

· 不良反应 ·

北京地区老年患者使用中药注射剂的不良反应分析

陈浩¹, 冯雷^{1*}, 赵业婷², 胡扬¹, 都丽萍¹ (1. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730; 2. 北京市药品不良反应监测中心, 北京 100024)

摘要 目的: 分析北京地区老年患者使用中药注射剂发生不良反应的情况, 了解不良反应发生特点, 促进临床合理使用药品, 规避用药风险。**方法:** 整理2013年1月至2017年12月北京市不良反应监测中心数据库中中药注射剂不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 信息, 筛选出60岁及以上老年患者使用中药注射剂出现的ADR数据, 进行统计归类, 并对发生人群、ADR严重程度、涉及药品及预后、合并用药等情况进行回顾性分析。**结果与结论:** 共收集到中药注射剂不良反应756例次 (年龄范围为0岁~95岁), 其中60岁及以上老年患者使用中药注射剂发生的不良反应共415例次, 占54.89%。415例不良反应共涉及中药注射剂36种, 其中祛瘀剂占比最高 (15种药品; 涉及233例患者发生不良反应, 占比56.15%), 其次为清热剂 (7种药品; 涉及71例患者发生不良反应, 占比17.11%)。排名前12位的中药注射剂引起不良反应共353例次, 占有所有不良反应的85.06%, 其中祛瘀剂占比最高 (4种药品; 涉及210例患者发生不良反应, 占比59.49%)。415例次不良反应中, 严重不良反应13例次, 涉及中药注射剂7种。415例次不良反应中, 174例 (占比41.93%) 提及患者同时使用多种药物。因此, 应重视和规范老年患者合理使用中药注射剂, 药师要发挥专业特长, 加强对中药注射剂不良反应监测, 促进合理用药。

关键词: 老年患者; 中药注射剂; 不良反应; 用药安全

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0357-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.017

Analysis of Adverse Reactions to Traditional Chinese Medicine Injections Used by Elderly Patients in Beijing

Chen Hao¹, Feng Lei^{1*}, Zhao Yeting², Hu Yang¹, Du Liping¹ (1. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100024, China)

Abstract Objective: To analyze the adverse reactions of elderly patients treated with traditional Chinese medicine injections in Beijing, to understand the characteristics of the adverse reactions, to promote the rational use of drugs and to avoid the risk of drug use. **Methods:** Based on the database of Beijing Center for ADR Monitoring, the adverse drug reactions (ADR) of traditional Chinese medicine injections occurred from January, 2013 to December, 2017 were analyzed, and the ADR data of elderly patients older than 60 years treated with traditional Chinese medicine injections were collected and classified. The involved population, ADR severity, drugs involved, prognosis and combined use of drugs were retrospectively analyzed. **Results and Conclusion:** A

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (编号 2018-3-4017); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (编号 2017-I2M-1-011);

国家“十三五”重大新药创制专项子课题“创新药物临床评价示范性平台建设” (编号 2019ZX09734001)

作者简介: 陈浩, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 69159215; E-mail: cecipolar@163.com

通信作者: 冯雷, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 88068228; E-mail: fenglei1960@sina.com

total of 756 cases of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections were collected, (the age ranging from 0 to 95 years old). Among them, 415 cases (54.89%) of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections occurred in patients of aged 60 and over. The adverse reactions of 415 cases involved 36 kinds of traditional Chinese medicine injections, among which the proportion of dispelling stasis agents was the highest (15 kinds of drugs, 233 patients involved, accounting for 56.15%), followed by heat clearing agents (7 kinds of drugs, 71 patients involved, accounting for 17.11%). There were 353 cases of adverse reactions caused by the top 12 injections of traditional Chinese medicines, accounting for 85.06% of all adverse reactions, among which the highest proportion was dispelling stasis agents (4 kinds of drugs, 210 patients involved, accounting for 59.49%). Among 415 adverse reactions, 13 were serious, involving 7 kinds of traditional Chinese medicine injections. Among 415 reported cases of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections, 174 cases (41.93%) involved multiple drugs to be used simultaneously. Therefore the rational use of traditional Chinese medicine injections for elderly patients should be paid attention to. Pharmacists should apply their professional knowledge to the enhancement of monitoring of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections and promotion of the rational use of traditional Chinese medicine.

Keywords: elderly patients; traditional Chinese medicine injections; adverse drug reactions; drug safety

随着全球老龄化进展,老年患者合理用药和用药安全受到普遍关注。老年慢病患者以药物治疗为主,同时用药复杂,合并用药多,使得老年患者的用药安全存在较大的隐患。在意大利,11.3%的老年患者同时使用多种药物,但合理用药者不足3%^[1]。在爱尔兰,14.6%的老年患者存在用药不适宜,30%的患者存在用药错误^[2]。

中药注射剂是指在中医药理论指导下,采用现代科学技术和方法,从中药、天然药物的单方或复方中提取有效物质制成的可供注入人体的灭菌制剂以及临床前配制溶液的无菌粉末或浓溶液^[3]。2017年,国家药品不良反应监测中心报告^[4]显示,药品不良反应/事件报告中,涉及怀疑药品157.1万例次,中药占16.1%,其中注射剂占54.6%;严重不良反应/事件报告涉及怀疑药品16.1万例次,中药占10.6%,其中静脉注射给药占84.1%。因此,中药注射剂临床应用的安全问题值得关注。

笔者通过对2013年1月-2017年12月北京市药品不良反应监测中心收到的中药注射剂不良反应数据进行回顾性研究,分析60岁及以上老年患者在临床使用中药注射剂时不良反应发生的特点,为促进老年患者用药安全提供参考。

1 资料与方法

数据来源于北京市药品不良反应监测中心数据库,此次调查筛选出2013年1月至2017年12月期间收集的60岁及以上老年患者使用中药注射剂出现

的不良反应报告信息,并将患者年龄、性别、涉及药品及预后、合并用药等信息进行整理。利用Excel软件进行统计分析。

2 结果

2.1 60岁及以上老年患者使用中药注射剂发生不良反应的年龄与性别分布

2013年1月-2017年12月北京市药品不良反应监测中心收到的中药注射剂不良反应共756例次,年龄范围为0岁~95岁。本次调查筛选出60岁及以上患者的药品不良反应报告共计415例次,占54.89%。其中男性患者174人(占41.93%),女性患者241人(占58.07%)。在各年龄组不良反应报告中,以60岁~69岁构成比最高,占43.13%。具体见表1。

2.2 引起60岁及以上老年患者不良反应的中药注射剂药品分布

对415例次60岁及以上老年患者使用中药注射剂发生不良反应情况按品种类别进行分析,共涉及中药注射剂36种,其中祛瘀剂15种,涉及发生不良反应病例233例(占56.15%);清热剂7种,涉及发生不良反应病例71例(占17.11%);开窍剂1种,涉及发生不良反应病例55例(占13.25%);扶正剂3种,涉及发生不良反应病例21例(占5.06%);祛湿剂2种,涉及发生不良反应病例12例(占2.89%);温阳剂2种,涉及发生不良反应病例9例(占2.16%);补益剂3种,涉及发生不良

反应病例6例（占1.45%）；温里剂1种，涉及发生不良反应病例6例（占1.45%）；平喘剂1种，涉及发生不良反应病例1例（占0.24%）；解表剂1种，涉及发生不良反应病例1例（占0.24%）。排名前12位的中药注射剂共引起不良反应病例353例次，

占老年患者使用中药注射剂引发不良反应病例的85.06%，其中祛瘀剂4种，共210例，在前12位中药注射剂不良反应中占比最高，为59.49%，具体见表2。

表 1 60 岁及以上老年患者中药注射剂不良反应性别及年龄构成比

年龄组 / 岁	男性患者例数 (n)	女性患者例数 (n)	合计例数 (n)	构成比 /%
60~69	78	101	179	43.13
70~79	56	111	167	40.24
80~89	37	27	64	15.42
90 岁及以上	3	2	5	1.21
合计	174	241	415	100.00

表 2 60 岁及以上老年患者中药注射剂不良反应涉及的前 12 位中药注射剂

排名	药品名称	分类	例数 (n)	占比 /%
1	舒血宁注射液	祛瘀剂	102	24.58
2	丹红注射液	祛瘀剂	83	20.00
3	醒脑静注射液	开窍剂	55	13.25
4	痰热清注射液	清热剂	23	5.54
5	喜炎平注射液	清热剂	17	4.09
6	疏血通注射液	祛瘀剂	16	3.86
7	肾康注射液	祛湿剂	11	2.65
8	康莱特注射液	扶正剂	10	2.41
9	消癌平注射液	清热剂	9	2.17
10	艾迪注射液	清热剂	9	2.17
11	灯盏细辛注射液	祛瘀剂	9	2.17
12	苦黄注射液	清热剂	9	2.17
合计			353	85.06

2.3 60岁及以上老年患者使用中药注射剂发生不良反应的严重程度

415例次中药注射剂不良反应中，严重不良反应13例，其中1例导致死亡，7例危及生命，3例导致其他重要医学事件，2例导致住院或住院时间延长；其他402例均为一般不良反应。引起严重不良

反应的中药注射剂共7种，其中4种包含在引起老年患者不良反应排名前12位的中药注射液中（丹红注射液、肾康注射液、舒血宁注射液、康莱特注射液）。13例严重不良反应涉及的中药注射剂、ADR临床表现及转归详见表3。

表 3 引起 60 岁及以上老年患者严重不良反应的中药注射剂及临床表现

药品名称	分类	例数 (n)	构成比 /%	临床表现	转归及例数 (n)
丹红注射液	祛瘀剂	3	23.08	过敏性休克, 结膜出血, 皮下出血	痊愈 (2), 不详 (1)
肾康注射液	祛湿剂	3	23.08	皮疹加重, 寒战, 呼吸困难	好转 (2), 死亡 (1)
黄芪注射液	补益剂	2	15.38	寒战, 发热	痊愈 (2)
舒血宁注射液	祛瘀剂	2	15.38	过敏性休克	好转 (1), 痊愈 (1)
参麦注射液	温阳剂	1	7.69	过敏性休克	好转 (1)
康莱特注射液	扶正剂	1	7.69	TEN 型药疹 (中毒性坏死表皮松懈症)	好转 (1)
血塞通注射液	祛瘀剂	1	7.69	过敏性休克	好转 (1)
合计		13	100.00		

2.4 60岁及以上老年患者合并用药情况

415例60岁及以上老年患者使用中药注射剂引发的不良反应中, 174例 (占41.93%) 提及同时使用多种药物, 其中1例 (占0.24%) 提及同时使用7种药品, 2例 (占0.48%) 提及同时使用6种药品, 1例 (占0.24%) 提及同时使用5种药品, 17例 (占4.10%) 提及同时使用4种药品, 24例 (占5.78%) 提及同时使用3种药品, 129例 (占31.08%) 提及同时使用2种药品, 其他241例 (占58.07%) 为使用1种药品。

2.5 预后

415例60岁及以上老年患者使用中药注射剂发生的不良反应中, 痊愈151例, 好转244例, 未好转4例, 死亡1例, 不详15例。

3 讨论

3.1 老年患者使用中药注射剂发生不良反应的特点

老年人的代谢机能减退, 对药物代谢及药物相互作用的敏感性增加, 且年龄的增加使得生理和机体内稳态机能受损, 对药物的耐受能力下降, 更容易发生药物不良反应^[5]。而60岁及以上的老年群体又是对中医中药接受度最高的年龄段群体^[6], 因此, 对这部分患者使用中药注射剂的安全性调查是非常必要的。

高清芳等^[7]报道, 不同年龄、性别的个体对药物的吸收、分布、代谢、排泄不同, 女性比男性更易发生ADR。本研究结果显示, 女性的不良反应发生率略高于男性 (58.07% vs. 41.93%), 较为符合文献报道。在各年龄组不良反应报告中, 以60岁~69岁构成比最高 (43.13%), 推测可能与在

老年患者中, 该年龄段就诊患者更多相关。

排名前12位的中药注射剂引起60岁及以上老年患者的不良反应共353例次, 其中祛瘀剂占比最高, 共210例, 占比59.49%, 涉及4种药品, 分别为舒血宁注射液 (102例)、丹红注射液 (83例)、疏血通注射液 (16例) 和灯盏细辛注射液 (9例)。13例严重不良反应中, 同样祛瘀剂占比最高, 共6例, 占比46.15%, 涉及3种药品, 分别为丹红注射液 (3例)、舒血宁注射液 (2例) 和血塞通注射液 (1例)。其中, 丹红注射液和舒血宁注射液同时在排名前12位的中药注射液及引起严重不良反应的中药注射液中。说明祛瘀剂临床使用普遍, 同时该类药物引起的不良反应比例较高, 值得重点关注, 尤其是丹红注射液及舒血宁注射液。高惠洁等^[8]报道, 祛瘀类中药可调整脏腑功能、疏通血脉、消除疼痛、去除瘀血、促进恢复, 主要用于治疗血瘀证。查询本研究中13例严重不良反应患者的原患疾病, 主要为脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病等, 而该类疾病的相关治疗指南中均未明确推荐相关中药注射剂治疗。提示临床医生在疾病治疗过程中, 应遵照《中成药临床应用指导原则》(国中医药医政发[2010]30号) 以及《中医内科常见病诊疗指南》等相关临床指南作为依据, 合理应用中药注射剂。

在13例严重不良反应中, 有1例导致患者死亡。患者为89岁男性, 因“慢性肾功能不全、高血压、糖尿病”合并应用“肾康注射液、前列地尔注射液及生物合成人胰岛素注射液”, 患者在输注过程中出现畏寒、寒战、呼吸困难及体温升高, 经盐

酸异丙嗪肌注,地塞米松入壶,吸氧、心电监护,物理降温,抗感染等治疗后,患者病情渐平稳,但仍存在发热、无尿等症状,考虑急性肾衰竭,后经抢救无效死亡。肾康注射液说明书“注意事项”项下明确写明“本品禁止与其它药物在同一容器(包括输液管内)混合使用”。中药注射剂成分复杂,联合用药易导致药液理化性质发生改变,如pH改变、发生氧化还原反应和水解反应等,引起ADR的发生,增加用药风险^[9]。原国家卫生和计划生育委员会发布了《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》^[10],其附件《中药注射剂临床使用基本原则》中,要求医护人员严格按照药品说明书使用中药,强调严禁混合配伍,谨慎联合用药。提示临床在使用过程中应该严格遵照药品说明书规范用药。

老年人共患疾病多,经常多种药物同时使用,容易发生药物不良反应。有研究^[11]运用电话调查问卷的方法了解30所养老机构药品不良反应现状,研究表明,用药总数为2~5种出现的不良反应为4%,6~10种为7%~10%,11~15种为24%~28%,16~20种高达40%~54%。本研究中,415例60岁及以上老年患者使用中药注射剂引发的不良反应中,174例(占41.93%)提及同时使用多种药物。老年人是多种药物联用产生相互作用导致不良反应的高危人群,合并用药是我国老年人不良反应发生率升高的重要原因之一。

中药注射剂成分复杂,提取过程中,一些杂质难以分离、提纯难度较大,以目前的研究和工艺技术,尚难以完全控制有害物质和杂质。中药注射剂原料药质量受产地、种植、环境、加工、储存条件影响,制剂质量的均一性存在差异^[12-14]。而中药注射剂药品说明书对于药品安全性相关项以及风险描述尚不够完善,使得药品配制和输注过程中的风险因素没有引起足够的重视^[15]。因此,在应用中药注射剂过程中,医生及护士应密切监测可能发生的不良反应,患者出现任何不适应及时停药或对症处理。

3.2 减少老年患者应用中药注射剂发生药品不良反应的措施

为加强中药注射剂生产和临床安全使用管理,我国陆续出台了相关规定。2008年,原国家卫生和计划生育委员会发布了《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》^[10],要求从生

产和临床应用两个方面控制风险,从药品生产、药品采购、临床应用、不良反应监测、突发事件应急预案等环节确保安全。2018年8月,国务院办公厅《关于改革完善医疗卫生行业综合监管制度的指导意见》^[16]中明确提出“建立完善临床用药超常预警制度和对辅助用药、高值医用耗材等的跟踪监控制度”。韩爽等^[17]的德尔菲法调研显示,98%的医疗机构中存在辅助用药使用不合理/不规范的情况,其中,专家们认为目前临床使用不合理或需要管理的辅助用药主要包括中药注射剂等疗效不确切的药物。对于老年患者应严格遵照药物适应症用药,减少不必要的药物治疗。

在临床工作中,药师应充分发挥专业作用,实施严格的处方审核制度。将处方审核的工作前置^[18],对发现的中药注射剂适应症不符、超常剂量和疗程、重复用药等处方与临床及时沟通进行修正。对于住院患者的长期医嘱,应根据患者的病情状态进行处方审核并进行用药重整,避免患者在使用中发生药物不良的相互作用和不良反应。

3.3 小结

中药注射剂在老年患者中ADR发生率较高,医务工作者应遵循合理用药的原则,为老年患者提供安全优质的治疗方案。药师要担负起规范老年患者临床用药,保证用药安全的使命与责任。

参考文献:

- [1] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High Prevalence of Poor Quality Drug Prescribing in Older Individuals: A Nationwide Report from the Italian Medicines Agency (AIFA) [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69 (4): 430-437.
- [2] Galvin R, Moriarty F, Cousins G, et al. Prevalence of Potentially Inappropriate Prescribing and Prescribing Omissions in Older Irish Adults: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing Study (TILDA) [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70 (5): 599-606.
- [3] 冯宇飞, 吕邵娃, 王艳宏, 等. 中药注射剂安全性问题分析及对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (9): 278-281.
- [4] 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2017年) [EB/OL]. [2019-08-03]. <http://www.cdr-adr.org.cn/>

- xwdt/201804/t20180419_20011.html.
- [5] 杨志伟, 王琼, 欧阳敏, 等. 老年患者药物不良反应危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (23): 6768-6769.
- [6] 石学峰, 程薇, 房耘耘, 等. 北京市居民对中医药的选择和利用及偏好调查分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14 (17): 1938-1942.
- [7] 高清芳, 刘高峰, 汪复. 临床药师工作指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 161-162.
- [8] 高惠洁, 张智鹏. 我院2018年活血化瘀类中药注射剂的临床应用分析[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21 (6): 100-102.
- [9] 朱盛, 邢百倩, 梅丹, 等. 北京地区2003—2013年舒血宁注射液致不良反应回顾性分析[J]. 中国药房, 2017, 28 (26): 3643-3646.
- [10] 国家卫生和计划生育委员会. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[EB/OL]. [2019-09-30]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/200901/38855.shtml>.
- [11] 王丽莲, 陈智超, 曾祥菲, 等. 30所养老机构药品不良反应报告制度建立和实施情况调查[J]. 中外医学研究, 2014, 19 (12): 57-58.
- [12] 丁炎萍, 方悦, 刘丽琴, 等. 中药针剂所致不良反应的影响因素与安全管理对策[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26 (2): 75-77.
- [13] 陈建华, 杨华, 黄文东. 某院近两年中药制剂不良反应回顾性分析[J]. 中国药物经济学, 2018, 13 (6): 34-36.
- [14] 曾晓敏. 中药注射剂不良反应与辅料关系及应对策略探讨[C]. 广东省药学会: 2016年广东省药师周大会论文集, 2015: 3.
- [15] 刘鸣义, 焦立红, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂说明书解读与分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (18): 2707-2709.
- [16] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于改革完善医疗卫生行业综合监管制度的指导意见[EB/OL]. [2019-09-30]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-08/03/content_5311548.htm.
- [17] 韩爽, 钟敏涛, 李锦, 等. 我国辅助用药应用现状及管理对策初探[J]. 中国药学, 2016, 51 (8): 678-682.
- [18] 廖丽娜, 李鑫, 黄菲, 等. 处方前置审核系统在保障患者用药安全中的作用[J]. 中国医院管理, 2018, 38 (10): 23-25.

(收稿日期 2019年9月2日 编辑 王雅雯)