

333 例儿童临床使用痰热清注射液的安全性分析[△]

张 丽^{1*},方 芳²,李百强³,李嗣东⁴,张 嫣¹,杨欣燕¹,梁 喆¹,赵红丽¹,于晓华¹(1.哈尔滨市儿童医院,哈尔滨 150010;2.佳木斯大学第一附属医院,黑龙江 佳木斯 154003;3.黑龙江省药品不良反应监测中心,哈尔滨 150076;4.哈尔滨市食品药品监督管理局,哈尔滨 150020)

中图分类号 R283.611;R969;R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0651-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.26

摘 要 目的:了解痰热清注射液儿科临床使用的安全性。方法:用 SPSS13.0 软件统计分析哈尔滨市儿童医院 2011 年 1 月至 2012 年 9 月使用痰热清注射液的儿科住院患儿临床使用该药品安全性的主动集中监测数据。结果:使用痰热清注射液的 333 例患儿均有合并用药现象,其中 98% 与抗菌药合并使用。痰热清注射液的不良反应均发生在 3 岁以下的儿童,发生率为 1.2%,未见与其不良反应肯定的关联性。结论:3 岁以下患儿临床使用痰热清注射液应慎重。

关键词 痰热清注射液;儿童;安全性;临床用药

Analysis of the Safety of Tanreqing Injection in 333 Children Cases

ZHANG Li¹, FANG Fang², LI Bai-qiang³, LI Si-dong⁴, ZHANG Yan¹, YANG Xin-yan¹, LIANG Zhe¹, ZHAO Hong-li¹, YU Xiao-hua¹(1.Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, China; 2.The First Affiliated Hospital of Jamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154003, China; 3.Heilongjiang Center for ADR Monitoring, Harbin 150076, China; 4.Harbin Food and Drug Administration, Harbin 150020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the safety of Tanreqing injection in pediatric department. METHODS: The active centralized monitoring data of the safety of Tanreqing injection in the inpatients of pediatric department in Harbin Children's Hospital during Jan. 2011-Sept. 2012 was analyzed by SPSS13.0 statistical analysis software. RESULTS: All of 333 patients receiving Tanreqing injection were treated by drug combination, in which, 98% cases had combined with antibiotics. ADR of Tareqing injection occurred in children under 3 years old with the incidence of 1.2%, of which the affirmative relevance to ADR was not found. CONCLUSIONS: To the children patients under 3 years old, the clinical use of Tanreqing injection needs to be cautious.

KEYWORDS Tanreqing injection; Children; Safety; Clinical use

痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉等 5 味药材制成的纯中药注射剂,具有清热、解毒、化痰的功效,自 2003 年上市后被广泛

用于临床相关疾病和其他组织感染的治疗^[1],但临床上也时有不良反应(ADR)的发生^[2-3]。随着我国药品研制和生产技术

脂,药渣再加甲醇超声提取。经分析可知,所得提取液在上述色谱条件下分离效果好。

据含量测定结果可知,采集时间和气候不同,即使采集地点和寄主植物相同,菟丝草药材中槲皮素、金丝桃苷和山柰酚的含量也会不同。提示在对菟丝草进行质量评价时有必要考虑采集时间和生态环境。

综上,本方法简便、快速、准确,可用于蒙药菟丝草的质量评价。

参考文献

[1] 内蒙古自治区革命委员会卫生局.内蒙古中草药[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,1973:681.

[2] 王青虎,武晓兰,温永顺.蒙药菟儿丝的化学成分研究[J].中国药学杂志,2012,47(1):23.

[3] 顾立刚,叶敏,阎玉凝,等.菟丝子金丝桃苷体内外对小鼠

免疫功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2001,8(10):42.

[4] 李继红,李秋红,郭倩倩,等.HPLC法测定菟丝子炮制前后化学成分含量[J].中兽医医药杂志,2009,28(5):37.

[5] 胡丽萍,王跃飞,宋殿荣,等.HPLC-UV-MS法同时测定菟丝子中3种成分的含量[J].中药材,2010,33(8):1 277.

[6] 李秋红,王晓蕾,李延利,等.HPLC测定菟丝子炮制前后金丝桃苷和槲皮素的含量[J].中成药,2009,31(9):1 394.

[7] 李爱红,胡文军.HPLC法测定复方银杏叶胶囊中总黄酮的含量[J].中国药房,2008,19(12):927.

[8] 石继亮,单玉,张振秋,等.HPLC法同时测定黄芪中槲皮素、山柰酚、芒柄花素的含量[J].药物分析杂志,2010,30(1):114.

[9] 李玉兰,高美华.HPLC测定不同产地连翘中连翘苷和连翘酯苷的含量[J].中国医学工程,2010,18(2):46.

(收稿日期:2013-03-19 修回日期:2013-07-15)

△基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(No.2011-463)

*主任药师,硕士。研究方向:药品不良反应监测。电话:0451-84881210。E-mail:menzhenyao@sohu.com

水平的提高,已上市中药注射剂存在的一些问题日益受到重视^[6-7]。中药注射剂安全性评价的系统研究中,药物临床应用是重要的环节^[8]。由于儿童处于不断生长发育过程,有特殊的生理病理特点,易出现ADR,故更应对儿童使用中药注射剂的安全性加以关注^[9-11]。本研究运用数理统计方法,分析哈尔滨市儿童医院痰热清注射液安全性主动集中监测获得的原始数据,旨在揭示痰热清注射液儿科临床使用的内在特点,以期能够客观评价痰热清注射液的ADR发生率及其影响因素,为儿科临床合理用药、促进企业提高生产质量及医药行政管理部门制定政策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

研究数据共333份,由哈尔滨市儿童医院2011年1月至2012年9月使用痰热清注射液住院患儿的主动集中监测筛选卡及病例监测表构成。痰热清注射液的给药方式均为加入5%葡萄糖注射液静脉滴注,滴数控制在 ≤ 50 滴/min,每日1次;痰热清注射液的临床用量均按其说明书操作。主动集中监测筛选卡由临床护士为每个使用了痰热清注射液的患儿填写,内容包括患儿的基本情况、用药情况(含用药目的、合并用药等)及观察结果;剔除了不完整和欠准确样本。当观察对象出现疑似不良事件,由临床医师为每个病例填写病例监测表,表中内容由患儿基本信息、使用药品情况、ADR出现情况、ADR评价等项构成。所用痰热清注射液为上海凯宝药业有限公司生产(批准文号:国药准字Z20030054),共24个批号。

1.2 录入与统计

使用Office 2003中的Microsoft Excel工作表录入数据,采用双份录入,以核对检错。对患儿年龄分别按0~1岁、1岁1月~3岁、3岁1月~6岁、6岁1月~12岁、>12岁进行划分。通过SPSS 13.0软件进行数据分析,采用F检验、t检验和 χ^2 检验进行统计计算。 $P>0.1$ 为差异无统计学意义。

2 结果

2.1 痰热清注射液使用情况

2.1.1 患儿疾病分布 主动集中监测筛选卡中入院诊断疾病共计5类,分别为手足口病、上呼吸道感染、肺炎、支气管炎、脑炎及其他,其中前4类既有单纯性病症,也有与其他病症的合并情况。患儿疾病分布情况见图1。

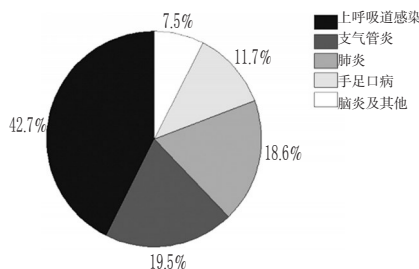


图1 患儿疾病分布情况

Fig 1 Distribution of patient's diseases

由图1可知,患儿所涉及的5类病症按数量统计,与上呼吸道感染有关的最多,共计142例,占总病例数的42.7%,接下来依次为支气管炎65例(19.5%)、肺炎62例(18.6%)、手足口病39例(11.7%)、脑炎及其他25例(7.5%)。

2.1.2 患儿年龄构成比 用药患儿最小年龄为4个月,最大为14岁,平均年龄为3.4岁。其中,男性平均年龄为(3.4±2.6)

岁,女性平均年龄为(3.3±2.4)岁,经总体均值未知的F检验,男、女患儿的年龄方差相等($P>0.1$),进而经独立样本t检验,男、女患儿的平均年龄差异无统计学意义($P>0.1$)。患儿年龄与性别构成见图2。

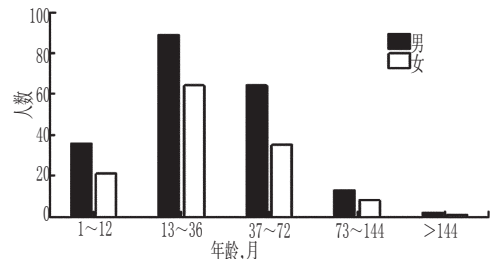


图2 患儿年龄与性别构成

Fig 2 Constituent of patient's age and gender

由图2可知,用药患儿男性多于女性,男性占总例数的61.3%,女性占38.7%;用药患儿的人数多集中在7岁以下,高达总例数的92.8%。患儿年龄以13~36月为最多,接下来依次为37~72月、1~12月、73~144月;144月(12岁)以上患儿不足总例数的1.0%。 χ^2 检验表明,各年龄段的性别构成比差异无统计学意义($P>0.1$)。

2.1.3 药品使用情况 患儿使用痰热清注射液最短为1d,共有7例;最长为15d,共有2例;平均使用天数为5.6d。患儿使用痰热清注射液的时间与相应病例数见表1。

表1 患儿使用痰热清注射液的时间与相应病例数

Tab 1 Duration and case numbers of Tanreqing injection used

使用时间,d	病例数	构成比,%
≤ 3	96	28.8
4~7	170	51.1
8~14	65	19.5
≥ 15	2	0.6
合计	333	100.0

由表1可知,使用痰热清注射液4~7d的患儿最多,达到了总例数的51.1%;其次为 ≤ 3 d及8~14d,分别占总例数的28.8%和19.5%。

2.1.4 合并用药情况 入选患儿在住院期间均有合并用药现象,合并用药的病例数见表2。按照《新编药理学》(第17版)对涉及的合并用药进行分类,合并用药的药物种类与数量见表3。

表2 合并用药的病例数

Tab 2 Case number of drug combination

药物数	病例数	构成比,%
1	73	21.9
2	171	51.4
3	89	26.7
合计	333	100.0

由表2可知,合并用药数量不多于3种;其中合并2种药物所占的比例最大,为总量的51.4%;合并1种及3种药物所占的比例较接近。由表3可知,合并用药共涉及8类药物。其中,占合并用药总量10%以上的药物有3类,分别为抗菌药(54.5%)、脑血管病用药(20.0%)及抗病毒药(18.6%)。儿科患儿使用痰热清注射液治疗时,合并用药以抗菌药最多,使用频率高达98.2%。333例患儿中,仅有6例未合并使用抗菌药。在所用的抗菌药中,以头孢和西林类为最多,分别占抗菌

药总数的54.2%和35.8%;其次是夫西地酸和大环内脂类,分别占抗菌药总数的7.1%和1.9%。

表3 合并用药的药物种类与数量

序号	药物种类	数量	构成比,%
1	抗菌药	354	54.5
2	脑血管病用药	130	20.0
3	抗病毒药	121	18.6
4	营养药	19	2.9
5	维生素类药	17	2.6
6	呼吸系统药	5	0.8
7	心血管病用药	3	0.5
8	激素类药	1	0.2
合计		650	100.0

2.2 痰热清注射液的ADR分析

2.2.1 ADR发生情况 333例使用痰热清注射液的患儿中,共有9例ADR发生,其中4例与使用痰热清注射液有关,该产品ADR发生率为1.2%。这4例ADR与痰热清注射液的关联性为:可能1例,很可能3例,未见ADR与痰热清注射液肯定的关联性。4例发生ADR患儿的性别与年龄构成情况见表4。

表4 发生ADR患儿的性别与年龄构成情况

年龄,月	男	女	合计
1~12	0	1	1
13~36	3	0	3
合计	3	1	4

由表4可知,发生ADR的患儿以男性居多,且均发生在3岁以下的儿童中。

2.2.2 ADR临床表现及处理方式 4例发生ADR的患儿中,仅1例在痰热清注射液用药期间未合并用药,另3例合并用药均为抗菌药。痰热清注射液ADR的临床表现均为皮疹、瘙痒、红肿,无全身性损害和累及其他器官。患儿发生ADR后,均停用痰热清注射液,其中3例行脱敏治疗,治疗药物分别是:19月龄者为地塞米松、葡萄糖酸钙、维生素C;33月龄者为葡萄糖酸钙、维生素C;28月龄者为维生素C、葡萄糖酸钙、盐酸西替利嗪。发生ADR患儿的临床用药及ADR情况见表5。

表5 发生ADR患儿的临床用药及ADR情况

年龄,月	临床诊断	用量,ml	合并用药	ADR发生时间	处理	ADR关联性	转归
19	脑炎	4	夫西地酸钠	第3天	脱敏	可能	治愈
33	手足口病	7	无	0.5 h	脱敏	很可能	好转
28	上呼吸道感染	7	阿莫西林钠	第1天	停用	很可能	治愈
11	上呼吸道感染	6	阿莫西林钠	第3天	脱敏	很可能	痊愈

2.2.3 ADR发生的相关因素 对使用痰热清注射液的患儿,进行不同性别的ADR发生率比较、有无药物过敏史的ADR发生率比较,以及年龄为乳儿期(<1岁)与幼儿期(1~3岁)的ADR发生率比较,详见表6。 χ^2 检验表明,上述三组比较其ADR的发生率差异均无统计学意义($P>0.1$)。因此,对于上述三种因素,尚不能认为每一因素下痰热清注射液ADR的发生率不同。

3 讨论

本研究所涉及的样本中,共收集了痰热清注射液主动集中监测筛选卡336份,其中有1份重复、2份漏填过敏史项,统计分析时将此3份剔除,共剩下333份。9份痰热清注射液

表6 三种因素下ADR的发生率比较

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR under 3 factors

患者情况	用药例数	ADR例数	发生率,%	P
男	204	3	1.47	0.959
女	129	1	0.78	
<1岁	57	1	1.75	0.990
1~3岁	153	3	1.96	
有药物过敏史	23	1	4.35	0.657
无药物过敏史	310	3	0.97	

ADR监测表中,与痰热清注射液ADR有关的为4份,计算得痰热清注射液ADR发生率为1.2%,而非痰热清注射液的ADR发生率为1.5%(5/9),两者较接近。

本研究所涉及的样本中,痰热清注射液的ADR均发生在3岁以下的儿童。4例ADR患者中,ADR与痰热清注射液的关联很可能及可能的比例分别为0.9%和0.3%,未见ADR发生与痰热清注射液肯定的关联。目前,关于临床儿科用痰热清注射液的ADR报道中,1~3岁年龄组患儿比例最高,达75.4%^[2]。本研究结果与其差别的原因之一,可能是本研究的样本量较少所致。虽然两研究的结果存在差异,但均提示3岁以下患儿临床使用痰热清注射液应慎重。

本研究所涉及的样本中,98%以上患儿有抗菌药的合并用药现象,但由于缺少对照组,难以断定痰热清注射液的ADR是否与抗菌药的合并用药有关。今后应扩大样本量,并增加对照组监测,以便获得痰热清注射液ADR的更多信息,从更深层次上揭示其内在的规律与特点。

参考文献

- [1] 张北京.痰热清注射液辅助治疗流行性乙型脑炎疗效观察[J].中国药房,2006,17(3):205.
- [2] 刘燕,周本华,符红燕.53例儿科痰热清注射液不良反应报告分析及预防[J].中国现代药物应用,2012,6(11):95.
- [3] 许文叹,张雅兰,许嫦娥.123例痰热清不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(9):548.
- [4] 周超凡,徐植灵,林育华.应当重视中药注射剂上市后的再评价[J].中国药物警戒,2006,3(3):129.
- [5] 林瑞超.关于中药注射剂品质控制若干问题的思考[N].中国医药报,2006-09-05.
- [6] 中华人民共和国卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理局.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].卫医政发[2008]71号.2008-12-24.
- [7] 国家食品药品监督管理局.关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知[S].国食药监办[2009]28号.2009-01-13.
- [8] 宁文亚,谢雁鸣,王永炎.药品上市后安全性监测方法概述[J].世界科学技术:中药现代化,2009,11(1):92.
- [9] 张喜莲,李梦,戎萍,等.中药注射剂儿童不良反应分析及对策[J].中国中药杂志,2012,37(18):2807.
- [10] 郭琴,丁俊杰,张崇凡,等.重视上市后药物安全性评价[J].中国循证儿科杂志,2011,6(3):170.
- [11] 王晓玲,张艳菊.中国儿童药物临床试验进展与展望[J].儿科学杂志,2011,17(1):15.

(收稿日期:2013-07-18 修回日期:2014-01-06)