

# 208 例盐酸溴己新注射剂不良反应报告分析

江莹 漆建军 李田 姚梦迪

(武汉市药品不良反应监测中心 武汉 430015)

**摘要 目的:**研究盐酸溴己新注射剂不良反应(ADR)的特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**对 2012~2018 年武汉市药品不良反应监测系统接收的盐酸溴己新注射剂 ADR 报告,从报告类型,患者性别、年龄,用药原因、用法用量、给药途径,ADR 发生时间、累及系统-器官及临床表现和转归等方面进行统计分析。**结果:**共收集到盐酸溴己新注射液 ADR 报告 208 例,其中新的 ADR 40 例,严重的 ADR(含新的严重的)23 例。208 例 ADR 中男性略多于女性,婴幼儿、老年人发生 ADR 居多;ADR 累及系统-器官以皮肤及其附件损害最为多见,消化系统损害次之;严重 ADR 累及系统-器官以全身性损害为主。此外,存在临床溶媒使用不当现象。**结论:**临床应严格按照药品说明书要求合理选用盐酸溴己新注射剂,加强特殊人群用药监护,重点监测用药 30 min 内的严重 ADR。生产企业要按照国家要求及时修订药品说明书安全性信息,提示用药风险。

**关键词** 盐酸溴己新;注射剂;药品不良反应;报告;安全用药

中图分类号:R974<sup>+</sup>.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)08-0544-05

## Analysis of 208 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Bromhexine Hydrochloride Injection

Jiang Ying, Qi Jianjun, Li Tian, Yao Mengdi

Center for ADR Monitoring of Wuhan City, Wuhan 430015, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by bromhexine hydrochloride injection, so as to provide technical supports for safe use of drug in clinic. **Methods:** The ADR reports provided by Wuhan ADR Monitoring System from 2012 to 2018 were statistical analyzed. The analysis included report type, patient's gender and age, medication reason, dosage, administration route, occurrence time, systems-organs and manifestation, results. **Results:** A total of 208 ADRs of bromhexine hydrochloride injection were collected, including 40 cases of new ADR and 23 cases of severe ADR (including new severe). Among the 208 ADRs, there were men were slightly more than women, infants and the elderly occurred in the majority. ADRs mainly involved the system-organ damage most commonly to the skin and its accessory disorders, followed by gastrointestinal disorder. Serious ADRs mainly involved systemic disorders. In addition, suspected clinical solvent use undeserved phenomenon exists. **Conclusion:** The clinical used of bromhexine hydrochloride injection should be strictly in accordance with the latest drug instructions, strengthen the drug monitoring of special groups, and focused on monitoring the serious ADR that occurred whit in 30 minutes of medication. The manufacturer should according to the national requirements to update the safety information contents in time, and warn drug risk.

**KEY WORDS** Bromhexine hydrochloride; Injection; Adverse drug reactions; Reports; Safe medication

盐酸溴己新(bromhexine hydrochloride, BH)为鸭嘴花碱的衍生物,是临床常用的祛痰药。本品直接作用于支气管腺体,裂解痰中的多糖纤维素,抑制黏液腺及杯状细胞合成酸性黏多糖,稀化痰液,有较强的溶解黏液作用;临床主要用于急慢性支气管炎、哮喘、肺气肿及其他呼吸道疾病的治疗<sup>[1,2]</sup>。

近年来,随着盐酸溴己新注射剂在临床上的广泛应用,国家药品不良反应监测数据库收到该药的不良反应(ADR)陆续增多,其安全性受到研究人员关注。目前已有较多该药的 ADR 个案文献报

道<sup>[3-5]</sup>,但系统性研究较少<sup>[6]</sup>。为深入了解盐酸溴己新临床使用情况和潜在的风险,本文对我市 2012~2018 年收集的盐酸溴己新 ADR 报告进行回顾性分析,探讨盐酸溴己新注射剂临床使用的潜在风险,以期为临床安全使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于国家药品不良反应监测系统接收的武汉市范围 ADR 报告,报告纳入标准:①上报日期

为2012~2018年;②怀疑药品名称为溴己新;③药品剂型为注射液、注射剂或粉针剂。排除标准:①根据国家药品不良反应监测中心推荐的关联性评价标准<sup>[7]</sup>,评价结果为可能无关或无法评价、待评价;②重复报告;③信息不全或描述不清的报告。

1.2 研究方法

运用 Excel 软件,分别录入报告类型,患者性别、年龄,用药原因、用法用量、给药途径,ADR 发生时间、累及系统-器官及临床表现和转归等信息,统计分析 ADR 发生特点和影响因素。其中严重 ADR 的定义,按《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[8]</sup>的规定,是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;⑤导致住院或者住院时间延长;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。

2 结果

2.1 ADR 报告类型

最终筛选出盐酸溴己新注射剂所致 ADR 报告 208 例,其中已知的 ADR 168 例(80.77%),新的 ADR 40 例(19.23%),严重的 ADR(含新的严重的) 23 例(11.06%)。ADR 报告的关联性评价结果为“肯定”2 例,“很可能”26 例,“可能”180 例。

2.2 ADR 报告年度趋势

2012~2018 年,盐酸溴己新注射剂总体 ADR、新的 ADR、严重的 ADR 及新的严重 ADR 数量呈增长趋势。见表 1。

表 1 盐酸溴己新注射剂 ADR 年度报告数量情况

年度	报告例数(n)			
	总数	新的	严重	新的严重
2012	10	2	0	0
2013	3	0	0	0
2014	10	1	0	0
2015	24	4	2	1
2016	41	5	4	1
2017	61	15	13	5
2018	59	13	4	2
合计	208	40	23	9

2.3 患者性别与年龄分布

208 例 ADR 报告中,男 111 例(53.37%),女 97 例(46.63%),男女比例为 1.14 : 1。患者年龄最小为 1 岁,年龄最大为 93 岁,婴幼儿、老年人使用盐酸溴己新注射剂发生 ADR 的风险相对较高。见表 2。

表 2 患者年龄分布情况

年龄段	例数(n)	构成比(%)
婴幼儿期(0~4岁)	60	28.85
少儿期(5~14岁)	26	12.50
青壮年期(15~44岁)	26	12.50
中年期(45~65岁)	44	21.16
老年期(≥65岁)	52	24.99
合计	208	100.00

注:根据《国际疾病分类》(ICD-10)编码对患者年龄段进行分类。

2.4 用药原因

绝大部分患者用药原因均在说明书规定适应证范围内,其中“痰异常”为主要用药原因。不在说明书规定范围内合计 12 例,占比 5.77%,如辅助配药、腹痛,为超适应证用药。见表 3。

表 3 用药原因分布

用药范围	用药原因	例数(n)	构成比(%)
适应证	痰异常	78	37.50
	支气管炎	54	25.96
	上呼吸道感染	42	20.19
	咳嗽	11	5.29
	肺部感染	7	3.37
	慢性阻塞性肺炎	2	0.96
	哮喘	1	0.48
	肺气肿	1	0.48
超适应证	辅助配药	9	4.33
	腹痛	3	1.44
合计		208	100.00

2.5 用药剂量

208 例 ADR 报告中,使用盐酸溴己新注射剂包括 3 个品种,分别是盐酸溴己新葡萄糖注射液(4 mg : 100 ml)、盐酸溴己新注射液(4 mg : 2 ml)、注射用盐酸溴己新(粉针,4 mg)<sup>[9]</sup>。

盐酸溴己新葡萄糖注射液说明书中注明,一次一瓶,一日 2~3 次或遵医嘱。在收集到的 ADR 报告中,92 例患者使用该药品,使用剂量均在说明书范围内。

盐酸溴己新注射液和注射用盐酸溴己新说明书中均注明,肌内注射或静脉注射;一次 4 mg,一日 8~12 mg。静脉滴注时用葡萄糖注射液稀释后使用。在收集到的 ADR 报告中,12 例患者使用盐酸溴己新注射液,其中 1 例使用剂量为 16 mg,剂量超说明书范围,其余均在规定范围内;104 例患者使用注射用盐酸溴己新,其中 10 例使用剂量为 16 mg,剂量超说明书范围,其余均在规定范围内。

2.6 给药途径

208 例 ADR 报告中,给药途径以静脉滴注为主,占比 92.79%。见表 4。

表 4 给药途径分布

给药途径	例数(n)	构成比(%)
静脉滴注	193	92.79
静脉注射	10	4.81
吸入给药	4	1.92
泵内注射	1	0.48
合计	208	100.00

2.7 使用溶媒

208 例 ADR 报告中,说明使用溶媒的仅 41 例,其中按照说明书使用 5% 葡萄糖注射液有 13 例,使用 0.9% 氯化钠注射液有 28 例。见表 5。

表 5 溶媒使用情况

溶媒种类	容量(ml)	例数(n)
0.9% 氯化钠注射液	100	16
	150	2
	250	7
	不详	3
5% 葡萄糖注射液	100	12
	不详	1
合计		41

2.8 ADR 发生时间分布

185 例 ADR 描述了发生时间。ADR 发生时间最短的为第 1 次用药 2 min 内,最长为连续用药 7 d;用药 30 min 内发生的 ADR 合计占比 67.02%。见表 6。

表 6 ADR 发生时间分布

ADR 发生时间	例数(n)	构成比(%)
0~10min	83	44.86
10~30min	41	22.16
30min~1d	41	22.16
2~5d	18	9.73
>5d	2	1.08
合计	185	100.00

2.9 ADR 累及系统-器官与临床表现

208 例 ADR 报告涉及 ADR 共 329 例次,累及系统-器官以皮肤及其附件损害最多见,占比 36.78%,临床主要表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹等。见表 7。

2.10 ADR 转归情况

208 例 ADR 报告中,痊愈 104 例,好转 101 例,不详 3 例。

2.11 严重 ADR 报告分析

24 例严重 ADR 中,男 11 例(45.83%),女 13 例(54.17%),男女比例为 0.85 : 1。患者年龄最小为 1 岁,最大为 85 岁。用药原因以“痰异常”为主,合计 11 例次,“支气管炎”次之,合计 7 例次;第三为“咳嗽”,合计 4 例次;辅助配药、腹痛各 1 例次,为超适应证用药。给药途径以静脉滴注为主,占比 83.30%,其余均为静脉注射。仅 1 例患者未描述

表 7 ADR 累及系统-器官与临床表现

累及系统-器官	不良反应临床表现(例次)	合计例次(n)	构成比(%)
皮肤及其附件	皮疹(88)、瘙痒(17)、荨麻疹(4)、风团(4)、斑丘疹(2)、丘疹(2)、出汗增加(1)、红斑疹(1)、面部肿胀(1)、唇肿胀(1)	121	36.78
消化系统损害	恶心(36)、呕吐(22)、腹痛(10)、腹泻(6)、胃不适(6)、腹胀(1)、上腹疼痛(1)、口干(1)	83	25.23
全身性损害	胸闷(17)、寒战(11)、发热(8)、高热(5)、全身无力(4)、苍白(2)、水肿(2)	49	14.89
神经系统损害	头晕(9)、头痛(9)、局部麻木(4)、抽搐(2)、眩晕(2)、抖动(1)、意识模糊(1)、躁动不安(1)、谵妄(1)	30	9.12
心血管系统	心悸(6)、心慌(7)、紫绀(4)、血压升高(2)、低血压(2)、心动过速(2)、潮红(2)	25	7.60
呼吸系统损害	呼吸急促(4)、咳嗽(1)、呼吸系统疾病(1)、呼吸困难(1)、咳嗽加重(1)、气促(1)、喉头水肿(1)	10	3.04
肝胆系统损害	肝功能异常(4)、转氨酶升高(1)	5	1.52
视觉障碍	眼异常(1)、眼睑不适(1)	2	0.61
其他	哭闹(1)、阴茎肿胀(1)、龟头呈紫色(1)、泛化性痉挛(1)	4	1.22
合计		329	100.00

注:同一病例可能涉及多个不良反应,故例次多于例数。

ADR 发生时间;其余 23 例严重 ADR 中,ADR 发生时间最短的为第 1 次用药 2 min 内,最长为连续用药 7 d;用药 10 min 内与 30 min~1 d 发生严重 ADR 患者最多,均为 7 例,占比均为 31.82%。ADR 转归情况:痊愈 7 例,好转 14 例,不详 3 例。严重 ADR 累及系统-器官与临床表现见表 8。

表 8 严重 ADR 累及系统-器官与临床表现

累及系统-器官	不良反应临床表现(例次)	合计例次(n)	构成比(%)
全身性损害	胸闷(3)、寒战(6)、发热(3)、高热(3)、苍白(1)、水肿(1)	17	32.69
心血管系统损害	心慌(5)、紫绀(1)、心悸(1)、低血压(1)	8	15.39
呼吸系统损害	呼吸困难(3)、呼吸急促(1)、咳嗽加重(1)、气促(1)、喉头水肿(1)	7	13.46
皮肤及其附件	皮疹(4)、出汗增加(1)、面部肿胀(1)	6	11.54
神经系统损害	头痛(2)、意识模糊(1)、抖动(1)、谵妄(1)	5	9.62
肝胆系统损害	肝功能异常(3)、转氨酶升高(1)	4	7.69
消化系统损害	腹痛(1)、胃不适(1)、上腹疼痛(1)	3	5.77
视觉障碍	眼异常(1)	1	1.92
其他	泛化性痉挛(1)	1	1.92
合计		52	100.00

注:同一病例可能涉及多个不良反应,故例次多于例数。

### 3 讨论

#### 3.1 盐酸溴己新注射剂 ADR 报告数量变化情况

本文数据统计显示,2012~2018年武汉市收到的盐酸溴己新注射剂 ADR 报告总数及其中新的和严重 ADR 报告占比均呈上升趋势,提示需关注该药品的安全风险。分析可能与国家药品安全性监测工作的不断深入、合理用药知识宣传覆盖面的不断扩大及医务人员 ADR 监测意识不断增强有关。

#### 3.2 盐酸溴己新注射剂 ADR 发生时间、累及系统-器官及临床表现

208 例患者用药 30 min 内发生 ADR 占比达 85.44%,主要累及皮肤及其附件、消化系统等系统-器官损害;临床表现以速发型过敏反应为主,症状为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、胸闷、寒战等。提示临床应对用药 30 min 内进行重点监测;强化患者用药教育,告知一旦出现 ADR 症状,需立即联系医务人员进行评估和救治,最大化减轻伤害程度,提高患者整体预后效果。

#### 3.3 盐酸溴己新注射剂 ADR 与特殊人群

208 例 ADR 中,0~4 岁婴幼儿发生 ADR 占比最高。小儿免疫功能与呼吸系统发育尚不成熟,易受病原菌感染,呼吸系统疾病已成为儿科常见病、多发病<sup>[10]</sup>,与上述数据分析结果一致。2018 年 11 月 12 日,国家药品监督管理局发布《关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告(2018 年第 89 号)》<sup>[11]</sup>,新修订的说明书增加了警示语、修订了儿童用药项,提醒广大医务工作者对儿童应慎用盐酸溴己新注射剂,尤其不推荐婴幼儿使用。

65 岁以上老年人发生 ADR 占比仅次于婴幼儿,为 24.99%。老年人多数患有慢性疾病,身体各项机能与免疫能力逐步衰退,需常年服用多种药物<sup>[12]</sup>。这些因素能影响药物代谢,增加药物相互作用,使 ADR 发生风险增大<sup>[13]</sup>。建议老年人用药前,临床医师应详尽询问既往病史、过敏史及用药史等,合理选择药物剂型与给药途径,减少不必要合并用药;密切关注用药反应,预防 ADR 发生。

#### 3.4 盐酸溴己新注射剂 ADR 与溶媒

国家药品监督管理局发布公告(2018 年第 89 号),盐酸溴己新注射剂说明书【用法用量】项已修改为“静脉滴注时用 5% 葡萄糖注射液稀释后使用”<sup>[11]</sup>。208 例报告中仅 41 例说明溶媒使用情况,其中有 28 例溶媒为 0.9% 氯化钠注射液,存在未按照说明书规定使用溶媒现象。盐酸溴己新在碱性条

件下极不稳定<sup>[14,15]</sup>,当溶液 pH 由 4.2 调至 5.5 时,即开始产生白色浑浊。盐酸溴己新与 0.9% 氯化钠注射液配伍后不溶性微粒会随着 pH 升高而增加,增加诱发 ADR 的风险。

#### 3.5 盐酸溴己新注射剂发生 ADR 可能机制

盐酸溴己新注射剂发生 ADR 可能与其药理作用有关:①溴己新刺激胃黏膜反射性引起呼吸道腺体分泌增加,稀释痰液<sup>[16]</sup>。对胃黏膜的刺激,也会引起消化系统 ADR 发生。②溴己新是以鸭嘴花碱为原型合成得来,可能也存在鸭嘴花碱类似药理作用,如舒张支气管、增加子宫收缩、兴奋肌肉、降血压、降血糖、降低心率等<sup>[17]</sup>;临床使用中可能引起相关系统 ADR 发生。③溴己新在体内代谢为活性物质氨溴索,氨溴索 ADR 主要累及皮肤及其附件,也发生全身性损害、消化系统损害、呼吸系统损害等<sup>[18]</sup>。

#### 3.6 相关意见与建议

目前不同厂家对盐酸溴己新注射剂说明书修订进展不一,部分产品说明书仍未按照国家药品监督管理局要求及时修改。建议相关生产企业发挥药物警戒主体责任的作用,全面收集盐酸溴己新注射剂不良反应,及时修订说明书和标签。临床要加强特殊人群用药监护,尤其关注用药 30 min 之内的反应,并做好救治准备工作,规避 ADR 风险。

### 参 考 文 献

- 1 刘亚琼,余静,谢坚,等. 盐酸溴己新葡萄糖注射液佐治毛细支气管炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志,2015,21(5):18-20
- 2 刘艳芬,苏玲. 盐酸溴己新葡萄糖注射液治疗下呼吸道感染患儿的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(18):4630-4631,4634
- 3 杨艳芳,侯周武. 盐酸溴己新葡萄糖注射液致过敏性休克 1 例[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(4):134,140
- 4 白万军,孙晓利,董占军. 盐酸溴己新葡萄糖注射液致全身肌肉震颤 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(15):1669-1670
- 5 毕晶,王冬萌,张亚芳. 注射用盐酸溴己新致儿童严重过敏反应 1 例[J]. 儿科药学杂志,2018,24(8):66
- 6 王涛,吴桂芝,董铎,等. 盐酸溴己新注射剂安全性风险的分析及思考[J]. 中国药物警戒,2019,16(3):171-173
- 7 魏晶,王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒,2011,8(10):600-603
- 8 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令第 81 号. 2011
- 9 刘毅,吴建敏,刘晓强,等. 盐酸溴己新注射剂的质量标准研究[J]. 药物分析杂志,2018,38(11):2008-2013

# 药师干预静脉用药调配中心医嘱减少用药错误

杨莹菲 程虹

(武汉大学中南医院药学部 武汉 430071)

**摘要 目的:**探讨药师对静脉用药调配中心(PIVAS)不合理医嘱进行干预,减少用药错误的作用。**方法:**对我院 PIVAS 2019 年 3~12 月所有静脉用药医嘱进行审核,并对其中不合理医嘱进行统计、分析和干预。**结果:**共审核 198 611 组医嘱,发现不合理医嘱 1 020 组,其中配伍禁忌类错误 45 组(4.41%),药品用量错误 425 组(41.67%),药品溶媒选择错误 373 组(36.57%),药品使用浓度错误 154 组(15.10%),其他用药错误 23 组(2.25%)。经药师干预后,全部进行修改后调配使用。**结论:**药师针对静脉用药医嘱给予审核,发现不合理医嘱及时告知,便于不合理医嘱可以得到及时修改,减少静脉用药的用药错误,提高静脉用药的安全性及有效性。

**关键词** 静脉用药调配中心;用药错误;不合理医嘱;药师;干预

**中图分类号:**R942 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)08-0548-04

## Reducing Medication Errors by Pharmacist Intervention of PIVAS Medical Orders

Yang Yingfei, Cheng Hong

Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the positive effects of pharmacists in intervening in the unreasonable medical orders of the pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) to reduce medication errors. **Methods:** Unreasonable medical orders were statistically reviewed, analyzed and intervened among all intravenous medication orders of the PIVAS from March 2019 to December 2019. **Results:** A total of 198 611 groups of medical orders were reviewed, and 1 020 groups of unreasonable medical orders were found, including 45 groups (4.41%) with contraindications, 425 groups (41.67%) with wrong dosage, 373 groups (36.57%) with solvent error, 154 groups (15.10%) with wrong drug concentration, and 23 groups (2.25%) with other mistakes. After intervention by the pharmacists, all of them were modified and used. **Conclusion:** Unreasonable medical orders for intravenous medication were promptly notified after reviewed by pharmacists, so that unreasonable medical orders could be revised in time, medication errors of intravenous medication could be reduced, and the safety and effectiveness of intravenous medication could be improved.

**KEY WORDS** Pharmacy intravenous admixture services; Medication error; Unreasonable medical orders; Pharmacist; Prescription intervention

用药差错 (medication errors) 是指在药物诊疗的时候,医疗专业人员、患者或者消费者不合理地使用

通讯作者:程虹 Tel:13387660579 E-mail:chenghong@znhospital.cn

10 翟博雅,陈筱青. 支气管肺发育不良与儿童哮喘关系研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(3):244-248

11 国家药品监督管理局. 关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告(2018年第89号)[EB/OL]. (2018-11-20)[2019-02-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/332324.html>

12 孙雪林,胡欣. 老年人临床用药现状与合理用药[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(1):123-126

13 王茹,郭代红,赵粟裕. 41176例老年人药品不良反应报告分析[J]. 解放军医学院学报,2018,39(1):69-74

14 李晓利,杨文月,张晓敏,等. 注射用盐酸溴己新与磷酸肌酸钠、果糖二磷酸钠注射液配伍禁忌以及雾化溶媒的选择[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(13):128-129

15 韦曦,欧阳小琳,陈秀强,等. 盐酸溴己新葡萄糖注射液与几种弱碱性药物注射液的配伍变化[J]. 儿科药理学杂志,2014,20(2):39-41

16 殷艳. 溴己新片致顽固性呃逆一例[J]. 中国疗养医学,2010,19(5):458

17 刘伟,程雪梅,王峥涛,等. 鸭嘴花碱的资源、药理活性、毒性、药代动力学及分析方法研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2013,40(4):386-395

18 秦亚丽,于萍. 825例盐酸氨溴索注射液致不良反应/事件分析[J]. 中国药物警戒,2019,16(2):106-109

(2020-02-24 收稿 2020-06-05 修回)