

133 例中药不良反应报告分析

唐 莉,朱 浩

(南华大学附属第一医院药剂科,湖南 衡阳 421001)

摘 要: **目的** 了解本院中药不良反应(ADR)发生的规律、特点及原因,为临床合理用药提供依据。 **方法** 对本院 2011 年 1 月~2012 年 12 月上报的 133 例中药 ADR 报告按患者年龄、性别、给药途径、涉及药物、不良反应的主要临床表现、ADR 报告类型、合并用药及转归情况进行回顾性统计分析。 **结果** 133 例中药 ADR 报告中涉及 8 类 84 种药品,其中严重 ADR 报告例数 16 例(12%),以中药注射剂为主,新的 ADR 有 85 例(63.9%);年龄段以 40~60 岁以上的人群为主,给药途径以口服给药方式居多;临床表现以胃肠道反应最常见,为 73 例(54.9%)。 **结论** 中药 ADR 的发生与多种因素有关,应注意中药的辨证论治,严格掌握药物的适应证,加强重点药物的监测,减少或避免 ADR 的重复发生,促进临床合理用药。

关键词: 中药不良反应; ADR 监测; 合理用药

中图分类号:R285 **文献标识码:**A

近年来,随着中药制剂不断发展,中药制剂被广泛用于临床,但是由于中药制剂组分复杂,伴之而来的是日渐增多的药品不良反应。现对本院 133 例中药不良反应监测报告总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2011 年 1 月~2012 年 12 月本院医师、护士、药师上报的中药药品不良反应/事件报告表 133 例。

1.2 方法

依据《WHO 药品不良反应术语集》^[1],对 ADR 名称进行规范和完善,涉及药物均以通用名进行统计;并根据 2010 年版《中华人民共和国药典临床用药须知(中药成方制剂卷)》^[2],对中药进行名称规范和药物分类,将每一例报告中患者的年龄、性别、给药途径、涉及药物、不良反应的主要临床表现、ADR 报告类型(按《药品不良反应报告和监测管理办法》(81 号令)附则中的定义^[3]分类)及转归情况等相关项目录入 Microsoft Excel,建立数据库进行频数分析。

2 结 果

2.1 年龄与性别的分布

133 例中药 ADR 报告中,男性 70 例(52.6%),女性 63 例(47.4%),不同年龄段均有分布,具体情况见表 1。

表 1 ADR 患者年龄与性别分布情况($n=133$)

年龄(岁)	男(例)	女(例)	合计(例,%)
≤10	12	9	21(15.8)
11~20	4	6	10(7.5)
21~30	6	5	11(8.3)
31~40	6	9	15(11.3)
41~50	21	17	38(28.6)
51~60	13	11	24(18.0)
>60	8	6	14(10.5)
合计(例,%)	70(52.6)	63(47.4)	133

2.2 引发 ADR 的给药途径

由统计结果可知口服给药 88 例(66.2%),静脉给药 45 例(33.8%)。

2.3 不良反应构成比与涉及的药品种类

133 例中药 ADR 报告中涉及 8 类 84 种药品。其中清热解毒 19 种,报告例数 41 例(30.8%),是所占比例最大的一类,其次是活血化瘀类 24 种,报告例数 37 例(27.8%),这两大类中又以中药注射

剂居多,中药注射剂报告例数有 45 例,涉及品种 11 个(表 2)。

表 2 ADR 涉及药物分类及发生例数($n=133$)

药品分类	药品 种数	注射剂型 例数	口服剂型 例数	合计(例,%)
清热解毒	19	24	17	41(30.8)
活血化瘀	24	20	15	37(27.8)
祛风除湿	16	0	23	23(17.3)
清热利湿	9	0	13	13(9.7)
疏肝和胃	5	0	12	12(9.0)
益气类	7	2	6	8(6.0)
其他	2	1	2	3(2.3)
养心安神	2	0	2	2(1.5)

注:由于部分报表有联合用药的情况,且用药品种不属于同一类,所以统计分析中的合计例数会大于实际报表例数

2.4 ADR 累及的器官或系统及主要临床表现

133 例报告主要临床表现为消化道反应,有 73

表 3 ADR 累及的器官或系统及主要临床表现($n=133$)

累及系统	例数(%)	临床表现
消化系统	73(54.9)	恶心、呕吐、便秘、腹泻、腹部胀痛
中枢及外周	34(25.6)	失眠、头痛、头晕、头胀、乏力、肌痛
皮肤及附件	21(15.8)	全身及局部皮疹、局部肿胀、麻疹红斑、丘疹伴瘙痒
全身性反应(包括过敏样反应)	10(7.5)	药物热、寒战、全身不适
心血管系统	7(5.3)	心悸、胸闷、心律异常、血压升高或降低
呼吸系统	4(3.0)	气紧、呼吸困难
过敏性休克	3(2.3)	面色苍白、晕厥、意识模糊、抽搐

注:部分 ADR 同时累及 2 种以上器官

3 讨 论

3.1 个体因素与 ADR 的关系

从年龄分布看,ADR 可发生在任何年龄段,男女性别无明显差异,这说明 ADR 的发生具有普遍性。但 133 例 ADR 报告中,年龄段的分布有些许差异。比较集中在 41~60 岁以上(此处合并了 3 个年龄段)、10 岁以下年龄段,分别是 57.1%、15.8%。这可能与婴幼儿肝肾功能不全及老年人肝肾功能减退,影响药物在体内的代谢,导致药物在体内的半衰期延长,药物浓度过高有关;同时老年人基础疾病较多、合并用药多的因素也会导致 ADR 发生率高^[4]。因此老年患者的用药必须小心、谨慎,老年患者用药应遵循个体化原则,从小剂量开始,逐步达到个体的最适量,并注意药物的相互作用和可能出现的 ADR。

例(54.9%),主要表现为恶心、呕吐、腹痛等;中枢及外周症状位居第二,有 34 例(25.6%),主要表现为头晕、头痛等(表 3)。

2.5 合并用药

133 例 ADR 报告中单一用药的 75 例,二联用药的 43 例,三联用药 15 例,其中使用溶媒配药的有 45 例。

2.6 ADR 的报告类型及转归

本组资料中,ADR 严重的有 16 例(12%),新的一般有 85 例(63.9%),一般的有 32 例(24.1%)。治愈 97 例(72.9%),好转 33 例(24.8%)。严重 ADR 涉及的药品有银杏达莫注射液、注射用炎琥宁、热毒宁注射液、参麦注射液、舒血宁注射液、红花黄色素注射液、红花注射液、泽桂癆爽胶囊、黄芪注射液、莪术油注射液等药品,转归情况大多治愈,无 1 例死亡。

3.2 ADR/ADE 剂型分布特点

上报的 133 例中药 ADR 中以口服药物引起的不良反应居多,其次是静脉给药引起的 ADR。这可能由于口服药物给药方便,患者的顺应性好,而且上报的 ADR 大多为门诊患者有关。

3.3 合并用药与 ADR 的关系

133 例 ADR 报告中二联、三联用药加上使用溶媒配制的共 103 例,所占比例较大,且基本都是中西药并用。中药本身组分复杂,再加上合并用药很有可能改变理化性质,影响药物药理作用,增加毒性。尤其是中药注射液中含有大量的有机大分子化合物,与其他药品联合应用时,易产生不溶性颗粒,药液的 pH 值改变、色泽发生变化、出现沉淀,发生不良反应^[2],这些不溶性颗粒可造成局部微细血管堵塞、供血不足,产生水肿、静脉炎、肉芽肿,从而引起过敏等不良反应。建议医生应尽量避免联合用药,

如果有必要联合用药时应注意间隔时间,同时予 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖冲管,减少两种不同药物混合。临床医生为了增加临床疗效而合并用药时应多考虑配伍合理性,切忌滥用。

3.4 加强重点药物监测

133 例 ADR 报告中,中药注射剂发生的严重不良反应较多也最为严重,中药注射剂 ADR 以过敏反应、发热和寒战为多见^[5-6]。中药注射剂中除药物有效成分外,其制剂中的增溶剂、稳定剂、赋形剂及药物本身的氧化、还原、分解、聚合等所形成的杂质均能成为过敏原物质而致机体过敏,从而诱发各种类型的过敏反应^[7]。药物直接进入血液,无肝脏的首过效应,故其作用及不良反应较其他途径给药迅速而强烈,且注射剂的 pH、渗透压、内毒素、微粒、杂质、滴注速度等均可能成为诱发因素^[8]。所以医师应根据患者的病情合理选择给药途径,尽量减少输液。

同时多数中药注射剂在使用过程中需用其他药物稀释或溶解,而药液的 pH 值可影响成分的稳定性。临床配液后静置时间过长,药物的某些成分可能会发生肉眼看不见的理化反应,造成 ADR 的发生。

活血化瘀是中医学中的一个重要理论和治疗原则,有“久病入络为血瘀”的理论,《内经》中“疏其血气,令其调过”为其基础。现代研究活血化瘀剂具有改善血液流变学、抗血栓形成,改善微循环,改善血流动力学、镇痛、抑制组织异常增生等作用^[9],临床应用比较广泛。但是中药进入体内后,在生物转化过程中所产生的变化十分复杂,中药的代谢产物尤其是某些中间代谢产物,研究甚少,作用机制还不清楚。有些中药制剂工艺不够合理,质量控制标准不严,生产工艺对药品质量影响较大^[10],中药制剂的纯度、有效成分的分解、溶液中微粒以及质量检测标准的不稳定等都是诱发不良反应的重要因素。因此,要加强祛瘀剂、中药注射剂的合理使用及不良反应监测。

3.5 ADR 的临床表现与处理

收集的 133 例 ADR 报告,各系统/器官损害中以胃肠系统的损害占首位,其次是中枢和外周反应。对发生的 ADR 最常用的处理方法是停药,轻微的 ADR 一般在停药一段时间后,症状会自行消失。部分严重患者给予相应的对症治疗后症状均会好转或消失,未出现后遗症及死亡病例。

133 例 ADR 报告中,新的 ADR 病例共 85 例,占 ADR 的 63.9%。比例之高主要是由于大部分中成

药制剂说明书项目不全,不良反应项目描述过于简单,一般只有一句话:“尚不明确”。这为新的 ADR 评价造成了困难,使一些常见的如“皮肤瘙痒”、“皮肤发红”或“胃肠道不适”也成为新的 ADR。建议药监部门定期组织专家进行评估,对已明确的 ADR 应及时采取相关措施如修改说明书、发布安全预警等以减少药害事件的发生。

综上所述,引发中药 ADR 的相关因素较多,有个体因素、药物因素、溶媒、输注速度、合并用药等。随着我国传统医药的逐步腾飞,在中药广泛用于临床的同时应重视和加强中药不良反应的监测。对中药不良反应应该持有辨证的观点^[11],临床治疗应根据患者病情进行辨证施治,严格掌握药物的适应证,严格控制中药在品种、剂量、疗程、联合应用等各个环节的临床合理应用,减少不良反应的发生。

参考文献:

- [1] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:1.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知:中药成方制剂卷[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:7.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法:中华人民共和国卫生部令 81 号[R]. 2011:18.
- [4] 杨国正,何燕,高天,等. 354 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 四川医学,2012,33(2):248-250.
- [5] 周超凡,林育华,徐植灵. 慎重使用中药注射剂[J]. 中国药物警戒,2005,2(4):202.
- [6] 李艳,李江华,梁志雄,等. 17 种中药注射剂不良反应分析[J]. 广东药学院学报,2008,24(2):166-167.
- [7] 孙端. 中药注射液不良反应及预防[J]. 中国中医基础医学志,2007,13(2):144-145.
- [8] 黄道秋. 110 例药物不良反应报告分析[J]. 中国新药杂志,2006,15(12):101-1016.
- [9] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:140-143.
- [10] 傅唐德. 中药注射剂配伍存在问题与处置思维[J]. 临床合理用药杂志,2009,2(21):7.
- [11] 李鹏,欧伟文,李毅,等. 中药不良反应产生的原因及对策[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):254-256.

(此文编辑:蒋湘莲)