

我院2003—2012年338例中药不良反应报告分析^Δ

王宏蕾*, 范 峥, 郭桂明[#](首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010)

中图分类号 R969.3;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0964-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.02

摘要 目的:了解中药不良反应(ADR)发生的原因及特点,为临床合理用药提供参考。方法:对338例ADR报告从患者情况、药品分类、剂型、ADR发生时间、严重ADR、ADR累及器官和/或系统等多个方面进行分析。结果:我院中药ADR大多发生于中老年及女性患者,剂型以中药注射剂为主,近10年ADR数量有波动,ADR主要累及皮肤及其附件损害。结论:中药ADR不容忽视,中成药上市前研究和上市后的ADR汇总同样重要,应完善ADR报表的填报,进一步保障临床安全、合理用药。

关键词 中药;不良反应;回顾性分析

Analysis of 338 Cases of ADR Induced by TCM in Our Hospital during 2003—2012

WANG Hong-lei, FAN Zheng, GUO Gui-ming (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital of TCM, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To know the causes and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by TCM, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 338 TCM-induced ADR cases were analyzed statistically in respects of patients' character, drug classification, dosage forms, occurrence time, serious ADR, organs or systems involved in ADR. RESULTS: Most of ADR appeared in senile patients and female patients. TCM injections caused the largest number of ADR. During the past 10 years, the number of ADR was fluctuations. The incidence of the lesion of skin and its appendants were higher than other systems. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to TCM-induced ADR, Chinese patent medicine research before listing and post-marketed drug ADR both play an important role. Better ADR monitoring and reporting could guarantee the safe and rational drug use.

KEYWORDS TCM; Adverse drug reaction; Retrospective analysis

中药在我国有几千年的临床使用历史。随着制剂技术的发展,中药已包含注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂等多种剂型,一方面可方便患者携带、服用;另一方面拓展了中药治疗疾病的范围。然而,近年来,有关中药不良反应(ADR)的报道日益增多,受到社会的广泛关注。鉴于此,笔者对我院近10年收集到的338例中药ADR报告进行多角度统计和分析,以期为临床合理应用中药提供参考。

1 资料与方法

收集我院2003年1月—2012年12月的ADR报告,经剔除待评价、可能无关、无法评价及怀疑药品为两种及两种以上药品的报告,共收到符合上报要求的报告338例,且均已上报国家药品ADR监测中心。采用回顾性分析方法,对患者性别、年龄、过敏史、导致ADR的药品品种、ADR发生的时间、历年ADR例数、涉及ADR的药品剂型、ADR累及器官和/或系统、严重ADR等进行综合分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

^Δ 基金项目:国家中医药管理局“十二五”重点专科项目(No. ZP0101YX001)

* 中药师,硕士。研究方向:中西药临床应用。电话:010-52176559。E-mail: honglei1215@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药学管理,临床药学。电话:010-52176650。E-mail: ggmjq@sina.com

338例报告中,男性患者108例,占31.9%;女性患者230例,占68.1%。既往有ADR史者91例,占26.9%;既往无ADR史者196例,占58.0%;情况不详者51例,占15.1%。50~59岁的患者最多,占20.4%;其次为60~69岁和70~79岁的患者,均为19.8%。患者年龄分布及构成比见表1。

表1 患者年龄分布及构成比

Tab 1 Distribution and constituent ratio of patients' age in ADR cases

年龄,岁	病例数	构成比,%
<30	42	12.5
30~39	24	7.1
40~49	48	14.2
50~59	69	20.4
60~69	67	19.8
70~79	67	19.8
≥80	21	6.2

2.2 致ADR的药品分类

338例ADR中,共涉及中药制剂162种(包括院内制剂15种),按药品种类进行分类,包括中药注射剂、其他中成药、院内制剂、中药煎剂和中草药。院内制剂导致ADR的药品及其数量为:黄连膏4例,清热消肿洗剂3例,复方化毒膏2例,紫色消肿膏2例,三伏贴1例,芩柏软膏1例,红纱条1例,瘰疬合剂1例,清肝聪耳合剂1例,银乐丸1例,瘰疬除湿合剂1例,芙蓉膏1例,甘草油1例,石蓝草合剂1例,除湿丸1例。发生ADR

的中草药为川(草)乌(外用)、红花(内服)、紫草(内服)。ADR发生时间分为急性(<60 min)、亚急性(1 h~1 d)、潜伏性(>1 d)。导致ADR的药品种类、严重ADR及ADR发生时间统计见表2。

表2 导致ADR的药品种类、严重ADR及ADR发生时间统计
Tab 2 Statistics of drug types and serious ADR with occurrence time of ADR

药品种类	ADR例数	构成比,%	严重ADR例数	严重ADR累及器官及例数	ADR发生时间对应例数
中药注射剂	170	50.3	4	皮疹2,全身性损害2	急性60,亚急性26,潜伏性72,不详12
其他中成药	128	37.9	14	皮肤及其附件损害10,肾功能损害4	急性19,亚急性48,潜伏性51,不详10
院内制剂	22	6.5	1	肝胆系统损害	急性6,亚急性10,潜伏性4,不详2
中药煎剂	15	4.4	0	-	急性4,亚急性1,潜伏性10
中草药	3	0.9	1	皮肤及其附件损害	潜伏性2,不详1

2.3 历年不同种类中药致ADR例数

历年不同种类中药所致ADR例数见图1。由图1可知,中药注射剂所致ADR一直较多,2006、2011、2012年例数有所下降;其他中成药所致ADR呈上升趋势,2007年例数最多。

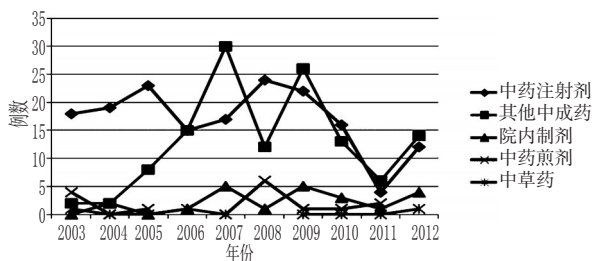


图1 历年不同种类中药所致ADR例数

Fig 1 Case number of ADR induced by different types of drugs over the ten years

2.4 ADR与剂型的关系

导致ADR前10位中药剂型及构成比见表3。由表3可知,中药注射剂所致ADR最多;口服剂型中,胶囊剂所致ADR最多;外用剂型中,贴剂、洗剂容易导致ADR。

表3 导致ADR前10位中药剂型及构成比

Tab 3 Dosage forms and constituent ratio of top 10 Chinese patent medicines in the list of ADR

剂型	数量	构成比,%
注射剂	170	50.3
胶囊剂	39	11.5
丸剂	25	7.4
膏剂	18	5.4
片剂	15	4.4
颗粒剂	15	4.4
煎剂	14	4.1
贴剂	11	3.3
洗剂	7	2.1
口服液	6	1.8

2.5 导致ADR最多的前10位药品

导致ADR最多的前10位药品及构成比见表4。由表4可知,导致ADR最多的前10位药品中,前9位均为中药注射剂。其中,血塞通注射液所致ADR最多,达11.24%;其次是舒血宁注射液,占9.8%。

表4 导致ADR最多的前10位药品及构成比

Tab 4 Top 10 drugs in the list of ADR and their constituent

药品名称	数量	构成比,%
血塞通注射液	38	11.2
舒血宁注射液	33	9.8
痰热清注射液	17	5.0
刺五加注射液	15	4.4
鱼腥草注射液	9	2.7
醒脑静注射液	7	2.1
红花注射液	7	2.1
复方苦参注射液	6	1.8
血栓通注射液	5	1.5
小金胶囊	5	1.5

2.6 ADR累及器官和/或系统及临床表现

ADR累及器官和/或系统及临床表现见表5。由表5可知,中药ADR所致皮肤及其附件损害最多,占44.1%;接下来依次为全身性损害(占17.2%)、用药部位损害(占8.9%)、胃肠道系统损害(占6.8%)等。

表5 ADR累及器官和/或系统及临床表现

Tab 5 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官和/或系统	数量	临床表现	构成比,%
皮肤及其附件损害	149	皮疹、水肿、接触性皮炎、瘙痒、大疱性疹、多形性红斑、异常色素沉着、药疹、皮损加重	44.1
全身性损害	58	寒战、发热、瘙痒、过敏样反应、过敏性休克、头痛、全身性水肿、无力、疼痛等	17.2
用药部位损害	30	注射部位反应、注射部位皮疹、用药部位疼痛、局部麻木、局部皮疹、接触性皮炎等	8.9
胃肠道系统损害	23	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、口干、大便增多等	6.8
中枢及外周神经系统损害	18	头晕、抽搐、四肢肌肉麻木等	5.3
交感副交感神经系统损害	12	高血压、皮肤湿冷、心悸、尿潴留	3.6
肝胆系统损害	7	肝酶升高	2.1
心血管损害	7	静脉炎、痔疮等	2.1
血小板、出血和凝血障碍	6	血尿、紫癜等	1.8
神经紊乱	5	憋气、喘促	1.5
心血管系统一般损害	4	胸闷、水肿等	1.2

2.7 新的、严重ADR事件

所有ADR中,新的ADR事件有164例,占48.5%,其中新的严重ADR事件为5例。严重ADR事件有20例,包含13例皮肤及其附件损害;4例肾功能损害,其中3例为长期服用冠心苏合胶囊(丸)所致,1例为长期服用龙胆泻肝丸所致;2例全身性损害,均为中药注射剂所致急性ADR,分别为鱼腥草注射液和舒血宁注射液;1例肝胆系统损害,为服用院内制剂除湿丸所致,该患者有药物所致肝损害病史。

3 讨论

3.1 ADR与患者的关系

本次统计中发生ADR的女性患者远多于男性患者,比例达2.13:1。原因可能为:(1)体内动力学差异^[1]:女性体脂相对较多,脂溶性药物在体内的贮存增加,在相同药物剂量条件下,女性体内药物半衰期延长,血浆药物浓度增加,从而导致ADR增加。(2)生理因素:与男性相比,女性有显著的生理周期,月经周期可引起酶活性的不同^[2]。(3)其他因素:如心理因素、报告偏倚、失业等,均会影响女性ADR增多^[3]。

从中医理论来看,男女在生理、心理上有许多不同之处。

生理上,《黄帝内经·阴阳应象大论》曰“阴阳者,血气之男女也”,将阴阳作为区别男女的最主要特征;《黄帝内经·上古天真论》又明确指出男子以八八为度,女子以七七为度的生、长、壮、老、已的生命发展过程;《灵枢五味篇》云“妇女之生有余于气,不足于血,以其数脱血也”,指的是女性周期性的月经对气血的影响。心理上,张仲景《金匮要略》中记载脏躁、梅核气、百合病、狐惑病情志病等均多见于妇人;《严氏济生方·脚气》又云“治妇人之法与男子用药固无异,但兼以治忧患药,无不效也”,可见女性更易罹患心理疾病。女性的这些生理、心理特点可能是造成女性ADR多发的原因^[4]。

针对女性的生理特点,女性月经期及妊娠期需慎用:(1)泻下药,如大黄、芒硝、巴豆等;(2)活血化瘀药,如桃仁、红花、三棱等。元代李杲的《珍珠囊指掌补遗药性赋》特别记载了《妊娠服药禁歌》。临床医药工作者对于女性患者用药需要特别注意,以减少和避免ADR的发生。

在统计ADR与年龄分布的关系时发现,年龄>50岁的患者占66.2%。该结果与文献^[5]结果一致。原因可能为:(1)我院收集的ADR报告多由住院部提供,而我院老年患者居多,可能造成一定的数据偏倚。(2)老年患者常并患多种疾病,患者更倾向于用中药进行治疗,且由于病史长,患者缺乏必要的医药知识,易造成长期、过量服用中药,从而导致ADR。(3)老年人“五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣”,脏器功能逐渐衰退,对药物的耐受、排泄能力降低^[6]。提示对老年人使用中药应更加慎重,避免服用成分含有毒性或者药性猛烈的药物;医师及临床药师要做好用药指导,提醒患者定期检测肝肾功能。

另外,统计中还发现,既往无ADR史的患者为196例,占58.0%,说明ADR的发生与既往ADR史关联不密切。既往过敏史情况不详的有51例,占15.1%。建议临床医务工作者要提高对患者既往过敏史的重视,完善ADR表格填写,避免重复的过敏事件发生。

3.2 ADR与剂型的关系

中药注射剂所致ADR最多,其次是其他中成药。中药注射剂作为新的中药剂型,一方面促进了中医药的发展,扩大了中医药治疗疾病的范围;另一方面其导致严重的ADR也日益受到关注。目前认为中药注射剂导致ADR的主要原因有:(1)中药注射剂所含成分如大分子杂质易导致过敏反应。(2)临床辨证不准。中药注射剂保留了传统中药的特点,在临床使用时也需要辨证论治。如,治疗脑卒中的中药注射剂有血塞通注射液、舒血宁注射液、刺五加注射液、红花注射液、血栓通注射液等,而脑卒中的中医证型有风邪入中、经络痹阻型,肝肾阴虚、风阳上扰型,痰热腑实、风痰上扰型。针对经络痹阻型,宜选用血塞通注射液、血栓通注射液、红花注射液;肝肾不足型宜选用刺五加注射液;痰热腑实型宜选用醒脑静注射液,亦可以加用痰热清注射液^[7]。(3)与其他药物联用或同用,溶液发生质变,导致ADR。如,双黄连注射液与庆大霉素、环丙沙星等配伍时易产生沉淀^[8],清开灵注射液与庆大霉素、维生素B₆等产生混浊或沉淀,与青霉素合用会导致ADR增加^[9]。因此,中药注射剂与其他药物联用时应增加空白液或间隔开输注,并且严密监测ADR,将两药联用导致的ADR进行汇总分析,以避免ADR再次发生。

其他中成药所致ADR数量占总量的37.9%,其中2003—

2006年呈显著的上升趋势。与中药注射剂不同,其他中成药的ADR多为亚急性或潜伏性。按剂型排序:胶囊剂>丸剂>膏剂>片剂>颗粒剂>贴剂。造成其他中成药ADR的原因主要有:(1)中成药作用广泛,治疗范围大,除治疗效用以外的作用常易成为副作用。如,跌打七厘散治疗跌打损伤、外伤出血,用于女性患者时,可能会造成患者月经期出血过多、经期延长;参苓白术散为治疗脾胃气虚的常用方,如果患者同时患有高血压,方中人参补益的作用可能导致血压升高。而服用煎剂,可以随证加减,能够避免这种副作用,故煎剂的ADR相对较少。(2)服用时间过长。患者普遍有“中药无毒”的误区,易造成中成药的滥用,龙胆泻肝丸就是典型的例子。即使方中不含毒性药物,某一种中成药的长期服用,也会造成ADR。如,甘草被《神农本草经》列为上品,性甘平,可“解百毒”,然而现代药理研究表明,甘草除了具备解毒、抗炎、抗病毒、保肝等作用外,长期服用会产生类醛固酮样作用,导致血压升高^[10]。(3)与其他中成药或西药合用。一种中成药常不能满足患者的治疗需求,故常与其他中成药或西药合用。但是,与其他中成药合用时,常会违背中药“十八反”“十九畏”,如含半夏的香砂养胃丸与含乌头的桂附地黄丸合用^[11],违反了中药“十八反”,而两药均为常用中成药。中成药与西药合用更为复杂,两者在吸收、代谢、排泄等各个过程都可能相互产生影响^[12]。含钙的中药,如石膏、龙骨、牡蛎、牛黄解毒丸等在庆大霉素合用时,会使后者游离型药物浓度增加,从而增加庆大霉素的毒性^[13]。

院内制剂是我院几代名老中医实践经验的结晶,现有品种190多种,涉及ADR的有15种,其中红纱条含红粉、三伏贴含甘遂,但其他13种均不含毒性药材。故收集我院院内制剂ADR,有助于完善或提高制剂工艺,避免ADR。

3.3 ADR与时间的关系

由图1可知,2003—2012年中药注射剂所致ADR数量在我院中药ADR中一直占绝大多数,2006—2011年有较为显著的降低,其中2011年全年的ADR报告均较少。但是,这并不能说明中药注射剂ADR在减少。2006年中药注射剂数量显著降低,可能与原国家卫生部和国家食品药品监督管理局(SFDA)2006年6月叫停鱼腥草注射液有关。2008—2012年中药注射剂ADR报告整体呈下降趋势,可能与原国家卫生部和SFDA管制、叫停部分中药注射剂有关。SFDA分别于2008年通报了双黄连注射液、刺五加注射液、茵栀黄注射液的ADR事件,2009年又通报了双黄连注射液、清开灵注射液^[14]的ADR事件。中药注射剂ADR数量的下降直接体现了国家对中药注射剂ADR通报力度的加大,也体现了我国药品监督管理的力度在逐渐加大。

2003—2006年其他中成药的ADR数量急剧上升,2007—2012年出现了一些波动,可能是由于我国中成药数量急剧增长、质量参差不齐,造成了ADR事件的增加。但是,随着龙胆泻肝丸事件、维C银翘片事件、中成药重金属事件的报道,患者对中成药的使用更加慎重,国家对中成药品种的上市要求也越来越严格。

随着中药应用范围日益广泛,ADR也极有可能增多。要做到防患于未然,首先,应该在药品上市前提高其质量,注重安全性评价,加强监管力度;其次,需要提高中、西医师辨证论治的水平,以中医药理论指导临床使用中药注射剂及其他中

儿童肺炎的中医药学监护模式探讨[△]

叶秋明*,梅全喜,吴惠妃,周永茂(中山市中医院药学部,广东 中山 528400)

中图分类号 R272;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0967-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.03

摘要 目的:探讨儿童肺炎中医药学监护模式。方法:通过分析1例肺炎患儿的中医治疗方案和药学监护方案,介绍中医药学监护主要内容,对儿童肺炎的药学监护模式提出建议。结果与结论:对肺炎患儿实施中医药学监护非常必要,通过全程的中医药学监护,及时发现和解决了患儿治疗中的问题,可提高患儿用药依从性,减少药物浪费,提高药物治疗效果。

关键词 中医药学监护;儿童肺炎;临床药学

Exploration of Pharmaceutical Care Mode of TCM for Pediatrics Pneumonia

YE Qiu-ming, MEI Quan-xi, WU Hui-fei, ZHOU Yong-mao (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital of TCM, Guangdong Zhongshan 528400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the model of pharmaceutical care of TCM for children with pneumonia. METHODS: By analyzing the therapeutic plan and pharmaceutical care of TCM for a case of pediatrics pneumonia, the main content of pharmaceutical care of TCM was introduced to provide the suggestions for the pharmaceutical care model. RESULTS&CONCLUSIONS: It is essential to provide clinical pharmaceutical care of TCM for children with pneumonia; through whole TCM pharmaceutical care, the problems of treatment can be found out and resolved timely to improve compliance, reduce drug waste and promote therapeutic efficacy.

KEYWORDS Pharmaceutical care of TCM; Pediatrics pneumonia; Clinical pharmacy

成药;再次,需提高ADR报告的质量^[5],报告的基本信息不能缺项、漏项,ADR过程描述应详细填写3个时间(ADR发生时间、采取措施干预ADR的时间、ADR终结时间)、3个项目(第1次ADR出现时的相关症状、体征和检查内容,ADR动态变化的相关症状、体征和检查内容,发生ADR后采取的干预措施结果)、2个尽可能(ADR的表现要尽可能明确、具体地填写,与可疑ADR有关的辅助检查结果要尽可能明确填写),使报告更加真实、准确;最后,临床药师们应该深入整理中药之间、中西药合用对人体影响的相关文献,并向临床推广、宣传,以避免药品联用导致ADR。中药的合理应用任重而道远,需要相关管理部门、科研人员、企业等多方面通力合作,才能更好地避免ADR的发生。

参考文献

- [1] 陆林,刘协和,舒放.精神药物体内代谢的性别差异[J].中国临床药学杂志,1999,8(1):58.
- [2] 张新萍.性别与药物不良反应[J].药物流行病学杂志,1997,6(3):190.
- [3] 雷招宝.药物不良反应中的性别差异[J].药物不良反应杂志,2000(3):177.
- [4] 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.

- [5] 惠南,王春仁.浅谈引起中药不良反应的主要因素[J].中国中药杂志,1991,19(1):52.
- [6] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].14版.北京:人民卫生出版社,1997:17.
- [7] 张冰,吴嘉瑞.关于中药注射剂安全性问题的思考[J].临床药物治疗杂志,2006,4(6):14.
- [8] 张玉光,牛均忠,李玉红.双黄连注射液与7种药物在输液中配伍的稳定性研究[J].首都医药,1999,6(9):27.
- [9] 任相成.清开灵与青霉素联合静滴致不良反应6例[J].中级医刊,1995,30(7):45.
- [10] 刘然.甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治[J].药物不良反应杂志,2009(6):416.
- [11] 修佳,陈忠东.中药联合使用中的隐性十八反与十九畏[J].中国药房,2007,28(15):1197.
- [12] 张冰,徐刚.中药不良反应概论[M].北京:北京大学医学出版社,2005:22.
- [13] 刘新民.氨基糖苷类抗生素的临床不合理联合用药分析[J].中国现代药物应用,2010,4(24):150.
- [14] 袁强,王莉,成岚,等.国家基本药品目录(2004年版)33种中药注射剂不良反应/事件文献分析[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):132.
- [15] 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.

[△]基金项目:中山市医学科研项目(No.2013A020322)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0760-89980217。E-mail:yeqiuming2000@163.com

(收稿日期:2014-01-09 修回日期:2014-02-14)