

中药制剂致613例严重不良反应报告分析

李黎明^{1*}, 李文武^{2#}(1.河南省人民医院ICU, 郑州 450002; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R197.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)27-2572-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.27.26

摘要 目的:了解中药制剂致严重不良反应(ADR)发生的特点和规律,为临床合理使用中药制剂提供参考。方法:对2009—2012年河南省药品不良反应监测中心数据库中收集到的中药制剂613例严重ADR报告,分别按年度分布、患者性别与年龄、剂型、ADR发生时间、累及系统/器官等进行统计和分析。结果:中药制剂致严重ADR报告数呈逐年增加的趋势;45岁以上的患者398例,占64.93%;中药注射剂严重ADR发生率、严重程度远高于其他中药制剂;在30 min内发生的ADR 473例,占77.16%;ADR可累及多个系统/器官,主要临床表现为呼吸困难、胸闷、过敏性休克、皮疹等变态反应。结论:中药制剂ADR具有普遍性;应加强对中药制剂,特别是注射剂ADR的监测;继续深入开展中药注射剂安全性再评价工作,防止严重ADR重复发生。

关键词 中药制剂;严重不良反应;分析

Analysis of 613 Severe ADR Induced by TCM Preparations

LI Li-ming¹, LI Wen-wu²(1.ICU, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, China; 2.Food and Drug Reevaluation Center of Henan Province, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the features and patterns of severe ADR induced by TCM preparations, and to provide reference for clinical rational use of drugs. METHODS: 613 severe ADR reports of TCM preparations collected by Henan ADR Monitoring Center during 2009-2012 were analyzed statistically in respects of annual distribution, patient gender and age, dosage form, the occurrence time of ADR, organs or systems involved in ADR and others. RESULTS: The severe ADR cases of TCM preparations had been increased year by year; 398 patients aged 45 years or above accounted for 64.93%; the incidence and severity of severe ADR of TCM injection were higher than those of other TCM preparations. 473 cases of ADR occurred within 30 min, accounting for 77.16%; multiple systems or organs were involved in ADR, mainly manifesting as dyspnea, stuffiness, anaphylactic shock, rash and other allergic reaction. CONCLUSIONS: The occurrence of ADR induced by TCM preparations is universal; the monitoring of ADR induced by TCM preparations, especially injection, should be enhanced. It is essential to pay more attention to the safety of TCM injections and strengthen the reevaluation works, in order to prevent severe ADRs and guarantee the safety of clinical drug use.

KEYWORDS TCM preparations; Serious ADR; Analysis

中药在我国的应用有着几千年的悠久历史,剂型包括中药传统剂型和用现代制药方法生产的片剂、胶囊、注射剂等^[1]。随着医药工业的发展,中药剂型及制剂不断丰富;中成药,特别是中药注射剂临床应用不断增多,与其相关的不良反应(ADR)报道也逐年增多。20世纪90年代,出现了几起中药药害事件,尤其是龙胆泻肝丸出现肾损害的严重ADR,使中药ADR问题开始受到广泛关注。2006年以来,不少中药注射剂因严重ADR而暂停销售和使用,如鱼腥草注射液、刺五加注射液、炎毒清注射液等,中药的安全性再度引起了各界关注。

本文通过对2009年—2012年河南省药品不良反应监测中心数据库中收集到的613例中药制剂致严重ADR病例报告进行统计分析,以期发现中药制剂致严重ADR发生的特点和规律。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2009—2012年河南省药品不良反应监测中心ADR自愿报告系统收到的613例中药制剂严重ADR报告。

* 副主任护师。研究方向:重症监护、护理管理。电话:0371-63337776。E-mail:284685145@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60956908。E-mail:1654401818@qq.com

1.2 方法

采用回顾性研究方法对613例严重ADR报告按年度分布、性别与年龄、药品剂型、发生时间、临床表现、转归等进行统计和分析。

1.3 数据分析方法

采用Microsoft Excel对数据进行整理和分析。

2 结果

2.1 ADR报告数

2009—2012年,河南省药品不良反应监测中心收到的中药制剂严重ADR报告分别为88、101、183、241例。中药注射剂严重ADR报告数占中药制剂严重ADR报告数年均比例都在90%以上,详见表1。

表1 严重ADR报告年度分布

Tab 1 Annual distribution of severe ADR/ADE

年份	中药制剂,例	年增长率,%	中药注射剂,例	年增长率,%	注射剂所占比例,%
2009	88		83		94.32
2010	101	14.77	91	9.64	90.10
2011	183	81.19	175	92.31	95.63
2012	241	31.69	229	30.86	95.02
合计	613		578		94.29

2.2 性别与年龄

613例报告中,男性323例(52.69%),女性290例(47.31%),男女比例1.1:1;年龄3个月~99岁,平均年龄48.25岁,其中45岁以上患者398例(64.93%)。参考《国际疾病分类》(ICD-9)编码分类:以不满1岁为婴儿期,1~4岁为幼儿期,>4~14岁为少儿期,>14~44岁为青壮年期,>44~64岁为中年期,>64岁及其以上为老年期,性别与年龄分布详见表2。

表2 性别与年龄分布

Tab 2 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<1	7	3	10	1.63
1~4	9	3	12	1.99
>4~14	22	7	29	4.73
>14~44	78	86	164	26.75
>44~64	139	139	278	45.35
>64	68	52	120	19.58
合计	323	290	613	100

2.3 涉及品种

613例报告共涉及中药制剂品种61个,列报告数前3位的品种为清开灵注射剂101例(16.48%)、双黄连注射剂98例(15.99%)、脉络宁注射剂63例(10.28%)。列报告数前20位的品种共涉及报告545例,占报告总数的88.91%。列报告数前20位的药品名称详见表3。

表3 列报告数前20位的品种

Tab 3 Top 20 drug name in the list of report number

药品名称	例数	构成比,%	药品名称	例数	构成比,%
清开灵注射剂	101	16.48	刺五加注射剂	11	1.79
双黄连注射剂	98	15.99	灯盏花素注射剂	9	1.47
脉络宁注射剂	63	10.28	丹红注射剂	8	1.31
红花注射剂	60	9.79	热毒宁注射剂	8	1.31
参麦注射剂	47	7.67	醒脑静注射剂	8	1.31
香丹注射剂	30	4.89	冠心宁注射剂	7	1.14
黄芪注射剂	21	3.43	喜炎平注射剂	7	1.14
丹参注射剂	18	2.94	痰热清注射剂	6	0.98
血塞通注射剂	18	2.94	参附注射剂	5	0.82
舒血宁注射剂	15	2.45	血栓通注射剂	5	0.82

2.4 ADR 发生时间

613例报告中,中药制剂ADR发生在30min以内的473例(77.16%),其中10min以内的274例(44.70%);中药注射剂ADR发生在30min以内的466例(76.02%),其中10min以内的272例(41.11%)。ADR发生时间分布详见表4。

表4 ADR 发生时间分布

Tab 4 Distribution of the occurrence time of ADR

时间	中药制剂,例	中药注射剂,例	中药注射剂构成比,%
≤1 min	20	20	100
2~10 min	254	250	98.43
11~30 min	199	196	98.49
31~59 min	59	57	96.61
1~24 h	53	46	86.79
>1 d	28	12	42.86

2.5 ADR 临床表现

613例中药制剂ADR报告临床表现共1413例次,其中注射剂1348例次(95.40%)。中药注射剂ADR主要累及系统-器官为呼吸系统损害(482例次)、全身性损害(324例次)、心血管系统损害(219例次)。ADR表现主要为呼吸困难、胸闷、过敏性休克、皮疹等。中药制剂、中药注射液ADR累及系统/器

官及临床表现见表5、表6(表中括号内数据代表例次)。

表5 中药制剂ADR累及系统/器官及临床表现

Tab 5 Organs or systems involved in ADR/ADE and main clinical manifestations of TCM preparations

累及系统/器官	ADR名称	总例次	构成比,%
呼吸系统损害	呼吸困难(307)、胸闷(135)、喉水肿(13)、咳嗽(11)、呼吸急促(11)、哮喘(6)、喉痉挛(5)、痰量增多(2)、肺水肿(1)	491	34.75
全身性损害	过敏性休克(113)、寒战(82)、发热(63)、过敏反应(25)、面色苍白(19)、水肿(14)、乏力(5)、多汗(4)、不适(2)、畏寒(2)、体温过低(1)、疼痛(1)	331	23.43
心血管系统损害	心悸(76)、紫绀(51)、潮红(39)、低血压(18)、心动过速(15)、高血压(14)、血压下降(5)、心律失常(3)、脉弱(1)、心力衰竭(1)、心脏骤停(1)、心肌缺血(1)、心脏病(1)	226	15.99
皮肤及其附件损害	皮疹(62)、瘙痒(39)、多汗(22)、皮炎(3)、用药部位肿痛(3)、紫癜(2)、皮肤变色(2)、面色改变(2)、皮肤脱落(1)、皮肤湿冷(1)	137	9.70
中枢及外周神经系统损害	头晕(32)、抽搐(23)、昏迷(13)、烦躁(11)、意识模糊(10)、局部麻木(10)、昏迷(13)、头痛(6)、震颤(3)、惊厥(3)、语言障碍(2)、步态异常(1)、木僵(1)、锥体外系病(1)、嗜睡(1)、焦虑(1)	131	9.27
胃肠系统损害	恶心(31)、呕吐(25)、腹痛(2)、胃肠道出血(1)、口干(1)、腹泻(1)、大便变色(1)	62	4.39
肝胆系统损害	肝功能异常(8)、肝细胞损害(1)、胆红素血症(1)	10	0.71
泌尿系统损害	血尿(1)、尿失禁(1)、肾积水(1)、尿异常(1)	4	0.28
肌肉骨骼系统损害	肌痛(1)、肌肉不适(1)、关节痛(1)、肌无力(1)	4	0.28
其他损害	视觉异常(3)、低血糖昏迷(2)、背部不适(2)、药物反应(2)、牙痛(1)、耳鸣(1)、流感样症状(1)、白细胞减少(1)、四肢瘫(1)、紧缩感(1)、局部充血(1)、洋地黄中毒(1)	17	1.20
合计		1413	100

表6 中药注射剂ADR累及系统/器官及临床表现

Tab 6 Organs or systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及系统/器官	不良反应名称	例次	构成比,%
呼吸系统损害	呼吸困难(301)、胸闷(133)、喉水肿(13)、咳嗽(11)、呼吸急促(10)、哮喘(6)、喉痉挛(5)、痰量增多(2)、肺水肿(1)	482	35.76
全身性损害	过敏性休克(112)、寒战(82)、发热(62)、过敏反应(25)、面色苍白(18)、水肿(12)、乏力(4)、多汗(4)、不适(2)、畏寒(2)、体温过低(1)	324	24.04
心血管系统损害	心悸(73)、紫绀(51)、潮红(37)、低血压(17)、心动过速(15)、高血压(14)、血压下降(4)、心律失常(3)、脉弱(1)、心力衰竭(1)、心脏骤停(1)、心肌缺血(1)、心脏病(1)	219	16.25
皮肤及其附件损害	皮疹(58)、瘙痒(34)、多汗(21)、用药部位肿痛(2)、紫癜(2)、皮肤变色(2)、面色改变(2)、皮肤湿冷(1)	122	9.05
中枢及外周神经系统损害	头晕(31)、抽搐(23)、昏迷(13)、烦躁(11)、意识模糊(10)、局部麻木(10)、昏迷(13)、头痛(6)、震颤(3)、惊厥(3)、语言障碍(2)、步态异常(1)、木僵(1)、锥体外系病(1)、嗜睡(1)、焦虑(1)	130	9.64
胃肠系统损害	恶心(29)、呕吐(22)、腹痛(2)、口干(1)、腹泻(1)	55	4.08
肝胆系统损害	肝功能异常(2)	2	0.15
泌尿系统损害	尿失禁(1)、肾积水(1)	2	0.15
肌肉骨骼系统损害	肌无力(1)	1	0.07
其他损害	视觉异常(1)、背部不适(2)、药物反应(2)、牙痛(1)、流感样症状(1)、四肢瘫(1)、紧缩感(1)、局部充血(1)、洋地黄中毒(1)	11	0.82
合计		1348	100

2.6 转归

613例报告中,绝大多数患者用药出现的ADR经停药或对症治疗均呈现好转或治愈,无死亡报告。其中,好转313例(51.06%),治愈293例(47.80%),有后遗症5例(0.82%),未好转2例(0.32%)。

3 讨论

3.1 报告数变化

从表1结果可以看出,2009—2012年,中药制剂严重ADR报告数呈逐年增长的趋势,这可能与中药制剂,特别是中药注射剂临床应用范围的扩大、使用人数大幅增加有关;中药注射剂严重ADR报告数占中药制剂报告数的年均比例均在90%以上,说明中药注射剂严重ADR发生率远远高于其他中药制剂。其原因可能一方面与其注射剂剂型有关;另一方面可能与中药注射剂所含成分复杂有关。因此,在临床使用中药制剂时要严格掌握适应证,合理选择给药途径。建议能口服给药的,不选用注射给药;能肌肉注射的,不选用静脉注射;如必须选用静脉注射,应加强临床监测。

3.2 性别与年龄

613份严重ADR病例报告中,男女比例为1.1:1,表明中药制剂致严重ADR与性别无明显相关性。报告中4岁以下婴幼儿22例(3.59%);45岁以上中老年患者ADR发生率较高,共398例(64.93%)。这可能与中老年人多存在不同程度生理功能和代谢能力的衰退,且多合并其他疾病,对药物的代谢和排泄能力减低,对药物的敏感性和耐受性不同于其他年龄段成年人,易发生不良反应有关^[2];其次可能与中药注射剂主要的应用领域为心脑血管疾病等^[3],而心脑血管疾病一般是中老年人的常见病、多发病有关^[4]。有文献报道^[5],婴幼儿、孕妇等特殊人群应避免使用中药注射剂;中老年、肝肾功能不全的患者不建议使用中药注射剂。因此,建议临床医师不要给婴幼儿、孕妇开具中药注射剂处方;在不影响临床疗效的前提下,中老年人、肝肾功能不全的患者也要尽量避免使用中药注射剂。

3.3 药品类型

613例报告共涉及61个品种,其中注射剂引起的严重ADR高达94.29%,ADR排名前20位的品种均为中药注射剂,主要有清开灵注射剂、双黄连注射剂、脉络宁注射剂、红花注射剂、参麦注射剂和香丹注射剂等。孙英英等^[6]在中药制剂的安全性评价一文中提到,中药注射剂是导致ADR的主要剂型,其中心脑血管用中药制剂致ADR所占比例最高。脉络宁注射剂、红花注射剂、参麦注射剂和香丹注射剂等均为治疗心脑血管类疾病的药物,而清开灵注射剂、双黄连注射剂则为清热解毒、抗感染类药物,这类药物临床使用率较高,故ADR出现的几率也高。

清开灵注射液为国家《药品不良反应信息通报》第1期与第21期通报品种,其主要ADR累及系统/器官为全身性损害、呼吸系统损害、皮肤及其附件损害等;双黄连注射剂为国家《药品不良反应信息通报》第1期与第22期通报品种,其主要不良反应累及系统/器官为全身性损害、呼吸系统损害、血液系统损害等。因此,应高度重视此类品种的临床使用风险,严防严重ADR的发生。

3.4 ADR发生时间

由表4结果可以看出,中药制剂ADR的发生时间主要集中在用药30 min内,共473例(77.16%),其中中药注射剂导致的466例;发生在10 min以内的274例(44.70%),由中药注射剂导致的270例。这与管玫等^[7]报道的中成药特别是中药注射剂导致的ADR多以速发型为主一致。因绝大多数中药注射剂使用前不做皮肤敏感试验,所以医师在使用中药注射剂前应详细了解过敏史,明确有无同类药物的过敏情况,并进行充分

的风险效益评估,告知患者可能存在的用药风险。首次使用中药注射剂30 min内应密切关注患者,加强用药监护。一旦出现ADR,应立即停药或给予适当的救治,防止ADR加重。

3.5 ADR临床表现

613例中药制剂ADR共报告临床表现1 413例次,其中注射剂为1 348例次(95.40%),说明中药注射剂严重ADR发生率高于其他中药制剂。由表5,表6可见,中药制剂ADR呈现出多样性特点,几乎累及所有的系统/器官,其中以呼吸系统损害、全身性损害、心血管系统损害和皮肤及其附件损害为主,表现为呼吸困难、胸闷、过敏性休克、寒战、发热、皮疹等;大部分表现均与变态反应机制有关。主要原因是目前的中药制剂尤其是注射剂,多为复方制剂,成分较为复杂,由于提取技术的缺陷,有效提取物不能保证完全纯化,往往使制剂含有大分子杂质,如蛋白质、淀粉、鞣质等致敏成分。如,多元酚类化合物鞣质进入机体后可作为半抗原,结合血浆蛋白氨基酸,化合成更大的分子复合物,从而刺激机体产生相应抗体,导致过敏反应发生^[8];其次,某些中药制剂的有效成分本身即是高致敏物质,如双黄连、清开灵注射剂等均含抗菌、抗病毒的有效成分绿原酸,可作为抗原进入人体而引发过敏反应^[9]。因此,在用药前应仔细询问患者过敏史,包括药物过敏史、食物过敏史、过敏性疾病等,用药期间应注意对患者的观察,做好抗休克、抗过敏预案,以期将ADR的损害降到最小程度。

4 结语

中药制剂的ADR是客观的、普遍的,导致其ADR发生的因素是多方面的,既有药物本身的原因,也有临床使用的原因。因此,加强中药制剂,特别是中药注射剂的安全性基础研究、评价研究,规范中药的临床使用,加强ADR监测及中药安全性知识宣教,是减少中药ADR的重要且有效的途径。建议药监部门继续加强监管力度,完善中药质量标准 and 中药ADR监测系统,加强中药再评价。

参考文献

- [1] 周超凡,徐植灵,林育华.从药物组成看中药注射剂[J].中国中药杂志,2006,31(11):950.
- [2] 高蕊,翁维良,李睿.中药注射剂合理应用的原则和方法[J].中国执业药师,2012,9(12):5.
- [3] 廖九中,陈珮瑶,吴松武,等.540例中药制剂不良反应/事件报告分析[J].中国实用医药,2012,7(8):188.
- [4] 杨华,赵艳娇,耿凤英,等.838例中药注射剂不良反应分析[J].实用药物与临床,2007,10(4):288.
- [5] 翁维良,高蕊,李睿.严格按说明书合理使用中药注射剂[J].中国执业药师,2012,9(12):1.
- [6] 孙英英,张东霞,蒋士卿.中药制剂的安全性评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):251.
- [7] 管玫,陈泽莲,潘晓鸥,等.中成药药物不良反应的临床特征及发生的相关因素分析[J].中国药房,2004,15(7):428.
- [8] 杨林,周本宏.石榴皮中鞣质和黄酮类化合物抑菌作用的实验研究[J].时珍国医国药,2007,18(10):2335.
- [9] 郭洁,黄伟.HPLC法测定双黄连泡腾片中绿原酸的含量[J].云南中医中药杂志,2011,32(29):58.

(收稿日期:2013-12-02 修回日期:2014-05-22)