

基于自发报告数据库的血必净注射液不良反应回顾性分析

李红玲¹ 覃正碧² 张玉蓉¹ 王蓓丽³ 赵丽³

(1.湖北民族大学附属民大医院药学部 湖北恩施 445000; 2.湖北民族大学医学部;

3.湖北省药品医疗器械不良反应监测中心)

摘要 目的:探讨血必净注射液不良反应(ADR)发生的特点和相关因素,为临床安全用药提供参考。**方法:**采用回顾性分析方法,对2007~2021年湖北省药品不良反应监测数据库中598例涉及血必净注射液ADR报告的性别、年龄、诱导时间、不良反应类型、累及系统/器官及临床表现等进行统计分析。**结果:**598例血必净注射液ADR病例中,男女比例为1:1.12,年龄1~94岁;新的ADR为243例(40.64%),ADR表现涉及全身多个系统/器官,最多的是皮肤及其附件损害。598例ADR中血必净注射液用量10~500 ml不等,用量50 ml的最多,占55.02%;478例(79.93%)ADR在用药30 min内出现。47例ADR存在联合用药情况,其中联用抗菌药物的20例。266例ADR存在超说明书用药,主要表现为用法用量未按说明书规定,单次剂量偏小占35.28%。**结论:**临床应用血必净注射液时应关注特殊人群用药,尽可能按说明书推荐的用法用量,用药早期要密切监护。药品生产企业应进一步完善说明书相关内容,保障临床用药安全。

关键词 药品不良反应;血必净注射液;用药安全;超说明书用药

中图分类号:R286 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)10-0674-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.005

Retrospective Analysis of Adverse Reactions of Xuebijing Injection Based on Spontaneous Reports Database

Li Hongling¹, Qin Zhengbi², Zhang Yurong¹, Wang Beili³, Zhao Li³

1.Department of Pharmacy, Minda Hospital, Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, Hubei, China;

2.Department of Pharmacy, Hubei University for Nationalities; 3.Hubei Center for ADR Monitoring

ABSTRACT Objective: To explore the characteristics and precautions of adverse drug reactions of Xuebijing injection, and provide reference for clinical safe drug use. **Methods:** A retrospective analysis method was used to analyze the gender, age, induction time, type of adverse reactions, involved system organs and clinical manifestations of 598 cases of adverse reactions involving Xuebijing injection in Hubei Province ADR Monitoring Database from January 1, 2007 to December 31, 2021. **Results:** Among the 598 cases of adverse drug reactions caused by Xuebijing injection, the male to female ratio was 1 : 1.12, the age from 1 to 94 years old. The new ADR was 243 cases (40.64%). The manifestations of the reaction involve multiple systems throughout the body, with the largest proportion being damage to the skin and its appendages. The dosage of Xuebijing injection in 598 cases ranged from 10 to 500 ml, and the dosage of 50 ml had the largest number, accounting for 55.02%; 478 cases of adverse reactions occurred within 30 minutes of administration, accounting for 79.93%. There were 47 cases of combined drug use, and 20 cases of combined use of antibacterial drugs. There were 266 cases of off-label drug use, the most was the usage and dosage, and the single dose was too small, accounting for 35.28%. **Conclusion:** In clinical application of Xuebijing injection, attention should be paid to adverse drug reactions, especially in the early stage of medication, drug manufacturers should also pay attention to adverse reactions, and further improve the relevant content of the instructions to ensure the safety of clinical medication.

KEY WORDS Adverse drug reactions; Xuebijing injection; Medication safety; Off-label medication

血必净注射液是以血府逐瘀汤为基础,由当归、红花、赤芍、川芎等组成的复方中药制剂,规格为10 ml/支,具有化瘀解毒功能,适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征,也可配合治疗多器官功能失

常综合征的脏器功能受损期,临床常用于重症肺炎、全身炎症反应综合征等的辅助治疗^[1]。近年来研究发现其具有免疫调节作用,可用于脓毒血症的治疗^[2],在新型冠状病毒肺炎的救治中推荐用于危重

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研基金项目(编号:WJ2019H148)

通信作者:赵丽 Tel:(027)87111628 E-mail:19646980@qq.com

患者的综合治疗^[3]。随着血必净注射液临床应用增多,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)病例报道也日渐增多,其安全性备受关注。为更好的评价血必净注射液的安全性,本文采用回顾性分析方法,收集2007~2021年湖北省药品不良反应监测中心上报的598例血必净注射液相关ADR报告进行统计分析,为其临床安全使用该药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索国家药品不良反应监测系统数据库,收集到2007年1月1日~2021年12月31日湖北省药品不良反应监测中心上报的涉及血必净注射液的ADR报告共703例,剔除错误报告、信息不全、重复报告等,共获得有效的血必净注射液ADR报告598例。

1.2 数据分析

应用Microsoft Excel软件对598例血必净注射液ADR报告中的患者情况(性别、年龄、既往过敏史),用药情况,ADR类型、临床表现、诱导时间等进行整理汇总分析,ADR表现及累及系统/器官参照人用药品技术要求国际协调会(ICH)发布的标准化国际医学术语集^[4]。以ADR累及系统为横坐标,例数为纵坐标作柱状图,累积构成比为纵坐标作折线图,绘制帕累托图^[5]。

1.3 ADR类型判定

新的/严重的ADR的判定标准参照原国家卫生部颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]:新的药品不良反应指药品说明书未载明的不良反应;血必净注射液说明书核准日期为2007年7月2日(第一版),其中记载的不良反应仅1条:“个别患者出现皮肤痒感”;2018年8月30日(第二版)修订后,增加了9项不良反应。本研究所涉及的新的ADR类型判定,2018年8月30日前的报告参照第一版说明书,2018年8月30日后的报告参照第二版说明书。严重的ADR涉及到引起死亡、致癌、致畸、致出生缺陷、对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残、对器官功能产生永久损伤、导致住院或住院时间延长,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。

1.4 超说明书用药统计

根据国家药品监督管理局批准的血必净注射液说明书内容各项,对ADR报告中血必净注射液的用药进行统计比对,包括适应证、用法、用量、溶媒选择、特殊人群等方面,不在说明书规定范围内的认定为超说明书用药。

2 结果

2.1 患者性别年龄分布

598例血必净注射液ADR病例中,男282例(47.16%),女316例(52.84%),男女比例为1:1.12。患者年龄最小1岁,最大94岁,中位年龄55岁。年龄性别分布情况见表1。

表1 血必净注射液不良反应病例的年龄性别分布

年龄组(岁)	男		女		总例数	构成比(%)
	例	构成比(%)	例	构成比(%)		
≤14	3	0.50	1	0.17	4	0.67
15~19	6	1.00	4	0.67	10	1.67
20~29	32	5.35	19	3.18	51	8.53
30~39	35	5.85	38	6.35	73	12.21
40~49	37	6.19	42	7.02	79	13.21
50~59	54	9.03	84	14.05	138	23.08
60~69	48	8.03	65	10.87	113	18.90
70~79	32	5.35	43	7.19	75	12.54
≥80岁	35	5.85	20	3.34	55	9.20
合计	282	47.16	316	52.84	598	100.00

2.2 患者既往药物过敏史情况

598例ADR病例中,既往明确有药物过敏史者27例,138例过敏史不详,其余430例无药物过敏史。

2.3 血必净注射液的用法用量

598例ADR报告中,血必净注射液均为静脉注射给药,单次用量最少者5ml,最多者500ml,用量为50ml的报告最多,占55.02%。见表2。

表2 血必净注射液不良反应的用量分布

用量(ml)	qd		bid		总例数	构成比(%)
	例	构成比(%)	例	构成比(%)		
5	1	0.17	0	0	1	0.17
10	9	1.51	0	0	9	1.51
20	37	6.19	1	0.17	38	6.35
30	102	17.06	0	0	102	17.06
40	60	10.03	0	0	60	10.03
50	290	48.49	39	6.52	329	55.02
60	3	0.50	0	0	3	0.50
80	1	0.17	0	0	1	0.17
100	39	6.52	6	1.00	45	7.53
150	2	0.33	0	0	2	0.33
200	1	0.17	0	0	1	0.17
250	6	1.00	0	0	6	1.00
500	0	0	1	0.17	1	0.17
合计	551	92.14	45	7.53	598	100.00

2.4 不良反应类型

598例ADR报告中,新的ADR 243例,占

40.64%。严重的 ADR 140 例,占23.41%。从 ADR 报告年份来看,2007~2011 年无相关 ADR 报告,2012 年开始报告例数逐年增多,不同年份的 ADR 报告类型汇总见表 3。

表 3 各年份血必净注射液 ADR 类型分布

年份	新的 一般的	新的 严重的	严重的	一般的	全部 例数
2012 年	2	0	0	9	11
2013 年	4	0	0	22	26
2014 年	8	1	1	12	22
2015 年	23	7	0	8	38
2016 年	44	12	1	12	69
2017 年	55	13	4	18	90
2018 年	41	21	8	21	91
2019 年	0	2	19	67	88
2020 年	4	1	20	72	97
2021 年	2	3	27	34	66
合计	183	60	80	275	598
构成比(%)	30.60	10.03	13.38	45.99	100.00

2.5 不良反应涉及的系统/器官

血必净注射液 ADR 涉及的系统/器官见表 4。由于同一病例 ADR 表现可能涉及多个系统,因此 ADR 表现共有 822 项,涉及到 8 个方面,最多的是皮肤及附件(28.59%),其次是呼吸系统(22.63%)。以 ADR 累及系统和累积构成比的帕累托图见图 1。

表 4 血必净注射液不良反应涉及系统/器官及构成比

累及系统	不良反应表现	例数	构成比 (%)	累积构成比 (%)
皮肤及附件	皮疹,瘙痒,红斑型皮疹,斑丘疹,风团,皮肤肿胀,潮红	235	28.59	28.59
呼吸系统	胸闷,胸痛,呼吸困难,呼吸急促,喉头水肿,气促	186	22.63	51.22
心血管系统	心慌,心悸,血压升高,紫绀,胸前区疼痛,心律失常	135	16.42	67.64
全身反应	发热,寒战,过敏性休克,大汗,乏力,意识模糊	98	11.92	79.56
消化系统	胃不适,恶心,呕吐,腹痛腹胀,肝酶升高,胆红素升高,血便 1	72	8.76	88.32
神经系统	头痛头昏,头晕,肢体麻木	48	5.84	94.16
骨与关节	颈腰部疼痛,肌痛,四肢肌肉疼痛	28	3.41	97.57
其他	视觉模糊,眼红肿,黑槽,静脉炎,血脂异常,尿失禁,鼻塞,流涕	18	2.19	99.76
血液系统	凝血功能紊乱,血小板升高	2	0.24	100.00
合计		822	100.00	

2.6 新的、严重的不良反应表现

598 例 ADR 报告中,共有新的/严重的 ADR 323 例,其临床表现见表 5。

2.6 不良反应诱导时间

598 例 ADR 多在首次用药后出现,用药 30 min

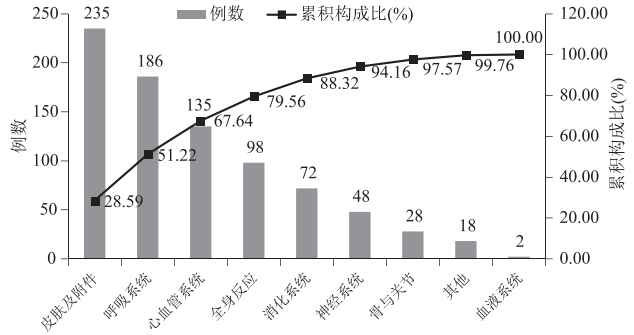


图 1 血必净注射液致不良反应临床表现帕累托图

内出现的有 478 例,占79.93%,诱导时间最长的在连续用药第 19 天出现 ADR。见表 6。

表 5 血必净注射液新的/严重的不良反应临床表现

ADR 类型	例数	临床表现
新的严重的	60	过敏性休克,寒战,高热,心慌,胸闷,呼吸困难,心律失常,意识丧失,腰痛,紫绀,全身红肿,胸腹部胀闷不适,凝血功能异常
新的一般的	183	风团,多汗,斑丘疹,腹痛,腹胀,恶心,视力异常,气促,心悸,皮肤潮红,头晕,背痛,尿失禁,便血,三酰甘油升高,味觉异常
严重的	80	大疱疹,斑丘疹,过敏性休克,呼吸困难,全身发冷,心慌

表 6 血必净注射液不良反应诱导时间

ADR 出现时间	例	构成比(%)
≤5min	173	28.93
~10min	91	15.22
~30min	214	35.79
~60min	18	3.01
~3d	61	10.20
>3d	41	6.86
合计	598	100.00

2.7 不良反应转归

598 例 ADR 病例中,340 例好转,258 例痊愈,无死亡病例。

2.8 合并用药情况

598 例 ADR 报告中,存在合并用药者 47 例,占 7.86%,合并使用的药物包括:抗菌药物 20 例,抗病毒药物 7 例,改善循环药物 6 例,补液 4 例,护肝药物 3 例,肠外营养药 1 例,质子泵抑制药 1 例,抗凝药物 3 例,清热解毒药 2 例。

2.9 超说明书用药情况

598 例血必净注射液 ADR 报告中,有 266 例存在超说明书用药,其中最多见的是单次剂量偏小(211 例,35.28%),具体见表 7。

3 讨论

3.1 血必净注射液不良反应特点与相关因素分析

3.1.1 用药早期需特别关注 598 例血必净注射液 ADR 病例中,478 例在用药 30 min 内出现,占

表7 血必净注射液不良反应病例的超说明书用药情况

项目	说明书要求	超说明书情况		
		内容	例	比例(%)
用法	静脉滴注	静脉注射	8	1.34
单次用量偏大	单次 50~100ml	单次 > 100ml	10	1.67
单次用量偏小	单次 50~100ml	单次用量 < 50ml	211	35.28
年龄	14岁(含)以下儿童禁用	≤ 14岁以下用药	4	0.67
禁忌证	孕妇禁用,对本品或红花、赤芍、川芎、当归、丹参及成份中所列辅料过敏或有不良反应病史者禁用;过敏体质者禁用	过敏者	27	4.52
溶媒	0.9%氯化钠注射液	5%葡萄糖注射液	6	1.00
合计			266	44.48

79.93%,说明血必净注射液 ADR 多发生于用药早期,与文献报道^[7]相一致。血必净注射液 ADR 可能与其主要成分红花黄色素 A 有关。红花黄色素 A 入血后,可能会刺激机体产生抗体或者致敏淋巴细胞^[8]。另外由于中药注射剂提取制备工艺复杂,且在生产中易引入杂质,形成半抗原,诱发 ADR^[9]。

3.1.2 不良反应表现及帕累托图分析 血必净注射液 ADR 涉及多个系统,其中 1~4 项比例达 80%,第 5 项在 80%~90%之间,第 6~8 项在 90%~100%,提示血必净 ADR 主要累及皮肤及附件、呼吸系统、心血管系统及全身,与文献报道^[10]基本一致,提示临床用药时尤其需要关注这几个系统的 ADR。

3.1.3 合并用药 血必净注射液 ADR 报告中,注明有合并用药的病例有 47 例。联合用药是中药注射剂 ADR 的危险因素之一^[11]。其中合并使用抗菌药物的有 20 例,多项研究显示,血必净作为扶正祛邪、清热解毒的中药注射剂,可抑制炎症介质的释放,调节机体免疫功能^[12],与抗菌药物合用对于脓毒血症有较好的疗效^[13]。但输注中药注射剂前后需用 0.9%氯化钠注射液冲管。

3.2 药品生产企业需关注药品安全,及时完善更新说明书

598 例血必净注射液 ADR 中 40.63% 是新的 ADR,比例较高,可能由于血必净注射液 2007 年批准上市时说明书[不良反应]项仅 1 条,为“个别患者出现皮肤痒感”,ADR 信息较少,至 2018 年 8 月修订说明书,才增加了皮肤及附件、消化系统 ADR 等。本文结果显示,已有寒战、高热、局部肢体麻木、视力改变、味觉异常、血便、三酰甘油升高等新的 ADR 发生。此外,严重的 ADR 占 23.41%,其中过敏

性休克 10 例。血必净注射液用于全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭的患者,患者多为急重症,发生严重的 ADR 更须警惕。临床用药时应严密观察,以防发生不良后果。药品生产企业也需关注药品安全,新的《药品管理法》要求药品上市许可持有人直接参与 ADR 报告制度,而我国该项工作处于探索阶段,急需提高警戒水平^[14]。药品上市后,药品生产企业应密切关注其 ADR 发生情况,并进行相应研究,及时更新完善药品说明书。

3.3 关注超说明书用药

药品说明书是临床医师处方的重要依据,但在临床使用中存在药品说明书中未包含的药物使用方式给药,包括适应证、剂量、给药频率或持续时间、给药方式和适用人群等^[15]。有研究指出血必净注射液在使用过程中超说明书用药情况严重,达 44.29%^[16]。本文结果显示,临床使用血必净注射液存在多项超说明书用药情况。

3.3.1 年龄 血必净注射液说明书明确指出了 14 岁以下儿童禁用,本文中 598 例 ADR 病例中 4 例为 14 岁以下儿童,其中最小者仅 1 岁。儿童作为特殊人群,儿童用药的规格、剂型较少,临床试验研究不足,是超说明书用药的常见群体^[17]。关于儿童用药的研究显示,超说明书用药与 ADR 风险增加有很大关系^[18]。国家中医药管理局指出,宜优选儿童专用的中成药,尽量采用口服和外用途径给药,慎用中药注射剂^[19]。临床使用中药注射剂时需谨慎,关注儿童用药安全,减少 ADR 发生的安全隐患。

3.3.2 用法用量 血必净注射液说明书推荐的用量,全身炎症反应综合征:一次 50 ml,用 0.9%氯化钠注射液 100 ml 稀释后静脉滴注,一日 2 次;多器官功能失常综合征:最多可用到一次 100 ml 0.9%氯化钠注射液 250 ml 稀释,一天最多可给药 4 次。598 例 ADR 报告中,有 10 例超过了说明书推荐的单次剂量,6 例超过了最大日剂量。研究显示,血必净注射液 ADR 的独立危险因素是单次剂量^[20],临床用药需遵循说明书推荐剂量给药,避免因剂量过大导致 ADR 风险增加。本文中用量最大的病例单次剂量达 500 ml bid,该 ADR 病例的用量存在争议,500 ml 如是原液是如何稀释? 如 500 ml 是溶媒量的话血必净注射液的用量又是多少? 提示在 ADR 报告时仍存在主要信息填报不清楚,报表质量有待提高。ADR 报告质量可直接影响报告系统发挥风险预警以及信号挖掘等作用的可信性和有效性,应引起重视^[21]。本文中还有 211 例单次剂量不足

50 ml,占40.06%,其中4例为14岁以下儿童,47例为65岁以上老年患者外,其余160例均为成年患者。血必净注射液用于严重感染所致全身炎症反应综合征以及多器官衰竭的治疗,用量不足可能会导致治疗效果欠佳。

3.3.3 过敏史 血必净注射液说明书指出过敏体质禁用。本文显示 ADR 病例中既往有明确药物过敏史者 19 例,78 例过敏史不详。文献报道,过敏史是 ADR 发生的高危因素之一^[22]。临床用药前必须详细询问患者过敏史,有严重药物过敏或过敏体质者用药要谨慎。有过敏史者用药过程中需严密观察,如有不适需及时处理,以免造成严重后果。上报 ADR 报告时也应尽可能如实填写既往过敏史,为风险信号挖掘提供更多参考价值。

3.3.4 溶媒选择 血必净说明书推荐的溶媒为 0.9%氯化钠注射液。本文发现 6 例 ADR 病例溶媒选择 5%葡萄糖注射液。血必净注射液与 0.9%氯化钠注射液配伍后 4h 微粒数明显增加,而与 5%葡萄糖注射液配伍后 1 h 溶液微粒数即显著增多^[23]。中药注射剂成分复杂,工艺局限,临床用药时应严格选用说明书推荐的溶媒,减少 ADR 发生的风险。

3.4 小结

本文结果来源于对 ADR 报告的统计分析,存在部分信息不详,研究数据有限等局限性。研究血必净注射液的用药安全性还需更大样本量的数据进行深入分析。临床使用血必净注射液时要严格掌握适应证,关注特殊人群用药,尽可能按说明书推荐的用法用量,特别在用药早期要密切监护,如有不适,及时处理,尽量减少 ADR 发生,以发挥中医药更大作用。如发生 ADR,在填写 ADR 报告表时应尽可能完整填报相关信息,提高 ADR 报告质量。

参 考 文 献

- 1 金泓,赖旭东,关信民,等.血必净注射液在脓毒血症治疗中的疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(36):72-73
- 2 王印华,王宝华,庞楠,等.血必净注射液对脓毒症患者的免疫调理作用[J].中国中西医结合急救杂志,2021,28(2):132-135
- 3 徐凯进,蔡洪流,沈毅弘,等.2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验[J].浙江大学学报医学版,2020,49(2):147-157
- 4 编辑部.WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索[J].中国药物警戒,2007,4(4):250-256
- 5 张旭,牛佳,吴晓霞,等.静脉用药调配中心不合理用药处方的帕累托图分析[J].中国药物警戒,2017,14(3):

- 183-185
- 6 原国家卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法.卫生部令第 81 号[S].2011
- 7 陈瑞家.119 例血必净注射液不良反应的文献分析[J].海峡药学,2016,28(12):290-291
- 8 吕明,王正军,余学英.红花黄色素注射液致不良反应文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(10):947-949
- 9 孙立丽,任晓亮,张慧杰,等.血必净注射液与不同溶媒和药物配伍后 5 种活性成分的稳定性考察[J].中南药学,14(11):1163-1167
- 10 郭华,任艳丽,王培,等.血必净注射液的不良反应文献分析[J].安徽医药,2017,21(8):1548-1551
- 11 魏戎,谢雁鸣.中药注射剂不良反应的影响因素与发生机制分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2748-2751
- 12 黄彩芝,莫丽亚,杨娟,等.重症肺炎患儿血清 N 末端脑钠素原和肌钙蛋白 I 水平变化及意义[J].临床儿科杂志,2014,12(8):724-726
- 13 陆勤,朱涛峰,张婷婷.血必净注射液治疗重症肺炎的疗效研究[J].临床合理用药,2016,9(6中):1-2
- 14 曹璐娟,李馨龄,田春华.我国药品上市许可持有人开展上市后药品不良反应报告现状及思考[J].中国药物警戒,2018,15(11):658-662
- 15 张镭,谭玲,陆进.超说明书用药专家共识[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103
- 16 赵英如,张四喜,张杰,等.2015—2017 年我院 508 例老年住院患者血必净注射液超说明书用药分析[J].医学综述,2018,24(18):3705-3707
- 17 张新新.我院儿童超说明书用药情况的调研及分析[J].临床医药文献杂志,2017,4(56):11042-11043
- 18 Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2002,54(6):665-670
- 19 国家中医药管理局.中成药的临床应用应掌握哪些原则[J].糖尿病临床,2016,10(7):313-322
- 20 洪小凤,林琴,陈潇潇,等.血必净注射液不良反应影响因素的 Logistic 回归分析[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(10):941-973
- 21 刘巍,李馨龄,程刚,等.我国药品不良反应报告质量评估现状的分析与思考[J].中国药物警戒,2014,11(9):561-563
- 22 任晓蕾,詹轶秋,张春燕,等.120 例中药注射剂致药品不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(1):122-124
- 23 穆殿平,王春革,任晓文,等.血必净注射液与不同溶媒配伍的稳定性研究[J].现代药物与临床,2013,28(11):995-999