

# 北京地区2003—2013年舒血宁注射液致不良反应回顾性分析<sup>△</sup>

朱盛<sup>1\*</sup>, 邢百倩<sup>2</sup>, 梅丹<sup>1</sup>, 冯雷<sup>1#</sup>, 张晓<sup>3</sup> (1. 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京100730; 2. 首都医科大学电力教学医院药剂科, 北京100073; 3. 北京市药品不良反应监测中心, 北京100054)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3643-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.12

**摘要** 目的: 调查北京地区舒血宁注射液致药品不良反应(ADR)发生情况, 为临床合理用药提供参考。方法: 对北京地区2003—2013年舒血宁致ADR上报信息进行统计归类, 对发生人群、ADR累及器官/系统及临床表现、发生时间、合并用药和预后等情况等进行回顾性分析。结果: 在1 648例ADR报告中, 老年患者的ADR发生率高于青壮年患者, 女性患者发生率(60.92%)高于男性患者(39.08%)。ADR累及多个器官/系统, 前3位的是神经系统(422例, 21.33%)、皮肤及其附件(411例, 20.78%)和其他(305例, 15.42%)。临床表现主要为皮疹、瘙痒, 头晕和心慌、心悸、心律失常等。ADR多发生在给药后5~30 min(27.10%)。ADR报告中存在舒血宁注射液与多种药物联合使用的情况, 其中联合前列地尔注射液最为常见(61例, 占联合用药患者的23.46%)。在1 648例ADR中, 622例痊愈, 1 039例好转, 4例未好转, 3例有后遗症, 1例死亡。结论: 临床使用舒血宁注射液应严格遵循说明书适应证, 按照规定的剂量、溶剂、输注方式等使用; 还应加强处方审核和用药后的监护观察, 尤其对老年等特殊人群的使用要尤为关注, 以减少和避免ADR的发生。

**关键词** 舒血宁注射液; 不良反应; 分析; 合理用药

## Retrospective Analysis of ADR Induced by Shuxuening Injection in Beijing Area during 2003-2013

ZHU Sheng<sup>1</sup>, XING Baiqian<sup>2</sup>, MEI Dan<sup>1</sup>, FENG Lei<sup>1</sup>, ZHANG Xiao<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Union Hospital, Beijing Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Copital Medical University Electric Power Teaching Hospital, Beijing 100073, China; 3. Beijing ADR Monitoring Center, Beijing 100054, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the occurrence of ADR induced by Shuxuening injection in Beijing area, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** ADR induced by Shuxuening injection in Beijing area during 2003-2013 was classified statistically in respects of population, organs/systems involved in ADR, clinical manifestations, occurrence time, drug combination and prognosis. **RESULTS:** Of 1 648 ADR cases, the incidence of ADR in the elderly patients was higher than young patients, and that of female patients (60.92%) was higher than that of male patients (39.14%). Multiple organs/systems were involved in Shuxuening injection-induced ADR, and top 3 were nervous system (422 cases, 21.33%), skin and its appendants (411 cases, 20.78%) and others (305 cases, 15.42%). Clinical manifestations were skin rash, itching, dizziness and nervousness, palpitation, arrhythmia, etc. ADR mostly occurred within 5-30 min after medication. In ADR reports, there were a variety of drugs combined with Shuxuening injection. Shuxuening injection combined with Alprostadil injection was most common (61 cases, accounting for 23.46% of drug combination). Among 1 648 ADR cases, there were 622 cured cases and 1 039 cases improved, 4 cases were not improved, 3 cases had sequelae and 1 case died. **CONCLUSIONS:** Clinical application of Shuxuening injection should strictly follow the indications of drug package inserts; differentiation of symptoms and signs is based on specific dosage, solvent, route of administration, etc. It is necessary to strengthen the prescription check, and strengthen the observation after medication especially for the elderly and other special groups so as to reduce and avoid ADR.

**KEYWORDS** Shuxuening injection; ADR; Analysis; Rational drug use

舒血宁注射液的有效成分是银杏叶提取物。动物实验显示, 银杏叶提取物可以降低血小板聚集、抗凝、改善脑血流、降低血液黏滞度<sup>[1-2]</sup>。临床试验也证实, 舒血

宁注射液能改善老年缺血性脑卒中患者的血液流变学指标及凝血纤溶功能、扩张血管、控制血栓, 有效治疗脑卒中症状<sup>[3]</sup>。随着舒血宁注射液在临床的广泛应用, 其药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)也时有发生。在临床工作中充分认识药物的风险因素, 提高舒血宁注射液在使用中的安全性, 对发挥其疗效、降低风险十分必要。为此, 笔者对北京地区2003—2013年舒

△ 基金项目: 国家临床重点专科建设项目

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床中药学。电话: 010-69159221。E-mail: zhusheng0812@126.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 010-69159215。E-mail: fengl@pumch.cn

血宁注射液致ADR上报信息作一整理,分析舒血宁注射液致ADR的发生特点及规律,为其临床合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

数据取自北京市药品不良反应监测中心数据库,选取北京地区2003年1月—2013年12月多个医疗机构上报的ADR报告信息,筛选出舒血宁注射液致ADR报告1 648例。将筛选出的报告按照患者年龄、性别、家族过敏史、ADR累及器官/系统及临床表现、发生时间、合并用药和预后等资料导入Excel表格,再行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 患者年龄与性别分布

在1 648例舒血宁注射液致ADR报告中,男性患者644例,占39.08%,女性患者1 004例,占60.92%;患者年龄最小11岁,最大93岁,平均年龄为63.08岁;老年患者的ADR发生率高于中青年患者,详见表1。

表1 舒血宁注射液致ADR患者年龄与性别分布

Tab 1 Age and sex distribution of Shuxuening injection-induced ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤10	0	0	0	0
11~20	5	6	11	0.67
21~30	15	17	32	1.94
31~40	34	34	68	4.13
41~50	63	117	180	10.92
51~60	130	251	381	23.12
61~70	147	238	385	23.36
71~80	178	261	439	26.64
>80	72	80	152	9.22
合计	644	1 004	1 648	100

### 2.2 家族过敏史

有家族过敏史患者体质特殊,更容易发生药物过敏反应。本文纳入的ADR报告中,913例无家族过敏史,37例有家族过敏史,698例家族过敏史不详。

### 2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

1 648例ADR累及的器官/系统中,列前3位的是神经系统、皮肤及其附件和其他。其中,神经系统的损害居首位,共422例,主要表现为头晕、头痛等;其次为皮肤及其附件损害,共411例,主要表现为皮疹、瘙痒等,详见表2(注:部分患者的ADR累及多个器官/系统,故总例数>报告数)。

### 2.4 ADR发生时间

1 648例ADR报告中,有发生时间记录的为1 465例,占88.90%,时间记录不详者183例,占11.10%。其中,最快发生ADR的时间为给药后1 min;给药后5~30 min ADR发生率最高(27.1%),详见表3。

### 2.5 联合用药情况

1 648例ADR报告中,联合使用其他药物共260例,涉及35种药品。其中,联合前列地尔注射液最为常见,

表2 舒血宁注射液致ADR累及系统/器官及临床表现

Tab 2 Systems/organs involved in Shuxuening injection-induced ADR and clinical manifestations

ADR累及器官/系统	例数(构成比,%)	临床表现	例数		
神经系统	422(21.33)	头晕	251		
		头痛	109		
		麻木	28		
		耳鸣加重	13		
		痉挛抽搐	10		
		失眠	6		
		精神障碍	3		
		口齿不清	2		
		皮肤及其附件	411(20.78)	皮疹、瘙痒	374
				荨麻疹	19
斑丘疹	15				
红斑疹	3				
心血管系统	231(11.68)			心慌、心悸、心律失常	209
				血压骤变	22
消化系统	202(10.21)	恶心	120		
		呕吐	53		
		腹泻	11		
		腹痛	6		
		咽病	4		
		肠胃气胀	4		
		胃灼热	3		
		胃肠道出血	1		
		发热	186(9.40)	寒战、畏寒	95
				发热、高热	69
潮红	22				
呼吸系统	103(5.21)	憋气	49		
		胸闷	44		
过敏	67(3.39)	呼吸困难	10		
		过敏反应	52		
		过敏性休克	13		
水肿	40(2.02)	口唇发绀	2		
		全身浮肿、下肢水肿、颜面水肿	40		
运动系统	6(0.30)	肌痛	4		
		关节僵硬	1		
		上肢疼痛	1		
泌尿系统	5(0.25)	血尿	3		
		尿液绿色	1		
		排尿困难	1		
		其他	305(15.42)	静脉炎	151
注射部位反应、疼痛、瘙痒	49				
多汗	27				
乏力	23				
肝功能异常	10				
输液反应	10				
眼异常(眼胀、眼底充血、眼睑肿)	8				
视觉异常	7				
口干	4				
非特异性出血	4				
盗汗	4				
口麻	2				
血小板减少	2				
血象异常	1				
局部感觉异常	1				
流涕、流泪	1				
鼻出血	1				
合计	1 978(100)				

共出现61例,占23.46%,详见表4。

表3 舒血宁注射液致ADR的发生时间分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of Shuxuening injection-induced ADR

用药后发生 ADR 的时间	例数	构成比, %
<5 min	44	2.67
5~30 min	447	27.12
>30~60 min	122	7.40
>60~120 min	126	7.65
>120 min~24 h	343	20.81
>24 h	383	23.24
不详	183	11.10
合计	1 648	100

表4 舒血宁注射液致 ADR 联合用药统计

Tab 4 Drug combination in Shuxuening injection-induced ADR cases

联合用药名称	例数	构成比, %
前列地尔注射液	61	23.46
天麻素注射液	24	9.23
马来酸桂哌齐特注射液	19	7.31
注射用奥扎格雷钠	15	5.77
醒脑静注射液	12	4.62
丹红注射液	12	4.62
注射用血栓通	11	4.23
注射用血栓通	10	3.85
丹参酮Ⅱ <sub>A</sub> 磺酸钠注射液	9	3.46
刺五加注射液	8	3.08
注射用盐酸川芎嗪	7	2.69
注射用腺苷钴胺	6	2.31
阿司匹林片	6	2.31
灯盏花素注射剂	6	2.31
吡拉西坦注射液	5	1.92
丁咯地尔注射液	5	1.92
奥扎格雷钠氯化钠注射液	5	1.92
苦碟子注射液	4	1.54
氯化钾注射液	3	1.15
注射用阿洛西林钠	3	1.15
注射用哌拉西林钠舒巴坦钠	3	1.15
硫辛酸注射液	2	0.77
依达拉奉注射液	2	0.77
复方电解质葡萄糖 MG3 注射液	2	0.77
左氧氟沙星氯化钠注射液	2	0.77
疏血通注射液	2	0.77
注射用盐酸川芎嗪	2	0.77
灯盏细辛注射液	2	0.77
右旋糖酐注射液	2	0.77
注射用七叶皂苷钠	2	0.77
硫酸氢氯吡格雷片	2	0.77
盐酸氨溴索注射液	2	0.77
曲克芦丁氯化钠注射液	2	0.77
硝酸甘油注射液	2	0.77
合计	260	100

## 2.6 ADR 预后

1 648 例 ADR 中,622 例痊愈,1 039 例好转,4 例未好转,3 例有后遗症,1 例死亡。对原患疾病影响不明显的为 1 608 例,有 19 例使病程延长,21 例使病情加重。

## 3 讨论

### 3.1 个体差异对 ADR 的影响

舒血宁注射液主要功能为扩张血管、改善微循环,用于治疗缺血性心脑血管疾病,如冠心病、心绞痛、脑栓塞和脑血管痉挛等。常用剂量为 10~20 mL, qd, 加入 5% 葡萄糖注射液 250~500 mL 中使用。本文通过对舒血宁注射液致 ADR 发生时间、发生人群年龄分布、累及器官/系统及舒血宁成分和性质进行综合分析,分析其 ADR 发生原因。从患者个体差异来看,不同年龄、性别的个体对药物的吸收、分布、代谢、排泄不同。有文献报道,女性比男性更易发生 ADR<sup>[3]</sup>。本研究中,女性患者较多,占 60.92%,与上述结论吻合。各个年龄段的患者血浆与药物结合能力、药物代谢和排泄速度各有不同,血药浓度也相应不同,老年人脏器功能减退,代谢能力较低,因此对药物的耐受力较年轻人下降。同时老年人群体所患基础疾病复杂,使用药品品种较多<sup>[4-5]</sup>,因此,发生药物相互作用的风险也随之增加。本研究中,发生 ADR 的老年患者较多,因此年龄因素值得重视。本研究的 1 648 例 ADR 患者,有 37 例患者有家族过敏史,在用药过程中发生 ADR 的风险大大增加,因此诊疗时应详细询问患者用药史与过敏史,用药后加强观察与监测也是需要关注的问题。

### 3.2 联合用药对 ADR 的影响

从临床使用角度来看,本文分析的 1 648 例 ADR 报告中,联合使用其他药物较多。原卫生部发布的《中药注射剂临床使用基本原则》中,强调严禁混合配伍,谨慎联合用药<sup>[6]</sup>。如确实需要联合使用其他药物时,则应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。如在本研究中,有 1 例患者因头晕、憋气、恶心、呕吐给予静脉输注舒血宁注射液、丁咯地尔注射液治疗,次日清晨患者四肢出现大片红疹,伴瘙痒。临床中也有报道,给患者连续静脉输注两组液体,第 1 组液体(5% 葡萄糖注射液 250 mL 加舒血宁注射液 20 mL)输完,更换第 2 组液体(0.9% 氯化钠注射液 100 mL 加前列地尔注射液 2 mL)5 min 后,发现输液管内有浅乳黄色混浊液<sup>[7]</sup>。单纯将前列地尔注射液和舒血宁注射液混合观察没有配伍反应,但前列地尔注射液与舒血宁注射液遇 0.9% 氯化钠注射液时两者会出现配伍禁忌。中药注射剂成分复杂,联合用药易导致药液理化性质发生改变,如 pH 改变、发生氧化还原反应和水解反应等,引起 ADR 的发生,增加安全风险<sup>[8-10]</sup>。

### 3.3 注射液中的杂质对 ADR 的影响

银杏酚酸类成分是银杏叶中具有致敏性、细胞毒性和免疫毒性的主要毒性物质,银杏叶类制剂引发的 ADR 可能与银杏叶提取物中残留的银杏酸有关<sup>[11-12]</sup>,2010 年版《中国药典》限定银杏叶制剂中银杏酸应在 10 ppm 以下。国家药典委员会近年来不断提升药品质量标准,制剂中相关物质的质量标准也有提高,这将会对中药注射剂的质量有所改善。

# 某肿瘤专科医院抗肿瘤药致不良反应报告309例分析<sup>Δ</sup>

潘文<sup>1\*</sup>,李豫<sup>1</sup>,黄天文<sup>1</sup>,雷宇<sup>1</sup>,梁琳琳<sup>2</sup>(1.广西医科大学附属肿瘤医院临床药学科,南宁 530021;2.广西医科大学药学院,南宁 530021)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3646-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.13

**摘要** 目的:了解抗肿瘤药致药品不良反应(ADR)的特点和发生规律,为临床安全使用抗肿瘤药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对某肿瘤专科医院2015年1—12月收集的309例抗肿瘤药致ADR报告进行统计、分析。结果:309例ADR患者中,女性(58.25%)多于男性(41.75%);40岁以上患者所占比例较高(78.64%);引发ADR的给药途径以静脉滴注为主(94.82%);严重的ADR 225例(72.82%);经停药或治疗后好转的有268例(86.73%)。309例ADR共涉及24种抗肿瘤药物,引发ADR最多的药品依次为多西他赛、顺铂和环磷酰胺;ADR累及器官/系统以造血系统最常见(64.24%),临床表现主要为骨髓抑制。结论:临床应加强抗肿瘤药的ADR监测,及时预防、发现和诊治抗肿瘤药引发的ADR,以减少对患者造成的伤害,保证药物治疗的安全、有效。

**关键词** 抗肿瘤药;药品不良反应;回顾性分析

## Analysis of 309 Antineoplastics-induced ADR Reports in a Tumor Hospital

PAN Wen<sup>1</sup>, LI Yu<sup>1</sup>, HUANG Tianwen<sup>1</sup>, LEI Yu<sup>1</sup>, LIANG Linlin<sup>2</sup>(1. Dept. of Clinical Pharmacy, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

### 3.4 建议

为提高舒血宁注射液临床应用的安全性<sup>[13-16]</sup>,首先应严格遵循说明书适应症,并按照规定剂量、溶剂、输注方式使用,使用中应仔细询问患者过敏史,避免ADR重复发生;其次,应加强处方审核,将不合理因素遏制在用药前阶段,警示前置;再次,应加强用药后的监护观察,尤其对老年等特殊人群的使用要尤为关注,减少和避免ADR的发生。

### 参考文献

- [1] 吴江. 神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:158-170.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督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[S]. 2008-12-24.
- [3] 孙世光. 中国已上市中药注射剂品种分析报告[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(5):369-374.
- [4] 程京. 舒血宁对老年缺血性脑卒中血流变及凝血纤溶的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(17):53-54.
- [5] 刘红霞,陈志恒,孙世光. 银杏内酯注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(10):930-932.
- [6] 卫生部. 中药注射剂临床使用基本原则[S]. 2009-02-17.
- [7] 庄桂英,李维维. 前列地尔和舒血宁遇生理盐水时两者存在配伍禁忌[J]. 中国实用医药,2010,5(14):175.
- [8] Bent S, Goldberg H, Padula A, et al. Spontaneous bleed-

ing associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature[J]. *J Gen Intern Med*, 2005,20(7):657-661.

- [9] 刘琛,白向荣,王育琴. 银杏叶提取物注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房,2014,25(8):692-695.
- [10] Lu Q, Yin XX, Wang JY, et al. The effects of Ginkgo biloba extract on prevention of development of experimental diabetic nephropathy in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007,28(6):818-828.
- [11] 朱建新,吝战权,马丽萍,等. 舒血宁注射液配伍禁忌文献研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(9):860-863.
- [12] 何正有,屠银芳,谢宝靖,等. 基于指纹图谱技术评价银杏达莫注射液与7种药物的配伍稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(16):1441-1445.
- [13] 邓礼娟,徐晓玉,杜维平. 常见活血化瘀中药注射液治疗血瘀证的研究进展[J]. 中国药房,2013,24(39):3730-3732.
- [14] 刘琛,白向荣,王育琴. 银杏叶提取物注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房,2014,25(8):691-695.
- [15] 石燕来,卢光. 舒血宁注射液不良反应17例分析[J]. 临床合理用药杂志,2014,5(32):78-79.
- [16] 孙世光,孙蓉. 药物利用研究在中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价中的应用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1519-1524.

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生厅课题项目(No.Z2014256)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0771-5332630。E-mail:Pw.0771@163.com

(收稿日期:2016-09-19 修回日期:2016-12-24)

(编辑:晏妮)