

# 我院患儿使用热毒宁注射液致不良反应的影响因素分析<sup>Δ</sup>

施长城<sup>1\*</sup>, 张鹏飞<sup>1</sup>, 祁天寿<sup>2#</sup>(1.扬州大学医学院附属医院/扬州市妇幼保健院药剂科, 江苏扬州 225002; 2.扬州大学医学院附属医院/扬州市妇幼保健院中医内科, 江苏扬州 225002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3636-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.11

**摘要** 目的: 为患儿合理使用热毒宁注射液提供参考。方法: 收集我院儿科2014年11月—2015年10月使用热毒宁注射液患儿的临床信息, 以ADR为结局指标, 进行队列内病例对照研究, 采用二分类单因素及多因素Logistic回归和Cox回归拟合1:3匹配Logistic回归分析患儿使用热毒宁注射液致ADR的影响因素。结果: 9 187例使用热毒宁注射液的患儿, 平均年龄(4.21±2.63)岁, 共发生ADR 23例, 发生率为0.25%。其中, 皮疹21例(合并瘙痒9例); 有2例严重的ADR(包括四肢抽动、面色青紫、末梢凉、高热、腿痛1例, 手足冷、高热1例), 23例ADR经处理转归良好。基于我院的药物剂量与低浓度低滴速用法, 回归分析显示: 年龄、性别、药物剂量、溶剂量、浓度、滴速、患儿来源、联合用药、连续输注组数、输注顺序和连续用药天数等因素比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 使用热毒宁注射液ADR发生率, 1~<3岁患儿组为0.11%, 3~16岁患儿组为0.31%, 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 热毒宁注射液ADR发生的原因可能有药物本身因素、错误的使用方法等。合理的药物用量、低浓度、低滴速、使用精密过滤装置输液器以及换药即换输液器是减少或避免ADR发生的防护措施。

**关键词** 热毒宁注射液; 不良反应; 队列内病例对照; 影响因素

## Analysis of Influential Factors of ADR Induced by Reduning Injection in Pediatric Patients of Our Hospital

SHI Changcheng<sup>1</sup>, ZHANG Pengfei<sup>1</sup>, QI Tianshou<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University/Yangzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Jiangsu Yangzhou 225002, China; 2. Dept. of TCM Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University/Yangzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Jiangsu Yangzhou 225002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the characteristics and influential factors of adverse drug reaction (ADR) induced by Reduning injection. METHODS: The clinical information of pediatric patients receiving Reduning injection were collected from pediatric department of our hospital during Nov. 2014-Oct. 2015. Using ADR as outcome indicators, case control in the queue design was conducted. The influential factors of ADR induced by Reduning injection were analyzed by using binary univariate and multivariate Logistic regression analysis, Cox regression fitted 1:3 matching Logistic regression analysis. RESULTS: Of 9 187 cases, the average age of children was (4.21±2.63) year-old; there were 23 ADR cases, with the incidence of 0.25%. There were 21 cases of rash (9 cases of combined pruritus) and 2 severe ADR cases (including 1 case of twitching limbs, blue complexion, peripheral cold, high fever, leg pain and 1 case of limbs cold and high fever); 23 cases of ADR symptoms finally disappeared after treated. Based on drug dose and usage of low concentrations and low drip rate in our hospital, regression analysis showed that age, sex, drug dose, solvent amount, concentration, drip rate, source of children, drug combination, the group number of daily continuous intravenous infusion, infusion order, the days of continuous medication and other factors were not statistically significant ( $P>0.05$ ); the incidence of ADR induced by Reduning injection was 0.11% in the group of 1-3 years old children and was 0.31% in the group of 3-16 years old children. There was no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The reasons for ADR induced by Reduning injection might be the drug itself, the wrong methods, etc. Reasonable drug dosage, low concentration, low drip rate, using sophisticated filters infusion device and changing infusion device while dressing can reduce the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** Reduning injection; Adverse drug reaction; Case control in the queue; Influential factor

热毒宁注射液是我国自主研发的国家二类新药, 是第一个把中药指纹图谱列入质量标准的中药注射液, 全方由青蒿、金银花、栀子3味中药组成, 具有解热降温、抗病毒、抗菌、增强免疫等作用<sup>[1]</sup>, 临床常应用于治疗呼吸道感染、手足口病、小儿病毒性腹泻等。

本研究监测了我院2014年11月—2015年10月使用热毒

<sup>Δ</sup> 基金项目: 扬州市科技指导性计划(临床药学)资助项目(No. YZCSYJJ410)

\* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0514-87937739。E-mail: scc6739@163.com

# 通信作者: 主任医师。研究方向: 中医内科。电话: 0514-87937752。E-mail: yzqts@126.com

宁注射液的患儿, 旨在观察热毒宁注射液药品不良反应(ADR)的特征, 比较1~<3岁患儿组与3~16岁患儿组使用热毒宁注射液ADR发生情况的差异, 并分析发生原因。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

监测我院2014年11月—2015年10月使用热毒宁注射液的门诊及住院患儿共9 187例, 年龄1~16岁(我院规定1岁以下患儿禁止使用热毒宁注射液, 16岁以上患儿已经不在我院儿科就诊)。

### 1.2 方法

采取大样本、前瞻性、医院集中监测、队列内病例对照研究的方法。ADR判断标准参照《药品不良反应报告和监测管

理办法》<sup>[2]</sup>和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》<sup>[3]</sup>。  
1.2.1 ADR/药品不良事件(ADE)监测及评价 由临床医师/护士/药师在监测表中填写患儿治疗期间的一般情况。如果患儿在用药期间出现ADR/ADE则填写《热毒宁注射液不良反应/事件报告表》,并详细记录患儿的ADR/ADE的临床表现及怀疑药品的情况,同时,由药学、临床等专家组成的ADR/ADE评价小组进行评价。

ADR/ADE评价主要包括:①报告基本信息——ADR/ADE报告类型及类别;②患儿基本信息——患儿姓名、性别、民族、出生年月、年龄、体质量、原患疾病、既往ADR/ADE、家族ADR/ADE等;③相关重要信息——怀疑用药与合并用药信息,包括批准文号、通用名称、生产厂家、生产批号、用法用量、给药途径、用药起止时间、用药原因等;④ADR/ADE详细信息——ADR/ADE名称、发生时间、过程描述、结果、停药或者减量后是否消失或减轻、再次使用可疑药品后是否再次出现同样ADR/ADE、对原患疾病的影响等;⑤报告人信息及其他信息等。

1.2.2 数据录入 采用网上平台录入系统的方式,统一给处方医师发放用户名与密码,为了保证录入质量,采用单人录入双药师核对处方的形式,最后把实际处方作为监测表有效录入数据来源。

1.2.3 数据质量监控 制定监查及质量控制标准操作规范,对监测进行现场监查,以保证监测表填写内容能严格遵守方案;配备临床协调员定期检查数据质量与监测进度,并做好质量控制记录。收集监测表后,对监测表再次核对,删除重复,补充录入漏填部分,核对校正错误,以保证数据质量。

1.2.4 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照见表1(注:说明书中年龄段间的上下界限含混不清,本文制表时保持原貌;我院用法用量6岁以上参照说明书低值;表中“滴药量比”指30 min滴药量最大值与最小值的比例倍数)。

表1 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照

Tab 1 Comparison of usage and dosage of Reduning injection in our hospital with the instructions

项目	1~<3岁		3~5岁		6~10岁		11~13岁		≥14岁	
	我院	说明书	我院	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书
单次剂量,ml	6	无	10	10	10	15	20			
溶剂量,ml	100~150	无	100~150	50~100	100~200	200~250	250			
浓度,%	3.8~5.7	无	6.3~9.1	9.1~16.7	4.8~9.1	5.7~7.0	7.4			
滴速,滴/min	20~25	无	25~40	30~40	30~60	30~60	30~60			
30 min滴药量,ml	1.2~2.1	无	2.3~5.5	4.1~10.0	2.1~8.2	2.6~6.3	3.3~6.7			
滴药量比	1.84	无	2.33	2.44	3.82	2.47	2.03			

1.2.5 队列内病例对照研究匹配因素与方法 以纳入全部9187例患儿作为全队列,其中23例发生ADR的患儿,每例按照1:3匹配比例从队列中选取对照,共纳入69例患儿作为对照。选择对照人群采用的匹配因素有门诊或住院、年龄、性别、输注热毒宁注射液日期。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例数和率表示,采用 $\chi^2$ 检验,进行基线分析。采用二分类单因素及多因素Logistic回归和Cox回归拟合1:3匹配Logistic回归分析,探讨引起ADR/ADE发生的影响因素。

## 2 结果

### 2.1 统计描述

共收集19792份资料,合并重复者,共纳入观察9187例

患儿,平均年龄(4.21 ± 2.63)岁,发生ADR 23例,发生率为0.25%。按照年龄分为两组:1~<3岁患儿组、3~16岁患儿组,两组患儿ADR发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=3.03$ ,  $P>0.05$ ),具体见表2。

表2 热毒宁注射液ADR统计[例(%)]

Tab 2 ADR statistics of Reduning injection[case(%)]

组别	有不良反应	无不良反应	合计
1~<3岁患儿组	3(0.11)	2715(99.89)	2718(100)
3~16岁患儿组	20(0.31)	6449(99.69)	6469(100)

2.1.1 发生ADR患儿的一般情况 23例ADR均属首次报告,无跟踪报告,均为已知类型。其中,一般的ADR 21例,严重的ADR 2例;男性11例,女性12例;均为汉族;年龄21月~8岁,平均4.78岁,其中21月~<3岁3例,3~8岁20例;体质量10~30 kg,平均19.3 kg;原患疾病:急性支气管炎7例,急性喘息性支气管炎2例,支气管肺炎6例,上呼吸道感染2例,急性感染性咽炎、急性喉炎、急性扁桃体炎、疱疹性口膜炎、感染性发热和急性胃肠炎各1例;既往有青霉素过敏史2例,热毒宁ADR/ADE史1例;既往无ADR/ADE家族史。

2.1.2 ADR表现、处理与结局 ADR表现为皮疹21例(其中合并瘙痒9例),手足冷、高热1例,四肢抽动、面色青紫、末梢凉、高热、腿痛1例。

ADR出现时间最早者为开始输注热毒宁注射液2 min时,最晚为从首次输注起第3天;其中,2~30 min 6例,1 h左右6例,2 h左右4例,3 h左右3例,24 h左右2例,48 h以上2例。

ADR处理过程:23例患儿在发现ADR时都予停用热毒宁注射液处理;其中,8例同时给予药物处理,包括3例予地塞米松2~4 mg静脉注射,1例予地塞米松5 mg静脉滴注,1例予盐酸异丙嗪15 mg肌内注射,3例予氯雷他定糖浆3~5 ml口服。

处理后,23例患儿ADR症状均消失;皮疹或瘙痒均在24 h内消退,其中1 h内7例,2 h内4例,其余12例在24 h内。例如,1例3岁11月患儿患上呼吸道感染,静脉滴注热毒宁注射液20 min出现四肢抽动、面色青紫、末梢凉,立即停用并予以地塞米松3 mg静脉注射,测体温39.8℃,患儿诉腿痛,2 h后好转,最终ADR症状消失。又如,1例4岁1月患儿患支气管炎,静脉滴注热毒宁注射液10 min时出现手足冷,5 min后体温升至39.2℃,立即停用并予以地塞米松5 mg静脉滴注,2 h后体温恢复至37.2℃;该例患儿28 d后,又因患支气管炎静脉滴注热毒宁注射液,15 min后出现面部瘙痒,立即停药观察,30 min后瘙痒开始缓解。

2.1.3 发生ADR患儿的用药信息 热毒宁注射液用法:单次剂量6~10 ml, qd,均采用5%葡萄糖注射液稀释,静脉滴注,平均单次剂量(8.13 ± 1.33)ml,按体质量计平均0.43 ml/kg。怀疑合并用药:ADR发生当天,连续输注1组1例,2组9例,3组12例,4组1例;在输注热毒宁注射液前输注其他药品19例,其中头孢类13例(包括头孢硫脒8例、头孢西丁2例、头孢美唑2例、头孢唑肟1例),阿莫西林钠克拉维酸钾5例,阿奇霉素1例,赖氨匹林3例(在头孢类药物后、热毒宁注射液前输注);在输注热毒宁后输注盐酸溴己新葡萄糖注射液13例。

### 2.2 队列内病例对照研究分析结果

2.2.1 发生ADR患儿与匹配患儿基线分析 对两组患儿基线数据进行比较,计数样本和计量样本各因素差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具体见表3、表4(注:表4中第2~5列,“1”所在行表示有ADR组,“2”所在行表示无ADR组;表中第7~8列,“1”所在行表示假设方差相等,“2”所在行表示假设方差不相等)。

表3 计数样本组统计量与统计分析

Tab 3 Statistics and statistical analysis of count sample group

因素	分组	ADR,例		合计,例	$\chi^2$	P
		有	无			
患儿来源	门诊	19	57	76	0.000	1.000
	住院	4	12	16		
性别	女	12	33	45	0.130	0.178
	男	11	36	47		
连续输注组数	1	1	0	1	7.487	0.058
	2	9	20	29		
	3	12	49	61		
	4	1	0	1		
联合用药	无	1	0	1	3.033	0.082
	有	22	69	91		

表4 计量样本组统计量与检验

Tab 4 Statistics and test of measurement sample group

因素	分组	例数	均值	标准差	P	t	95%CI
年龄,岁	1	23	4.78	1.83	0.72	0.14	-0.79~0.91
	2	69	4.72	1.77		0.13	-0.83~0.94
体质量,kg	1	23	19.24	5.28	0.77	0.19	-2.33~2.80
	2	69	19.00	5.39		0.19	-2.35~2.83
药物剂量,ml/d	1	23	8.13	1.33	0.46	0.58	-0.49~0.89
	2	69	7.93	1.48		0.62	-0.46~0.87
溶剂量,ml	1	23	117.39	35.70	0.64	0.00	-14.45~14.45
	2	69	117.39	28.21		0.00	-16.68~16.68
浓度,%	1	23	6.70	1.23	0.76	0.87	-0.003~0.008
	2	69	6.46	1.17		0.84	-0.003~0.008
滴速,滴/min	1	23	35.00	7.54	0.58	0.31	-2.91~4.00
	2	69	34.46	7.12		0.30	-3.09~4.17
药物剂量(按体质量计),ml/kg	1	23	0.44	0.09	0.82	0.26	-0.03~0.05
	2	69	0.44	0.08		0.25	-0.04~0.05

2.2.2 单因素 Logistic 回归分析结果 单因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、性别、药物剂量、浓度、滴速、患儿来源、联合用药、连续输注组数、输注顺序和连续用药天数等因素,均无统计学意义( $P>0.05$ ),不能纳入回归模型。具体见表5(注:表中全部 $P>0.05$ ,多分类变量按照哑变量处理时,结论相同)。

2.2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 与单因素 Logistic 回归分析结果相同,上述各因素均无统计学意义( $P>0.05$ ),不能纳入回归模型,具体见表5。

2.2.4 Cox 回归拟合 1:3 匹配 Logistic 回归分析结果 与单因素及多因素 Logistic 回归分析结果类似,各因素均无统计学意义( $P>0.05$ ),具体见表5。

### 3 讨论

据热毒宁注射液说明书记载,ADR 仅与用药总量或者是否合并用药有关。依据本研究监测数据,回归分析显示:在按照我院用法用量时,年龄、性别、药物剂量、溶剂量、浓度、滴速、门诊或住院、联合用药、连续输注组数、输注顺序、连续用药天数等因素比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本文结论仅与说明书有两点不同,以下予以分析。

#### 3.1 ADR 发生率与构成比

本研究共监测了 9 187 例使用热毒宁注射液的患儿,共发生 ADR 23 例,发生率为 0.25%,低于热毒宁注射液说明书记载的 0.38%,但两组数据比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.85$ , $P>0.05$ )。

需要注意区分发生率与构成比的概念。有报道热毒宁注射液 ADR 特征为:“年龄以 9 岁以下婴幼儿及患儿为主”(占 87.50%)<sup>[4]</sup>，“10 岁以下患儿发生热毒宁注射液不良反应的比

表5 单因素、多因素与 Cox 回归拟合 1:3 匹配 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis of single factor, multifactor and cox regression fit 1:3 match

因素	单因素		多因素		Cox 回归拟合 1:3 匹配	
	回归系数	P	回归系数	P	回归系数	P
年龄	-0.019	0.891	0.177	0.604	-0.114	0.725
性别	-0.174	0.718	0.107	0.829	0.094	0.862
药物剂量	-0.100	0.556	0.652	0.316	-0.137	0.741
溶剂量	1.435	0.338	-0.044	0.207	0.007	0.760
浓度	-17.680	0.385	-112.069	0.178	0.203	0.746
滴速	-0.011	0.752	-0.016	0.841	0.024	0.774
患儿来源	0.000	1.000	0.000	1.000	0.009	0.978
联合用药	-22.346	1.000	22.378	1.000	-0.299	0.826
连续输注组数	0.532	0.245	0.532	0.248	0.222	0.716
输注顺序	-0.791	0.443	-0.792	0.437	-0.128	0.856
连续用药天数	6.102	0.090	26.651	0.999	-5.920	0.165

例占 72.3%”<sup>[5]</sup>,报道的数字都是构成比。有报道“0~12 岁年龄组患者发生 ADR 的几率高于其他年龄组”(所占比例为 82.97%)，“尤其是 6 岁以下患儿发生率更高”(所占比例为 69.23%)<sup>[6]</sup>;还有报道“10 岁以下患儿发生率较高”<sup>[7]</sup>;查看原文可知是混淆了发生率与构成比。查阅近 10 年国内相关报道,热毒宁 ADR 数据实际多是构成比。

#### 3.2 ADR 与年龄

说明书记载了 11 707 例使用热毒宁注射液的观察数据,“14 岁以下患儿有 8 074 例,占 69%”,8 074 是患儿使用例数,69% 是患儿使用率。有报道显示,热毒宁注射液 ADR<10 岁年龄组占 37.93%,高于其他组,这与本组患儿较多、用药机会多有关,也与患儿生理代谢、排泄功能差异和对药物敏感性高有关<sup>[8]</sup>。

热毒宁注射液说明书中没有记载 3 岁以下患儿 ADR 发生率以及用法用量。为此,本研究做了专题监测,数据表明:2 718 例 1~<3 岁患儿,发生 3 例(0.11%)ADR,与 6 469 例 3~16 岁患儿发生 20 例(0.31%)比较,ADR 发生率更低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

热毒宁注射液说明书中列出的三类使用禁忌者中,没有包括 3 岁以下患儿,但由于 3 岁以下患儿的生理特性,建议临床谨慎合理使用热毒宁注射液。

#### 3.3 ADR 与性别

有报道热毒宁注射液 ADR “男女比例无显著差异”<sup>[9]</sup>,又有报道“男性略多于女性”<sup>[10]</sup>,这都是构成比数据,相关报道中没有基线分析资料,所以无法判断 ADR 性别发生率。

说明书记载了多中心(46 家医院)大样本(11 707 例)的数据,其中也无性别发生率的记载:纳入观察的“男性患者多于女性”(是构成比),不过回归分析并不提示性别差异是影响因素。本监测数据亦显示,热毒宁注射液 ADR 发生率无性别差异。

#### 3.4 ADR 与药物用量、溶剂量和最高浓度

有报道显示,中、低浓度组不良反应发生率分别为 4.92% 和 4.55%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著低于高浓度组的 16.22% ( $P<0.05$ )<sup>[11]</sup>。由表 1 可以看出,在 3 岁以上 4 个不同年龄段,热毒宁注射液说明书中一次性最高用量依次为 10、10、15、20 ml,可是相应的溶剂最低用量依次为 50、100、200、250 ml,由此折算出相应最高浓度依次为 16.7%、9.1%、7.0%、7.4%,3~5 岁与 6~10 岁年龄段热毒宁注射液浓度为最高及次高,11~13 岁及 ≥14 岁年龄段热毒宁浓度反而为最低及次低。

### 3.5 我院热毒宁注射液用法用量与说明书比较

一般认为热毒宁注射液“滴速不宜过快”<sup>[12]</sup>。由表1可知,说明书中4个年龄段最高滴速依次为40、60、60、60滴/min,最高滴速结合最高浓度测算为30 min热毒宁最高滴入量,依次为10.00、8.18、6.28、6.67 ml,可见3~5岁与6~10岁年龄段为最高及次高。测算说明书最低滴速与最低浓度,3~5岁年龄段的30 min最低滴药量为4.09 ml,高于其他所有年龄段的相应最低滴入量。

根据表1,我院规定的用法与用量相对合理,综合单次剂量、溶剂量、浓度、滴速等,测算成30 min热毒宁最高滴入量,说明书中4个年龄段依次为5.46、8.18、6.28、6.67 ml,不过我院实际是按照最低浓度与最低滴速实施,折算成30 min滴入量依次为1.15(1~<3岁)、2.34、2.14、2.55、3.33 ml,序列比较合理。

说明书溶剂量规定的缺陷带来了浓度以及30 min滴入量的巨大差异。表1中显示:3~5岁年龄段,说明书的最高量与我院的最低量相比,达到4.27倍(10.00/2.34)。有报道<sup>[5,7,13]</sup>在说明书规定范围内用药仍然发生ADR,笔者认为这可能是由于浓度较高所致。说明书隐含的溶剂量规定不合理有可能导致高浓度。按照说明书用法虽然合法,但有时并不合理,建议厂商引起重视,必要时修订说明书。

说明书研究的ADR影响因素未包括浓度、滴速,可能是监测人群的浓度与滴速被控制在合理范围。本研究监测数据Logistic回归分析显示:剂量、浓度、滴速、30 min滴入量等,均无统计学意义( $P>0.05$ ),与说明书结论一致;这里的结论具有前提条件,就是低剂量、低浓度、低滴速,否则结论另议。

### 3.6 ADR与联合用药

说明书提示,合并用药是ADR发生的影响因素。有报道提示,联合用药不冲管可导致ADR发生,更换药物前后冲管,可以减少ADR的发生<sup>[14-16]</sup>。我院常规用法为热毒宁注射液与其他药物联合使用时,在更换输注药物的同时必须更换输液器,从而消除了联合用药的配伍禁忌这一影响因素。所以,本监测数据回归分析显示,联合用药不影响ADR的发生,但这个结论的前提是在联合用药时必须更换输液器。

### 3.7 我院ADR防护措施

我院一直非常注意管控ADR的发生,在儿童输液方面有严格的规范及措施,药库、药房与药师层层严把药品质量关,医师严格控制输注药物浓度,护士严格按照规定执行输液操作,并且注意热毒宁注射液即配即用。

我院成人输液使用普通一次性输液器,但是儿童输液全部使用带有精密过滤装置的一次性输液器,以减少ADR的发生。

### 3.8 ADR发生时间

本监测显示:热毒宁注射液ADR多发生在首日使用时(21/23),在输注开始2 h内为多;多项报道<sup>[5,7,17-22]</sup>结论一致。严重的ADR多发生在用药初期,并且首次使用立即发生,少数为几天后发生。因此,在首次输注的开始30 min内,需要缓慢滴注,密切观察,以便及时处置。

### 3.9 ADR与过敏史

监测中1例患儿两次输注热毒宁注射液都出现ADR,建议对热毒宁注射液过敏者必须禁止再次使用。

### 3.10 ADR与用药总量

热毒宁注射液说明书记载ADR与用药总量有关。仔细分析,热毒宁注射液所致的ADR可分为速发型和迟发型,ADR发生在30 min以内,与I型速发型过敏反应相符,推测速发型应与用药总量无关,迟发型或许与用药总量有关。

### 3.11 ADR与辅料聚山梨酯80

热毒宁注射液辅料是聚山梨酯80,又名吐温80,是最常用的中药注射剂增溶剂。研究表明,聚山梨酯80是引起ADR的主要原因之一<sup>[23]</sup>,聚山梨酯80中所含杂质含量是关键因素。2010年版《中国药典》附录II药用辅料中规定:注射剂用药用辅料应符合注射用质量要求。然而,在聚山梨酯80的【类别】项下,简单地标明“药用辅料,增溶剂和乳化剂等”,没有区分注射级和非注射级。2015年版《中国药典》未再收录注射用聚山梨酯80,导致含有聚山梨酯80的注射液在临床应用中存在很大风险。

聚山梨酯80贮藏后会造成pH下降,在酸性溶液中可使溶液变浊,所以储藏时间宜短,临床使用时需要注意即配即用。

### 3.12 ADR与药效成分

热毒宁注射液中的成分金银花含有的绿原酸是一种半抗原,对人有致敏作用,可发生气喘、皮炎;亦含有挥发油、有机酸类、三萜皂苷类及黄酮类等化合物,上述物质在血液中易形成免疫复合物而引起变态反应。

综上所述,我院1~<3岁患儿使用热毒宁注射液ADR发生率并不高于3~16岁。热毒宁注射液ADR发生的原因可能有:药物本身因素、药物贮存不当和错误的使用方法等。高浓度、高滴速和联合用药可能与ADR发生有关;合理的药物用量、低浓度、低滴速和使用精密过滤装置输液器以及换药即换输液器是减少或避免ADR发生的防护措施。

### 参考文献

- [1] 罗先才.热毒宁注射液药理作用、临床应用及不良反应[J].中国药物警戒,2013,10(4):215.
- [2] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[J].药物不良反应杂志,2011,13(3):173.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.常见严重药品不良反应技术规范及评价标准[EB/OL].[2013-12-10].http://wenku.baidu.com/view/806c64e9856a561252d36f49.html.
- [4] 常艳鹏,萧伟,杨伟,等.热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J].中医杂志,2014,55(9):791.
- [5] 林茵,伍俊妍,李国成,等.47例热毒宁注射液引发不良反应文献复习及分析[J].中国现代药物应用,2013,7(11):137.
- [6] 杨雪,杨玉涛,李文武,等.182例热毒宁注射液药品不良反应报告分析[J].光明中医,2012,27(6):1250.
- [7] 陈琳,周其如,邓真国.热毒宁注射液致过敏反应分析[J].西部中医药,2015,28(3):93.
- [8] 张桂芬,支文煜,归莱,等.261例药品不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(11):1031.
- [9] 田晓华.热毒宁注射液不良反应25例分析[J].中国医药指南,2015,13(16):1.
- [10] 李继友,孙骏,周静,等.热毒宁注射液相关风险因素分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):627.
- [11] 周小琳,宋香清.热毒宁注射液不同稀释浓度治疗患儿急性上呼吸道感染的疗效与安全性观察[J].药学与临床研究,2015,23(5):494.
- [12] 黄镜娟.热毒宁注射液的28例不良反应文献分析[J].淮海医药,2011,29(2):164.
- [13] 孙永旭,高翠华,唐启令,等.我院热毒宁注射液临床应用分析[J].中国药房,2015,26(20):2742.
- [14] 徐芳.热毒宁注射液的药理作用临床应用和不良反应分析[J].药学与临床,2016,10(6):146.
- [15] 蒙忠.我院2012-2013年热毒宁注射液不良反应/事件分析[J].中国执业药师,2015,12(7):53.

# 我院433例药品不良反应报告分析

余文浩\*,李玉珍#,曾繁涛,刘君波,陈旒旒,徐小英(深圳市福田区人民医院药学部,广东深圳 518000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3640-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.12

**摘要** 目的:探讨我院药品不良反应(ADR)发生的临床特点、规律,为临床合理、安全用药提供参考。方法:对广东省ADR监测中心收录的我院2014年1月—2015年6月的ADR报告进行整理、统计与分析。结果:433例发生ADR的患者中,男性185例(42.73%),女性248例(57.27%),男女比例为1:1.34。中青年(20~59岁)患者ADR发生率较高(71.59%),且男性明显少于女性(1:1.37)。ADR给药途径以静脉滴注(48.04%)和口服给药(41.57%)为主。抗感染药物引发ADR的例数最多(167例,38.57%),其中以头孢菌素类为主(64.07%)。ADR累及器官/系统以消化系统损害(262例次,36.19%)和皮肤及其附件损害(237例次,32.73%)为主。严重的ADR主要涉及抗感染药物和抗肿瘤药物。结论:临床医务人员应加强头孢菌素类抗菌药物和抗肿瘤药物的ADR监测,谨慎选择给药途径。

**关键词** 药品不良反应;分析;合理用药

## Analysis of 433 ADR Reports in Our Hospital

YU Wenhao, LI Yuzhen, ZENG Fantao, LIU Junbo, CHEN Nini, XU Xiaoying (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Futian District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the clinical characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR), and to provide reference for rational and safe drug use in the clinic. METHODS: ADR reports collected from our hospital by Guangdong ADR Monitoring Center during Jan. 2014 to June. 2015 were summarized and analyzed statistically. RESULTS: Of 433 ADR cases, there were 185 male cases (42.73%) and 248 female cases (57.27%), with ratio of 1:1.34. The incidence of ADR was in high level (71.59%) in young and middle-aged patients (20-59 year-old); that of male was significantly lower than that of female (1:1.37). ADR cases caused by intravenous drip (48.04%) and oral administration (41.57%) were most common. The most ADR cases were related with anti-infective drugs (167 cases, 38.57%), mainly were related with cephalosporins (64.07%). Organs/systems involved in ADR were main the damages of gastrointestinal system (262 cases, 36.19%) and the lesion of skin and appendants (237 cases, 32.73%). The serious ADR was mainly induced by anti-infective and anti-tumor drugs. CONCLUSIONS: Clinical medical personnel should strengthen the ADR monitoring of cephalosporin antibiotics and anti-tumor drug, and select route of administration carefully.

**KEYWORDS** Adverse drug reaction; Analysis; Rational drug use

药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)是指合格的药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的有害反应。根据世界卫生组织(WHO)在发展中国家的调查表明,住院患者ADR的发生率为10%~20%,约有5%的住院患者因ADR而入院。我国每年有500万~1000万住院患者发生ADR,其中严重的ADR达25万~50万,约19.2万人死于ADR<sup>[1]</sup>。因此,加强ADR的监测在促进临床合理用药、弥补药品上市前研究不足、药源性疾病监测及保障患者用药安全等方面具有重要意义<sup>[2]</sup>。本研究通过对我院2014年1月—2015年6月的上报的有效ADR报告进行统计分析,旨在探讨ADR的影响因素和临床表现,为临床安全、合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于广东省ADR监测中心收录的我院2014年1月—2015年6月的ADR报告,共计433例。

### 1.2 方法

收集发生ADR患者的基本情况、药品信息、累及系统/器官、临床表现、报告类型及结果转归、报告人职业等方面的数据进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 发生ADR患者的性别、年龄分布

433例ADR中,男性185例(占42.73%),女性248例(占

- [16] 黎明全,萧伟,谢雁鸣,等.基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析[J].中医杂志,2014,55(9):786.
- [17] 王训乐.热毒宁注射液21例不良反应文献分析[J].中国校医,2013,27(9):714.
- [18] 邵艳.我院热毒宁注射液致不良反应65例分析[J].中国药房,2015,26(8):1096.

- [19] 欧剑.热毒宁注射液导致与药物不良反应的62例文献资料分析[J].现代诊断与治疗,2014,25(1):73.
- [20] 柯秀芬,陈云艳.热毒宁注射液不良反应1537例文献分析[J].中国实用医药,2015,10(29):129.
- [21] 李蓉,董志,路晓钦,等.热毒宁注射液不良反应/事件监测及安全性评价[J].中国新药与临床杂志,2014,33(3):233.
- [22] 詹云丽,杨小瑶,罗东丽.41例热毒宁注射液不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(10):602.
- [23] 武美蓉,芮广虎,宋晓霞,等.聚山梨酯80质量标准的分析比较[J].中国药事,2015,29(1):104.

\* 药师,硕士。研究方向:药品不良反应分析与评价。电话:0755-82511484。E-mail:yuwenhao15@139.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0755-82511484。E-mail:yuzhen628@126.com

(收稿日期:2015-12-19 修回日期:2016-06-07)  
(编辑:晏妮)