

中药注射剂安全性问题文献研究

杨洪军*, 于振兰*(德州市中医院药剂科, 山东德州 253000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1489-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.14

摘要 目的:为中药注射剂临床合理应用提供参考。方法:通过中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据知识服务平台、PubMed 文献数据库,检索国家食品药品监督管理总局(CFDA)ADR 监测 2014 年度报告数量排名前 10 位的中药注射剂近 30 年的文献全文报道。采用文献回顾性研究,分析中药注射剂药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)案例。结合上市后药物再评价安全性及合理性研究,评价其临床用药安全问题。结果:共检索到文献 2 013 篇,纳入 1 354 篇。中药注射剂 ADR 常累及多器官/系统,其中尤以心血管系统、呼吸系统、皮肤及附件居多;引发 ADR/ADE 的主要以理血类功效的中药注射剂居多;临床表现以过敏反应最多,其中严重的 ADR 主要表现为过敏性休克。引发 ADR/ADE 的 10 种中药注射剂的原发病、溶剂、给药浓度合理率及配伍应用情况与说明书一致性普遍偏低,其中,原发病符合率为 78.30%,溶剂种类一致率为 77.94%,给药浓度一致率为 74.64%,81.73%为单独配伍。结论:中药注射剂 ADR/ADE 较为严重,亟需从安全性及合理性方面完善其上市后再评价方案。

关键词 中药注射剂;不良反应;文献;安全用药;用药评价

Literature Study on the Security of TCM Injection

YANG Hongjun, YU Zhenlan(Dept. of Pharmacy, Dezhou Hospital of TCM, Shandong Dezhou 253000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of TCM injection in the clinic. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database and PubMed database, literatures about top 10 TCM injections in the list of report number stated in 2014 CFDA ADR monitoring report were researched in recent 30 years. By literature retrospective study, ADR/ADE induced by TCM injection were analyzed. Combining with post-marketing drug safety re-evaluation and rationality study, the security of clinical use of TCM injection was evaluated. RESULTS: A total of 2013 literatures were retrieved, 1354 were. Most organs or systems were involved in ADR, especially cardiovascular system, respiratory system, skin and its appendants. Allergic reaction was main clinical manifestation, among which sever ADR was allergic shock. Ten ADR/ADE-inducing TCM injections had the lower consistency with instructions in the original diseases, solvent, dosage concentration and compatibility application. Consistency rate of orig-

性应普遍适用于受过教育或教育程度较低个体;明确药物服用时间(如“空腹”“饭前 0.5 h”“饭后 0.5 h”“餐时、餐前或餐后 2 h”“睡前”“晨服”等)。(4)逐步完善 OTC 药品安全性、有效性、经济性以及药物临床再评价体系^[12]:对上市 OTC 药品进行质量跟踪、ADR 监测、临床疗效评价等。

总之,医院药师有责任积极参与社区的健康教育,进行 OTC 药治疗应用和药源性疾病预防的教育和咨询,运用互联网等各种宣传媒介进行 OTC 药的宣传教育,提高公众对 OTC 药的用药安全意识。

参考文献

- [1] 信明慧,胡天佑.非处方药的 DTC 营销模式浅谈[J].中国药业,2006,15(13):14.
- [2] 张玉梅,刘会平,郭辰阳,等.对正确应用非处方药的分析[J].中国执业药师,2008,11(4):27-29.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家药品不良反应监测中心.药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2005-09-01.

* 副主任药师。研究方向:中药学。电话:0534-2725018。E-mail: yanghongjun64@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:中药学。电话:0534-2725042。E-mail: zhenlany@163.com

- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2015:11-14.
- [5] 都军平.抗感冒药的不良反应与合理应用建议[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(59):115-116.
- [6] 吴兵.OTC 类抗感冒药物的合理使用分析[J].医学信息,2014,27(5):504.
- [7] 杨月明,田春华,魏晶,等.儿童退热类化学药安全性问题的相关研究[J].中国药物警戒,2014,11(9):554-556.
- [8] 徐瑞琴,冯喜英,汪海燕.患者应用头孢类药物不良反应与其过敏史相关性的调查[J].临床医学,2009,29(4):119-120.
- [9] 王彤春,杜文民,王宏敏,等.非离子型含碘造影剂不良反应 Logistic 回归分析[J].药物流行病学杂志,2008,17(3):167-169.
- [10] 熊芬,苏芬丽,孙旭,等.某院 2014 年在用药品说明书与非处方药说明书范本对比分析[J].中国药房,2015,26(28):4024-4026.
- [11] 汤韧,王晓燕,杨悦.欧美非处方药药品说明书可读性测试简介及启示[J].中国药物警戒,2013,10(8):464-467.
- [12] 夏东胜.中国非处方药物评价体系及展望[J].中国药学杂志,2014,49(8):697-701.

(收稿日期:2016-08-27 修回日期:2016-12-21)

(编辑:晏妮)

inal diseases, solvent and dosage concentration was 78.30%, 77.94% and 74.64%; 81.73% of them were used individually. CONCLUSIONS: ADR/ADE induced by TCM injection is serious. It is urgent to improve post-marketing reevaluation scheme from the aspects of safety and rationality.

KEYWORDS TCM injections; ADR; Literature; Safe medication; Evaluation of drug use

中药注射剂指中药饮片在提取纯化后,制成的可注入机体的溶液、乳状液及临用前配制为溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂^[1]。其临床给药途径主要包括静脉滴注、静脉注射、肌肉注射等。在传统中医药理论指导下,临床主要应用于治疗心脑血管疾病、肿瘤、细菌及病毒感染等。中药注射剂具有起效快、作用迅速的特点,亦可用于急救。在疗效肯定、使用量增加的同时,由于其复杂的化学成分及生产流程等因素的影响,相关药害事件接连涌现。中药注射剂的安全问题已受到各界广泛关注,药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)报告数量居高不下^[2-3]。本研究通过对国内ADR发生较为严重的10种中药注射剂临床应用中引起的安全问题进行相关文献检索、筛查、整理及分析,以期对中药注射剂ADR/ADE的特点及规律进行分析,并对其临床合理性与安全性再评价进行探讨,从而为其临床安全合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索对象为国家食品药品监督管理局(CFDA)ADR监测2014年度报告数量排名前10位的中药注射剂。包括清开灵注射剂、双黄连注射剂、生脉注射剂、参麦注射剂、血栓通注射剂、舒血宁注射剂、血塞通注射剂、丹参注射剂、香丹注射剂和痰热清注射剂^[4]。通过系统检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普期刊库(VIP)、万方数据知识服务平台、PubMed文献数据库近30年的文献的全文报道^[5],收集并整理上述10种中药注射剂ADR/ADE的临床病例。全文检索词包括:某某注射剂(液)+不良反应/不良事件/ADR/ADE/导致/诱导/引起/致/例,以及注射剂英文名称+ADR/ADE/cause/induce。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:药物使用情况为注射剂单独使用或与其他药物联用,包括肌肉注射或静脉滴注。报告类型包括ADR报告、ADE报告、临床研究文献以及ADR/ADE个案报道等。排除标准:重复报道病例、ADR报道不明以及群案报道的文献资料。

1.3 研究方法

采用文献回顾性研究方法,并借助数理统计法,对相关文献报道中收集到的ADR资料进行系统整理并分类录入相关信息,采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。分类信息包含注射剂名称、文献发表时间、ADR例数、累及器官/系统、临床表现、给药方式、患者基本信息(性别、年龄、原发疾病、既往过敏史)等。

对中药注射剂药品说明书一致性进行评价。结合药品说明书以及《中药注射剂临床使用基本原则》等指

导文件,建立中药注射剂说明书一致性评价标准^[6]。鉴于本研究主要涉及中药注射剂临床应用导致安全问题的个案报道,大部分中药注射剂的给药时间及给药次数并不能准确体现,故本次评价指标主要包括原发病、溶剂种类、给药浓度和配伍4项指标,详见表1。

表1 中药注射剂说明书一致性评价标准

Tab 1 Evaluation criterion of consistency evaluation on instructions of TCM injections

合理性及安全性	评价标准
是	原发病、溶剂种类、给药浓度与说明书一致,单独应用
否	原发病、溶剂种类、给药浓度与说明书不一致,混合配伍

2 结果

2.1 基本情况

共检索到相关文献2 013篇,共计2 512个案例。按照纳入与排除标准,实际纳入文献1 354篇,共1 396个案例。其中,男性721例(占51.6%),女性659例(占47.2%),性别不详16例(占1.15%);年龄分布为30 d~85岁。本文所检索的10种中药注射剂中,5种为理血剂,2种为清热剂,2种为补益剂,1种为解表剂。

2.2 ADR转归情况

大部分患者经停药或对症治疗后可自愈或症状缓解,预后良好者所占比例为88.32%,死亡者占2.29%,不可恢复性损伤者占9.03%,详见表2。

表2 中药注射剂ADR转归情况分布

Tab 2 Distribution of ADR outcome of TCM injections

转归情况	例数	构成比, %
自愈	591	42.34
治愈	642	45.99
后遗症	126	9.03
死亡	32	2.29
不详	5	0.36
合计	1 396	100

2.3 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

中药注射剂临床应用中发生的ADR/ADE常累及多器官/系统,其中尤以心血管系统、呼吸系统和皮肤及附件居多,详见表3。

2.4 中药注射剂临床应用与药品说明书一致性结果

本文所收集整理的中药注射剂案例中,药物临床混合配伍应用均未有明确的“十八反”或“十九畏”配伍禁忌的出现。ADR报告中涉及的10种中药注射剂临床应用与说明书一致性普遍偏低,其中,原发病符合率为78.30%,溶剂种类一致率为77.94%,给药浓度一致率为74.64%,81.73%为单独配伍。其中,原发病一致率以血塞通注射剂和香丹注射剂偏低,溶剂合理率以双黄连注

表3 中药注射剂ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved and clinical manifestation of ADR induced by TCM injections

注射剂品种	分类	例数	累及器官/系统	临床表现
清开灵注射剂	清热剂	351	呼吸系统、皮肤及附件、循环系统、消化系统	过敏性休克,喉头水肿,呼吸困难,腹泻,恶心、呕吐,心悸胸闷、气促,药物热,静脉炎
参麦注射剂	补益剂	200	过敏性休克、皮肤及附件、消化系统、心血管系统、神经系统	心慌、胸闷、呼吸困难、大汗淋漓、口唇紫绀、血压下降、心率加快、丧失意识、心跳及呼吸停止,皮肤瘙痒、红色斑丘疹、阵发性腹痛、恶心、呕吐,心悸、腰背痛、面色潮红、烦躁不安、心跳过快、癫痫发作
双黄连注射剂	清热剂	172	皮肤及附件、全身性损害、循环系统	面色潮红、紫绀、苍白、心悸、过敏性休克、皮疹瘙痒、斑丘疹、荨麻疹,高热、寒战、胸痛不适,呼吸困难、喉头水肿,角膜炎
血塞通注射剂	理血剂	157	过敏反应、全身性损害、皮肤及附件、神经系统、消化系统、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统	过敏性休克,发热、寒战、瘙痒、发绀,皮疹、荨麻疹、药疹,头痛、头晕、抽搐,腹痛、恶心、呕吐,呼吸急促、气短促、心悸、胸闷、心律加快,小便困难,血尿
舒血宁注射剂	理血剂	135	呼吸系统、皮肤及附件、心血管系统、循环系统、消化系统、全身性损害、神经系统	呼吸困难、哮喘、咳嗽、声音嘶哑,皮肤瘙痒、皮疹、心慌、心悸、胸闷、水肿、恶心、呕吐、腹泻、腹痛,寒战、发热、发抖,头痛、头晕、烦躁不安
血栓通注射剂	理血剂	107	皮肤及附件、过敏性休克、运动系统、呼吸系统、消化系统、神经系统	皮肤红肿、皮疹瘙痒、剥脱性皮炎、眼结膜充血,胸闷气短、血压下降,肌肉关节疼痛、双手抽搐,哮喘发作,肝功能异常,小腹疼痛
丹参注射剂	理血剂	82	皮肤及附件、全身性损害、神经系统、消化系统、循环系统、生殖系统、泌尿系统	皮疹、丘疹、荨麻疹、皮炎、过敏性休克,头痛、头晕、寒战、高热、腹痛、腹泻、恶心、呕吐,心悸、血压升高
香丹注射剂	理血剂	77	过敏反应、皮肤及附件、神经系统、消化系统、循环系统	过敏性休克、胸闷气急、头晕头痛、心悸、呼吸困难、血压下降、口唇紫绀,皮疹瘙痒、固定性大疱,全身抽搐、口唇指尖麻木、嗜睡
生脉注射剂	补益剂	66	全身性损害、皮肤及附件、消化系统、心血管系统	过敏性休克、过敏样反应、发热、寒战,皮疹瘙痒、荨麻疹,恶心、呕吐、腹泻、口干,高血压、心力衰竭
痰热清注射剂	解表剂	49	皮肤及附件、全身性损害、循环系统、中枢神经系统	皮疹瘙痒、红斑、丘疹、多形性红斑、皮肤潮红、荨麻疹,过敏性休克、寒战、发热、多汗、四肢发凉,血压下降、心悸、房颤、心律失常、胸闷、头晕、全身无力、神志不清、双硫仑样反应

射剂、生脉注射液和香丹注射剂偏低,给药浓度一致率以香丹注射剂和生脉注射剂偏低;丹参注射剂常混一致率应用;综合评价一致率以香丹注射剂和生脉注射剂较低,详见表4。

表4 中药注射剂说明书一致性评价结果(率,%)

Tab 4 Consistency evaluation result of instruction of TCM injection (rate,%)

药品名称	符合原发病	溶剂种类一致	给药浓度一致	单独应用	综合评价
清开灵注射剂	80.63	85.75	78.63	73.22	79.56
参麦注射剂	91.50	84.50	78.00	95.50	87.38
双黄连注射剂	75.00	62.21	70.35	79.65	71.80
血塞通注射剂	64.33	81.53	84.08	89.17	79.78
舒血宁注射剂	74.81	71.85	65.93	89.63	75.56
血栓通注射剂	81.31	85.05	75.70	94.39	84.11
丹参注射剂	86.59	81.71	71.95	59.76	75.00
香丹注射剂	66.23	59.74	64.94	72.73	65.91
生脉注射剂	74.24	62.12	59.09	74.24	67.42
痰热清注射剂	75.51	83.67	79.59	81.63	80.10
总计	78.30	77.94	74.64	81.73	78.15

3 讨论

3.1 中药注射剂ADR/ADE发生的特点

通过梳理10种中药注射剂引发的1396例ADR/ADE案例,其发生的主要特点为:中药注射剂引发ADR的频次较高^[7-9]。其中引发ADR以理血剂最多。临床表现主要为质变型异常,常累及多器官/系统。临床表现多以过敏反应为主,严重的ADR类型多为过敏性休克^[10-11]。静脉滴注给药的方式相较于其他给药方式,更容易引发ADR。

3.2 中药注射剂ADR/ADE发生的原因

(1)给药方式不当:中药注射剂主要以静脉滴注及肌内注射方式进入机体血液循环。本研究的1396例ADR/ADE中,有1021例为静脉滴注。机体在药物吸收过程中,由于不经过消化道中肝脏的解毒作用,所吸收

的成分种类复杂多样。其中有害物质的直接入血,大大增加了ADR/ADE的发生概率^[12]。在药物说明书一致性评价中,43例ADR/ADE的发生是由于不按照说明书使用方法,将肌内注射的给药方式擅自改为静脉滴注。

(2)混合配伍不当:临床上存在中药注射剂与其他药物混合配伍使用的现象。由于中药注射剂成分较为复杂,与其他药物混合配伍使用可能会发生澄清度、颜色改变及出现絮状物或沉淀,不仅会影响药物疗效,甚至会导致安全问题^[13]。本研究所收集的个案报道中,24例ADR/ADE的发生是混合配伍不当所致,其中以清开灵注射剂、复方丹参注射剂和双黄连注射剂混合配伍引发过敏反应或造成器官损害等ADR/ADE的数量为多。

(3)溶剂种类及给药浓度不当:药物溶剂种类是否恰当^[14],给药浓度是否符合说明书要求,均为ADR/ADE发生的影响因素,在药物上市后再评价中应予以重视^[15]。清开灵注射剂中由于溶剂种类不恰当导致严重ADR/ADE发生的比例较高。说明书比对中,溶剂种类应用不完全符合说明书而导致ADR/ADE的案例约为49例。药物浓度的高低直接影响机体局部药物的浓度,局部药物浓度过高易发生ADR/ADE,而中药注射剂输注速度的快慢也与药物浓度相关。

(4)患者自身因素:患者年龄与ADR/ADE发生相关^[16]。其中儿童及老年人由于特殊的生理机能,ADR/ADE的发生频次相较于其他年龄段患者有所增加。此外,患者性别亦会影响ADR/ADE发生率^[17],如参麦注射剂中女性ADR/ADE为139例,数量高于男性,而香丹注射剂中男性患者比例则高于女性。原患疾病的种类与ADR/ADE的发生相关。原患疾病中伴有肝肾功能异常的患者ADR/ADE发生率增加^[18]。此外,药品说明书一致性评价中,中药注射剂使用与原患疾病不符的个案报

道共58例,“药不对病”会引发安全问题。

3.3 中药注射剂临床合理使用问题

中药注射剂说明书一致性评价结果表明,中药注射剂临床应用过程中存在着不辨原患疾病、配伍混用、溶剂选择不合理及给药浓度超标等现象。临床用药过程中以上情况的出现提示中药注射剂中合理性与安全性再评价的问题仍亟待解决。此外,目前中药注射剂说明书中也普遍存在功能主治描述不清晰,用量范围过大,药物疗程不明,用药人群及疾病禁忌、ADR信息和注意事项均未阐明,药品安全性信息相关内容较少等问题^[19-20],这在一定程度上也导致了中药注射剂在临床的不合理应用,引发安全隐患。

由于中药注射剂严重的ADR数量日益增加,临床用药的安全问题尚有待解决,故亟需进行中药注射剂上市后再评价。而药物应用的合理性与安全性是目前中药注射剂上市后再评价的两个关键问题^[21]。《中药注射剂临床使用基本原则》等指导文件的出台^[22],为临床中药注射剂的合理性与安全性再评价工作提供了政策依据。同时临床中药学等学科的出现亦为再评价提供了研究方法。药物上市后ADR监测、患者生存质量以及死亡率等指标均是药物再评价的重要内容,而ADR是中药注射剂安全性研究的重点^[23]。通过采用文献回顾性研究方法^[24],对临床中患者使用中药注射剂出现的预期和非预期的ADR及其类型、发生率、严重程度、影响因素进行广泛收集,以补充上市前研究资料的不足,并进一步通过采取药学研究等相关方法或措施进行中药注射剂上市后安全性再评价。药品上市后再评价在提高药品疗效、保证药物使用安全方面具有重要的作用^[25]。本研究基于10种中药注射剂ADR/ADE相关文献的搜集整理,通过比对药品说明书一致性进行评价,可为中药注射剂上市后合理性再评价提供参考。

4 结语

综上,在总结中药注射剂临床应用ADR发生特点的基础上,进行其上市后临床用药合理性与安全性再评价,具有一定的理论及实际意义。基于中药注射剂制剂特点及临床应用情况,针对上市后应用中存在的问题,从用药合理性及安全性方面建立针对中药注射剂的合理用药评价体系,指导及促进临床合理安全用药,不仅有利于提高我国中药注射剂的合理用药水平,更有助于使中药注射剂真正安全、有效、经济地为患者服务。

参考文献

[1] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 197.
[2] 谭乐俊, 王萌, 朱彦. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
[3] 赵爱梅. 中药注射剂不良反应逐年上升的原因分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(10): 119-121.
[4] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年

度报告: 2014年[EB/OL]. (2015-07-17)[2016-05-13]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/124407.html>.

[5] 王雨, 林志健, 张晓蒙, 等. 清热类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 567-572.
[6] 孙世光, 李子峰, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价方法学探讨[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2969-2973.
[7] 魏戎, 谢雁鸣. 中药注射剂不良反应的影响因素与发生机制分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2748-2751.
[8] 卞兆祥, 商洪才, 吴泰相, 等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 116-121.
[9] 梁进权, 邹元平, 王宁生, 等. 中药注射剂不良反应特点与规律的文献调研[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(3): 158-161.
[10] 吴嘉瑞, 张冰. 基于病案对照分析的中药注射剂致过敏性休克流行病学特点研究[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(5): 404-407.
[11] 陈丽芳, 杨继章. 中药注射剂引起的过敏性休克[J]. 中国药事, 2007, 21(2): 138-140.
[12] 黄艳. 中药注射剂静脉滴注所致不良反应的原因及预防措施[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(9C): 178-179.
[13] 刘辰翔, 谭乐俊, 王萌, 等. 中药注射剂配伍稳定性的研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(4): 844-849.
[14] 石浩强, 许倍铭, 葛覃. 从溶媒的选择谈安全使用中药注射剂[J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4125-4126.
[15] 苏秀玲. 中药注射剂溶媒的选择与配伍禁忌[J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 213-214.
[16] 杨亚南. 八种重点监测中药注射剂上市后安全性调查分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
[17] 陆银丽, 黄艳宁. 中药注射剂的不良反应分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(2): 169-170.
[18] 钟邱, 林凯, 温坚. 清开灵注射液致不良反应313例文献分析[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(8): 723-725.
[19] 孟菲, 李学林. 中药注射剂说明书存在问题及分析[J]. 中国药房, 2011, 22(27): 2587-2589.
[20] 扈福, 扈晓雯. 从中药注射剂说明书思考用药安全性问题[J]. 中国药房, 2009, 20(36): 2879-2880.
[21] 孙世光, 李子峰, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价方法学探讨[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2969-2973.
[22] 刘松青. 从中药注射剂临床使用现状看《中药注射剂临床使用基本原则》的必要性[J]. 中国药房, 2009, 20(12): 881-883.
[23] 班雅倩. 药品上市后安全性评价质量评估指标体系研究[D]. 开封: 河南大学, 2014.
[24] 李秀明. 中药注射剂安全性监管问题研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
[25] 郑文科, 刘智, 雷翔, 等. 中成药上市后临床安全性评价研究模式的探索建立[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3693-3696.

(收稿日期: 2016-05-23 修回日期: 2016-08-13)

(编辑: 晏妮)