

139 例炎琥宁注射剂不良反应/事件报告分析

杨春智^① 徐玉红^① 姚苑梅^① 钟芬^① 丘晓清^① 吴斌^②

摘要 目的:探讨炎琥宁注射剂致不良反应/事件(ADR/ADE)发生的一般规律及特点,为临床合理使用炎琥宁注射剂提供参考。**方法:**对2008~2009年深圳市各单位上报的139例与炎琥宁注射剂有关的ADR/ADE报告进行分类统计、分析。**结果:**139例ADR/ADE涉及到6个厂家生产的产品,ADR/ADE在0~9岁人群构成比为57.14%且呈现性别差异;ADR/ADE可累及人体多个器官系统,主要累及皮肤及附件,其次为神经系统、循环系统等,严重者可出现过敏性休克。ADR/ADE多发生在30 min以内,绝大多数ADR/ADE经治疗后转归良好。低龄人群,特别是0~9岁婴幼儿、儿童给药剂量、浓度严重偏高。**结论:**炎琥宁注射剂可致过敏性休克等严重ADR/ADE发生,应提高合理用药水平,加强炎琥宁注射剂用药监护,以减少ADR/ADE发生,保障患者用药安全。

关键词 炎琥宁注射剂;药品不良反应/事件;分析

中图分类号:R951 文献标识码:A 文章编号:1006-0698(2011)07-0340-04

Analysis of 139 ADR/ADE Cases Induced by Yanhuning Injection

Yang Chunzhi, Xu Yuhong, Yao Yuanmei, Zhong Fen, Qiu Xiaqing, Wu Bin
Futian People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518033, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To investigate the essential characteristics and regularity of adverse drug reactions/events (ADR/ADE) induced by yanhuning injection to provide references for its rational clinic use. **Method:** A statistical analysis of 139 cases of its ADR/ADE reports was conducted from all healthcare settings from 2008 to 2009. **Result:** Yanhuning injection from six manufactories was involved in 139 ADR/ADE reports. 57.4% of ADR/ADE occurred in the 0-9 age's population with some extent gender discrepancy. The single ADR/ADE could lead to more than one organ/system lesion and their clinical manifestations were various. The lesions of ADR/ADE were primarily involved in skin and its accessories, followed by the nerve system, circulation system, etc. The allergic shock was observed in some severe ADR/ADE reports. The onset time of most ADRs/ADEs was within 30 min after intravenous administration and most ADR/ADE had good prognosis after withdrawal of medication and anti-allergy treatment. The dosage and concentration of yanhuning administrated to the 0-9 age's population were abnormally high. **Conclusion:** Yanhuning injection could lead to some deadly ADRs/ADEs, such as allergic shock. The rational use and monitoring of yanhuning injection should be improved and strengthened so as to decrease the occurrence of ADR/ADE cases and ensure the patient's safety.

KEY WORDS Yanhuning injection; Adverse drug reaction/event; Analysis

注射用炎琥宁系穿心莲提取物穿心莲内酯经酯化、脱水、成盐精制而成的半合成物——脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐,系来源于植物提取物的化学药品,临床上常用于治疗病毒性肺炎和病毒性上呼吸道感染、胃肠道感染、泌尿系统感染等,具有疗效快、毒性小等优点而被广泛应用^[1]。随着该药在临床的普遍应用,其不良反应报告日渐增多,安全性也受到社会的广泛关注^[2]。在2008~2009年深圳市各医疗机构上报的药品不良反应报告/事件(ADR/ADE)中,炎琥宁注射剂连续两年位于中药或中药来源注射剂的首位,本文对其ADR/ADE报

告进行分析,以探讨其ADR/ADE总体发生情况、特点及规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从广东省不良反应监测中心以电子表格形式下载2008~2009年深圳市各单位上报的ADR/ADE报告共计12 046份,以检索词“炎琥宁”对电子表格药品通用名称及商品名称字段进行筛选检索,并以省级药品不良反应监测机构的明确判断与评价作为筛选依据,筛选出与炎琥宁注射剂相关的不良反应报告139例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法。对139例炎琥宁注射剂

^①深圳市福田区人民医院(广东深圳 518033);^②深圳市药品不良反应监测中心。

ADR/ADE 报告所涉及的患者基本信息、ADR/ADE 发生时间、累及的系统器官、转归等特点及给药方案(剂量、浓度、滴速及联合用药)等进行统计与分析。

2 结果

2.1 发生 ADR/ADE 患者年龄、性别分布

139 份报告中,男 79 例,占 56.83%;女 60 例,占 43.17%,男女比例为 1.32:1。其中 10 岁以下年龄段发生 ADR/ADE 患者最多,占 56.83%。20 岁以下年龄组中,男性例数明显多于女性(1.88:1)。按医学年龄^[3]划分,在 0~9 岁人群中,0~3 岁婴幼儿 44 人次,3~9 岁低龄儿童 35 人次。年龄、性别分布及构成比见表 1。

表 1 发生 ADR/ADE 患者年龄、性别分布

年龄(岁)	男	女	例数	构成比(%)
0~9	50	29	79	56.83
10~19	10	3	13	9.35
20~29	9	10	19	13.67
30~39	6	11	17	12.23
40~49	2	3	5	3.60
50~59	1	3	4	2.88
≥60	1	1	2	1.44
合计	79	60	139	100.00

2.2 ADR/ADE 累及的系统/器官及临床表现

139 例中较多的为皮肤及附件损害,局部损害主要以眼部表现为特征。严重不良反应主要以过敏样反应(休克)、呼吸困难为主要临床表现,见表 2。

表 2 ADR/ADE 累及的器官/系统及症状

累及系统/器官	次数	主要表现
皮肤及附件	102	皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑、局部水肿、红斑疹、斑丘疹
神经系统	14	头痛、头晕、肢端麻木、肌无力
循环系统	14	心悸、胸闷、面色苍白、紫绀、血压异常
全身性损害	13	寒战、发热、全身无力、(全身)出汗、过敏样反应(休克)
消化系统	11	恶心、呕吐、腹泻
局部损害	10	眶周水肿、眼睑炎、视觉异常
呼吸系统	6	呼吸困难,憋气
血液系统	1	紫癜

注:同一药品 ADR 可能累及多个器官或系统,分别进行统计,合计为 171。

2.3 ADR/ADE 发生时间分布

139 例 ADR/ADE 多数发生在用药 30 min 以内,最短的在用药 3 min 时出现,最长的在用药第 4 天出现;11 例连续多次用药的患者中,第 2 天出现 ADR/ADE 的病例最多(8 例)。约有 16.55% 的报告从不良反应过程描述中不能推断出 ADR 发生的时间,表明 ADR 报告质量,特别是过程描述欠完整。

2.4 ADR/ADE 因果关系、转归及其对原患疾病的影响

139 例报告中,77 为很可能,61 例为可能,1 例为肯定。因 ADR/ADE 延长病程 2 例,其他对原患疾病的影响不明显,发生不良反应后,经停药,或采取对症治疗(76.26%),如静脉给予地塞米松,肌肉注射异丙嗪注射液等,好转、治愈的例数分别为 65(46.76%)、74(53.24%),两者合计占 100.00%。

表 3 ADR/ADE 发生时间及构成比

ADR 发生时间	例数	构成比(%)
<30min	79	56.83
30~60min	17	12.23
1~3h	9	6.47
2~4d	11	7.91
不详	23	16.55

2.5 ADR/ADE 类型

在所收集的报告中,一般 ADR 占大多数,有 132 例(其中 25 例为新的一般的 ADR),占 94.96%;新的 ADR 27 例(其中新的严重的 2 例,新的一般的 25 例),占 19.42%;严重的 ADR 7 例(其中属于新的严重的 2 例),占 5.04%,见表 4。

表 4 ADR/ADE 分类

ADR 类型	例数	构成比(%)
一般的	107	76.98
严重的	5	3.60
新的一般的	25	17.99
新的严重的	2	1.44

2.6 给药剂量、浓度、途径及联合用药

各生产厂家说明书用法用量项下规定的成人日最大剂量为 400 mg,对于低龄人群并未提供详细的剂量折算方法,表述为“小儿酌减或遵医嘱”。139 例报告中,单次最大剂量为 400 mg,所有患者单次给药剂量均未超过药品说明书中成人最大单次推荐给药剂量 400 mg;根据《中国药典临床用药须知》(2010 版)提供的 0~3 岁婴幼儿及 3~10 岁儿童剂量折算公式计算其理论用量,结果表明,79 例 0~9 岁患者,除 1 例患者使用剂量为计算剂量的 60% 外,其他患者实际使用剂量超过计算剂量的 1.3~15.7 倍,平均超标 3.5 倍,年龄越小剂量超标倍数越大。从 ADR/ADE 过程描述中推算出给药浓度范围的 111 例患者,平均给药浓度为 128 mg/100ml(53~400 mg/100 ml),其中 0~9 岁婴幼儿(儿童)平均浓度为 108 mg/100ml。

静脉给药所用溶媒主要为 5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、0.9% 氯化钠注射液,与说明书推荐溶媒一致。47 例可从 ADR 描述中推知滴注

速度,其中32例滴速 $\leq 2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,即40滴/min,平均浓度为 $142 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($80 \sim 200 \text{ mg}/100 \text{ ml}$);15例滴速为 $2 \sim 4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,即40~80滴/min,平均浓度为 $140 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($60 \sim 200 \text{ mg}/100 \text{ ml}$)。

本组资料中,除4例1日2次静脉滴注给药外,其余135例均1日1次静脉滴注给药。单一用药91例,占65.47%;联合用药48例,占34.53%,除1例与地塞米松配伍联合用药外,其他均采用序贯联合用药(即先给予抗菌药,然后再接瓶使用炎琥宁注射剂),表明临床医生遵循了中药注射剂尽量避免和其他药品配伍使用的原则。

3 讨论

3.1 炎琥宁 ADR/ADE 累及器官及临床表现

139例炎琥宁 ADR/ADE 报告中的注射用炎琥宁涉及6个生产厂家的产品,其中120例药品来源于同一生产厂家。主要表现为不同程度的过敏样症状,一般症状较轻,多数仅累及皮肤及附件,随着症状加重,逐渐累及神经系统、循环系统并表现出全身症状。8例严重 ADR/ADE 均伴有不同程度的循环、呼吸系统及神经系统症状,如面色苍白、血压下降、心悸心慌、憋气、呼吸困难、头晕、寒战、大汗等,提示观察到循环、呼吸系统症状可能是不良反应进展、恶化的先兆。发生 ADR/ADE 后,经停药、静脉给予激素等抗过敏对症治疗后,大多数在30~60 min 内得到有效缓解。值得注意的是,与一般注射剂注射给药以局部损害如注射部位疼痛、静脉炎等为主要表现形式不同,139例中局部损害以眼部症状及视力异常为特征。翟娜等^[4]对穿心莲内酯衍生物的急性毒性实验表明,灌胃和腹腔注射给予穿心莲内酯均观察到眼部刺激症状;10例出现眼部症状的患者平均给药浓度为 $160 \text{ mg}/100 \text{ ml}$,提示高剂量(浓度)给药可能是眼部损害的诱因之一。

炎琥宁过敏样反应可能与其合成、生产工艺有关。穿心莲内酯化、精制合成炎琥宁的过程中所用的辅料主要为亚硫酸氢钠和琥珀酸酐,前者可诱发和加重过敏反应的临床症状,琥珀酸酐也有较强毒性作用,表现为呼吸道、消化道炎症反应^[2],在提取过程中所含杂质未被完全除尽,可能成为致敏原,导致多种类型的 ADR/ADE。穿心莲在中医体系里属于清热解毒类药物,其主要有效成份为穿心莲内酯,经酯化、精制后以化学药品批准文号批准为注射用炎琥宁(或炎琥宁注射液),但在使用时是否需要考虑患者的症候以减少 ADR/ADE 值得临床思考。

3.2 ADR/ADE 与年龄的关系

表1中的数据显示,139例 ADR 患者分布在各年龄组,其中以0~9岁年龄组居多,占57.14%;与文献^[5]报道一致。因本研究属于回顾性研究,无法获得使用炎琥宁注射剂人群基数数据,因此难以推知该人群的 ADR/ADE 绝对比例。朱永坤等^[6]采用回顾性研究住院病历的分析注射用炎琥宁 ADR/ADE 绝对发生率为1.5%,同样以未成年人居多。高 ADR 发生率固然与该人群特定的生理特点有关,同时也表明中药注射剂在该人群中存在滥用现象。在本研究中,使用剂量过大可以部分解释炎琥宁注射剂在婴幼儿人群 ADR/ADE 发生较多,婴幼儿特殊的生理特点也是 ADR/ADE 发生多的原因,但观察到的 ADR 绝大多数发生在第一次用药后且多在30 min 以内,显然难以仅用代谢、排泄与药物蓄积进行简单解释,药物本身以及合成过程中所带来的杂质均有一定的致敏性^[2]。因此,炎琥宁在婴幼儿、儿童人群中高发 ADR/ADE 应是三者综合作用的结果。

3.3 ADR/ADE 与性别的关系

发生炎琥宁注射剂 ADR/ADE 的男女比例为1.32:1,与我们以前的研究报道接近^[7]。在20岁以下年龄组中,男女比例为1.82:1,而随着年龄增加,男女比例越接近,与文献^[4]报道类似;使用人群基数在性别上存在巨大差异、ADR 与性别存在一定关联可以解释这种现象,但人口学数据分析显示第一个原因显然难以成立。当然,炎琥宁注射剂 ADR/ADE 与性别之间是否存在关联,需进一步采用大批量数据予以澄清。

3.4 ADR/ADE 发生的时间

所有病例均采用静脉给药方式,在117例可以推知 ADR/ADE 发生时间的报告中,有79例(56.43%)发生在用药30 min 内;约82.91%(97/117)发生在1 h 内。11例发生在连续多次用药之后,其中多数发生在第2次用药过程中,与文献^[5]报道类似。8例严重 ADR 报告中6例发生在首次用药30 min 内,1例发生在第2次用药30 min 内,1例死亡病例发生在滴注完毕后30 min。严重 ADR 多伴有循环系统和呼吸系统症状,在输液过程中,尤其在前30 min 内注意观察,一旦发生伴有呼吸和循环系统症状的 ADR/ADE,应立即停止输注并采取相应救治措施,将其危害降至最低。

3.5 ADR/ADE 与给药剂量、浓度及滴注速度的关系

炎琥宁说明书[用法用量]:“…静脉滴注给药

时用静脉滴注用 5% 葡萄糖注射液或 5% 葡萄糖氯化钠注射液稀释后滴注 $0.16 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, $1 \sim 2$ 次/d。小儿酌减或遵医嘱”只对溶媒种类进行了要求,并未对溶媒用量(即药物浓度)以及滴速进行规定。结合本组资料中婴幼儿 ADR/ADE 构成比较高,推断炎琥宁给药剂量、药物浓度与其不良反应发生存在一定程度的关联,至少体现在婴幼儿人群。说明书对婴幼儿用量规定不具体,医生未换算婴幼儿用量,导致炎琥宁在此特殊人群用药剂量偏高,建议厂家修改说明书,提供具体的婴幼儿用法用量。由于描述滴注速度的 ADR/ADE 报告较少,从本组资料中难以判断滴注速度与炎琥宁 ADR/ADE 发生的关系,但一般认为滴注速度过快是诱发 ADR/ADE 的一个重要因素。婴幼儿血管较细且对热原的耐受力差,注射剂中存在的微粒、热原及其在静脉输液配制过程的累加极易对人体造成伤害^[8],应尽量避免在婴幼儿中使用注射剂,特别是以静脉给药方式。

3.6 联合用药与 ADR/ADE 的关系

炎琥宁注射剂配伍禁忌较多,既往研究表明,穿心莲系列注射剂 ADR/ADE 的发生与配伍存在相关性^[9]。本组资料中,单一用药比例为 65.47%,联合用药比例为 34.53%,除 1 例配伍使用地塞米松外,其他采用“序贯联合用药”方式,符合药品说明书建议炎琥宁注射剂单独使用的要求,但鉴于炎琥宁注射剂理化配伍禁忌较多^[10],且有报道炎琥宁注射剂与利巴韦林、青霉素等抗感染药联合应用时,不良反应的发生有升高的趋势^[6]。所以如必须序贯联用,建议接瓶前先用一定量的 0.9% 氯化钠注射液冲管,以避免可能发生的配伍禁忌。

综上所述,炎琥宁注射剂可致过敏性休克等严重不良反应,高剂量、高浓度是导致其不良反应高发的一个重要因素,应加强炎琥宁注射剂用药监护;减少或避免在婴幼儿、儿童人群中使用,特别是高剂量使用炎琥宁注射剂,以减少不良反应的发生,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 戴桂馥,王俊峰,何帅伟,等.穿心莲内酯及其衍生物的药理活性研究进展[J].中成药,2006,28(7):1032-1035
- 2 吴嘉瑞,张冰.穿心莲系列注射剂不良反应发生原因和预防措施探讨[J].中国执业药师,2008,5(12):16-17
- 3 杨锡强,易著文.儿科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004.3-4
- 4 翟娜,许启泰,宋沛然,等.穿心莲内酯衍生物的急性毒性实验[J].时珍国医国药,2008,19(5):1156-1157
- 5 王俊英,于聪,盛洪涛.136例炎琥宁注射剂不良反应分析[J].中国药物警戒,2009,6(5):277-281
- 6 朱永坤,曹伟钊,薛晓燕.回顾性分析1856份炎琥宁注射剂使用病历[J].今日药学,2009,19(9):55-57
- 7 徐玉红,吴斌,李玉珍,等.2006年深圳市药品不良反应报告回顾性分析[J].中国药房,2007,18(26):2052-2054
- 8 叶小敏,湛敏,高秋芳,等.小容量注射剂不溶性微粒污染特征的统计学分析[J].药物分析杂志,2009,29(6):984-988
- 9 吴嘉瑞,张冰.穿心莲系列注射剂配伍禁忌文献研究[J].中成药,2009,31(3):441-443
- 10 徐春丽,丁丽萍,郑志昌.注射用炎琥宁与31种注射液配伍稳定性综述[J].中国药师,2009,13(1):117-119

(2011-02-17 收稿 2011-04-21 修回)