doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.054

◇药品不良反应◇

中成药不良反应 159 例报告分析

王雅, 邹泽, 李飞, 刘鼎, 王平荣

作者单位: 重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099

通信作者: 邹泽, 男, 主任药师, 研究方向为医院药学, E-mail: 420820911@qq.com

基金项目: 重庆市医学科研项目(20143028)

摘要: **目的** 探讨中成药发生药品不良反应(ADR)的原因及其特点,为促进临床合理用药提供参考。**方法** 对2016年1月至2017年12月重庆市黔江中心医院159例中成药所致ADR报告采用回顾性研究方法,分别从年龄、性别、发生时间、累及系统/器官及临床表现、关联性评价及转归等方面进行统计、分析。**结果** 以60~74岁老年病人的ADR发生率最高(0.13%);给药途径以静脉给药为主(50.94%);ADR多发生于使用后1h以内(48.42%);ADR表现以皮肤及附件损害最为常见(37.44%)。**结论** 中成药ADR的发生与个体差异、药物本身及临床不合理使用等因素有关,应重视和加强ADR监测,并加强对中成药生产和临床使用的安全监管,保障病人用药安全。

关键词: 中成药; 药物毒性; 药物副反应报告系统; 回顾性分析

Analysis of 159 ADR reports induced by Chinese patent medicine

WANG Ya, ZOU Ze, LI Fei, LIU Ding, WANG Pingrong

Author Affiliation: Department of Pharmacology, Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409099, China

Abstract: Objective To analyze the reasons and the characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Chinese patent medicine in our hospital and to provide reference for rational medication. **Methods** A retrospective study was conducted on the reports on ADR collected from our hospital for ADR monitoring by statistical work. The analysis was made on indexes, such as the age, gender, route of administration, occurrence time, systems/organs involved and clinical manifestations, relevance evaluation and prognosis, etc. **Results** Highest incidence of ADR occurred among patients aged from 60-74 years old (0.13%). Intravenous administration was the main route (50.94%). ADR mostly occurred over 1 hour after medication (48.42%). Systems/organs involved in ADR were mainly lesion of skin and its appendants (37.44%). **Conclusion** The specific causes of ADR are the factors of the individual differences, the drug itself, and irrational use of medicines. The government should pay attention and strengthen supervision over monitoring ADR, the pharmaceutical production and clinical application, so as to ensure the medical safety of the patients.

Key words: Chinese patent drugs; Drug toxicity; Adverse drug reaction reporting systems; Retrospective analysis

随着中医药事业日渐发达,中成药的使用逐渐增多,很多人认为中成药副作用小,药性平和,对身体没有毒副作用。然而,根据国家食品药品监督管理局发布的“国家药品不良反应监测年度报告(2017年)”,我国中成药相关报告占据了较大的比重,中成药相关的不良反应(adverse drug reactions, ADR)问题也受到了医药人员的日益重视。笔者就中成药所致的159例ADR报告进行回顾性统计分析,探讨中成药所致ADR发生的原因、特点及应对措施,为促进临床合理用药提供参考,现将有关资料分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从重庆市黔江中心医院ADR报告

信息系统2016年1月至2017年12月填报的ADR报告中提取中成药致ADR报告159例。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)引起ADR的可疑药品为中成药,且关联性评价为肯定、很可能或可能;(2)引起ADR的可疑药品为化学药物,而联用药品含有中成药,且未能肯定ADR单纯由可疑药品所致。

排除标准:(1)ADR报告中记录用药原因、剂量、经过、ADR症状及处理情况不完整的病例报告;(2)无法确定ADR与中成药直接相关的病例报告;(3)重复报告。

1.3 统计学方法 本研究采用回顾性分析的方法,采用SPSS 19.0软件。根据ADR列表的内容,对病

人的个人信息、怀疑药品及临床表现等指标进行统计。计数资料以构成比描述,组间率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别与年龄分布 159例ADR报告共涉及中成药68种,采用医院集中监测方法,收集这68种中成药的病人的用药数据,共计159 227例,其中,男性71 307例,发生ADR 60例,发生率为0.08%;女性87 920例,发生ADR 99例,发生率为0.11%。经统计学检验显示,ADR发生率与性别关联性不大($\chi^2 = 3.197, P = 0.074$)。159 227例病人中,年龄最小为0.08岁,最大为87岁,60~75岁的病人ADR的发生率明显大于其它年龄段,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.596, P = 0.048$),见表1。

表1 中成药发生ADR病人的年龄分布

年龄段/岁	病例数	发生ADR/例	ADR发生率/%
≤14岁	21 645	19	0.08
14~<45岁	51 441	53	0.10
45~<60岁	38 451	38	0.10
60~<75岁	35 434	47	0.13
≥75岁	12 256	4	0.03
合计	159 227	159	0.09

2.2 给药途径分布 159例ADR报告中,共涉及中成药68种,给药途径以静脉给药为主,占比50.94%,见表2。

表2 中成药ADR报告159例给药途径分布

给药途径	例数	构成比/%
静脉给药	81	50.94
口服给药	56	35.22
局部外用	22	13.84
合计	159	100.00

2.3 ADR累及器官/系统与临床表现 中成药造成的ADR可累及多个器官或系统,根据《WHO药品不良反应术语集》的规定进行统计,我院159例病例包含ADR的临床表现203例次,累及的器官/系统以皮肤及附件损害(37.44%)与胃肠系统损害(25.12%)为主。159例ADR报告中,共涉及中成药68种,引发ADR的排前5位中成药均为注射剂,其中活血化瘀药(4种)、清热解毒药(1种),且造成的ADR共有44例。排前5位引发ADR的中成药种类及主要临床表现见表3。

2.4 ADR与联合用药情况 在159例ADR报告中,单一品种用药者25例,占15.72%;联合用药者134例,占84.28%,明显高于单一品种用药者。

表3 中成药引发ADR排名前5位的中成药种类及主要临床表现

药品名称	主要临床表现(例)	例数	构成比/%
痰热清注射液	皮疹(11)、瘙痒(7)、斑丘疹(3)、呕吐(2)、心悸(2)、胸闷(1)、呼吸困难(1)、发冷(1)、局部麻木(1)	29	38.16
灯盏细辛注射液	恶心(3)、头晕(2)、皮疹(2)、寒战(1)、瘙痒(2)、头痛(1)、寒战(1)、发热(1)、眼痛(1)	15	19.74
血必净注射液	呼吸困难(4)、胸闷(3)、心悸(3)、皮肤发红(2)、胸膜痛(1)、瘙痒(1)、盗汗(1)	15	19.74
刺五加注射液	皮疹(3)、瘙痒(2)、胸闷(1)、心悸(1)、紫绀(1)、心律失常(1)	9	11.84
肾康注射液	瘙痒(2)、腹痛(2)、头痛(1)、心悸(1)、喘鸣(1)、肌痛(1)	8	10.52
合计		76	100

2.5 ADR发生时间 我院159例ADR报告中,在1 h内发生ADR的例次最多,为77例,占比48.42%。ADR最早发生于用药后5 min,最晚发生在用药后84 h。见表4。

表4 中成药ADR发生时间

ADR发生时间	例数	构成比/%
<1 h	77	48.42
1~24 h	53	33.33
24~48 h	17	10.69
48~72 h	10	6.29
>72 h	2	1.27
合计	159	100.00

2.6 ADR级别及转归情况 159例ADR中,81例轻中度ADR中好转46例(28.93%),痊愈35例(22.01%);5例严重ADR中,好转4例(2.52%),痊愈1例(0.63%);71例新的轻中度ADR中好转56例(35.22%),痊愈15例(9.43%);2例新的严重ADR中1例好转(0.63%),1例痊愈(0.63%);无病人死亡。

3 讨论

3.1 ADR与个体因素关系 在本次统计汇总中发现,中成药致ADR的发生与病人性别无关。中成药在各个年龄段均可致ADR,但以60~74岁老年病人最易导致ADR发生,这与景晓^[1]的报道一致,这可能与老年人特殊的生理特点有关。如老年人肝肾等器官功能减退,且常伴有营养不良及血浆蛋白水平低下,与青壮年相比其对药物的代谢与排泄时间均有所下降,对药物副作用的对抗能力也明显下降^[2-3]。另外老年人常并发多种疾病,用药情况较为

复杂,常需要中西药联合使用,但中成药常常缺乏与其它药物相互作用的信息,两者不合理的联用可能产生药物的拮抗或协同作用,使药物蓄积或生成毒性物质等,导致药物的疗效降低和ADR的发生率增高^[4]。建议临床用药时,对于老人、儿童等特殊人群及初次使用的病人应给予重点监测,并选择有大量临床数据支持且安全系数高的药品。

3.2 ADR与给药途径的关系 通过汇总分析发现,这159例ADR报告共涉及中成药68种,药物剂型共有8种,用药途径包括口服给药(35.22%)、静脉给药(50.94%)和外用(13.84%),由此可见,静脉给药是导致我院ADR发生最多的给药途径,这与相关报道一致^[5-6]。其原因有:一是药物通过静脉给药,直接进入血液循环,无首过效应,起效快,是目前应用于临床各类疾病的治疗中最为广泛的给药方法;二是中药注射剂普遍成分复杂,部分中药注射剂由于药效物质基础尚未明确、化学性质不稳定等因素,质量参差不齐,难以进行有效监控,而且部分复方制剂自身具有很强的抗原性,均易导致ADR的发生;三是中药注射剂ADR的发生与溶媒、药物浓度、输注速度、药物配伍等因素密切相关^[7]。如注射用灯盏花素的说明书里建议滴速小于40滴/分,一般控制在15~30滴/分。综上所述,建议临床用药时,医生应严格按照药品说明书的规定用药并遵循“能口服不肌注,能肌注不输液”的用药原则^[8]。

3.3 ADR累及系统/器官与临床表现 我院159例ADR报告中,累及器官/系统最常见的是皮肤及其附件损害(37.44%),临床表现主要是红斑疹、局部或全身性皮炎、瘙痒等;其次是胃肠系统损害(25.12%),临床表现主要是腹痛、腹泻、便秘、腹胀、口干等。这些损害症状明显,较易发现,但诸如血钾、血糖等检验值异常及肝肾损害等,由于不易观察或容易忽略,ADR上报较少,在今后监测工作应予以特别注意。建议医师在用药期间,对于使用已报道易引起检验值异常的中成药的病人加强生化检查。

159例ADR报告中,ADR构成比居前5位的中成药均为注射剂,共计44例,以活血化瘀药居多,其次为清热解毒药。活血化瘀药居多可能与本院活血化瘀药临床应用较为广泛有关,在本次汇总分析发现,临床医师在选药时经常选用多种活血化瘀药联用。如我院1例“脑梗死,冠心病”病人,按医嘱首先输注丹参注射液后,经0.9%氯化钠溶液冲管,然后在输注疏血通注射液20 min左右出现心慌、大汗淋漓,立即停药,并予低流量吸氧半小时后缓解。因此,建议临床医师在有明确的临床应用指针前提

下,尽量避免联合应用药理作用相似的药物。

3.4 ADR与联合用药情况 如果不能遵循中医辨证施治或辨证辨病结合的原则,对于联合用药的配伍禁忌、毒理毒副作用等不够了解,会导致不合理用药的发生。如我院1例“风热感冒”病人,同时服用连花清瘟颗粒和复方氨酚烷胺胶囊7 h后,病人腰部出现米粒样红色丘疹,面积约5 cm×10 cm,立即停药,并口服氯雷他定片对症处理,约3 d后症状缓解。因此,建议医生开具多种药物联合使用时,应遵循“少而精”的原则,避免药理作用相似的中西药联合使用,如病情需要确需联用时,应密切监测,确保安全有效合理的用药。

3.5 发生ADR的时间 本研究发现使用中成药3 d内均可发生ADR,但ADR发生在1 h内的比例(占比48.42%),显著高于其它时段,其中中药注射剂占比63.63%。提示在使用中药注射剂时,特别是开始前30 min,应加强用药监护,在用药前向病人和家属讲清楚用药过程中可能出现的ADR,鼓励病人主动报告不适,参与用药管理。医护人员应密切观察用药反应,如发现异常,应立即停药,采取积极措施救治病人。另有研究发现,有的中成药在用药数年后才发生ADR,因此对于长期用药的病人应定期检测肝肾肾功能等相关指标^[9]。

3.6 ADR与临床使用因素的关系 ADR的发生除了与个体差异及药物本身有关,还与临床使用因素有关。如我院1例“失眠”病人使用天王补心片补心安神,连续用药2周后出现恶心、黑便等症状,考虑为天王补心片造成的ADR,经停药,埃索美拉唑肠溶片和硫糖铝混悬液对症治疗,症状逐渐缓解。天王补心片主要成分为丹参、当归、石菖蒲、朱砂等,朱砂有抑菌、杀菌、镇静催眠的作用,但如果过量或长期服用可导致病人汞中毒,出现恶心、呕吐、消化道出血等消化系统损伤、血压下降、心率紊乱等症状,因此要求服用该药超过1周者,应检查血、尿中汞离子浓度,定期检查肝、肾功能,超过规定限度者立即停用药物。

我院存在一定的超说明书用药情况,这可能会威胁着病人的用药安全。如1例“颈椎病”病人使用疏血通注射液20 min后,出现恶心、呕吐,立即停药,并肌肉注射5 mg甲氧氯普胺,30 min后症状逐渐缓解。根据药品说明书,疏血通注射液用于瘀血阻络所致的中风中经络急性期和急性期脑梗死,颈椎病使用疏血通注射液明显是不合理的。临床医生在应用中成药时,应以中医药理论为基础辨证施治,遵循《中成药临床应用指导原则》及《中药注射

剂临床使用基本原则》,严格按照药品说明书的功能主治、用法用量、注意事项等用药。联合用药时应对其合理性进行评价,并避免长期服用含有毒性或药性猛烈成分的药物。还需加强对病人的出院带药宣教,提高依从性,促使病人合理用药^[10]。

3.7 典型严重中成药ADR分析

3.7.1 二十五味儿茶丸 病人女性,78岁,因“关节疼痛”口服二十五味儿茶丸,一次4丸,一日3次,连续服药2d后全身出现散在红斑、丘疹,伴瘙痒,病人未予重视,次日丘疹明显增多,伴瘙痒加重,触之皮温较高,遂立即停药,并于皮肤科就诊,门诊以“药物性皮炎”收治入院。该病人发生的ADR与服用二十五味儿茶丸有明确的时间顺序,且该时间段病人未使用过其它药物,考虑其药物性皮炎为二十五味儿茶丸所致。入院后给予葡萄糖酸钙注射液、异丙嗪注射液、依匹斯汀胶囊及氧化锌洗剂抗过敏治疗,4d后症状好转出院。

二十五味儿茶丸是传统藏医药方,由二十五味药材制成,具有祛风除痹,消炎止痛,干黄水的功效。本例病人服用二十五味儿茶丸后出现全身性药疹而导致入院,ADR发生原因可能包括:(1)药物因素:二十五味儿茶丸成分复杂,其主要的药理活性成分为没食子酸、儿茶素、胡椒碱、龙胆苦苷等,其中儿茶素和没食子酸为鞣质单体,具有较好生理活性,进入体内即可能成为半抗原,诱发过敏反应^[11];(2)机体因素:病人自幼闻及花粉、冷空气后感呼吸不适,对芒果、虾过敏,提示可能是过敏体质,二十五味儿茶丸复杂的生物活性成分均可能成为致敏原。

3.7.2 血必净注射液 病人男性,67岁,因“畏寒发热10d”入院,给予血必净注射液10mL静脉滴注,每天1次,用药第2天,输注血必净注射液约10min病人突发左侧心前区疼痛,呈持续性针刺样疼痛,难以忍受,伴心悸、呼吸困难,立即停止输注血必净注射液,给予吸氧、心电监护,并急查心肌酶谱、血常规、电解质等。大约6min后胸前区疼痛较前好转,但出现全身抽搐,肌张力增高,牙口紧闭,立即静脉推注地塞米松5mg与地西洋5mg,30min后症状缓解。心电图、心肌酶谱及电解质检查无明显异常,且病人既往无癫痫等病史,考虑血必净注射液导致的过敏反应可能性大,密切观察病情变化,次日病人未再出现上述症状。

血必净注射液主要成分有红花、赤芍、川芎、丹参、当归,可用于温热类疾病如发热、喘促、心悸、烦躁等瘀毒互结症及因感染诱发的全身炎症反应综

合征,还可配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损期。血必净注射液为纯中药制剂,发挥药效的有效成分有红花黄色素A、丹参素、阿魏酸等,具有成分复杂、有效成分的含量和结构尚不明确等特点。此外,血必净注射液在体内的活性代谢产物具有致敏性,有文献报道称经动物实验显示:血必净注射液过敏试验结果显阴性,但其代谢产物过敏试验显阳性,提示其代谢产物存在一定的安全风险^[12]。因此提示临床每次使用血必净注射液时应密切关注用药全过程,尤其是使用前30min。

4 结语

临床应用中成药时,应当首先考虑其使用的安全性,中成药ADR的发生与个体差异、药物本身及临床不合理使用等因素有关,为避免ADR的发生,在临床应用时,为避免用药误区、降低ADR发生率,改变“中药安全无毒”使用观念是一个重要手段;临床医生在应用中成药时,辨证施治,禁止超说明书用药,并避免长期服用含有毒性或药性猛烈成分的药物;应重视和加强ADR监测,并减少ADR漏报、错报的发生,使得中成药运用更加具体、科学,保障病人用药安全。

参考文献

- [1] 景晓.中药制剂不良反应的监测分析及用药管理对策[J].数理医药学杂志,2018,31(4):539-541.
- [2] 张宏丽,闫抗抗,彭莉蓉,等.西安市2196例老年人药品不良反应报告分析[J].西南国防医药,2018,28(1):95-97.
- [3] 李璇,刘建,旷南岳.2012-2016年某三甲医院807例药品不良反应报告分析[J].安徽医药,2018,22(2):385-388.
- [4] 王琳珊,靳会欣,董占军.系统药理学研究方法在中药不良反应研究中的应用进展[J].中国药房,2017,28(35):5033-5036.
- [5] 王宏.中药制剂不良反应分析及防治对策研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(69):13617. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.69.126.
- [6] 亢卫华,平贯芳,崔李平.196例中药制剂不良反应分析与原因探讨[J].中成药,2016,38(8):1878-1880.
- [7] 张云玲,阚晓宏,贺思勋,等.383例参麦注射液医院集中监测临床应用分析[J].安徽医药,2018,22(3):526-529.
- [8] 刘洋,范峥,常馨予,等.我院祛瘀及清热类中药致新的和严重的不良反应298例分析[J].中国药房,2018,29(8):1091-1094.
- [9] 罗忠俊,张海浪.刺五加注射液不合理应用致过敏性休克1例[J].医药前沿,2017,7(23):349-350.
- [10] 王斌,张健.药师参与药物治疗管理中出院带药宣教的探索与实践[J].中国药房,2018,29(2):268-271.
- [11] 王云,李丽,张村,等.大黄5种饮片中没食子酸和儿茶素的含量比较研究[J].中国中药杂志,2010,35(17):2267-2269.
- [12] 何芳,陈赫军,张霄,等.我院血必净注射液的ADR集中监测研究[J].中国药房,2017,28(29):4089-4092.

(收稿日期:2018-08-21,修回日期:2018-10-15)