

我院209例中药注射剂致不良反应回顾性分析[△]

时琳*,郭桂明[#](首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

中图分类号 R283.61;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)31-2949-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.31.26

摘要 目的:探讨中药注射剂致不良反应(ADR)发生的成因和特点,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2003—2012年上报的209例中药注射剂ADR报告进行统计分析。结果:209例患者中有63例>70~80岁患者发生ADR,占30.14%;最易引发ADR的药物为心脑血管疾病、呼吸系统疾病以及抗肿瘤中药注射剂;ADR损害类型主要为皮肤及附件损害,共98例,占46.89%;新的一般ADR 65例,新的严重ADR 2例。结论:中药注射剂致ADR与用药人群、患者体质、用药剂量、溶媒选择、联合用药、静脉滴速等有关。临床应加强辨证论治、合理用药,以减少ADR的重复发生。

关键词 中药注射剂;不良反应;分析;合理用药

Retrospective Analysis of 209 Cases of ADR Induced by TCM Injection in Our Hospital

SHI Lin, GUO Gui-ming (Beijing Hospital of TCM, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the cause and characteristics ADR induced by TCM, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: 209 ADR reports induced by TCM injection reported by our hospital during 2003-2012 were analyzed statistically. RESULTS: Among 209 patients, 63 cases aged 70 to 80 years suffered from ADR, accounting for 30.14%; ADR were easily induced by TCM injection as TCM injection for cardiovascular disease, respiratory disease and tumor. ADR mainly manifested as lesion of skin and its appendants (98 cases, 46.89%). Additionally, there were 65 cases of new ADR and 2 cases of new severe ADR. CONCLUSIONS: ADR induced by TCM injection is correlated with medicootion group, the constitution of the patients, drug dosage, solvent selection, drug combination, intravenous drip speed, etc. Great importance should be attached to syndrome differentiation treatment and rational drug use to reduce the repeated occurrence of ADR.

KEYWORDS TCM injection; ADR; Analysis; Rational drug use

中药注射剂是指以中医药理论为指导,使用现代化科学技术,从中药中提取出有效物质制成的注射剂。由于其具有起效快、疗效确切等特点,在医疗实践中发挥着巨大作用。近年来,随着中药注射剂品种的增多及广泛的应用,引发的不良反应(ADR)也逐渐增多,国家药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应信息通报》中,曾多次涉及了中药注射剂的严重ADR,其安全性也受到了社会广泛关注。中药注射剂ADR的特点表现在形成机制复杂,发生范围广泛,临床表现多种多样、轻重不一。中医医院使用中药注射剂的频率较高,分析中药注射剂ADR的成因及特点,能够促进临床合理用药,保证患者用药安全。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院2003年1月至2012年12月上报的209份中药注射剂ADR报告。

1.2 方法

采用回顾性调查方法,通过Excel分别对ADR人群性别、年龄、预后、药品品种、所涉及的器官或系统及临床表现进行统计分析。

2 结果

[△]基金项目:国家中医药管理局临床药学重点专科项目(No. ZP0101YX001)

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:kenjin53@sina.cn

[#]通信作者:主任药师。研究方向:医院药学管理。电话:010-52176650。E-mail:ggmj@sinaj.com

2.1 一般情况

209例中药注射剂ADR中,男性79例(37.80%),女性130例(62.20%),女性发生的几率约为男性的1.65倍。不同年龄段使用中药注射剂均可引起ADR,其中>70~80岁年龄段的发生几率最大。各年龄段患者病例数及构成比见表1。

表1 各年龄段患者病例数及构成比

Tab 1 The number and constitute ratio of patients in different age groups

年龄,岁	男性,例	女性,例	总计,例	构成比,%
≤20	1	2	3	1.44
>20~30	4	8	12	5.74
>30~40	6	4	10	4.78
>40~50	9	12	21	10.05
>50~60	10	28	38	18.18
>60~70	19	22	41	19.62
>70~80	20	43	63	30.14
>80	10	11	21	10.05
总计	79	130	209	100.00

2.2 既往ADR情况

有明确既往过敏史的患者55例(26.32%),无明确既往过敏史的患者112例(53.59%),不详者42例(20.10%)。

2.3 涉及ADR的中药注射剂及构成比

共涉及26个中药注射剂品种,其中排在前十位的主要是治疗心脑血管疾病、上呼吸道感染以及抗肿瘤的中药注射剂,占ADR发生率的79.90%。导致ADR的前10位中药注射剂品种及构成比见表2。

表2 导致ADR的前10位中药注射剂品种及构成比

Tab 2 Types and constitute ratio of top 10 TCM injections in the list of ADR case

药品名称	例数	构成比,%
舒血宁注射液	40	19.14
注射用血塞通(冻干)	34	16.27
痰热清注射液	21	10.05
刺五加注射液	18	8.61
鱼腥草注射液	16	7.66
红花注射液	11	5.26
醒脑静注射液	11	5.26
复方苦参注射液	7	3.35
血栓通注射液	5	2.39
疏血通注射液	4	1.91
总计	167	79.90

2.4 ADR累及系统/器官分类及临床表现

累及系统/器官分类12项,其中有的ADR同时累及多个系统/器官;以皮肤及其附件损害最多,其次为全身性损害,二者共占70.88%。ADR累及系统/器官分类及临床表现见表3。

表3 ADR累及系统/器官分类及临床表现

Tab 3 Systems or organs involved in ADR and clinical manifestations

累及系统/器官	例数	构成比,%	ADR 临床表现
皮肤及附件损害	98	46.89	皮疹、荨麻疹、斑丘疹、湿疹加重、皮肤发红、瘙痒
全身性损害	51	24.40	寒战、发热、震颤、抽搐、过敏性休克、喘憋、发绀、呕吐、腹泻
用药部位损害	13	6.22	用药部位疼痛、瘙痒、水肿
心血管系统损害	10	4.78	心悸
中枢及外周神经系统损害	8	3.83	头晕、头痛、肢体麻木
血小板、出血和凝血障碍	7	3.35	紫癜、静脉炎
肝胆系统损害	6	2.87	肝功能异常
呼吸系统损害	6	2.87	憋气胸闷、哮喘、过敏性喉炎
交感、副交感神经系统损害	5	2.39	高血压、心悸、尿滞留
消化系统损害	3	1.44	恶心、胀气、腹痛
泌尿系统损害	1	0.48	血尿
视觉损害	1	0.48	视觉异常
合计	209	100.00	

2.5 发生ADR级别情况

共发生138例一般ADR,65例新的一般ADR,4例严重的ADR,2例新的严重的ADR。严重的ADR情况见表4。

表4 严重的ADR情况

Tab 4 Severe ADR

怀疑药品	ADR 临床表现	报告级别	结果
鱼腥草注射液	过敏性休克	严重的	出现危重症
红花注射液	肝功能异常	新的严重的	住院治疗14 d
清开灵注射液	湿疹加重	新的严重的	住院治疗10 d
血栓通注射液	红皮病	严重的	住院治疗9 d
注射用血塞通(冻干)	皮疹	严重的	住院治疗4 d
舒血宁注射液	高热	严重的	出现危重症

2.6 ADR的特点

2.6.1 ADR的潜伏期 ADR发生时间变动范围较大,最快的1例在静脉滴注后1 min出现,最晚的1例在连续给药19 d才出现。建议临床医师在使用中药注射剂的过程中密切注意观察患者反应,在用药期间出现症状的,首先考虑为药物导致的ADR。ADR发生时间见表5。

2.6.2 ADR的类型 209例ADR中,98例为皮肤及附件损害,51例为全身性损害,共占总数的71.29%。变态反应发生的几率较高。梁进权等^[1]对1975—2001年国内公开发表的医学、药

表5 ADR发生时间

Tab 5 Occurrence time of ADR

发生ADR时间	例数	构成比,%
≤5 min	2	0.96
>5 min≤1 h	62	29.67
>1 h≤1 d	42	20.10
>1 d≤7 d	63	30.14
>7 d	40	19.14
总计	209	100.00

学期刊进行统计,发现可能发生ADR的中药注射剂51种,共计2 600例,其中约2/3为变态反应,而且其临床表现多样,可发生于任何系统/器官。本次调查中,中药注射剂所致的变态反应比例略高于文献报道。

2.6.3 ADR的预后情况 ADR发生后,均立即停药,给予相应治疗,有的患者未给任何药品。预后情况为:痊愈104例(49.76%),好转98例(46.89%),后遗症1例(0.48%),病情延长4例(1.91%),病情加重2例(0.96%)。由于临床发现及时,采取措施得力,故无死亡病例。ADR预后情况见表6。

表6 ADR预后情况

Tab 6 ADR prognosis

预后情况	男,例	女,例	总计,例	构成比,%
痊愈	39	65	104	49.76
好转	35	63	98	46.89
病情延长	3	1	4	1.91
病情加重	2	0	2	0.96
有后遗症	0	1	1	0.48
总计	79	130	209	100.00

2.6.4 伴有合并用药的情况 中药注射剂临床单独使用的较少,多与溶媒及其他药物联合使用。本次调查中,合并用药的175例(83.73%),其中具有两种以上合并用药的74例(35.41%);联合中药注射剂使用26例(12.44%),联合化学药注射剂使用51例(24.40%)。

3 讨论

3.1 中药注射剂导致ADR的因素

3.1.1 ADR的发生几率与人群分布有关 由表1可知,ADR主要发生在老年人群,女性高于男性,主要原因包括:(1)由于老年人群的生理、生化、组织、器官等方面都出现了退行性变化,药物在体内吸收、分布、代谢的速度与中、青年人会有一定的差别,较容易发生ADR。(2)中药注射剂大多是静脉给药,ADR也多由静脉给药途径引起,在老年住院患者中,静脉给药引起的ADR比例较大,因而用药应更加谨慎,必要时需进行血药浓度检测。

3.1.2 ADR的发生与患者的体质有关 中药注射剂由于成分并不单一,其过敏反应比例较高,这一点在大部分中药注射剂的说明书中都有记载。其发生机制可能是:具有抗原性的药物进入人体后,刺激机体合成特异性免疫球蛋白(IgE),并与肥大细胞和嗜碱性粒细胞等表面的特异性受体结合。当药物再次进入人体时,即可与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的IgE结合,损伤肥大细胞、嗜碱性粒细胞,使之释放出过敏活性介质,如组胺、5-羟色胺、激肽等,进而作用于靶细胞,导致过敏反应的发生^[2-3]。本次调查中,明确过敏史的患者达到26.32%,所以对有过敏史的患者使用中药注射剂时就要更加谨慎并且注意观察,保证患者用药安全。另外,自身的病史也可能降低患者对药物的耐受力。如,某些药物的代谢需要经过肝、肾途径,有肝肾疾病的患者使用就更易发生ADR。

3.1.3 ADR与超剂量使用有关 临床上常出现不按照说明书规定增大中药注射剂用量的情况。本次调查中,有16例(7.66%)为用药剂量过大引起的ADR。有统计表明,41例黄芪注射液所致ADR中有19例的临床一次使用量超出说明书规定的最高剂量,占总病例数近一半^[4];有数据显示,3414例中药注射剂ADR中,超剂量用药730例,占21.38%^[5]。另外,也有因中药注射剂浓度过高而引起的ADR。如,艾迪注射液80 ml,配伍250 ml的溶媒,由于药物浓度过大,引起静脉炎。任意加大中药注射剂用量都可能提高ADR的发生率,因此建议临床使用中药注射剂时应严格按照说明书用法用量使用,任何超说明书规定的用法用量都潜在着风险。

3.1.4 ADR与选用溶媒不当有关 临床在使用中药注射剂时,较多习惯用0.9%的氯化钠注射液作为溶媒,这样的配伍不符合药物的pH要求,从而产生不溶性微粒,导致ADR。本次调查中有26例(12.44%)由于溶媒选择不当导致ADR。据报道,参麦注射液、丹参注射液等pH为4~6.5的中药注射剂,与0.9%的氯化钠注射液配伍后可能产生大量的不溶性微粒,增加ADR的发生机会,一般可用5%或10%的葡萄糖注射液稀释后静脉滴注^[6]。因此,使用中药注射剂应该依据药物本身的pH来选择溶媒,尽量遵循说明书推荐,以减少ADR的发生。

3.1.5 ADR与联合用药有关 本次调查中,联合用药发生ADR有175例(83.73%)。2008年,卫生部出台了《中药注射剂临床使用基本原则》,指出中药注射剂严禁混合配伍,谨慎联合用药。但是,在实际临床应用中,中药注射剂较少单独使用,大多与化学药静脉滴注联合使用,以达到中西医结合的药物疗效,但中药注射剂成分较复杂,联合用药可能影响药效,还可能导致ADR的发生。经临床证实,喹诺酮类抗菌药左氧氟沙星、环丙沙星、盐酸莫西沙星氯化钠注射液与含有丹参成分的药物丹参注射液、香丹注射液、丹红注射液混合使用时可产生絮状物及沉淀,可能会引起发热或配伍禁忌^[7]。彭学清等^[8]调查发现,发生ADR的病例中联合用药者为对照组的13倍。所以,中药注射剂宜单独使用,非病情需要,切勿盲目联合用药;对于需要多组液的患者,应该在滴注前后序贯加入50~100 ml的间隔白液,另还需考虑药物使用的先后顺序、配伍禁忌,以减少ADR发生几率。

3.1.6 ADR与滴注速度有关 正确地控制静脉滴注速度是减少ADR发生的有效途径。滴注速度过快,导致大量药物直接进入体内,对静脉造成较强的刺激,易引发静脉炎。一般的中药注射剂滴速应控制在40~60滴/min,活血化瘀类中药注射剂成分中含有刺激性物质,更应该减缓滴速,因为滴注速度过快或药物浓度过高可导致胃肠道刺激反应,易出现静脉炎,表现为滴注部位不同程度的疼痛、红肿和静脉变硬,滴注量过多还可致心脏负荷过重。因此,应根据患者年龄、病情、药物性质等调节滴速,老年人、儿童、心功能不全者滴速宜慢。大部分中药注射剂的说明书中都对滴注速度有说明,临床应该依据患者的个体情况,加强监测,保证患者的用药安全。

3.2 解决措施

3.2.1 完善中药注射剂说明书,减少ADR的发生 合理使用中药注射剂,保证临床用药的安全性,减少ADR的发生,应规范药品说明书。据文献报道,某“三甲”医院2005—2006年度使用不同厂家生产的中药注射剂37种共46份说明书中,有8份“用法用量”项内容完整,占17.39%;缺1项者10份,占21.74%;缺2~3项者22份,占47.83%;缺4项以上者6份,占13.04%^[8]。本次调查中,有4例为说明书未明确每日用药次

数,占1.91%。临床根据“或遵医嘱”决定用药次数,虽不能确定一定是该原因导致的ADR,但也不能完全排除。中药注射剂说明书是指导临床用药的依据,具有法律效应,建议“用法用量”项内容应规范、完善。

3.2.2 辨证使用中药注射剂,减少ADR的发生 由于中医与西医诊断理论体系的不同,导致中西医使用中药注射剂的方式不一。中医临床强调辨证论治,中药注射剂更应遵循传统的辨证使用。临床辨证不符合适应证是导致ADR发生的原因之一。本次调查中,有5例为痰热清注射液导致的ADR,其中有2例诊断为风温肺热病,临床表现却为风寒表证,用药后导致ADR的发生。据文献报道,99例清开灵注射液导致的ADR中,仅有29例(29.29%)符合用药的适应证;不符合或未经中医理论辨证用药的有70例,占70.71%^[9]。另有调查显示,双黄连、清开灵、穿琥宁等常用中药注射剂大部分在西医医院使用,西医师往往强调辨病施治,而忽略或抛弃辨证论治^[10]。临床使用中药注射剂时,忽略了辨证,不仅不能达到治疗的效果,还会增大ADR的发生几率。

综上所述,中药注射剂发生ADR与用药人群、患者体质、用药剂量、溶媒选择、联合用药、静脉滴注速度等方面有关。虽然多数患者停药后症状都能得到缓解,但也有对患者造成了后遗症或危重情况,甚至导致死亡的案例。为了减少ADR对患者的伤害以及医疗纠纷的发生,除了加强中药注射剂的质量控制外,还要在临床应用上辨证论治,保证用法用量的正确,加强医务人员的培训,加强对患者的监护,提高医务人员对药品ADR的辨别能力和警惕意识,做到早发现、及时治疗、积极上报。我院临床药师从2007年起开始进行中药注射剂医嘱点评工作,检查中药注射剂的合理使用情况,及时给予临床合理化建议,取得了较好的效果。

参考文献

- [1] 梁进权,邹元平,邓响潮.中药注射剂不良反应的文献调查与分析[J].中国医院药学杂志,2003,23(8):486.
- [2] 李向如.老年住院患者60例药物不良反应分析[J].临床合理用药杂志,2012,5(22):154.
- [3] 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.
- [4] 曾聪彦,梅全喜,吴惠妃,等.黄芪注射液致41例不良反应文献分析[J].中国药房,2005,16(4):293.
- [5] 张惠霞,陈建玉,宋成.3414例中药注射剂不良反应分析[J].中国药物警戒,2006,3(4):232.
- [6] Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(9):1 147.
- [7] 韩甜甜.盐酸莫西沙星氯化钠注射液与丹红注射液存在配伍禁忌[J].护理学报,2010,16(4):26.
- [8] 彭学清,周述香.46份中药注射剂说明书中“用法用量”项调查[J].中医药导报,2007,14(8):69.
- [9] 林晓兰,郭景仙,张维,等.99例清开灵注射液不良反应的中医辨证分析[J].药物流行病学杂志,2010,19(9):496.
- [10] 吴嘉瑞,张冰,高鹏.2007—2008年国内期刊中药注射剂不良反应回顾性研究[J].中国执业药师,2009,7(10):12.

(收稿日期:2013-11-12 修回日期:2014-05-22)