

生脉注射液临床应用安全性初步评价

李颖*, 吴健, 李翔, 汪永忠, 丁璐(安徽中医学院第一附属医院, 合肥 230031)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)16-1504-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.19

摘要 目的:探讨生脉注射液不良反应(ADR)发生的一般规律及特点,对其临床应用安全性进行初步评价。方法:调查统计某“三甲”中医院2011年第四季度使用生脉注射液住院病例,就患者性别与年龄、涉及科室、药物过敏史、用法用量及用药时间、溶媒种类、合并用药、致ADR情况及因素等进行分析。结果:共收集使用生脉注射液的住院病例515例,其中男性288例(55.92%),女性227例(44.08%);平均年龄(63±17.37)岁;共涉及16个科室,病例使用排序前5位的科室是呼吸内科、肾病科、风湿病科、肿瘤科、脾胃病科;平均用药时间是(12.05±10.22)d;发生ADR 4例,发生率为0.78%,主要为过敏反应;ADR发生与高龄、使用剂量和使用天数有关。结论:所涉及的样本数据分析表明,生脉注射液的ADR发生率较低,临床应用比较安全;严格按照药品说明书和《中药临床应用基本原则》规定使用有利于提高生脉注射液临床应用的安全性;医务人员应了解生脉注射液ADR发生的规律和影响因素,加强监测,以减少其ADR的发生。

关键词 生脉注射液;临床应用;安全性;不良反应;评价

Preliminary Safety Evaluation for Clinical Application of Shengmai Injection

LI Ying, WU Jian, LI Xiang, WANG Yong-zhong, DING Lu(The First Affiliated Hospital, Anhui College of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the general regularity and characteristics of Shengmai injection-induced ADR, and to evaluate its security in the clinic. METHODS: Medical records of TCM injection from a third-grade class-A hospital in fourth quarter of 2011 were surveyed statistically and analyzed in respect of patient's age and gender, department, history of drug allergy, usage and dosage, medication time, solvent types, drug combination, occurrence and factors of ADR, etc. RESULTS: 515 cases of hospitalized patients receiving Shengmai injection were collected, involving 288 male cases (55.92%) and 227 female cases (44.08%) with average age of (63±17.37) years. A total of 16 departments were involved, and top 5 were respiratory department, nephrology department, rheumatology department, oncology department and spleen and stomach disease department; the average duration was (12.05±10.22) d; there were 4 cases of ADR, and the incidence of ADR was 0.78%, mainly for allergic reaction; the occurrence of ADR was associated with advanced age, dosage and days. CONCLUSION: The sample data analysis show that the incidence of ADR induced by Shengmai injection is in low level, and it is safety in the clinic in a certain degree; Shengmai injection was used strictly according to the drug instructions and General Principles for Clinical Application of Traditional Chinese Medicine, which is helpful for the safety of Shengmai injection; the medical staffs should be aware of the regularity and influencing factors of ADR induced by Shengmai injection and strengthen the monitoring, in order to reduce the occurrence of ADR.

KEY WORDS Shengmai injection; Clinical application; Safety; ADR; Evaluation

参考文献

- [1] 陈亮, 蒋爱梅, 刘维萍. 红金消结胶囊联合理仪治疗乳腺增生症的临床疗效观察[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(10):64.
- [2] 史振玉, 王永乾. 托瑞米芬治疗乳腺增生症的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17):2944.
- [3] 邱江红. 逍遥散加减治疗乳腺增生症62例[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(5):29.
- [4] Yu GH, Zou LY, Liu JG. Combination of acupuncture with medication for treatment of hyperplasia of mammary glands in 46 cases[J]. *J Tradit Chin Med*, 2010, 30(3):232.
- [5] 李政. 乳腺增生病辨治体会[J]. 江苏中医药, 2012, 44(3):31.
- [6] 魏忠林. 乳癖散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症153例疗效分析[J]. 青海医药杂志, 2011, 41(12):22.
- [7] Li H, Shen X, Ying J, et al. Patients with clinical/radiological hyperplasia of mammary glands show pathological persistence of temperature of skin points[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11):4697.
- [8] 赵美峰, 段玉香, 郭燕玲. 乳腺增生的治疗和心理干预[J]. 按摩与康复医学, 2012(3):77.
- [9] 张培红, 刘京芳, 马学伟, 等. 活血化痰方对乳腺增生患者血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子的影响[J]. 河北中医, 2011, 33(12):1786.
- [10] Zhang LJ, Song AF, Wang ZH, et al. Effects of the needling method for regulating kidney and smoothing liver on endocrine and immune functions in the patient with hyperplasia of mammary glands[J]. *Zhongguo ZhenJiu*, 2008, 28(9):648.

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0551-62838553。E-mail:yhm2003@126.com

(收稿日期:2012-11-12 修回日期:2013-02-25)

生脉注射液是根据李东垣《内外伤辨惑论》中“生脉散”研制而成的可供静脉注射的一种中药注射剂,是由红参、麦冬、五味子按1:3.12:1.56的比例配伍,用现代科学技术提取精制而成的灭菌水溶液。生脉注射液为心血管系统用药,主要功效为益气养阴、复脉固脱,用于气阴两亏、脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗死、心源性休克、感染性休克等具有上述证候者。

近年来,随着研究的不断深入,该药临床应用范围也不断扩大,同时不良反应(Adverse drug reaction, ADR)报道也不断增多,从而引起人们对其临床应用安全性的重视。2012年1月10日,国家药品不良反应监测中心发布第44期《药品不良反应信息通报》通报了生脉注射液引起的严重过敏反应问题。

目前,有关生脉注射液ADR发生率及发生的影响因素尚未见报道。本研究对某“三甲”中医院2011年第4季度住院患者生脉注射液的使用及ADR情况作一回顾性分析,初步评价其临床应用安全性,旨在为临床医师更加合理地使用生脉注射液提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从某“三甲”中医院的医院信息系统(HIS)数据库中提取2011年第四季度所有使用生脉注射液的住院患者病历号,到病案室根据病历号查阅患者病案,逐一填写《生脉注射液临床应用安全性评价观察表》,了解生脉注射液的使用、不良事件及其相关情况。

1.2 关联性评价

不良反应因果关系评价采用国家ADR监测中心制定的六级标准(肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价),其中将关联性评价为肯定、很可能、可能的不良事件评定为ADR。

1.3 ADR累及器官/系统分类

参照《WHO药品不良反应术语集》^[2]将ADR按照累及器官/系统分类。

1.4 样本量确定^[3]

假设ADR发生符合二项分布,ADR发生率为0.5%。利用概率论原理计算药物ADR发生例数的概率(P)为80%时所需要的样本量。根据公式: $P=1-P(0)=1-C_n^0 \times (0.005)^0 (1-0.005)^n$,计算得到所需要生脉注射液的样本量为322例。

1.5 录入与统计学方法

使用Office 2003中的Microsoft Excel工作表录入数据,以双份录入,核对检错。输入以下信息:性别、出生日期、年龄、涉及科室、中医主病及主证、西医主要诊断、开始用药时间、停止用药时间、用法用量、停药原因、合并用药、既往史、个人药物食物过敏史、家族过敏史、个人过敏性疾病史。采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理,一般信息采用描述性统计分析,生脉注射液ADR可能影响因素采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

根据样本量计算理论上要调查的住院患者病历数为322份(322例),实际收集医院2011年第四季度使用生脉注射液的住院患者515例,其中男性288例,占55.92%;女性227例,占

44.08%。515例患者中,最小年龄为17岁,最大年龄为95岁,平均年龄(63 ± 17.37)岁,80岁以上的高龄患者有97例。

男性平均年龄为(66 ± 16.82)岁,女性平均年龄为(58 ± 17.63)岁,经独立样本 t 检验,男、女性患者的平均年龄差异有统计学意义($P < 0.01$)。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄,岁	例数	
	男性	女性
<10	0	0
10~19	2	2
20~29	8	11
30~39	9	18
40~49	27	48
50~59	32	34
60~69	62	36
70~79	81	48
≥80	67	30
合计	288	227

2.2 使用生脉注射液患者的科室分布

515例患者共涉及16个科室,使用生脉注射液病例较多的科室排序前5位依次是呼吸内科、肾内科、风湿病科、肿瘤科和脾胃病科,共占80.58%。其他科室使用生脉注射液的患者较少,共100例,占19.42%。生脉注射液使用科室分布见表2。

表2 生脉注射液使用科室分布

Tab 2 Distribution of departments where Shenmai injection have been used

科室	例数	构成比,%
呼吸内科	112	21.75
肾内科	94	18.25
风湿病科	75	14.56
肿瘤科	73	14.17
脾胃病科	61	11.84
脑病科	36	6.99
内分泌科	18	3.50
眼科	15	2.91
感染科	9	1.75
心血管科	8	1.55
骨科	3	0.58
重症监护室	3	0.58
脑外科	3	0.58
针灸康复科	2	0.39
普外科	2	0.39
泌外科	1	0.19
合计	515	100.00

2.3 患者药物过敏史

515例患者中有药物过敏史的共65例,占12.62%,其中青霉素过敏患者有31例,头孢菌素类过敏患者有5例。

2.4 用法用量及用药时间分布

515例患者100%采取静脉滴注给药,无肌肉注射给药。静脉滴注时生脉注射液用量按说明书要求每次20~60 ml的占97.1%。生脉注射液的使用最短时间是5 min,最长时间是45 d,平均用药时间是(12.05 ± 10.22)d。生脉注射液的用法用量及用药时间分布见表3。

表3 生脉注射液用法用量及用药时间分布

Tab 3 Distribution of usage, dosage and medication time of Shengmai injection

项目	用法	用量			用药时间			
	静脉滴注	20~<40 ml	40~60 ml	>60 ml	<5 d	5~10 d	11~20 d	>20 d
例数	515	248	256	11	78	187	193	57
构成比, %	100.00	48.16	49.71	2.13	15.15	36.30	37.48	11.07

2.5 稀释溶媒种类分布

稀释溶媒种类中5%葡萄糖注射液共有446例,占84.47%。其他的稀释溶媒使用频度依次为0.9%氯化钠注射液、果糖注射液、转化糖注射液和木糖醇注射液。有24例患者直接使用生脉注射液,未加入任何的稀释溶媒。生脉注射液稀释溶媒种类分布见表4(注:某些患者存在先后使用2种溶媒的情况)。

表4 生脉注射液稀释溶媒种类分布

Tab 4 Distribution of dilution solvent species

稀释溶媒种类	用量, ml	例次数	构成比, %
5%葡萄糖注射液	50	10	1.89
5%葡萄糖注射液	100	317	60.04
5%葡萄糖注射液	150	9	1.70
5%葡萄糖注射液	200	24	4.55
5%葡萄糖注射液	250	86	16.29
0.9%氯化钠注射液	50	6	1.14
0.9%氯化钠注射液	100	32	6.06
0.9%氯化钠注射液	200	1	0.19
0.9%氯化钠注射液	250	2	0.38
转化糖注射液	250	5	0.95
果糖注射液	100	5	0.95
果糖注射液	250	3	0.57
木糖醇注射液	100	2	0.38
木糖醇注射液	250	2	0.38
无稀释		24	4.55
合计		528	100.00

2.6 联合用药情况

使用生脉注射液联合其他输液较为普遍,没有联合其他输液只占4.85%;联合1种或2种其他输液所占的比例最大,分别为24.85%及36.50%;联合5种以上的其他输液较少,占联合其他输液总数的6.59%。由四川美康公司提供的合理用药信息支持系统软件查询结合专业分析判断,未发现生脉注射液使用过程中存在配伍禁忌。联合用药情况见表5。

表5 联合用药情况

Tab 5 Drug Combination

品种数	例数	构成比, %
0	25	4.85
1	128	24.85
2	188	36.50
3	88	17.10
4	52	10.10
5	16	3.11
6	8	1.55
7	6	1.18
8	2	0.38
9	2	0.38
合计	515	100.00

2.7 生脉注射液致ADR情况

在515例使用生脉注射液的患者中,共有4例ADR发生,发生率为0.78%。4例患者80岁以上占75%。ADR发生时间最短是5 min。4例患者ADR均治愈。发生ADR患者基本信息和ADR相关情况见表6、表7。

表6 发生ADR患者基本信息

Tab 6 General information of patients with ADR

患者序号	年龄,岁	性别	原患疾病	中医主病(证)	药物过敏史	合并用药
1	87	女	冠心病	胸痹心痛病(气阴两虚、心血瘀阻证)	无	丹参
2	39	男	慢性肾脏疾病(5期)	慢性肾衰(气阴两虚证)	无	头孢美唑、蔗糖铁、葡萄糖酸钙
3	83	男	冠心病	胸痹心痛病(气阴两虚、心血瘀阻证)	青霉素	川芎嗪
4	81	女	右膝关节炎伴半月板损伤,右股骨下端骨肿瘤灶清除术后,冠心病	痹证(痰瘀痹阻)	青霉素、普鲁卡因	氨曲南、头孢替安、骨肽

表7 ADR相关情况

Tab 7 ADR information of Shengmai injection

患者序号	用量, ml	ADR类别	发生时间	关联性评价	临床表现	累及器官/系统	转归
1	60	一般	输液35 min	很可能	全身发抖、寒战	全身性损害	治愈
2	75	一般	输液30 min	很可能	寒战	全身性损害	治愈
3	50	一般	输液20 min	很可能	静脉疼痛	用药部位损害	治愈
4	60	严重	输液5 min	可能	胸闷、寒战	全身性损害	治愈

2.8 生脉注射液致ADR可能影响因素的分析

使用生脉注射液的患者在各种影响因素下的ADR分布情况见表8。通过对发生ADR时患者各种影响因素的比例进行 χ^2 检验,ADR的发生率与高龄($P=0.025$)、使用剂量($P=0.010$)、使用天数($P=0$)有关,而与患者的性别、药物过敏史、合并用药无显著相关性($P>0.10$)。

表8 各种影响因素下的ADR分布

Tab 8 ADR distribution of various factors

患者情况	例数	ADR例数
男性	288	2
女性	227	2
<80岁	418	1
≥80岁	97	3
有药物过敏史	450	2
无药物过敏史	65	2
用药天数<2 d	78	4
用药天数≥2 d	437	0
剂量<60 ml	434	1
剂量≥60 ml	81	3
无联合输液	25	0
有联合输液	490	4

3 讨论

3.1 生脉注射液ADR的发生率及其发生类型

从本次样本量调查得出生脉注射液ADR发生率为0.78%,且多为过敏反应,表明临床使用有相对较好的安全性。这可能是由于研究是在“三甲”中医院进行,使用科室多集中在内科,主要用于心血管系统、内分泌、肿瘤及并发心血管疾病围术期的患者,医师使用中药注射剂注重中医理论应用,辩证用药,使该药的ADR发生率较低。

本次调查中生脉注射液主要的ADR表现为过敏反应;4例ADR中3例为一般反应,1例为严重反应,因监护得当,治疗

措施及时,均治愈。张文霞等^[4]在进行1994—2008年度生脉注射液ADR文献分析时发现,其临床ADR病例报道中过敏反应个案较多,以全身性损害最为常见。

3.2 生脉注射液ADR与患者中医证型

生脉注射液主要功效为益气养阴、复脉固脱。发生ADR的患者,2例患有冠心病,1例患有慢性肾衰,1例患有冠心病合并肿瘤术后,辩证用药符合生脉注射液适应证。本次调查发现无指征用药。临床应严格按照本品功能主治辩证使用,对有实证及暑热等病热邪尚感者,咳而尚有表证未解者禁用,亦不宜用于寒凝血瘀所致胸痹心痛者。

3.3 生脉注射液ADR与年龄

本研究显示,ADR发生与高龄有关,515例患者中40岁以上患者占90.29%,且60岁以上为生脉注射液使用的主要人群,因该药主要用于心血管疾病的治疗,而心血管疾病多发于中老年,中老年人用药机会较大。尤其对于年龄 ≥ 80 岁的高龄患者,其生理功能下降,合并疾病种类较多,耐受性差,在应用生脉注射液时,特别应加强监测。

3.4 生脉注射液ADR与使用时间

本研究显示,ADR发生与使用时间有关,用药早期ADR发生率较高,尤其是静脉滴注初始30 min内应加强监护,发现不良反应及时停药,及时处理,减轻ADR症状,以免造成严重后果。

3.5 生脉注射液ADR与用量

生脉注射液说明书规定静脉滴注一次20~60 ml,用5%葡萄糖注射液250~500 ml稀释后使用。3例ADR患者均使用最大剂量,且2号患者生脉注射液使用量为75 ml,超出说明书规定剂量。有报道^[5]生脉注射液与5%葡萄糖注射液配伍使用时,生脉注射液临床用量每次以10~30 ml为最佳。

3.6 稀释溶媒种类及用量

由表4可知,各稀释溶媒中5%葡萄糖注射液使用最多,占84.47%。生脉注射液3种规格的说明书均推荐使用5%葡萄糖注射液稀释。有报道^[6]生脉注射液与不同稀释溶媒配伍所产生的不溶性微粒不同,在5%葡萄糖注射液中的微粒数少于在10%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液中,故临床使用5%葡萄糖注射液稀释是合理的。

10.98%使用非说明书推荐溶媒,其中0.9%氯化钠注射液占7.77%,果糖注射液、木糖醇注射液、转化糖注射液分别占1.52%、0.76%、0.95%。果糖注射液、木糖醇注射液临床上常作为溶媒应用于糖尿病患者^[7-8],但国内尚没有系统性地考察

过生脉注射液与其配伍的可行性,有待进一步研究。

由表4还可知,参照说明书使用5%葡萄糖注射液250 ml稀释的仅占16.26%,68.19%则采用低于250 ml的5%葡萄糖注射液稀释,配制浓度较高,甚至还有单用生脉注射液未加入任何稀释溶媒(占4.55%)的情况,存在安全隐患。而4例发生ADR患者都是用5%葡萄糖注射液100 ml稀释。因此,临床应用时,应重视生脉注射液用量与5%葡萄糖注射液的配伍比例,严格按照说明书的规定进行溶解稀释,以减少ADR的发生。

3.7 联合用药

本研究显示,ADR发生与联合输液无关,但生脉注射液的联合用药情况较为普遍,生脉注射液联合其他输液占95.2%。生脉注射液用药人群多是60岁以上,该年龄段的患者生理功能下降,并发多种疾病,因此联合用药不可避免。随着新药不断涌现与多药联合频繁,有些配伍禁忌难以预料,建议两组输液交替时采用少量输液冲洗管路或采用单独输液器。

综上所述,生脉注射液已被临床广泛应用,并取得一定的疗效,但在临床应用时应严格按照药品说明书、《中药注射剂临床使用基本原则》使用。医务工作者应高度重视发生相关ADR的影响因素,注重临床合理用药,减少ADR的发生,保障用药安全。

参考文献

- [1] 赵金利.生脉注射液临床应用研究探要[J].实用中医内科杂志,2008,22(7):103.
- [2] 国家药品不良反应监测中心.WHO药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003:103-172.
- [3] 吴圣贤,王成祥.临床研究样本含量估算[M].1版.北京:人民卫生出版社,2008:102-120.
- [4] 张文霞,钟希文,曾聪彦.59例生脉注射液不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2010,7(1):55.
- [5] 马玉蓉,许群芬.不同剂量生脉注射液与5%葡萄糖注射液配伍的稳定性研究[J].中国药业,2007,16(14):27.
- [6] 潘玲.6种中药注射剂在输液中的不溶性微粒测定[J].中国药房,2008,19(6):451.
- [7] 张碧青,卢佩霞.果糖及其相关溶媒的合理应用[J].医学综述,2011(17):3 447.
- [8] 马俊玲,余道敏,姚琰.5种中药注射液在木糖醇注射液中的稳定性[J].医药导报,2004,23(9):686.

(收稿日期:2012-07-05 修回日期:2013-02-06)

第二届中加全科医学研讨会在京举行

本刊讯 2013年3月21日,第二届中国-加拿大全科医学研讨会在北京加拿大驻华大使馆举行。加拿大驻华大使赵朴(Guy Saint-Jacques)出席开幕式并致辞。

在为期两天半的研讨会上,中方与会人员充分肯定了中加卫生领域的合作,强调了全科医学在卫生体系建设和深化医药卫生体制改革中的重要性,总结了首届全科医学研讨会以来开展的务实合作。中加两国专家就全科医学体系及制度建设,全科医生培养标准、认证与继续教育,基层卫生人力制

度建设等内容进行了讨论交流。从全科医生的从业激励机制、支撑保障政策以及培养教育模式等角度,为完善中国全科医学体系建言献策。研讨会为未来两国在全科医学领域的政策规划、制度设计及互利合作提供了交流与合作的平台。

本次研讨会是2012年首届中加全科医学研讨会的延续。来自国务院医改办、国家卫生和计划生育委员会,北京、上海、山东等省(市、区),以及加拿大全科医师协会和多所医学院的约80名代表参加了研讨会。