

137 例中药注射剂 ADR 的综合分析及安全用药对策

姜丽丽 (浙江省中医院临床药学室, 杭州 310006)

摘要:目的 了解本院中药注射剂不良反应(ADR)发生情况并探讨其发生的可能因素和相应的对策。方法 采用回顾性研究方法,对浙江省中医院2006~2007年收集的137例中药注射剂ADR进行归纳分析。结果 中药注射剂致不良反应的临床表现多种多样,以皮肤过敏、药物热最常见。皮肤过敏有60例占43.80%,药物热有28例占20.43%。涉及24个品种,其中双黄连、刺五加、痰热清3种注射剂诱发的不良反应为多,共49例占35.77%。结论 中医院应提倡合理使用中药注射剂,加强中药注射剂不良反应的预防、监测及警戒,保障患者用药的安全性。

关键词:中药注射剂;不良反应;因素分析;对策

中图分类号:R994.11

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2009)04-0340-05

The Analysis and Countermeasure of 137 Case Reports to ADR Caused by Chinese Traditional Medicine Injection

JIANG Lili (*Department of Clinic Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhejiang TCM University, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To understand the occurrence circumstance for adverse drug reactions (ADR) caused by Chinese traditional medicine injections, and investigate the possible factors with correlated countermeasure. **METHODS** Used retrospective study, 137 ADR reports collected at Chinese traditional medicine hospital of Zhejiang from 2006 to 2007 were statistically analyzed. **RESULTS** ADR were manifested variously at clinic, mainly as skin allergic reaction and fever caused by medicine, 60 cases (43.80%) and 28 cases (20.43%), respectively. Total ADR involved in 24 kinds of Chinese traditional medicine injections, among them Shuang-huang-lian, Ci-wu-jia, Tan-re-qing injections induced 49 cases (35.77%). **CONCLUSION** The hospital should promote the rational use of Chinese traditional medicine injections, and strengthen the prevention, monitoring and wathfulness of ADR,

作者简介:姜丽丽,女,副主任药师 Tel:(0571)87072976 E-mail:lilijiang1028@163.com

to ensure the safety of clinical medication.

KEY WORDS: Chinese traditional medicine injection; adverse drug reactions; analysis of factor; countermeasure

中药注射剂是在中药制剂基础上发展起来的一种新剂型,由于中药注射剂其药物直接进入肌肉或血液,无消化道吸收影响,故起效快,剂量准确,便于临床使用,尤其对急症患者的治疗更有利^[1]。中药注射剂近年来成为中医院临床治疗的重要组成部分。随着中药注射剂在院内广泛的使用和药品不良反应的增加,如何促进中药注射剂的合理使用,保障患者的用药安全,成为中医院临床药学的重要工作。本文结合了浙江省中医院 2006 年 1 月~2007 年 12 月使用中药注射剂所致的 137 例 ADR 事件进行综合分析,以期临床更安全使用中药注射剂提供参考。

1 材料与方法

浙江省中医院 2006 年 1 月~2007 年 12 月上报的 ADR 共有 460 例,其中由中药注射剂引起的不良反应 137 例,约占 29.78%。笔者对收集的 137 例 ADR 按患者的年龄、性别、个人及家族药物过敏史、ADR 发生的时间及预后、ADR 累及系统-器官及临床表现、给药名称等方面进行分析。

表 1 ADR 的类型、症状及相关药物统计

Tab 1 ADR type, symptom and related medicines statistics

分类	症状	相关药物(例数)
皮肤过敏	局部或全身皮疹(荨麻疹、药物疹、风疹、红斑疹)、瘙痒	双黄连(15)血栓通(10)痰热清(8)刺五加(6)丹红(6)参芪扶正(4)七叶皂苷钠(2)参麦(1)鱼腥草(1)复方苦参(1)清开灵(1)艾迪(1)丹参酮 II A(1)鸦胆子油乳(1)参附(1)热毒宁(1)
药物热	寒战、高热	痰热清(4) 鸦胆子油乳(3)舒血宁(3)参麦(3)康莱特(3)复方苦参(2)灯盏细辛(2)参芪扶正(2)血栓通(1)参附(1)得力生(1)银杏达莫(1)香菇多糖(1)
过敏性休克	胸闷、头晕、恶心、呕吐、发热、血压下降、大汗淋漓、面色苍白等	刺五加(3)参麦(3)双黄连(2)参附(1)痰热清(1)舒血宁(1)清开灵(1)
心血管系统	胸闷不适、心悸、心慌、面部潮红	刺五加(3)复方苦参(2)痰热清(1)舒血宁(1)鸦胆子油乳(1)银杏达莫(1)
神经系统	头晕、头痛、失眠、口唇麻木、言语不清	痰热清(1)刺五加(1)丹红(1)复方苦参(1)
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、呃逆	川青(2)鸦胆子油乳(1)参芪扶正(1)银杏达莫(1)鱼腥草(1)参麦(1)
呼吸系统	喉头水肿、呼吸困难、喘息、哮鸣	血栓通(1)艾迪(1)银杏达莫(1)
泌尿系统	肉眼血尿	银杏达莫(1)
肝胆系统	肝功能损害	灯盏细辛(1)
局部作用	注射部位红肿、静脉炎	七叶皂苷钠(3)舒血宁(2)华蟾素(2)艾迪(1)
其他	手臂胀痛	刺五加(4)

2.5 不良反应涉及的药品品种及发生例次

137 例 ADR 病例中,有 7 例同时使用 2 种中药注

2 结果

2.1 患者的性别与年龄的统计

137 例不良反应中,男性 75 例(54.74%),女性 62 例(45.26%)。患者年龄最小 1 岁,最大 85 岁。年龄 0~18 岁 19 例(13.86%);19~40 岁 17 例(12.41%);40~60 岁 44 例(32.12%);60~85 岁 57 例(41.61%)。

2.2 个人及家族药物过敏史

137 例患者中,有药物过敏史者 11 例(对青霉素、磺胺类、链霉素药物过敏),有家族过敏史 3 例,其中 1 例二者皆有。

2.3 ADR 发生的时间及预后

发生不良反应时间变动范围较大,最短在滴注约 5 min 即发生,最长的是连续用药 20 d 出现。所有患者在发生不良反应后均立即停药或经及时对症治疗,治愈 77 例,好转 60 例,未见病情延长、病情加重及明显后遗症。

2.4 ADR 累及系统-器官及临床表现统计结果见表 1。

射剂,1 例使用 3 种,根据用药先后顺序和引发 ADR 的时间、症状,统计到其中主要引起的那种中药注射

剂中。共涉及使用药品品种数 24 种,见表 2。

表 2 ADR 涉及的药品品种及发生例次

Tab 2 Drugs species and occurrence times that ADR involve

药品名称	例次	药品名称	例次
刺五加注射液	17	灯盏细辛注射液	3
双黄连注射液	17	康莱特注射液	3
痰热清注射液	15	参附注射液	3
血栓通注射液	12	川青注射液	2
参麦注射液	8	清开灵注射液	2
舒血宁注射液	8	华蟾素注射液	2
参芪扶正注射液	7	艾迪注射液	3
丹红注射液	7	鱼腥草注射液	2
鸦胆子油乳注射液	6	得力生注射液	1
复方苦参注射液	6	热毒宁注射液	1
银杏达莫注射液	5	香菇多糖注射液	1
七叶皂苷钠	5	丹参注射液	1

3 讨论

3.1 相关因素分析

从表 1 中可知,皮肤过敏发生率最高,其次是药物热,再次是过敏性休克。通过对本院中药注射剂 ADR 病例的分析,结合相关文献的检索,提示有以下方面的相关因素:

3.1.1 药物本身的因素 分析提示 ADR 的发生与中药注射剂的有效成分的刺激和致敏有关。中药注射剂的成分复杂,含有很多不同类型的化学物质,且多为复方制剂。比如双黄连注射液、刺五加注射液引起的不良反应例数最多,其中双黄连 17 例、刺五加 9 例是过敏反应。双黄连为复方中药制剂,虽然组成中药只有 3 味:金银花、连翘、黄芩,但每一味中药都含有多种成分。在制备过程中,若使一些大分子抗原或半抗原物质进入注射液中,可能引起不良反应。而金银花中的有效成分绿原酸也是一种致敏物质,所以就不可避免的发生过敏反应。刺五加中含有多种活性成分,其有效成分有异嗪皮啶、丁香甙、金丝桃甙、多种黄酮类和三萜类化合物等^[2],这些外源性大分子物质进入体内可能作为抗原引起变态反应。

有些中药注射剂的有效成分如生物碱类、黄酮类、苷类分子量较大,对机体组织有一定的刺激性^[3]。本文中有 2 例华蟾素注射液、1 例得力生注射液、3 例七叶皂苷钠引起静脉炎。主要由于其主要成分华蟾酥生物碱、斑蝥生物碱、七叶皂苷钠 A、B 成分的刺激性,使用中常出现静脉刺激和静脉炎,由于患者难以耐受,因此为了避免患者刺激均改作深

部静脉用药。

3.1.2 生产工艺不完善的因素 分析提示 ADR 的发生与中药注射剂的杂质有关。中药注射剂受制备工艺(提取方法、提取设备)的限制,在其提取过程中并不能将一些杂质如植物蛋白、多肽等完全去除,它们具有抗原性,易引起药物过敏。本文中 15 例痰热清注射液中 8 例发生过敏反应可能是其提取物在加工提纯过程中混有大分子杂质,作为一种抗原进入机体,刺激机体发生抗原抗体反应,而出现一系列过敏反应症状^[4]。提示 ADR 监测对中药注射剂的质量评价和品种的选择有积极的意义。

3.1.3 患者机体的因素 分析提示 ADR 的发生与患者的年龄、性别、生理病理状态有关。本组 ADR 病例中,男女比例(1.21:1),男性多于女性,与文献报道有所不同。60 岁以上的老年患者 ADR 有 57 例,占 41.61%,原因可能是老年患者就诊率高,老年人代谢能力下降,更易在常规剂量下发生不良反应。本组有 11 例 ADR 患者曾有青霉素、磺胺类、链霉素药物过敏史,有 1 例老年患者有青霉素过敏史,住院静滴血栓通的前几天有明显头皮瘙痒感,在静滴 1 周后发生严重药疹。提示临床医护人员要重视询问过敏史,加强对高敏体质患者 ADR 的观察,有异常反应立即停药,可以减少 ADR 发生率。

3.1.4 溶媒选择的因素 分析提示不合理的溶媒可增加 ADR 发生。中药注射剂多以小针剂型为主,以静脉滴注方式给药。在输液溶解或稀释时,输液内微粒积累增多,或由于稀释后 pH 的改变或与氯化钠注射液的盐析作用,引起不溶性微粒增加。可能造成局部血管堵塞、供血不足,产生静脉炎和水肿、过敏反应、热原样反应等。据相关资料报道^[5],参麦、复方丹参、舒血宁、华蟾素等中药注射剂的 pH 为 4~6.5,偏酸性,与 0.9% 氯化钠注射液配伍后可能会因为盐析作用而产生大量不溶性微粒,增加 ADR 发生率。本组 ADR 病例中,有 5 例舒血宁因选择的溶媒与说明书不符,应使用 5% 葡萄糖输液稀释而实际用 0.9% 的氯化钠输液,造成患者发生畏寒、发热、静脉炎的反应。另有 1 例清开灵用 10% 葡萄糖输液稀释后,患者也出现了过敏反应的症状,说明书上没特别说明,但从相关资料^[6]得知,清开灵注射液在氯化钠注射液中微粒明显较少。综上所述,医师在使用中药注射剂治疗时应严格使用说明推荐的溶媒,也是减少 ADR 发生的措施之一,并建议企业尽快完善有关合理溶媒选择的说明。

3.1.5 药液在输液管道中发生配伍变化的因素 分

析提示 ADR 的发生与中药注射剂与其他药物交替使用后滴管中发生化学变化有关。中药注射剂的有效成分的溶解易受 pH 变化的影响,当与其他药物混合后 pH 的变化超出有效成分的稳定范围时,则有效成分溶解度会降低或发生化学变化而析出聚合物,出现沉淀,颜色改变或混浊,造成患者的心理压力和药物浪费,甚至出现不良反应。多项研究表明^[7],其与西药注射液配伍使用,易产生配伍变化,也更易产生 ADR。例如一患者在先后输注痰热清注射剂与可乐必妥注射剂的过程中产生沉淀,另一患者在先后输注康莱特乳剂与碳酸氢钠溶液的过程中产生絮状物,导致患者发生药物热。为了减少因上述原因造成不安全因素,我科要求护理部凡发生输液管道药物析出均作为 ADR 上报,集中分析原因后每季度在药讯上通报宣传,护理部先采取冲管预防或提示医师关注合理配伍以保障患者的安全用药。

3.1.6 分析提示合并使用相同功效的中药注射剂与 ADR 的发生有关。有 8 例合并用药病例发生 ADR,有清热类的双黄连与痰热清配伍;活血类的血栓通与丹参、丹红与川青、丹红与苦碟子;抗肿瘤类的华蟾素、艾迪及鸦胆子油乳。此类联合用药大多是作用相加,即增加了医疗费用又增加了 ADR 的发生。因此分析和宣传上述中药注射剂的合并使用的利弊,减少不合理的同类药物合并使用,也是保障患者安全用药的措施之一。

3.1.7 静脉给药滴速的因素 分析提示 ADR 的发生与给药速度有关。目前有的中药注射剂滴速在说明书中作了规定,例葛根素、苦碟子在使用时要求减慢输液速度,最好控制在 30 滴·min⁻¹左右,而实际应用中滴速均较快。例刺五加注射剂说明书建议速度为 50 滴·min⁻¹,而本组 ADR 病例中有 4 例老年患者静滴刺五加时因滴速较快引起不良反应,表现为手臂酸胀,胸闷不适。将滴速调至 30 滴·min⁻¹后症状才逐步缓解。因此,护理人员在输液时应根据说明书的要求、患者的年龄及疾病合理调整滴速可减少上述 ADR 的发生率。

笔者查阅了相关文献^[8],中药注射剂不良反应发生的原因较复杂,除了上述因素外,还与药物的超剂量、疗程过长、缺乏辨证论治等因素有关。都应引起临床医护人员的重视,以达保障患者安全使用中药注射剂的目的。

3.2 中医院保障中药注射剂安全使用的对策

3.2.1 保障中药注射剂的安全使用的相关工作

目前中医院中药注射剂的用药量大,保障中药注射

剂的有效而安全的使用也是中医院的特色和潜在优势,需要医院领导的高度重视及强有力的管理制度的实施和临床医护人员的共同努力,我院正逐步开展下列工作。

制订完善的中药注射剂合理使用的管理制度、保障制度实行的相关制约措施、编辑中药注射剂合理用药的宣传手册、加强新药引进的把关、新药上市使用后的引进科室的综合评价、季度用量大的单品种药品分析、类似作用中药注射剂合并使用的合理性评价、超说明书适应症使用的合理性评价、不同规格和价格的同种药物的经济性评价、建立药品不良反应的监测和报告网络、举办安全用药讲座、对市场销售行为的管理和制约等都是安全使用中药注射剂的重要工作,以上措施的全部实施将对中药注射剂的安全使用起到了有力的保障作用。

3.2.2 已建立护理部 ADR 监测和报告网络 建立了医院护理部 ADR 监测报告网络,主要任务是报告进行 ADR 监测和报告用药中的各种不安全因素,重点关注中药注射剂的安全使用。通过沟通和宣传要求护师们加强对中药注射剂使用溶媒的准确性、滴速的快慢与患者的反应、不同药液接管的相容性、输液滤过器的滤过物的观察、患者用后的 ADR 观察等情况的反馈和分析,共同探讨如何保障患者安全使用中药注射剂。

3.2.3 已开展中药注射剂合理用药的点评 针对临床医疗中存在的中药注射剂的超适应症使用、疗程过长、同类品种的多品种联合用药的不安全因素配合医院开展的合理用药点评,通过对中药注射剂合理用药(适应、有效、安全、经济)的点评,采取院周会分管院长在周会上通报,药讯上的宣传及临床药师下病房与医护人员的沟通,逐步形成合理使用中药注射剂,保障患者安全的良好环境。并对每个中药注射剂的疗程、日剂量做了限定。对目前普遍使用两种同类作用的中药注射剂的合理性评价,尚在开展之中。

3.2.4 举办中药注射剂的安全用药讲座 针对中药注射剂使用中的不安全因素我室不定期为各科护理部举办专题讲座,由生产企业介绍生产的工艺、质量管理、药物的适应症、不良反应、静脉使用的适宜条件等内容,由临床药师讲解安全用药知识。例如举办了痰热清注射剂合理使用的讲座后,急诊室护师在了解到痰热清注射剂为碱性药液及安全静脉用药的知识,采取了冲管和督促医师开处合适输液接用药物等措施,减少了输液时药液沉淀的发生率。

通过药物讲座和药师的交流,增加了护师的药物知识,增强了护师对安全用药的把关作用。

通过上述部分工作的开展,对中药注射剂的安全用药起到了积极的警戒作用。中药注射剂的ADR虽然有一定的不可预测性,但加强不良反应的监控,规范药物的合理使用及操作,对预防和减少中药注射剂的ADR有积极的意义。特别是如何在市场经济的特殊环境下,中医院如何加强和实施中药注射剂合理用药的管理,降低中药注射剂不良反应的发生率,探讨如何保障患者的安全用药,具有深远的积极意义。

REFERENCES

- [1] WANG Y L, LAI J F. The research overview and clinical application of Chinese traditional medicine injections[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2005, 17 (2): 1630-1631.
- [2] XING Y Q, ZHANG Y Q, SHI N. Literature review of adverse reactions caused by Ciwujia injection in 103 cases[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2005, (2): 97-100.

- [3] LIU L P. The ADR observation and prevention of Chinese traditional medicine injections[J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2001, 5(4): 325.
- [4] WANG Q F, DU S T. A case of Stevens-Johnson syndrome induced by Tanreqing injection[J]. Chin J Misdiagn(中国误诊学杂志), 2007, 7(7): 1668.
- [5] BAI L X. The analysis and countermeasure of ADR caused by Chinese traditional medicine injection[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2004, 18 (4): 222.
- [6] ZHANG J X. Investigation on insoluble particles in seven different Chinese herbal IV injections mixed with common injections[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2002, 33 (10): 899.
- [7] 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): 1147.
- [8] YU J, MA K, QI J W. Analysis of 12 cases of the Chinese materia medica injections-induced adverse reactions [J]. Clin Pharm(临床药理学), 2003, 12 (8): 591.

收稿日期:2008-05-15