

我院祛瘀及清热类中药致新的和严重的不良反应298例分析[△]

刘洋*, 范峥, 常馨予, 韩丽娟, 郭桂明[#](首都医科大学附属北京中医医院临床药学科, 北京 100010)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1091-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.19

摘要 目的:了解我院祛瘀及清热类中药致新的和严重的不良反应(ADR)发生的特点和规律,为中药临床安全用药提供参考。方法:收集我院2006年1月—2016年12月上报国家ADR监测中心的ADR报告中的祛瘀及清热类中药致新的和严重的ADR,对患者性别、年龄、过敏史、给药途径、涉及药品种类及剂型、发生时间、累及系统/器官及临床表现、转归等信息进行回顾性分析。结果:298例报告中,女性发生率(70.13%)高于男性(29.87%),尤以50~59岁患者最多(21.48%);既往有ADR史77例(25.84%);引发ADR的给药途径以口服给药为主(57.37%),剂型以注射剂为主(25.50%),主要涉及药品种类为中成药(53.53%);且多发生于用药后>1d(48.32%);ADR累及系统/器官以皮肤及其附件损害、全身系统损害及胃肠损害为主,主要临床表现为皮疹、接触性皮炎、瘙痒、输液反应、寒战、发热、恶心、呕吐、腹泻等。经停药或对症治疗后有97.99%的患者好转和治愈,未有患者死亡。结论:祛瘀及清热类中药致新的和严重的ADR较多,临床用药时需加强监测,以减少ADR的发生。

关键词 不良反应;祛瘀;清热;中药;新的;严重的;回顾性分析

Analysis of 298 Cases of New and Severe ADR Induced by TCM for Removing Blood Stasis and Clearing Heat in Our Hospital

LIU Yang, FAN Zheng, CHANG Xinyu, HAN Lijuan, GUO Guiming (Dept. of Clinical Pharmacy, Beijing Hospital of TCM, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and rules of new and severe ADR induced by TCM for removing blood stasis and clearing heat in our hospital, and to provide reference for safe drug use in clinic. METHODS: New and severe ADR induced by TCM for removing blood stasis and clearing heat reported to national ADR monitoring center were collected from our hospital during Jan. 2006-Dec. 2016. Those ADR cases were analyzed retrospectively in respects of gender, age, allergic history, route of administration, drug type and dosage form, occurrence time, organs/systems involved and clinical manifestations, outcome. RESULTS: Among 298 reports, the incidence of ADR in female (70.13%) was higher male (29.87%), especially in patients aged 50-59 (21.48%); there were 77 allergic cases (25.84%). Route of administration was mainly oral administration (57.37%), and dosage form was mainly injection (25.50%). Main ADR-inducing drug was Chinese patent medicine (53.53%). ADR mostly occurred over 1 d after medication (48.32%). Systems/organs involved in ADR were mainly lesion of skin and its appendants, systemic damage and gastrointestinal damage. Main clinical manifestations were rash, contact dermatitis, pruritus, infusion reaction, chills, fever, nausea, vomiting, diarrhea, etc. After drug withdrawal or symptomatic treatment, 97.99% patients were reversed and cured. There was no death case. CONCLUSIONS: TCM for removing blood stasis and clearing heat causes most new and severe ADR. Clinical drug use should be monitored closely to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS ADR; Removing blood stasis; Clearing heat; TCM; New; Severe; Retrospective analysis

中药在我国具有悠久的使用历史和广泛的民间基础。近年来,随着龙胆泻肝丸等一系列中药严重不良反应(Adverse drug reactions, ADR)事件暴露后^[1-2],人们逐渐认识到中药并非没有毒副作用,然而这种认识也引起了人们对中药安全性的担忧,严重影响中医药的可持续发展。因此,怎样正确地认识中药ADR,特别是新的和严重的ADR,并且通过有效合理的中药药理学监护以减少

ADR具有重要意义。祛瘀及清热类中药为我院使用较多的中药种类,且文献报道这两类中药致ADR发生较多^[3-4]。为此,笔者对2006年1月—2016年12月我院发生的祛瘀及清热类中药致新的和严重的ADR进行分析,以发现其规律及特点,旨在为临床安全用药及中药药理学监护的开展提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:1)新的ADR指药品说明书中未载明的ADR或者说明书中已有描述,但ADR发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的ADR。2)严重的ADR指使用药品后引起以下损害:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导

△基金项目:国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目(No.国中医药医政发[2012]2号-57);北京中医医院院级课题暨两院合作课题(No.YJ-201724)

*主管中药师,硕士。研究方向:临床中医学。电话:010-52177321。E-mail:libbyliu721@sina.com

#通信作者:主任中药师。研究方向:临床中医学。电话:010-52176652。E-mail:ggmj@sinacn.com

致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;⑤导致住院或者住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。排除标准:排除国家ADR监测中心评价结果为待评价、可能无关、无法评价的报告。

1.2 资料来源

收集我院2006年1月—2016年12月上报国家ADR监测中心的ADR报告,再根据《药品不良反应报告和监测管理办法》筛选出符合纳入与排除标准的新的和严重的ADR报告共298例。祛瘀及清热类中药品种的选取根据2017年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[5]及2015年版《中国药典》(一部)^[6]。

1.3 方法

以Excel 2007版软件导出我院中药致新的和严重的ADR报告,采用回顾性分析方法对患者年龄、性别、过敏史、给药途径、涉及药品种类及剂型、发生时间、累及系统/器官及临床表现、转归等信息进行统计与分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

298例报告中,女性患者209例(70.13%),男性患者89例(29.87%),女性发生率高于男性;尤以50~59岁患者最多(21.48%),其次为70~79岁(17.79%)和60~69岁(16.44%),50岁以上共占61.08%。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' gender and age

| 年龄,岁 | 男性,例 | 女性,例 | 构成比,% |
|-------|------|------|-------|
| 0~19 | 4 | 4 | 2.68 |
| 20~29 | 9 | 22 | 10.40 |
| 30~39 | 10 | 26 | 12.08 |
| 40~49 | 11 | 30 | 13.76 |
| 50~59 | 7 | 57 | 21.48 |
| 60~69 | 18 | 31 | 16.44 |
| 70~79 | 22 | 31 | 17.79 |
| ≥80 | 8 | 8 | 5.37 |
| 合计 | 89 | 209 | 100 |

2.2 患者过敏史

298例报告中,既往有ADR史77例(25.84%),既往无ADR史184例(61.74%),情况不详37例(12.42%);有家族过敏史20例(6.71%),无家族过敏史179例(60.07%),家族过敏史不详99例(33.22%)。

2.3 给药途径

298例报告中,给药途径以口服给药为主(57.37%),其次为静脉注射给药(27.88%)。给药途径见表2(因有5例患者存在两种给药途径,故表中总例数大于298例)。

2.4 涉及药品种类

ADR涉及药品种类包括中成药、中药注射剂、院内制剂及中药煎剂;以中成药的发生率最高(53.53%),其次为中药注射剂(26.92%)。严重的和新的严重的ADR

表2 给药途径

Tab 2 Route of administration

| 给药途径 | 严重的,例 | 新的严重的,例 | 新的一般的,例 | 合计 | 构成比,% |
|------|-------|---------|---------|-----|-------|
| 口服 | 21 | 11 | 147 | 179 | 57.37 |
| 静脉注射 | 8 | 3 | 76 | 87 | 27.88 |
| 外用 | 2 | 3 | 36 | 41 | 13.15 |
| 阴道给药 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0.64 |
| 直肠给药 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0.64 |
| 吸入给药 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.32 |
| 合计 | 33 | 17 | 262 | 312 | 100 |

发生最多的为中成药(33例),其次为中药注射剂(11例)、中药煎剂(5例)、院内制剂(1例)。涉及药品种类见表3(因有5例患者存在联用两种以上药品的情况,故表中总例数大于298例)。

表3 涉及药品种类

Tab 3 Types of inducing drugs

| 药品种类 | 严重的,例 | 新的严重的,例 | 新的一般的,例 | 合计,例 | 构成比,% |
|-------|-------|---------|---------|------|-------|
| 中成药 | 25 | 8 | 134 | 167 | 53.53 |
| 中药注射剂 | 8 | 3 | 73 | 84 | 26.92 |
| 院内制剂 | 0 | 1 | 33 | 34 | 10.90 |
| 中药煎剂 | 0 | 5 | 22 | 27 | 8.65 |
| 合计 | 33 | 17 | 262 | 312 | 100 |

2.5 剂型分布

298例报告中,共涉及20种剂型,导致的ADR发生率最高的为注射剂(25.50%),其次为胶囊剂(15.77%);外用剂型以膏剂的发生率最高(6.38%)。剂型分布见表4。

表4 剂型分布

Tab 4 Distribution of dosage forms

| 剂型 | 例数 | 构成比,% |
|-----|-----|-------|
| 注射剂 | 76 | 25.50 |
| 胶囊剂 | 47 | 15.77 |
| 片剂 | 33 | 11.07 |
| 丸剂 | 32 | 10.74 |
| 颗粒剂 | 28 | 9.40 |
| 煎剂 | 23 | 7.71 |
| 膏剂 | 19 | 6.38 |
| 口服液 | 18 | 6.04 |
| 洗剂 | 5 | 1.68 |
| 湿敷剂 | 3 | 1.01 |
| 煎膏剂 | 2 | 0.67 |
| 栓剂 | 1 | 0.34 |
| 凝胶剂 | 2 | 0.67 |
| 涂膜剂 | 2 | 0.67 |
| 贴剂 | 2 | 0.67 |
| 搽剂 | 1 | 0.34 |
| 袋泡剂 | 1 | 0.34 |
| 酊剂 | 1 | 0.34 |
| 喷雾剂 | 1 | 0.34 |
| 散剂 | 1 | 0.34 |
| 合计 | 298 | 100 |

2.6 ADR发生时间

298例报告中,用药后>1d的发生率最高(48.32%),其次为用药后1h~1d(31.21%)。ADR发生时间见表5。

表5 ADR发生时间

Tab 5 Occurrence time of ADR

| 发生时间 | 例数 | 构成比, % |
|---------|-----|--------|
| <60 min | 57 | 19.13 |
| 1 h~1 d | 93 | 31.21 |
| >1 d | 144 | 48.32 |
| 不详 | 4 | 1.34 |
| 合计 | 298 | 100 |

2.7 ADR累及系统/器官及临床表现

298例报告中,ADR累及系统/器官以皮肤及其附件损害、全身系统损害及胃肠系统损害为主;主要临床表现为皮疹、接触性皮炎、瘙痒、输液反应、寒战、发热、恶心、呕吐、腹泻等。ADR累及系统/器官及临床表现见表6。

表6 ADR累及系统/器官及临床表现

Tab 6 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

| 累及系统/器官 | 例次 | 临床表现(例次) | 构成比, % |
|--------------|-----|--|--------|
| 皮肤及其附件损害 | 143 | 皮疹(89)、接触性皮炎(19)、瘙痒(11)、过敏反应(5)、多形性红斑(4)、斑丘疹(4)、银屑病加重(3)、大疱性皮疹(2)、水疱疹(1)、毛发结构异常(1)、色素沉着(2)、紫癜性药疹(1)、荨麻疹(1) | 40.06 |
| 全身系统损害 | 55 | 输液反应(15)、寒战(14)、发热(11)、水肿(12)、乏力(3) | 15.41 |
| 胃肠系统损害 | 52 | 恶心(17)、呕吐(17)、腹泻(6)、腹痛(5)、口干(2)、溃疡性口炎(2)、牙痛(2)、便秘(1) | 14.57 |
| 中枢及外周神经系统损害 | 30 | 头晕(19)、头痛(6)、抽搐(2)、局部麻木(2)、麻痹(1) | 8.40 |
| 肝胆系统损害 | 22 | 转氨酶升高(21)、黄疸(1) | 6.16 |
| 交感副交感神经系统损害 | 19 | 心悸(12)、高血压(6)、低血压(1) | 5.32 |
| 呼吸系统损害 | 10 | 憋气(7)、喉水肿(1)、哮喘(1)、咯血(1) | 2.80 |
| 泌尿系统损害 | 9 | 排尿困难(2)、间质性肾炎(2)、肾功能异常(2)、尿频(2)、血尿(1) | 2.52 |
| 白细胞和网状内皮系统异常 | 4 | 白细胞减少(4) | 1.12 |
| 肌肉骨骼系统损害 | 4 | 腰痛(2)、腿痛(2) | 1.12 |
| 用药部位损害 | 3 | 注射部位疼痛(2)、注射部位瘙痒(1) | 0.84 |
| 心血管损害 | 2 | 静脉炎(2) | 0.56 |
| 神经紊乱 | 1 | 情绪不稳定(1) | 0.28 |
| 代谢和营养障碍 | 1 | 高尿酸血症(1) | 0.28 |
| 女性生殖系统损害 | 1 | 月经紊乱(1) | 0.28 |
| 听觉和前庭功能损害 | 1 | 耳痛(1) | 0.28 |
| 合计 | 357 | | 100 |

2.8 转归

298例报告中,经停药或对症治疗后有273例好转(91.61%),19例治愈(6.38%),5例留有后遗症(1.68%),1例出院时仍未好转(0.33%),未有患者死亡。

3 讨论

3.1 患者性别、年龄与过敏史

本研究结果发现,女性发生率(70.13%)高于男性(29.87%),50岁以上占61.08%。这与以往的文献报道结果^[7-10]一致,提示50岁以上的女性患者是发生ADR的高风险人群,因此临床用药时应重点监测该类人群,并及时进行药学监护。此外,既往有ADR史占25.84%,有家族过敏史占6.71%;说明ADR的发生与既往ADR史

及家族过敏史关联不大,这可能与患者对过敏史了解不够或记忆出错,或ADR上报者对该项指标不够重视,未认真采集有关。建议临床用药时仍需提高对患者既往ADR史及家族过敏史的重视^[11-12],这既可以避免过敏事件发生,又可以对存在过敏体质人群加强ADR监测,以便及时发现ADR并给予相应措施。

3.2 涉及药品种类

严重ADR以小金胶囊/丸(6例)发生最高,均为皮肤及其附件损害(因小金胶囊与小金丸成分一致,仅剂型不同,故合并进行分析),患者多为48~58岁女性,该结果与相关文献报道^[13]一致,且发生时间为用药后12 h~10 d,这与文献报道^[14]略有不同。小金胶囊/丸含有多种动物源性成分如麝香、地龙和五灵脂,毒性成分如制草乌、木鳖子,这些药物含有大量的动植物蛋白、多肽等大分子物质,均可能刺激机体产生抗体,导致过敏反应发生^[14]。另有报道认为,小金丸中的乳香、没药是导致ADR的重要因素^[15]。此外,冠心苏合胶囊/丸(3例)为引发严重的ADR的第二位药品,该药最早发生ADR为用药后5 d,最晚为用药后10年,临床表现均为泌尿系统损害如间质性肾炎、尿毒症等,方中青木香含有肾毒性成分马兜铃酸,原国家食品药品监督管理局于2004年8月取消了青木香的药用标准,并以土木香替代。故对于服用富含毒性成分、动植物蛋白等成分的中药时,需加强用药监护,尽量避免长期用药,以减少ADR的发生。

3.3 剂型分布及药学监护

2015年,国家药品ADR监测年度报告中指出,中药注射剂占整个中药ADR/不良事件报告的比例为51.3%,其中严重的ADR为7.7%^[13]。本研究结果发现,中药注射剂是导致我院新的和严重的ADR发生最多的剂型(25.50%)。因此,笔者根据多年点评中药注射剂处方的经验,同时结合我院中药注射剂致ADR的特点,归纳出以下注意事项:1)使用过程中应严格贯彻辨证施治原则,加强临床医师的培训;2)避免超剂量、长期使用中药注射剂,特别是药性多寒凉的清热类中药,应用时应辨清寒热、虚实、表里,不可盲目应用,中病即止,避免损伤阳气;3)严格按照说明书选择溶剂,避免因为溶剂选择不当而发生的ADR;4)关注使用过程中的相互作用及配伍禁忌,避免中药注射剂与其他药物配伍使用或者同管路使用,如需使用同一管路需采用间隔液冲管。

3.4 发生时间

ADR发生时间以用药后>1 d的发生率最高(48.32%),但仍有19.13%的患者发生于用药后<60 min,因此(特别是高风险患者)在用药后60 min内需密切监测患者ADR的发生。有研究发现,中成药、中药煎剂、院内制剂在用药后>1 d可发生ADR,有的甚至在用

药数年后才发生^[16]。因此,对于需长期用药的患者应定期监测肝肾功能等相关指标。

3.5 ADR累及系统/器官及临床表现

ADR累及系统/器官以皮肤及其附件损害为主,这与相关报道^[15,17-18]一致,其原因可能与皮肤及其附件的损害多发生于皮肤黏膜表面,症状明显,且容易确认有关。

3.6 加强对中药煎剂及院内制剂致ADR的监测

中药煎剂致ADR的发生率较低(8.65%),其原因可能为对中药煎剂致ADR的监测力度不够。由于中药煎剂用药多为两种以上配伍使用,以致很难判断出是何种药物或成分引起的ADR^[17],这增加了ADR的监测难度,因此需制订出适合中药煎剂致ADR的监测办法,且在平时药学查房及门诊用药咨询的过程中重点关注中药煎剂的使用情况,一旦发现可疑药物应尽可能完善患者用药史。此外,有34例患者服用院内制剂后发生ADR,其中有1例患者服用除湿丸后导致急性肝衰竭而入院治疗。这可能与院内制剂的说明书过于简单,“不良反应”项多是尚不明确有关。

4 结语

为了避免中药致新的和严重的ADR发生,在临床应用时需注意:(1)做好中药安全知识的宣传,改变“中药安全无毒”的观念,正确认识中药的治疗作用与ADR并存,避免自行服用中药的行为;(2)避免长期服用含有毒性或者药性猛烈成分的药物,如需服用应遵医嘱并及时进行用药监测;(3)中西药联合应用时,需进行合理性评价并对患者进行指导用药;(4)患者应了解使用的药物,对于使用药物较多的患者建议制作药品清单,医嘱更改时及时完善清单,就诊时可进行门诊用药咨询,以避免因不合理用药或者药物相互作用导致ADR的发生。

参考文献

[1] 潘莹,刘韬,梁蔚婷,等.由166例中药不良反应/事件报告分析看中药安全用药[J].中国医院药学杂志,2016,36(2):145-148.

[2] 史文慧,裴素萍,郭蓉,等.32例龙胆泻肝丸引起肾损害的不良反应分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(4):231-234.

[3] 吴嘉瑞,马利彪,张冰,等.清热类中药注射剂不良反应流行病学特点研究[J].临床药物治疗杂志,2013,3(11):18-21.

[4] 吴嘉瑞,张冰.基于数据库分析的中药注射剂不良反应流

行病学特点研究[J].中国新药与临床药理,2009,20(1):90-92.

[5] 人力资源和社会保障部.关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)的通知:人社部发[2017]15号[EB/OL].(2017-02-21)[2017-03-10].http://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/shehuibaozhang/zcwj/yiliao/201702/t20170223_266775.html

[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:11-384.

[7] 张娟,侯东彬,王登峰,等.武汉市中成药致新的/严重的不良反应245例报告分析[J].中国药房,2015,26(23):3231-3235.

[8] 王宏蕾,范峥,郭桂明.我院2003-2012年338例中药不良反应报告分析[J].中国药房,2014,25(11):964-966.

[9] 张娟,王登峰,熊永山,等.887例新的和严重的药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(4):326-331.

[10] 张晓英,郭利平.冠心病心绞痛中医证型分布在性别上的差异性[J].浙江中医杂志,2009,44(6):406-407.

[11] 刘伟,袁媛,李江.我院798例用药咨询的药学服务记录分析[J].实用药物与临床,2014,17(10):1319-1322.

[12] 崔李平,李继泉,亢卫华.2012-2013年焦作市第二人民医院443例用药咨询分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(3):397-400.

[13] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测报告[EB/OL].(2016-7-13)[2017-07-01].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>.

[14] 张征,张佳丽.小金丸及小金胶囊致45例不良反应分析[J].中国药物警戒,2012,9(4):242-244.

[15] 张亚同,刘凤琴,胡欣,等.北京医院2002-2006年中成药不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2008,17(2):105-107.

[16] 史文慧,郭蓉,罗朝利,等.102例冠心苏合丸相关性肾损害不良反应分析[J].中国药物应用与监测,2011,8(5):297-299.

[17] 刘洋,朱蓓,郭桂明.178例中药不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2010,7(1):48-51.

[18] 李素娟,樊国斌,沈钦华.116例中药注射液致不良反应报告的相关因素分析[J].抗感染药学,2017,14(2):90-93.

(收稿日期:2017-07-14 修回日期:2018-03-04)

(编辑:陈宏)