

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.029

老年患者中药注射剂药品不良反应的帕累托图分析*

宋海林, 张晓燕, 周柳英, 徐建东[△]

(上海市虹口区江湾医院药剂科, 上海 200434)

摘要:目的 为老年患者合理使用中药注射剂提供参考。方法 收集医院2016年至2021年上报的老年(≥ 60 岁)患者使用中药注射剂发生药品不良反应(ADR)的报告,并依据数据绘制帕累托图,分析发生ADR老年患者的一般情况,老年患者使用后发生ADR的中药注射剂品种,ADR累及器官/系统,用药后发生ADR时间,临床科室及合并用药情况对ADR发生的影响。结果 共收集134例ADR,其中男50例,女84例;药师上报108例,医师上报24例,护士上报2例。帕累托图分析结果显示,使用后发生ADR的主要中药注射剂为舒血宁注射液和丹红注射液,未发生严重ADR,累及器官/系统以皮肤及其附件、血液及造血系统、中枢及外周神经系统、全身性及循环系统为主,ADR多在用药1~7天内发生(70例,52.24%),急诊内科上报的ADR最多(36例,26.87%),多重(> 5 种)用药的有84例(91.30%)。结论 老年患者使用中药注射剂应全面考虑年龄、基础疾病与合并用药,重点关注皮疹、出血、心血管系统症状,及时采取干预措施,以减少ADR的发生。

关键词:药品不良反应;中药注射剂;老年用药;帕累托图;合理用药

中图分类号:R969.3;R932

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0120-05

Pareto Chart of Adverse Drug Reactions Related to Traditional Chinese Medicine Injections in Elderly Patients

SONG Hailin, ZHANG Xiaoyan, ZHOU Liuying, XU Jiandong

(Department of Pharmacy, Shanghai Jiangwan Hospital, Shanghai, China 200434)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of traditional Chinese medicine (TCM) injection in elderly patients. **Methods** The reports of adverse drug reactions (ADRs) related to TCM injection in elderly patients (≥ 60 years old) reported by the hospital from 2016 to 2021 were collected, and the Pareto chart was drawn according to the data to analyze the general situation of elderly patients with ADR, the varieties of TCM injections with ADRs in elderly patients, the systems/organs involved in ADRs, onset of ADR after medication, the influence of clinical departments and combined medication on the occurrence of ADR. **Results** A total of 134 ADR reports were collected, including 50 males and 84 females, among which 108 cases were reported by pharmacists, 24 cases were reported by doctors and two cases were reported by nurses. Pareto chart showed that ADRs were mainly related to Shuxuening Injection and Danhong Injection, and no severe ADRs occurred. The organs/systems involved in ADRs were mainly skin and its accessories, blood and hematopoietic system, central and peripheral nervous system, systemic damage and circulatory system. ADRs mostly occurred within 1-7 d of medication (70 cases, 52.24%), the most ADRs (36 cases, 26.87%) were reported by the emergency department, and 84 cases (91.30%) were treated with multiple drugs (more than five kinds). **Conclusion** Administration of TCM injections in elderly patients should fully consider the patients' age, underlying diseases and concurrent medications, focus on rash, bleeding and cardiovascular symptoms, and take timely intervention measures to reduce the occurrence of ADRs.

Key words: adverse drug reactions; traditional Chinese medicine injections; medication for the elderly; Pareto chart; rational drug use

药品不良反应(ADR)监测工作对于指导临床合理用药、避免ADR发生、发现上市药品潜在ADR、发现药品质量问题、避免群体药品不良事件(ADE)发生等均有重要意义^[1]。中药注射剂多由植物类中药提取、加工而成,少数由动物类中药精制而成,成分较复杂。2019年国家批准生产的141种中药注射剂中44.7%是由2种及以上药材组成^[2]。老年人由于脏器结构及生理功能衰退,对药物的处置和对药物的反应等方面均有改变,故其发生ADR的风险更高^[3]。姜慧芳等^[4]分析2004年至

2008年上海市药品不良反应自发呈报数据库中5660条中药注射剂ADR报告,发现患者以老年、女性群体多见。朱春丽等^[5]报道60岁以上的老年患者中药注射剂ADR发生率最高,ADR主要表现为过敏性休克、心悸、胸闷、皮疹、瘙痒、恶心呕吐等。刘萍等^[6]调查发现,社区老年患者对中药类注射剂疗效的认可度较高(72.3%),但缺乏中药静脉注射剂ADR相关知识,获取信息的途径较少。为此,本研究中对医院上报国家药品不良反应监测系统的老年患者应用中药类注射剂发生ADR的特

*基金项目:上海市虹口区江湾医院院级科研课题[江湾ky2020-55]。

第一作者:宋海林,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)156110645@qq.com。

[△]通信作者:徐建东,女,大学本科,主任药师,研究方向为药学,(电子信箱)tq0506@qq.com。

点和规律进行回顾性分析,为临床老年患者合理使用中药注射剂提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集医院2016年至2020年上报国家药品不良反应监测系统的ADR报告1 202例,从中筛选出老年(年龄 ≥ 60 岁)患者使用中药注射剂发生ADR的报告134例进行研究。

1.2 ADR判定标准

原卫生部《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)中将严重药品不良反应定义为因药品引起以下损害之一:1)导致死亡;2)危及生命;3)致癌、致畸、致出生缺陷;4)导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤;5)导致住院或住院时间延长;6)导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。以国家药品不良反应监测中心《药品不良反应报告和监测工作手册》中ADR关联性判断标准,将评价结果分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、待评价、无法评价。

1.3 统计方法

采用Excel 2010软件分析,统计发生ADR的主要药品种类、主要累及器官/系统及临床表现。计算各分类的病例数、构成比、累计构成比,依据帕累托图分类原则,将影响因素分为3类,A类为主要影响因素,累计构成比 $< 80\%$;B类为次要影响因素,累计构成比为 $80\% \sim 90\%$;C类为一般影响因素,累计构成比为 $90\% \sim 100\%$ 。最后进行帕累托图分析。

2 结果

2.1 一般情况

134例ADR中,药师上报108例,医师上报24例,护士上报2例。患者中,男50例(37.31%),女84例(62.69%);既往有ADR史4例(2.99%),有家族ADR史4例(2.99%),有青霉素过敏史6例(4.48%),有吸烟史、饮酒史各2例。帕累托图见图1。

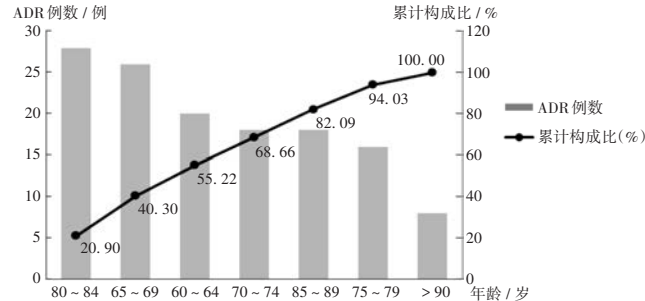


图1 引发中药注射剂ADR患者年龄的帕累托图

Fig. 1 Pareto chart of the age of patients with ADR related to TCM injections

2.2 ADR涉及用药品种

134例老年患者中,发生ADR的主要药物为舒血宁注射液、丹红注射液、苦碟子注射液等。帕累托图见图2。

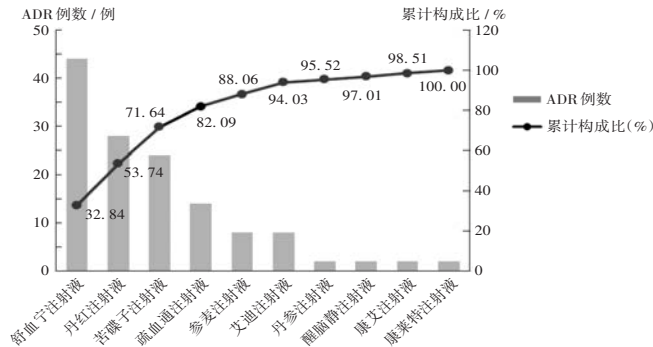


图2 ADR涉及用药品种的帕累托图

Fig. 2 Pareto chart of the varieties of drugs induced ADR

2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

134例老年患者中,ADR主要为皮肤及其附件损害(可见皮疹、瘙痒、潮红、注射部位疼痛等)、血液及造血系统损害(可见血尿、便血、结膜充血、凝血时间延长等)、中枢及外周神经系统损害及全身性损害(常见头晕、头痛、胸闷、寒战等临床表现)。相应帕累托图见图3。ADR严重程度方面,134例ADR报告的严重程度均为一般,且有12例为新的ADR(描述新类型症状),其中6例来自舒血宁注射液,4例来自苦碟子注射液,2例来自康莱特注射液。

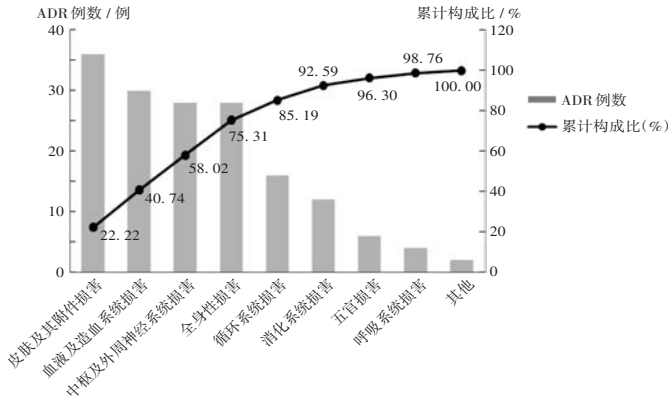


图3 ADR累及器官/系统的帕累托图

Fig. 3 Pareto chart of the organs / systems involved in ADRs

2.4 用药后发生ADR时间

134例老年患者中,ADR多发生在使用中药注射剂第1~7天。帕累托图见图4。

2.5 发生ADR临床科室

134例老年患者的新诊科室主要来自急诊内科(输液室)、心内科、呼吸内科、老年病科。帕累托图见图5。

2.6 合并疾病及用药种数

住院92例老年患者中合并疾病较多,心血管疾病88例(95.65%),恶性肿瘤7例(7.61%);感染40例

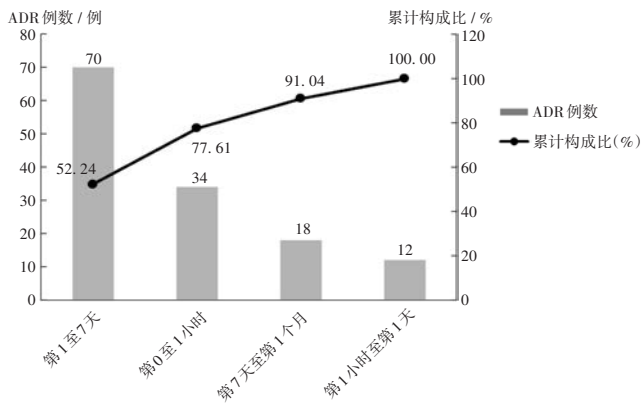


图4 用药后发生ADR时间的帕累托图

Fig. 4 Pareto chart of the onset of ADRs after medication

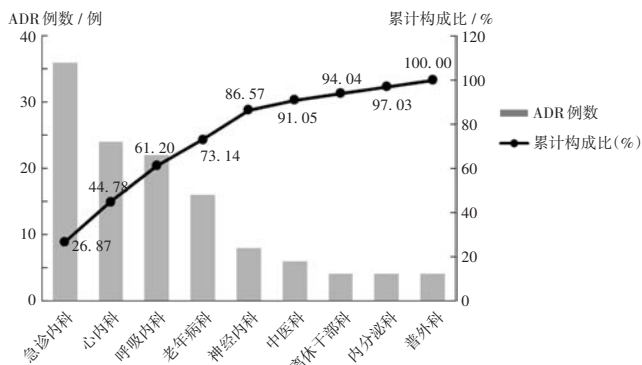


图5 发生ADR临床科室的帕累托图

Fig. 5 Pareto chart of the distribution of clinical departments where ADRs occurred

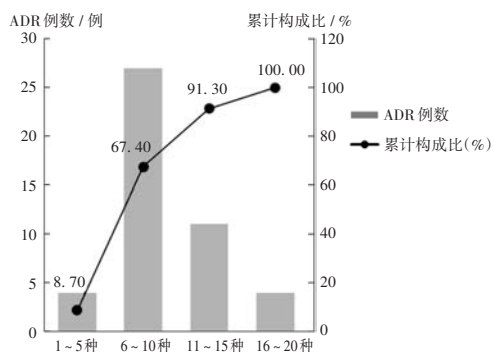


图6 92例住院老年患者合并用药种数的帕累托图

Fig. 6 Pareto chart of the number of combined drugs in 92 elderly inpatients

(43.48%),肾功能不全/异常14例(15.22%)。多重(>5种)用药84例(91.30%),最多20种。帕累托图见图6。

3 讨论

我国2020年上报ADR/ADE报告^[7]显示,女性患者略多于男性(1:0.87);年龄以65岁及以上较多(30.3%);涉及中成药使用频率排名前5位的类别依次为活血化瘀药(25.8%)、清热解毒药(11.9%)、清热除湿药(6.5%)、益气养阴药(5.7%)、祛风胜湿药(4.6%);给药途径分别为口服剂(56.4%)、注射剂(33.3%)、其他制剂(10.3%)。从药品类别看,近年来活

血化瘀药相关的ADR报告数量仍居首位,在我院引发老年患者ADR的基本特点与上述情况相似。本次统计的ADR相关药品中,舒血宁注射液(A类影响因素)和参麦注射液(B类影响因素)在2013年至2015年间均居我国中药注射剂ADR前5位^[8]。

中药注射剂诱发ADR的首要原因是原料不稳定。由于药材产地不同,受土质、气候、采收季节等种植条件的影响,其中所含成分可能有较大差异,不同基源的同一药材差别更大。药材质量的不稳定性,常造成中药注射剂批次间质量的差异,进而导致其ADR也不尽相同,有些甚至带来严重ADR。

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,中药的使用讲究合理组方、一人一方、随证加减,有时还存在讲究道地药材、如法炮制等。如果不遵守辨证论治的原则或者辨证不当,组方不合理,则可能引发更多ADR/ADE。在我院,许多中药注射剂由西医医师开具,ADR的发生也可能与辨证不当有关,应引起重视。

舒血宁为银杏提取物制剂,银杏黄酮类化合物是天然的强抗氧化剂,能抑制细胞膜脂质发生过氧化,主要表现为清除自由基和活性氧、螯合金属离子、保护和还原体内的抗氧化剂等^[9],临床多应用于缺血性卒中、痴呆、冠状动脉粥样硬化性心脏病、突发性耳聋、耳鸣、眩晕、视网膜病变、动脉硬化闭塞症及糖尿病周围神经病变的治疗。银杏叶提取物注射剂可改善阿尔茨海默病患者认知功能,专家共识^[10]推荐其用于缺血性卒中急性期(多指发病后2周内,其中轻型1周内,重型1个月内)。由于老年患者多合并一种或多种心脑血管疾病,故我院舒血宁注射液在老年患者中用量较大,报告ADR的例数也最多。

丹红注射液在使用上应严格掌握用法用量,超剂量和长期连续用药时需监测患者的出血倾向,对老年患者用药应加强临床监护;谨慎联合用药。谭慧心^[11]分析2005年至2015年中国学术期刊报道的580例丹红注射液致ADR的文献报道,发现大部分丹红注射液引发的ADR,停药即可缓解。用药时医师需根据患者自身条件给药,及时发现ADR并及时治疗,以保障患者安全。

本研究中,老年患者使用中药注射剂的ADR以皮肤及其附件为主,蒋宝平等^[12]通过主动全身过敏试验(ASA)及被动皮肤过敏试验(PCA)对几种临床易发生I型过敏反应的中药注射剂的致敏性进行再评价,发现生脉注射剂、丹参注射剂等可引起I型过敏反应的发生,主要表现为速发皮肤症状。此外,多重用药也可能导致ADR的发生^[13],在我院住院老年患者92例中药注射剂ADR中,84例老年患者存在多重用药现象,除中

药注射剂外的合并用药为6~20种。越来越多的证据表明^[14],对抗不合理用药和多重用药最有力的策略是多重处方精简,尽可能多地停用非必需用药能适度降低死亡率和减少住院风险^[14-15],2018年国际成立减少不适当药物使用和多种药物小组(IGRIMUP),主要是为了应对不适当药物使用和多种药物的医源性流行病,在老年患者用药方面,中药注射剂更多时候可能属于“非必需用药”,此时应注意处方精简,减少多重用药,降低ADR发生率。

老年人脏器功能衰退,新陈代谢减慢,更易发生ADR,且部分老年人还服用保健食品,故对该类人群用药需特别慎重,选择药品时应注意给药途径和时间、加强用药前和用药期间监护。遵循“能不用就不用,能少用就不多用,能口服不肌注,能肌注不输液”的用药原则。老年人常同时患有几种疾病,且多为慢性疾病,药物相互作用问题突出,加之老年人群的药物代谢动力学有异于其他年龄段人群,易造成体内药物蓄积而引起ADR^[16]。荷兰研究人员对68项研究进行的一项荟萃分析结果表明,老年(>65岁)患者ADR相关的住院率约为非老年患者的4倍(16.6%比4.1%)^[17]。该结论在英国进行的一项大型研究中得到证实,18 820例住院患者的患病率为6.5%。发生ADR的患者年龄(中位年龄)明显大于未发生ADR的患者(76岁比66岁),72%的ADR被认为可以预防^[18]。

美国老年医学会(AGS)Beers标准(AGS Beers Criteria)自发布以来就得到临床医师、教育工作者、研究人员、医疗管理人员和监管机构的广泛使用^[19]。我国多学科专家在借鉴欧美、亚洲等多个具有代表性国家的老年人潜在不适当用药目录的基础上,结合国内各药物不良反应监测中心的相关数据,完成了《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》^[20]的编制。由于该指南借鉴欧美等国家关于潜在不适当用药的标准,故目录中不含中成药与中药注射剂。但中药注射剂由于成分复杂,药品说明书不完善等因素,安全性较低,相对于单一成分的化学药,可能对老年人存在更高的ADR风险,通过对老年患者中成药注射剂相关ADR分析,可为进一步管理老年人用药安全提供依据。

本研究不足之处在于,由于老年患者对ADR的认识不足,有时存在漏报或上报不及时的现象,在数据整理时,发现仍有填报术语不标准,病历回溯资料不全等质量问题,故纳入例数少于实际发生例数。近年来,为增加ADR报告数量及提高其质量,我院临床药师以小讲课、单页发放等方式,面向全院各科室医护人员讲解ADR报告的重要性和填报方法,并通过义诊活动进入老年社区,提高老年患者对ADR的认识,保障老年患者

用药安全。新的及严重的ADR/ADE报告是ADR监测工作的重点,其报告比例是衡量总体报告质量和可利用性的重要指标之一^[21]。为尽可能预防ADR的发生并及时处理,尚需更进一步准确识别ADR,并通过在用药前患者具体情况调查、精简用药、加强监测等手段来预防。

参考文献

- [1] 杨悦. 药品上市许可持有人直接报告不良反应制度实施问题研究[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(11): 649-653.
- [2] 姜 垚, 田其健, 包旭宏, 等. 中药注射剂不良反应分析与思考[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(4): 93-98.
- [3] CHISAKI Y, AOJI S, YANO Y. Analysis of adverse drug reaction risk in elderly patient using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(6): 824-829.
- [4] 姜慧芳, 程能能, 杜文民, 等. 2004-2008年上海市中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 20(2): 108-111.
- [5] 朱春丽, 汪平莉. 中药注射剂不良反应的临床分析[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3377-3378.
- [6] 刘 萍, 傅继红. 220名老年患者中药静脉注射剂认知行为调查[J]. 上海医药, 2013, 34(20): 58-60.
- [7] 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(2020年)[EB/OL]. (2021-03-26)[2021-08-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fq-wj/gzwy/gzwyjy/20210325170127199.html>.
- [8] 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(2013年)[J]. 中国药物评价, 2014, 31(4): 254-256.
- [9] IHL R, FRLICH L, WINBLAD B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias [J]. World J Biol Psychiatry, 2011, 12(1): 2-32.
- [10] 北京脑血管病防治协会, 银杏叶提取物注射剂临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射剂临床应用中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(11): 1198-1204.
- [11] 谭慧心. 2005—2015年丹红注射剂的不良反应文献分析[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 242-245.
- [12] 蒋宝平, 田 磊, 方泰惠, 等. 几种临床引发I型过敏反应的中药注射剂致敏性再评价[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 20-23.
- [13] GARFINKEL D, BILEK A. Inappropriate medication use and polypharmacy in older people [J]. BMJ, 2020, 369: m2023.
- [14] GARFINKEL D. Poly - De - prescribing vs Polypharmacy - The Weapon to Fight an Iatrogenic Epidemic: An Overview [J]. European Journal of Geriatrics and Gerontology, 2019, 1(1): 1-10.
- [15] SCOTT IA, ANDERSON K, FREEMAN CR, et al. First do no harm: a real need to deprescribe in older patients [J]. Med J Aust, 2014, 201(7): 390-392.
- [16] PETROVIC M, TANGISURAN B, RAJKUMAR C, et al. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the Geronto Net ADR Risk Score