

基于文献综述的肾康注射液上市后药品不良反应/事件研究[△]

杨玉晴^{1,2,*}, 李春晓^{1,2,3#}, 李学林^{1,2,3}, 凌霄^{1,2}, 杨亚蕾^{1,2}, 马静^{1,2} (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 郑州 450000; 3. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046)

中图分类号 R969.3;R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)03-0362-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.023



摘要 目的:探讨肾康注射液相关药品不良反应/事件(ADR/ADE)的发生情况及临床特点,为临床安全用药提供参考。方法:检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库和中国知网 8 大数据库中刊载的肾康注射液相关 ADR/ADE 文献报道(肾康注射液上市后至 2023 年 12 月),并进行描述性分析。结果:纳入 127 篇符合标准的文献,其中临床研究 106 篇,个案报道 20 篇,ADR 监测 1 篇,共涉及 ADR/ADE 488 例,主要集中在 45~<60 岁人群(254 例,占 52.05%)。共收集到 ADR/ADE 临床表现 526 例次,累及胃肠道(158 例次,占 30.04%)、皮肤及其附件(83 例次,占 15.78%)、中枢及外周神经系统(82 例次,占 15.59%)等 12 个器官/系统;主要临床表现为恶心呕吐、腹泻、皮疹、瘙痒、头晕和头痛等。23 例报告了 ADR/ADE 发生时间,多发生于用药≤30 min(18 例,占 78.26%)。发生 ADR/ADE 的患者不存在超剂量用药情况,但 37.50% 的患者(183 例)存在用药剂量不足;142 例报告了滴注速度,其中 11.27% 的患者(16 例)因滴注速度过快而发生 ADR/ADE。52 例 ADR/ADE 有详细描述处理及转归预后,其中仅 8 例(占 15.38%)表现为呼吸困难、意识模糊、抽搐等重度 ADR/ADE,无严重 ADR/ADE,且有记录的 ADR/ADE 转归及预后情况均为痊愈或好转。结论:肾康注射液的安全性较高,通过描述性文献研究可获取肾康注射液发生 ADR/ADE 的较为全面系统的临床安全性信息,帮助临床合理规范使用肾康注射液,提升临床工作者用药安全意识,确保临床用药安全。

关键词 肾康注射液;药品不良反应;药品不良事件;文献综述

Research on Post-Marketing Adverse Drug Reactions/Events of Shenkang Injection Based on Literature Review[△]

YANG Yuqing^{1,2}, LI Chunxiao^{1,2,3}, LI Xuelin^{1,2,3}, LING Xiao^{1,2}, YANG Yalei^{1,2}, MA Jing^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan Province Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Chinese Medicine/Henan Province Key Laboratory for Chinese Medicine; Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Provincial and Ministerial Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases by Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the occurrence and clinical characteristics of adverse drug reactions/events (ADR/ADE) related to Shenkang injection, and to provide references for clinical safe medication. **METHODS:** Literature reports of ADR/ADE related to Shenkang injection recorded in PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, CBM, Wanfang Data, VIP and CNKI were retrieved (from the launch of Shenkang injection to Dec. 2023) and descriptively analyzed. **RESULTS:** A total of 127 studies that met the criteria were enrolled, including 106 clinical researches, 20 case reports and 1 ADR monitoring, involving a total of 488 cases of ADR/ADE, which were mainly concentrated in patients from 45 to <60 years old (254 cases, 52.05%). A total of 526 cases of clinical manifestations of ADR/ADE were collected, involving 12 organs/systems, including gastrointestinal tract (158 cases, 30.04%), skin and its accessories (83 cases, 15.78%), central and peripheral nervous system (82 cases, 15.59%). The main clinical manifestations were nausea and vomiting, diarrhea, rash, itching, dizziness and

△ 基金项目:河南省科技攻关项目(No. 232102310476);河南省中医药拔尖人才培养项目(No. 2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项课题(No. 2022ZY1049)

* 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail:yyq13273812920@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:中药临床合理用药及中药上市后再评价。E-mail:lichunxiao@126.com

headache. There were 23 cases reported the occurrence time of ADR/ADE, mostly were ≤ 30 min (18 cases, 78.26%). There was no overdose in ADR/ADE patients, but 37.50% of patients (183 cases) had insufficient dose. Infusion speed was reported in 142 patients, of which 11.27% (16 cases) developed ADR/ADE due to excessive infusion speed. A total of 52 cases of ADR/ADE had detailed description of management as well as outcome and prognosis, of which only 8 cases (15.38%) manifested by severe ADR/ADE such as dyspnea, unconsciousness and convulsion. There were no serious ADR/ADE, the outcomes and prognoses of ADR/ADE were all cured or improved in the recorded cases. CONCLUSIONS: Shengkang injection has higher safety, descriptive literature study can obtain more comprehensive and systematic clinical safety information on ADR/ADE of Shengkang injection, which can help clinics rationalize and standardize the application of Shengkang injection, enhance the awareness of drug safety in the clinic, and ensure medication safety.

KEYWORDS Shengkang injection; Adverse drug reaction; Adverse drug event; Literature review

肾康注射液是根据著名中西医结合肾病专家叶传惠教授治疗慢性肾衰竭临床经验研发的复方中药制剂,是目前国内唯一获批的用于治疗慢性肾脏病的中药注射剂^[1-2]。组方中,君药大黄具有消肿、通腑泄浊的功效,丹参、红花活血化瘀,黄芪补气健脾、滋阴活血,全方共聚健脾益肾、益气活血、通腑利湿的功效,在临床上主要被用于慢性肾衰竭、慢性肾脏病、急性肾损伤、肾炎、肾病综合征和尿毒症等肾脏疾病的治疗^[3]。临床研究证实,该药能有效降低血肌酐水平,减少尿蛋白排泄,缓解患者腰酸、乏力、纳差等症状^[4-5]。随着临床应用的增加,肾康注射液相关药品不良反应/事件(ADR/ADE)的报道也相应增加,其重度 ADR/ADE 如呼吸困难、高热、意识模糊、抽搐等应引起足够重视^[6-8]。前期有研究全面纳入肾康注射液的 ADR 个案报道综述其发生规律,对临床合理应用肾康注射液起到了一定的指导作用^[9]。但个案报道存在代表性不足、结论主观性较强的特点,研究结果不能全面、客观反映肾康注射液的 ADR/ADE 发生全貌。故本研究在全面检索国内外公开报道的肾康注射液上市后个案报告、临床研究、安全性监测等不同类型的文献基础上,采用描述性统计分析完成多种安全性研究类型的系统综述,对收集到的 ADR/ADE 按照“双人双评”原则进行相关性评价,旨在真实、系统地总结肾康注射液相关 ADR/ADE 发生的一般规律和特点,帮助临床及时识别该药的 ADR/ADE,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:①临床研究中,研究组或对照组中使用肾康注射液且有 ADR/ADE 信息描述;②肾康注射液的 ADR/ADE 个案报道、临床安全性监测研究等。(2)排除标准:①综述性文献、会议、论文、新闻报道、药事管理、Meta 分析和系统评价等;②研究对象涉及实验动物的文献;③未确切提及 ADR/ADE 病例数的文献;④ADR/ADE 发生情况确定与肾康注射液无关的文献;⑤重复发表的文献;⑥非以上纳入标准中的其他文献类型。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)和中国知网(CNKI)8 大数据库。中文检索词包括“肾康”“肾康注射液”“肾康注射剂”“过敏”“副作用”“不良反应”“不良事件”和“安全性”;英文

检索词包括“shengkang”“shengkang injection”“allergy”“side effect”“adverse drug reaction”“adverse drug events”和“safety”。筛选肾康注射液发生 ADR/ADE 的临床研究文献报道,时间范围为肾康注射液上市后至 2023 年 12 月。

1.3 文献筛选与资料提取

检索后根据摘要筛选文献,剔除非相关性文献,导出题录并下载全文。将检索获得的文献导入 EndNote X9 文献管理软件去重后,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第 3 名研究者协商解决。资料提取内容包括文献研究类型及发表年份,发生 ADR/ADE 的病例数,患者的药物及食物过敏史、原患疾病、联合用药、用药剂量和疗程,ADR/ADE 的临床表现、发生时间、转归时间、严重程度、处理与转归等。

1.4 ADR/ADE 相关术语标准化

采用标准术语集对数据记录进行标准化。疾病名称诊断符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)编码或权威参考书籍、指南标准;药品名称以《中华人民共和国药典》(2020 年版)和《中国药品通用名称》(1997 年版)为准;按照国际医学用语词典(MedDRA)的标准,对 ADR/ADE 的名称进行术语标准化,对 ADR/ADE 进行器官/系统损害归属;参考国家药品不良反应监测中心推荐的药品 ADR/ADE 严重程度分级标准,采用“双人双评”原则,将 ADR/ADE 发生程度分为轻度、中度、重度 3 类。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件对提取的数据进行统计并描述性分析,获取肾康注射液临床使用相关的安全性信息。

2 结果

2.1 文献检索结果

在设定的检索策略下,初检共获得相关文献 2 020 篇;根据纳入与排除标准逐层筛选,最终纳入 127 篇文献,均为中文文献,其中临床研究 106 篇,个案报道 20 篇,ADR 监测 1 篇,见图 1。

2.2 ADR/ADE 病例数

(1)纳入临床研究 106 篇,包括对照组使用肾康注射液发生 ADR/ADE 在内,共报告 ADR/ADE 452 例;(2)纳入个案报道 20 篇,共报告 ADR 22 例;(3)纳入 ADR 监测 1 篇,报告 ADR 14 例。从上述 3 种文献研究类型共收集到肾康注射液相关 ADR/ADE 488 例。

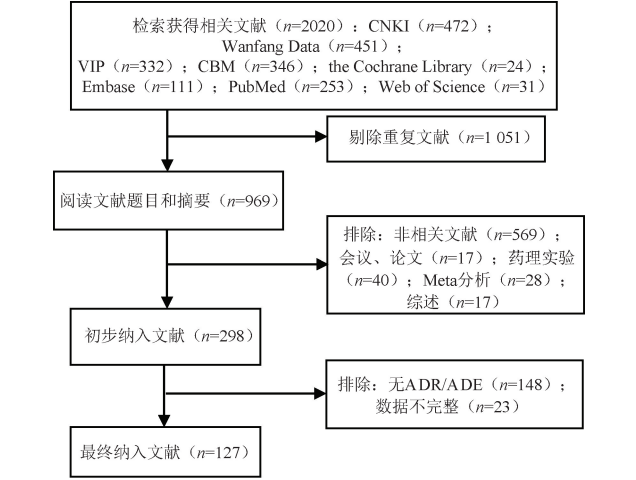


图 1 文献筛选流程与结果

2.3 发生 ADR/ADE 患者的年龄分布

共纳入 488 例发生 ADR/ADE 的患者,年龄为 26~91 岁,主要集中于 45~<60 岁的中年人(占 52.05%),见表 1。

表 1 发生 ADR/ADE 患者的年龄分布

年龄/岁	病例数	构成比/%
26~<45	67	13.73
45~<60	254	52.05
60~91	152	31.15
未提及	15	3.07
合计	488	100.00

2.4 发生 ADR/ADE 患者的原患疾病分布

按照 ICD-10 对原患疾病进行汇总分析,结果显示,肾康注射液主要用于肾脏类疾病,慢性肾衰竭占比最大(占 39.34%),其次为糖尿病肾病(占 17.21%),也存在用于恶性肿瘤、尿路感染、白细胞升高等疾病的情况,见表 2。

表 2 发生 ADR/ADE 患者的原患疾病分布

疾病名称	病例数	构成比/%
慢性肾衰竭	192	39.34
糖尿病肾病	84	17.21
肾炎	66	13.52
慢性肾功能不全	32	6.56
慢性肾脏病	35	7.17
尿毒症	18	3.69
肾病综合征	17	3.48
痛风性肾病	12	2.46
急性肾损伤	9	1.84
其他(尿路感染、白细胞升高、补肾泄浊)	9	1.84
高血压肾病	3	0.61
恶性肿瘤(膀胱癌、前列腺癌、支气管癌)	3	0.61
肾囊肿	2	0.41
未提及	6	1.23
合计	488	100.00

2.5 肾康注射液的溶剂、用法与用量

对发生 ADR/ADE 时肾康注射液的溶剂、用法与用量进行统计,结果显示,10%葡萄糖注射液 300 mL 为使用最多的溶剂(占 25.20%),其次为 5%葡萄糖注射液 250 mL(占 14.14%),见表 3。肾康注射液单次使用剂量中,100 mL 占比最大(占 61.27%);不存在超剂量用药情况,但 37.50%的患者(183 例)存在用药剂量不足(40、50、60 和 80 mL),见表 4。肾康注射液的药品说明书中规定滴注速度为 1 min 20~30 滴,本研究中仅

142 例 ADR/ADE 报告了滴注速度,其中 1 min 20 滴的占比最大,共 87 例(占 61.27%);其次为 1 min 30 滴,共 39 例(占 27.46);也存在超药品说明书规定的情况,即>1 min 30 滴,共 16 例(占 11.27%)。

表 3 肾康注射液的溶剂分布

溶剂名称	溶剂剂量/mL	病例数	构成比/%
5%葡萄糖注射液	100	10	2.05
	150	12	2.46
	180	1	0.20
	200	56	11.48
	250	69	14.14
	300	26	5.33
0.9%氯化钠注射液	500	1	0.20
	50	28	5.74
	100	27	5.53
	150	4	0.82
	200	7	1.43
	250	27	5.53
10%葡萄糖注射液	300	8	1.64
	250	43	8.81
	300	123	25.20
未提及		46	9.43
合计		488	100.00

表 4 肾康注射液的单次使用剂量分布

单次用量/mL	病例数	构成比/%
40	51	10.45
50	8	1.64
60	70	14.34
80	54	11.07
100	299	61.27
未提及	6	1.23
合计	488	100.00

2.6 ADR/ADE 的发生时间分布

仅 20 篇个案报道和 1 篇临床研究中提到 ADR/ADE 发生的具体时间,共 23 例 ADR/ADE,其中 18 例(占 78.27%)发生于用药≤30 min,12 例(占 52.17%)发生于用药≤10 min,也存在用药>1 d 发生 ADR/ADE 的情况(占 21.74%),见表 5。

表 5 ADR/ADE 发生时间分布

发生时间	合计/例	占比/%
≤10 min	12	52.17
>10~15 min	1	4.35
>15~20 min	2	8.70
>20~30 min	3	13.04
>1 d	5	21.74
合计	23	100.00

2.7 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

488 例 ADR/ADE 报告中共收集到临床表现 526 例次,主要集中于胃肠道损害(占 30.04%),主要表现为恶心呕吐、腹胀和腹泻;其次为皮肤及其附件损害(占 15.78%),主要表现为皮疹、瘙痒和红肿,见表 6。

2.8 ADR/ADE 报告中的联合用药情况

共收集到肾康注射液联合用药情况 118 例次,涉及 44 种药品;其中联合应用心血管系统用药占比最大(占 47.46%);联合应用的中成药有 8 种,主要为肾脏疾病用药,见表 7。

2.9 ADR/ADE 的严重程度分级

52 例 ADR/ADE 有详细描述处理及转归预后,主要为轻度 ADR/ADE(占 57.69%),重度占 15.38%,转归及预后情况均为痊愈或好转,见表 8。

表 6 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现			
ADR/ADE 累及器官/系统	临床表现 (例次)	例次数	构成比/%
胃肠道	恶心呕吐 (87) *、腹胀 (13) *、腹痛 (6) *、嗝气 (1) *、黑便 (1) *、腹泻 (22)、便秘 (2)、腹膜感染 (4)、胃出血 (2)、胃肠道反应 (10)、腹部不适 (4)、胃灼烧 (1)、食欲减退 (1)、口干 (2) 和消化道不良反应/事件 (2)	158	30.04
皮肤及其附件	红肿 (11) *、瘙痒 (32) *、瘀斑 (1) *、皮疹 (33)、潮红 (5) 和皮肤不适 (1)	83	15.78
中枢及外周神经系统	嗜睡 (4) *、意识模糊 (1) *、抽搐 (1) *、头晕 (47) *、头痛 (25)、口舌发麻 (1) * 和眩晕 (3)	82	15.59
全身性	寒战 (5) *、发热 * (15)、烦躁 (1) *、大汗淋漓 (1) *、面色苍白 (1) *、四肢湿冷 (1) *、腰痛 (2) *、胸痛 (2) *、乏力 (10)、水肿 (2) 和疼痛 (12)	52	9.89
用药部位	局部红肿 (29)、局部疼痛 (11)	40	7.60
代谢和营养系统	低蛋白血症 (6)、口渴 (16)、低血糖 (1) 和代谢紊乱 (1)	24	4.56
呼吸系统	胸闷 (10) *、呼吸困难 (4) *、呼吸急促 (3) *、气短 (1) *、喘憋 (1) *、双肺哮鸣音 (1) *、肺部感染 (1) 和咳嗽 (2)	23	4.37
心外血管	心血管疾病 (4)、血管刺激 (2)、静脉炎 (5) 和低血压 (2)	13	2.47
泌尿系统	尿蛋白 (6)、水钠潴留 (2)、水电解质失衡 (2) 和酸碱失衡 (1)	11	2.09
免疫系统	感染 (10)	10	1.90
肝胆系统	肝功能异常 (7)、肝损伤 (1) 和丙氨酸转氨酶及天冬氨酸转氨酶轻度升高 (1)	9	1.71
交感副交感神经系统	心悸 (6) *、心慌 (3)	9	1.71
其他	其他 (4)、耳鸣 (1) *、失眠 (1)、流泪 (1) *、结膜充血 (1) *、贫血 (2)、牙龈出血 (1) * 和血小板计数降低 (1) *	12	2.28
合计		526 [#]	100.00

注：“*”表示为 20 篇个案报道中报告的临床表现；“[#]”表示同一 ADR/ADE 可能累及多个器官/系统,故合计例次数>488 例。

表 7 与肾康注射液联合应用的药物			
合用的药物类别	药品	例次数	构成比/%
心血管系统用药	缬沙坦分散片、前列地尔注射液、马来酸依那普利片、氯沙坦钾片、奥美沙坦酯片、替米沙坦片、厄贝沙坦片、阿托伐他汀钙片、呋塞米片、氟伐他汀胶囊、氨氯地平片和硝苯地平片	56	47.46
泌尿系统用药	左卡尼汀口服溶液、包醛氧淀粉胶囊	8	6.78
消化道和代谢方面用药	醋酸钙片、还原型谷胱甘肽片、炭片、阿卡波糖片、盐酸二甲双胍缓释片、门冬胰岛素注射液	6	5.08
呼吸系统用药	盐酸氨溴索注射液	1	0.85
抗痛风药	非布司他片、别嘌醇片	2	1.69
抗肿瘤药物及免疫调节剂	氟他胺片、注射用醋酸曲普瑞林、吗替麦考酚酯片	3	2.54
其他眼科用药	羟苯磺酸钙胶囊	4	3.39
全身用抗感染药	注射用青霉素钠、注射用头孢孟多酯钠、注射用美洛西林钠舒巴坦钠	3	2.54
全身用皮质激素类药物	泼尼松片	7	5.93
其他营养剂	复方 α-酮酸片、六合氨基酸注射液	3	2.54
中成药	冬虫夏草口服液、百令胶囊、黄葵胶囊、肾康栓、灯盏花素注射液、海昆喜喜胶囊、灌肠汤制剂、肾衰宁胶囊	20	16.95
其他	重组人促红素注射液、谷红注射液、生物合成人胰岛素注射液、硫酸氢氯吡格雷片	5	4.24
合计		118	100.00

表 8 ADR/ADE 严重程度汇总				
ADR 分级	临床表现	处理与转归	病例数	构成比/%
轻度	头晕、乏力、红肿和轻度皮疹等	停药或减慢滴注速度后,痊愈/好转	30	57.69
中度	恶心呕吐、发热和头痛等	立即停药,对症治疗,最终痊愈/好转	14	26.92
重度	呼吸困难、意识模糊和抽搐等	立即停药并吸氧、注射肾上腺素等抢救措施,最终好转	8	15.38
合计			52	100.00

3 讨论

3.1 ADR/ADE 与年龄、联合用药的关系

488 例使用肾康注射液发生 ADR/ADE 的患者中,45 ~ < 60 岁中年人居多(占 52.05%),可能与原患疾病慢性肾衰竭、慢性肾功能不全等慢性肾脏疾病多见于中老年人相关。患有慢性基础疾病的中老年人,如有糖尿病、高血压、高尿酸血症病史,其机体肝、肾等脏器功能均已减退,而肾脏作为药物代谢的主要脏器之一,影响着药物吸收、清除和排泄,当肾脏代谢功能减弱,药物就易在体内蓄积,导致 ADR/ADE 发生。此外,有慢性基础疾病的中老年人经常需要联合用药,特别是中西药联合应用时,用药成分增加,各成分之间的相互作用更加复杂,导致 ADR/ADE 发生概率增加^[10]。本研究中,使用肾康注射液发生 ADR/ADE 时,配合使用过的药物高达 44 种,其中联合应用心血管系统用药占比最大(占 47.46%),且最易发生 ADR/ADE。

联合应用最多的药品为前列地尔注射液,已有研究证实二者存在配伍禁忌^[11]。提示临床工作者,当存在联合用药情况,应尽可能选择不同的给药途径,不同注射剂之间分开使用,使用前后进行冲管,并且特别注意使用时间与滴注速度^[3,12]。

3.2 ADR/ADE 与用法与用量的关系

肾康注射液的药品说明书推荐剂量为 1 日 1 次,1 次 100 mL,采用 10% 葡萄糖液 300 mL 稀释。本研究中,61.27% 的患者使用肾康注射液 1 次 100 mL,但仅有 25.20% 的患者同时选择 10% 葡萄糖注射液 300 mL 为溶剂,临床实际使用溶剂的情况与药品说明书的规定严重不符。尽管药品说明书中亦指出高血糖患者可以采用 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液为溶剂,但有研究考察了肾康注射液分别与不同溶剂按比例配伍后对其有效成分原儿茶醛含量的影响,发现 0.9% 氯化钠注射液中原儿茶醛含量下降明显,且不溶性微粒数较多,易导致盐析作用发生,而增加 ADR/ADE 的发生概率^[13]。本研究中,20.70% 的 ADR/ADE 报告中溶剂为 0.9% 氯化钠注射液,提示临床选择溶剂时应严格按照药品说明书的规定,避免因溶剂使用不当导致 ADR/ADE 发生。考虑到遵从药品说明书规定用法时发生 ADR/ADE 占比仍然较大,故对肾康注射液组方特点进行追根溯源后发现,大黄作为组方中的君药对慢性肾衰竭具有延缓作用。相关研究结果表明,大黄苦寒,具有强烈的峻下作用,苦能燥湿,但易伤胃阴,容易造成“苦寒败胃”,

胃损伤在临床上多表现为恶心呕吐、腹痛和腹胀等症状^[14]；而且,大黄中含有的大黄素如果在肠道中积累,可能会引起结肠黑变病,也可诱导细胞凋亡和自噬^[15]。以上也是导致肾康注射液的 ADR/ADE 多表现为胃肠道损害(占 30.04%)的潜在因素。

3.3 ADR/ADE 的发生时间

本研究结果显示,肾康注射液的 ADR/ADE 多发生在用药≤30 min(占 78.27%),属于速发型过敏反应。有研究报告,临床上 77%的过敏样症状可能由类过敏反应造成,其症状与速发型过敏反应症状相似,通常也发生在给药后 30 min 内^[16]。但类过敏反应与个体、剂量、给药速度有关,临床鉴别发生 ADR/ADE 时也应区别类过敏反应,准确识别过敏反应,避免过度治疗。也存在使用肾康注射液>1 d 发生 ADR/ADE 的病例,占 21.74%。不同器官/系统损害的临床表现发生时间可能存在差异,如恶心呕吐、腹胀、腹泻、胸闷、呼吸急促和寒战等多发生在滴注 10 min 左右;血小板计数骤然下降^[17]、中枢神经系统损伤^[18]则在长期用药期间出现。因此,在整个肾康注射液用药阶段均需要密切监护患者可能发生的 ADR/ADE。

3.4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

3.4.1 胃肠道损害:本研究中,488 例 ADR/ADE 为胃肠道损害(占 30.04%),以恶心呕吐、腹胀和腹泻为主要临床表现。肾康注射液组方中君药为大黄,大黄可以加快机体排泄尿素氮,保护残存肾单位功能,延缓肾脏疾病进程^[1]。此外,大黄具有泻下攻积之效,可通过增加大便排出次数进行肠道排毒,且大黄性味苦寒,临床上出现腹泻、腹胀考虑与其中药药性相关。另外,肾康注射液组方中含有活血化瘀药丹参,其丹参酮ⅡA 可以扩张微血管,保护内皮细胞,抑制炎症因子,延缓肾衰竭进展,但少数患者会出现胃痛、食欲减退、恶心呕吐症状,考虑与丹参能够抑制消化液分泌有关^[19]。肾脏疾病患者因毒素刺激胃肠道黏膜,水、电解质、酸碱失衡等原因,临床上最早、最常见的症状便是胃肠道反应,也同样表现为纳差、腹胀、恶心呕吐和腹泻等,提示临床上需及时甄别出现胃肠道反应是否为药物因素所致。

3.4.2 皮肤及其附件损害:肾康注射液的 ADR/ADE 中,皮肤及其附件损害例次数排序居第 2 位(占 15.78%),临床表现以皮肤发红、瘙痒和皮疹为主要症状,其发生时间较为迅速且多属于速发型 ADR/ADE,停用或者简单对症治疗症状便可得到缓解,无需调整治疗方案,属于轻度 ADR/ADE。相关专家共识指出,少数患者使用肾康注射液后可能会出现红肿、瘙痒症状,通过减慢滴注速度可减少局部刺激;且提示过敏体质者禁用^[20]。本研究中,也存在对磺胺类药物^[21]、青霉素类药物^[22]过敏的患者,均发生了不同程度的皮肤过敏症状。同时,考虑到肾康注射液是多种中药材组成的复方制剂,其分子量、成分复杂,存在许多未知的非定量成分,而且各成分的药理作用和代谢途径并不完全清楚,也是导致 ADR/ADE 发生的潜在因素^[23]。

3.4.3 中枢及外周神经系统损害:以头晕、头痛为主要症状的中枢及外周神经系统损害是肾康注射液的另一主要 ADR/ADE(占 15.59%)。本研究发现,使用肾康注射液发生头晕、头痛的个案报道中,溶剂为 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液,并未按照药品说明书的规定使用 10%葡萄糖注射液

为溶剂。也有研究表明,肾康注射液的 ADR/ADE 多与溶剂使用不当有关^[24]。更有 1 例在肾康注射液溶于 5%葡萄糖注射液时加用胰岛素,违背了药品说明书中“不得与其他药物在同一容器(包括输液管内)混合使用”的原则^[25];而且胰岛素为大分子蛋白质,二者配伍后在相互作用或代谢过程中,有可能产生抗原性物质或不溶性沉淀颗粒,通过静脉注射后在人体毛细血管中引起阻塞、缺血和缺氧,导致头晕、头痛等神经系统损害症状发生^[26-27]。提示临床使用肾康注射液时,应严格按照药品说明书推荐的用法与用量,避免因使用不当造成 ADR/ADE 发生。

综上所述,本研究运用文献描述性计量分析方法,系统分析了肾康注射液相关 ADR/ADE 的发生特点和一般规律。本研究结果显示,肾康注射液相关 ADR/ADE 易发生于 45~<60 岁中老年人群中,尤其是联合应用心血管系统用药人群,但多为轻度 ADR/ADE,表明肾康注射液安全性较高。临床应用时,应严格按照药品说明书中的剂量给药,合理使用溶剂。在用药 30 min 内,应严密监测胃肠道反应、皮肤发红、瘙痒、皮疹、头晕和头痛等临床表现,一旦发现异常,应考虑到 ADR/ADE 的可能,及时采取治疗措施^[28]。此外,临床应用时也应注意控制滴注速度、冲管、现用现配等操作细节,最大限度保障患者的用药安全^[29-30]。本研究结果可以为临床合理应用肾康注射液提供一定的参考。

参考文献

[1] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会, 中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会. 肾康制剂(肾康注射液、肾康栓)治疗慢性肾脏病合理应用专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 784-786.

[2] 吴玲, 赵良斌, 吕李泽宇, 等. 叶氏肾康方在肾脏病中的开发及研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4056-4061.

[3] ZOU J J, ZHOU X T, CHEN Y K, et al. A review on the efficacy and mechanism of action of Shenkang injection against chronic kidney disease[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132:110833.

[4] 徐清. 肾康注射液联合血液透析对尿毒症患者肾功能及生活质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(8): 146-148.

[5] 于洋, 达静, 徐献强, 等. 肾康注射液联合复方α-酮酸片治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 河北中医, 2022, 44(5): 805-809.

[6] 章洁. 肾康注射液致严重不良反应 1 例[J]. 西藏科技, 2021(4): 59-60, 69.

[7] 李佳乐. 肾康注射液致不良反应 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1653-1654.

[8] 白凤芝, 张振有, 庞丽敏. 肾康注射液致过敏反应 1 例[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1393.

[9] 朵德龙, 王生彪, 王爱霞, 等. 肾康注射液不良反应 19 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(31): 18-20.

[10] 王春华, 封国峥. 肾康注射液不良反应特征分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(8): 162-164.

[11] 殷莹, 岳发英. 肾康注射液与前列地尔注射液存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(17): 37.

[12] 郑秋. 34 例肾康注射液不良反应报告[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(6): 650-652.

[13] 朱亚宁, 张鹏, 李巧如, 等. 肾康注射液与 5 种溶媒配伍的稳定性考察[J]. 中国药师, 2015, 18(8): 1420-1422, 1423.

- [14] 赵琦, 陈艳琰, 徐顶巧, 等. 甘草缓大黄酒烈之性的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(7): 2134-2143.
- [15] DONG X, FU J, YIN X B, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. Phytother Res, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [16] 陈梦, 李伟, 王雪, 等. 药物类过敏反应发生机制及临床前评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 51-59.
- [17] 陈敬然. 肾康注射液致白血病患者血小板减少 2 例[J]. 中国药师, 2012, 15(1): 100-101.
- [18] 白圆圆, 王燕, 赵艳. 肾康注射液致头痛、头晕[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(5): 304-305.
- [19] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 267-268.
- [20] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性肾脏病 3~5 期(非透析)临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 261-272.
- [21] 宋浩静, 杜亚斌, 白万军, 等. 肾康注射液致皮肤水疱伴糜烂 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(12): 1602-1603.
- [22] 黄月莹, 李付莲, 范贞贞, 等. 肾康注射液致不良反应 1 例[J]. 中国药师, 2013, 16(5): 747-748.
- [23] 胡晓燕, 唐捷, 谢敏, 等. 肾康注射液不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2019, 28(20): 64-66.
- [24] 慕佳冶, 邵丹, 谢程. 451 例肾康注射液用药合理性分析[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1252-1254.
- [25] 范蓓蓓, 曲虹, 夏云. 肾康注射液与生物合成人胰岛素注射液合用致神经系统不良反应 1 例[J]. 中南药学, 2012, 10(5): 399-400.
- [26] 董洪燕, 段涛涛, 王富田. 合理使用中药注射液[J]. 中外医学研究, 2011, 9(10): 89.
- [27] 王宏海. 某院 35 例中药注射剂与胰岛素配伍不良反应报告分析[J]. 中国医药指南, 2009, 7(15): 73-74.
- [28] 杨建伟. 舒更葡糖不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1804-1807.
- [29] 孙盼盼, 张宁, 刘艳霞. 热毒宁注射液不良反应文献计量研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 190-193.
- [30] 杨玉晴, 江程, 李春晓, 等. 基于文献分析的疏血通注射液上市后临床安全性再评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(2): 237-241.

(收稿日期:2024-04-18 修回日期:2024-07-10)

(上接第 361 页)

- [18] CONTIN M, RIVA R, ALBANI F, et al. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs[J]. Ther Drug Monit, 2002, 24(3): 332-337.
- [19] ZANOTTA N, RAGGI M E, RADICE L, et al. Clinical experience with topiramate dosing and serum levels in patients with epilepsy[J]. Seizure, 2006, 15(2): 86-92.
- [20] LYSENG-WILLIAMSON K A, YANG L P H. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy[J]. Drugs, 2007, 67(15): 2231-2256.
- [21] PERUCCA E. Clinical pharmacokinetics of new generation antiepileptic drugs at the extremes of age[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(4): 351-363.
- [22] BATTINO D, CROCI D, ROSSINI A, et al. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(4): 407-416.
- [23] ROSENFELD W E, DOOSE D R, WALKER S A, et al. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 1999, 20(5): 339-344.
- [24] GLAUSER T A, MILES M V, TANG P, et al. Topiramate pharmacokinetics in infants[J]. Epilepsia, 1999, 40(6): 788-791.
- [25] TREADWELL J R, KESSLER S K, WU M C, et al. Pharmacologic and dietary treatments for epilepsies in children aged 1-36 months: a systematic review[J]. Neurology, 2023, 100(1): e16-e27.
- [26] KHOLIN A A, ZAVADENKO N N, IL'INA E S, et al. Relationship between the efficacy and safety of topiramate and patients' ages and types of epilepsy[J]. Neurosci Behav Physiol, 2014, 44(7): 765-771.
- [27] TOKI T, IWASAKI T, ISHII M. Topiramate blood levels during polytherapy for epilepsy in children[J]. Am J Ther, 2019, 26(1): e18-e24.
- [28] AL AJLOUNI S, SHORMAN A, DAOUD A S. The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multi-center clinical trial[J]. Seizure, 2005, 14(7): 459-463.
- [29] National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies in children, young people and adults [EB/OL]. (2022-04-27) [2024-01-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
- [30] MANITPISITKUL P, SHALAYDA K, TODD M, et al. Pharmacokinetics and safety of adjunctive topiramate in infants (1-24 months) with refractory partial-onset seizures: a randomized, multicenter, open-label phase 1 study[J]. Epilepsia, 2013, 54(1): 156-164.
- [31] Queensland Clinical Guideline. Neonatal seizures [EB/OL]. [2024-01-20]. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf.
- [32] ABOU-KHALIL B W. Update on antiepileptic drugs 2019 [J]. Continuum (Minneapolis), 2019, 25(2): 508-536.
- [33] KUCHENBUCH M, CHEMALY N, HENNIENE K M, et al. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center [J]. Epilepsy Behav, 2018, 82: 133-139.
- [34] DE SÁ BORGES A P, DE ALMEIDA CAMPOS M S, PEREIRA L R L. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian regulatory agency versus FDA[J]. Int J Clin Pharm, 2013, 35(3): 425-431.
- [35] 刘娟, 李星, 牛朋娜, 等. 166 例门诊癫痫患儿抗癫痫药超说明书使用情况及影响因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 219-222.
- [36] CHIRON C, KASSAI B, DULAC O, et al. A revisited strategy for antiepileptic drug development in children[J]. CNS Drugs, 2013, 27(3): 185-195.
- [37] PEARL N Z, BABIN C P, CATALANO N T, et al. Narrative review of topiramate: clinical uses and pharmacological considerations[J]. Adv Ther, 2023, 40(9): 3626-3638.
- [38] BASAK R, MCCAFFREY D J. Hospital pharmacists' perceived beliefs and responsibilities in indication-based off-label prescribing [J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(1): 36-40.

(收稿日期:2024-01-20 修回日期:2024-05-06)