中药注射剂的不合理用药情况分析及其不良反应防治

张　雯　张　蕾　季永能　刘日升
（海南医学院第一附属医院药学部，海口，570102）

摘要　目的：分析中药注射剂不合理用药情况，并总结其不良反应的防治措施。方法：选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月海南医学院第一附属医院的中药注射剂处方 5 013 张作为研究对象，按照中药注射剂说明书统计分析其不合理用药发生情况，记录不合理用药后患者不良反应发生情况，统计发生不良反应的处方所涉及患者一般资料，探索影响中药注射剂相关不良反应发生的因素，并总结合理用药对策与不良反应防治措施。结果：本研究中存在不合理用药的中药注射剂处方 295 张（5.88%）；不合理用药情况中占比前 3 位的为超适应证用药（34.24%）、超剂量、超浓度或过快滴注（28.81%）、超疗程用药或无医嘱下长期用药（17.97%）；中药注射剂不合理用药患者发生药物不良反应 51 例（17.29%），最为多发的不良反应类型为皮肤系统及其附件损害、消化系统损害、神经系统损害；Logistic 回归分析显示，<10 岁、合并用药是导致使用中药注射剂后患者发生不良反应的危险因素（OR = 34.106，P = 0.000；OR = 4.952，P = 0.004）。结论：中药注射剂不合理用药现状较为普遍，临床应加大管理力度，促使临床依据中医辨证的理论严格掌握药物的用法用量和使用范围，保证中药注射剂的治疗效果和安全性。

关键词　中药注射剂；不合理用药；不良反应；影响因素；防治

Analysis of Irrational Drug Use of Traditional Chinese medicine Injection and the Prevention Treatment of Adverse Reactions

Zhang Wen，Zhang Lei，Ji Yongneng，Liu Risheng
（*Pharmacy Department*，*First Affiliated Hospital of Hainan Medical College*，*Haikou* 570102，*China*）

Abstract　**Objective**：To analyze the irrational drug use of traditional Chinese medicine injection and summarize the prevention treatment measures of adverse reactions. **Methods**：A total of 5013 prescriptions of traditional Chinese medicine injections in First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2017 to December 2018 were selected as research objects. The occurrence of irrational drug use was analyzed according to the instructions of traditional Chinese medicine injections. The occurrence of adverse reactions in patients after unreasonable drug use was recorded. The general data of patients involved in the occurrence of adverse reactions were counted. The factors affecting the occurrence of adverse reactions related to traditional Chinese medicine injections were explored. Reasonable drug use measures and adverse reaction prevention and control measures were summarized. **Results**：There are 295（5.88%）prescriptions of traditional Chinese medicine injections with unreasonable use in this study；The first 3 unreasonably used drugs were over-indication medication（34.24%），over-dose，over-concentration or too-fast drip（28.81%），over-course medication or long-term medication without doctor′s advice（17.97%）；There were 51 cases（17.29%）of adverse drug reactions in the patients with irrational drug use in the traditional Chinese medicine injection，and the adverse reaction types account for the skin system and its accessory damage，the digestive system damage and the damage of the nerve system；Logistic regression analysis showed that less than 10 years old and combination of drugs were risk factors for adverse reactions of patients after using traditional Chinese medicine injection（OR = 34.106，P = 0.000；OR = 4.952，P = 0.004）. **Conclusion**：The present situation of irrational drug use of traditional Chinese medicine injection is relatively common. Clinical management should be strengthened to make clinical use and scope of drugs strictly regulated according to the theory of traditional Chinese medicine，so as to ensure the therapeutic effect and safety of traditional Chinese medicine injection.

Key Words　Traditional Chinese medicine injection；Irrational drug use；Adverse reaction；Influencing factors；Prevention and treatment

中图分类号：R283　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2019.09.064

中药注射剂是一种在现代制药技术下将中药材中的有效物质提取精制而成的无菌制剂，其使用方法包括肌内、静脉、穴位注射，相对于其他中药剂型而言，中药注射剂生物利用度高、疗效确切且见效快，在危急重症及心血管疾病的治疗中具有独特优势，因此，在临床得到了广泛的应用[1-2]。鉴于我国具体国情及基层医院用药情况，中药注射剂的使用在基层医疗机构更为普遍，但由于其成分复杂、提取工艺难度高、上市前临床试验不全面，不合理用药和药物相关不良反应发生率不断增加：如 2014 年我国

基金项目：海南省卫生计生行业科研项目（16A200077）
作者简介：张雯（1981.04—），女，本科，主管药师，研究方向：医院药学，E-mail：1009180629@qq.com

药品不良反应监测网络报告中的中药注射剂不良反应为 12.7 万例，较 2013 年同比增长 5.3%；因此关于中药注射剂的应用合理性引起临床及社会广泛关注[3-5]。本研究着重分析中药注射剂不合理用药情况，总结其不良反应类型及发生原因，尝试提出合理用药对策及不良反应的防治措施，以增加患者用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月海南医学院第一附属医院的 5 013 张中药注射剂处方作为研究对象，处方中主要中药注射剂品种为痰热清注射液、喜炎平注射液、艾迪注射液等 27 种药品。

1.2 研究方法 制定合理性评价标准的主要依据为《中药临床合理应用手册》[6]《中华人民共和国药典》[7]《中药注射剂临床使用基本原则》[8]中药注射剂说明书，合理性评价的内容包括适应证、给药途径、用法用量、配伍及联合用药、用药过敏史、特殊人群使用等方面。

统计处方中不合理用药情况（临床诊断、药物用法用量、注意事项及不良反应），应用 Excel 表格对统计结果进行分析、归类。

观察患者使用中药注射剂期间主要生命体征，记录不良反应发生情况，统计患者一般资料；分析不良反应的药物相关因素，如溶媒选择合理性、给药剂量、给药速度、合并用药情况等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析，计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验，对不良反应可能的危险因素进行 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中药注射剂不合理用药情况分析 结果显示，中药注射剂不合理用药处方有 295 张（5.88%）；不合理用药情况中占比前 3 位的为超适应证用药（34.24%）、超剂量、超浓度或过快滴注（28.81%）、超疗程用药或无医嘱下长期用药（17.97%）。见表 1。

2.2 不良反应发生情况分析 中药注射剂不合理用药患者发生药物不良反应 51 例（17.29%）；最为多见的 3 类不良反应类型为皮肤系统及其附件损害、消化系统损害、神经系统损害，不良反应的主要类型与涉及药品品种见表 2。不良反应发生时间在用药后第 1 天的有 12 例（23.53%），第 2 ~ 7 天的有 16 例（31.37%），用药 7 d 后的有 23 例（45.10%）。

表 1 中药注射剂不合理用药情况分析

项目	处方（张）	占比（%）
超适应证用药	101	34.24
超剂量、超浓度或过快滴注	85	28.81
超疗程用药或无医嘱下长期用药	53	17.97
溶媒选择不当或用量不当	14	4.75
不合理的联合用药	42	14.24

表 2 患者不良反应发生情况

不良反应类型	临床表现	涉及药品	例数	占比（%）
皮肤及其附件损害	瘙痒、风团样皮损、皮肤潮红或发热、局部皮肤反应、皮疹、荨麻疹、斑丘疹	参芪扶正注射液、热毒宁注射液、注射用血塞通、瓜蒌皮注射液、喜炎平注射液、鸦胆子油乳注射液、丹红注射液、莲必治注射液、复方当归注射液、疏血通注射液、红花注射液、参麦注射液、苦碟子注射液	33	64.71
心血管系统损害	胸闷、胸痛、心律失常、血压升高	疏血通注射液、丹红注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用益气复脉、参麦注射液、苦碟子注射液	6	11.76
消化系统损害	恶心、呕吐	艾迪注射液、热毒宁注射液	2	3.92
神经系统损害	眩晕、口唇麻木、唇病、头晕、头痛、失眠	热毒宁注射液、艾迪注射液、参芪扶正注射液	4	7.84
呼吸系统损害	呼吸急促	喜炎平注射液	1	1.96
全身性损害	过敏样反应、发热、高热、畏寒、寒战	疏血通注射液、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液、参麦注射液、艾迪注射液、注射用血塞通、注射用益气复脉	5	9.80

表 3 2 组患者一般资料比较

临床资料	发生不良反应组（$n=51$）	未发生不良反应组（$n=244$）	χ^2 值	P 值
男/女（例）	19/32	147/87	9.061	0.002
年龄［例（%）］				
<10 岁	27（52.94）	83（34.02）	6.461	0.011
≥10 ~ 59 岁	14（27.45）	101（41.39）	3.447	0.063
≥60 岁	10（19.61）	60（24.59）	0.579	0.447
有/无过敏史（例）	20/31	61/183	4.280	0.039
有/无合并用药（例）	28/23	47/197	28.260	<0.001

2.3　患者一般资料比较　发生不良反应组中女性患者、<10 岁、有过敏史、合并用药者比例显著高于未发生不良反应组($P<0.05$)。见表 3。Logistic 回归分析显示,<10 岁、合并用药是导致患者发生不良反应的危险因素(OR = 34.106,P = 0.000;OR = 4.952,P = 0.004)。

3　讨论

中药注射剂在危急重症的治疗中具有扶正祛邪、活血化瘀、清热解毒的功效,在心血管疾病、感染疾病、肿瘤等的治疗中优势显著,但同时随着中药注射剂在临床的不断应用,其不合理用药的发生率随之增加,引起临床广泛关注[9-10]。

本研究的中药注射剂不合理用药率为 5.88%;不合理用药情况中占比前 2 位的为超适应证用药、超剂量、超浓度或过快滴注、超疗程用药或无医嘱下长期用药;其中超适应证用药典型案例有:1)注射用血塞通(冻干)或丹红注射液为治疗心脑血管疾病用药,部分医生将其用于外伤性疾病;2)胃炎、腰椎间盘脱出患者超适应证使用补益类药物,如参麦注射液。超功能主治用药典型案例:羊水过多者应用注射用红花黄色素,但注射用红花黄色素说明书中明确指出其主治范围为“用于治疗心绞痛,也可用于心肌梗死”。此外,该药物的应用也存在超剂量使用的问题。超剂量使用药物可能引起抗体滴度变化,增加内生致热原的释放,进而易导致更多不良反应的发生,因此在调剂时药师应严格遵循四查十对的原则,严格把关[11]。用法用量不适宜有以下类型:1)配伍禁忌:如瓜蒌皮注射液说明书中强调该药物不宜与其他药物同时滴注,但部分患者应用该药物与复合磷酸氢钾配伍,使皮疹、瘙痒发生的概率增加;2)溶媒用量不足:如 50 ~ 100 mL 的艾迪注射液在应用前应先稀释于 400 ~ 450 mL 的 0.9% 氯化钠注射液或 5%、10% 葡萄糖注射液,但临床以 250 mL溶媒对该药物直接进行稀释后给药,用药后患者发生头晕、头痛等现象;此外溶媒使用不当也可能诱发致热原反应、过敏反应、静脉炎、肉芽肿、局部组织血栓等不良反应,因此使用中药注射剂中需特别注意溶媒的选择与合理应用[12]。

较多学者认为,中西药联用不适宜[13-17]。本研究发现:有患者擅自在服用华法林的同时联用疏血通注射液、红花注射液,皮肤出现瘀斑,且凝血功能随之异常。中药注射剂与其他剂型的中成药联用也存在安全隐患:1)功效主治相近的中成药叠加使用:复方丹参滴丸治疗气滞血瘀型心绞痛在临床较为常见,给药的同时联用参芪扶正注射液、康艾注射液后患者主诉失眠的报道增加;2 种或多种中药注射剂的连续应用时未间隔使用,或未进行冲管操作:连续静脉滴注苦碟子注射液与参麦注射液,数分钟部分患者发生胸闷、全身皮疹;提示临床在应用 2 种及以上中药注射剂应避免连续输注,这可能与中药注射剂提取工艺的复杂有关,提取过程中鞣质、淀粉、色素、蛋白等物质残留于药物制剂中,联合用药为氧化、聚合等化学反应的发生提供有利环境;pH 变化下析出不溶性微粒,增加输液反应和过敏反应风险[18-20]。本研究的中药注射剂不合理用药患者发生药物不良反应为 17.29%,不良反应类型中占比前 3 位的为皮肤系统及其附件损害、消化系统损害、神经系统损害,且 Logistic 回归分析显示,<10 岁、合并用药是导致患者发生不良反应的危险因素。提示:辨证施治为中医诊治疾病的重要基本原则,临床在使用中药注射剂时应以此为依据,用药前应事先辨清患者体质强弱,分清病情轻重缓急,结合用药对象的年龄、性别、体质、肝肾功能等资料,在用药说明书指示的安全范围内选用中药注射剂品种,合理制定给药方案,规范给药,密切关注患者用药后体征及生理变化,避免不合理用药的发生,在儿童、老人、妊娠妇女等特殊人群中应注意剂量的选择及不良反应的防治。

为促进中药注射剂合理应用,并对相关不良反应进行防治,建议在医师及药师中加强中医诊断、辨证施治、整体观念的培训,督促其严格掌握中药注射剂的用法用量,使之在中医理论指导下,结合患者基本资料及特殊情况合理开具中药注射剂处方,避免不合理用药情况的发生;开具处方时尽可能规避中药注射剂与西药、不同品种中药注射剂的联合使用,无法避免联合用药的情况下则应确保用药间隔时间;鼓励基层医院医生注意搜集中药注射剂不良反应,并对相关报道进行学分析总结,指导自身合理开具处方的同时提高医院整体用药水平。

综上所述,中药注射剂应用过程中存在不合理用药现象,严格按照说明书适应证用药,合理掌握药物用法、用量及使用范围,谨慎联合用药,用药前了解患者过敏史,这是减少不合理用药导致药物不良反应的关键,也对提高中药注射剂用药安全性有着重要意义。

参考文献

[1]叶美君,卢洪敏,林玉辉. 中药注射剂不良反应的临床分析与护理干预[J]. 护士进修杂志,2014,29(12):1122-1123.

[2]武晓红. 中药注射剂不良反应与安全性评价研究[J]. 山西中医学院学报,2019,20(1):76-77,79.
[3]徐克明. 中药注射剂不良反应分析及合理应用[J]. 天津中医药,2016,33(7):411-413.
[4]李晟琰,苏秋平,李连茂. 药学干预对中药注射剂合理使用的影响分析[J]. 中国药房,2016,27(23):3298-3300.
[5]赵慧,林燕,陶红慧. 我院 2012 ~ 2014 年中药注射剂使用情况及合理性分析[J]. 中成药,2016,38(9):2088-2092.
[6]黄世敬,俊维良. 中药临床合理应用手册[M]. 北京:金盾出版社. 2011:122-126.
[7]国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2015 年版. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:237-245.
[8]国家食品药品监督管理总局. 中药注射剂临床使用基本原则[J]. 中国社区医师,2011,27(45):21.
[9]黄秋燕,周艳玲. 中药注射剂严重不良反应 102 例分析[J]. 广西医科大学学报,2017,34(3):431-433.
[10]薛强,汪宇,张旭. 干预前后中药注射剂溶媒合理性使用调查[J]. 解放军医院管理杂志,2016,23(3):288-290.
[11]程军,韩一萱,张士洋,等. 369 例中药注射剂不良反应/不良事件分析[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(2):113-116.
[12]潘京京,王娟,王惠川. 临床药师干预前后中药注射剂溶媒选择的合理性分析[J]. 西北药学杂志,2014,29(4):425-427.
[13]胡曼曼,徐智锋,朱淼勇. 肿瘤住院患者使用中药注射剂的相关用药分析[J]. 中国药物应用与监测,2016,13(5):297-299,301.
[14]马红芳,孙红爽,陈赫军,等. 某院外科中药注射剂应用情况的调查分析[J]. 解放军药学学报,2016,32(1):96-97.
[15]宋毅斐,孙世光,刘健. 脑病科中药注射剂临床使用合理性与药物利用研究[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(9):573-577.
[16]李惊雷,郑君君,张曼,等. 基于医院集中监测对参麦注射液临床用药安全性的再评价研究[J]. 实用药物与临床,2018,21(1):94-97.
[17]郭跃山,王金刚. 北京市回民医院 2010—2014 年门诊中成药处方应用情况调查及不合理用药分析[J]. 西部中医药,2016,29(4):83-85.
[18]乔宝红,宋颖,张英姿,等. 门急诊静脉输注中药注射剂环节的质量控制与管理效果[J]. 临床与病理杂志,2017,37(2):386-391.
[19]李薇,沈剑,侯宏伟,等. 2015-2016 年鄂州市中心医院活血化瘀类中药注射剂治疗急性脑梗死的用药分析[J]. 药物评价研究,2017,40(7):993-998.
[20]谭喜莹,田磊,周竹琇,等. 基于某大型中医院 2013-2016 年中药注射剂专项整治活动探讨中药注射剂临床合理使用监管[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(2):179-184.

(2019 - 04 - 11 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2504 页)

疗 CHD 的主要作用于 OX7C、PRKAA2、ATP1A1、COX5A 基因等,涉及循环系统、氧化磷酸化、能量代谢、内分泌系统、甲状腺激素信号通路、促性腺激素释放激素信号通路、雌激素信号通路、缝隙连接、催产素信号通路等多条通路等。本研究的结果部分已经得到基础实验等的证实,但更多的是为进一步系统的研究红花治疗 CHD 的基础研究及临床应用提供理论基础及研究方向,同时也为新药的研制提供一定的理论依据。虽然目前红花应用到临床,并取得一定的疗效,但本研究只是基于大数据信息下的应用整合药理学所预测出来的结果,具体应用于临床或其他领域仍值得我们去深入研究。

参考文献

[1]葛均波. 内科学[M]. 人民卫生出版社,北京,2013:227-228.
[2]陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
[3]国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. 2 版. 中国医学前沿杂志(连续型电子期刊),2018,10(6):1-130.
[4]李玉慈,徐启耀,王贤恩,等. 红花黄色素联合西药治疗冠心病不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22):2842-2849.
[5]张丹,马延,吴嘉瑞,等. 基于 Meta 分析的红花注射液治疗不稳定型心绞痛临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(4):243-248.
[6]洪小凤,许新容,林晶,等. 红花黄色素治疗稳定型心绞痛疗效的 Meta 分析[J]. 海峡药学,2014,(11):122-126.
[7]王凯红,梁萌萌,张立伟. 红花注射液体外抗凝血、抗氧化活性初步研究[J]. 山西大学学报:自然科学版,2018,41(2):413-418.
[8]王艳玲,侯志刚,马媛媛,等. 颈动脉斑块高分辨 MRI 评价阿托伐他汀联合红花黄色素对颈动脉斑块的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(6):652-655.
[9]曹士强. 红花注射液联合阿托伐他汀对冠心病不稳定型心绞痛患者心功能及血脂水平的影响[J]. 河南医学研究,2017,26(22):4128-4129.
[10]许海玉,刘振明,付岩,等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志,2017,42(18):3633-3638.
[11]马艳,张迎春,陶野,等. 基于整合药理学策略的元胡止痛方研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1048-1054.
[12]Yin Q, Wang P, Zhang A, et al. Ultra-performance LC-ESI/quadrupole-TOF MS for rapid analysis of chemical constituents of Shaoyao-Gancao decoction[J]. J Sep Sci,2013,36(7):1238-1246.
[13]石小燕,邓丽,薛瑞璐. 红花醌苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 精准医学杂志,2018,33(1):67-70.
[14]许香梅,王晓燕,刘曙光,等. 红花黄色素注射液用于心绞痛治疗的临床效果及对患者心脏保护作用研究[J]. 中药材,2017,40(9):2209-2211.

(2019 - 04 - 30 收稿 责任编辑:王明)