

生脉注射剂不良反应分析及原因探索

杨亚南^{1,2}, 高卫真^{1*}, 柳钢², 徐姝³

1. 天津医科大学 药理学教研室, 天津 300070

2. 天津市泰达医院, 天津 300457

3. 天津市第五中心医院, 天津 300450

摘要: 对万方数据库、中国知网数据库及维普数据库所收录的 1992—2012 年的文献进行检索, 对报道的生脉注射剂的不良反应 (ADR) 病例进行分类统计分析, 分析生脉注射剂 ADR 的临床特点和发生, 为其临床合理使用与安全警戒提供参考。涉及生脉注射剂的 ADR 病例共计 1 216 例, 患者性别比为 1:1.01, 35~65 岁年龄段发生生脉注射剂 ADR 最多, 有个人/家族过敏史的患者较易发生 ADR。生脉注射剂 ADR 主要是在用药 1 h 以内发生, 且累及系统-器官以全身性损害、皮肤及其附件损害为最高, 主要表现为发热、过敏性休克、皮疹等。生脉注射剂发生 ADR 时, 多存在配伍其他药品的情况。生脉注射剂 ADR 的发生与患者个体因素、药品成分及制剂因素、给药速度及药品配伍因素有关, 通过详细了解患者基本情况、控制给药速度、避免合并用药, 可以减少生脉注射剂 ADR 的发生。

关键词: 生脉注射剂; 中药注射剂; 不良反应; 配伍; 个体因素

中图分类号: R285.63

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)09-1349-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.09.028

Analysis and reason exploration on adverse drug reactions of Shengmai Injection

YANG Ya-nan^{1,2}, GAO Wei-zhen¹, LIU Gang², XU Shu³

1. Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

3. Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Key words: Shengmai Injection; Chinese materia medica injection; adverse drug reaction; compatibility; individual factors

生脉注射剂是由红参、麦冬、五味子 3 种中药组成, 经提取制成的制剂, 具有益气养阴、复脉固脱的功效, 用于气阴两亏、脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝等证候者。其广泛用于冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、休克、病毒性心肌炎、急性心肌梗死、脑梗死、脑出血、新生儿缺氧缺血性脑病、肿瘤、各类中毒、糖尿病等疾病的治疗及辅助治疗^[1]。随着该药在临床的广泛应用, 引起的药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 也在逐渐增加。本文通过检索有关生脉注射剂 ADR 的文献, 并对其进行整理和分析, 以期探索其发生 ADR 的主要原因, 为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

资料来源于 1992—2012 年万方数据库、中国知

网数据库及维普数据库等发表的文献, 共收集国内公开发表的有关生脉注射剂 ADR 的文献 312 篇, 涉及医药期刊 286 种。其中数据较完整, 可纳入分析的报道共计 21 篇^[2-22], 涉及生脉注射剂的 ADR 共计 1 216 例。

1.2 方法

将所查阅到的生脉注射剂 ADR 相关文献资料采集相关信息, 列表分析。对患者的性别、年龄、过敏史、给药途径、出现 ADR 的时间、临床表现及合并用药种类等进行统计并整理、汇总。

2 结果

2.1 一般情况

1 216 例发生 ADR 的患者中, 男性 535 例 (44.00%), 女性 538 例 (44.24%), 性别不详者 143 例 (11.76%)。年龄最小为 1 岁, 最大为 87 岁。56

收稿日期: 2013-12-21

作者简介: 杨亚南 (1983—), 男, 天津人, 主管药师, 硕士在读, 研究方向为临床药学。Tel: (022)65203323 E-mail: yang_eric@163.com

*通信作者 高卫真, 女, 教授, 硕士生导师。E-mail: weizhengao33@163.com

例患者(4.61%)有个人/家族过敏史, 1例无过敏史, 情况不详。不同年龄段患者性别构成情况见表1。

表1 生脉注射剂 ADR 患者年龄与性别构成情况

Table 1 Age and gender composition of patients with ADR caused by Shengmai Injection

年龄 / 岁	男性 / 例	构成比 / %	女性 / 例	构成比 / %	性别不详 / 例	构成比 / %	合计 / 例	构成比 / %
0~6	13	1.07	9	0.74	0	0.00	22	1.81
7~17	24	1.97	21	1.73	0	0.00	45	3.70
18~34	36	2.96	61	5.02	0	0.00	97	7.98
35~65	264	21.71	271	22.29	0	0.00	535	44.00
66 以上	198	16.28	176	14.47	0	0.00	374	30.76
不详	0	0.00	0	0.00	143	11.76	143	11.76
合计	535	44.00	538	44.24	143	11.76	1 216	100.00

2.2 发生 ADR 的时间

ADR 发生时间有确切记录的有 694 例, 其中 544 例发生在 1 h 以内 (占 44.74%)。结果见表 2。

2.3 ADR 累及系统-器官及主要临床表现

按照《WHO 药品不良反应术语集》^[23]的分类将生脉注射剂的 ADR 按照累及系统-器官统计, 并按其发生例数排序, 主要为全身性损害、皮肤及其

表2 生脉注射剂 ADR 发生时间

Table 2 Occurrence time of ADR of Shengmai Injection

ADR 发生时间 / h	例数	构成比 / %
<1	544	44.74
1~24	115	9.46
>24	35	2.88
不详	522	42.93
合计	1 216	100.00

表3 生脉注射剂 ADR 累及系统-器官及临床表现

Table 3 ADR involving systems-organs of Shengmai Injection and its clinical manifestations

ADR 累及系统-器官	例次	构成比 / %	ADR 临床表现
全身性损害	474	37.86	发热, 寒战, 过敏性休克, 过敏样反应
皮肤及其附件损害	268	21.41	皮疹, 瘙痒, 荨麻疹
胃肠系统损害	123	9.82	恶心, 呕吐, 腹泻, 口干
心血管系统一般损害	113	9.03	高血压, 心力衰竭
中枢及外周神经系统损害	74	5.91	头痛, 头晕, 抽搐, 四肢麻痹
心率及心律失常	70	5.59	心悸, 心律失常, 心动过速
呼吸系统损害	63	5.03	呼吸困难, 咳嗽, 哮喘, 鼻衄
肌肉骨骼系统损害	52	4.15	关节炎, 腰背痛
用药部位损害	10	0.80	用药部位疼痛, 静脉炎
泌尿系统损害	3	0.24	排尿困难, 血尿
视觉损害	1	0.08	结膜充血
听觉和前庭功能损害	1	0.08	耳鸣

附件损害、胃肠系统损害、心血管系统一般损害等。具体情况见表3。

2.4 用药及合并用药情况

文献报道的 1 216 例 ADR 中, 1 216 例均有适应证; 1 050 例给药剂量符合规定, 30 例给药剂量不符合规定或超量, 136 例给药剂量不详; 41 例给药速度在正常范围内, 16 例给药速度过快, 1 159 例未描述给药速度, 情况不详。发生 ADR 时并用药品品种较多, 合用药物见表4。

2.5 ADR 治疗的结果

1 216 例患者中, 痊愈 59 例 (4.85%), 死亡 3 例 (0.25%), 预后情况不详的有 1 154 例 (94.90%)。

3 讨论

3.1 患者个体因素

由表1可见, 在明确性别的 1 073 例患者中, 男

表 4 生脉注射剂发生 ADR 时合并用药情况
Table 4 Drug combination during ADR occurrence of Shengmai Injection

合用药品种类	合用药品品种
β-内酰胺类抗菌药物	青霉素、阿莫西林、头孢硫脒、头孢他啶、头孢曲松、头孢西丁、头孢噻肟、头孢哌酮钠舒巴坦钠
氟喹诺酮类抗菌药物	乳酸左氧氟沙星、加替沙星、甲磺酸培氟沙星
中药注射剂	茵栀黄、银杏达莫、刺五加、丹参、香丹、血栓通、黄芪、血塞通、天麻素注射剂等
其他药品	氯化钾、吉西他滨、氨甲环酸、阿魏酸钠、复方氨基酸、还原型谷胱甘肽、门冬氨酸钾镁、低分子右旋糖酐、脑蛋白水解物、法莫替丁、利巴韦林注射液

与女性性别比为 1:1.01, 无显著差异。发生 ADR 的 35~65 岁年龄段的构成比相较其他年龄段高, 原因可能是该年龄段患者处于中年, 易发生冠状动脉粥样硬化性心脏病, 而生脉注射剂常用于冠状动脉粥样硬化性心脏病的辅助治疗^[24]。另外 66 岁以上人群发生 ADR 例数也偏多, 与其年龄偏高, 机体代谢功能减慢有关。4.61% 的患者有个人/家族过敏史, 考虑到大多数文献报道未提及患者过敏史情况, 在发生 ADR 的患者中有过敏史的实际比例可能更高。

3.2 发生 ADR 的时间

由表 2 可见生脉注射剂的 ADR 可发生在用药后的各个时间段, 但发生率有明显的差异。其中 44.74% 集中发生于用药 1 h 以内, 这与其发生 ADR 的类型主要为速发型变态反应相吻合, 也与有关文献报道的其他中药注射剂如参麦注射剂^[25]、红花注射剂^[26]等所致 ADR 多在用药后短时间内发生相符合。因此医务人员在临床使用时, 应仔细询问患者过敏史, 用药 1 h 内应留院密切观察, 发现异常情况应立即停药, 并及时对症处置。

3.3 发生 ADR 的类型

表 3 显示生脉注射剂引发的 ADR 涉及人体多个器官, 临床表现呈多样性。其中全身性损害所占比例最高, 尤以变态反应最为突出, 且过敏性休克危害最大, 抢救不及时易导致患者死亡, 本研究中死亡患者有 3 例, 发生的 ADR 均为严重的过敏性休克。产生变态反应的原因与患者的特异性体质等因素有关, 有过敏史和体质较弱的患者易发生变态反应。另外, 生脉注射剂是由红参、麦冬、五味子 3 种药物组成的, 成分复杂, 红参含有人参皂苷、多种氨基酸、糖类、酶类等 30 余种化学成分, 麦冬含有多种甾体皂苷及氨基酸、葡萄糖、维生素 A 等, 五味子含有木脂素类、挥发油、有机酸等^[1], 且在制剂生产过程中, 还存在因提取工艺不完善可能残留的试剂及杂质, 多种化学成分间相互影响, 也易

引起严重的变态反应。因此, 提示医务人员, 对有过敏史、体质虚弱及重症患者, 应谨慎使用生脉注射剂, 如确需使用, 则要做好用药监护工作。

3.4 用药及合并用药情况

表 4 显示生脉注射剂发生 ADR 时, 多合用了其他药品, 尤以抗感染药物及其他中药注射剂居多。生脉注射剂成分复杂, 易受溶剂性质、pH 条件和温度等因素的影响, 当与其他药品配伍后, 不溶性微粒显著增加, 引起 ADR 发生率增高。另外, 超规定剂量给药、静脉滴注给药速度过快^[27], 也易引起 ADR 的发生。因此, 生脉注射剂应按适应症、按规定剂量给药, 静脉滴注时, 应建立单独的静脉通路, 且滴注速度不宜过快, 尤其应避免与其他药物合并用药, 以免发生配伍禁忌。

医务人员在用药前应详细了解患者的基本情况, 如年龄、合并症、个人/家族过敏史情况, 对高龄患者及有药物过敏史的患者, 用药前应做好预防发生变态反应的工作。合理选择溶媒及滴注速度, 避免与其他药物配伍, 用药过程中注意密切观察患者的反应, 特别是用药 1 h 以内。对 ADR 做到及时发现、及时停药、及时治疗。

参考文献

- [1] 张晓明, 刘亚. 生脉注射液的药理作用机制及临床应用 [J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2813-2816.
- [2] 冷鹏. 生脉注射液不良反应 1 例及原因分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2004(4): 42.
- [3] 邓玉华, 苏黎梅. 生脉注射液不良反应 2 例 [J]. 山东医药, 2005, 45(32): 61.
- [4] 岳莉, 康万军, 李忠峰, 等. 生脉注射液引起过敏反应 1 例 [J]. 中国现代医药科技, 2004, 4(3): 25.
- [5] 张民, 李文萍. 生脉注射液致双眼球结膜充血 1 例 [J]. 中国药师, 2010, 13(6): 858-859.
- [6] 程民, 蒋春海, 黄萍. 1 012 例生脉注射液不良反应/事件分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15(2): 250-253.
- [7] 郑水莲, 祁金文, 俞佳, 等. 51 例中药注射剂不良反

- 应分析 [J]. 海峡药学, 2006, 18(5): 213-215.
- [8] 孙国平, 吴连平. 113 例中药不良反应分析 [J]. 医学信息, 2011, 24(4): 177-178.
- [9] 汪荣华, 钱崇付, 任东平. 198 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 858-860.
- [10] 杨薇薇, 庞素秋. 我院 11 种中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(13): 23-25.
- [11] 郭彬, 刘志承, 郭燕华. 我院中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国药业, 2005, 14(5): 70-71.
- [12] 周述香, 张勇, 张宇靖, 等. 中药注射剂不良反应报表 175 份分析 [J]. 中医药导报, 2006, 12(11): 68-69.
- [13] 吴昊, 谭光熹, 蒲荣. 中药注射剂不良反应的常见原因分析 [J]. 当代医学, 2011, 17(19): 146-147.
- [14] 叶丽弟, 李丽香. 中药注射剂不良反应的临床观察及护理 [J]. 解放军护理杂志, 2007, 24(7A): 50-51.
- [15] 姚福玉. 68 例中药注射液不良反应分析 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(3): 120-121.
- [16] 江华, 邓增潮, 罗玉钊. 136 例中药注射液的不不良反应分析 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(10): 155-156.
- [17] 张坤, 石庆平, 朱锦秀, 等. 某三甲医院 2007 年 46 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中华全科医学, 2009, 7(5): 535-536.
- [18] 谢佳军, 杨晓春. 我院中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(3): 265-266.
- [19] 许丽雯, 沈谦, 郝明, 等. 我院中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 9(6): 372-373.
- [20] 申太明. 中药注射液不良反应 76 例临床分析 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(11): 1052.
- [21] 符壮, 陈玲, 梁建珍. 我院生脉注射液不良反应分析 [J]. 中国药师, 2009, 12(12): 1798-1800.
- [22] 王晓瑜, 王宏敏, 杜文民, 等. 中药静脉滴注引发不良反应的探析及防范 [J]. 中国临床医学, 2005, 12(4): 732-734.
- [23] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 63-64.
- [24] 张茜, 金若敏. 生脉注射液结合常规疗法治疗冠心病的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(4): 310-314.
- [25] 黎颖然, 潘泰先. 170 例参麦注射液不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(10): 623-625.
- [26] 曾聪彦, 梅全喜. 34 例红花注射液不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2006, 17(20): 1574-1575.
- [27] 林红. 151 例临床药物不良反应报告 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(7): 1006-1008.