

丹红注射液不良反应360例文献分析

王 荔*, 刘晓慧(解放军第253医院药剂科, 呼和浩特 010051)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2352-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.16

摘要 目的:了解丹红注射液不良反应(ADR)发生的特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:以“丹红注射液”“不良反应”为主题词,检索中国知网中国学术期刊全文数据库2005—2015年刊载的期刊文献,对患者性别、年龄、原患疾病及过敏史、合并用药、ADR发生时间及临床表现进行统计、分析。结果:共检索得到有效文献24篇,共计360例患者。其中,女性多于男性(66.11% vs. 33.89%);多在用药30 min内发生(169例,46.94%);ADR临床表现以皮肤及其附件损害(163例,42.89%)、全身性损害(72例,18.95%)为主,严重者有致过敏性休克。结论:临床应严格掌握丹红注射液的适应证,辨证施治、合理用药,对用药过程严密观察,警惕ADR的发生。

关键词 丹红注射液;药品不良反应;文献分析

Analysis of 360 Cases of ADR Induced by Danhong Injection

WANG Li, LIU Xiaohui (Dept. of Pharmacy, No. 253 Hospital of PLA, Hohhot 010051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general regularity of ADR induced by Danhong injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Using “Danhong injection” and “ADR” as keywords, retrieved from CJFD, literatures published during 2005-2015 were collected and analyzed statistically in respects of patient's gender and age, disease and allergic history, drug combination, occurrence time of ADR and clinical manifestations, etc. RESULTS: A total of 24 literatures were collected, involving 360 cases. Female patients were more than male (66.11% vs. 33.89%); ADR often occurred within 30 min during medication (169 cases, 46.94%); main clinical manifestations were lesion of skin and its appendents (163 cases, 42.89%), systemic injury (72 cases, 18.95%). The severe one would suffer form allergic shock. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the indication of Danhong injection, treatment based on syndrome differentiation, rational drug use and close monitoring. Constant vigilance is necessary to the occurrence of ADR.

KEYWORDS Danhong injection; ADR; Literature analysis

丹红注射液是由中药丹参、红花按配方提取的复方制剂,具有活血化瘀、通脉络的功效,主要用于淤血闭阻所致的胸痹、中风、胸痛、胸闷、心悸、口眼歪斜、言语蹇涩和活动不利等证,适用于冠心病、心绞痛、心肌梗死、淤血型肺心病、缺血性脑病和脑血栓等。近年来,丹红注射液在临床使用较广,其药品不良反应(ADR)屡有报道。笔者通过检索中国知网中国学术期刊全文数据库(CJFD)相关文献,对丹红注射液ADR有关文献进行统计、分析,探讨其临床特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“丹红注射液”“不良反应”为主题词,对中国知网CJFD 2005—2015年刊载的期刊文献进行检索,同时采用文献追溯方法,查阅原始文献中丹红注射液ADR报告并进行统计、分析。初步检索后共检索出44篇文献,通过阅读标题和全文,排除同期对照临床研究或观察报告、综述、重复发表的文献后得到有效文献24篇,共纳入符合卫生和计划生育委员会ADR评定标准的ADR案例共计360例。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

360例ADR中,男性122例(占33.89%),女性238例(占66.11%),男女比例为1:1.95。患者年龄介于14~80岁,发生ADR患者的年龄分布见表1。

* 主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0471-6506464。E-mail:13848181000@163.com

表1 发生ADR患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR cases

年龄/岁	例数	构成比,%
<30	2	0.56
30~39	4	1.11
40~49	103	28.61
50~59	101	28.06
>60	150	41.67
合计	360	100

2.2 患者原患疾病及过敏史

患者原患疾病主要是高血压、冠心病、心绞痛和脑梗死等,与药物适应证相符。但在纳入的研究文献中发现,丹红注射液也被应用于骨科、妇科、肾病和呼吸系统等疾病的治疗。其中,明确有青霉素、头孢菌素和磺胺类等药物过敏史者44例,无过敏史者90例,过敏史未描述或描述不详者226例。

2.3 用药情况

360例ADR的给药途径均为静脉滴注,每天1~2次,丹红注射液的剂量为4~40 ml/次;选用的溶剂描述为5%、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液共计21例;其余339例报道仅描述为用葡萄糖注射液或氯化钠注射液为溶剂,用量介于200~500 ml。引发ADR的剂量分布见表2。360例ADR合并用药主要是与降血压、降血脂、降血糖等药物同时使用。引发ADR联合用药情况见表3。

2.4 ADR发生时间

发生ADR的时间最短为滴注30 s内发生,最长时间是连

续用药第21天发生。ADR发生时间分布见表4。

表2 引发ADR的剂量分布

Tab 2 The dosage distribution of ADR

剂量,ml	引发ADR例次	构成比,%
4	4	1.11
10	36	10.00
20	199	55.28
30	14	3.89
40	69	19.17
不详	38	10.55
合计	360	100

表3 引发ADR联合用药情况

Tab 3 Drug combination of ADR cases

联合用药数	例数	构成比,%
0	6	1.67
1~5	9	2.50
6~10	54	15.00
11~20	12	3.33
不详	279	77.50
合计	360	100

表4 ADR发生时间分布

Tab 4 Occurrence time of ADR

时间	例数	构成比,%	累计构成比,%
<30 min	169	46.94	46.94
30 min~24 h	84	23.33	70.27
24~72 h	39	10.83	81.10
>72 h	68	18.89	100
合计	360	100	100

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

丹红注射液所致的ADR以变态反应为主。ADR累及器官/系统及临床表现见表5(表中,由于同一ADR可累及多器官/系统,故合计例数≥360例)。

表5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 5 Organs or systems involved ADR and main clinical manifestation

累及器官/系统	例次	构成比,%	主要临床表现
皮肤及其附件	163	42.89	皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑
全身性损害	72	18.95	过敏性休克、过敏反应、寒战、高热、喉头水肿、发热及伤口出血
神经系统	53	13.95	头痛、头晕、局部麻木、注射部位疼痛
循环系统	39	10.26	面色潮红、心悸、血压升高、出虚汗
消化系统	22	5.79	恶心、呕吐、腹痛、腹泻
呼吸系统	20	5.26	支气管痉挛、胸闷、呼吸困难、咳嗽、呼吸急促
五官	4	1.05	耳鸣、视觉异常
血液系统	2	0.53	血小板异常
其他	5	1.32	急性肾衰、肝损伤
合计	380	100	

2.6 ADR类型

360例ADR报告中,87.78%的报告为一般的ADR(316例),严重的ADR有18例(5.00%);新的ADR为26例(7.22%),其中新的严重的6例(1.67%)。严重的ADR中,过敏性休克14例,喉头水肿4例;新的严重的ADR中,肝损伤1例,支气管痉挛1例,急性肾衰竭4例。

3 讨论

3.1 ADR与个体因素

3.1.1 ADR与患者年龄、性别、过敏史 从性别上看,丹红注射液引发的ADR,男性少于女性,男女比例为1:1.95。从年龄

分布上看,ADR的发生主要集中在40岁以上的各年龄段,尤其是60岁以上构成比为41.66%(见表1),这与文献[1]报道女性和老年人发生率较高相符^[1]。丹红注射液的药品说明书中注明,其适用于冠心病、心绞痛、心肌梗死、淤血型肺心病、缺血性脑病和脑血栓等,这些疾病多见于中老年人;而且,随着年龄的增长、机体功能衰退和基础疾病增多,影响了药物吸收分布、代谢排泄,使ADR的发生风险增加。另外,从个人过敏史与ADR发生的关系方面分析,本文360例ADR中有44例患者明确有青霉素等药物过敏史,构成比为12.2%。因此,医师在使用丹红注射液时,除了辨证施治外,还要考虑到患者的个体因素,对于女性、老年患者、有过敏史或家族过敏史患者应慎重用药,降低ADR的发生风险。

3.1.2 ADR与原患疾病 本文360例ADR的原患疾病多为冠心病、心绞痛、心肌梗死、肺心病和脑血栓等,少数病例显示原患疾病为皮肤病、肾病等。总体来讲,原患疾病与药品说明书中的功能主治相符。发生ADR后均及时停药并对症处理,未加重原患疾病。但是,有些个案对照该药品说明书的适应症,显然有超说明书用药之嫌,例如皮肤病、骨科、妇科的应用,有的甚至出现过敏性休克^[1-2]等严重的ADR。丹红注射液为纯中药制剂,使用时应按中医药理论辨证施治,杜绝盲目给药,更不能以经济利益为目的随意用药。

3.2 ADR与用药情况

3.2.1 ADR与用法用量 本研究纳入的ADR用药途径均为静脉给药。有报道显示,中药注射液中静脉给药的ADR发生率为非静脉给药的9.2倍^[3]。因此,在临床药疗时,要遵循“能口服不肌注,能肌注不静滴”的原则,提倡口服给药,慎用中药注射液。从用药剂量上分析,360例ADR用量多数在20~40ml,用药剂量符合药品说明书要求。但在溶剂的选择上有所不当。说明书中用法用量项下标明有“1次20~40ml,加入5%葡萄糖注射液100~500ml稀释后缓慢滴注,伴有糖尿病等特殊情况下,改用0.9%氯化钠注射液稀释后使用”。本文调查的360例ADR个案报道中,确切用5%葡萄糖注射液的仅12例,7例明确用0.9%氯化钠注射液做溶剂,遗憾的是多达339例的ADR在报道中所用溶剂表述含糊,如用葡萄糖或氯化钠注射液稀释,这给我们的分析工作带来了不便,也不利于考察溶剂对ADR的影响。丹红注射液的pH值为4.5~6.5,属弱酸性,作为溶剂葡萄糖注射液的pH值与其相近,而氯化钠注射液的pH值接近中性,用其作溶剂容易使丹红注射液有效成分改变或析出,降低药物疗效,增大了ADR发生的风险。

3.2.2 ADR与联合用药 作为治疗心脑血管疾病的丹红注射液,临床上与化学药物联合使用的情况较多。有研究报道,合并用药对丹红注射液安全性是有影响的,丹红注射液与治疗风湿免疫、骨科疾病的药品及与肠内肠外营养液、电解质及酸碱平衡药和神经与精神疾病用药联合使用时ADR发生率增加^[4]。中药注射剂成分复杂,当与其他药物混合后pH值超出有效成分稳定范围或电解质浓度增加,均可导致其溶解度变化或发生其他反应,液体中的其他药物有效成分、电解质甚至血液都有可能诱发ADR。但本次文献研究中多达279例ADR的合并用药记录不详,对分析药物相互作用与ADR的关系带来困难,因此,在使用时应避免与其他药物随意配伍。当必须与其他药物联合应用时,必须注意两药的应用时间间隔,并且在序贯静脉滴注时用葡萄糖注射液进行冲管,以避免ADR的发生。

3.2.3 ADR发生时间与临床表现 由表4可见,发生在30 min

以内的ADR有169例,占46.94%,较为严重的ADR大多发生在用药后的30 min内。结果提示,医务人员不仅要重点观察用药过程前30 min内患者的反应,而且也要对使用丹红注射液的全程都给予应密切关注。另外,也有连续用药21 d后出现的ADR。当发生ADR时应及时采取治疗措施,避免由轻微ADR发展成为严重ADR而危及患者生命。

由表5可知,丹红注射液ADR累及全身多个器官/系统,以皮肤及其附件损害(163例,42.89%)、全身性损害(72例,18.95%)为主,其中发热及伤口出血^[5]、耳鸣^[6]、输注部位疼痛、视觉异常^[7]、血小板异常^[8]等为说明书中未有警示的ADR。新的ADR,是指药品说明书中未载明的ADR。以上ADR均属于此范畴,也是ADR监测工作的重点。

3.3 严重ADR分析

从“2.6”中可见,本次调查中共有24例严重的ADR发生,其中有6例为新的严重的ADR,即药品说明书中未提及。1例为支气管痉挛^[9],患者45岁因心脏供血不足就诊,用药5 min后,患者突然出现呛咳,带有哮鸣音的呼气性呼吸困难、心动过速。立即停药,抢救,5 min后呼吸困难减轻,15 min后病情稳定。支气管痉挛是支气管平滑肌的痉挛性收缩,可使气道变窄,气道阻力增加,表现为呼吸困难、缺氧和二氧化碳潴留,严重时引起血流动力学变化、心律失常甚至发生心搏骤停。主要病因是过敏原或其他非过敏因素引起的一种支气管反应性过度性增高的疾病,本例支气管痉挛系过敏原引起的支气管反应性增高所致。另1例为肝损伤^[10],86岁患者因冠心病、心率失常、高血压病、陈旧性脑梗死、高血脂和青光眼入院,除给予常规对症治疗外,连续输注丹红注射液5 d,第6天输注1 h后,患者出现心悸、寒战等症状,急查血常规和肝功能示肝酶升高、白细胞升高、凝血功能异常,停用丹红注射液,给予注射用还原型谷胱甘肽钠,其他口服治疗药不变,1 d后体温正常,判断为丹红注射液致肝损伤,经对症治疗14 d后诸症好转,肝酶降至正常范围内。对本例患者用药情况进行分析,该患者输注丹红注射液导致肝损伤的原因可能为:个体因素和用药剂量过大。该患者86岁,合并多种并发症,但采用了最大剂量40 ml进行输注,而老年人脏器功能逐渐衰退,对药物耐受性及代谢降低,宜减量输注。4例急性肾衰竭的患者^[11-12],临床表现为少尿。急性肾衰竭是1种由多种病因引起肾功能在短时间内急剧变化,数小时至数天内肾单位调节功能急剧减退,以致不能维持体液电解质平衡和排泄代谢产物,而导致高血钾、代谢性酸中毒及急性尿毒症综合征。该ADR在丹红注射液说明书中未记载,属新的严重的ADR。

还有18例严重的ADR,其中过敏样休克有14例^[1-2,11-12],占58.33%;还有4例喉头水肿^[13-15]。喉头水肿是呼吸道变态反应之一,主要表现为喉部黏膜下组织水肿,使气道阻塞,患者出现呼吸困难、声音嘶哑,严重者完全失音,若处置不及时可致严重后果,要立即采取急救措施。因此,在临床药疗过程中,医护人员应当细心观察用药后的反应,若出现症状,应积极采取救治措施,以免一般的ADR不及时救治转向严重ADR的发展方向,确保患者临床用药安全。

4 建议

4.1 严格掌握功能主治和禁忌

临床医师应学习和掌握中医药理论知识,辨证施治;明确用药指征,避免超适应证用药,杜绝盲目用药。

4.2 加强特殊人群用药监护

关注患者个体差异及过敏体质,尤其是老年患者。用药前应详细询问患者用药史和过敏史,对过敏体质者应慎用、个体化给药。在用药全过程中密切观察患者的病情变化,一旦出现ADR,应立即停药,采取相应治疗措施,进而达到安全、有效的治疗目的。

4.3 控制药物剂量与输注速度

严格遵循说明书规定剂量使用,对心脏病患者以30~40滴/min为宜,非心脏病成年患者以不超过60滴/min为宜,儿童应按年龄和机体反应情况而定。

4.4 注意药物的配伍禁忌

不可在中药注射剂中随意加入其他用品。联合用药时,要注意联合用药的间隔,并用溶剂冲洗输液管。

4.5 进一步完善药品说明书

药品说明书是药品使用的法定指南。丹红注射液说明书应完善新的ADR的相关警示,明确适应证范围,减少药品使用风险。

本文通过对文献资料的整理分析,反映出临床应用丹红注射液的安全性问题。此外,笔者在文献资料的整理中也发现,一些ADR的分析报道不够规范,甚至一些重要数据缺失,这对于准确反映丹红注射液的疗效和ADR都是不利的。

参考文献

- [1] 曹胜,李君,李王芳.丹红注射液的不良反应及合理应用[J].哈尔滨医药,2014,36(4):386.
- [2] 丁艺.丹红注射液致过敏性休克1例[J].基层医学论坛,2009,33(13):858.
- [3] 周践,郭代红,和培红.142例中药不良反应分析[J].药物不良反应杂志,2002,5(6):368.
- [4] 唐进法,徐涛,孟菲,等.合并用药对丹红注射液安全性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):294.
- [5] 南玲,廖淑梅.丹红注射液致发热及伤口出血[J].药物不良反应杂志,2009,11(5):378.
- [6] 杨娟,计曼艳.我院丹红注射液不良反应发生情况分析[J].中国药业,2015,24(2):59.
- [7] 胡东梅,梁小丽.64例丹红注射液不良反应报告分析[J].北方药学,2015,12(2):167.
- [8] 罗飞,杨明.丹红注射液不良反应的风险因素研究[J].中国医药指南,2014,2(34):286.
- [9] 徐凤荣.丹红注射液致支气管痉挛1例[J].新医学,2008,39(6):405.
- [10] 王宏蕾,范峥,郭桂明.丹红注射液致药物性肝损害1例[J].中国医院药学杂志,2015,35(16):1527.
- [11] 鲍中英,秋爽,苑晓东.丹红注射液致过敏性休克[J].药物不良反应杂志,2009,11(6):447.
- [12] 黄承杰.丹红注射液不良反应分析[J].交通医学,2009,23(2):165.
- [13] 陈燕丽,黎铁华.我院29例丹红注射液不良反应综合分析[J].当代医学,2011,17(29):130.
- [14] 徐凤荣.静滴丹红注射液致喉头水肿1例[J].山东医药,2008,48(4):36.
- [15] 韩伟智,巩密密.丹红注射液致喉头水肿1例[J].医药导报,2011,30(9):1247.

(收稿日期:2015-07-23 修回日期:2016-04-15)

(编辑:李 劲)