

316份中药注射剂不良反应报告分析^Δ

丁长玲^{1*}, 宿振国¹, 张玉杰¹, 赵永德¹, 张树平^{2#}, 高菲¹(1.滨州医学院附属医院, 山东滨州 256603; 2.滨州医学院药学院, 山东烟台 264003)

中图分类号 R283.61;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)39-3718-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.39.24

摘要 目的:了解滨州医学院附属医院316个中药注射剂不良反应/事件(ADR/ADE)发生的特点和规律,减少ADR/ADE的重复发生。方法:采用回顾性研究方法,对该院2007—2012年收集的中药注射剂ADR/ADE报告表进行统计分析。结果:316份ADR/ADE报告中,涉及中西药552例次,其中中药注射剂348例次,药物品种25种,出现例次排名前三位的为痰热清注射液、醒脑静注射液、疏血通注射液;ADR/ADE涉及部位以皮肤及附属器官损害最多,其次是全身性损害和呼吸系统损害;导致出现ADR/ADE的原因主要与中药注射剂本身特点有关,亦与临床不合理使用有关。结论:应加强对中药注射剂ADR/ADE的监测和临床合理应用的相关研究,重视中药注射剂的安全性和质量再评价,采取有效防范措施。

关键词 中药注射剂;不良反应/事件;回顾性分析;安全性评价;合理用药

Analysis of 316 Cases of ADR Induced by TCM Injection

DING Chang-ling¹, SU Zhen-guo¹, ZHANG Yu-jie¹, ZHAO Yong-de¹, ZHANG Shu-ping², GAO Fei¹(1.The Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong Binzhou 256603, China; 2.School of Pharmacy, Binzhou Medical College, Shandong Yantai 264003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the characteristics and regular patterns of 361 cases of adverse drug reaction/event (ADR/ADE) induced by TCM injection in the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, and to reduce the occurrence of ADR/ADE. METHODS: By retrospective method, ADR/ADE reports of TCM injection in the hospital from 2007 to 2012 were analyzed statistically. RESULTS: Among 316 cases of ADR/ADE reports, 552 cases involved Chinese and Western medicine, and TCM injections were involved in 348 cases. There were 25 kinds of drugs, and the top 3 drugs were Tanreqing injection, Xingnaojing injection and Shuxuetong injection; main ADR/ADE were lesion of skin and its appendants, followed by systemic damages and respiratory damages; the reasons of ADR/ADE were mainly associated with the characteristics of TCM injection, also related to unreasonable use of it. CONCLUSIONS: We should pay much attention to ADR/ADE monitoring and related research of rational use of TCM injection in the clinic, and attach importance to the security and quality evaluation and take effective measures to prevent the ADR/ADE.

KEY WORDS TCM injection; ADR/ADE; Retrospective analysis; Safety evaluation; Rational drug use

中药注射剂是中医传统理论和现代医学相结合的我国特有的一种剂型,临床应用日趋广泛。但是,近几年来中药注射剂潜在的危險性、不合理配伍及不良反应/事件(ADR/ADE),引起了社会和医疗机构的广泛关注。2012年1月20日,国务院发布了《国家药品安全“十二五”规划》,明确指出药品安全工作重点任务之一就是加强中药注射剂的安全性评价。为更好地分析中药注射剂ADR/ADE的诱发因素,了解中药注射剂ADR/ADE的特点和规律,并将此规律及特点反馈给临床,以期达到加强中药注射剂临床合理应用管理、确保临床用药安全、减少ADR/ADE发生、降低临床用药风险的目的,笔者对滨

州医学院附属医院(以下简称“我院”)2007—2012年收集到的中药注射剂ADR/ADE报告作一回顾性统计分析。

1 资料与方法

资料来源于2007—2012年我院收集的316份中药注射剂ADR/ADE报告,从涉及药物、患者年龄、患者性别、患者过敏史、涉及系统损害等方面进行综合分析,探讨诱发ADR/ADE的多种因素。

2 结果

2.1 发生ADR/ADE涉及的药物及其构成比

316份报告中涉及中药注射剂共25种(由2种以上药物引起的ADR做多次统计),348例次,以痰热清注射液、醒脑静注射液、疏血通注射液例次为最多,分别占总数的24.43%、10.06%、8.62%。发生ADR/ADE的中药注射剂出现例次及其构成比见表1。

2.2 ADR/ADE与患者性别的关系

发生ADR/ADE前12位中药注射剂的患者性别分布见表2。

^Δ基金项目:国家卫生行业科研专项项目(No.200902008);山东省中医药科技发展计划项目(No.2009-184)

* 副主任药师。研究方向:临床药学与药品不良反应监测。电话:0543-3256751。E-mail:dingling256603@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士研究生导师。研究方向:药理学。电话:0535-6913713。E-mail:zsp861122@126.com

表1 发生ADR/ADE的中药注射剂出现例次及其构成比

Tab 1 Case number and constituent ratio of ADR/ADE of TCM injection

序号	药品名称	出现例次	构成比,%
1	痰热清注射液	85	24.43
2	醒脑静注射液	35	10.06
3	疏血通注射液	30	8.62
4	喜炎平注射液	24	6.90
5	参麦注射液	21	6.03
6	热毒宁注射液	21	6.03
7	血塞通注射液	20	5.75
8	生脉注射液	19	5.46
9	复方麝香注射液	15	4.31
10	冠心宁注射液	11	3.16
11	香丹注射液	11	3.16
12	丹参注射液	9	2.59
13	参附注射液	8	2.30
14	丹香冠心注射液	8	2.30
16	丹红注射液	5	1.44
17	双黄连注射液	5	1.44
15	丹参滴注液	4	1.15
18	灯盏花素注射液	3	0.86
19	黄芪注射液	3	0.86
20	参芪扶正注射液	3	0.86
21	红花注射液	2	0.57
22	舒血宁注射液	2	0.57
23	茵栀黄注射液	2	0.57
24	复方丹参注射液	1	0.29
25	血栓通注射液	1	0.29
合计		348	100.00

表2 发生ADR/ADE前12位中药注射剂的患者性别分布(n)
Tab 2 Distribution of patient's gender in ADR/ADE induced by top 12 TCM injections(n)

药品名称	发生例次	男性	女性
痰热清注射液	85	56	29
醒脑静注射液	35	22	13
疏血通注射液	30	16	14
喜炎平注射液	24	17	7
参麦注射液	21	10	11
热毒宁注射液	21	12	9
血塞通注射液	20	13	7
生脉注射液	19	7	12
复方麝香注射液	15	7	8
冠心宁注射液	11	4	7
香丹注射液	11	3	8
丹参注射液	9	5	4
合计	301	172	129

由表2可知,男性比女性更容易发生ADR/ADE。

2.3 ADR/ADE与患者年龄的关系

发生ADR/ADE前12位中药注射剂的患者年龄分布见表3。

由表3可知,0~10岁患者发生ADR/ADE的数量最多,共167例次,占总数的55.48%。

2.4 患者既往药物过敏史情况

316例发生ADR/ADE的患者中,有既往药物过敏史的为36例,占11.39%,其中有明确致敏药物史的34例,具体药物不详的2例;无过敏史的患者有185例,占58.54%;过敏史不详的为95例,占30.06%。36例有既往过敏史患者的ADR涉及药品见表4。

表3 发生ADR/ADE前12位中药注射剂的患者年龄分布(n)

Tab 3 Distribution of patient's age in ADR/ADE induced by top 12 TCM injections(n)

药品名称	0~10岁	11~20岁	21~40岁	41~60岁	>60岁	合计
痰热清注射液	78	2	1	3	1	85
醒脑静注射液	30	2	1	2	0	35
疏血通注射液	1	0	2	16	11	30
喜炎平注射液	23	1	0	0	0	24
参麦注射液	1	1	6	9	4	21
热毒宁注射液	13	4	3	1	0	21
血塞通注射液	0	0	5	10	5	20
生脉注射液	1	0	5	10	3	19
复方麝香注射液	12	1	0	0	2	15
冠心宁注射液	0	0	3	3	5	11
香丹注射液	6	0	2	3	0	11
丹参注射液	2	1	2	1	3	9
合计	167	12	30	58	34	301

表4 36例有既往过敏史患者的ADR涉及药品

Tab 4 ADR-inducing drugs in 36 patients with allergy history

序号	患者既往过敏史情况	本次涉及药物
1	注射用头孢米诺	盐酸左氧氟沙星注射液、热毒宁注射液
2	某种头孢菌素过敏	痰热清注射液
3	头孢克肟	盐酸溴己新葡萄糖注射液、痰热清注射液
4	头孢菌素类	注射用哌拉西林钠、痰热清注射液
5	痰热清注射液,皮疹	醒脑静注射液
6	细辛脑注射液	热毒宁注射液
7	头孢菌素类	痰热清注射液、注射用阿莫西林克拉维酸钾、醒脑静注射液
8	痰热清注射液,头孢菌素类	参麦注射液
9	头孢硫脒、阿莫西林克拉维酸钾分散片、醒脑静注射液	痰热清注射液
10	具体药物不详	痰热清注射液、注射用炎琥宁
11	青霉素类、头孢菌素类	盐酸左氧氟沙星注射液、疏血通注射液、利巴韦林注射液
12	头孢菌素类	注射用马来酸阿奇霉素、痰热清注射液
13	痰热清注射液导致咳嗽加剧	痰热清注射液
14	头孢菌素类	冠心宁注射液、天麻素注射液
15	双黄连注射液	醒脑静注射液、维生素C注射液、痰热清注射液
16	青霉素,过敏性休克	复方麝香注射液
17	头孢唑林钠	复方麝香注射液、注射用哌拉西林钠
18	复方麝香注射液,过敏反应	喜炎平注射液
19	青霉素,过敏反应	复方麝香注射液
20	青霉素、头孢菌素类,过敏反应	痰热清注射液
21	依达拉奉,过敏反应	冠心宁注射液
22	痰热清注射液,皮疹	痰热清注射液
23	硝苯地平,外周水肿	冠心宁注射液
24	青霉素,过敏反应	痰热清注射液
25	维生素K ₁ , 寒战	香丹注射液、注射用头孢曲松钠
26	头孢噻吩钠、头孢美唑钠、阿莫西林-氟氧西林,过敏反应	痰热清注射液
27	具体药物不详	冠心宁注射液
28	头孢唑林,过敏反应	利福霉素钠注射液、喜炎平注射液
29	青霉素、头孢菌素类,过敏反应	痰热清注射液
30	头孢菌素类,过敏性休克	注射用亚胺培南西司他丁钠、痰热清注射液
31	氯霉素,过敏反应	注射用氨苄西林、冠心宁注射液
32	青霉素、纤溶酶	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、血塞通注射液
33	感冒药,皮疹	克林霉素磷酸酯注射液、香丹注射液
34	头孢菌素、阿奇霉素,过敏反应	美罗培南注射液、热毒宁注射液
35	阿奇霉素、青霉素、利巴韦林,过敏反应	利福霉素钠注射液、热毒宁注射液
36	丹参注射液	香丹注射液

2.5 给药途径

316例ADR/ADE均以静脉滴注给药途径给药。

2.6 ADR/ADE的类型

316份报告中出现例次排名前12位药物涉及的ADR/ADE类型见表5。

表5 排名前12位中药注射剂涉及的ADR/ADE类型及发生例次(n)

Tab 5 Type and case number of ADR/ADE induced by top 12 TCM injections(n)

药品名称	皮肤及 附属器 官损害	消化 系统 损害	呼吸 系统 损害	心血管 系统 损害	肝胆 系统 损害	神经精 神系统 损害	注射 部位 损害	全身 性损 害	其他	合计
痰热清注射液	72	1	3	0	0	0	0	6	3	85
醒脑静注射液	18	1	6	0	0	0	0	9	1	35
疏血通注射液	10	0	3	0	5	0	4	6	2	30
喜炎平注射液	22	0	1	0	0	0	0	1	0	24
参麦注射液	6	0	8	0	0	0	0	5	2	21
热毒宁注射液	13	0	4	0	0	0	0	2	2	21
血塞通注射液	14	0	1	0	0	0	0	5	0	20
生脉注射液	11	1	3	0	0	2	0	2	0	19
复方麝香注射液	4	0	5	0	0	0	0	6	0	15
冠心宁注射液	7	0	1	1	0	0	0	0	2	11
香丹注射液	4	0	1	0	0	0	0	6	0	11
丹参注射液	5	1	0	1	0	0	0	1	1	9
合计	186	4	36	2	5	2	4	49	13	301

由表5可见,ADR/ADE类型中皮肤及附属器官损害发生率最高,其次为全身性损害和呼吸系统损害。

3 讨论

3.1 关注中药注射剂ADR/ADE的增加趋势

通过对我院近几年的监测数据分析发现,通常ADR/ADE发生例次最高的药物是抗菌药物,其次为中药注射剂。但是,自2011年全国抗菌药物专项整治实施后,我院抗菌药物使用率大幅下降、临床应用合理性提高,其ADR/ADE报告比例降低,反倒凸显出中药注射剂ADR/ADE有增加趋势。我院2012年的449份ADR/ADE报告中,发生ADR前10位药物中有5种是中药注射剂,共82例次,而抗菌药物仅有3种,共41例次。本次调查数据涉及25种中药注射剂,共348例次,说明中药注射剂已成为发生ADR/ADE最多的一类药物。提示应加强对中药注射剂临床合理应用的管理,重视监测其ADR/ADE。

3.2 未经许可的用药或药品说明书以外的用药因素引发的ADR/ADE

根据上述统计数据,从患者性别看,随药物不同,男女发生ADR/ADE的例数不同,但总体数据男性高于女性,尤其是痰热清注射液、醒脑静注射液、喜炎平注射液、血塞通注射液在男性中发生ADR/ADE的比例均高于女性,其原因尚待进一步探讨。从患者年龄分析,儿科用药发生ADR/ADE的比例较高,这可能与目前未经许可的用药或药品说明书以外的用药因素等有关。未经许可的用药体现在以下几方面^[1]:(1)药物许可,但剂型未许可的,或者许可的药品进行再调配使用;(2)药品准字号药物缺失时,用化学试剂替代;(3)特殊生产许可范围的药品:如某些药物实际已使用了很多年,但却从未进行过任何的临床试验或是没有符合有关规定和许可;(4)药物在其他国家被许可,但在本国未取得许可证的。虽然不可否认的是,药品说明书用法有时会滞后于医学进展和文献,一些老药新用也是药物资源的合理运用,但目前我国在这类问题上

尚无相关的立法,故应尽量避免超说明书范围用药事件发生。如对于部分新药或其他没有被广泛接受的未经许可的用药或药品说明书以外的用药,医师应告知患者可能出现的各种不可预测的风险,最好与患者签署知情同意书^[2]。

3.3 儿童用药不规范导致的ADR/ADE

儿童正处于生长发育期,其组织器官发育不成熟,对药物作用敏感,因而比成人更易发生ADR/ADE。从涉及的中药注射剂种类分析,儿科用清热解毒类药物数量较多,发生ADR/ADE例次较多。这除了与儿科用药人群多有关以外,还与儿科药物目前品种少、剂型少、规格少、说明书不规范的现状有关。有些企业的药品说明书中未标明儿童用法、用量,个别标有“儿童酌减”或“遵医嘱”等内容,医师往往根据患儿体质量或年龄适当酌减,用法、用量并不规范,这也是ADR/ADE的诱发因素之一。

3.4 重视药物过敏史

从既往过敏史看,316份中药注射剂ADR/ADE报告中,有既往药物过敏史的为36例,占11.39%,其中34例有明确的致敏药物,药物不详者2例,这与2010年度我院所有药品ADR/ADE监测数据^[3]基本相符。另外,从本次监测数据看,还存在重复使用致敏药物再次诱发ADR/ADE的患者。医、护、药学人员应高度关注患者药物过敏史及家族过敏史,如有过敏史,应询问患者过敏时所出现的症状,如皮疹、耳鸣、腹泻、呼吸困难等,同时在选择药物时要特别慎重;尤其是对复方制剂有过敏史的患者,医师要明确复方制剂的成分,谨慎选药,为患者规避用药风险^[4]。本研究中有对既往药物过敏史不详者,说明药物过敏情况没有引起患者及其家属的高度重视。医护人员应加大宣传力度,向患者介绍所用药物的作用及副作用,使患者把用药过程中的反应及时反馈回来;同时重点向患者介绍ADR/ADE的基本知识,增强患者自我识别能力,从而提高患者及其家属的警惕意识,知晓和重视药物过敏史,避免再次诱发ADR/ADE。

3.5 静脉滴注的用药风险

从药品给药途径看,本次监测数据均为静脉滴注,提示静脉给药品种仍为高风险品种,在药品安全监管中应给予高度关注。

3.6 加强高风险药品ADR/ADE监测

从ADR/ADE累及器官或系统看,主要为皮肤及附属器官损害,其次是全身性损害和呼吸系统损害。需要注意的是,清热解毒、醒脑安神类药物痰热清注射液、醒脑静注射液、复方麝香注射液等,引起呼吸困难、过敏样反应所占比例较高。此反应发生时间短,症状较为危险,在临床应用中应特别引起注意,做好应急措施;特别是用药开始后5~30 min,发现患者反应异常应立即停药,采用有效措施积极处理,并加强ADR/ADE监测上报力度。

3.7 加强临床应用管理,把握用药每个环节

中药注射剂的致敏性与其生产工艺息息相关,生产工艺的先进性与稳定性是中药注射剂安全性的重要影响因素^[5]。因此,应加强中药注射剂的质量监控,规范进货渠道,严格审核供货公司的资质,把好药品质量关,必要时进行质量检查和质量跟踪,确保临床用药安全^[6]。另外,中药注射剂的质量在贮藏运输过程中容易受外界温度、湿度、强光等环境因素的影响,任何环节出现问题都可能造成ADR/ADE。因此,应该对

我院2007—2011年中药注射剂应用情况分析

于美玲^{1*}, 拓进国¹, 于欣², 马磊³, 文友民^{1#} (1.宁夏医科大学总医院药剂科, 银川 750004; 2.宁夏医科大学检验学院, 银川 750004; 3.宁夏医科大学, 银川 750004)

中图分类号 R969.3;R287 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)39-3721-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.39.25

摘要 目的:了解中药注射剂的应用情况,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性调查方法,对宁夏医科大学总医院2007—2011年中药注射剂的应用品种、销售金额和用药频度(DDDs)等进行统计、分析。结果与结论:该院中药注射剂的销售金额(2010年除外)和DDDs呈逐年增长趋势,5年中共涉及6大类29个品种。其中,用于治疗心脑血管疾病的中药注射剂的销售金额及品种占绝对优势。由于中药成分较复杂,对其有效成分的界定还不完善,故应加强对中药注射剂的不良反应进行监测,以促进临床安全、合理应用。

关键词 中药注射剂;合理用药;用药分析

Analysis of the Utilization of TCM Injection in Our Hospital during 2007-2011

YU Mei-ling¹, TUO Jin-guo¹, YU Xin², MA Lei³, WEN You-min¹ (1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. School of Laboratory Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the utilization of TCM injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: By retrospective method, the utilization of TCM injection in General Hospital of Ningxia Medical University during 2007—2011 was analyzed in respects of drug types, consumption sum and DDDs. RESULTS&CONCLUSIONS: The consumption sum (except for 2010) and DDDs of TCM injection in the hospital are increasing year by year. 6 varieties 29 types are included in 5 years. TCM injection applied for cardiovascular disease occupies the absolute superiority in consumption sum and variety. The supervision of ADR induced TCM injections should be strengthened in order to promote safe and rational use of drugs because the definition of effective components isn't enough due to comprehensive components of TCM.

KEY WORDS TCM injection; Rational drug use; Analysis of drug use

近年来,随着中医理论的科学化和现代化以及中药制剂工艺不断提高,中药注射剂在疾病治疗过程中发挥了越来越重要的作用,其研发也使得传统中药的给药途径取得了重大

突破。但是,由于中药自身的局限性,中药注射剂引起的不良反应逐渐增多,因此临床对其规范使用提出了严格要求。自2007年起,我国开始加强对中药注射剂进行管理,许多中药注

包装、运输、贮藏等各个环节进行质量监控,严把药物配剂关,合理安排输液顺序和控制滴速,最大限度减少ADR/ADE的发生。

3.8 加强药物分析、评价工作

药学人员须认真审核医师开具的处方,严格掌握中药注射剂的用法、用量与药物相互作用;若存在不合理用药,应及时通知医师更改处方;对临床应用的中药注射剂应加强监督指导、随访跟踪,密切关注其有无ADR/ADE报告,并及时与临床医师交流。同时,全院要建立健全药品ADR/ADE监测报告制度,发动医、护、药学人员和患者共同参与药品ADR/ADE的监测与报告,切实保障中药注射剂的安全性和质量可控性;对典型病例做好相关性分析、评价工作,寻找诱发因素并及时有

效预警,防止药害事件重复发生。

参考文献

- [1] 倪韶青,寿洪初,盖珏,等.儿童Unlicensed和Off-label用药状况调查[J].中国药学杂志,2008,43(3):235.
- [2] 刘丽萍,陈玉玲,谢进,等.关于没有经过许可或药品说明书以外用药问题的探讨[J].中国药房,2008,19(25):1935.
- [3] 丁长玲,赵永德,姜宏,等.某院2010年药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(16):1316.
- [4] 丁长玲,张海霞,李海英,等.颠茄磺苄啉片致固定型药疹1例[J].中国药物警戒,2011,8(5):318.
- [5] 毕凤兰,张力.中药注射剂安全性问题探讨[J].中国药物警戒,2012,9(2):89.
- [6] 杜娟.65例常用中药注射剂不良反应原因分析及临床对策[J].海峡药学,2012,24(10):266.

(收稿日期:2013-07-03 修回日期:2013-08-21)

* 主任药师。研究方向:医院药学。电话:0951-6743046。
E-mail: yuml1818@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。电话:0951-6744333。E-mail: nxwym@163.com