

[医院药房]

心脉隆注射液临床应用的回顾性分析

蔡海霞, 赵淑娟, 赵成龙, 祁献芳, 孙俊, 马培志*
(河南省人民医院药学部, 河南 郑州 450003)

摘要: **目的** 对心脉隆注射液临床应用进行回顾性分析。**方法** 采用单中心回顾性研究, 对心脉隆注射液皮试情况、超说明书用药情况、药物不良反应 (ADR) 发生情况进行调查分析, 并对影响皮试结果的相关因素分别进行单因素、多因素 Logistic 回归分析。**结果** 心脉隆注射液总体皮试阳性率为 11.26%, 用药科室、皮试时是否发热、既往是否存在对其他物质的过敏史是其皮试结果的独立影响因素 ($P < 0.05$)。15.22% 的病例超适应症和/或有禁忌症, 42.29% 的病例未按体重计算给药剂量, 20.02% 的病例每天仅给药 1 次, 4.07% 的病例在大输液中加入胰岛素混合输注, 17.73% 的病例经静脉泵入给药, 45.45% 的病例超过 1 个疗程用药。1 163 例患者中, 有 9 例发生 ADR, 其中 1 例为严重不良反应, 8 例为一般不良反应, 总体不良反应发生率为 0.77%。**结论** 心脉隆注射液皮试阳性率、ADR 发生率均明显高于该药既往研究数据, 需对其安全性加以关注。另外, 该制剂存在一定程度的滥用及不规范使用情况, 故临床应用时应严格把握用药指证, 辨证施治, 规范用药。

关键词: 心脉隆注射液; 皮试; 超说明书用药; 药物不良反应 (ADR); 单中心回顾性研究

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)03-1032-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.065

慢性心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 是当今重要的心脏疾病之一^[1], 目前其药物治疗以血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、强心剂及血管扩张剂为主。心脉隆注射液是从蜚蠊 (美洲大蠊) 提取、分离、纯化、精制的小分子生物活性肽类制剂, 功能主治益气活血, 通阳利水, 用于气阳两虚, 瘀血内阻所致的心悸、气短、浮肿、面色晦暗、口唇发绀, 以及慢性充血性心力衰竭见上述症候的辅助治疗, 慢性心力衰竭中医辨证分型属阳虚水泛证、心阳亡脱证者均可使用该药治疗^[2], 其 IV 期临床试验结果^[3] 显示皮试阳性率低, 仅为 1.45%。然而, 本研究发现在临床实践中心脉隆注射液皮试阳性情况常见, 超说明书用药情况也较普遍。为了解临床真实环境中心脉隆注射液皮试阳性情况及用药规范性, 本研究采用单中心回顾性研究对该制剂临床使用情况进行调查分析, 以期为其合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1 163 例患者中, 男性占比 63.11%, 女性占比 36.89%。年龄经 K-S 检验为非正态分布, 中位年龄 (四分位数) 为 [65 (55, 74)] 岁, 其中小于 18 岁 4 例 (0.3%), 18~45 岁 99 例 (8.5%), 46~69 岁 629 例 (54%), 70 岁及 70 岁以上 431 例 (37%), 最小 15 岁, 最大 97 岁。

心脉隆注射液用量最大的科室是心内科 (773 例, 66.47%), 其次为综合 ICU (96 例, 8.25%)、急诊内科

(89 例, 7.65%)、心内 ICU (76 例, 6.53%)、急诊 ICU (57 例, 4.90%)、全科医学科 (38 例, 3.27%)、肾内科 (16 例, 1.38%)、其他科室 18 例 (1.55%)。

医保患者 1 064 例 (91.49%), 自费患者 99 例 (8.51%)。

1.2 数据来源 通过医院信息系统 (HIS) 收集 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 31 日河南省人民医院使用心脉隆注射液的出院病历 1 353 份, 排除医嘱显示皮试为阴性但之后不明原因未用药的病历 190 份, 最终得到 1 163 份, 采集患者基本信息及相关用药信息 (年龄、性别、医保类型、是否进行皮试、皮试结果、既往过敏史、皮试时是否发热、是否合并哮喘、有无适应症及禁忌症、单次剂量、溶媒量、给药频次及疗程等), 从医院不良反应上报系统中提取 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 31 日的心脉隆注射液药物不良反应 (ADR) 报告, 采集相关指标进行分析。

1.3 超说明书用药评价标准 根据心脉隆注射液 (云南腾药制药股份有限公司, 2 mL/100 mg) 说明书中适应症、禁忌症、皮试方法、用法用量及疗程进行评价。考虑到制剂规格及临床实际的操作性, 成人患者体质量按 60 kg 计, 即单次给药剂量为 3 支共 6 mL (含心脉隆浸膏 300 mg) 为正常剂量, 小于 6 mL 为低剂量, 大于 6 mL 为高剂量。

1.4 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 计量资料正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov (K-S) 检验, 非正态分布者以 $M (Q_1, Q_3)$ 表

收稿日期: 2021-09-24

基金项目: 河南省科技攻关项目 (182102310534)

作者简介: 蔡海霞 (1985—), 女, 硕士, 主管药师, 从事临床药学工作。E-mail: 280154008@qq.com

* 通信作者: 马培志 (1968—), 男, 副主任药师, 从事药事管理工作。E-mail: mpeizhi@126.com

示。对可能影响皮试结果的相关因素,先采用卡方检验进行单因素分析,对有统计学意义者纳入多因素 Logistic 回归分析,找出影响心脉隆注射液皮试结果的相关危险因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮试情况 1 163 例患者中,未行皮试直接用药者 11 例(既往均无过敏史,此次未经皮试直接用药也未发生不良反应),其余患者均按说明书要求进行皮试,其中 131 例呈阳性,总体皮试阳性率 11.26%。对年龄、性别、皮试时

是否合并发热、既往是否存在对其他物质过敏史、是否合并哮喘,以及用药科室分别进行单因素分析,结果显示既往是否存在对其他物质的过敏史(变量 1)、皮试时是否合并发热状态(变量 2)、不同用药科室(变量 3)之间的皮试阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)。取上述 3 个变量,并结合是否合并哮喘(变量 4)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果证实仍只有变量 1、2、3 为影响皮试结果的独立危险因素($P<0.05$),具体见表 1。

表 1 不同皮试结果患者一般资料

基本信息	皮试阳性组($n=131$)	皮试阴性组($n=1\ 032$)	χ^2	P
年龄/岁			3.67 ^a	0.266
<18	1	3		
18~45	11	88		
46~69	63	566		
≥ 70	56	375		
男性/[例(%)]	76(58.01)	658(63.76)	1.648	0.199
既往有其他物质过敏史/[例(%)]	22(16.79)	31(3.00)	50.823	<0.001
皮试时发热状态/[例(%)]	6(4.58)	7(0.68)	12.676 ^b	<0.001
科室/例			30.085 ^a	<0.001
心内科	66	707		
综合 ICU	8	88		
急诊内科	20	69		
心内 ICU	11	65		
急诊 ICU	9	48		
全科医学科	11	27		
肾内科	3	13		
其他科室	3	15		
合并哮喘/[例(%)]	1(0.76)	14(1.36)	0.024 ^b	0.876

注:a 采用 Fisher 精确检验,b 采用连续性校正 Pearson 卡方值。

2.2 使用指证 1 163 例(含皮试阳性后未再使用者 131 例)病历中,超适应症 122 例(10.49%);有禁忌症 66 例(5.67%),其中既超适应症又存在禁忌症者 11 例(0.95%);其余 986 例(84.78%)有适应症而无禁忌症。禁忌类型包括严重出血倾向 35 例(急性脑出血 15 例、急性消化道出血 13 例、急性泌尿系出血 1 例、咯血 1 例、肺出血 1 例、眼玻璃体出血 1 例、左肾血肿 1 例、主动脉夹层 1 例、血小板减少 1 例),严重肾功能不全 28 例,严重肝功能不全 3 例。

2.3 单次剂量 1 163 例患者中,131 例因皮试呈阳性后未再继续用药,其余 1 032 例中正常剂量 867 例(84.01%),低剂量 43 例(4.17%),高剂量 122 例(11.82%)。

2.4 用药方法及疗程 1 163 例患者中,131 例因皮试呈阳性后未再继续用药,其余 1 032 例中按说明书规定每天 2 次给药(间隔 6 h 以上)者 826 例(80.27%),206 例(20.02%)每天 1 次给药。输注方式方面,静脉滴注 849 例(82.27%),静脉泵入给药 183 例(17.73%)。配伍方面,990 例(95.93%)单独输注,42 例(4.07%)大输液中加入胰岛素混合输注。疗程变量经 K-S 检验为非正态分布,中位数(四分位数)为[5(2,7)]d,其中,1~5 d 563 例(54.55%),6~10 d 371 例(35.95%),11~

15 d 79 例(7.66%),16~20 d 17 例(1.65%),20 d 以上 2 例(0.19%),最短应用 1 d,最长连用 27 d。

2.5 ADR 1 163 例患者中,9 例(0.77%)发生 ADR,其中 1 例为严重不良反应,表现为寒战、发热、呼吸困难,发生于连续用药第 6 天上午第 1 剂输注一半(约 100 mL)时,此时立即停药,给予甲泼尼龙、喘定、吸氧、保暖等治疗,约 1 h 后寒战及呼吸困难缓解,出现发热症状,查血白细胞、C 反应蛋白、降钙素原升高,血培养示革兰阴性杆菌(送 4 报 4),给予头孢哌酮舒巴坦针 3 g(每 8 h 1 次)静脉滴注 1 周,体温及感染指标恢复正常;8 例为一般不良反应,其中 4 例表现为皮疹,均发生在第 1 剂输注后 0.5~4 h,此时停药,给予抗过敏治疗后 2~24 h 后均好转;2 例表现为面部发红伴瘙痒,均发生于第 1 剂后 1 h,停药后 6~8 h 好转;1 例表现为头痛,发生于第 2 剂后 20 min,停药 5 min 后好转;1 例表现为胸闷、大汗、颈部窒息感,发生于第 1 剂后 1 h,停药 10 min 后好转。

另外,上述患者用药前皮试均为阴性;均为静脉滴注方式,滴注速度未采集到;单次剂量均为 6 mL;溶剂均为 0.9%氯化钠注射液,2 例用量为 200 mL,其余均为 100 mL;1 例发生皮疹的患者既往有哮喘病史,其余均无特殊过敏史。

3 讨论

2019 年 9 月 2 日国家药品监督管理局^[4]提出, 心脉隆注射液说明书应增加警示语“上市后监测数据显示本品有过敏性休克病例报告, 应在有抢救条件的医疗机构使用, 使用者应接受过过敏性休克抢救培训, 用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治”。本研究发现, 心脉隆注射液皮试呈阳性后均未行对侧手臂生理盐水阴性对照试验, 可能存在部分的假阳性结果, 总体皮试阳性率为 11.26%, 显著高于该药的 IV 期临床试验结果 (1.45%)^[3], 但与魏红艳^[5]等用改良皮试法得出的 11.67% 相近, 按照该文献中普通皮试法得出的假阳性率 34.8% 校正计算, 本研究中的真正皮试阳性率约为 7.34%, 仍远高于 1.45%。皮试阳性虽不等于药物过敏, 但至少提示过敏风险较高, 建议临床医师严格把握心脉隆注射液用药指征, 权衡利弊后再给患者使用。

发热时皮肤血管扩张, 注射皮试液后局部渗出增多, 皮丘增大, 易造成假阳性反应^[6], 而既往对其他物质的过敏史以及支气管哮喘、荨麻疹等过敏性疾病均提示患者高敏体质。金海英等^[7]研究表明, 老年人、男性、内科住院是头孢类皮试阴性的独立危险因素; 本研究对上述可能的影响因素分别进行了单因素、多因素分析, 发现仅用药科室、皮试时是否合并发热状态及既往对其他物质的过敏史是显著影响皮试结果的因素, 不同科室间皮试阳性率不同, 考虑可能是护理人员皮试方法及判断皮试阳性的标准存在一定偏差导致。符少妹等^[8]报道, 操作因素在影响皮试结果的总体因素中占 77.1%, 包括护士操作技术、操作者对皮试结果判读的差异等, 故下一步有必要对医护人员进行统一、规范的培训。

无循证依据的超说明书用药应属于滥用^[9]。本研究发现, 10.49% 的用药超出上述适应症范围, 存在过度治疗, 增加了患者的负担; 5.67% 的用药存在禁忌症, 大大增加了患者的用药风险; 0.95% 的用药既超适应症, 又存在禁忌症, 故今后应杜绝此类滥用情况的发生。4.07% 的病例在大输液中加入胰岛素混合输注, 但心脉隆注射液说明书及《中药注射剂临床使用基本原则》^[10]中均明确规定“中药注射剂应单独使用, 禁忌与其他药品混合配伍使用”; 17.73% 的病例未按说明书规定的静脉滴注, 而是经静脉泵入给药, 关于经静脉泵入的证据支持, 相关专家共识^[11-12]中提到“该药可以加 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液稀释至 50 mL 静脉泵入, 泵入速度为 15~30 mL/h”, 鉴于本研究为回顾性研究, 未能采集到输注速度这一指标, 故暂不能对其合理性进行明确的评价。心力衰竭患者经常需要控制液体入量, 静脉泵入可用较少的溶剂将药物输入体内, 虽然这一做法可以理解, 但应注意控制输注速度。疗程方面, 35.95% 连用 1~2 个, 9.5% 连用超过 2 个, 最长 27 d, 心脉隆注射液说明书中只提到 5 d 为 1 个疗程, 未明确最长疗程, 而专家共识^[12]提到“可以连续使用 2 个疗程, 是否继续使用应做详细的临床评估”。综上所述,

心脉隆注射液在临床实际应用过程中存在一定程度的滥用及不规范使用的情况, 建议医生严格把握适应症和禁忌症, 辨证施治, 尽量按照说明书使用。

另外, 1 163 例患者中有 9 例发生药物不良反应 (ADR), 不良反应发生率为 0.77%, 明显高于 IV 期临床研究的 0.285%^[3], 分析其用药特征发现, 除了单次剂量未按体质量校正以外, 其他方面均大体遵从了说明书和专家共识^[11-12]的推荐, 用药前皮试均为阴性, 也无对其他物质的过敏史, 其中 8 例一般不良反应大多为超浓度静滴给药, 主要发生在第 1 剂用药后, 结合其 ADR 出现的时间及临床表现, 属于类过敏反应可能性大^[13]; 1 例严重不良反应可能为细菌内毒素污染导致的输液反应。鉴于本研究中发生 ADR 的样本量绝对数较少, 无法对影响其相关因素进行统计分析, 有待于今后扩大样本量作进一步研究。

4 结论

本研究通过对临床真实环境下心脉隆注射液使用情况的分析, 发现该制剂皮试阳性率、药物不良反应 (ADR) 发生率均明显高于 IV 期临床研究数据, 并且在使用指征、用药方法方面存在一定程度的不规范。鉴于心脉隆注射液较高的过敏风险, 临床医师应严格把握用药指征, 辨证施治, 同时药师应做好医嘱审核工作, 可借助处方前置审核系统^[14-15], 将不合理医嘱在事前进行拦截, 规范药物的使用。鉴于本研究为回顾性研究, 对皮试可疑阳性的判断、药品滴注速度、不良反应的收集方面可能存在一定局限性, 同时对说明书以外的用药方法的安全性和疗效也尚不明确, 有待于未来前瞻性、大样本研究作进一步考察验证。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 心力衰竭合理用药指南 (第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- [3] 梁爱华. 心脉隆注射液致敏性研究试验报告[R]. 2013.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订心脉隆注射液和骨筋丸口服制剂说明书的公告 (2019 年第 69 号) [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/357875.html>.
- [5] 魏红艳, 田宝文, 史春英. 改良皮试法降低心脉隆注射液过敏试验假阳性率的效果分析[J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(6): 83-84.
- [6] 叶时英, 黄水雅. 浅谈影响青霉素皮试结果的相关因素[J]. 天津中医学院学报, 2004, 23(3): 150-151.
- [7] 金海英, 沈爱国, 叶宗敏, 等. 20806 例头孢类药物皮试影响因素的 logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(3): 278-282.
- [8] 符少妹, 陈慧, 陈友红, 等. 影响药物皮试结果因素的探讨[J]. 海南医学, 2010, 21(10): 154-155.
- [9] 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管

- 理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436-438.
- [10] 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局, 国家中医药管理局. 中药注射剂临床使用基本原则[EB/OL]. [2008-12-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333373.html>.
- [11] 吕 蓉, 孟 静, 李庆印. 应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的护理专家共识[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(10): 1189-1193.
- [12] 刘红旭, 朱明军, 毛静远, 等. 规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 280-284.
- [13] 杨艺帆, 谢家骏, 陈 锰, 等. 中药注射剂类过敏反应机制的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1935-1940.
- [14] 王 晶, 顾申勇, 任金妹, 等. 中成药合理应用评价模型的建立[J]. 中成药, 2021, 43(1): 292-294.
- [15] 时 琳, 薛 颖, 吴剑坤. 处方点评软件在医院中成药点评中的应用情况[J]. 中成药, 2020, 42(10): 2817-2819.

退热乳联合推拿对急性上呼吸道感染发热患者的临床疗效

成通明¹, 张琪薇¹, 万力生^{2*}

(1. 广州中医药大学中医儿科, 广东 广州 510000; 2. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518000)

摘要: **目的** 探讨退热乳联合推拿对急性上呼吸道感染发热患者的临床疗效。**方法** 160 例者随机分为对照组和观察组, 每组 80 例, 对照组采用润肤油涂搽于天门、坎宫、太阳、耳后高骨、肺经、六腑、大椎、脊柱表面并进行推拿, 观察组采用退热乳涂搽于上述穴位表面并进行推拿, 疗程 2~3 d。检测整体疗效、体温、退热效果、体温复升率、症状评分、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 开始退热时间、首次降至正常时间、完全退热时间更短 ($P<0.05$), 体温复升率更低 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组体温、症状评分降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 退热乳配合小儿推拿治疗可安全有效地缩短急性上呼吸道感染发热患者退热时间, 减轻临床症状, 促进病情恢复。

关键词: 退热乳; 推拿; 急性上呼吸道感染发热

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)03-1035-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.066

急性上呼吸道感染系小儿临床常见病、多发病, 发病率约占儿科门诊 60% 以上^[1], 以感染引起发热为常见症状, 及时退热对减少高热所致神经损害、降低不良反应及并发症具有重要意义^[2]。中医认为, 急性上呼吸道感染属“外感发热”范畴, 乃外感风热之邪或时疫邪气, 客于卫表, 营卫失和, 正邪相争, 而引发体温急剧上升^[3], 临床退热以物理降温、退热药物降温为主, 并联合抗病毒等对症治疗缓解发热症状^[4], 但易反复发作, 而且频繁口服或注射退热药物会增加胃肠道负担, 影响肝肾功能, 导致腹泻等不良反应的发生。因此, 寻求一种安全有效的退热方法成为亟待解决的课题。深圳市儿童医院应用现代制剂技

术, 以柴胡、荆芥、金银花、薄荷为成分研制出中药凝胶剂——退热乳, 并探讨该制剂联合推拿对急性上呼吸道感染发热患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性随机对照实验原则, 选择 2019 年 4 月至 2019 年 9 月就诊于深圳市儿童医院的 160 例急性上呼吸道感染发热患者, 由同一名医师专人制定和保管有关表格和资料, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 80 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经深圳市儿童医院伦理委员会审核批准。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=80$)

组别	[性别/(男/女)]/例	年龄/岁	病程/h	接诊时体温/℃
观察组	48/32	8.37±2.18	12.82±3.57	38.15±0.18
对照组	44/36	7.83±2.32	13.68±3.74	38.10±0.17

收稿日期: 2020-12-22

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (20173030)

作者简介: 成通明 (1992—), 男, 硕士, 医师, 研究方向为小儿呼吸系统。Tel: 13723760023

* 通信作者: 万力生 (1969—), 男, 博士, 主任中医师, 研究方向为小儿呼吸系统。Tel: 18938690468, E-mail: Chengtongming533@163.com