

## 【 安全性评价 】

## 注射用益气复脉(冻干)临床安全性集中监测研究

曹红波<sup>1</sup>, 郝长颖<sup>2</sup>, 毕京峰<sup>3</sup>, 罗瑞芝<sup>2</sup>, 谢艾琳<sup>1</sup>, 谢伟<sup>1</sup>, 刘俊凯<sup>1</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津天士力集团, 天津 300410

3. 中国人民解放军总医院, 北京 100853

**摘要:** **目的** 考察注射用益气复脉(冻干)在临床广泛使用的安全性,进一步指导临床合理用药和完善说明书,并为企业制定风险管理计划提供依据。**方法** 采用前瞻性、大样本、多中心集中监测的方法,纳入自2016年5月—2017年6月,共计44家医疗机构10 767例使用注射用益气复脉(冻干)的住院患者进行监测。记录患者基本情况、用药情况和不良反应发生情况,并进行数据统计和分析。**结果** 本研究最终确定19例不良反应,发生率为0.176%;主要不良反应见于皮肤及其附属系统;其中不良反应组的滴注速度明显快于无不良反应组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );所有不良反应最终均消失。**结论** 注射用益气复脉(冻干)不良反应均属偶见,且不属于严重不良反应,临床应用相对安全,建议生产厂家应进行滴速方面的相关研究,进一步完善说明书信息、规范临床使用。

**关键词:** 注射用益气复脉(冻干);医院集中监测;上市后再评价;不良反应

中图分类号: R994.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0467-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.015

## Clinical safety monitoring study of Yiqi Fumai Lyophilized Injection

CAO Hongbo<sup>1</sup>, HAO Changying<sup>2</sup>, BI Jingfeng<sup>3</sup>, LUO Ruizhi<sup>2</sup>, XIE Ailin<sup>1</sup>, XIE Wei<sup>1</sup>, LIU Junkai<sup>1</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

**Abstract: Objective** To investigate the safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in clinical use, including the type, incidence and risk factors of adverse events/adverse reactions, and to further guide the clinical rational use of drugs and improve the instructions. It also provides the basis for enterprises to formulate risk management plans. **Methods** The prospective, large sample, multi-center centralized monitoring method was used to include 10 767 inpatients in 44 medical institutions from May 2016 to June 2017. Record the patient's basic condition, drug use, and adverse reactions, and conduct statistics and analysis. **Results** The total adverse reaction rate of Yiqi Fumai Lyophilized Injection was 0.176%, which was an occasional level, mainly found in the skin and its ancillary systems. **Conclusion** the adverse reaction of Yiqi Fumai Lyophilized Injection is rare, and the clinical application is relatively safe. It is recommended that the manufacturer should carry out the relevant research on the drop speed, further improve the instruction information and standardize the clinical use.

**Key words:** Yiqi Fumai Lyophilized Injection; centralized monitoring in hospital; reevaluation of post-market drugs; adverse reactions

注射用益气复脉(冻干)来源于经典名方“生脉散”<sup>[1]</sup>,由红参、麦冬、五味子3味药组成,是天津天士力之骄药业有限公司生产的中药粉针注射剂,具

有益气复脉、养阴生津的功效,主要应用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证、冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证,自2007年正式上市至

收稿日期: 2018-11-28

第一作者: 曹红波, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中医药临床研究与循证评价。E-mail: caohongboebm@foxmail.com

今,质量稳定、疗效确切,在医生、患者中得到广泛认同<sup>[2-3]</sup>。注射用益气复脉(冻干)的生产过程具有严格的质量控制,上市前的临床研究和基础研究为该药的有效性和安全性提供了可靠资料,然而,严格条件下的上市前研究有其固有的局限性,药品上市后在广泛人群使用的安全性和有效性缺乏系统的数据支撑,临床中也存在不良反应(ADR)的报道<sup>[4]</sup>,因此有必要开展上市后再评价。

2009年原国家食品药品监督管理局(SFDA)为进一步提高中药注射剂安全性,发布了“关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知”,启动了中药注射剂安全性再评价工作<sup>[5]</sup>。医院集中监测是药品不良反应自愿呈报系统的有益补充,针对上市后的药品进行加强监测,有利于发现药品未知的或非预期的ADR,并作为药品早期预警系统,可弥补上市前研究的局限性<sup>[6-7]</sup>。本研究基于前瞻性、大样本、多中心集中监测设计方法,对注射用益气复脉(冻干)上市后临床应用情况进行综合研究评价,以期进一步规范和指导临床合理用药、完善说明书,并为企业制定风险管理计划提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2016年5月—2017年6月共计44家医疗机构中使用注射用益气复脉(冻干)(天津天士力之骄药业有限公司生产,规格0.65 g/支,批号不受限制)的患者为研究对象,共监测10 767例。本研究对患者的特征,包括年龄、性别、疾病类型、病情等不作限制,排除有注射用益气复脉(冻干)过敏史人群。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 总体设计** 本研究采用前瞻性、大样本、多中心集中临床监测。

**1.2.2 监测项目** 用药期间,药品使用情况、患者信息均需详细记录,包括:药品名称、生产批次、用药起止时间、疗程、合并用药、治疗方案的变更、患者基础疾病、嗜好等信息;患者、家属或医护人员报告的任何不良事件(ADE)均须记录,包括ADE特征、发生时间、消失时间、处理措施及转归等信息。ADE相关信息由临床观察员记录到安全性监测病例报告表(CRF)中。ADE和用药的关系,ADE是否属于ADR,最终需要经专家评估委员会判定。

**1.2.3 医学伦理与注册** 本研究监测方案通过了天津中医药大学伦理委员会,伦理批准号为TJUTCM-EC20160002,方案在中国临床试验注册

中心注册,注册号为ChiCTR-OPC-17012568。

**1.2.4 研究流程** 研究者根据患者病情制定确切治疗方案,将需要使用注射用益气复脉(冻干)者纳入监测范围,用药过程中需按照注射用益气复脉(冻干)使用说明书用法用量应用药物,以防止因不合理应用导致的ADE发生。药师或护士为第三方监测者,自被监测者用药开始即进入患者监测阶段,并记录在原始病案中,最后将患者相关信息,医师医嘱准确、完整地记录在“注射用益气复脉(冻干)粉针临床安全性集中监测简表(信息采集表)”中;如出现ADE,应针对症状予以医学处理,并详细填写“注射用益气复脉(冻干)粉针临床安全性集中监测详表(事件记录表)”。如出现过敏反应、类过敏反应及严重ADR,应留取被监测者血样,以备统一分析。治疗结束后1周内,临床观察员对被监测者随访,将随访期间出现的ADE进行记录并分析,详细填写CRF表。

**1.2.5 安全性评价指标** 为了解注射用益气复脉(冻干)粉针临床应用的真实世界情况,本研究选取了以下评价指标:ADE/ADR发生率、ADR类型、ADR严重程度、转归、ADR危险因素(如给药频次、滴速、种族、疾病类型、年龄等)等。

**1.2.6 质量控制** 设立项目办公室及各级组织机构,采用“一级”分中心参加单位检查,“二级”监督员定期监察,“三级”项目质量控制办公室委派稽查员抽查的三级质控体系,进行数据质量控制<sup>[8]</sup>。

**1.2.7 数据管理** 本研究数据采集使用纸质病例报告表(CRF)方式。采用双录入的形式,安排专人负责将CRF数据录入提前设计好的电子数据库。医学数据管理人员参照ICH国际医学用语词典(MedDRA)将医学事件名称修订为标准术语,与临床研究者核实,核对无误后锁定数据库。

**1.2.8 统计分析** 所有假设检验水准( $\alpha$ )均为0.05。统计分析均基于SAS9.1.3完成,采取双侧检验。计量资料用均数(mean)、标准差(std)、中位数(median)、最大值(max)、最小值(min)、四分位数(p25, p75)表示;分类资料用百分率表示,应用卡方检验进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 一般人口学资料

本监测涉及44家单位,共调查10 767例使用注射用益气复脉(冻干)患者,收回CRF共10 767份。其中男性5 788例,占53.76%,女性4 979例,占46.24%;汉族人数为10 390例,少数民族377例,以

汉族为主占96.50%，吸烟患者为3 119例，占28.97%，饮酒患者为2 011例，占18.68%；药物依赖17例，占0.16%；诊断为气阴两虚的患者为8 994例，占83.53%；有人参和五味子过敏史各两例，各占0.02%，无麦冬过敏。平均年龄64岁，最小12岁，最大99岁。

## 2.2 病证情况分析

本次研究的患者绝大部分治疗疾病为心血管疾病，其中有48.57%患者的治疗疾病为冠心病，基本符合药品说明书。但益气复脉(冻干)在实际临床使用中少量存在超说明书使用的情况，如内分泌及代谢疾病(糖尿病、甲状腺病、血脂紊乱)、呼吸系统、消化系统及泌尿系统疾病，以及血液病、中毒、脑外伤、风湿、休克、癫痫、感染等疾病，占研究例数的9.43%；统计患者主要疾病情况，结果见表1。

表1 疾病分布及药物使用情况

Table 1 Distribution of diseases and drug use

主要诊断	n/例	构成比/%	是否与说明书相符
冠心病	7 481	69.47	是
心肌病	790	7.34	是
器质性心脏病	631	5.86	是
血管病	432	4.01	是
高血压	419	3.89	是
呼吸系统	246	2.28	否
泌尿系统	196	1.82	否
消化系统	186	1.73	否
内分泌及代谢疾病	144	1.34	否
功能性心脏病	143	1.33	是
血液系统	70	0.65	否
中毒	11	0.10	否
休克	6	0.06	否
脑外伤	4	0.04	否
风湿性疾病	2	0.02	否
癫痫	2	0.02	否
神经功能	1	0.01	否
热病	1	0.01	否
精神病	1	0.01	否
感染	1	0.01	否

## 2.3 给药情况分析

首次使用注射用益气复脉(冻干)者7 971例，占74.03%；6 133例患者以0.9%生理盐水为溶媒，占56.96%；4 581例患者以5%葡萄糖为溶媒，占42.55%，有29例患者以果糖或木糖醇为溶媒或中途

更换溶媒，23例患者以10%的葡萄糖为溶媒，1例患者使用注射用水，没有按说明书的患者共计53例，占0.49%；给药剂量最少1支，最多10支，平均(6±1)支；用药频次，以1次/d为主，占总数的99.77%。用药疗程，最短1 d，最长55 d，平均(9±3)d；滴注速度最慢10滴/min，最快80滴/min，平均(36±10)滴/min；静脉滴注速度超过40滴/min的占总人数的53.35%，滴速情况统计见表2。

表2 静滴速度

Table 2 Velocity of intravenous drip

静滴速度/(滴·min <sup>-1</sup> )	频数/例	占比/%
<20	84	0.78
20~39	4 939	45.87
40~59	5 254	48.80
≥60	490	4.55
total	1 0767	100.00

## 2.4 安全性分析

**2.4.1 ADE及ADR主要症状体征** 本研究共监测到126例338次ADE，ADE的临床表现信息见表3。经临床医生-药学专家-循证医学专家三级评判后，最终确定19例为注射用益气复脉(冻干)的ADR，ADR的发生率为0.176%，根据国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的标准，属于偶见。19例ADR中报告了13类不良反应，其中以瘙痒报告最多，达11次，其次为皮疹和心律加快各5次，恶心、呼吸困难和心悸各4次、多汗、乏力、头晕和血压升高各3次，呼吸急促、局部红肿、怕冷和血压降低各2次，其他如潮红、发热、寒战、静脉炎、局部疼痛、呕吐、皮肤肿胀、头痛、胃痛、胸闷、胸痛各1次，具体见表4。

**2.4.2 ADR患者一般资料** 19例ADR患者中，男8例，女11例，以汉族为主，年龄均发生在45岁以上人群，具体见表5。原患疾病最多为冠状动脉粥样硬化性心脏病，具体见表6。

**2.4.3 不同滴注速度ADR分布** 19例发生ADR的患者滴注速度以40~59滴/min为主，滴注速度与ADR的发生有关联性，当滴速超过40滴/min，则发生ADR的风险显著增加，详情见表7。

**2.4.4 ADR联合用药情况** 19例ADR病例中16例有合并用药，一共合用药物26种40次，心血管系统药物为主，占65%，合用最多为阿司匹林有6人，其次为盐酸曲美他嗪片和阿托伐他汀，各有3人。合用西药20种，合用中药6种，由于本研究中ADR报告较少，未发现与ADR相关的合并用药规律。

表3 ADE分类统计信息

Table 3 ADE Classification Statistics

涉及器官及系统	例次	构成比/%	临床表现(例次)
皮肤及其附件损害	125	36.98	瘙痒(63)、皮疹(27)、局部红肿(12)、局部疼痛(8)、多汗(7)、荨麻疹(5)、红斑(1)、皮肤肿胀(1)、肢体疼痛(1)
心血管系统一般损害	71	21.01	心率加快(32)、血压升高(23)、心悸(10)、血压降低(6)
全身性损害	38	11.24	胸闷(10)、乏力(9)、发热(5)、胸痛(4)、怕冷(3)、寒战(3)、低血糖(3)、震颤(1)
胃肠系统损害	35	10.36	恶心(27)、呕吐(4)、胃痛(2)、腹胀(2)
呼吸系统损害	21	6.21	呼吸困难(16)、呼吸急促(2)、紫绀(1)、咽喉水肿(1)、咳嗽(1)
中枢及神经系统损害	35	10.36	头晕(22)、头痛(8)、嗜睡(5)
心外血管损害	13	3.85	潮红(8)、静脉炎(3)、血管性水肿(2)
合计	338	100.00	

表4 ADR主要症状发生频率

Table 4 Frequency of main symptoms of ADR

ADR	发生频次	发生率/%
瘙痒	11	10.20
皮疹	5	4.60
心率加快	5	4.60
恶心	4	3.70
呼吸困难	4	3.70
心悸	4	3.70
多汗	3	2.80
乏力	3	2.80
头晕	3	2.80
血压升高	3	2.80
呼吸急促	2	1.90
局部红肿	2	1.90
怕冷	2	1.90
血压降低	2	1.90
潮红	1	0.90
发热	1	0.90
寒战	1	0.90
静脉炎	1	0.90
局部疼痛	1	0.90
呕吐	1	0.90
皮肤肿胀	1	0.90
头痛	1	0.90
胃痛	1	0.90
胸闷	1	0.90
胸痛	1	0.90

**2.4.5 ADR其他相关影响因素** 分析了17种注射用益气复脉(冻干)ADR发生的危险因素,包括患者性别、年龄、过敏史、是否首次用药、日剂量、疗程及滴注速度等。其中ADR组的疗程短于无ADR组,有统计学差异( $P<0.05$ ),主要由于所有ADE均进

表5 19例ADR患者的人口学特征

Table 5 Demographic characteristics of 19 ADR patients

参数	类别	n/例	占比/%
性别	男	8	42.11
	女	11	57.89
民族	汉族	18	94.74
	其他	1	5.26
年龄	<45	0	0.00
	45~59	7	36.84
	60~69	6	31.58
	≥70	6	31.58

表6 ADR患者原患疾病分布

Table 6 Distribution of primary diseases in ADR patients

原患疾病	n/例	占比/%
冠状动脉粥样硬化性心脏病	7	36.84
急性冠脉综合征	3	15.79
原发性高血压	2	10.53
扩张型心肌病	1	5.26
稳定型心绞痛	1	5.26
无症状性心肌缺血	1	5.26
窦性心动过缓	1	5.26
动脉粥样硬化	1	5.26
慢性心力衰竭	1	5.26
肺部感染性疾病	1	5.26

行了停药处理。ADR组的滴注速度明显较无ADR组要快,有统计学差异( $P<0.05$ ),提示滴注速度可能是ADR的原因之一,具体见表8。

**2.4.6 ADR处理及转归** 19例患者所报告的65次不良反应均为轻度,其中12例采取了相关医学措施,7例未采取措施;有8名患者因不良事件而停药;所有不良反应最终均消失,均不属于严重不良反应。

表7 ADR不同滴注速度分布

Table 7 Distribution of different drip velocities in ADR

静滴速度/(滴·min <sup>-1</sup> )	频数/例	占比/%
<20	0	0.00
20~39	3	15.79
40~59	14	73.68
≥60	2	10.53
合计	19	100.00

表8 疗程、静滴速度与ADR的关系

Table 8 Relationship between course of treatment, intravenous drip speed and ADR

组别	n/例	疗程/d	滴注速度/(滴·min <sup>-1</sup> )
无ADR	10 748	5.37±3.09	36.47±9.62
ADR	19	8.93±3.3 <sup>*</sup>	42.89±8.55 <sup>*</sup>

与无ADR组比较:<sup>\*</sup>P<0.05

<sup>\*</sup>P<0.05 vs ADR-free group

### 3 讨论

中药注射剂是中药新剂型,是中药现代化的标志性成果之一,生物利用度高、起效快,是目前临床疾病治疗的重要手段。随着我国中药注射剂的广泛使用,不良事件逐渐增多,其安全性问题逐渐凸显。尤其是在药品上市后,适用范围增大,用药者年龄、体质、遗传、饮食习惯、生活环境等方面差异很大,多种疾病并存,联合用药复杂,药物的反应也千差万别<sup>[9-10]</sup>。

本次注射用益气复脉(冻干)医院集中监测研究属于前瞻性、多中心“真实世界”观察性研究,共监测临床使用注射用益气复脉(冻干)患者10 767例,发现ADE 126例,ADE的发生率为1.17%。经临床医生及第三方ADR评价小组综合评判确定与药物相关的ADR为19例,总体ADR发生率为0.176%,属偶见。本次研究中发现的ADR中,皮疹为罕见ADR,与说明书中描述“本品罕见皮疹”结论一致。与说明书比较新发现的ADR有20种,表现为瘙痒、多汗、局部疼痛、心率加快、心悸、血压升高、血压降低、乏力、怕冷、胸闷、胸痛、恶心、呕吐、胃痛、呼吸困难、呼吸急促、头晕、头痛、潮红、静

脉炎。

注射用益气复脉(冻干)使用人群虽然以45岁以上的中老年患者为主,但各年龄段间发生率无显著差异,提示年龄不是ADR发生的危险因素。统计显示,注射用益气复脉(冻干)发生ADR的主要危险因素与滴注速度有关,当滴速超过40滴/min,则发生ADR的风险显著增加。个别病例因出现ADR后,采取减慢滴速的处理措施,ADR得到缓解,提示滴速过快为危险因素之一。虽然本次研究例数超过1万例,但与实际真实世界的临床集中监测例数还存在一定的差距,期待在今后的研究中,能进一步加大临床监测的例数,有利于得到更准确的临床ADR的发生率。

### 参考文献

- [1] 冷方南. 中国基本中成药: 大内科系统用药 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [2] 周焱焱, 焦燕婷, 王彦帅, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分的上PLC-Q-TOF/MS分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- [3] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [4] 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, 24(10): 1197-1200.
- [5] 颜敏. 中药注射剂安全性再评价工作进展 [J]. 中国食品药品监管, 2012(6): 62.
- [6] 廖星, 谢雁鸣, 王连心, 等. 中成药上市后临床安全性医院集中监测报告规范的建议[J/OL]. 中国中西医结合杂志. [2018-12-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20180627.1533.006.html>.
- [7] 曹红波, 张俊华, 翟静波, 等. 中药注射剂安全性医院集中监测研究的标准化建设 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(12): 2093-2096.
- [8] 姜俊杰, 谢雁鸣. 中药注射剂医院集中监测质量控制方案的优化 [J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1506-1508.
- [9] 沈斌, 周月红. 127例中药注射剂不良反应分析及原因探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 428-431.
- [10] 张勇, 周燕. 新形势下中药注射剂存在的问题及对策 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018(9): 1176-1178.