

# 含羟乙基淀粉类药品致不良反应43例文献分析

周晓丹\*,葛斌,袁继勇(甘肃省人民医院,兰州 730000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1085-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.26

**摘要** 目的:探讨含羟乙基淀粉类药品致不良反应(ADR)发生的一般规律及特点,为临床安全、合理用药提供参考。方法:以“羟乙基淀粉”“706代血浆”作为关键词检索到中国知网(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库1994—2014年收录的含羟乙基淀粉类药品致ADR的相关文献34篇,共43例,对纳入文献ADR患者的年龄、性别、原发疾病、引发药品及给药途径、联合用药情况、ADR出现时间、累及器官/系统以及临床表现、转归、ADR类型、死亡病例等进行统计和分析。结果:发生ADR患者的男、女比例为2.07:1,以≥60岁老年患者居多,占41.86%;原发疾病以心脑血管系统疾病为主,占68.89%;ADR临床表现主要为心血管系统损害(36.67%)、呼吸系统损害(14.07%)、皮肤及其附件损害(13.70%);ADR发生的时间集中在用药30 min内(44.19%);死亡6例。结论:临床应重视含羟乙基淀粉类药品致ADR的分布规律,对高发生率ADR和高风险患者应重点监护,以确保用药安全。

**关键词** 羟乙基淀粉;药品不良反应;文献分析

## Literature Review of 43 Cases of ADR Induced by Drugs Containing Hydroxyethyl Starch

ZHOU Xiao-dan, GE Bin, YUAN Ji-yong (People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by drugs containing hydroxyethyl starch, and to provide reference for rational drug use in the clinic. **METHODS:** A total of 34 literatures including 43 cases of ADR induced by drugs containing hydroxyethyl starch from Jan.1994-Dec. 2014 were retrieved from CNKI, VIP database and Wanfang database with the keywords of “hydroxyethyl starch” and the 706 generation of plasma. Clinic data was classified and summarized in respects of patient's age, gender, primary diseases, induced drugs, administration route, drug combination, occurrence time of ADR, involving organs or systems, clinical manifestations, outcome, ADR types and fatal cases. **RESULTS:** The ratio of male and female with ADR was 2.07:1, people older than 60 years ranked first (41.86%). Primary disease was mainly cardiovascular and cerebrovascular diseases (68.89%); the clinical manifestations of ADR were mainly cardiovascular damage (36.67%), respiratory system damage (14.07%) and the lesion of skin and its appendages (13.70%); the distribution of occurrence time of ADR was within 30 min (44.19%); there were 7 fetal cases. **CONCLUSIONS:** Clinic should attach great importance to the distributional patterns of ADR induced by drugs containing hydroxyethyl starch, focus on high incidence and high-risk patients to ensure safety drug use.

**KEYWORDS** Hydroxyethyl starch; ADR; Literature analysis

羟乙基淀粉(Hydroxyethyl starch, HES)于20世纪70年代问世,是以糯玉米淀粉为原料,经轻度酸水解,并在碱性条件下以环氧乙烷(或者2-氯乙醇)进行羟基化而制成<sup>[1]</sup>。羟乙基淀粉为一种主要用于治疗和预防血容量不足的血容量扩张药,临床上还用于急性等容性血液稀释、各种休克和有效循环血量减少所致的心脑血管疾病<sup>[2-6]</sup>。含羟乙基淀粉类药品在我国已经上市销售使用多年,包括羟乙基淀粉20氯化钠注射液、羟乙基淀粉40氯化钠注射液、羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液和羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液等4个分子质量产品<sup>[9-10]</sup>。近期,欧盟、美国、加拿大等国外药品管理部门就含羟乙基淀粉类药品对特定健康条件患者的肾损伤及死亡率增高风险陆续发布了多项风险控制措施。国家食品药品监督管理局亦针对其安全性问题再次进行了分析和评估,并向广大医务人员和公众发布了药品不良反应(ADR)信息通报。笔者通过含羟乙基淀粉类药品43例ADR的分类统计与分析,旨在探讨其ADR发生的一般规律及特点,为临床医师和患者安全、合理地使用该药物提供参考。

## 1 资料与方法

\*主管药师,硕士。研究方向:医院药学、现代给药系统与制剂新技术。电话:0931-8281946。E-mail:zhxd2014@163.com

### 1.1 资料来源

以“羟乙基淀粉”“706代血浆”作为关键词检索中国知网(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库1994年1月—2014年12月收录的含羟乙基淀粉类药品致ADR的相关文献,并查阅所检索文献的参考文献以查漏补缺。

### 1.2 纳入及排除标准

**纳入标准:**患者年龄、性别、原发疾病、引发药品及给药途径、联合用药、ADR出现时间、累及器官/系统以及临床表现、转归、ADR类型等资料完整的个案报道。**排除标准:**资料完整性及详实性较差;二次文献或综述;同一病例重复报道;试验研究(药动学及药效学研究、动物实验、毒理学研究);不符合我国ADR标准的病例报道。

### 1.3 统计内容及方法

将ADR所涉及的患者的年龄、性别、原发疾病、引发药品及给药途径、联合用药情况、ADR出现时间、累及器官/系统以及临床表现、转归、ADR类型等有效信息,应用Excel进行统计、分析。

## 2 结果

最终纳入报道的含羟乙基淀粉类药品致ADR的文献34篇,共涉及病例43例。

### 2.1 患者一般情况

43例发生ADR的患者中,男性29例,女性14例,男女比例为2.07:1;年龄最小者17岁,最大者80岁,发生ADR最多的年龄范围是≥60岁,共18例,占总例数的41.86%。发生ADR患者年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of sex and age of patients

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<20	1	0	1	2.33
20~29	2	1	3	6.98
30~39	2	3	5	11.63
40~49	7	2	9	20.93
50~59	4	3	7	16.28
≥60	13	5	18	41.86
合计,例	29	14	43	
构成比,%	60.44	32.56		100

## 2.2 原发疾病分布

43例ADR患者中,原发疾病涉及最多的为心脑血管系统疾病(31例),病种最多的为冠心病(7例)。发生ADR患者原发疾病分布见表2。

表2 发生ADR患者原发疾病分布

Tab 2 Distribution of primary diseases of ADR

原发疾病	例数	构成比,%	主要病种(例数)
心脑血管系统疾病	31	68.89	血栓闭塞性脉管炎(1)、脑梗死(3)、血管性眩晕(1)、高脂血症(3)、高黏滞血症(1)、冠心病(7)、阵发性室上性心动过速(1)、心肌梗死(3)、心绞痛(1)、脑动脉硬化(3)、高血压(3)、脑血栓(2)、椎-基底动脉供血不足(1)、蛛网膜下腔出血(1)
内分泌系统疾病	2	4.44	糖尿病(1)、糖尿病肾病(1)
泌尿系统疾病	2	4.44	尿毒症(1)、慢性肾小球肾炎(1)
生殖系统疾病	6	13.33	卵巢囊肿(2)、子宫肌瘤(2)、妊娠剖宫产(1)、前列腺增生(1)
消化系统疾病	2	4.44	十二指肠球部溃疡(1)、腹不全肠梗阻(1)
其他	2	4.44	大量鼻出血(1)、右锁骨骨折(1)
合计	45	100	

## 2.3 引发ADR的药品与给药途径

含羟乙基淀粉类药品涉及药物4种,其中以羟乙基淀粉40氯化钠注射液的例数最多,共23例,占总例数的53.49%。引发ADR药品见表3。另由统计得出,43例ADR患者的给药途径均为静脉滴注。

表3 引发ADR的药品分布

Tab 3 Drugs which induced ADR

药品种类	例数	构成比,%
羟乙基淀粉20氯化钠注射液	3	6.98
羟乙基淀粉40氯化钠注射液	23	53.49
羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液	13	30.23
羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液	4	9.30
合计	43	100

## 2.4 联合用药情况

联合用药方面,单用药物35例(81.40%),联用1种药物4例(9.30%),联用2种药物1例(2.33%),联用3种药物1例(2.33%),联用4种药物1例(2.33%),联用7种药物1例(2.33%)。

## 2.5 ADR出现时间分布

含羟乙基淀粉类药品致ADR出现的时间,最短为用药后1 min<sup>[11]</sup>,最长为用药9 d后<sup>[12]</sup>;用药30 min内出现ADR的有19

例,占44.19%。ADR出现时间分布见表4。

表4 ADR出现时间分布

Tab 4 Distribution of occurrence time of ADR

出现时间	例数	构成比,%
≤30 min	19	44.19
>30 min~<1 h	6	13.95
1 h~1 d	4	9.30
>1~<7d	10	23.26
≥7 d	4	9.30
合计	43	100

## 2.6 ADR累及器官/系统及临床表现

43例ADR累及器官/系统包括全身性损害、心血管系统、呼吸系统、神经系统、消化系统、泌尿系统、皮肤及其附件、四肢等,共270例次。以心血管系统、呼吸系统和皮肤及其附件居多。ADR累及器官/系统及临床表现分布见表5(表中,由于ADR可同时累及多个器官/系统,故合计例数大于实际发生例数)。

表5 ADR累及器官/系统及临床表现分布

Tab 5 Distribution of ADR involving organs or systems and clinical manifestations

ADR累及器官/系统	例次	构成比,%	临床表现(例数)
全身性损害	26	9.63	意识丧失(3)、发热(12)、寒战(11)
心血管系统	99	36.67	胸闷(12)、心慌(3)、心悸(2)、口唇发绀(5)、面部潮红(7)、面色发紫(3)、面色苍白(9)、血压降低(27)、血压升高(3)、脉搏增加(3)、脉搏减少(3)、大汗(4)、血氧饱和度和下降(5)、心率加快(11)、心率下降(1)、心跳骤停(1)
呼吸系统	38	14.07	呼吸急促(12)、呼吸困难(8)、气促(4)、咳嗽(3)、憋气(2)、呼吸音粗(1)、喉咙发痒(1)、声音嘶哑(2)、双肺哮鸣音(4)、呼吸骤停(1)
神经系统	17	6.30	烦躁(7)、头痛(2)、头晕(5)、神志恍惚(2)、失语(1)
消化系统	15	5.56	恶心(8)、呕吐(6)、腹痛(1)
泌尿系统	12	4.44	尿潴留(1)、无尿(5)、尿量减少(5)、肾功能异常(1)
皮肤及其附件	37	13.70	荨麻疹(6)、红疹(1)、风疹块(1)、药疹(2)、皮疹(3)、丘疹(3)、斑疹(1)、大理石样皮肤(1)、皮肤肿胀(4)、皮肤发红(3)、冷汗(1)、针刺样不适(1)、瘙痒(8)、会阴、尿道黏膜水肿外翻(1)、耳红(1)、
四肢	14	5.19	湿冷(9)、末梢发绀(1)、麻木(2)、无力(1)、抽搐(1)
其他	12	4.44	流泪(1)、口唇水肿(3)、眼睑水肿(3)、口唇外翻(1)、眼球结膜充血(2)、眼球结膜水肿(2)
合计	270	100	

## 2.7 ADR转归

43例ADR患者的转归有治愈、好转、死亡等情况,绝大多数ADR患者在立即停药、即时抢救后都会好转或治愈,只有少数ADR患者死亡。ADR转归情况见表6。

表6 ADR转归情况

Tab 6 Outcome of ADR

转归	例数	构成比,%
治愈	17	39.53
好转	19	44.19
死亡	7	16.28
合计	43	100

## 2.8 ADR类型

43例ADR患者中,一般的ADR发生率最高,占53.49%;其次为新的ADR,占32.56%。ADR类型分布见表7。

## 2.9 ADR死亡率及死亡病例分析

在43例含羟乙基淀粉类药品致ADR患者中,死亡6例,死

表7 ADR类型分布

Tab 7 Type and Constituent ratio of ADR

ADR类型	例数	构成比, %
一般的	23	53.49
新的	14	32.56
严重的	1	2.33
新的严重的	5	11.63
合计	43	100

表8 ADR致死病例分析

Tab 8 Analysis of fatal cases resulted from ADR

性别	年龄, 岁	所患疾病	致ADR的药物	给药途径	用量	ADR出现时间	死亡原因
男性	58	脑梗死、冠心病、心肌梗死、糖尿病、糖尿病肾病	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	1 000 ml	用药后次日晚间	肾功能衰竭
男性	60	冠心病、心绞痛	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	4 000 ml	用药后第9天	肾功能衰竭
男性	66	冠心病、脑动脉硬化	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	3 500 ml	用药后第8天	肾功能衰竭
男性	78	高血压、冠心病、心肌梗死	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	3 000 ml	用药后第7天	肾功能衰竭
男性	80	脑动脉硬化	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	3 500 ml	用药后第8天	肾功能衰竭
男性	64	脑梗死	羟乙基淀粉40氯化钠注射液	静脉滴注	2 000 ml	用药4 d后	过敏性休克

是由于老年人各脏器功能减退且容易合并多种慢性疾病, 从而发生ADR的风险较高。建议今后给老年患者用药时, 临床医师应根据其疾病情况、用药史, 评估患者各脏器系统的功能情况, 严格按照适应证个体化给药。

由本研究发现, 含羟乙基淀粉类药品的ADR常发生在心脑血管系统疾病(冠心病、高血压、高血脂、心肌梗死、脑动脉硬化等)患者中(68.89%), 这是因为含羟乙基淀粉类药品主要适应证为心脑血管疾病, ADR与其适应证一致。

本研究发现, ADR以单用药物(81.40%)为主。虽然联合用药会给ADR的关联性评价带来困难, 但是联合用药数量的增加必然会增加ADR的发生率及其严重程度, 故临床联合用药时更应谨慎。

从发作时间分析, 含羟乙基淀粉类药品所致ADR多在30 min内发生, 提示其ADR以首用即发型和速发型为主, 故临床应重点观察用药过程中前30 min内的患者反应, 早发现、早处理, 以避免或减轻ADR的发生。另外, 也有连续用药9 d后出现的ADR, 表明其ADR有一定的迟发性, 提示临床应详细询问患者用药史, 对已连续多次使用该药后的用药过程也应密切注意。

从本研究的结果来看, 含羟乙基淀粉类药品的ADR主要以过敏反应为主。本研究收集的相关文献中, 含羟乙基淀粉类药品均为正常用法用量, 且排除了输液反应、因合并用药或疾病而无法判断因果关系的ADR, 因此认为, ADR的发生主要与个体差异和药物本身有关。

在6例死亡病例中, 全部为男性, 年龄>60岁者5例, 所以临床上应警惕男性或老年患者易发生严重ADR的情况。引起死亡的原因, 有5例是肾功能衰竭, 说明含羟乙基淀粉类药品易致肾功能损害, 导致死亡。6例全部为心脑血管病、糖尿病患者数日连续静脉滴注含羟乙基淀粉类药品引起死亡。综上所述, 有心脑血管病、糖尿病的老年患者连续静脉滴注含羟乙基淀粉类药品易造成肾功能衰竭, 治疗效果差, 死亡率高, 应引起高度重视。

### 3.2 作用机制

含羟乙基淀粉类药品ADR主要为过敏反应及肾功能损害, 其发生的机制可能与下列因素有关: (1) 过敏反应的发生可能与患者特异性过敏性体质有关, 也可能与羟乙基淀粉有关(其降解产物可作为抗原或半抗原迅速进入机体, 引起过敏

亡率为13.95%。ADR致死病例分析见表8。

## 3 讨论

### 3.1 统计结果分析

出现ADR病例中, 男性29例, 女性14例, 男性略高于女性。由于收集到的文献数据有限, 是否存在差异, 有待临床进一步观察、研究和验证。从ADR与患者年龄分布来看, 各个年龄组均有ADR的发生, 其中60岁以上年龄组为最多, 这可能

反应), 同时还可能与药物制剂生产厂家、生产工艺和批号的不同有关。(2) 羟乙基淀粉由淀粉酶水解后主要经肾脏排泄。连续大剂量使用高浓度或高分子质量的羟乙基淀粉, 可产生高黏度尿, 肾小管上皮细胞因重吸收小分子而肿胀, 导致肾小管阻塞。管腔内压升高, 一方面抵消了肾小球的滤过压, 致使肾小球滤过率降低; 另一方面可以反射性引起肾小动脉痉挛, 肾脏缺血, 肾小管坏死; 还可能导致肾小管管壁破裂, 管腔内原尿外渗入肾间质, 引起肾间质水肿, 肾内压力增加, 最终导致肾功能损害<sup>[13-14]</sup>。

### 3.3 防治措施

3.3.1 重视患者个体差异, 增强防范意识 含羟乙基淀粉类药品所致ADR临床表现以速发性过敏反应为主且具有难预测性。故应重视不同患者个体生理、病理方面存在的差异, 用药前应仔细询问患者药物过敏史及家庭史, 尝试做皮肤过敏试验, 以便及时排除潜在的用药风险, 减少ADR发生的可能性。

3.3.2 规范用药, 强化用药监护 按药品说明书规定用药。建议临床使用含羟乙基淀粉类药品时从小剂量、低浓度、慢滴速开始, 严禁混合配伍, 谨慎联合用药。长期使用, 在每疗程间要有一定的时间间隔。尽量减少和避免不必要的联合用药, 若必需配伍使用几种药物则应在输注时使用适当的输液方式隔开两种药物。密切关注患者用药过程中特别是用药30 min内症状、体征变化, 做到及时发现并及时处理。对年老体弱、心脑血管病患者、肾功能不全等ADR易发人群更需重点监护, 应严密观察病情变化, 并备好相应的抢救药品及器械。

3.3.3 加强安全用药宣传, 减少滥用和不合理使用 近年来, 心脑血管病发病率升高, 含羟乙基淀粉类药品成为基层诊所和医院的常用药。甚至有为数较多的患者和医师认为每年常规静脉滴注含羟乙基淀粉类药品1~2个疗程, 可预防心脑血管病的发生和发展, 以致造成此药的滥用。因而应加强基层医疗卫生机构医务人员的培训, 向公众普及该药的安全用药知识, 以防止ADR发生。

### 参考文献

- [1] 闫华, 曲华平, 崔新强. 羟乙基淀粉代血浆产品的现状与发展方向[J]. 齐鲁药事, 2010, 10(4): 143.
- [2] 王寒冰, 李文清, 苑妍新, 等. 高渗氯化钠羟乙基淀粉40注射液在低血容量休克病人中的应用[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(4): 164.

# 质量管理工具在我院药品不良反应报告中的应用与体会

黄娟\*,李旭,王平,曾明辉\*(邛崃市医疗中心医院药学部,成都 611530)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1088-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.27

**摘要** 目的:探讨质量管理工具在我院药品不良反应(ADR)上报中的应用价值。方法:应用PDCA循环及质量管理工具,如调查表、甘特图、鱼骨图等,分析我院2013年ADR监测与报告情况,寻找ADR上报数量少的原因,探索对策、予以实施并进行持续改进。结果:通过质量管理工具的应用,发现了我院ADR监测与报告存在的主要问题为对ADR上报认识不足、考核未到病区、奖惩未明确,并据此制定了改进措施:加强与医护沟通、举办培训讲座、将指标分配到病区、落实ADR上报责任人、每季度公布ADR上报数量、落实奖惩制度。经过持续质量改进,2014年1—6月与2013年相比,我院ADR报告在数量上得到了显著提升,在质量上也有所改进。结论:运用PDCA循环和质量管理工具,能明显提升我院ADR上报数量和质量,能够不断发现和解决问题,使ADR监测与报告工作得以持续改进;在此过程中提高药学人员运用质量管理工具的能力,也为PDCA循环在医院药学全方位质量管理的应用奠定了基础。

**关键词** 药品不良反应;质量管理工具;持续改进

## Application and Experience of Quality Management Tools Used in the Reporting of ADR in Our Hospital

HUANG Juan, LI Xu, WANG Ping, ZENG Ming-hui (Dept. of Pharmacy of Qionglai Municipal Medical Center Hospital, Chengdu 611500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the applying value of the quality management tools in adverse drug reactions (ADR) reports in our hospital. METHODS: By means of PDCA cycle and the quality management tools, including investigative form, gantt diagram, fishbone diagram, etc. to analyze the conditions of adverse drug reaction monitoring and report of our hospital in 2013, and to look for the reasons for a small number of ADR reports, explore countermeasures, implement and continuous improvement. RESULTS: Through the application of quality management tools, the main problems existed in our hospital ADR monitoring and reporting were found out, including lack of knowledge on ADR reporting, assessment not reached the ward and rewards and punishments are not explicitly. Countermeasures were implemented, including enhancing communication with health care, organization of training seminars, assigning targets to the ward, the implementation of ADR reported to the responsible person, publishing the number of ADR quarterly and implementing rewards and penalties. According to the continuous quality improvement, compared with Jan. to Dec. 2013, the reporting ADR of Jan. to Jun. 2014 was significantly increased in number and the quality has also been improved. CONCLUSIONS: Application of PDCA cycle and quality management tools could significantly improve the quantity and quality of ADR reports, discover and solve problems, make the ADR monitoring and reporting work continuously improved. In the process, the ability of pharmacists using quality management tools have been improved and it is also the foundation of the application of PDCA cycle in all aspects of hospital pharmacy quality management.

**KEYWORDS** Adverse drug reactions; Quality management tools; Continuous improvement

- [3] 诸震波,丁宁.羟乙基淀粉溶液在烧伤休克期液体复苏中的应用价值[J].实用临床医药杂志,2014,18(1):79.
- [4] 郭颖强,陈学彬,吴维.6%羟乙基淀粉(130/0.4)对急性心肌梗死合并休克患者血流动力学的影响[J].实用医学杂志,2014,30(7):1144.
- [5] 郭万玉,罗先平.小剂量高渗盐羟乙基淀粉液对颅脑损伤合并低血容量休克的作用分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):255.
- [6] 侯景利,魏敬松,张鹏,等.超大剂量羟乙基淀粉注射液救治创伤失血性休克1例[J].临床麻醉学杂志,2014,30(2):188.
- [7] 王月,付洁,马历历.小剂量尿激酶联合中分子羟乙基淀粉治疗进展性脑梗死的临床疗效研究[J].中外医疗,2013,28(5):115.
- [8] 李文霞.阿司匹林联合羟乙基淀粉治疗进展性脑梗死的护理体会[J].中国医药指南,2013,11(3):298.
- [9] 罗雪莲,张维庆.血容量扩充药物的应用现状及分析[J].现代医药卫生,2014,30(4):636.
- [10] 周欣,张晓乐.羟乙基淀粉扩容液临床研究进展[J].中国药理学杂志,2007,42(9):646.
- [11] 姚桂莲,刘健,王淑翠,等.羟乙基淀粉致过敏性休克死亡[J].药物不良反应杂志,2006,8(3):213.
- [12] 秦巧萍,蔡波,肖福兰.706代血浆致急性肾功能衰竭5例[J].药物不良反应杂志,2000,2(3):188.
- [13] 李文杰,李慧.羟乙基淀粉的不良反应[J].中国药业,2006,15(3):76.
- [14] 赵凡,张维程.羟乙基淀粉的不良反应[J].医药导报,2014,33(5):686.

\* 药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药学。电话:028-88765356。E-mail:huanguan@c@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:028-88761203。E-mail:zengyaoshi168@163.com

(收稿日期:2014-08-31 修回日期:2014-09-30)

(编辑:李劲)