

复方甘草合剂/口服溶液致不良反应27例文献分析

张雷*(昆山市中医医院药剂科,江苏昆山 215300)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3361-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.19

摘要 目的:探讨复方甘草合剂/口服溶液致不良反应(ADR)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索1995—2014年中国期刊全文数据库和万方数据库中的复方甘草合剂/口服溶液致ADR报告文献,对收集到的27例ADR的相关情况进行分类、归纳、统计、分析。结果:27例ADR多见于中老年患者(18例,占66.66%);所有患者均为口服给药,其中9例用药剂量偏大;有12例存在联合用药情况;用药30 min以内和1 d后发生ADR的比例相当,均为29.63%;累及器官/系统主要是皮肤及其附件损害(27.59%)、循环系统损害(24.14%)、神经系统损害(19.54%)和全身性损害(14.94%);26例患者经停药或治疗后恢复正常,1例患者死亡。结论:应通过积极开展用药宣教、用药前仔细询问患者情况、严格选择用药人群和用药方法、加强用药监测和警示等途径,减少复方甘草合剂/口服溶液ADR的发生。

关键词 复方甘草合剂/口服溶液;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 27 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Compound Glycyrrhiza Mixture / Oral Solution

ZHANG Lei(Dept. of Pharmacy, Kunshan Hospital of TCM, Jiangsu Kunshan 215300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the general regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Compound glycyrrhiza mixture/oral solution, and provide reference for clinical ration use of drug. **METHODS:** The literatures of ADR induced by Compound glycyrrhiza mixture/oral solution were retrieved in CJFD and Wanfang database from 1995 to 2014, and the collected 27 cases of ADR were classified, summarized and statistically analyzed. **RESULTS:** The 27 cases of ADR were more common in middle-aged and aged patients (18 cases, 66.66%); all patients were orally administrated, and 9 of them had relatively larger dose; there were 12 cases with combination medication; the proportion of the incidence of ADR within 30 min and after 1 d was similar, it was 29.63%; involved organs/systems were mainly skin and its appendages (27.59%), circulatory system damage (24.14%), nervous system damage (19.54%) and systemic damage (14.94%); 26 patients were recovered after drug withdrawal and treatment, one patient died. **CONCLUSIONS:** The incidence of ADR of Compound glycyrrhiza mixture/oral solution should be reduced by actively carrying out medication propaganda and education, carefully asking patients before treatment, strictly select medication groups and methods and strengthening medication monitoring and warning, etc.

KEYWORDS Compound glycyrrhiza mixture/oral solution; Adverse drug reaction; Literature analysis

复方甘草合剂/口服溶液为甘草流浸膏、甘油、酒石酸锶钾/愈创木酚甘油醚、浓氨溶液、复方樟脑酊、乙醇组成的口服制剂,为黏膜保护性镇咳药,能减轻咽部黏膜的刺激,并有缓和胃肠平滑肌痉挛作用,用于治疗上呼吸道感染、支气管炎和感冒时所产生的咳嗽及咳痰不爽^[1-2]。2004年7月1日起,虽然“复方甘草合剂”更名为“复方甘草口服溶液”,其配方中对人体有害的成分酒石酸锶钾不允许再使用,但仍不时有其致不良反应(ADR)的报道,有的还比较严重。本研究旨在探讨其致ADR的一般规律及特点,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库和万方数据库(1995—2014年),以“复方甘草合剂/口服溶液”“不良反应”“致”“引起”等为检索词进行检索,剔除综述性、重复发表和患者资料不全的文献,获得符合分析要求的病例报告23篇,共27例。

1.2 统计和分析方法

采用Excel软件建立ADR报告表,就患者性别、年龄、原患疾病和过敏史、给药途径和剂量、联合用药情况以及ADR发生

时间、累及系统/器官及主要临床表现、治疗及转归等方面数据进行分类、归纳、统计、分析。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

27例ADR患者中,男性18例,女性9例;年龄最大84岁,最小14岁,具体分布详见表1。

表1 患者性别和年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patient's age and gender(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
≤20	1	1	2	7.41
21~40	5	2	7	25.93
41~60	5	4	9	33.33
≥61	7	2	9	33.33
合计	18	9	27	100

2.2 原患疾病和过敏史

27例ADR中,原患疾病为呼吸道感染引起的咽痛、咳嗽22例,肺癌1例,支气管炎和肺气肿引起的咳嗽3例,另有1例不详。27例中未提及过敏史者10例,无药物过敏史者10例,有药物或食物过敏史者7例(其中,有青霉素及链霉素过敏史者1例^[3],有茵栀黄口服液、磺胺类药物、清开灵口服液过敏史

*主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:zh10320@163.com

者1例^[4],有磺胺类药物过敏史者1例^[5],有特布他林过敏史者1例,有乙醇过敏史者3例^[6-8]。

2.3 给药途径和剂量

27例ADR均为口服给药。除5例剂量不明外,其余用量为:“10 ml,tid”9例,“20 ml,tid”和“50 ml,tid”各1例,单次给予10 ml 4例、给予15 ml 2例,另单次给予20、25、40、60、100 ml各1例。

2.4 联合用药情况

27例ADR中有12例存在联合用药,联用药物为:联用注射用头孢哌酮钠1例,联用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠2例,联用麦迪霉素片+盐酸吗啡片1例,联用阿莫西林克拉维酸钾片+舍雷肽酶片+维生素C片1例,联用利巴韦林注射液+维生素C注射液+氧氟沙星片1例,联用银黄口服液+维生素C片1例,联用感冒冲剂1例,联用感冒清热颗粒1例,联用酚麻美敏片+阿莫西林克拉维酸钾片1例,联用硝呋太尔片2例。

2.5 ADR发生时间

27例ADR中,发生时间不详者7例;发生最快者为用药2 min后,最慢者为用药15 d后,其中用药30 min内和1 d后发生ADR者均为8例(占29.63%),详见表2。另外,27例ADR中19例是首次用药时发生ADR。

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Distribution of ADR occurrence time

出现时间	病例数	构成比,%
<5 min	3	11.11
5~30 min	5	18.52
31 min~1 d	4	14.81
>1 d	8	29.63
不详	7	25.93
合计	27	100

2.6 ADR累及器官/系统及主要临床表现

27例ADR累及器官/系统以皮肤及其附件损害、循环系统损害、神经系统损害和全身性损害多见,主要临床表现包括瘙痒、斑丘疹等皮肤过敏反应和胸闷、头昏以及双硫仑样反应^[4,6,9-10],详见表3(注:由于部分ADR患者同时出现多种临床表现,故总的ADR例次多于患者数)。

表3 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 3 ADR involved organs or systems and main clinical manifestations

累及器官/系统	主要临床表现(例次)	总例次	构成比,%
皮肤及其附件	斑丘疹(5)、荨麻疹(1)、瘙痒(8)、面部、足部水肿(2)、红斑疹(1)、颜面或全身潮红(7)	24	27.59
全身性	畏寒(1)、双硫仑样反应(5)、面色苍白(2)、厥冷(1)、发热(1)、乏力(3)	13	14.94
神经系统	发抖(2)、头痛(2)、头昏(4)、眩晕(1)、麻木(1)、烦躁(3)、多汗(3)、精神依赖(1)	17	19.54
循环系统	脑出血(1)、心动过速(1)、心悸(5)、心慌(5)、胸闷(6)、紫绀(3)	21	24.14
消化系统	胃痉挛(1)、食欲不振(1)	2	2.30
呼吸系统	气促(2)、呼吸困难(3)、喷嚏(1)、憋喘(2)、喉头水肿(1)	9	10.34
其他	过敏性紫癜(1)	1	1.15
总计		87	100

2.7 治疗及转归

27例患者在出现ADR后,2例轻度者予以停药后恢复正常;25例严重者(如双硫仑样反应和喉头水肿等)予以停药的同时积极给予抗过敏药物、抗组胺药物对症治疗,结果其中24例恢复正常,1例患者死亡^[9]。

3 讨论与建议

3.1 用药风险和ADR发生机制

3.1.1 风险防范意识不足 27例ADR患者虽然使用复方甘草合剂/口服溶液基本都符合适应证,但有10例患者是自行购药服用造成ADR发生,其中1例出现了双硫仑样反应,另有1例因血小板减少性紫癜并脑出血死亡,说明一些基本药物在使用流程中的监管仍有漏洞。同时,即使通过医师处方用药,也存在不少问题,如医师用药前询问患者用药史及药物或食物过敏史存在不足:1例患者既往有乙醇过敏史,但因医师未仔细询问其过敏史,致其服用后因制剂中所含乙醇引起过敏反应^[6];1例患者在服用复方甘草合剂过程中,医师因未仔细询问其用药史,又给予硝呋太尔片口服,以致患者出现了双硫仑样反应^[10]。

3.1.2 联合用药不当 联合用药不当主要表现在复方甘草合剂/口服溶液与头孢哌酮钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、硝呋太尔等药物联合使用时造成双硫仑样反应,体现了相关医师在药物知识和配伍使用知识方面的不足。

3.1.3 用药剂量偏大 复方甘草合剂/口服溶液为口服给药,每日3次,每次5~10 ml。值得注意的是,本次调查中,单次用药剂量15 ml以上者达到了9例,最高单次给予100 ml,为药品说明书规定上限的10倍;另外,有2例患者因长期用药(6年和11年)形成了精神依赖^[11-12],说明一些看似安全的药物在使用过程中仍然存在着风险。

3.1.4 ADR的发生机制:(1)复方甘草合剂/口服溶液中含乙醇,有乙醇过敏史的患者,服药后发生的变态反应极可能与其中的乙醇成分有关;(2)患者长期、大量口服复方甘草合剂/口服溶液,由于其中的甘草流浸膏主要成分甘草甜素水解后产生甘草次酸,而甘草次酸的化学结构与皮质酮相似,本身又可与盐皮质激素受体结合产生醛固酮作用,影响水、电解质代谢,引起体内钾离子流失,从而可能引发低血钾;(3)因该药成分复方樟脑酊中含有阿片酊,其中主要生物碱是吗啡、可待因,具有耐受性和成瘾性,虽然该药中含量极低,但长期大量服用风险尤存;(4)该药成分复方樟脑酊在体内的代谢产物氧化樟脑具有明显的强心、升压、呼吸兴奋作用,因此可能会导致心动过速,但也可能与患者的个体差异有关,其原因有待进一步探讨;(5)复方甘草合剂/口服溶液中的氨水成分的pH呈弱碱性,因个体差异而可致机体的胃黏膜受到刺激,引起胃黏膜反射收缩而致胃痉挛,故胃炎、胃溃疡的患者要慎用。

3.2 合理用药建议

3.2.1 积极主动做好用药宣教 对医师,要积极宣传药物相互配伍方面的知识,尤其是强调抗菌药物与复方甘草合剂/口服溶液等中成药联用时,应仔细阅读说明书,熟知药物成分,杜绝可能发生的超适应证、超剂量情况以及引发的双硫仑样反应等用药风险;对患者,应教育他们要慎重购药,不可贸然自行用药,多参阅说明书,有不理解的地方务必向专业人员咨询,不可擅自增加用量,更不可长期服用。

3.2.2 注意询问患者用药情况 在治疗前,应仔细询问患者的用药史及过敏史,对24 h内接触过乙醇制品的患者,用药时应避免选用可引起双硫仑样反应的药物。对近2周内使用过头孢哌酮钠、硝呋太尔等头孢菌素类和硝基咪唑衍生物的患者,禁用复方甘草合剂/口服溶液,以免发生双硫仑样反应^[10]。

3.2.3 严格选择用药人群和用药方法 严格选择用药人群和用药方法是获取疗效、降低用药风险的有效途径。复方甘草合剂/口服溶液对于青霉素和磺胺类药物过敏、胃炎和胃溃疡

疏血通注射液致不良反应35例报告分析

张婧^{1*},梅娜¹,王景红¹,张晓²(1.中国中医科学院望京医院,北京 100102;2.北京市药品不良反应监测中心,北京 100054)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3363-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.20

摘要 目的:探讨疏血通注射液致不良反应(ADR)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索2012年国家药品ADR监测中心收集的北京市疏血通注射液致ADR病例,并就收集到的35例ADR相关信息进行统计和分析。结果:疏血通注射液致ADR 60岁以上的老年患者发生率(68.57%)较高;用药后5 min可发生ADR,用药10 min~2 h发生ADR较多(40.00%);存在超说明书用药的情况;临床主要表现为以全身性损害、神经系统损害较为多见;除1例转归不详外,其他患者经停药对症治疗后均恢复正常。结论:疏血通注射液致ADR与年龄、用药剂量有关。临床用药时应严格按说明书用药,加强用药监测,减少ADR的发生,以确保用药安全。

关键词 疏血通注射液;不良反应;分析

Analysis of 35 Reports of Adverse Drug Reactions Induced by Shuxuetong Injection

ZHANG Jing¹, MEI Na¹, WANG Jing-hong¹, ZHANG Xiao² (1.Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2.Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Shuxuetong injection, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: ADR cases induced by Shuxuetong injection in Beijing collected by national ADR monitoring center in 2012 were retrieved, and 35 cases of the ADR were statistically analyzed. RESULTS: ADR induced by Shuxuetong injection had relatively high incidence in elder over 60 years old (68.57%); ADR might occurred after 5 min with off-label use and it mainly occurred after 10 min-2 h(40.00%); clinical manifestations were mainly systemic damage and nervous system damage, and all patients were returned to normal after symptomatic treatment except one with unclear outcome. CONCLUSIONS: ADR induced by Shuxuetong injection is related to age and dosage. Clinical medication should be strictly in accordance with the instructions, strengthen medication monitoring and reduce incidence of ADR to ensure medication safety.

KEYWORDS Shuxuetong injection; Adverse drug reactions; Analysis

患者应慎用;对于有乙醇过敏史患者禁用。本次统计的1例患者既往有乙醇致变态反应史,少量饮酒即可引起面红心悸,甚至闻到白酒气味就会出现变态反应,用药后即出现心悸、胸闷、呼吸困难^[6]。而对60岁及以上患者,也要适当减少用量,以防止胃肠反应发生,并应在饭后口服,严禁空腹服用^[13]。

3.2.4 加强用药监测和警示 医务人员应向患者详细交待复方甘草合剂/口服溶液使用方法和注意事项,同时告诫医患双方共同提高防范意识,用药后尤其在用药初期应密切观察和仔细询问患者的病情变化,一旦出现不良反应,一定要及时采取应对措施。并且,建议生产企业及时将有关安全风险信息汇总分析,及时反映在药品说明书中。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:574.
- [2] 叶晓宗,何艳玲,刘新贵.复方甘草口服溶液止咳平喘祛痰的实验研究[J].今日药学,2009,19(12):24.
- [3] 于红专.复方甘草合剂致血小板减少性紫癜并脑出血1例报告[J].中国中医急症,2006,15(5):450.
- [4] 李宏坡.头孢哌酮钠针剂与复方甘草合剂联合使用致双硫仑样迟发反应1例[J].中外健康文摘,2011,8(41):81.

- [5] 陈启新.复方甘草合剂致过敏1例报告[J].西南国防医药,2002,12(1):90.
- [6] 肖奇,张怡.复方甘草合剂致变态反应1例[J].医药导报,2005,24(8):750.
- [7] 李伟强,钟艳萍.复方甘草合剂致过敏反应2例[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):296.
- [8] 秦英芳.口服复方甘草合剂致过敏反应1例[J].齐鲁护理杂志,1999,5(5):57.
- [9] 刘珏,陈珺,王奕.静脉滴注头孢哌酮舒巴坦后服用复方甘草合剂致不良反应1例[C]//2011年全国医院药学(药物安全性)学术会议,2012.
- [10] 张敏,孙吉明,李晓祎.2例复方甘草合剂联用硝呋太尔致双硫仑样反应[J].中国医院药学杂志,2013,33(24):2089.
- [11] 杨珺,高晖.儿童长期服用复方甘草合剂致药物精神依赖[J].药物不良反应杂志,2004,6(4):282.
- [12] 孟桂凤,叶宗音.复方甘草合剂致低血钾症1例[J].中国临床药理学杂志,1996(2):74.
- [13] 雷招宝.新癬片的不良反应与合理应用[J].中成药,2012,34(6):1197.

*主管中药师。研究方向:临床药学、临床中医学。电话:010-84739480。E-mail:zhangjing10132003@126.com

(收稿日期:2014-10-26 修回日期:2015-07-09)
(编辑:周 箐)