

基于美国 FAERS 数据库的瑞马唑仑相关药品不良事件信号挖掘[△]

程明霞^{1*}, 姑丽尼格尔·艾尼瓦尔², 曾 睿², 郭泳衫², 赵子敬¹, 谢 菡^{3#}(1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院药理学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学南京鼓楼医院药理学部, 南京 210008; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药理学部, 南京 210008)

中图分类号 R971;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)08-1006-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.023



摘 要 目的: 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘瑞马唑仑的药品不良事件 (ADE) 信号, 促进临床安全用药。方法: 收集 FAERS 数据库中自瑞马唑仑上市至 2024 年 12 月 31 日的瑞马唑仑相关 ADE 报告, 参照《国际医学用语词典》25.1 版的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对 ADE 进行分类和标准化编码, 利用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR) 进行数据挖掘。结果: 共检索到瑞马唑仑相关 ADE 报告 116 例, 其中严重 ADE 报告 108 例, 共挖掘到 12 个 ADE 阳性信号, 涉及 6 种 SOC, 包括血管与淋巴管类疾病, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 心脏器官疾病, 免疫系统疾病, 各类检查, 以及各类神经系统疾病; 信号强度排序靠前的 PT 涉及血管通路闭塞、麻醉延迟恢复、喉痉挛、中枢性肺泡通气不足、呼吸抑制、支气管痉挛、循环虚脱等, 其中血管通路部位闭塞、麻醉延迟恢复、中枢性肺泡通气不足、过敏性休克、循环虚脱、心脏停搏 6 个 PT 未被药品说明书收录。结论: 瑞马唑仑导致的 ADE 包括血管与淋巴管类疾病, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 以及免疫系统疾病等; 除药品说明书记载的不良反应外, 瑞马唑仑还可能引起血管通路部位闭塞、麻醉延迟恢复、中枢性肺泡通气不足、过敏性休克等药品说明书未记载且预后不良的严重 ADE。

关键词 瑞马唑仑; 药品不良事件; 数据挖掘; 报告比值比; 比例报告比

Signal Mining of Remimazolam-Related Adverse Drug Events Based on the U. S. FAERS Database[△]

CHENG Mingxia¹, GULINIGEER Ainiwaer², ZENG Rui², GUO Yongshan², ZHAO Zijiang¹, XIE Han³ (1. Dept. of Pharmacy, Gulou Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China; 3. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine the adverse drug event (ADE) signals of remimazolam based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to promote clinical safe medication. **METHODS:** ADE reports related to remimazolam from the launch time to Dec. 31st, 2024 were collected from the FAERS database, the System Organ Classification (SOC) and Preferred Terms (PT) in the 25.1 edition of the *International Medical Terminology Dictionary* was used as reference to perform classification and standardized code on ADE, the report odds ratio (ROR) and proportion report ratio (PRR) methods in the disproportional imbalance method were used for data mining. **RESULTS:** A total of 116 ADE reports related to remimazolam were retrieved, among which 108 were severe ADE reports. A total of 12 ADE positive signals were mined, involving 6 types of SOC, including vascular and lymphatic diseases, respiratory system, thoracic and mediastinal diseases, cardiac organ diseases, immune system diseases, various examinations and various neurological diseases. The PT with the highest signal strength included vascular access occlusion, delayed recovery from anesthesia, laryngeal spasm, central pulmonary alveolar ventilation insufficiency, respiratory depression, bronchospasm and circulatory collapse, among which 6 PT included vascular access occlusion, delayed recovery from anesthesia, central pulmonary alveolar ventilation insufficiency, allergic shock, circulatory collapse and cardiac arrest were not recorded in the dispensatory. **CONCLUSIONS:** ADE caused by remimazolam include vascular and lymphatic diseases, respiratory system, thoracic and mediastinal diseases, as well as immune system disease. In addition to the adverse drug reactions recorded in the

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 72104105); 江苏省老年医学学会项目 (No. JGS2023ZDYX012)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: cmx320213@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 185759811@qq.com

drug instructions, severe ADE such as vascular access occlusion, delayed recovery from anesthesia, central pulmonary alveolar ventilation insufficiency, allergic shock could be caused by remimazolam, which are not recorded in the drug instructions with poor prognosis.

KEYWORDS Remimazolam; Adverse drug events; Data mining; Report odds ratio; Proportional report ratio

瑞马唑仑作为新型超短效苯二氮草类药物,在咪达唑仑结构里引入了羧酸酯侧链,作用于 γ -氨基丁酸受体,代谢过程独立,起效迅速,恢复也快,不会在体内蓄积,对肝肾功能、血流动力学的不良影响较小^[1]。瑞马唑仑于2020年1月在日本上市,7月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,可大剂量给药用于程序性镇静,也可连续输注用于全身麻醉^[2]。临床研究证实,瑞马唑仑在全身麻醉诱导期与丙泊酚疗效相当^[3];在麻醉维持中可提供同等麻醉深度,但术中低血压发生率显著低于丙泊酚^[4]。瑞马唑仑临床效果显著,但同时也会导致多种不良反应。梳理相关文献发现,瑞马唑仑主要的不良反应涉及循环与呼吸系统,剂量相关性显著,过量使用易导致苏醒延迟。有多项病例报告指出,患者在使用瑞马唑仑进行诱导后,出现了类过敏反应,表现为不同程度的外周血氧饱和度下降、血压降低,甚至发生心搏骤停,经过多次注射肾上腺素并实施生命支持措施后,患者情况才得以好转^[5-10]。由于瑞马唑仑上市时间较短,安全性研究较少且目前报道其易引起致死性不良反应,所以需要临床高度重视。

美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库是一项可免费公开访问、基于自发报告机制的数据库,其主要功能在于广泛收集药品上市后所出现的各类药品不良事件(adverse drug event,ADE)相关信息,进而为开展信号挖掘研究提供丰富的数据基础^[11]。本研究基于FAERS数据库对瑞马唑仑相关ADE进行挖掘分析,以期促进该药在临床的合理应用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以瑞马唑仑英文通用名“Remimazolam”“Remimazolam Besylate”“Remimazolam Tosylate”和商品名“Byfavo”为检索词进行检索,收集FAERS数据库(<https://fis.fda.gov/>)中瑞马唑仑上市(2020年1月)至2024年12月31日(即2020年第1季度至2024年第4季度)相关ADE报告,剔除信息不全、重复作为不良事件的报告,选择以瑞马唑仑作为首要怀疑药物的ADE报告。

1.2 数据处理

依据国际人用药品注册技术协调会编制的《国际医学用语词典》(MedDRA 25.1版)不良事件术语集中的首选术语(PT)以及系统器官分类(SOC),对瑞马唑仑关联的ADE进行描述与分类^[12]。

1.3 信号检测方法

从ADE报告中提取患者性别、年龄、瑞马唑仑使用情况、ADE发生结局等信息,进行描述性统计。采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)挖掘瑞马唑仑相关ADE风险信号^[13]。基于比例失衡测量法四格表和公式计算ROR值、PRR值,见表1—2^[14]。参考既往研究^[15-16],阳性信号判定标准为ADE报告例数 ≥ 3 例、 $ROR \geq 2.0$ 且95%CI下限 >1 、 $PRR \geq 2.0$ 且 χ^2 检验值 $\chi^2 \geq 4$ 。ROR值和PRR值越大,ADE信号越强,目标药品与目标ADE之间关联越强^[17]。依据MedDRA 25.1版给各PT注明SOC,且删除重复PT,

分析后识别药品说明书中未记录的新的不良反应风险信号。

表1 比值失衡测量法四格表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 ROR法、PRR法的方程和筛选标准

算法	方程	筛选标准
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$	$ROR \geq 2.0$
	$ROR \text{ 的 } 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	95%CI 下限 >1
PRR法	$PRR = a(c+d)/(a+b)/c$	$PRR \geq 2.0$
	$\chi^2 = [(ad-bc)^2]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$\chi^2 \geq 4$

2 结果

2.1 瑞马唑仑相关ADE报告的基本情况

共检索到以瑞马唑仑首要怀疑药物的ADE报告116份,其中严重ADE报告108份(占93.10%),死亡事件报告3份(占2.59%);2022年的报告数最多(占30.17%);ADE报告涉及的患者以男性为主(占48.28%),患者年龄多集中在65~85岁(占37.07%);主要报告国家为日本(占42.24%)、中国(占25.89%)、美国(占13.79%)和韩国(占11.21%),见表3。

表3 瑞马唑仑相关ADE报告的基本信息

项目	特征	ADE报告数/份	占ADE总报告数的比例/%
性别	男性	56	48.28
	女性	38	32.76
	不详	22	18.97
年龄段/岁	<18	3	2.59
	18~<65	37	31.90
	65~85	43	37.07
	>85	4	3.45
	不详	29	25.00
	2024年	32	27.59
上报年份	2023年	19	16.38
	2022年	35	30.17
	2021年	24	20.69
	2020年	6	5.17
	2020年	6	5.17
报告国家(前5位)	日本	49	42.24
	中国	30	25.86
	美国	16	13.79
	韩国	13	11.21
	荷兰	3	2.59

2.2 信号挖掘结果

对116份以瑞马唑仑为首要怀疑药物的ADE报告进行分析,经过ROR法和PRR法的检测,筛选出ADE阳性信号12个,涉及107份报告,见表4。由表4可见,ROR法和PRR法检测出来的ADE信号基本一致。瑞马唑仑相关ADE报告的阳性信号以血管通路闭塞、麻醉延迟恢复、喉痉挛、中枢性肺泡通气不足、呼吸抑制、支气管痉挛和循环虚脱为主,其中血管通路闭塞、麻醉延迟恢复、中枢性肺泡通气不足、过敏性休克、循环虚脱和心脏停搏6个PT未被药品说明书收录。筛选出来的瑞马唑仑相关ADE阳性信号共涉及6个SOC,分别为

血管与淋巴管类疾病,免疫系统疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病, 心脏器官疾病,各类检查,以及各类神经系统疾病,见表 5。

表 4 ROR 法与 PRR 法检测出的瑞马唑仑相关 ADE 阳性信号(以 ROR 值由高至低排序)

序号	PT	SOC	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	血管通路部位闭塞 ^a	血管与淋巴管类疾病	11	13 774.93 (7 297.71~26 001.13)	13 173.69 (13 0531.70)
2	麻醉延迟恢复 ^a	各类神经系统疾病	3	376.01 (120.24~1 175.86)	371.54 (1 105.25)
3	喉痉挛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	68.96 (25.67~185.25)	67.88 (263.50)
4	中枢性肺泡通气不足 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	57.14 (18.30~178.43)	56.47 (163.43)
5	呼吸抑制	呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	49.34 (20.35~119.60)	48.38 (231.99)
6	支气管痉挛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	43.10 (19.17~96.89)	42.10 (240.79)
7	循环性虚脱 ^a	血管与淋巴管类疾病	6	38.56 (17.15~86.69)	37.67 (214.25)
8	速发严重过敏反应	免疫系统疾病	11	27.34 (14.94~50.04)	26.20 (266.93)
9	过敏性休克 ^a	免疫系统疾病	15	25.78 (14.43~46.04)	24.60 (272.17)
10	血氧饱和度降低	各类检查	13	9.08 (4.67~17.66)	8.79 (62.40)
11	心脏停搏 ^a	心脏器官疾病	15	6.29 (3.23~12.23)	6.10 (38.59)
12	血压下降	血管与淋巴管类疾病	15	3.82 (1.97~7.44)	3.72 (18.09)

注:“a”表示药品说明书中未记载。

表 5 瑞马唑仑相关 ADE 阳性信号的 SOC 分布(以报告数由高至低排列)

SOC	信号数/个	报告数/份	报告数构成比/%
血管与淋巴管类疾病	3	32	29.91
免疫系统疾病	2	26	24.30
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	18	16.82
心脏器官疾病	1	15	14.02
各类检查	1	13	12.15
各类神经系统疾病	1	3	2.80
合计	12	107	100.00

3 讨论

本研究以 FAERS 数据库 2020 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度的数据为基础,使用 ROR 法和 PRR 法对瑞马唑仑的各种 ADE 信号进行了挖掘与分析。充分利用了 FAERS 数据库,为瑞马唑仑上市后的 ADE 信号提供了新的研究视角。

3.1 ADE 报告基本情况分析

经检索 FAERS 数据库,本研究共收集以瑞马唑仑为首要怀疑药物的 ADE 报告 116 例。报告数量较少,可能与瑞马唑仑上市时间较短有关。ADE 上报以日本为主,可能与瑞马唑仑于 2020 年 1 月在日本首次上市有关^[18]。报告中以严重 ADE 为主,占比高达 93.10%,提示其用药风险较高。2020 年的 ADE 报告最少,可能与刚上市临床使用较少有关;2022 年 ADE 报告最多,可能与临床推广用量提升,同时医务人员风险意识提升有关;2023 年后临床管理逐渐规范化,ADE 报告数量较 2022 年降低;2024 年 ADE 上报也较多,可能与其临床使用范围扩大有关,2024 年的多项研究表明,相较于丙泊酚,瑞马唑仑在老年人群中表现出相似的麻醉效果与更高的安全性^[19-21]。

上报病例多为亚裔病例。Nakai 等^[22]的综述回顾了目前有关瑞马唑仑的严重不良事件(包括低血压、延迟苏醒和二次镇静、过敏反应),结果表明,几乎所有的过敏反应、延迟苏醒和再镇静的病例都是亚裔患者,遗传多态性可能在决定药动力学差异中发挥作用,但大多数的瑞马唑仑研究来自亚洲国家,上报次数多可能是因为在这些地区有大量的使用经验。一项 I 期研究中探讨了维生素 D 受体、细胞色素 P450 3A 和细胞色素 P450 氧化还原酶基因多态性对我国健康志愿者单次静脉注射苯磺酸瑞马唑仑后瑞马唑仑药动学的影响,发现维生素 D 受体中的 rs4516034 和 rs1544410 变体分别对瑞马唑仑无活性羧酸代谢产物 CNS7054 和瑞马唑仑的药动学存在轻微影响^[23]。结合药物基因组学,未来或可建立基于患者遗传背景

的个体化给药模型,实现“一人一策”的精准镇静。

3.2 瑞马唑仑相关 ADE 累及 SOC 的特点

本研究联合应用 ROR 法和 PRR 法,共挖掘出 12 个 ADE 信号,涉及 6 个 SOC,反映出瑞马唑仑导致的 ADE 影响众多器官或系统,提示临床用药过程中需全面性地对各系统状况予以监测,并根据风险特征采取针对性的处置措施。根据瑞马唑仑的药品说明书,十分常见(发生率≥10%)的 ADE 包括血压降低、头晕、步态障碍;常见(1%~10%)的 ADE 包括血胆红素升高、心率降低、尿白细胞阳性等;偶见(0.1%~1%)的 ADE 包括超敏反应、皮疹、血红蛋白降低、麻醉剂气道并发症等。本研究中,瑞马唑仑相关 ADE 涉及的 SOC 包括血管与淋巴管类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,心脏器官疾病,免疫系统疾病,各类检查,以及各类神经系统疾病,与瑞马唑仑药品说明书的描述具有一致性。其中血管与淋巴管类疾病的报告数最多,呼吸系统、胸及纵隔疾病的信号数居第 1 位,显示出上述 2 类 ADE 在临床治疗时频繁出现。

3.3 需重点关注的 ADE 信号分析

本研究中,报告数较多的 PT 为心脏停搏、血压下降、过敏性休克、速发严重过敏反应、血管通路部位闭塞,为重点关注的信号,血管通路部位闭塞、过敏性休克和心脏停搏为药品说明书中未涉及的 PT;此外,新的 PT 还包括麻醉延迟恢复、中枢性肺泡通气不足、循环虚脱。共挖掘出 6 个药品说明书中未记载的风险信号,涉及的 SOC 包括血管与淋巴管类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,心脏器官疾病,免疫系统疾病,以及各类神经系统疾病,均需要重点关注。

其中,血管通路部位闭塞的信号最强,严重的闭塞可能导致组织坏死、感染,甚至威胁生命。血管通路部位闭塞可能与瑞马唑仑血管舒张和心肌抑制作用引起血流动力学不稳定有关。检索 PubMed、中国知网等数据库(截至 2025 年 3 月),尚无瑞马唑仑导致血管通路部位闭塞的报道,因此,无法确定是否与瑞马唑仑存在关联。在药品说明书中,瑞马唑仑最常见的不良反应为血管与淋巴类疾病中的低血压。Song 等^[24]报道,接受血管紧张素轴阻滞治疗的患者使用瑞马唑仑麻醉诱导后低血压发生率达 62.5%,且瑞马唑仑给药后低血压发生率呈剂量依赖性升高。临床应用该药时需动态评估循环状态,若出现血压波动,应结合患者个体情况选择血管活性药物干预。值得注意的是,上报的 11 例涉及血管通路闭塞的病例中,有 9 例未提及患者性别、年龄,有 4 例未提及用途,信息不详尽的报告

会影响研究结果,风险信号不代表药物与 ADE 间存在必然的因果关联,应结合循证医学证据进行综合判断^[25]。但是,新的 ADE 信号可起到预警作用。

新的阳性信号中,血管与淋巴类疾病中还包括循环虚脱,免疫系统疾病中包括过敏性休克,心脏器官疾病中包括心脏停搏。本研究中,报告数较多的 PT 还包括免疫系统疾病中的速发严重过敏反应。Nakai 等^[22]报道了 11 例使用瑞马唑仑后发生过敏反应的案例,所有患者均出现循环衰竭,3 例患者需要心肺复苏,58%的患者观察到呼吸道表现,但仅报告支气管痉挛见于 1 例患者,2 例患者出现喉水肿;且全国报告的所有围手术期全身性过敏反应患者均观察到低血压。Hasushita 等^[26]的报道首次记录了可能由瑞马唑仑引起的过敏性反应导致的心脏骤停案例,基于皮肤试验结果和对患者暴露于全身麻醉中的药物使用情况的回顾,过敏反应很可能是由瑞马唑仑本身引起的,需要进一步研究瑞马唑仑的安全性特征。过敏性休克通过引发严重低血压和多脏器功能障碍,可能增加心脏停搏的风险。瑞马唑仑的临床报告表明,引起过敏反应的原因是药物辅料。然而超敏机制尚不清晰,有文献报道输注速度过快时,辅料右旋糖酐 40 可能触发免疫球蛋白 E 介导的过敏反应^[9]。因此,根据《瑞马唑仑临床应用专家指导意见》,使用瑞马唑仑时,应注意输注速度,一旦过敏,立即按照其治疗原则进行治疗^[27]。

呼吸系统、胸及纵隔疾病中的中枢性肺泡通气不足也未被药品说明书提及,但瑞马唑仑的药品说明书中提及呼吸抑制较为常见,可能的机制是苯二氮草类药物会直接作用于中枢神经系统,当患者脑干,特别是脑桥和延髓处的呼吸中枢受损,自主呼吸功能出现异常,对二氧化碳的敏感性降低,通气反应减弱,致使体内二氧化碳异常积聚,引发高碳酸血症,且常伴有低氧血症,最终抑制呼吸中枢的活动^[28]。Ahmer 等^[19]的研究中,在老年患者胃肠道内镜检查和结肠镜检查中镇静时使用瑞马唑仑,患者的心率、平均动脉压、血压饱和度均有一定程度的下降,影响患者的呼吸系统和循环系统。因此,在实施镇静操作期间,需全程密切监测循环与呼吸功能;同时,气道辅助手段、人工通气设备以及其他各类复苏装置应时刻保持处于随时可用状态。

新的阳性信号还有各类神经系统疾病中的麻醉延迟苏醒。可能的原因是瑞马唑仑主要通过肝脏代谢,经酯酶水解生成无活性的代谢产物。如果患者存在肝脏功能障碍,或者药物代谢酶的活性较低,会减慢瑞马唑仑的代谢速度,导致药物在体内蓄积,血药浓度维持在较高水平,从而延长麻醉作用时间,引起延迟苏醒。另外,瑞马唑仑在不同患者中的药动学和药效学存在个体差异,部分患者可能对瑞马唑仑的敏感性较高,即便以常规剂量使用,仍可能导致麻醉过深或苏醒延迟,这种现象受患者的年龄、性别、遗传背景及基础疾病等因素影响^[29]。因此,在使用瑞马唑仑时要全面评估,充分做好术前准备工作,术中精准计算药物剂量,术后密切监测生命体征,做好呼吸道管理。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性:(1)瑞马唑仑上市时间较短,且 FAERS 数据库为自发上报系统,报告的数量、质量难以控制,可能存在信息缺失与不准确的问题。(2)ROR 法和 PRR 法仅表示瑞马唑仑与 ADE 之间的关联强度,尚无法确定其因果关系。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据,使用 ROR 法与 PRR 法相结合,进行瑞马唑仑相关 ADE 的信号挖掘,结果显示,除

瑞马唑仑药品说明书中已载入的 ADE 外,还挖掘出了血管通路部位闭塞、麻醉延迟恢复、过敏性休克、心脏停搏、循环虚脱和中枢性肺泡通气不足 6 种新的 ADE 风险信号,为填补该镇静药上市初期临床安全数据有限的情况提供了依据,既为修订药品使用指引奠定了数据基础,也为指导临床规范应用该药提供了支持。建议临床在使用瑞马唑仑过程中,应着重留意血管与淋巴管类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,以及免疫系统疾病,并及时予以干预,以保障患者用药安全。

参考文献

[1] 张思童, 王妮, 肖昭扬. 瑞马唑仑在全身麻醉中的应用进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(7): 751-756.

[2] HU Q, LIU X, WEN C, et al. Remimazolam: An updated review of a new sedative and anaesthetic[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 3957-3974.

[3] DOI M, MORITA K, TAKEDA J, et al. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase II b/III trial[J]. J Anesth, 2020, 34(4): 543-553.

[4] YANG L, ZHANG J, XIAO N, et al. Clinical trial comparing remimazolam with propofol during intravenous anesthesia: A prospective randomised clinical trial [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(10): 1544-1550.

[5] HU X W, TANG Y N, FANG X M. Laryngeal edema following remimazolam-induced anaphylaxis: a rare clinical manifestation[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1): 99.

[6] TSURUMI K, TAKAHASHI S, HIRAMOTO Y, et al. Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction [J]. J Anesth, 2021, 35(4): 571-575.

[7] UCHIDA S, TAKEKAWA D, KITAYAMA M, et al. Two cases of circulatory collapse due to suspected remimazolam anaphylaxis[J]. JA Clin Rep, 2022, 8(1): 18.

[8] YAMAOKA M, KURODA K, MATSUMOTO N, et al. Remimazolam anaphylaxis confirmed by serum tryptase elevation and skin test[J]. Anaesth Rep, 2022, 10(1): e12167.

[9] KIM K M, LEE H, BANG J Y, et al. Anaphylaxis following remimazolam administration during induction of anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2022, 129(5): e122-e124.

[10] LEE J, KIM S H. Remimazolam-induced anaphylaxis and cardiovascular collapse: A narrative systematic review of eleven cases[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(6): 971.

[11] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26.

[12] WU L H, INGLE T, LIU Z C, et al. Study of serious adverse drug reactions using FDA-approved drug labeling and MedDRA [J]. BMC Bioinformatics, 2019, 20(S2): 97.

[13] XIANG S C, SHEN R B, XIANG J J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) single and its combination therapy [J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 23(5): 627-636.

[14] WU X, LU X K, WANG Z T, et al. Post-marketing safety concerns with upadacitinib: a disproportionality analysis of the FDA adverse

event reporting system[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(10): 975-984.

[15] 陈世祺,陶婧,杭永付,等. 基于FAERS数据库的吡仑帕奈致药品不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(1): 108-111, 115.

[16] MOORE N, THIESSARD F, BEGAUD B. The history of disproportional

tionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14(4): 285-286.

[17] 李晶,王晓,李宽. 基于美国食品药品监督管理局对艾多沙班及利伐沙班药品不良反应的比较[J]. 社区医学杂志,2024,22(8):263-267.

(下转第 1015 页)

(上接第 1005 页)

例如,使用一种中药注射剂的疗程仅为 1~2 d,则更换为另一种中药注射剂继续治疗。药物使用疗程较短,不仅起不到治疗疾病的目的,还会增加患者的经济负担和引起药物资源浪费。另外,查阅药品说明书发现,大部分中药注射剂的药品说明书中并未提及使用疗程,但均提到不得超疗程使用的注意事项,这也是造成医师使用此类药物疗程参差不齐、仅凭经验用药的原因之一^[12-13]。作为合理用药的重要依据,经药品监督管理部门批准的药品说明书内容应包含药物成分、临床使用和注意事项等详细信息,建议药品生产厂家完善药品说明书,详细记录并明确药品的适应证、用法用量、疗程、药动学等各项使用事项,避免标注“遵医嘱”等含糊字样,以提高用药安全性。

3.5 混合滴注分析

中药注射剂的药品说明书中明确规定该药需单独输注,不得与其他药物混合滴注。由于中药注射剂成分复杂,若与其他药物混合,可能因酸碱度变化而发生理化反应,使药物成分的稳定性降低,这种不当配伍不仅可能影响治疗效果,还可能引发不良反应,增加用药风险^[14-15]。此外,多种药物快速同时输注可使血管壁处于高压刺激状态,加重对血管壁的损伤,引起不良反应^[16]。在该院所抽取的病历中发现中药注射剂(丹红注射液、冠心宁注射液、注射用血栓通等)与胰岛素、氯化钾注射液等药物混合滴注现象较多,以上均应视为不合理用药。中药注射剂不应与其他药物相容,应尽可能单独使用。

3.6 联合用药分析

对于病历中联合应用作用机制相同或相近药物的现象,应被点评为联合用药不适宜。所抽取的病历中,出现上述问题类型的病历数较多,主要集中在活血化瘀类药物,如香丹注射液联合舒血宁注射液、注射用红花黄色素联合苦碟子注射液、银杏叶注射液联合苦碟子注射液等,甚至有个别病历中出现 3 种活血化瘀类中药注射剂同时应用的情况。经分析发现,上述联合用药主要来自老年心脑血管疾病患者。但考虑到老年患者大多合并基础疾病,部分肝肾功能较差,且中药注射剂成分复杂,联合用药会增加其机体代谢负担和用药风险,因此,应谨慎用药,尽量避免联合用药,以降低不良反应的发生风险^[17-18]。

综上所述,该院中药注射剂的应用较为广泛,自 2022 年以来,随着医院专项整治管控工作持续推进,同时临床药师不断加强干预与管理,中药注射剂的品种数和使用金额逐渐缩减,减轻了患者的经济负担。另外,通过抽取 2022—2024 年的病历进行评价分析,发现中药注射剂不合理使用率亦逐年降低,说明该项工作取得了显著性进展,但仍存在较多的不合理用药现象。笔者认为,医疗机构仍需提高重视,加强用药监管,临床药师也应充分参与临床用药指导作用,同时利用医院信息审方系统的拦截功能,对违反药品说明书相关规定的不合理用药现象发出警示并进行有效干预,进一步规范用药,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2023 年)[EB/OL]. (2024-03-26) [2025-01-18]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中药成方制剂卷[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 423-672.
- [3] 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知[EB/OL]. (2010-06-30) [2025-01-18]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [4] 金锐, 张冰. 中成药处方点评的理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 391-414.
- [5] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 北京地区基层医疗机构中成药处方点评共识报告(2018 版)[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1877-1887, 1892.
- [6] 谢雁鸣, 黎明全, 张允岭, 等. 中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2930-2932.
- [7] 付常宽, 刘焜, 王连心, 等. 中药注射剂临床应用药物警戒指南[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4279-4284.
- [8] 孙世光. 中药注射剂临床使用合理性及安全性再评价体系构建[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1411-1414.
- [9] HUANG R, CAI Y X, YANG L H, et al. Safety of traditional Chinese medicine injection based on spontaneous reporting system from 2014 to 2019 in Hubei Province, China[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8875.
- [10] 王焱, 范丽萍, 宋菊, 等. 74 例中药注射剂不良反应报告分析与探讨[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4347-4351.
- [11] 李田军. 中药注射剂不良反应报告分析与危险因素评估[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2250-2253.
- [12] 周歧骥, 吴美怡, 刘承统. 中药注射剂药品说明书标注不规范所致不合理用药调查分析[J]. 中国药业, 2020, 29(20): 26-29.
- [13] 陈诗琪, 郑蕊, 李幼平, 等. 中药注射剂临床应用存在问题及说明书的相关思考与建议[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(10): 1718-1722.
- [14] 叶丽琴. 中药注射剂临床配伍不合理应用情况分析[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(16): 46-48.
- [15] 高爱梅, 柯尊平, 熊先明. 常用中药注射剂输液的配伍稳定性[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(11): 522-524.
- [16] ZOU F, DU Q, ZHANG Y, et al. Pseudo-allergic reactions induced by Chinese medicine injections: a review[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 149.
- [17] 郑海岚, 陈佳, 楼伟建. 163 例老年患者药品不良反应调查[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(5): 308-311.
- [18] 卢明. 中药注射液不良反应及避免措施探讨[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 129-130.

(收稿日期:2025-01-20 修回日期:2025-04-16)