

120例中药注射剂致药品不良反应报告分析

任晓蕾*,詹轶秋,张春燕,封宇飞#(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0122-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.026

摘要 目的:了解该院10年间中药注射剂致药品不良反应(ADR)发生情况,探讨其ADR的发生特点,促进临床合理应用中药注射剂,规避用药风险。方法:检索2010—2020年该院上报至国家ADR监测系统的涉及中药注射剂的ADR报告,进行回顾性统计分析。结果:共上报120例中药注射剂致ADR报告,一般的ADR 118例(包括新的、一般的ADR 10例),严重的ADR 2例;男女患者比例为0.48:1;≥60岁的老年患者86例(占71.67%);有药物过敏史者10例;涉及10种中药注射剂,发生ADR病例数排序居前三位的中药注射剂为丹红注射液、醒脑静注射液和痰热清注射液;ADR的临床表现以皮肤及其附件损害较多;82例ADR(占68.33%)在用药第1日发生,其中32例ADR(占26.67%)在用药后30min内出现;存在超剂量用药情况。结论:应规范、合理应用中药注射剂,加强对中药注射剂的ADR监测,促进安全用药。

关键词 中药注射剂;药品不良反应;用药安全性

Analysis on 120 Cases of Adverse Drug Reactions Caused by Traditional Chinese Medicine Injection
REN Xiaolei, ZHAN Yiqiu, ZHANG Chunyan, FENG Yufei (Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the occurrence of adverse drug reactions (ADR) induced by traditional Chinese medicine (TCM) injection in this hospital in the past 10 years, explore the characteristics of ADR, so as to promote clinical rational application of TCM injection and to avoid medication risks. **METHODS:** ADR cases related to TCM injection in the National ADR Monitoring System reported by this hospital from 2010 to 2020 were retrieved and retrospectively analyzed. **RESULTS:** Among the 120 reports of ADR induced TCM injection, 118 cases (including 10 cases of new and general ADR) of general ADR, 2 cases of severe ADR; the ratio of male to female patients was 0.48:1; 86 cases (71.67%) were elderly patients ≥60 years old; 10 cases had a history of drug allergy; 10 categories of TCM injection were involved, and the top 3 TCM injection ranked by the number of ADR cases were respectively Danhong injection, Xingnaojing injection and Tanreqing injection; the clinical manifestations of ADR were mostly damage on skin and its accessories; 82 cases of ADR (68.33%) occurred on the first day of drug administration, of which 32 cases (26.67%) occurred within 30 min after drug administration; and there were cases of overdose. **CONCLUSIONS:** The application of TCM injection should be standardized and rationalized, and the monitoring on ADR induced by TCM injection should be strengthened to promote safe medication.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine injection; Adverse drug reaction; Medication safety

中药注射剂是在中医药理论的指导下,采用现代科技方法,从中药、天然药物的单方或者复方中提取有效物质制成的可供注入人体的灭菌制剂以及临床前配制溶液的无菌粉末或浓溶液^[1]。由于中药注射剂较为复杂的自身成分,临床应用时又常常联合其他药物使用,临床用药风险相对较高,因此其临床应用的安全问题值得关注^[2]。2019年国家药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测年度报告显示,全国上报的ADR/药品不良事件报告中,涉及163.5万例次怀疑药品,其中中药占12.7%;严重不良反应/事件报告涉及怀疑药品19.9万例次,中药占7.1%;在整体报告中注射剂占63.3%,严重报告中注射剂占74.3%,而在所有注射剂报告中,中药注射剂占

9.1%^[3]。本研究通过对我院近10年上报国家ADR监测系统中涉及中药注射剂的ADR数据进行回顾性统计研究,分析ADR发生特点,为规范中药注射剂的合理应用提供参考。

1 资料与方法

汇总整理2010—2020年我院上报国家ADR监测系统中涉及中药注射剂的ADR报告,进行统计分析及再评价。采用描述性研究方法,对上述ADR涉及的患者情况、用药情况和ADR发生情况进行分类统计,并利用Excel软件进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR基本情况

2010—2020年,我院上报国家ADR监测系统中涉及中药注射剂的ADR共120例,其中一般的ADR 118例(占98.33%),含新的、一般的ADR 10例(占8.33%);严重ADR 2例(占1.67%)。因果关系评价结果:“很可能”88例(占

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:renxiaolei83@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物经济学、循证药学和药物大数据研究。E-mail:fengyufei@126.com

73.33%),“可能”32例(占26.67%)。120例ADR报告中,男性患者39例(占32.50%),女性患者81例(占67.50%),男女比例为0.48:1;患者年龄24~95岁,平均年龄(64.99±15.09)岁,其中≥60岁的老年患者86例(占71.67%),见表1。120例ADR报告中,既往有明确药物过敏史10例。预后均为痊愈或好转。

2.2 发生 ADR 的中药注射剂使用情况

120例ADR共涉及10种中药注射剂,各中药注射液的ADR报告数和联合用药情况见表2。

2.3 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

120例中药注射剂ADR累及器官和(或)系统及临床表现见表3。

表1 不同年龄段发生 ADR 患者的性别分布
Tab 1 Distribution of gender of ADR patients in different age groups

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
20~<30	1	2	3	2.50
30~<40	4	4	8	6.67
40~<50	2	2	4	3.33
50~<60	7	12	19	15.83
60~<70	10	26	36	30.00
70~<80	8	21	29	24.17
80~<90	7	13	20	16.67
≥90	0	1	1	0.83
合计	39	81	120	100.00

表2 发生 ADR 的中药注射剂使用情况
Tab 2 Application of TCM injection in ADR cases

用药情况	ADR/例	构成比/%	药品通用名(例)
单一用药	84	70.00	醒脑静注射液(22);丹红注射液(22);痰热清注射液(12);舒血宁注射液(9);疏血通注射液(8);灯盏细辛注射液(4);丹参注射液(3);康莱特注射液(2);刺五加注射液(1);血栓通注射液(1)
二联用药	32	26.67	痰热清注射液+左氧氟沙星注射液(8);丹红注射液+马来酸桂哌齐注射液(3);丹红注射液+舒血宁注射液(2);舒血宁注射液+天眩清注射液(2);灯盏细辛注射液+天眩清注射液(2);醒脑静注射液+天眩清注射液(2);痰热清注射液+注射用阿莫西林克拉维酸钾(1);痰热清注射液+奥硝唑氯化钠注射液(1);痰热清注射液+莫西沙星注射液(1);丹红注射液+天眩清注射液(1);丹红注射液+长春西汀注射液(1);丹红注射液+硝酸异山梨酯注射液(1);丹红注射液+奥硝唑氯化钠注射液(1);丹红注射液+刺五加注射液(1);灯盏细辛注射液+醒脑静注射液(1);舒血宁注射液+马来酸桂哌齐注射液(1);舒血宁注射液+长春西汀注射液(1);疏血通注射液+银杏叶提取物注射液(金纳多)(1);醒脑静注射液+马来酸桂哌齐注射液(1)
三联用药	4	3.33	丹红注射液+醒脑静注射液+马来酸桂哌齐注射液(1);丹红注射液+舒血宁注射液+前列地尔注射液(1);痰热清注射液+醒脑静注射液+注射用头孢呋辛钠(1);疏血通注射液+灯盏细辛注射液+醒脑静注射液(1)
合计	120	100.00	

表3 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现
Tab 3 ADR involved organs and (or) systems and its manifestations

累及器官和(或)系统	ADR/例	占ADR总报告数的比例/%	临床表现(例)
皮肤及其附件	52	43.33	皮疹(41);痒疹(5);唇部肿胀(4);面部潮红(2)
神经系统	32	26.67	头痛(11);头晕(11);背痛(3);手抖(2);烦躁(1);失眠(1);全身发麻(1);四肢麻(1);左咽部、下颌部和舌部疼痛感(1)
循环系统	30	25.00	心悸(19);胸闷(6);血压升高(4);血压降低(1)
全身性	28	23.33	寒战(14);发热(6);乏力(3);大汗(2);全身不适(2);全身抖动(1)
消化系统	13	10.83	恶心(7);呕吐(3);腹泻(1);腹胀(1);药物性肝损伤(1)
视觉系统	6	5.00	眼部肿胀(4);视物模糊(2)
骨骼肌肉系统	4	3.33	全身肌肉酸痛(2);关节痛(1);脚踝肿胀(1)
用药部位	3	2.50	静脉炎(2);输液部位疼痛(1)
呼吸系统	2	1.67	喘息(1);喷嚏、流涕(1)

2.4 ADR 发生时间

120例ADR报告中,ADR最快发生于输液后2min,最慢发生于连续用药的第16日;82例(占68.33%)在用药第1日发生,26例(占21.67%)在用药第2—5日发生,9例(占7.50%)在用药第6—10日发生,3例(占2.50%)在用药10d后发生。其中,32例ADR(占26.67%)在用药后30min内出现。

2.5 用药不适宜情况

120例ADR报告中,有29例未按药品说明书剂量用药。其中,醒脑静注射液的药品说明书用量为1次10~20mL,实际有23例用量为40mL;疏血通注射液的药品说明书用量为1次6mL,实际有1例用量为12mL,4例用量为8mL;丹参注射液的药品说明书用量为1次10~20mL,实际有1例用量为30mL。

3 讨论

3.1 ADR 发生人群的特点

120例使用中药注射剂发生ADR的患者中,≥60岁的老年患者较多(86例,占71.67%),可能与老年人的疾病特点有关,中药注射剂在老年人群中的使用比例较高。同时,由于老年患者的代谢机能减退,对药物代谢及药物相互作用的敏感性

增加,对药物的耐受能力降低,较年轻人群更容易发生ADR^[4]。应严格遵照中药注射剂的适应证用药,对于老年患者,应避免不必要的药物治疗,尤其是输液治疗^[5]。性别、年龄不同的个体,对药物的吸收、分布、代谢和排泄有所不同。本次统计的120例发生ADR的患者中,男女比例为0.48:1,与男性相比,女性更容易发生ADR,与文献报道一致^[6]。有研究结果表明,过敏体质者发生药物过敏反应的概率约为无药物过敏史者的4~10倍,本研究120例患者中,10例患者(占8.33%)有明确的药物过敏史,提示过敏体质者为ADR发生的高危人群^[7]。因此,对老人和有药物过敏史的患者使用中药注射剂时应谨慎,控制好药物的输注速度,加强监测,以减少ADR的发生。

3.2 ADR 涉及药品及临床表现

以《中成药临床应用指导原则》^[8]中的功效分类为依据,120例ADR涉及的中药注射剂以理血剂、开窍剂及清热剂为主,发生ADR病例数排序居前3位的分别为丹红注射液、醒脑静注射液和痰热清注射液。丹红注射液由丹参、红花2味中药组成,具有活血化瘀、舒脉通络的功效,在临床上被广泛用于治疗心脑血管疾病^[9]。醒脑静注射液由麝香、栀子、郁金和冰片

4味中药组成,具有清热解毒、凉血活血和开窍醒脑的功效,可用于脑栓塞、脑出血急性期、颅脑外伤和急性酒精中毒者,起到改善脑微循环、减轻脑水肿、清除自由基、抑制全身炎症反应以及干扰或减缓神经细胞凋亡的作用^[10-11]。痰热清注射液由黄芩、连翘、山羊角、金银花和熊胆粉5味中药组成,具有清热、化痰、解毒的功效,主要用于治疗肺炎早期、急性支气管炎和慢性支气管炎急性发作,以及上呼吸道感染出现的发热、咳嗽、咯痰不爽、咽喉肿痛、口渴、舌红和苔黄等症状^[12]。上述3种中药注射剂发生ADR病例数排序靠前与其临床广泛应用相关。

中药注射剂在临床治疗中常与其他药物联合应用,也存在2种中药注射剂联合应用的现象。本研究的120例中药注射剂所致ADR中,36例(占30.00%)存在联合用药情况,其中同时使用2种中药注射剂的有6例,同时使用3种中药注射剂的有1例。《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》^[13]中强调,中药注射剂与其他药物联合应用时应慎重,若确实需要联合用药,要谨慎考虑2种药品输注时的间隔时间以及药物间相互作用等问题。在临床实际应用中,先后输注中药注射剂和其他药物时,两组药液之间要进行充分的冲管以保证导管畅通,同时可将导管内的残留物质冲出,可防止不相容的药物和液体间的混合^[14]。

中药注射剂的成分较为复杂,其原料来源于天然药物,有效成分通常为混合物或大分子物质,此外还具有多组分、多靶点的特点,因此,中药注射剂引起的ADR大多与其本身的免疫原性相关^[15]。本研究中,120例中药注射剂所致ADR的临床表现为多样性,基本涉及了所有的器官和(或)系统,其中皮肤及其附件损害最多。

3.3 ADR发生时间

120例中药注射剂所致ADR中,82例主要集中在用药后第1日出现,与文献报道的中药注射剂所致ADR多为速发型相一致^[16]。文献报道,中药注射剂引起的过敏反应主要为I型过敏反应和类过敏反应,其中约75%发生于首次用药30min内,而类过敏反应占77%以上^[17]。类过敏反应具有病情危急的特点,一般迅速出现于给药后5min内,无需提前接触抗原的致敏过程,抗体或淋巴细胞也不参与反应过程,并且无需免疫球蛋白E等免疫球蛋白的介导,患者血清免疫球蛋白E浓度也未见升高^[18]。医护人员应密切关注患者输液后30min内的ADR高发阶段,发现异常,立即停药,并给予积极的救治措施。

3.4 用药适宜性

120例中药注射剂所致ADR中,29例存在超剂量给药情况。例如,疏血通注射液药品说明书中用量为1日6mL,有的病例用到了1日8mL,甚至12mL;醒脑静注射液的药品说明书中用量为1次10~20mL,但临床上大多1次使用40mL。超剂量给药也是造成中药注射剂发生ADR的重要原因。另外,溶剂种类、给药浓度和滴注速度等因素的不适宜也会影响中药注射剂的安全性,但由于ADR报告填写的不完整,上述因素无法获得及进一步评价。临床使用中药注射剂时应重视上述给药环节,应即配即用,切勿放置时间过长,以免不溶性微粒析出^[19]。输注时应注意滴注速度,尤其是儿童、老年人及慢性病患者等,均应缓慢滴注。同时,应严格按照药品说明书及药

品的理化特性,选择合适的溶剂^[20]。

总之,规范的使用及救治是临床应用中药注射剂时必须重视的2个方面。医护人员要严格按照药品说明书及《中药注射剂临床使用基本原则》,谨慎使用中药注射剂,尤其对于老年患者,使用时首先要询问患者的过敏史,关注滴注过程中尤其是输液后30min内的情况。药师应做好处方审核工作,对于中药注射剂处方中的超适应证、超剂量及重复用药情况,可通过处方前置审核系统及时发现,与临床沟通及时修正,可对避免ADR的发生起到一定作用。同时,本研究中新的ADR报告占ADR总报告数的8.33%,从侧面反映出中药注射剂药品说明书中的相关信息不够完善。中药注射剂生产企业应在提高中药注射剂质量的同时大力推进上市后再评价工作,结合最新结果及时修订药品说明书信息,进一步提高中药注射剂的安全性。

参考文献

- [1] 冯宇飞,吕邵娃,王艳宏,等.中药注射剂安全性问题分析及对策[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):278-281.
- [2] 张彦昭,文占权,刘传绪,等.2013~2016年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(11):763-765.
- [3] 国家药品监督管理局药品评价中心.国家药品不良反应监测中心.关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2019年)的通告[EB/OL].(2020-04-10)[2021-03-10].https://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202004/t20200410_47300.html.
- [4] 杨志伟,王琼,欧阳敏,等.老年患者药物不良反应危险因素[J].中国老年学杂志,2014,34(23):6768-6769.
- [5] 陈浩,冯雷,赵业婷,等.北京地区老年患者使用中药注射剂的不良反应分析[J].中国药事,2020,34(3):357-362.
- [6] 白琳,杨毅恒,刘芳,等.我院145例中药不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(6):560-562.
- [7] 黄艳.中药注射剂静脉滴注所致不良反应的原因及预防措施[J].临床合理用药杂志,2015,8(27):178-179.
- [8] 国家中医药管理局.关于印发中成药临床应用指导原则的通知:国中医药医政发[2010]30号[EB/OL].(2010-06-30)[2021-03-10].<http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [9] 林玲,李建萍,陈静,等.5183例丹红注射液临床用药分析[J].医药导报,2019,38(12):1641-1645.
- [10] 中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会,中国中西医结合学会灾害医学专业委员会.醒脑静注射液危急重病(症)救治临床应用专家共识[J].中国急救医学,2018,38(11):932-936.
- [11] 王友亮.醒脑静注射液对高血压脑出血患者炎症因子和神经功能的影响[J].河北医药,2019,41(21):3291-3294.
- [12] 李昌,常冰,王广伟,等.药师干预对痰热清注射液合理应用的影响[J].临床误诊误治,2017,30(12):98-101.
- [13] 卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理局.关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[EB/OL].(2009-01-21)[2021-01-06].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/1b6b913ef85a447bb7e83728d0aed087.shtml>.
- [14] 谭朝丹,时扣荣,刘娟,等.中药注射剂超说明书使用情况调查分析[J].中成药,2015,37(9):2095-2097.
- [15] 巩颖,顾媛媛,华国栋,等.2011-2016年北京中医药大学东方医院135例中药注射剂不良反应分析[J].药物评价研究,2017,40(10):1495-1499.

(下转第128页)