

甘肃省2011—2013年痰热清注射液致不良反应报告分析[△]

王燕萍^{1*}, 颜晓霞², 王玉玮¹, 谷 军³(1.兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2.兰州市肺科医院, 兰州 730000; 3.甘肃省委党校, 兰州 730070)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-2994-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.06

摘要 目的:揭示痰热清注射液致不良反应(ADR)发生的成因和特点,为临床合理用药提供参考。方法:从甘肃省ADR监测中心数据库中提取2011—2013年痰热清注射液致ADR报告136例,就ADR的相关情况进行回顾性统计分析。结果:儿童(0~14岁)发生ADR最多见(占44.1%);多为一般的ADR(占97.1%),严重的ADR有4例(占2.9%),而所有ADR中新发生的ADR有30例(占22.1%);ADR累及器官/系统以皮肤及其附件损害最多(占45.1%),其次为全身性损害(占19.5%),排第3位的是消化系统损害(占11.6%);所有病例经停药并积极给予对症治疗ADP症状均好转或痊愈,无死亡病例及后遗症发生。结论:临床应重视痰热清注射液致ADR的各种因素,严格掌握用药适应症、禁忌证,加强用药过程监护,确保临床安全、有效、合理用药。

关键词 痰热清注射液;不良反应;分析

Analysis of ADR Induced by Tanreqing Injection in Gansu Province during 2011-2013

WANG Yan-ping¹, YAN Xiao-xia², WANG Yu-wei¹, GU Jun³(1. Dep. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Provincial Party School, Lanzhou 730070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the cause and characteristics of ADR induced by Tanreqing injection in Gansu province for nearly three years, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: In retrospective study, 136 cases of ADR induced by Tanreqing injection from 2011—2013 were analyzed statistically, which were extracted from ADR monitoring center database in Gansu province. RESULTS: Most of ADR occurred in children (0-14 years old), accounting for 44.1%. Most of them were common ADR, accounting for 97.1%; severe ADR accounted for 2.9% (4 cases); while new ADR accounted for 22.1% (30 cases). Most damages were occurred in skin and its appendents, accounting for 45.1%, followed by systemic damage, accounting for 19.5%. The third was the digestive system damage, accounting for 11.6%. The symptom of ADR were improved or recovered after drug withdrawal and symptomatic treatment; no deaths and complications occurred. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to various cause of ADR induced by Tanreqing injection, and master indication and contradiction strictly and strengthen medication process monitoring in order to guarantee safe, effective and rational drug use in the clinic.

KEYWORDS Tanreqing injection; ADR; Analysis

- [2] 张姝,莫非,黄志卓,等.肠球菌属耐药基因检测及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):457.
- [3] 闫庆松,杨悦.药物利用研究在基本药物制度实施中的应用[J].中国药房,2010,21(4):319.
- [4] 桑福德.热病:桑福德抗微生物治疗指南:第42版[M].范宏伟,吕玮,吴东,等,译.北京:中国协和医科大学出版社,2012:69.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2011:737.
- [6] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Phar-

macists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,49(3):325.

- [7] 刘治军,胡欣.万古霉素治疗药物监测和临床应用相关指南解读[J].药品评价,2011,8(8):19.
- [8] 黄琼华.住院患者医院感染调查与控制措施[J].中华医院感染学杂志,2009,19(21):2830.
- [9] 蔡芸,陈超,郭代红,等.我院万古霉素和利奈唑胺临床应用分析[J].中国药师,2011,14(9):1325.
- [10] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children: Executive Summary[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011,52(3):285.
- [11] 韩日新.148例痰标本细菌培养结合涂片检查的临床分析[J].检验医学与临床,2010,7(20):2303.
- [12] 冯喆,李有信.耐万古霉素肠球菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(4):449.

(收稿日期:2014-06-04 修回日期:2014-07-09)

[△] 基金项目:甘肃省普通中医药科研基金项目(No.GZK-2011-45)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:Wangyp317@sina.com

痰热清注射液是国家采用中药指纹图谱检测标准后,第一个批准上市的中药注射剂,为中药二类新药。该药主要由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘组方而成。该方以黄芩为君药,熊胆粉、山羊角为臣药,金银花为佐药,再取连翘清热宣透,引诸药入肺经。五味相互配伍,共奏清热、解毒、化痰、解惊之功效^[1]。现代药理研究证明,痰热清注射液具有广谱抗菌消炎作用及较强的抗呼吸道病毒作用,且对呼吸道有关致病菌如肺炎链球菌、乙型溶血型链球菌、金黄色葡萄球菌、嗜血流感杆菌等有一定的抑制作用^[2-5],同时还具解热、化痰、镇咳等作用。因此,该药在临床广泛用于呼吸道感染、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、胆囊炎、肝炎、胰腺炎、麻疹、腮腺炎、手足口病、重症合并肺部感染等的治疗^[4-5]。但是随着其临床应用日益广泛,所致不良反应(ADR)的报告逐渐增多。本研究中,笔者对甘肃省近3年痰热清注射液致ADR报告的相关情况进行统计和分析,旨在揭示其不良反应发生的成因和特点,从而为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从甘肃省ADR监测中心数据库提取2011—2013年痰热清注射液致ADR报告136例。

1.2 研究方法

运用流行病学和统计学方法,对136例ADR报告就患者年龄、性别以及ADR分级、累及器官/系统及临床表现、对原患疾病的影响、转归等方面情况进行统计分析。

2 结果

2.1 患者年龄和性别分布

136例痰热清注射液致ADR患者中,年龄最小为7个月,最大为98岁,男性稍多于女性。患者年龄和性别分布见表1。

表1 患者年龄和性别分布

Tab 1 Distribution of patient's age and sex

年龄分段,岁	男性例数	女性例数	合计例数	构成比,%
0~3	14	9	23	16.9
4~14	24	13	37	27.2
15~20	3	5	8	5.9
21~30	3	2	5	3.7
31~50	15	9	24	17.6
51~60	5	8	13	9.6
61~70	4	7	11	8.1
>70	10	5	15	11.0
合计	78	58	136	100.0

2.2 ADR分级

《药品不良反应报告和监测管理办法》根据发生的ADR是否已收载于药品说明书、与药品说明书收载的ADR的符合程度以及ADR的严重程度,对ADR分进行了分级。按照该标准,136例痰热清注射液致ADR中一般的ADR共132例,所占比例为97.1%;严重的ADR共4例,所占比例为2.9%。另外,136例ADR中新的ADR有30例,所占比例为22.1%。

2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

参照《世界卫生组织药品不良反应术语集》的分类标准,

将136例痰热清注射液致ADR报告中涉及的ADR名称作规范化处理,按累及器官/系统分类统计临床表现,结果见表2(注:有的患者ADR可能同时有多种临床表现,因此合计例次数大于136)。

表2 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organ or system involved in the ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	主要临床表现	例次	构成比,%
皮肤及其附件损害	皮疹、荨麻疹、瘙痒、红斑疹、丘疹、多汗	74	45.1
全身性损害	寒战、高热、过敏性休克、过敏样反应	32	19.5
循环系统损害	心悸、胸闷、面色苍白、紫癜	12	7.3
神经系统损害	头晕、头痛、抽搐、昏迷、烦躁	12	7.3
呼吸系统损害	呼吸困难、气短、咳嗽、喉头水肿	8	4.9
消化系统损害	恶心、呕吐、腹泻、腹痛	19	11.6
眼睛及附属器官损害	眼睑水肿、疱疹	2	1.2
用药局部损害	局部麻木发冷、注射部位皮疹、瘙痒、红肿	5	3.0
合计		164	100.0

2.4 ADR对原患疾病的影响

136例痰热清注射液致ADR对原患疾病的影响见表3。

表3 ADR对原患疾病的影响

Tab 3 Effects of ADR on original disease

对原患疾病的影响分类	例数	构成比,%
病程延长	5	3.7
不明显	131	96.3
合计	136	100.0

2.5 ADR转归

所有病例在发生ADR后均及时停用痰热清注射液,并积极给予对症治疗。结果,ADR症状均好转或痊愈,无死亡病例及后遗症发生。

2.6 典型病例

2.6.1 例1 在2011年痰热清注射液致ADR病例报告中,有1例导致高热、寒战危及生命的病例:患者男性,80岁,因冠心病伴呼吸道感染,于2011年10月25日14:12以痰热清注射液20 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,18 min后剩余液体量230 ml,此时患者出现高热、寒战,体温39.8℃。即刻停止该组液体,给予地塞米松10 mg静脉推注,苯海拉明20 mg肌肉注射,而后于14:50给予柴胡4 ml+安痛定2 ml肌肉注射,保暖。至15:20时测体温降至39.5℃,遵医嘱继续给予额部湿敷后体温降至正常。

2.6.2 例2 在2013年痰热清注射液致ADR病例报告中,有1例导致严重休克的病例:患者女性,68岁,既往无相关ADR史,因出现急性上呼吸道感染,给予痰热清注射液20 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,约10 min后头面部、颈部出现淡红色斑点、瘙痒,伴烦躁不安,随即出现口唇、颜面、舌体麻木,面色苍白,冒冷汗,胸闷、憋气等症状,血压70/40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),脉搏120次/min、弱。遂立即停药,给予吸氧,0.1%肾上腺素1 mg肌肉注射,异丙嗪25 mg肌

肉注射,地塞米松 10 mg 静脉推注,10%葡萄糖酸钙 10 ml 经稀释后静脉推注等对症治疗。40 min 后血压升至 120/80 mm Hg,脉搏降为 86 次/min,上述症状消失。

3 讨论

从表 1 可知,在 136 例痰热清注射液致 ADR 患者中,儿童(0~14 岁)发生率最高,为 44.1%,其中 0~3 岁婴幼儿发生率为 16.9%。究其原因:(1)儿童是上呼吸道感染的主要对象,而目前西药类抗病毒药物已知的 ADR 较多且严重,抗菌药物的使用则有严格要求,鉴于痰热清注射液具有抗病毒、抑菌、抗炎、解热、化痰、镇咳等作用,且其说明书中 ADR 项相对较少、程度较轻且多为皮肤损害,因此临床较多选用。(2)儿童因身体各方面的机能(如脏器功能、酶系统等)相对不成熟,使得药物在体内的代谢和排泄速度减慢,停留时间延长,血药浓度在较长的时间里维持较高水平,而且儿童对药物的耐受性较差,对药物特别敏感;同时,儿童的体液比重较大,水盐转换率较成人快,但对水、电解质代谢的调节能力差,故使用痰热清注射液后易出现 ADR。(3)由于痰热清注射液是分子质量较大的多种化合物复方制剂,成分复杂,儿童使用后,某些大分子物质进入其体内可引起变态反应,导致过敏。因此,2013 年版痰热清注射液说明书规定 24 个月以下婴幼儿应禁用,而对于 24 个月以上的儿童也应慎用。临床有按每千克体质量计算痰热清注射液用量的报道,指出每次 0.3~0.5 ml/(kg·d),控制输注速度 35 滴/min,未见 ADR 发生^[6]。需要强调的是,临床用药时不能简单地将成人用药量减量用于儿童,最好实施个体化用药,应注意观察,一旦发生 ADR 应立即停药并及时救治。

从表 1 还可知,60 岁以上患者发生 ADR 共 26 例,发生率为 19.1%,其中严重的 ADR 有 3 例,占严重的 ADR 总例数的 75%。老年人易发生 ADR 甚至严重 ADR 的原因包括:(1)心血管系统方面。老年人心脏瓣膜增厚,心肌萎缩,心肌细胞减少,血管动脉硬化,上述因素致心脏的射血功能下降、收缩力减弱等。(2)肝功能方面。老年人肝脏新陈代谢下降,肝组织萎缩,肝细胞减少,肝细胞内微粒体酶活动减慢,致肝脏对药物生物转化下降,使药物作用时间延长,易造成主要通过肝代谢的药物蓄积。(3)肾功能方面。老年人由于肾单位、肾血流量减少,肾小球滤过率降低等因素,致使肾功能下降,影响了药物排泄能力,药物清除率明显降低,极易造成药物毒性反应^[7]。故老年患者用药之前一定要注意其是否有特异体质,同时也要询问或记录清楚其是否有过敏史,对于无过敏史的老年患者同样应根据肝肾功能慎重调整剂量,用药过程中严密观察患者的症状和体征。

ADR 分级方面,136 例痰热清注射液致 ADR 中绝大多数为一般的 ADR,严重的 ADR 发生很少,而 136 例 ADR 中新的 ADR 占比超过 20%。这可能与痰热清注射液旧版说明书不够完善有关。2013 年版痰热清注射液说明书修订了“禁忌”项,

新增“孕妇、24 个月以下婴幼儿禁用”。临床医护人员应严格按 2013 年版说明书要求使用,对有药物过敏史或过敏体质的患者应避免使用,对 24 个月以下婴幼儿禁用,儿童慎用,并加强用药监测。

从表 2 可知,痰热清注射液致 ADR 涉及皮肤及其附件损害最多,占 45.1%;其次为全身性损害,占 19.5%;排第 3 位的是消化系统损害,占 11.6%;造成循环系统、神经系统、呼吸系统等的损害均在 10% 以下。可见,痰热清注射液致 ADR 可能主要与过敏反应相关。据报道,痰热清注射液方中山羊角含有蛋白质等大分子,极可能成为抗原或半抗原,而金银花中的绿原酸、黄芩中的黄芩苷、熊胆粉中熊总胆酸、连翘中的连翘苷也是致敏物质^[8-10]。此外,与其他中药注射剂一样,痰热清注射液制剂过程中添加了增溶剂、稳定剂、着色剂等,且在进行化学合成过程中会产生杂质;同时,药物本身的氧化、还原、分解、聚合反应等都会形成杂质,上述种种物质都有可能成为过敏原,诱发各种类型的过敏反应^[11]。因此,临床上要严格掌握痰热清注射液的相关适应证、禁忌证及用药注意事项等,加强输注过程中的监护,以避免或减少其过敏反应及其他 ADR 的发生,同时做好 ADR 发生时的应对和处理,从而确保临床安全、有效、合理用药。

参考文献

- [1] 韩宏锋,路西明.痰热清注射液药理与临床[J].河南科技大学学报:医学版,2006,24(1):78.
- [2] 朱丽萍,蔡庆顺.33 例痰热清注射液的不良反应文献分析[J].中成药,2010,32(4):654.
- [3] 高益民,王忠山.对痰热清注射液临床药理学初步评价[J].首都医药,2004(12):44.
- [4] 邓道伟,明华.痰热清临床应用概况[J].中国中医急症,2006,15(6):649.
- [5] 雷卫平,吴英梅,林翠芬.痰热清注射液的临床应用[J].国际医药卫生导报,2005,11(14):111.
- [6] 吕玉霞,李冬梅,刘晓波,等.痰热清注射液治疗小儿风热咳嗽 158 例疗效观察[J].中医药学报,2008,36(2):20.
- [7] 孙立新.老年患者的用药原则[J].药物与临床,2011(7):97.
- [8] 杨春,方一清,李晶.痰热清注射液不良反应分析与预防[J].中国医药,2011,6(1):100.
- [9] 于水清.中药注射剂的不良反应原因分析[J].中国现代药物应用,2009,3(13):189.
- [10] 赖宇红,陈浩桢,杨卫荣.中药注射剂变态反应研究亟待加强[J].中药新药与临床药理,2002,13(5):324.
- [11] 彭婕.痰热清注射液致 42 例不良反应分析[J].药学服务与研究,2011,11(4):317.

(收稿日期:2014-02-25 修回日期:2014-07-12)