脉（冻干）在老年患者应用中的安全性

王丽莉¹, 诸葛欣¹, 吕欣²

1. 天津医科大学总医院 保健医疗部（老年医学科），天津 300052

2. 天津天士力之骄药业有限公司 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室，天津 300410

摘要：目的 探讨注射用益气复脉（冻干）在老年患者应用中的安全性。方法 回顾性分析天津医科大学总医院 2017 年 7 月—2017 年 12 月，106 例 80 岁及 80 岁以上应用注射用益气复脉（冻干）治疗的老年患者的临床资料。结果 106 例老年患者应用注射用益气复脉（冻干）治疗，治疗前、后药物对患者肝肾功能均无不良影响，且其余不良反应轻微。结论 老年患者应用注射用益气复脉（冻干）具有很好的安全性，且患者耐受性良好。

关键词：注射用益气复脉（冻干）；老年；安全性

中图分类号：R969 文献标志码：A 文章编号：1674-6376(2018)03-0422-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.012

Safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in elderly patients

WANG Lili¹, ZHUGE Xin¹, LÜ Xin²

1. Department of Geriatrics, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co.,Ltd, Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410,China

Abstract: Objective To detect the safety of Yiqifumai Lyophilized Injection (YQFM) in the elderly patients. **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical data of 106 elderly patients who were equal to or greater than 80 years old treated by YQFM in our department from July 2017 to December 2017. **Results** 106 elderly patients was treated by YQFM. Before and after treatment, YQFM had no adverse effects on liver and kidney function, and the other adverse reactions were slight. **Conclusions** YQFM used in the elderly patients had good safety and tolerance was well.

Key words: Yiqifumai Lyophilized Injection (YQFM); elderly; safety

注射用益气复脉（冻干）（天士力之骄药业有限公司）是一种中药制剂，其源自古方生脉散，主要药方组成是红参、麦冬与五味子，功能主治是益气复脉、养阴生津，具有活血化瘀作用。益气复脉方在慢性充血性心力衰竭、急性心肌梗死合并心衰、心律失常以及休克患者^[1-6]中均具有良好疗效。然而近年来，中药注射剂发生药品不良反应的报告逐年增加，存在较大的安全隐患^[7]。注射用益气复脉（冻干）的安全性研究不多，尤其是在老年这种特殊人群中的研究就更少见。本研究观察注射用益气复脉（冻干）在老年患者应用中的安全性。

1 对象

2017 年 7 月—2017 年 12 月天津医科大学总医

院共有符合纳入及排除标准 106 例 80 岁及以上老年患者应用注射用益气复脉（冻干）药物。其中男 85 例，女 21 例，年龄（86.51±4.10）岁（80~97 岁）。其中 73 例为冠心病心功能不全患者，16 例为冠心病心绞痛患者，13 例为心律失常患者，4 例为扩张性心肌病心功能不全患者。患者纳入标准：年龄大于等于 80 岁；能够配合做好治疗和各项检查。排除标准：合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病；合并严重心脏瓣膜疾病；对红参、麦冬或五味子过敏者。

2 方法

2.1 注射用益气复脉（冻干）应用方法和剂量

注射用益气复脉（冻干）粉针剂（天士力之骄

收稿日期：2018-01-17

基金项目：天津市自然科学基金项目（17JCTPJC54600）；天津市卫生局科技基金项目（2012KZ098）

第一作者：王丽莉（1977—），女，天津，副主任医师，博士，研究方向为老年心血管内科学。Tel: (022) 60363496 E-mail: babybest2010@163.com

药业有限公司生产,规格 0.65 g/支,批号:20160913、20170518、20170406、20170303) 2.6~5.2 g (4~8 支)加入 5%葡萄糖注射液或生理盐水 100~250 mL 稀释后静脉滴注,1 次/d,应用时间均为 14 d。

2.2 肝肾功能指标测定

药物治疗前、后分别采取空腹静脉血检测丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、肌酐 (Cr) 水平,检查均由本院生化实验室全自动生化仪完成。

2.3 药物肝脏安全性评价

肝功能损害程度的判断参照 WHO 药物性肝损害分级标准^[8],分为 (1) 轻度:肝功能指标仅 1 或 2 项轻度异常,治疗前肝功能正常者治疗中 ALT 介于 1.25~2.5 倍正常值上限,或 TBil 介于 1~1.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值介于 0.1~1.0 倍正常值上限。(2) 中度:肝功能指标介于轻度和重度之间,治疗前肝功能正常者治疗中 ALT 介于 2.6~5.0 倍正常值上限,或 TBil 介于 1.6~2.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值介于 1.0~2.0 倍正常值上限。(3) 重度:治疗前肝功能正常者治疗中 ALT>5 倍,或 TBil>2.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值>2 倍正常值上限。

2.4 其他不良反应评价

测定应用注射用益气复脉(冻干)前、后血肌酐 (Cr) 水平以评价其对肾功能的影响,同时根据药物说明书描述的药物不良反应对调查病例进行统计,记录患者在应用药物过程中出现的心悸、心前区不适、胸闷、头痛等可能不良反应的临床症状。

2.5 药物不良反应和注射用益气复脉(冻干)是否相关评定标准

(1) 肯定有关,即研究药物与不良事件之间有明显的因果关系,停药后不良事件减轻或消失,再用药后又再发生;(2) 很可能有关,即研究药物与不良反应之间有明显的因果关系,停药后不良事件减轻或消失,但未再用药;(3) 可能有关,即研究药物与不良事件之间有明显的因果关系,但停药后不良事件的反应不明确或无;(4) 可能无关,不良事件与研究药物仅有时间或暂时相关,但无研究药物与事件之间的因果关系;(5) 无关,即不良事件与研究药物无时间关系,或可能与其他药物并发疾病或环境有关。

2.6 药物不良反应严重程度评分标准^[9]

(1) 轻度:轻微药品不良反应,停药后好转,无需治疗;(2) 中度:造成患者短暂损害,无需住院或延长住院时间,需要治疗或干预,易恢复;(3) 重度:造成病人短暂损害需住院或延长住院治疗时间,或产生永久性损害或死亡。

2.7 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以百分比对数据进行描述。

3 结果

3.1 注射用益气复脉(冻干)肝脏、肾脏安全性评价

在注射用益气复脉(冻干)应用前,106 例患者均无肝肾功能异常。1 例冠心病、慢性心力衰竭患者应用注射用益气复脉(冻干)14 d 后 ALT 和 AST 升高,出现轻度肝功能损害,未停用药物,加用保肝药物治疗,1 周后 ALT、AST 均恢复正常,考虑该不良事件与原发病有关,与注射用益气复脉(冻干)无关。所有患者治疗后和治疗前相比血 ALT、AST、TBil、Cr 水平均无明显变化(表 1)。

表 1 药物治疗前后肝肾功能指标变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=106$)

Table 1 Changes of liver and kidney function before and after drug treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=106$)

时间	ALT/(mmol·L ⁻¹)	AST/(mmol·L ⁻¹)	TBil/(μmol·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)
治疗前	20.29±9.50	18.92±8.46	8.49±3.24	65.28±19.53
治疗后	19.05±9.80	20.90±11.47	9.20±3.67	62.85±18.82

3.2 除肝脏、肾脏外其他方面安全性评价

106 例接受注射用益气复脉(冻干)治疗的高龄老年患者中,其中 1 例(占 0.94%)出现轻度心悸、心前区不适症状,停用药物后症状缓解,考虑与药物应用很可能有关,为轻度药品不良反应。无皮疹、寒战、发热等不良事件发生。

4 讨论

药物不良反应是指合格药品在正常的用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应^[10]。随着年龄的增长,老年患者机体出现一系列衰老的病理生理变化,主要器官如肝、肾功能均不同程度减退,从而影响药物在体内的代谢过程,因此老年患者,尤

其是高龄老年患者用药不良反应发生率更高, 高龄老年患者用药安全更值得重视^[11-12]。

中药注射剂在研发技术、生产工艺及质量控制标准和手段上近年来有了不断提高, 中药注射用冻干粉制备工艺先进, 药物的稳定性和安全性大大增强, 是对传统中药注射剂的一种成功改良^[13]。注射用益气复脉(冻干)从投料到成品包装过程全部采用全自动化生产设备, 从原药材、中间体到药品成品均采用指纹图谱全程质量控制, 且生产过程中不添加任何防腐剂、助溶剂或稳定剂, 避免了由于添加剂导致的不良事件^[14-17]。因此注射用益气复脉(冻干)质量更可控, 安全性更高。

一项关于注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心力衰竭的多中心临床研究^[17]指出, 在1 134例受试者中, 有9例发生了10件不良事件, 不良事件的发生率为0.79%, 其中2例血压升高、1例面红出汗判断可能与试验药物有关, 其他均判断为与试验药物无关或可能无关, 医生判断可能与试验药物可能有关的不良事件的发生率为0.26%。马宁等^[18]通过检索中国期刊全文数据库等数据库, 对注射用益气复脉(冻干)的不良反应进行文献研究与分析, 显示注射用益气复脉(冻干)主要不良反应临床症状表现轻微, 大多能够痊愈, 且无严重不良事件报道。另外也有研究^[19]应用注射用益气复脉联合磷酸肌酸钠对老年慢性心衰患者心功能的疗效和安全性观察, 该研究患者年龄80~98岁, 平均85.6岁。研究结果显示注射用益气复脉联合磷酸肌酸钠对患者肝肾功能均无明显影响, 表明其对老年慢性心衰患者治疗是安全有效的。

本研究分析了106例高龄老年患者应用注射用益气复脉(冻干), 其中1例患者应用药物14 d后出现ALT、AST升高, 即轻度肝损害, 但考虑轻度肝损害的发生与原发病有关, 故未停用试验药物, 加用保肝药物治疗后ALT、AST后均恢复正常, 考虑轻度肝损害与注射用益气复脉(冻干)无关。注射用益气复脉(冻干)治疗前后患者TBil、Cr水平无明显变化, 故考虑试验药物对患者肝肾功能均无不良影响。且106例高龄老年患者中只出现1例轻度心悸、心前区不适症状, 考虑与试验药物很可能相关, 为轻度药品不良反应, 故注射用益气复脉(冻干)不良反应发生例数少, 症状反应轻微, 停用药物症状缓解明显, 研究结果和既往研究相似, 因此认为注射用益气复脉(冻干)在高龄患者应用中是

安全的, 且耐受性良好。

参考文献

- [1] 孙继红. 注射用益气复脉(冻干)治疗老年冠心病慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(6C): 114-115.
- [2] 刘涛, 陈丽. 益气复脉(冻干)针改善老年舒张性心功能不全的临床观察 [J]. 医学前沿, 2013(4): 82-84.
- [3] 张亚静, 张辉凯. 益气复脉注射液联合 rhBNP 治疗 AMI 合并 AHF 患者的临床观察 [J]. 中国中医杂志, 2016, 25(6): 1124-1126.
- [4] 李昊娟, 武乾, 石晓璐, 等. 益气复脉合剂抗心律失常作用机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 132-134.
- [5] 窦新宇, 冯晓敬. 注射用益气复脉(冻干)治疗房颤气阴两虚证的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 582-584.
- [6] 骆宁, 曹书华. 益气复脉注射液治疗气阴亏虚型休克患者的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 481-483.
- [7] 许多, 高小明, 贾淑娟, 等. 中药不良反应发生特点与规律研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 62.
- [8] WHO ART. Adverse Drug Reaction Terminology [M]. Geneva: WHO Collaborating Center for Drug International Monitoring, 1979.
- [9] 李利军, 胡晋红, 王卓, 等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用 [J]. 药学服务与研究, 2008, 8(1): 9-13.
- [10] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- [11] 龙丽萍, 于禄, 阳国平. 309例老年人严重药品不良反应报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 26-30.
- [12] 何瑜. 从药物代谢动力学谈老年人用药特点及其合理用药 [J]. 今日健康, 2016, 15(4): 279.
- [13] 陈怡, 罗顺德. 注射用中药冻干粉研究进展 [J]. 中国药师, 2003, 6(11): 743-745.
- [14] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [15] 何珊珊, 岳洪水, 宋丽丽, 等. 注射用益气复脉(冻干)HPLC指纹图谱研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 390-393.
- [16] 乔晓莉, 肖学风, 周大铮, 等. UPLC-MS/MS法同时测定注射用益气复脉(冻干)中13中成分 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3402-3407.
- [17] 孙兰军, 郑偕和, 郝长颖. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心力衰竭的多中心临床研究 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(17): 7-10.
- [18] 马宁, 侯雅竹, 王贤良, 等. 注射用益气复脉(冻干)不良反应文献研究与分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 10(2): 32-34.
- [19] 范瑞云, 宋艳霞, 张虹. 注射用益气复脉联合磷酸肌酸钠对老年心衰患者疗效及安全性观察 [J]. 医学信息, 2015, 28(18): 35.