

636 例中药注射剂不良反应报告分析*

莫姿丽^① 林燕^② 黄诺嘉^①

摘要 目的:了解汕头市中药注射剂不良反应(ADR)的发生情况,分析 ADR 发生的因素,特点,为临床合理使用中药注射剂提供参考。**方法:**对汕头市药品不良反应监测中心收集的 2006~2011 年 636 例中药注射剂 ADR 进行统计分析。**结果:**636 例中药注射剂 ADR 以一般反应为主(92.46%),临床表现主要为皮疹、寒战、发热等过敏性反应,大部分 ADR 对原患疾病无明显影响,预后较好;发生 ADR 药品广泛,涉及 51 种药物。**结论:**中药注射剂 ADR 的临床表现多样,治疗及时预后较好,使用不规范可能是中药注射剂不良反应发生的原因之一,应加强中药注射剂临床使用监测,开展中药注射剂上市后再评价工作,进一步完善药品说明书,促进临床合理用药。

关键词 中药注射剂;药品不良反应;药品不良反应报告;合理用药

中图分类号:R283.61 文献标识码:A 文章编号:1006-0698(2012)09-0434-04

Analysis of 636 Cases of Adverse Reaction Reports of Traditional Chinese Medicine Injection

Mo Zili¹, Lin Yan², Huang Nuojia¹

1. Shantou Institute for Drug Control, Shantou 515041, Guangdong, China; 2. The first hospital of Shantou University

ABSTRACT Objective: To understand the adverse drug reaction (ADR) of traditional Chinese medicine (TCM) injections in Shantou City, the factors, characteristics and rules that lead to ADR were studied and useful information was provided for the rational use of TCM injections. **Methods:** Statistical analysis was performed to the 636 cases of TCM injections ADR reports that collected from 2006 to 2011 by the center of ADR. **Results:** Four hundred and two cases (92.46%) out of the 636 TCM injections ADR reports were general responses with clinical manifestations of anaphylaxis including tetter, chill, fever and so on. Most of ADR have no obvious effect to the original illness. In this study, 51 kinds of TCM injections showed ADR. **Conclusion:** The clinical manifestations of TCM injections ADR were various. If receiving treatment in time, ADR can be charmed off. One of the major reasons for ADR may be nonstandard use of TCM injection. To avoid ADR and promote the clinical rational use of TCM injection, monitoring of the clinical use and the reevaluation of TCM injections should be performed and the user menu should be further completed.

KEY WORDS Traditional Chinese medicine injection; Adverse drug reaction; ADR report; Rational drug use

随着我国卫生医疗水平的提高和中医药事业的发展,中药注射剂应用日益广泛,而其相关不良反应的报道亦逐年增多。本文通过对 636 例中药注射剂不良反应报告(ADR)数据进行统计分析,目的在于评估其发生的特点与预后,以期为临床合理使用中药注射剂提供参考。

1 资料与方法

通过“广东省药品不良反应网络管理平台”数据库,对汕头市各医疗机构在 2006~2011 年间上报的 9 319 例药品不良反应报告进行回顾性分析。从 9 319 例 ADR 中筛选关联性评价为可能以上的中药注射剂 ADR 636 例(6.82%),运用 Excel 软件,统计患者年龄、性别、ADR 病史,ADR 涉及系统及临床表

现、类型与转归,发生 ADR 的药品信息等内容进行分析。

2 结果

2.1 中药注射剂 ADR 关联性分析

2006~2011 年 9 319 例 ADR 中,中药注射剂引起的 ADR 共 648 例。按卫生部新颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》评价标准,以广东省药品不良反应监测中心的评价作为结果,648 例中药注射剂 ADR 中,肯定 105 例(16.5%),很可能 278 例(42.9%),可能 253 例(39.0%),可能无关 12 例(1.9%)。剔除可能无关 12 例,以 636 例进行统计分析。

2.2 年龄、性别与既往过敏史情况

636 例中药注射剂 ADR 中,既往药品不良反应史:有 33 例(5.19%),无 482 例(75.79%),不详 121 例(19.03%)。男 360 例,女 276 例,60 岁以上

* 基金项目:汕头市科技局资助科研项目(编号:E200900174)

①汕头市药品检验所(广东汕头 515041);②汕头大学第一附属医院。

患者构成比较高(37.89%)。年龄与性别分布详细情况见表1。

表1 ADR患者的性别、年龄分布

年龄段(岁)	例数(n)			构成比(%)
	男	女	总数	
0~9	31	15	46	7.23
10~19	20	20	40	6.30
20~29	24	19	43	6.76
30~39	27	22	49	7.70
40~49	57	42	99	15.57
50~59	65	53	118	18.55
60~69	82	58	140	22.01
>70	54	47	101	15.88
合计	360	276	636	100.00

2.3 ADR涉及系统及临床表现

根据《WHO药品不良反应术语集》^[1]中规定的ADR累及系统器官进行统计,636例ADRs报告涉及多个系统,表现多样化,见表2。

表2 ADR累及的系统(器官)及主要临床表现

ADR累及系统-器官	ADR临床表现	例数(n)	构成比(%)
皮肤及其附件损害	斑丘疹,瘙痒,皮疹,红斑疹,荨麻疹,皮肤红肿,皮炎,多汗	284	44.03
全身性损害	过敏性休克,过敏样反应,无力,发热,头痛,高热,不适,寒战,畏寒	171	26.51
消化系统损害	恶心,呕吐,腹胀,腹痛,腹泻	63	9.77
循环系统损害	心悸,心动过速,血压升高,低血压,苍白,水肿,末梢水肿,静脉炎,过敏性紫癜,高血糖	51	7.91
神经系统损害	昏迷,意识模糊,头晕,头痛,语言障碍,抽搐,麻痹,局部麻木,烦躁	37	5.74
免疫系统损害	白细胞减少,过敏反应,输液反应,药物热	11	1.71
呼吸系统损害	呼吸困难,胸闷,喉水肿,咳嗽,咽喉梗阻,气促	11	1.71
其他	视觉异常,唇炎,牙龈炎,注射部位疼痛	17	2.64
合计		645	100.00

注:由于有些ADR临床表现涉及多个系统,故ADR统计例次多于总的例数。

2.4 ADR类型与转归

以一般/新的一般ADR为主(588例),其中一般的319例(50.16%),新的一般269例(42.30%),严重/新的严重的48例(7.54%)。病例预后情况:好转286例(44.97%),治愈350例(55.03%),无死亡病例。对原患疾病有影响19例,分别为病程延长12例,病情加重7例,其余为不明显617例(74.2%)。

2.5 药品情况

涉中药注射剂共51种,其中前10名为双黄连(62例)、参麦(54例)、参芪扶正(50例)、香丹(48例)、生脉(34例)、喜炎平(32例)、灯盏花素(26

例)、清开灵(25例)、丹参(25例)、血栓通(23例)。

2.6 严重病例报告情况

48例新的严重/严重ADR涉及23种中药注射剂,临床表现最严重是过敏性休克(14例),发生时间多在5~30min内,见表3;根据中药注射剂说明书并结合文献^[2]进行审核,分析存在的不合理用药情况,见表4。

表3 新的严重的ADR病例临床症状与发生时间

药品名称	例数	ADR临床表现(例数)	发生时间
骨瓜提取物	10	过敏性休克(3)呼吸困难(2)麻痹无力(2)高热(1)气促,紫绀(1)喉水肿(1)	1~90min
生脉	9	过敏性休克(2)呼吸困难(3)高热(4)	5~60min
香丹	7	过敏性休克(1)高热(4)发绀,气促(1)乏力,血压升高(1)	5~30min
参麦	7	意识模糊(1)呼吸困难(4)高热(1)寒战,血压升高(1)	1~30min
清开灵	5	过敏性休克(2)呼吸困难(1)紫绀,高血压(1)高热(1)	5~60min
血栓通	5	过敏性休克(1)呼吸困难(2)高热(1)严重皮疹(1)	10min~48h
丹参	5	过敏性休克(2)高热(3)	5~30min
复方骨肽	5	过敏性休克(1)呼吸困难(3)胸闷,血压下降(1)	10~60min
鹿瓜多肽	4	过敏性休克(1)喉水肿(1)呼吸困难(1)血压下降(1)	10~60min
参芪扶正	3	呼吸困难(1)高热(1)心动过速(1)	20~30min
苦碟子	2	喉水肿(1)麻痹(1)	10~20min
喜炎平	2	高热(2)	15~30min
丹参川芎嗪	2	呼吸困难、高热(1)紫绀(1)	10~20min
灯盏花素	4	过敏性休克(1)高热(3)	2~10min
参芎葡萄糖	2	高热(1)喉水肿(1)	5min~4h
红花黄色素	1	呼吸困难(1)	15min
丹香冠心	1	呼吸困难(1)	5min
复方苦参	1	高热(1)	15min
刺五加	1	高热(1)	4h
复方丹参	1	气促,高热(1)	30min
银杏叶	1	喉水肿(1)	10min
薄芝糖肽	1	呼吸困难、紫绀、高热(1)	20min
艾迪	1	呼吸困难(1)	10min
合计	78		1min~48h

注:因存在联合使用中药注射液情况,故药品统计数量多于ADR报表例数。

3 讨论

3.1 年龄、性别与既往过敏性史与发生ADR关系

636份中药注射剂ADR男性比例高于女性(1.3:1),这与整体药品ADR的相关报道一致^[3]。

表 4 新的严重的病例报告用药情况分析

不合理用药表现	例数	所涉药物(例数,情况)	构成比(%)
超剂量用药	18	血栓通(1,10ml)丹参(3,20ml)喜炎平(1,6ml)灯盏花素(2,30mg)丹香冠心(1,幼儿10ml)复方苦参(1,20ml)醒脑静(1,30ml)清开灵(3,30ml)香丹(3,初生儿5ml)血栓通(2,6ml)	37.50
溶媒不当	12	骨瓜提取物+5%葡萄糖100ml(1)灯盏花素+5%葡萄糖250ml(4)生脉+0.9%氯化钠(2)清开灵+5%葡萄糖(1)香丹+0.9%氯化钠(2)血栓通+0.9%氯化钠(2)	25.00
超适应症	12	醒脑静(1,急性扁桃体炎)血必净(1,中毒)薄芝糖肽(1,增强免疫)丹参川芎嗪(1,肺炎)红花黄色素(1,耳聋)生脉+丹参(1,外伤)香丹(3,大脑发育不良)参麦(2,外伤;1,脑梗死)	25.00
混合用药	11	银杏叶+骨肽+苦碟子(1)生脉+复方骨肽(2)生脉+丹参(3)生脉+黄芪(1)鹿瓜多肽+丹红(1)清开灵+胰岛素(1)香丹+生脉(2)	22.92
联合用药	9	骨瓜提取物+疏血通+小牛血去蛋白提取物(2)骨瓜提取物+红花(1)灯盏花素+复方骨肽+头孢呋辛钠(1)生脉+维生素C+肌苷+氯化钾(1)鹿瓜多肽+丙氨酰谷氨酰胺(1)清开灵+头孢曲松+利巴韦林(1)香丹+右旋糖酐40(1)参麦+单硝酸异山梨酯(1)	
合计	62		85.42

注:因存在联合使用中药注射液情况,故药品统计数量多于 ADRs 报表例数。

60 岁以上的中老年人构成比较高(49.69%),与老年人多患心脑血管疾病,使用相关中药注射剂频率较高有关,加上老年人机体功能衰退,伴有多系统疾病,抵抗力、机体耐受力及脏器功能下降,对药物代谢能力降低,故易发生中毒和过敏反应^[4]。既往 ADR 史与发生 ADR 无明显关系。

3.2 涉及多系统和临床表现多样性

中药注射剂 ADR 常累及多系统、多器官,主要表现为皮疹、寒战与发热状,而且多为一般反应为主,可能由于这些症状易被医疗人员和患者观察和鉴别,因而报告较多、及时且预后较好^[5]。其中新的一般 ADR 比例较大(42.30%),原因可能为以下两点:①确实出现新的不良反应,说明书上未记载;②说明书不规范,其“不良反应”和“禁忌”方面不全甚至空白。宜通过开展中药注射剂上市后再评价工作,收集更多临床资料,及时修订,更好地为临床用药安全提供依据。

3.3 中药注射剂发生不良反应的广泛性

发生 ADR 的中药注射液有 51 个品种,具有一定广泛性,其中前 5 位占 40.05%,可能与这些品种在临床上的广泛使用有关^[6],中药注射剂主要应用

在心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染等方面,如双黄连、参麦、参芪扶正注射液等,发生严重 ADR 的品种也均在此列中,故在使用该类药品时应加强观察,做好救治不良反应准备工作。

3.4 发生严重 ADR 时间的不确定性与预后

中药注射剂发生严重不良反应时间具有不确定性,从表 3 可见,最快在 1 min 内即出现呼吸困难症状,最迟的在 48 h 和后出现严重皮疹,和刘翎等^[7]报道一致,大多发生在前 30 min,经对症救治均能治愈或好转,但也存在危险因素,其中有 7 例使病情加重,12 例使病程延长。故使用中药注射剂应加强观察患者面色与呼吸状况(特别是前 30 min),嘱咐患者及时报告不适,一旦发生不良反应要立即停药并采取积极处理措施。

3.5 不合理应用中药注射剂是引发 ADR 的原因之一

从表 4 可见,发生严重 ADR 的病例中,共有 41 例存在明显不合理用药情况,实为 ADE,其中混合用药与溶媒不当病例占严重病例的近一半,可见不合理用药,特别是混合用药与溶媒选择不当是引发严重 ADE 的因素之一。在临床使用中,若混合用药或溶媒选择不当后常会引起药品 pH 改变,或发生氧化、聚合等化学反应而形成不溶性微粒,因而变态反应的发生概率很高,严重的可引发过敏性休克甚至死亡^[8],曹学东等^[9]报道复方丹参注射液在超纯水和 10% 葡萄糖注射液中 pH 显著变化,>5 μm 不溶性微粒数显著增加。也有数据显示,临床上约 80% 中药制剂是由西医医生开出^[10],西医医生是否具备中医辨证治疗并合理使用中药注射剂的能力无法得到有效的保证与约束。故中药注射剂的使用应遵循中医理论,辨证施药,严格按照药品说明书规定的功能主治、推荐剂量、调配要求、疗程使用;严禁与其他药品混合配伍使用,慎重选择联合用药,如需联用,必须在两液之间用白液间隔开^[11]。由于报告均未记录滴速信息,而且许多中药注射剂的说明书未作滴速要求,故无法作滴速分析。

3.6 加强中药注射剂上市后再评价

我国早期研发的中药注射剂大多没有经过严格的临床试验和上市前评价,依赖于传统中医药理论的解释作用机制,而临床应用却大多在西医范畴,有关资料既没有中医的辩证论治的阐述,又没有科学说明机制,不能满足指导医生临床用药的需要^[11]。但开展不良反应监测工作只是被动收集医院上报的信息,存在漏报瞒报现象,且无法分析不良反应发生

率。为了进一步提高中药注射剂安全性,在全国范围内开展中药注射剂安全性再评价工作已是迫在眉睫^[12]。药品生产企业应着力于药品上市后再评价研究,进一步提高药品说明书的指导作用,完善说明书的注意事项、药物相互作用等信息。因此建议推进中药注射剂上市后再评价工作,以保证中药注射剂的安全和有效。

参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应中心. WHO 药品不良反应术语集 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2003. 103-172
- 2 刘丽萍. 注射用药临床应用与配伍 [M]. 北京:人民军医出版社,2011. 466-518
- 3 莫姿丽,黄诺嘉. 2007年汕头市1104例药品不良反应报告分析[J]. 今日药学,2008,18(4):43-45
- 4 包谷. 中药注射剂不良反应的特点、成因及预防措施[J]. 药事组织,2009,18(14):57
- 5 汤启勋. 复方丹参注射液临床应用不良反应观察[J]. 中国中药杂志,2005,24(1):57
- 6 高颖,郭鹏,张静泽. 中药注射剂的研究进展[J]. 武警医学院学报,2009,18(3):250
- 7 刘翎,臧熙,白玉国,等. 124例中药制剂不良反应报告与分析[J]. 中国中药杂志,2006,31(22):1907
- 8 杨卫星,胡律江,郭慧玲. 中药注射剂研究现状与临床常见配伍不合理性分析[J]. 实用中西医结合临床,2009,9(2):92-94
- 9 曹学东,李晓霞,李巧. 9种中药注射剂不溶性微粒观察[J]. 中医药研究,2004,11(5):55
- 10 王莉英,邹秋亚,郑静. 164例中药制剂不良反应报告分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(10):786
- 11 毛春,宣利江. 中药注射剂的现状及安全性分析[J]. 中国药师,2009,12(1):51-53
- 12 颜敏,吴晔,王兰明,等. 药品上市后再评价工作的现状与思考 [J]. 中国医药情报,2001,7(6):19-24

(2012-03-20 收稿 2012-06-07 修回)

[通讯作者]莫姿丽, Tel:0754-88391242, E-mail: mozili_china@126.com