

我院血必净注射液的ADR集中监测研究^Δ

何芳^{1*}, 陈赫军², 张霄³, 何世学¹, 李洁², 董维森²(1. 哈励逊国际和平医院临床药学科, 河北衡水 053000; 2. 哈励逊国际和平医院药学部, 河北衡水 053000; 3. 哈励逊国际和平医院检验科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4089-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.15

摘要 目的: 探讨血必净注射液致不良反应(ADR)的发生率、临床表现及影响因素, 为该药安全合理使用提供参考。方法: 对我院2012年1月—2016年12月使用血必净注射液的住院患者进行集中登记监测, 统计出现ADR患者的临床特征、ADR发生时间、临床表现及转归等。结果: 共监测患者3 300例, 发生ADR的有81例, 发生率为2.45%。ADR的发生无性别差异; 但年龄 ≥ 60 岁(6.53%), 有过敏史(72.84%), 原患疾病为呼吸系统疾病(3.33%)、血液系统疾病(3.11%)和中枢神经系统疾病(3.03%), 与中药注射剂(34.57%)、抗菌药物(25.93%)和增强免疫类药物(14.81%)联合用药时ADR发生率较高。单日累积用量 ≤ 50 mL者较多(36.67%); 不同单日累积用量患者ADR的发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。38.27%的ADR发生于首次用药后30 min内; 累及器官/系统以皮肤及其附件(37.04%)、心血管系统(19.75%)和胃肠系统(14.81%)为主; 严重的ADR共15例(18.52%), 以过敏性休克(33.33%, 5/15)和全身性皮疹(20.00%, 3/15)为主。所有ADR经停药或对症处理后均好转。结论: 血必净注射液引发的ADR以速发型为主; 当患者原患呼吸系统疾病、血液系统疾病和中枢神经系统疾病、联合用药、有过敏史及高龄时, ADR发生率较高。血必净注射液的部分ADR在药品说明书中未见描述, 建议厂家及时收集ADR信息、完善药品说明书。

关键词 血必净注射液; 不良反应; 合理用药; 医院集中监测

Study on ADR Centralized Monitoring of Xuebijing Injection in Our Hospital

HE Fang¹, CHEN Hejun², ZHANG Xia³, HE Shixue¹, LI Jie², DONG Weisen²(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 3. Dept. of Laboratory, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the incidence, clinical manifestations and influential factors of ADR induced by Xuebijing injection, and to provide reference for safe and rational use of it. **METHODS:** The inpatients who used Xuebijing injection in our hospital during Jan. 2012 to Dec. 2016 were registered and monitored centrally, and analyzed statistically in respects of clinical characteristics, occurrence time of ADR, clinical manifestation, outcome, etc. **RESULTS:** A total of 3 300 patients records were included, involving 81 ADR cases with incidence of 2.45%. There was no correlation between ADR and gender. The incidence of ADR was in high level in the patients with age over 60 years (6.53%), history of allergy (72.84%), original diseases as respiratory disease (3.33%), blood system disease (3.11%) and central nervous system disease (3.03%), and receiving combination of TCM injection (34.57%), antibiotics (25.93%) and immune enhancer (14.81%). Single-day cumulative amount with no more than 50 mL had relatively higher proportion (36.67%), and there was no statistical significance in the ADR with different single-day cumulative amounts ($P > 0.05$). 38.27% of ADR occurred within 30 min after first medication. Organs/systems involved in ADR were mainly skin and its appendants (37.04%), cardiovascular system (19.75%) and gastrointestinal system (14.81%). Totally 15 cases had severe ADR, which were mainly anaphylactic shock (33.33%, 5/15) and systemic rash (20.00%, 3/15). All ADR were recovered after drug withdrawal or symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** ADR induced by Xuebijing injection are mainly anaphylactic type. The incidence of ADR is higher in patients with primary respiratory disease, blood system disease, drug combination, allergic history and advanced age. The part of them are not mentioned in drug package inserts. Manufacturers are suggested to collect ADR information and improve drug package inserts in time.

KEYWORDS Xuebijing injection; ADR; Rational drug use; Hospital centralized monitoring

[7] 白凤芝, 李桂芳, 于倩, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致严重过敏反应1例[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(9): 1584-1585.

[8] 刘晓东, 代贵江, 李小圆. 单唾液酸四己糖神经节苷脂提

取工艺的研究[J]. 中国医学工程, 2011, 19(3): 137-138.

[9] 徐军, 孙义华, 杨霞峰. 神经节苷脂致敏兔后其抗体及细胞因子的动态变化[J]. 海南医学, 2006, 10(8): 421-425.

[10] 孙定人. 药物不良反应[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 103.

^Δ 基金项目: 衡水市科技计划项目(No.15022)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0318-2158283。E-mail: hefang122629@163.com

(收稿日期: 2017-05-17 修回日期: 2017-07-05)

(编辑: 晏妮)

血必净注射液是按照现代中医药理论制成的纯中药制剂,具有化痰、解毒之功效,广泛用于脓毒血症、因感染诱发的全身炎症反应综合征和多器官功能失常综合征的脏器功能受损期的辅助治疗。循证医学研究显示,血必净注射液对重症肺炎、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、急性重症胰腺炎、脓毒性休克等具有辅助治疗作用^[1-5]。但是血必净注射液说明书中对不良反应的描述过于简单,因此对其进行上市后安全性再评价有助于该药的临床推广应用。目前,多数有关血必净注射液致药品不良反应(ADR)的报道主要为个案报道、文献分析等,由于样本量偏小、存在地域和时间的差异,使得研究结果说服力有限。本研究采用注册登记式医院集中监测法^[6],旨在对血必净注射液安全性进行再评价,为临床安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用医院集中监测方法,收集我院2012年1月—2016年12月使用血必净注射液的住院患者的用药数据。

1.2 方法

结合国家食品药品监督管理总局ADR监测中心的《药品不良反应报告表》,制订血必净注射液临床安全用药及安全性监测表,采用Excel 2010软件建立数据提取表,对血必净注射液引发的疑似ADR及时进行跟踪评估。分别由1名临床药师和1名医师独立进行评价,遇到分歧时请教高年资药学专家进行综合评估。详细记录确认为ADR病例的基本信息,包括患者年龄、性别、原患疾病、过敏史、单日累积用量、联合用药以及ADR发生时间、临床表现、转归等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。用百分率(%)表示发生率,用构成比(%)表示ADR严重程度的相对构成,组间比较采用 χ^2 检验;采用比值比(OR)反映ADR与有关因素的联系,并采用 χ^2 检验对OR值进行统计检验,以95%置信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共监测使用血必净注射液的住院患者3 300例,发生ADR的有81例,ADR发生率为2.45%。其中2012年645例患者中发生ADR 23例,发生率为3.57%;2013年623例患者中发生ADR 18例,发生率为2.89%;2014年642例患者中发生ADR 17例,发生率为2.65%;2015年710例患者中发生ADR 13例,发生率为1.83%;2016年680例患者中发生ADR 10例,发生率为1.47%。血必净注射液的ADR发生率呈逐年下降趋势。

2.2 年龄与性别

3 300例患者中,男性患者1 835例,发生ADR 48例,发生率为2.62%;女性患者有1 465例,发生ADR 33

例,发生率为2.25%。经统计学检验显示,ADR发生率与性别无明显相关性($\chi^2 = 0.36, P > 0.05$)。3 300例患者中,年龄最小为14岁,最大91岁,60岁及以上患者ADR的发生率明显大于其他年龄段,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 血必净注射液致ADR患者的年龄分布

Tab 1 Age distribution of patients with ADR induced by Xuebijing injection

年龄,岁	病例数	发生ADR例数	ADR发生率,%
≤18	332	2	0.60
19~29	514	5	0.97
30~39	627	8	1.28
40~49	649	15	2.31
50~59	657	17	2.59
≥60	521	34	6.53
合计	3 300	81	2.45

2.3 原患疾病

原患疾病为呼吸系统疾病、血液系统疾病和中枢神经系统疾病的患者的ADR发生率分别为3.33%、3.11%和3.03%。这提示呼吸系统疾病、血液系统疾病和中枢神经系统疾病患者可能更容易发生ADR,详见表2。

表2 血必净注射液致ADR患者的原患疾病分布

Tab 2 Original diseases distribution of patients with ADR induced by Xuebijing injection

原患疾病	病例数	发生ADR例数	ADR发生率,%
呼吸系统疾病	721	24	3.33
泌尿系统疾病	628	13	2.07
血液系统疾病	450	14	3.11
外科术后感染	437	9	2.06
肝胆胰腺系统疾病	386	7	1.81
肾脏系统疾病	274	5	1.82
中枢神经系统疾病	231	7	3.03
全身感染性疾病	173	2	1.16
合计	3 300	81	2.45

2.4 过敏史

81例发生ADR的患者中,43例有药物过敏史(28例对青霉素类、头孢菌素类过敏,10例对磺胺类过敏,5例对其他药物过敏),8例对食物、花粉及空气等过敏,8例对药物及食物、花粉等均过敏,其余22例无过敏史。发生ADR的患者中,有过敏史患者比例(72.84%,59/81)明显高于无过敏史患者(27.16%,22/81),差异有统计学意义[OR=4.73,95%CI(3.48,7.84), $P < 0.05$]。

2.5 单日累积用量

3 300例患者中,血必净注射液单日累积用量≤50 mL者较多(36.67%),不同单日累积用量患者ADR的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这说明在不超过说明书规定用量(50~400 mL)的情况下,ADR发生率与单日累积用量无明显相关性,详见表3。

2.6 ADR发生时间

81例ADR中,发生时间最短的为首次用药后5 min内,发生时间最长的为累积用药15 d后,有38.27%的ADR发生于首次用药30 min内,详见表4。

表3 血必净注射液致ADR患者的单日累积用量分布

Tab 3 Daily accumulative dose distribution of patients with ADR induced by Xuebijing injection

单日累积用量, mL	病历数	ADR 例数	ADR 发生率, %
≤50	1 210	27	2.23
60~100	758	21	2.77
110~150	593	16	2.70
160~200	451	10	2.22
210~400	288	7	2.43
合计	3 300	81	2.45

表4 血必净注射液致ADR的发生时间分布

Tab 4 Occurrence time distribution of ADR induced by Xuebijing injection

ADR 发生时间	ADR 例数	构成比, %
≤30 min	31	38.27
>30 min~1 d	14	17.28
>1~2 d	11	13.58
>2~5 d	10	12.35
>5~8 d	7	8.64
>8~11 d	5	6.17
>11 d	3	3.70
合计	81	100

2.7 联合用药情况

81例ADR患者均联用1种以上药物。对血必净注射液与其他药物联合用药情况进行分析,结果见表5。表5显示,血必净注射液与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫类药物联合用药时发生ADR较多,分别占ADR总数的34.57%、25.93%和14.81%。这提示血必净注射液应尽量不与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫类药物联合使用;若必须联合用药时,应用生理盐水冲管或更换输液器,并注意用药时间间隔。

表5 血必净注射液致ADR患者的联合用药情况

Tab 5 Drug combination of patients with ADR induced by Xuebijing injection

联合用药类别	ADR 例数	构成比, %
中药注射剂	28	34.57
抗菌药物	21	25.93
增强免疫类药物	12	14.81
呼吸系统药物	8	9.88
消化系统药物	5	6.17
电解质及营养药物	4	4.94
其他	3	3.70
合计	81	100

2.8 ADR累及器官/系统及临床表现

血必净注射液致ADR主要以皮肤及附件、心血管系统和胃肠系统损害常见,分别占ADR总数的37.04%、19.75%和14.81%;血液系统、肝胆系统和视神经系统损害较少,均占1.23%,详见表6。

2.9 严重的ADR的临床诊断及其出现时间

按照我国《药品不良反应报告和监测管理办法》规定的判断标准,严重的ADR即指因服用药品引起下列损害情形之一:①引起死亡;②致癌、致畸、致出生缺陷;③对生命有危险并能导致人体永久或显著伤残;④对器官功

表6 血必净注射液致ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 6 Organs/systems involved in ADR induced by Xuebijing injection and clinical manifestations

累及器官/系统	ADR 例数	构成比, %	主要临床表现
皮肤及其附件	30	37.04	皮疹、斑疹、瘙痒、皮肤潮红、皮肤红肿、注射部位疼痛
心血管系统	16	19.75	心悸、心率加快、血压下降、静脉疼痛、发绀
胃肠系统	12	14.81	恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、便秘
中枢及神经系统	8	9.88	头晕、嗜睡、失眠、焦虑、乏力
全身性症状	4	4.94	过敏样反应、发冷、发热、畏寒
呼吸系统	3	3.70	咳嗽、呼吸困难、胸闷
骨骼、肌肉系统	2	2.47	肌痛、四肢疼痛、关节痛
肝胆系统	1	1.23	丙氨酸转氨酶升高
血液系统	1	1.23	粒细胞减少、血小板减少、凝血功能障碍
视神经系统	1	1.23	视物模糊
其他	3	3.70	牙龈出血、血尿、尿潴留
合计	81	100	

能产生永久性损伤;⑤导致住院或住院时间延长^[7]。血必净注射液共发生15例严重的ADR,占ADR总数的18.52%,且以过敏性休克(33.33%,5/15)和全身性皮疹(20.00%,3/15)为主,详见表7。

表7 血必净注射液致严重的ADR的临床诊断及其出现时间

Tab 7 Clinical diagnosis and occurrence time of severe ADR induced by Xuebijing injection

临床诊断	ADR 例数	构成比, %	出现时间
过敏性休克	5	33.33	2例用药当日出现,2例用药次日出现,1例用药3 d后出现
全身性皮疹	3	20.00	1例用药当日出现,2例用药3 d后出现
心力衰竭	2	13.33	1例用药次日出现,1例用药7 d后出现
药物性肠炎	2	13.33	1例用药3 d后出现,1例用药5 d后出现
意识障碍	1	6.67	用药3 d后出现
急性哮喘	1	6.67	用药当日出现
尿潴留	1	6.67	用药5 d后出现
合计	15	100	

2.10 ADR转归

一般的ADR经停药后症状即消失或明显好转,严重的ADR停药并给以相应对症干预措施后明显好转,无加重或死亡患者。

3 讨论

本研究对3 300例使用血必净注射液患者的用药安全进行集中监测。结果显示,发生ADR的有81例,2012年ADR发生率最高(3.57%),2016年最低(1.47%),平均为2.45%,低于相关文献报道的4.00%^[8],且呈逐年下降趋势。这是近年来我院对中药注射剂临床应用中存在超用法用量、溶剂种类及体积与说明书推荐不一致、与其他药物混合配伍、两种同类中药注射剂联合用药等不合理现象进行专项整治,同时对中药注射剂与其他药物联合使用时采用更换输液器或冲管等措施的结果。

本研究对血必净注射液引发ADR的特点进行研究,结果显示:(1)ADR发生率与患者性别无关,但与年龄有关,60岁及以上的患者ADR的发生率明显大于其

他年龄段,这是因为老年患者机体免疫力下降,对药物的代谢和耐受力下降;加之老年患者多伴有多种疾病,同时使用的药品种类数远大于青、中年患者。(2)呼吸系统疾病、血液系统疾病和中枢神经系统疾病患者可能更容易发生ADR。其原因可能与以上系统疾病患者用药时间普遍较长有关,提示血必净注射液用于上述系统疾病患者时临床应提高警惕。(3)有过敏史的患者更易发生ADR。过敏体质患者用药后体内产生特异性抗体或致敏淋巴细胞,易发生特异性免疫反应。(4)单日累积用药量不超过说明书推荐用量时,ADR发生率与用药剂量无关。洪小凤等^[9]的研究显示,单次给药剂量是血必净注射液引发ADR的独立危险因素,说明在临床用药中切勿超剂量用药。(5)血必净注射液与中药注射剂、抗菌药物和增强免疫类药物联合使用易发生ADR,提示应尽量避免联合使用;如必须联用时,应用生理盐水冲管或更换输液器。(6)ADR以速发型为主,建议在首次用药后30 min内给予高度关注;王东兴等^[10]报道了1例迟发型严重过敏反应,提示还应兼顾整个用药过程及停药后数天。(7)ADR最常见的临床表现为皮肤及附件损害,如皮肤潮红、皮疹和瘙痒等;其次为心血管系统反应,如心悸、心率加快和血压下降等;再次为胃肠道反应,如恶心、呕吐和食欲减退等;血液系统、肝胆系统和视神经系统损害较少,这与相关文献报道^[11]基本一致。这可能与过敏反应、胃肠道反应、寒战、发热比较直观、容易观察有关;而泌尿系统、内分泌系统损害则较为隐匿,易被其他反应所掩盖。(8)81例ADR中,有15例严重的ADR,占18.52%,以过敏性休克和全身性皮疹为主。

循证医学研究显示,在常规治疗基础上给予血必净注射液并没有增加患者ADR的发生率,提示其安全性较好^[12]。但是血必净注射液为纯中药制剂,具有成分复杂、有效成分不确定等不足,文献报道血必净注射液过敏试验结果为阴性,但其降解产物过敏试验为阳性,提示降解产物存在一定的安全风险^[13]。血必净注射液自上市以来,先后两次修订说明书,其中在2013年修订的说明书中,“不良反应”项的描述为“全身性损害、心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统和泌尿系统不良反应均为十分罕见,皮肤损害不良反应为罕见”,本研究发现的丙氨酸转氨酶升高、四肢疼痛、血小板下降及血尿等均未见描述。建议生产厂家及时收集ADR信息,完善说明书。

本研究显示,血必净注射液引发ADR以速发型为主,常见的临床表现为皮肤及其附件损害,但应警惕过敏性休克等严重的ADR。当患者具有呼吸系统疾病、血液系统疾病和中枢神经系统疾病、联合用药、药物过敏

史、高龄时,ADR发生率较高。这提示临床医务工作者应根据血必净注射液引发ADR的特点,监测患者用药全过程,对药物的安全性作出综合评价,及时发现和报告ADR,以最大限度地降低ADR及有害的药物相互作用的发生,从而更好地保证中成药的临床合理应用,减少和避免药源性伤害。

参考文献

- [1] 朱明锦,张庚胡,马洪,等. 化痰解毒之血必净注射液治疗重症肺炎疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 462-468.
- [2] 康建屈,凌波,张晓坚. 血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征病死率影响的Meta分析[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 22(16): 1309-1311.
- [3] 周仙仕,唐光华,李俊,等. 血必净降低脓毒性休克患者病死率的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(9): 2161-2164.
- [4] 连宝涛,刘枚芳,徐景利,等. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价[J]. 中成药, 2016, 39(3): 519-527.
- [5] 张映,柯正华. 系统评价血必净注射液对重症急性胰腺炎患者炎症因子的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4862-4865.
- [6] 王连心,谢雁鸣,王志飞. 建立中药注射剂上市后临床安全性医院集中监测网络的思考[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2692-2694.
- [7] 梁雁,李晓玫. 我院114例抗感染药致严重不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2010, 21(34): 3232-3234.
- [8] 卢海儒,樊凌沁. 血必净注射液的循证应用、不良反应及使用注意事项[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(20): 2449-2452.
- [9] 洪小凤,林琴,陈潇潇,等. 血必净注射液不良反应影响因素的Logistic回归分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(10): 941-973.
- [10] 王东兴,颜明. 血必净注射液致新的迟发型严重药品不良反应1例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(9): 75.
- [11] 刘锋,潘艳琳,林建朱,等. 血必净注射液的不良反应及影响因素分析[J]. 海峡药学, 2016, 23(7): 276-278.
- [12] 孙维红,马泽通,陈倩,等. 血必净注射液不良反应及事件的Meta分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(11): 1296-1299.
- [13] 高杰,任晓亮,蒲位凌,等. 血必净注射液及其降解产物的安全性研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1882-1884.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-05-08)

(编辑:晏妮)