

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.09.019

热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析

常艳鹏^{1,2}, 萧伟³, 杨伟¹, 谢雁鸣^{3*}, 王连心¹, 赵宾江³, 周一飞³, 景娇³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 辽宁省沈阳市骨科医院; 3. 江苏康缘药业股份有限公司)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (200907001-5-6)

摘要 目的 研究热毒宁注射液临床安全性及不良反应 (ADR) 发生特征, 为临床安全用药提供依据。方法 采用多中心、大样本、前瞻性、注册登记式医院集中监测的方法, 对 2012 年 9 月至 2013 年 10 月使用热毒宁注射液的住院及门诊 3000 例感染性疾病患者进行监测, 对出现 ADR 的患者临床表现及怀疑药品情况进行详细记录。结果 3000 例患者中发生 ADR 16 例, 占 0.53%, 主要表现为腹痛、腹泻、胃脘痛、过敏等。16 例患者中男性 11 例, 女性 5 例; 9 岁以下婴幼儿及儿童 14 例, 占 87.50%; 16 例患者出现 ADR 距发生 ADR 当天开始用药平均时间为 (0.68 ± 0.44) h, 从用药开始到出现 ADR 的总用药天数平均为 (3.44 ± 1.86) 天。出现 ADR 的 16 例患者均停药处理, 其中 4 例采用地塞米松治疗, 停药处理后患者症状均减轻或消失。结论 热毒宁注射液 ADR 属偶见, 属于消化系统损害、皮肤及其附件损害、全身过敏反应, 以婴幼儿及儿童为主, 多在用药 3 h 内发生, 临床应注意监测儿童用药及与抗菌药物联合使用情况。

关键词 热毒宁注射液; 医院集中监测; 不良反应

热毒宁注射液是提取青蒿、金银花、栀子 3 味中药中主要成分而制成的可供静脉使用的注射液, 具有清热、疏风、解毒的功效, 为临床用于治疗感染性疾病的常用中药注射剂。其临床应用有效, 近年来有关其不良反应 (ADR) 的报道也屡见不鲜^[1]。有鉴于此, 本研究在国家法规及国家食品药品监督管理局 (SFDA) 的相关文件^[2-4]的指导下, 开展热毒宁注射液临床安全性监测研究, 观察在真实世界^[5-7]情况下热毒宁注射液在感染性患者中使用的安全性及其 ADR 发生特征, 为临床医务人员及企业提供参考。

1 资料与方法

1.1 试验设计

本研究设计采取多中心、大样本、前瞻性、注册登记式医院集中监测的方法^[8]。根据样本量估算^[9]并依据中药上市后安全性监测研究的要求^[10], 本研究共完成 3000 例患者的监测。

1.2 临床资料

监测 2012 年 9 月至 2013 年 10 月长春中医药

大学附属医院、烟台毓璜顶医院、长沙市第一医院、福州市传染病医院、石家庄市第五医院 5 家医院使用热毒宁注射液的住院及门诊 3000 例感染性疾病患者。

1.3 填写监测表

采用监测表的方法由临床医师/护师/药师填写患者治疗期间的一般情况, 如果患者在用药期间出现 ADR 或不良事件 (ADE) 则填写《热毒宁注射液不良反应/事件报告表》, 并详细记录患者的 ADR/ADE 的临床表现及怀疑药品的情况。同时要上报监测中心由药学、临床等专家组成的 ADR 评价小组进行评价。

1.4 数据录入

采用网上平台录入系统的方式, 统一给监测单位发放用户名与密码, 为了保证录入质量, 采用双人双录入的形式, 通过中药上市后临床再评价公共服务平台 (<http://www.crpcm.com/>), 将监测表数据录入到“中药注射剂监测平台”。

1.5 数据质量监控

制定监查及质量控制标准操作规范, 由总课题组对监测进行现场监查、稽查, 以保证监测表填写

* 通讯作者: datamining5288@163.com, (010) 64014411 转 3302

内容能严格遵守方案。同时各监测单位设专门的临床协调员,定期检查数据质量与监测进度,并做好质控记录。监测表运送到总课题组后,总课题组组织各监测单位对监测表(CRF)及网上平台数据进行再次核对,去除重复表格并对漏填部分进行进一步的确定,对存在逻辑错误的部分进行进一步核对;对平台漏填部分进行再录入,对重复数据进行删除,以保证监测表填写及网上平台的录入质量。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0、SAS 9.2 软件进行描述分析,并利用 Excel 2007 辅助作图。

2 结果

2.1 病例分布情况

完成监测的 3000 例临床使用热毒宁注射液的患者中,石家庄第五医院 278 例,占 9.27%;长沙市第一医院 372 例,占 12.40%;烟台毓璜顶医院 502 例,占 16.73%;福州传染病医院 884 例,占 29.47%,长春中医药大学附属医院 964 例,占 32.13%。共有 16 例患者出现 ADR,占 0.53%。

2.2 ADR 患者性别、年龄及生命体征分布情况

16 例患者中男性 11 例,占 68.75%,女性 5 例,占 31.25%。患者中 9 岁以下婴幼儿及儿童 14 例,占 87.50%。16 例患者体温较高、脉搏及呼吸频率较快,具体分布情况详见表 1。

表 1 16 例 ADR 患者的生命体征基本情况

指标	例数	均值	中位数	标准差	最小值	最大值
体温(℃)	16	37.63	37.40	0.87	36.50	39.00
脉搏(次/min)	16	105.81	110.00	17.66	64.00	128.00
呼吸(次/min)	16	25.75	26.00	3.59	20.00	32.00

2.3 ADR 患者用药原因及症状

发生 ADR 患者用药治疗支气管肺炎 11 例,占 68.75%;急性上呼吸道感染 2 例,占 12.50%;肺部感染、化脓性扁桃体炎、恶性疟疾各 1 例,分别占 6.25%。16 例患者 ADR 表现主要有腹痛 9 例,占 56.25%,腹泻 4 例,占 25.00%,过敏(皮疹、瘙痒)2 例,占 12.50%,胃脘痛 1 例,占 6.25%,属于消化系统损害、皮肤及其附件损害、全身过敏反应。

2.4 ADR 患者用药时间分析

16 例患者出现 ADR 距发生 ADR 当天开始用药平均时间为 (0.68 ± 0.44) h,具体见表 2,其中发生在用药后 0.5h 的较多,共 8 例,占 50.00%。16 例患者从用药开始到出现 ADR 的总

用药天数平均为 (3.44 ± 1.86) 天,1 例患者为开始用药当天发生(6.25%),5 例在用药第 2 天发生(31.25%),5 例在用药第 3 天发生(31.25%),第 4、5、6 天各发生 1 例(6.25%),用药第 7 天发生 2 例(12.50%)。

表 2 出现 ADR 距当天开始用药时间情况

时间(h)	例数	比例(%)
0.33	1	6.25
0.50	8	50.00
0.70	4	25.00
0.80	2	12.50
2.25	1	6.25

2.5 ADR 患者使用热毒宁前后用药情况

16 例患者中在用热毒宁前各有 1 例应用了磷酸肌酸钠注射液和哌拉西林他唑巴坦钠注射液,14 例未使用药物。14 例患者应用热毒宁后应用了其他药物,主要联合使用抗生素类药物,详见表 3。

表 3 ADR 患者使用热毒宁后使用药物情况

药物	例数	比例(%)
无	2	12.50
阿莫西林钠克拉维酸钾	4	25.00
单磷酸阿糖腺苷	4	25.00
复方氨基酸	1	6.25
酒石酸吉他霉素	1	6.25
头孢美唑钠	4	25.00

2.6 ADR 患者处理情况及转归

16 例患者出现不良事件后均停药处理,其中 4 例采用地塞米松治疗。停药处理后患者的症状均减轻或消失,对原患疾病无明显影响。

2.7 关联性评价

表 4 示,在发生不良事件的 16 例患者中,报告人认为,怀疑药品与 ADR 的出现均有合理的时间关系,均为该药物的已知 ADR,在停药或减量后,ADR 均消失或减轻。报告人及报告单位对上报的病例进行了与药物关联性的判断:其中与怀疑药物肯定相关的有 1 例,占 6.25%;很可能有关的有 2 例,占 12.50%;可能有关的有 13 例,占 81.25%。报告单位评价与报告人评价一致。

表 4 报告人对 ADR 相关性判断(例)

ADR 判断	是	否	不明	未再使用
是否有时间关系	16	0		
是否已知的 ADR	16	0		
停药或减量后是否消失或减轻	16	0		
再次使用是否再次出现	0	0	13	3
是否可用合并用药的作用、患者病情进展、其他治疗的影响来解释	0	14	2	

3 讨论

近年来中药的安全性问题越来越受到人们的广泛关注,包括药物引起的 ADR,药物重金属超标,药物含毒性成分等问题。热毒宁注射液为国家 II 类新药,按照国家药品相关注册管理办法进行了规范的临床前研究,并完成了 I、II、III、IV 期临床研究,该药物已上市多年,在临床上应用广泛。为了进一步做出该药物上市后在广泛人群中应用的安全性评价,发现药物可能的 ADR 特征,探求其 ADR 的发生率。本研究采用合乎中药注射液自身特点,符合国家相关安全性监测要求,适应临床操作的研究方案^[10-12]进行热毒宁注射液的安全性监测。

本次监测 3 000 例使用热毒宁注射液患者中共发生 ADR 16 例,其中男性患者较多为 11 例,9 岁以下儿童患者较多共 14 例,均为一般 ADR。累及消化系统、皮肤、全身性反应 3 个系统,主要表现为腹痛、胃脘痛、腹泻、皮疹、瘙痒、发热等。患者均在使用药物 3 h 内发生 ADR,经过停药处理,其中 4 例应用地塞米松治疗,患者均痊愈或好转,对原患疾病均无明显影响。ADR 患者用药主要用于治疗支气管肺炎,报告人认为,怀疑药品与 ADR 的出现均有合理的时间关系,关联性评价中判断为肯定的有 1 例,很可能的 2 例,可能的有 13 例。

有关热毒宁 ADR 的文献报道中^[13-16],其不良反应可累及皮肤及其附件、消化系统、神经系统、循环系统、呼吸系统、给药部位、全身性反应等;主要临床症状表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等。由于其在临床上常与青霉素类、头孢类、大环内酯类等容易引起机体过敏反应的抗生素药物合用,同时其药物之间在机体内的作用机理尚不明确,容易导致 ADR 的发生。本次监测中患者出现的症状与说明书中提示的已知的 ADR 症状相一致。

监测人群中儿童发生 ADR 较多,其原因可能与儿童处于特殊生理时期,系统、器官尚未发育成熟,机体对药物的吸收,肝脏对药物的代谢及肾脏对药物的排泄能力较弱,免疫机制尚未健全,对药物 ADR 耐受力较弱有关。患者发生腹痛、腹泻、胃脘痛的原因可能是由于热毒宁注射液药性寒凉,主要用于热证,不适用于寒凉型病症或体质的患者,这类患者使用后容易引起胃肠系统 ADR 的发

生。同时这部分患者临床治疗同时合并应用抗菌药物,抗菌类药物按照中医理论来说同样属于寒凉药物范畴^[17],两类药物联合使用更加损伤患者的脾胃功能,导致胃肠系统 ADR 的发生。

综上所述,本次监测数据提示,热毒宁注射液的 ADR 发生率为 0.53%,可认为属偶见 ADR。ADR 特征为:男性居多,女性较少,年龄以 9 岁以下婴幼儿及儿童为主;ADR 多在用药 3 h 内发生;表现为腹痛、腹泻、胃脘痛、过敏;患者体温升高,脉搏及呼吸频率加快;多在与抗菌药物联合使用后发生。由于本研究出现 ADR 患者只有 16 例,根据目前数据得出的 ADR 特征可能存在一定的偏倚,这就需要进一步扩大中药观察样本,同时要在更大范围人群中进行监测,从而更加全面地反应热毒宁注射液在真实世界中的安全性情况。

参考文献

- [1] 许麾,孙建威,许德华.热毒宁注射液的临床应用[J].海军总医院学报,2011,24(4):223-225.
- [2] 国家食品药品监督管理局.中药注射剂安全性再评价工作方案[EB/OL].(2009-01-13)[2013-12-15].
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/35332.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知[EB/OL].(2009-07-16)[2013-12-15].
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/39880.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局.生产企业药品重点监测工作指南[EB/OL].(2013-03-25)[2013-12-15].
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/79321.html>.
- [5] 谢雁鸣,毛平,田峰.真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J].中药新药与临床药理,2010,21(3):324-327.
- [6] 田峰,谢雁鸣.真实世界研究:中医干预措施效果评价的新理念[J].中西医结合学报,2010,8(4):301-306.
- [7] 刘保延.真实世界的中医临床科研范式[J].中医杂志,2013,54(6):451-455.
- [8] 杨薇,谢雁鸣,王永炎.中医药临床实效研究:中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J].中国中药杂志,2012,37(18):2683-2685.
- [9] 付莹坤,谢雁鸣.中药上市后临床再评价样本含量估算[J].中国中药杂志,2011,36(20):2904-2906.
- [10] Xie YM, Tian F. Regulations and guidelines should be strengthened urgently for re-evaluation on post-marketing medicines in China[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 483-487.
- [11] Zhou XH, Yang W. Design and analysis of post-marketing research[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 488-493.

- [[2] Liao X, Robinson N. Methodological approaches to developing and establishing the body of evidence on post-marketing Chinese medicine safety [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7):494-497.
- [[3] 田文颖. 93 例热毒宁注射液不良反应报告分析 [J]. 中医药导报, 2012, 18(11):84-86.
- [[4] 徐梦雪, 刘彬, 王刚. 热毒宁注射液不良反应 46 例报告分析 [J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(11):27-29.
- [[5] 杨雪, 杨玉涛, 李文武, 等. 182 例热毒宁注射液药品不良反应报告分析 [J]. 光明中医, 2012, 27(6):1250-1252.
- [[6] 张生美. 热毒宁注射液不良反应 27 例分析 [J]. 中国校医, 2010, 24(12):953-954.
- [[7] 岳鹏程. 过用抗菌药物与中医伤津伤阳现象 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(9):26.

Analysis on Adverse Reactions of Reduning Injection (热毒宁注射液) Based on Hospital Centralized Monitoring CHANG Yanpeng^{1,2}, XIAO Wei³, YANG Wei¹, XIE Yanming¹, WANG Lianxin¹, ZHAO Binjiang³, ZHOU Yifei³, JING Jiao³

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Shenyang Orthopaedic Hospital; 3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd.)

ABSTRACT Objective To research the clinical safety and adverse reaction (ADR) of Reduning Injection (热毒宁注射液) and provide the basis for clinical medication safety. **Methods** Totally 3000 inpatients and outpatients with infectious diseases used Reduning Injection (热毒宁注射液) were centrally monitored from September 2012 to October 2013. The clinical features and suspected drugs in patients with ADRs were recorded in detail. **Results** The incidence of ADR was 0.53% (16/3000). The patients with ADRs mainly manifested as abdominal pain, diarrhea, stomachache and allergies. There were 11 males and 5 females. There were 14 infants and children aged below 9, accounting for 87.50%. The ADRs often occurred within (0.68 ± 0.44) h after medication. The average days of medication were (3.44 ± 1.86) d from the beginning of medication to the occurrence of ADR. The patients with ADRs were discontinued and four patients were treated with dexamethasone. The symptoms were relieved or disappeared after discontinuation. **Conclusion** The ADRs of Reduning Injection (热毒宁注射液) are occasional and mainly with manifestation of digestive symptoms, skin lesions and systemic allergic reactions. The ADRs of Reduning Injection often occur in infants and children and within 3h of medication. The children medication and combination with antimicrobials should be monitored.

Keywords Reduning Injection (热毒宁注射液); hospital centralized monitoring; adverse reactions

(收稿日期: 2013-12-25; 修回日期: 2014-03-11)

编辑: 邓 媛

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康,已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药,已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精组方而成的抗炎保肝中成药,具有保护肝细胞膜及线粒体,减轻肝细胞变性、坏死及炎症性反应,减轻肝脏脂质沉积,改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响,完善肝病防治方案,中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野,成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容: 1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等; 2. 当药的药理学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。二、论文要求: 1. 文章力求立题新颖、设计严格、数据完整,具有新颖性和指导性; 2. 内容具有严谨性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨,结果真实可靠; 3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求,要求未公开发表及未在全国性会议上交流。三、投稿方式: 请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱: jtcmen@163.com。四、征文截止日期: 2015 年 3 月 31 日。五、评选规则: 所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选,结果将公布在《中医杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。六、奖项设置: 特等奖 1 名,支持科研基金 20000 元; 一等奖 3 名,支持科研基金 10000 元; 二等奖 8 名,支持科研基金 8000 元; 三等奖 15 名,支持科研基金 5000 元; 纪念奖若干,支持科研基金 1000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表,一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上,优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。