

CFDA通报中药制剂不良反应及修订说明书的现状分析

吴曼*,马建丽(解放军总医院第一附属医院,北京 100048)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0648-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.25

摘要 目的:为临床安全、合理使用中药制剂提供参考。方法:对CFDA 2001—2014年通报的中药制剂不良反应(ADR)进行回顾性统计、分析,同时查询被通报中药制剂说明书的修订情况。结果:被通报的中药制剂共20个品种(含类别),11种为注射剂,8种为口服制剂,1类为中药材,其中有4个品种被通报两次。同时,CFDA责令药品生产企业对通报的中药制剂说明书进行了修订。结论:各级医疗机构均应加强用药监测,特别是对已通报的中药制剂应严格按照说明书中的规定使用,以降低ADR的发生率。

关键词 中药制剂;药品不良反应;不合理用药;药品说明书;修订

Analysis of TCM Preparation-induced ADR Bulletin by CFDA and Revision of Drug Package Inserts

WU Man, MA Jian-li (The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for safe and rational use of TCM preparation in clinical practice. METHODS: TCM preparation-induced ADR bulletin by *ADR Information Bulletin* from 2001 to 2014 was statistically analyzed. RESULTS: 20 kinds of TCM preparations were notified, including 11 kinds of injections, 8 kinds of oral preparations and 1 kind of Chinese herbal medicine. 4 kinds of them had been twice notified. Meanwhile, the instructions of notified TCM preparations had been revised. CONCLUSIONS: The medical institutions at all levels should strengthen the monitoring of clinical drug use, especially those notified TCM preparations should be used strictly in accordance with drug instruction to reduce the incidence of ADR.

KEYWORDS TCM preparations; ADR; Irrational drug use; Drug instruction; Revision

长期以来,人们普遍认为中药药性平和,长期使用无毒副作用^[1]。随着中药临床使用量的增加,从2000年的“马兜铃酸事件”到2013年的“维C银翘片事件”,中药安全性事件近年来频频发生。1989年,我国组建了国家药品不良反应(ADR)监测中心^[2],2001年开始定期向全国通报ADR。笔者查询了国家食品药品监督管理局(CFDA)官网上2001—2014年发布的57期《药品不良反应信息通报》,对通报的20个品种中药制剂ADR报告及责令修订说明书的现状进行分析,旨在为临床安全、合理使中药制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来自国家ADR监测中心2001—2014年发布的57期《药品不良反应信息通报》及CFDA责令药品生产企业对中药制剂说明书进行修订的情况。

1.2 方法

采用Excel 2007软件对通报的20个品种(含类别)中药制剂所致的ADR及不合理用药原因进行分析。同时对涉及到的中药制剂说明书的修订情况进行统计、分析。

2 结果

2.1 中药制剂致ADR的一般情况

通报的ADR涉及中药制剂共20个品种(含类别),包括注射剂11种,口服制剂8种,含马兜铃酸的中药材1类。其中,有4个品种因为发生ADR次数频繁,被通报两次,分别为清开灵注射剂、双黄连注射剂、葛根素注射剂、壮骨关节丸。被通报

的中药注射剂ADR发生率列前3位的为细辛脑注射液、红花注射液、香丹注射液,提示临床高度重视。通报的中药制剂病例总数为20 049例,严重病例数1 944例,死亡病例数15例。报道的总病例、严重病例和死亡病例均以注射剂最多,分别占81.05%、84.81%、100%。其中,引起死亡的3种注射剂均被通报过两次。中药制剂最常见的ADR为过敏反应,严重者可引起过敏性休克,其他ADR则包括急性血管内溶血、肝功能损害、慢性肾功能衰竭。珍菊降压片、雷公藤制剂及维C银翘片作为复方制剂可引起多个器官/系统损害。中药制剂致ADR的一般情况见表1。

2.2 中药制剂致ADR的不合理用药原因

分析表明,引起中药制剂ADR的主要原因为临床上的不合理用药。具体原因分别为超适应证用药、超剂量用药、合并用药、配伍禁忌用药及过敏体质用药。按品种数计算,超剂量用药居首位(13例),其次为过敏体质用药(12例)、合并用药(11例)。中药制剂致ADR的不合理用药原因分析见表2。

3 讨论

3.1 超适应证用药

“适应证”是药品说明书中最重要的内容之一,是临床医师为患者治疗用药的依据。若超适应证用药,不但原有疾病不能治愈,还可能出现其他严重的ADR。双黄连注射剂临床用于病毒及细菌引起的上呼吸道感染、咽炎、扁桃体炎、急性支气管炎、肺炎等的治疗,而ADR报告中4%的病例存在超适应证用药现象。如,用于风寒感冒或肺气肿的治疗,其中1例患儿用其治疗咳嗽,出现呼吸困难、面部发热。香丹注射液临床用于心绞痛及心肌梗死,而ADR报告中约40%的病例超说明书规定用于肌肉骨骼系统疾病、呼吸系统感染等的治疗,其

* 药师。研究方向:临床药理。电话:010-66848407。E-mail: iamwuman@163.com

表1 中药制剂致ADR的一般情况

Tab 1 General situation of TCM preparations related ADR

剂型	药品名称	通报次数	总病例数		严重病例数		死亡病例数		临床表现	
			例数	构成比,%	例数	构成比,%	例数	构成比,%		
注射剂	清开灵注射液	2	41	0.20	41	2.11	2	13.33	过敏性休克	
	细辛脑注射液	1	5 631	28.09	710	36.52	0	0	过敏性休克、过敏样反应	
	生脉注射液	1	508	2.53	179	9.21	0	0	过敏性休克、严重过敏样反应	
	香丹注射液	1	2 413	12.04	180	9.26	0	0	过敏样反应、过敏性休克	
	鱼腥草注射液	1	272	1.36	52	2.67	0	0	过敏性休克	
	红花注射液	1	3 306	16.49	154	7.92	0	0	过敏样反应、过敏性休克	
	喜炎平注射液	1	1 476	7.36	49	2.52	0	0	过敏样反应、过敏性休克	
	脉络宁注射液	1	1 500	7.48	189	9.72	0	0	过敏性休克	
	双黄连注射液	2	48	0.24	48	2.47	2	13.33	严重过敏反应	
	葛根素注射液	2	1 006	5.02	30	1.54	11	73.33	急性血管内溶血	
	莲必治注射液	1	50	0.25	17	0.87	0	0	急性肾功能损害	
	口服制剂	壮骨关节丸	2	158	0.78	47	2.42	0	0	肝损害
		白蚀丸	1	8	0.04	7	0.36	0	0	肝损害
		克银丸	1	14	0.07	11	0.57	0	0	肝损害
维C银翘片		1	1 885	9.40	48	2.47	0	0	皮肤及其附件损害	
珍菊降压片		1	443	2.21	12	0.62	0	0	消化系统损害、精神神经系统损害、皮肤及其附件损害	
雷公藤制剂(多苷片、片、双层片)		1	839	4.18	73	3.76	0	0	肝、肾、血液系统和生殖系统损害	
痔血胶囊		1	35	0.17	21	1.08	0	0	肝损害	
中药材	鼻炎宁制剂(颗粒剂、胶囊剂)	1	385	1.92	45	2.31	0	0	过敏性休克、过敏样反应	
	含马兜铃酸中药材	1	31	0.15	31	1.59	0	0	慢性肾功能衰竭	
合计	20种	24	20 049	100	1 944	100	15	100		

表2 中药制剂致ADR的不合理用药原因分析(例)

Tab 2 Analysis of reasons for irrational drug use of TCM preparations related ADR(case)

药品名	超适应证用药	超剂量用药	合并用药	配伍禁忌用药	过敏体质用药
清开灵注射液	1	0	1	1	1
细辛脑注射液	0	0	0	0	1
生脉注射液	0	1	1	0	1
香丹注射液	1	1	0	0	0
鱼腥草注射液	0	0	1	0	1
红花注射液	0	1	0	0	0
喜炎平注射液	0	1	1	0	1
脉络宁注射液	0	0	1	0	1
双黄连注射液	1	1	0	1	1
葛根素注射液	0	0	0	0	1
莲必治注射液	0	0	1	0	0
壮骨关节丸	0	1	1	0	0
白蚀丸	0	1	0	0	1
克银丸	0	1	1	0	1
维C银翘片	0	1	1	0	1
珍菊降压片	0	1	1	0	0
雷公藤制剂(多苷片、片、双层片)	0	1	0	0	0
痔血胶囊	0	1	1	0	0
鼻炎宁制剂(颗粒剂、胶囊剂)	0	0	0	0	1
含马兜铃酸中药材	0	1	0	0	0
合计	3	13	11	2	12

中1例患者用其治疗肺部感染,引起呼吸困难。清开灵注射液临床用于急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血上述证候者的治疗,而ADR报告中11%的病例用于高血压或心脏病、子宫肌瘤等的治疗,其中1例患者用其治疗子宫肌瘤,结果出现全身皮肤瘙痒、血压下降、呼吸困难。

3.2 超剂量用药

药物的常用剂量是临床上应用的可获得良好疗效且又较安全的剂量。当超剂量使用时,任何年龄和人群都会发生质的变化,可出现中毒反应,甚至引起死亡。生脉注射液说明书

中规定“静脉滴注,1次20~60 ml,用5%葡萄糖注射液250~500 ml稀释后使用,或遵医嘱”。而ADR报告的179例严重病例中,一次使用剂量超过60 ml的有9例,其中单次用药剂量最高达250 ml。近年国内外研究证实,马兜铃酸具有肾毒性,含马兜铃酸中药材的肾毒作用与其马兜铃酸含量和用药时间长短有一定关系。短期大剂量服用含马兜铃酸的中药可引起急性马兜铃酸肾病,病理表现为急性肾小管坏死,临床出现急性肾功能衰竭。壮骨关节丸超剂量使用可引起肝损害,报告中有5例日剂量18 g(超量50%),1例日剂量24 g(超量100%)。珍菊降压片^[3]与含有相同活性成分的药物合用造成单一成分过量,与作用类似的化学药品合用可引起毒性协同作用,导致ADR的发生。

3.3 合并及配伍禁忌用药

在临床上,中西药配伍治疗的情况日益增多,但大都处于无章可循的状态,若配伍不当,不但会降低疗效,更会引起ADR。清开灵注射液致死病例报告分析显示,81%的患者存在合并用药情况,8%存在多种药品混合静脉滴注的情况,合并用药品种在1~6种之间。郝园等^[4]报道,清开灵注射液不能与硫酸庆大霉素、青霉素G钾、肾上腺素、间羟胺、乳糖酸红霉素、多巴胺、山梗菜碱、硫酸美芬丁胺等药物配伍。配伍不当,会导致注射液pH值改变,出现浑浊、沉淀、变色等现象。连续输入多组液体时,输液组间没有用中性液体间隔,导致多组液体混合,也会引起ADR的发生。双黄连注射液致死病例报告分析显示,80%的患者有合并用药,多数合并使用了1~4种注射剂,主要为利巴韦林、青霉素、地塞米松、头孢曲松、清开灵、头孢噻肟钠等。生脉注射液致严重病例报告中,有20例存在明确的混合用药现象,混合使用的药品以黄芪注射液最为多见。痔血胶囊与左氧氟沙星、双氯芬酸、克林霉素、复方消痔栓等合用会引起ADR。珍菊降压片与β受体阻滞药合用后停药可增加盐酸可乐定的撤药反应。

3.4 过敏体质用药

中药注射剂的ADR发生率高,与患者自身因素和中药注

射剂的复杂成分有关。因为中药注射剂中含有多种蛋白质、淀粉、鞣质、色素、黏液、树脂、挥发油等致敏成分,一旦进入血液,即刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞,当再次接触该抗原即发生变态反应^[5]。生脉注射液含有红参、麦冬、五味子等主要成分,严重病例报告中,有15例病例患者有既往药物过敏史,其中1例既往使用生脉注射液出现胸闷,第2次使用后即发生过敏性休克。香丹注射液的主要成分为降香、丹参,报告的大部分严重的ADR出现在用药第1天,主要表现为过敏样反应、过敏性休克、呼吸困难等。鼻炎宁制剂(颗粒剂、胶囊剂)为蜜蜂巢脾提取物,其中含有大量的生物活性成分如树脂、油脂、鞣质、多糖以及苷类等成分,过敏体质者的ADR多发生于首次用药,且在用药后2~30 min内最为多见,严重过敏反应以过敏性休克为主,发病时间最短2 min,最长1 h,主要表现为皮肤瘙痒、皮疹、呼吸困难等。维C银翘片为中西药复方制剂,含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、维生素C,容易引起过敏反应。

4 CFDA 责令对通报的中药制剂说明书进行修订

很多被通报的中药制剂的说明书存在着用法用量不明确、禁忌和注意事项混杂不清、特殊人群用药信息缺乏、ADR标注过于简单、药物相互作用不明确、药理毒理和药动学鲜见标注等问题。CFDA根据ADR监测、药品再评价结果等信息,责令药品生产企业对通报的中药制剂说明书进行了修订。主要体现在增加警示语、完善注意事项、补充药物相互作用、增加特殊人群用药等项目。

4.1 增加警示语

药品黑框警示语是指该药具有可能发生严重或威胁生命的副作用风险,或其他潜在的安全性问题^[6]。其作为一种降低用药风险的重要的、富有指令性的规定,在药品说明书中呈现出不断增加的趋势(据统计,2008年1月—2011年7月,仅美国新增黑框警示语的药品数量就达到130个^[7])。我国根据国内外药品安全信息,对新发现的中药制剂安全性问题通过增加警示语引起用药人群的特别注意。如,珍菊降压片警告为中西药复方制剂,含有盐酸可乐定、氢氯噻嗪、芦丁等化学药品成分,停药时需医师指导下,在2~4天内逐渐减少剂量,避免出现血压急剧升高等盐酸可乐定撤药反应。香丹注射液、红花注射液警告使用者应是具备治疗过敏性休克等严重过敏反应资质或接受过过敏性休克抢救培训的医师,脑出血急性期或有出血倾向的患者禁用。鼻炎宁制剂(颗粒剂、胶囊剂)警告可引起严重过敏反应。雷公藤制剂警告ADR可累及多系统损害。

4.2 完善注意事项

《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》要求“注意事项”下应该列出使用药品时必须注意的问题,包括需要慎用的情况、影响药品疗效的因素、用药过程中需观察的情况、用药对于临床实验室检查指标的影响等。珍菊降压片含有3种化学药品成分,与含有相同成分的药品联合使用时,应分别计算各药品中相同组分的用量,以避免药物过量,应避免与β受体阻滞药序贯给药,因会引起或加重盐酸可乐定的撤药反应。现有资料提示,莲必治注射液可能引起皮疹、头晕、胃肠道反应、过敏样反应等,少数患者可能出现急性肾功能损伤,提醒用药期间注意监测肾功能,尽量多喝水。香丹注射液含有聚山梨酯-80,对聚山梨酯-80类制剂过敏者禁用,对使用者应加强用药监护,且应缓慢滴注,同时密切观察用药反应,特别是首次用药的前30 min,发现异常,应立即停药,并采用积极

救治措施。舒血宁注射液静脉滴注时,必须稀释以后使用,严格控制滴注速度和用药剂量,建议滴速控制在15~30滴/min,首次用药宜选用小剂量,禁止使用静脉推注的方法给药。

4.3 补充药物相互作用

中药制剂应单独使用,忌与其他药品混合配伍使用,谨慎联合用药,如确实需要联合使用其他药品时,应谨慎考虑与中药制剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。莲必治注射液应尽可能避免与其他具有肾毒性如氨基糖苷类等药物的联合使用。舒血宁注射液到目前为止,已确认不能与氨茶碱、阿昔洛韦、注射用奥美拉唑钠配伍使用,与抗凝药或抗血小板药等可能增加出血风险的药物合用时应加强监测。

4.4 增加特殊人群用药

珍菊降压片为中西药复方制剂,成分复杂,ADR累及到全身系统。说明书中增加“孕妇及哺乳期妇女禁用,用于儿童的安全性及有效性尚不明确,慎用于有黄疸的婴儿(因其组分氢氯噻嗪可使血胆红素升高),老年人服用本品较易发生低血压、电解质紊乱和肾功能损害”。

5 结语

通报显示,中药注射剂容易引起过敏反应,3种丸剂均引起肝功能损害,中药复方制剂则容易引起全身系统损害。中药注射剂由于多为静脉给药,相对于口服给药ADR发生得快且比较严重,更容易观察,具体表现为ADR报告的地区集中性和数量的增多^[8]。提示临床医护人员除临床必须使用静脉滴注外,尽量选择相对安全的口服制剂或采用肌肉注射方式给药。建议多开发疗效和作用机制明确的单方中药制剂,对组方复杂的中药制剂应当以发展非注射剂以外的其他新剂型为主。药监部门和生产企业应当及时对已上市的中药制剂安全性进行再评估,按相关规定及时完善和修订说明书的项目和内容,指导临床安全、合理用药。

参考文献

- [1] 肖廷超,朱照静,翁淳光.1978—2009年中药注射剂不良反应文献综合分析[J].中国药房,2011,22(7):649.
- [2] 张晓萌.我院中药不良反应150例分析及预防方案探讨[J].中国药房,2011,22(27):2575.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报:第53期:关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险[EB/OL].[2013-03-04].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/42095.html>.
- [4] 郝园,孔翔瑜,吴泰相.277篇1486例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,5(2):64.
- [5] 张义虎,宁玲,牛加水.中药不良反应发生的原因[J].中医药管理杂志,2008,16(11):49.
- [6] Wikipedia.Black box warning[EB/OL].[2011-08-24].http://en.wikipedia.org/wiki/Black_box_warning.
- [7] FDA.The FDA safety information and adverse event reporting program[EB/OL]. [2011-08-24]. <http://www.fda.gov/safety/Medwatch/default.htm>.
- [8] 栾家杰,陈玲,汪平君.中药注射剂不良反应文献定量评价与分析[J].中国药事,2009,23(7):77.

(收稿日期:2014-03-19 修回日期:2014-04-30)

(编辑:李 劲)