

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.20.029

参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价

朱舒兵, 邓莉, 唐晓红

(重庆市药品不良反应监测中心, 重庆 401120)

摘要:目的 评价参芎葡萄糖注射液上市后的安全性, 了解其临床用药特点及不良反应发生情况。方法 采用嵌入式病例对照研究法, 对2015年1月1日至2016年1月31日重庆市4家使用过参芎葡萄糖注射液(贵州景峰注射剂有限公司生产)的医院住院患者进行分析, 使用开放式对照研究法进行统计和分析。结果 观察用药患者共4 038例, 其中一般不良反应/不良事件7例, 发生率为1.73‰。结论 参芎葡萄糖注射液在监测医院内的不良反应/不良事件发生率属于“偶见”。

关键词:参芎葡萄糖注射液; 药品不良反应; 安全性再评价; 合理用药

中图分类号: R932; R288

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)20-0090-04

Safety Re-evaluation of Salviae Miltiorrhizae, Ligustrazine Hydrochloride and Glucose Injection After Marketing

Zhu Shubing, Deng Li, Tang Xiaohong

(Chongqing Center for ADR Monitoring, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To evaluate the safety of Salviae Miltiorrhizae, Ligustrazine Hydrochloride and Glucose Injection after marketing and to understand its clinical medication characteristics and adverse reactions. **Methods** The embedded case-control study was conducted to analyze the inpatients of four hospitals who used Salviae Miltiorrhizae, Ligustrazine Hydrochloride and Glucose Injection (Guizhou Jingfeng Injection Co., Ltd.) in Chongqing from January 1, 2015 to January 31, 2016. The data were statistically analyzed by open control study method. **Results** A total of 4 038 patients were observed, including 7 cases of general adverse reactions / adverse events, with an incidence rate of 1.73‰. **Conclusion** The incidence of adverse reactions / adverse events in Salviae Miltiorrhizae, Ligustrazine Hydrochloride and Glucose Injection is occasionally.

Key words: Salviae Miltiorrhizae, Ligustrazine Hydrochloride and Glucose Injection; adverse drug reaction; re-evaluation of safety; rational drug use

第一作者: 朱舒兵, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品不良反应监测, (电子信箱)503057340@qq.com。

督和管理。进行注册检验或出厂检验时, 建议采用国家或国际参考品, 以控制试剂的质量。国家或国际参考品来源明确, 溯源链可被追查、验证, 标示值的不确定度也较为合理, 参考品大多是经过参考方法定值或经多种方法验证或多个参考试验室的协作标定的, 溯源性强, 判断产品质量也更科学、客观、公正^[8-9]。

因此, 建议将体外诊断试剂盒作为国家监督抽检或省级监督抽检的一项常规性工作^[10], 对可能出现的风险点进行预判, 对性能指标不合格的企业进行警告或处罚, 以及通过临时性飞行检查等措施, 督促企业投入更大的研发及检测力度, 促使产品质量提升, 经过整改后再次进行钙测定试剂(盒)的监督抽检, 或通过追踪抽检的方式来动态评价该产品的质量, 从而达到较高的质量水准, 以保障人民群众用上安全、可靠的医疗器械^[11-12]。

参考文献:

- [1] 陈松劲, 毕平安, 程巧群, 等. 偶氮肿Ⅲ法测定血清钙离子[J]. 陕西医学检验, 1996, 11(2): 17-18.
- [2] 徐成丽, 鄢盛恺, 祖淑玉, 等. 2 342例北京地区儿童血清钙、无机磷水平检测分析[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(4): 455-459.

- [3] 董慧敏, 周文营, 罗敏琪. 血清钙、磷、锌元素及骨碱性磷酸酶在佝偻病患儿中的水平分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(5): 469-471.
- [4] 王宝兰, 庞秋霞, 刘华, 等. 孕期妇女钙含量与妊娠期高血压的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(29): 5716-5718.
- [5] 王珊珊, 陈莉明, 常宝成, 等. 2型糖尿病患者血清钙与糖代谢的相关关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(1): 26-30.
- [6] YY/T 1229-2014, 行业标准钙测定试剂(盒)[S].
- [7] GB/T 26124-2011, 临床化学体外诊断试剂(盒)[S].
- [8] 李彬, 李晓霞, 刘春莉, 等. 体外诊断试剂监管分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 138-139.
- [9] 孙立魁, 施燕平. 我国体外诊断试剂质量现状分析[J]. 中国医疗器械信息, 2011, 17(3): 1-3.
- [10] 于婷, 曲守方, 张小燕, 等. 2014年度风疹病毒IgM抗体检测试剂盒国家监督抽检质量分析[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39(4): 282-284.
- [11] 徐圣. 分析体外生物诊断试剂的质量评价[J]. 化工设计通讯, 2017, 43(4): 148.
- [12] 付岳, 高旭年, 黄杰. 体外诊断试剂质量评价与标准物质溯源[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(2): 73-77.

(收稿日期: 2018-04-18)

参芎葡萄糖注射液是由丹参素及盐酸川芎嗪组成的注射液,为中西药复方制剂,目前按照化学药品标准进行管理,临床常用于治疗闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病^[1]。自上市以来,其不良反应以过敏反应最常见,也有循环系统反应和呼吸系统反应,主要表现为皮疹、瘙痒、胸闷、心悸、呼吸急促、喉头水肿等,主要发生于用药 30 min 内(61.00%),最迟发生于连续用药 2 周后,经停药及对症治疗,均好转或痊愈^[2-9]。但其用药人群特征、不良反应发生率及影响因素等,目前尚无大样本的系统性研究报道,故本研究中对参芎葡萄糖注射液上市后的安全性进行了再评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日重庆市 4 家使用参芎葡萄糖注射液(贵州景峰注射剂有限公司生产)的医院(2 家三级甲等医院,1 家二级医院和 1 家中医院)的住院患者,回顾性分析患者一般资料、药品应用情况和不良反应发生情况。本方案于 2014 年 10 月经重庆市第九人民医院药事管理与药物治疗学委员会、医院医学伦理委员会论证通过,不需与患者签署知情同意书。

1.2 方法

采用嵌入式病例对照研究方法,在不干涉医生用药的情况下,对应用贵州景峰注射剂有限公司生产的参芎葡萄糖注射液的住院患者进行分析。所有患者填写《参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价筛选卡》,内容包括医院基本信息、患者基本信息、参芎葡萄糖注射液用药情况、合并用药情况及观察结果。按照符合适应证、不良反应、与观察药品有关的原则,发生药品不良反应/不良事件的患者填写《参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价病例组》,内容包括患者基本信息、参芎葡萄糖注射液使用情况、合并用药及治疗措施、不良反应/不良事件出现情况、不良反应/不良事件评价、实验室检查及生命体征等。按照同期(± 7 d)使用、原发疾病相同、未出现药品不良反应/不良事件、病例组比对照组为 1:4,填写《参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价对照组》,内容含患者基本信息、参芎葡萄糖注射液使用情况、合并用药及治疗措施、实验室检查及生命体征等。

监测周期为开始用药密切观察 30 min,30 min 后由医护人员定期检查或由患者主动汇报,患者出院后电话回访至用药后 7 d 停止,但 7 d 后仍接受患者主动汇报。

1.3 核查与验收

为保证调查数据的完整性和准确性,所有调查表均进行核查(包括自核及他核)和验收。质量控制人员对调

查内容进行全面检查,如缺、漏、误、字迹模糊不清、逻辑或分析错误等,发现错误、缺漏等应及时更正和补填,如有疑问可进行讨论、核实。每份调查表按照医院编码、住院号、第几次住院等分门别类进行编码、录入、存放,以保证每份调查表都能找到住院病历的原型。

2 结果

2.1 总体情况

共收回筛选卡 4 075 份,剔除 37 份重复筛选卡,合格 4 038 份(99.09%)。其中重庆医科大学附属永川医院(三级甲等)合格筛选卡为 1 928 份,占 47.75%;重庆市第九人民医院(三级甲等)合格筛选卡为 938 份,占 23.23%;重庆九龙坡区第二人民医院(二级医院)合格筛选卡为 699 份,占 17.31%;重庆市云阳县中医院(二级医院)合格筛选卡为 473 份,占 11.71%;对 276 份报告(核查率为 $276/4\,038 = 6.84\%$)进行真实性核查,核查合格率为 100.00%。收回《参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价病例组》筛选卡 7 份,《参芎葡萄糖注射液上市后安全性再评价对照组》筛选卡 28 份,合格 35 份,合格率为 100.00%。

2.2 患者一般情况

基础疾病:用药人群的基础疾病涉及系统以循环系统最多,详见表 1。使用参芎葡萄糖注射液患者所在科室以骨科为主(累积占 34.10%),其次为内科、肿瘤科、老年科等其他科室(占 65.90%)。

表 1 参芎葡萄糖注射液用药人群排名前 10 的基础疾病

排名	疾病名称	频数(例)
1	骨折	965
2	高血压	787
3	冠心病	628
4	脑梗死	280
5	软组织损伤	265
6	脑动脉供血不足	229
7	慢性胃炎	219
8	肺部感染	197
9	椎间盘突出	173
10	动脉粥样硬化	167

患者性别与年龄:4 038 例合格病例中,患者男女比例为 1.34:1(2 312/1 726);平均年龄 51 岁,最小 2 岁,最大 101 岁,主要年龄段为 45 岁以上,累计达 82.34%。详见表 2。

既往过敏史:结果见表 3。

2.3 用药情况

结果见表 4 和表 5。患者累积用药天数 1~68 d,平均 8 d;均为静脉滴注给药,给药速率以 21~40 滴/分为主。

表2 参芎葡萄糖注射液使用人群年龄分布

年龄段	频数(例)	构成比(%)
1~4岁	5	0.12
5~14岁	44	1.09
15~44岁	664	16.44
45~64岁	1 356	33.58
≥65岁	1 969	48.76

注:根据国际疾病分类(ICD-10)编码分类,以不满1岁为婴儿期,1~4岁为幼儿期,5~14岁为少儿期,15~44岁为青壮年期,45~64岁为中年期,65岁及以上为老年期。

表3 参芎葡萄糖注射液使用人群过敏史情况

过敏史	频数	构成比(%)	家族过敏史	频数	构成比(%)
有	90	2.23	有	4	0.10
无	2 668	66.07	无	2 657	65.80
不详	1 280	31.70	不详	1 377	34.10

注:90例过敏史中,青霉素过敏48例,磺胺过敏10例。

表4 参芎葡萄糖注射液给药速率

滴速(滴/分)	频数(例)	构成比(%)
0~20	134	3.32
21~40	3 036	75.19
41~60	836	20.70
61~	22	0.54
不详	10	0.25

2.4 合并用药与混用药

合并用药以中成药、抗微生物药、消化系统药、心血管系统药和神经系统药为主,详见表6。1 793例合并使用了1种药品,1 676例合并使用了2种药品,83例合并使用了3种及以上药品。共有3例将参芎葡萄糖注射液与其他药物同瓶混滴,全部为胰岛素注射液。

2.5 不良反应/不良事件发生情况

共发生不良反应/不良事件7例,总发生率为1.73%,按Poisson分布估计本项调查不良反应发生例数的95%CI为4.32~16.56例。不良反应分别为皮疹、瘙痒2例,皮疹、瘙痒、恶心、呕吐1例,恶心、呕吐1例,恶心、心悸1例,心悸1例,静脉炎1例。不良反应/不良事件状态严重程度均为“一般”,其中1例报告类型为“新的一般”(静脉炎)。出现不良反应/不良事件的时间均为用药后1~5d内,批号无聚集性,均在2d内好

表6 参芎葡萄糖注射液合并用药频数前20位药品

排名	通用名称	频数(例)
1	注射用七叶皂苷钠	254
2	注射用泮托拉唑钠	242
3	注射用血栓通	231
4	注射用奥美拉唑钠	187
5	注射用骨肽	180
6	注射用头孢呋辛钠	179
7	注射用胸腺五肽	153
8	注射用血塞通	151
9	骨瓜提取物注射液	140
10	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	108
11	复方苦参注射液	106
12	银杏叶提取物注射液	105
13	甘露醇注射液	105
14	注射用五水头孢唑林钠	104
15	注射用盐酸溴己新	93
16	注射用头孢西丁钠	93
17	康艾注射液	93
18	鸦胆子油乳注射液	90
19	艾迪注射液	73
20	注射用还原型谷胱甘肽	72

转或痊愈,治疗以停药、对症治疗为主,预后均为好转或痊愈,不良反应/不良事件对基础疾病无影响。不良反应/不良事件关联性评价5例为“很可能”,2例为“可能”。

发生不良反应/不良事件的7例患者,基础疾病分别为膝关节外伤、骨折、脑供血不足、急性胰腺炎、高血压合并冠心病各1例,腰椎管狭窄症2例;均有合并用药,主要为注射用七叶皂苷钠、注射用血栓通、注射用头孢呋辛钠、注射用血塞通、天麻素注射液。

3 讨论

3.1 不良反应发生率

本研究共观察到7例药品不良反应/不良事件。根据药品不良反应发生率分类标准(十分常见为 $\geq 1/10$,常见为 $\geq 1/100 \sim < 1/10$,偶见为 $\geq 1/1000 \sim < 1/100$,罕见为 $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$,十分罕见为 $< 1/10000$),本研究中不良反应/不良事件发生率为“偶见”。本研究中未发现严重不良反应/不良事件,可能与选取的监测医院及样本量有关。本次选择的二级以上医院,其医疗

表5 参芎葡萄糖注射液用药频率及用量

用药频率			用药量(mL)				
频次	频数	构成比(%)	变量	平均值	中位数	最小值	最大值
每日1次	3 658	90.59	单次用药量	130	200	20	200
每日2次	380	9.41	日用药量	170	200	20	400
合计	4 038	100.00	每例总用药量	1 380	1 000	100	13 600

水平和规范化用药水平均较高,对严重不良反应/不良事件的预防和处理均较有经验,4 000多例的样本量难以发现较严重的不良反应/不良事件。而不良反应/不良事件出现的概率可能会随着人群地域分布、种群、生活环境、习惯、季节的不同而不同,另外,本项调查仅限于重庆市部分地区,对于实际应用人群已遍及全国的药品来说还尚显不足。

3.2 用药情况

参芎葡萄糖注射液说明书的适应证为闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病。缺血性血管疾病随着发生部位的不同,会导致缺血组织器官的损伤,在脑血管系统会导致闭塞性脑血管疾病,在心血管系统会导致急性冠脉综合征、无症状心肌缺血、稳定性心绞痛、肺源性心脏病、心力衰竭等。参芎葡萄糖注射液具有改善冠状动脉供血,降低心肌耗氧量、有效保护血管内皮、改善微循环等作用,可有效缓解心肌缺血状态^[10]。在肾脏,会导致肾功能受损,进而发展为肾病综合征、肾功能衰竭。参芎葡萄糖注射液同时可使血管内皮细胞中前列环素(PGL₂)生成增多,增加肾脏血流量,有效清除机体的氧自由基,改善肾脏供血,抑制脂质过氧化,稳定细胞膜,防止血栓形成;减轻肾小球高内压、高滤过,抗肾纤维化,延缓肾小球硬化进展,调节各种血管活性物质的释放,对抗交感神经的缩血管活性,减轻血管痉挛,延缓肾的病理损伤进展^[11]。在骨折、损伤处,会导致血管损伤后的血运不畅带来的继发性损伤。参芎葡萄糖注射液可促进毛细血管向骨折断端长入,恢复骨折端血运,临床用于骨不连和骨折延迟愈合的治疗^[12]。本研究中还发现临床将该药大量用于恶性肿瘤等疾病,其中有19例患者为孕妇,属于说明书范围以外用药,参芎葡萄糖注射液说明书推荐最大日剂量应为200 mL,临床使用过程中最大日剂量有达400 mL(5例)的情况。本研究结果发现,参芎葡萄糖注射液临床合并使用其他药物较普遍,特别是合并同类药物较常见,观察到的7例药品不

良反应/不良事件,也均合并使用了1种以上药物。建议临床严格按照适应证、在推荐使用剂量范围内用药,对儿童用药严格把关,同时严格控制合并用药种类和数量,避免同类药品重复使用。

综上所述,参芎葡萄糖注射液在临床使用过程中相对安全,不良反应发生率较低,应特别关注女性和有过敏史人群的用药。但由于样本量较小,不能有效说明不良反应与药物剂量、人群特征、合并用药之间的关系,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 贾红静. 参芎葡萄糖注射液的安全性评价研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [2] 周婵婵, 朱泓霞, 周雪琴. 参芎葡萄糖注射液致药物不良反应回顾性分析[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(4): 454-456.
- [3] 吕 兰, 张德伦, 蒋庆仪, 等. 参芎葡萄糖注射液致76例不良反应综合分析[J]. 世界临床药物, 2015, 36(4): 272-275.
- [4] 周文莉, 李红刚, 朱本淑, 等. 我院70例药品不良反应分析和临床对策[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 54-56.
- [5] 齐玉薇, 李 立, 潘 丹. 参芎葡萄糖注射液致过敏反应2例[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1766-1767.
- [6] 张夏兰. 参芎葡萄糖注射液致高血压危象1例[J]. 药学研究, 2015, 34(12): 744.
- [7] 刘 丽. 1例参芎葡萄糖注射液临床不良反应报道[J]. 甘肃医药, 2014, 33(3): 240-241.
- [8] 汤怡然. 参芎葡萄糖注射液静脉致过敏反应1例[J]. 中国药业, 2014, 23(10): 95.
- [9] 储海虹, 张 政, 缪海泉. 参芎葡萄糖注射液引起6例不良反应的调查与分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(23): 140-141.
- [10] 徐国良, 李继红, 秦 玲. 参芎注射液治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2012, 21(8): 1272-1273.
- [11] 孙 立, 马健飞, 朱 晶, 等. 参芎葡萄糖注射液在慢性肾脏病治疗中的作用[J]. 中国综合临床, 2012, 28(1): 9-10.
- [12] 郑 峰. 参芎葡萄糖注射液治疗骨折延迟愈合及不愈合[J]. 临床医药实践, 2008, 17(19): 1019-1020.

(收稿日期: 2018-04-25)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统

投稿备份: (E-mail) zgayaoye@vip.tom.com 电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路61号地产大厦1号楼19层 邮政编码: 400014