

◇药品不良反应◇

血必净注射液的不良反应用文献分析

郭华,任艳丽,王培,付强,邵云

(郑州大学第三附属医院药学部,河南 郑州 450052)

摘要:目的 分析血必净注射液不良反应的规律、特点和风险因素,为临床安全合理用药提供依据。方法 以“血必净”、“不良反应”、“过敏”、“致”、“例”为主题词,检索中国知网、万方数据库、维普科技期刊全文数据库,并对文献资料进行提取、归纳、分析。结果 共纳入 24 篇文献,涉及 83 例病人,累及系统器官主要为呼吸系统损害、皮肤损害、心血管系统损害等,不良反应以胸闷、呼吸困难、瘙痒、心悸等最为常见,严重可致过敏性休克。结论 重视血必净注射液引起的不良反应,防范不良反应发生,确保用药安全。

关键词:血必净;不良反应;文献分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.053

Literature review on adverse reactions induced by xuebijing injection

GUO Hua, REN Yanli, WANG Pei, FU Qiang, SHAO Yun

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To provide the evidence of safe and rational clinical drug use, the characteristics, mechanisms and risk factors of adverse reactions induced by Xuebijing injection were analyzed. **Methods** Using "Xuebijing", "adverse reaction", "allergy" and "lead to" as key words to search and retrieve articles in the CNKI, Wanfang and VIP database. References which met the inclusion and exclusion criteria were extracted and analyzed. **Results** A total of 24 articles were included, involving 83 patients. Systems-organs mainly involved in adverse reactions were respiratory system, skin and cardiovascular systemic damage, etc. Chest tightness, dyspnea, pruritus and palpitations were the most common adverse reactions, even slip into anaphylactic shock. **Conclusion** It is important to pay attention to the adverse reactions caused by Xuebijing injection, in order to prevent adverse drug reactions and ensure the safe clinical drug use.

Key words: Xuebijing; Adverse drug reaction; Literature review

血必净成方来源于古方血府逐瘀汤,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等活血化瘀药组成,具有清热解毒、活血化瘀、扶正祛邪等功效。临床试验表明血必净能增强多器官功能障碍综合征(MODS)创伤感染病人表面人类白细胞抗原 DR 位点抗原表达,具有促进免疫功能恢复作用^[1]。血必净注射液于 2004 年上市,说明书标注的功能主治为因感染诱发的全身炎性反应综合征,也可配合治疗 MODS 的脏器功能受损期。但中药注射剂成分复杂,上市前实验人群范围比较窄、用药时间较短,上市后的安全合理用药得不到保障^[2]。在上市后的临床应用中,关于不良反应发生率的报道不一,平均为 4% 左右^[1],以皮肤损害较为多见,表现为皮疹、瘙痒及变态反应,其他也可累及心血管、神经、呼吸、消化系

统,甚至出现全身性损害。为引起临床医护人员对该药不良反应的足够重视,本文通过查阅文献对其不良反应进行分析,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“血必净”、“不良反应”、“过敏”、“致”、“例”为主题词,检索中国知网、万方数据库、维普科技期刊全文数据库(截至时间为 2016 年 9 月 6 日),并通过文献追溯的方法查阅相关原始文献并进行分析。

1.2 资料筛选 纳入标准:使用血必净注射液的相关文献,收集类型包括个案报道、病例系列研究、综述分析。排除标准:明确无不良反应发生、重复文献、二次文献研究、实验研究、不良反应系统数据库分析,项目内容不全的。

1.3 统计内容及方法 将血必净注射液所致不良反应涉及的病人年龄、性别、原患疾病、用药时间、

用药剂量、溶媒品种及剂量、不良反应发生时间、不良反应累及系统-器官及临床表现、处理及预后等信息进行统计分析。

2 结果

按“1.1”项下检索方法初检出文献 59 篇,阅读标题、摘要和文章,排查后余 24 篇^[3-26],共提取病例 83 例。文献类型为个案报道、病例系列研究、综述分析,包括完整的用药剂量、溶媒剂量、溶媒选择及不良反应发生时间、表现,以及不良反应的处理和转归。其中,2012—2016 年度 8 篇文献,63 例病例;2007—2011 年度 16 篇文献,20 例病例。

2.1 性别与年龄分布 83 例血必净注射液不良反应病例中,男性 47 例,女性 36 例,男女比为 1.31:1,年龄最小者 4 岁,最大者 77 岁,其中 >50~60 岁年龄段病例人数最多,共 23 例,占 27.71%;其次为 >30~40 岁年龄段,占 22.89%,具体年龄分布见表 1。

表 1 发生 ADR 病人的年龄分布

年龄/岁	例数	构成比/%
≤10	2	2.41
>10~20	7	8.43
>20~30	6	7.23
>30~40	19	22.89
>40~50	14	16.87
>50~60	23	27.71
>60	12	14.46
合计	83	100.00

2.2 原患疾病情况 83 例血必净注射液不良反应病例中有 21 例原患疾病不详,其余 62 例的原患疾病主要为肺部感染、脓毒血症、胰腺炎、MODS、心脑血管疾病以及术后发热等。肺部感染病例(24.19%)最多,其次脓毒血症、败血症(16.13%)。病人原患疾病情况见表 2。

2.3 药品用法用量及溶媒选择 根据血必净注射液说明书,该药应静脉注射。全身炎性反应综合征:50 mL 加生理盐水 100 mL 静脉滴注,在 30~40 min 内滴毕,1 d 2 次。病情重者,1 d 3 次。MODS:100 mL 加生理盐水 100 mL 静脉滴注,在 30~40 min 内滴毕,1 d 2 次。病情重者,1 d 3~4 次。根据说明书要求,1 d 用量最少 100 mL,溶媒应选择生理盐水。83 例不良反应中,剂量不足 100 mL 的有 24 例,占 28.92%,没有超剂量使用情况。13 例溶媒选择不合理,占 15.66%。

表 2 病人原患疾病分布

原患疾病	例数	构成比/%
肺部感染	15	24.19
脓毒血症、败血症	10	16.13
胰腺炎	7	11.29
MODS	6	9.68
心脑血管疾病	4	6.45
术后发热	4	6.45
慢性肾功能不全	3	4.84
药物中毒解救	3	4.84
骨折	2	3.23
上呼吸道感染	2	3.23
外伤	2	3.23
化脓性阑尾炎	1	1.61
放射性肠炎	1	1.61
左臀部脓肿	1	1.61
烧伤	1	1.61
合计	62	100.00

2.4 不良反应发生时间 83 例不良反应病例中,病人在首次使用血必净注射液即发生不良反应的为 76 例(91.57%),其余 7 例(8.43%)均为再次使用血必净注射液时发生。在首次发生的病例中,35 例(42.17%)在用药 10 min 内发生不良反应,62 例(74.70%)在用药 30 min 内发生,ADR 具体发生时间见表 3。

表 3 ADR 发生时间分布

时间	例数	构成比/%
≤10 min	35	42.17
>10~30 min	27	32.53
>30 min~24 h	13	15.66
>24 h	7	8.43
不详	1	1.20
合计	83	100.00

2.5 不良反应累及系统-器官及临床表现 83 例病例包含不良反应的临床表现 246 例次,涉及了多个系统-器官,主要有呼吸系统损害、皮肤损害、心血管系统损害、全身性损害、胃肠系统损害、神经系统损害、泌尿系统损害,其中由呼吸系统和皮肤引起的损害最多,占 46.34%,具体见表 4。

2.6 不良反应预后 83 例不良反应病例中未出现死亡病例,55 例给予停药及对症处理,均治愈,没有详细描述处理措施;21 例(25.30%)给予抗过敏、升血压等药物及吸氧对症治疗痊愈或恢复,余 7 例(8.43%)停药后症状自行缓解或消失。

表4 ADR累及系统-器官和临床表现

累计系统-器官	临床表现(例次)	例次	构成比/%
呼吸系统损害	胸闷(22)、呼吸困难(20)、呼吸急促(12)、咳嗽(4)、鼻塞(2)	63	25.61
皮肤损害	瘙痒(27)、皮疹(11)、斑丘疹(7)、荨麻疹(6)	51	20.73
心血管系统损害	心悸(14)、发绀(8)、潮红(8)、静脉炎(7)、胸痛(2)、手足浮肿(1)、心前区不适(1)	41	16.67
全身性损害	大汗(10)、过敏性休克(9)、发热(6)、寒颤(4)、四肢发冷(3)、面色苍白(2)、全身不适(1)	35	14.23
消化系统损害	恶心(11)、呕吐(10)、大便隐血(3)、腹痛(1)、大便失禁(1)	26	10.57
神经系统损害	头晕(8)、头痛(5)、烦躁不安(4)、抽搐(2)、意识模糊(2)	21	8.54
泌尿系统损害	双眼睑水肿(6)、尿潴留(1)	7	2.85
其他用药相关事件	结膜出血(1)、球结膜充血(1)	2	0.81
合计		246	100.00

3 讨论

3.1 性别与年龄 83例病例中,年龄最小者为4岁,尚无小于3岁的病例。说明书中指出该药尚无儿童用药相关资料,应慎用。儿童各组织和器官尚在生长发育过程中,肝肾功能不完善,使用中药注射剂较成人更易发生不良反应。但也有大量血必净注射液用于儿童的临床研究,在治疗上呼吸道感染发热以及急性胰腺炎^[27]时,血必净注射液在儿童引起的不良反应发生率并未高于成人。因此儿童使用血必净注射液,在严格遵守输液规范,小剂量、低浓度、慢滴速开始,严密监测的情况下使用也是安全的。其他年龄段的病例中,>50~60岁、>30~40岁不良反应发生率较高,可能与高年龄段脏器功能不全以及在中年感染性疾病发病率较高有关。

3.2 不良反应与原患疾病、发生时间的关系 原患疾病主要为感染性疾病、多器官功能失常、胰腺炎、各种原因导致的组织损伤以及药物中毒的解救,基本与说明书中的功能主治一致。个案报道中,血必净注射液用于有机磷农药^[14]、复方利血平^[18]、安定^[20]的治疗,可能与血必净可以降低炎性介质有关。

血必净注射液中主要有效成分为红花黄色素A,入血后可能刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞^[28],当机体再次接触抗原红花黄色素A后即可能发生过敏反应。此次统计的病例中7例(8.43%)为再次使用血必净注射液发生的不良反应。此外,在首次发生的病例中,35例(42.17%)在用药10 min内发生不良反应,62例(74.70%)在用药30 min内发生,因此临床在首次使用血必净注射液时,尤其前30 min内应密切关注病人的相关症状与体征,必要时采取措施,避免严重不良反应的发生。

3.3 不良反应与用药剂量及溶媒选择 83例不良

反应中,血必净注射液日剂量不足100 mL的有24例(28.92%),这里不包括儿童的使用剂量。在研究不同剂量血必净注射液对重症脑卒中病人炎性反应影响的报道中,对降低动脉血乳酸含量及血清C-反应蛋白水平,高、中剂量组比低剂量组有显著优势^[29]。因此,临床应当按照说明书剂量给药,选用更低的剂量,不利于治愈疾病,反而有可能出现不良反应。对于溶媒的选择,说明书规定应当选用生理盐水,但仍有13例溶媒选择不合理,包括5%葡萄糖注射液以及木糖醇注射液等。体外配伍稳定性研究显示^[30],血必净与5%葡萄糖注射液配伍,溶液放置1 h后微粒数与0.5 h比较显著增多;与10%葡萄糖注射液配伍后微粒数超标。因此血必净注射液适宜在0.9%氯化钠注射液中配伍,并且在联合使用其他药品时,要用50 mL生理盐水间隔,避免发生药物相互作用。

3.4 不良反应累及系统-器官及临床表现 根据统计,血必净注射液出现的不良反应主要涉及呼吸系统损害、皮肤损害、心血管系统损害等。呼吸系统损害主要表现为胸闷、呼吸困难、呼吸急促、咳嗽、咳痰、鼻塞等症状;皮肤损害主要表现为瘙痒、皮疹、斑丘疹、荨麻疹;心血管系统损害主要表现为心悸、紫绀、潮红、静脉炎、胸痛、手足浮肿、心前区不适等。全身性损害以大汗、过敏性休克为主要临床表现,原因可能为血必净注射液在提取过程中使用的各种辅料如聚山梨酯^[31],在生产过程中不能完全除尽,即可能成为半抗原,诱发过敏反应。另外,血必净注射液有抗凝和改善微循环的作用,过度的抗凝作用可引起出血,其主要成分红花也有引起出血的报道^[32],这可能是其引起大便隐血的原因。

通过文献分析,血必净注射液出现的不良反应与说明书描述基本一致,但有少数症状未描述,比如神经系统损害中的烦躁不安、意识模糊,消化系统损害中的大便隐血及大便失禁,泌尿系统损害中

的尿滞留等。这些可能是血必净注射液新的不良反应,在鉴别与药品的相关性后,药品说明书应当完善【不良反应】中的内容,便于临床医务工作者尽早识别。

3.5 建议 鉴于血必净注射液存在的药品不良反应和(或)药品不良事件,以及本组资料的统计结果,建议:(1)临床在使用血必净注射液时,应注意用药指征,严格掌握用药适应证。尤其是西医医师,应严格按照说明书的“功能主治”开具药品,避免滥用。(2)使用前,医护人员应详细询问病人过敏史,既往有其他药物过敏史者,使用过程中应加强监护。(3)根据药品说明书中的“用法用量”配制及使用药品,药品的剂量、溶媒品种选择、溶媒的体积以及滴速都应和说明书相符,并且联合使用其他药品时,要用 50 mL 生理盐水间隔。(4)在初始用药的 30 min 内是不良反应发生率最高的时间段,注意滴速不要过快,严密监测,有异常情况积极采取急救措施。(5)儿童病人慎用,如必须使用时,小剂量、慢滴速开始,密切监测。

参考文献

- [1] 卢海儒,樊凌沁. 血必净注射液的循证应用、不良反应及使用注意事项[J]. 中国新药杂志,2013,22(20):2449-2452.
- [2] 李双虎,秦侃,范鲁雁. 中药注射剂临床安全性评价研究进展[J]. 安徽医药,2014,18(2):221-224.
- [3] 王东兴,颜明. 血必净注射液致新的迟发型严重药品不良反应 1 例[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(9):1276.
- [4] 黄海强,徐文彤,范媛. 静脉滴注血必净注射液致过敏反应 1 例[C]. 海南省药学会 2010 年学术年会会议论文集,海口,2010:270-272.
- [5] 赵业清. 血必净注射液的药品不良反应 34 例分析[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(11):86-87.
- [6] 许江涛,蔡昭和. 血必净注射液致速发型过敏性休克 1 例[J]. 中国现代药物应用,2009,3(2):126-127.
- [7] 赵琳娜,焦丽强,岳红霞,等. 血必净过敏反应 1 例[J]. 中国中医急症,2008,17(10):1344.
- [8] 王屏,冯柏. 血必净过敏反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志,2007,16(1):24.
- [9] 张睿,张雅君. 血必净注射液致迟发性过敏反应 1 例[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(31):231.
- [10] 王楠楠. 血必净注射液 21 例药品不良反应[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(9):751-754.
- [11] 童卫杭,刘丽宏,刘蕊,等. 对 1 例放射性肠炎合并真菌感染患者的药学监护[J]. 中国药物应用与监测,2010,7(6):369-371.
- [12] 杨满玲. 必净注射液过敏反应 2 例引发的思考[J]. 中国医疗前沿,2013,8(4):91.
- [13] 胡晓楠. 血必净静脉滴注致过敏反应 2 例[J]. 临床军医杂志,2011,39(3):465.
- [14] 王娜,岳红霞. 血必净致过敏反应 2 例[J]. 西南国防医药,2010,20(9):996.
- [15] 马静,李玲,钱秀琴. 血必净注射液致速发型过敏反应 1 例[J]. 中国临床保健杂志,2010,13(4):429.
- [16] 李桂莲. 血必净注射液致过敏性休克 1 例[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(30):3777.
- [17] 吴文利,董颖,张平,等. 术中使用时血必净注射液致过敏性休克 1 例[J]. 中国药物警戒,2015,12(2):120,122.
- [18] 龙枚飞,龙雄初,赵社海. 血必净注射液致过敏反应[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(3):188-189.
- [19] 孙洪梅,王桂杰,朱清华. 血必净导致过敏性休克 1 例[J]. 中国中西医结合儿科学,2009,1(3):295.
- [20] 姜利人,岳占法,李云芳,等. 血必净致过敏性休克 1 例[J]. 医药前沿,2011,1(15):98.
- [21] 杨淑敏,栾梅,翟光宇. 静脉点滴血必净注射液致过敏反应 2 例的观察护理[J]. 中国保健营养(中旬刊),2014(7):4334-4335.
- [22] 刘梅,马静,毕慧,等. 血必净注射液致过敏反应一例[J]. 海军医学杂志,2014,35(3):173.
- [23] 郭会萍,连喜院,杨军锐. 1 例血必净注射液致过敏反应患者的抢救及护理体会[J]. 中外健康文摘,2010,7(33):301-302.
- [24] 孙卫军,林观祥. 血必净注射液的不良反应监察[J]. 海峡药理学,2010,22(2):180-181.
- [25] 杨萍,袁慧娜,马晓红,等. 血必净注射液过敏 1 例的抢救及护理[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(23):5714.
- [26] 张杰. 血必净注射液过敏反应 1 例[J]. 感染、炎症、修复,2007,8(3):180.
- [27] 任晓明,李洁,陈赫军,等. 血必净注射液治疗儿童急性胰腺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(7):999-1002.
- [28] 王卉,史亚军,邓辉,等. 红花中羟基红花黄色素 A 的提取动力学研究[J]. 安徽医药,2015,19(10):1853-1856.
- [29] 孙尚斐,郭学文,林东彩. 不同剂量血必净注射液对重症脑卒中患者炎症反应的影响[J]. 实用临床医学,2015,16(2):20-21,23.
- [30] 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(6):995-999.
- [31] 郭志鑫,孙会敏,杨锐,等. 药用辅料聚山梨酯 80(吐温 80)质量状况分析[J]. 药学实践杂志,2012,30(6):459-461.
- [32] 胡钰,陈刚,周莉红. 红花注射液致眼结膜下出血[J]. 药物不良反应杂志,2013,15(2):115.

(收稿日期:2017-01-09,修回日期:2017-02-16)