

含毒性成分中成药在临床应用中的风险控制

苏爽, 王景红*, 张瑞丽, 张婧, 林南星, 梅娜, 夏坤

(中国中医科学院望京医院药学部, 北京 100102)

【摘要】 目的: 确立望京医院君药、臣药为毒性成分中成药的安全性监护点, 探讨其在临床中药学工作中的应用, 加强中成药在临床应用的风险控制。**方法:** 以《医疗用毒性药品管理办法》收录的 28 种毒性中药、《中华人民共和国药典》2010 版收录的大毒、有毒、小毒中药以及具有安全性风险的中药为标准, 参照中成药说明书、《中国药典临床用药须知》2010 年版中药成方制剂卷, 确定该院君药、臣药为毒性成分中成药品种; 以说明书为依据, 对法规、权威书籍、文献进行信息整理, 结合本院药师在实际工作中发现的含毒性成分中成药的药物警戒点、历年的处方、医嘱点评相关结果, 确立君药、臣药为毒性成分中成药的安全性监护点。**结果:** 确立君药、臣药为毒性成分中成药共 58 个品种的安全性监护点。**结论:** 君药、臣药为毒性成分中成药品种比例较高, 在应用中存在诸多风险性问题。建立含毒性药材中成药的安全性监护点, 加强其在临床应用的风险控制, 对于提高中成药应用安全性, 提升药学服务质量具有重要的意义。

【关键词】 含毒性成分中成药; 风险控制; 安全性监护点

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)04-0060-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.012

Risk control of Chinese traditional medicines containing toxic components in clinical application

SU Shuang, WANG Jing-hong*, ZHANG Rui-li, ZHANG Jing, LIN Nan-xing, MEI Na, XIA Kun

(Department of Pharmacy, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100102, China)

【Abstract】 Objective: To establish safety monitoring point of Chinese traditional medicines containing toxic components which is monarch or minister drug in order to strengthen its risk control in clinical application. **Methods:** Referred to drug instruction, Chinese pharmacopoeia, literature, etc. to establish safety monitoring point of Chinese traditional medicines containing toxic components that is monarch or minister drug. **Results:** Safety monitoring point of 58 varieties of Chinese traditional medicines was established. **Conclusion:** The proportion of Chinese traditional medicines containing toxic components is relatively high in our hospital. There are many risk in application. Safety monitoring point of Chinese traditional medicines containing toxic components is of important significance in enhancing safety application of Chinese traditional medicines and improving quality of pharmaceutical care.

【Keywords】 Chinese traditional medicines containing toxic components; risk control; safety monitoring point

中成药的安全性与诸多因素相关, 其风险控制是一项复杂的系统工程, 其涉及到中成药研制、生产、经营和使用等各个环节, 作为医院药学的一部分, 临床中药学的工作在中成药应用的风险控制中显的尤为重要。

含毒性成分中成药目前在临床应用非常广泛, 其在脑血管科、骨伤科中成药中应用比例大^[1]。望京医院 2013 年中成药销售统计结果显示, 前 10 名中有

3 个是含毒性药材中成药, 分别为小金胶囊、红花清肝十三味丸、虎力散胶囊, 其中虎力散胶囊在骨科中成药的用药频度排名第二, 骨科外用药用量排名第一的为狗皮膏, 同样是含有毒性药材的中成药^[2]。

含毒性成分中成药在临床治疗中发挥着重要作用, 但其引起不良反应的概率较大。据统计, 望京医院近 5 年共上报中成药不良反应 214 例 (中药注射剂 146 例, 占 68.2%), 其中涉及含毒性成分中

[收稿日期] 2015-12-07

[基金项目] 北京药学会临床药学基金项目; 中国中医科学院望京医院课题 (WJYY2014-YY-050)

[作者简介] 苏爽, 女, 主管药师; 研究方向: 中药临床药学; Tel: (010) 84739272; E-mail: sushuang0409@126.com

[通讯作者] *王景红, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 84739272; E-mail: wangjinghong2002@126.com

成药不良反应 46 例(1 例为注射剂),占中成药不良反应发生率的 21.5%,除外中药注射剂,含毒性成分中成药不良反应(45 例)占中成药口服、其它剂型制剂不良反应(68 例)的 67.2%。据报道,卫生部北京医院近 5 年共收集到中成药不良反应报表 185 份,其中 49 份涉及含毒性药材中成药^[3]。

方剂中通常以君药的药力和用量为最大,臣药次之,而佐药和使药药力及用量较小^[4]。因此我们对于该院以毒性成分为君药、臣药的中成药的安全性监护点进行了整理,对其应用风险加以控制,以期提高用药的安全性

1 方法

1.1 确定毒性中药品种目录

1.1.1 《医疗用毒性药品管理办法》收载 28 种毒性中药,列入毒性中药目录,为保障此类药品的管理更为严谨,均列入大毒品种下。

1.1.2 《中华人民共和国药典 2010 版》收载的大毒、有毒、小毒中药,列入毒性中药目录。

1.1.3 具有安全性风险的中药,检索国家食品药品监督管理局(SFDA)发布的不良反应信息通报等或者文献报道较明确的具有安全性风险的中药,列入毒性中药目录。

1.2 确定君药、臣药为毒性成分中成药品种目录

根据毒性中药目录、中成药说明书、《中华人民共和国药典》2010 年版一部、《中国药典临床用药须知》2010 年版中药成方制剂卷等,确定我院君药、臣药为毒性成分中成药品种目录。

1.3 确立君药、臣药为毒性成分中成药的安全性监护点

以说明书为依据,参考《中华人民共和国药典》2010 年版一部、《中国药典临床用药须知》2010 年版中药成方制剂卷、《中成药临床应用指导原则》国中医药政发(2010)30 号、《中成药临床合理使用读本》,并检索合理用药相关文献,进行信息整理。结合该院药师在实际工作中发现的含毒性成分中成药的药物警戒点、历年的处方、医嘱点评相关结果,确立我院君药、臣药为毒性成分中成药的安全性监护点。

2 结果

2.1 毒性中药品种目录

2.1.1 《医疗用毒性药品管理办法》收载 28 种毒性中药。

2.1.2 《中华人民共和国药典》2010 版一部共收载

毒性药材 83 个:大毒(10 个);有毒:(42 个);小毒:(31 个)^[5]。另外,干蟾皮为药典未收载品种,但在《中国药典临床用药须知》2010 年版中药成方制剂卷提及其为有毒中药,故将其列入有毒中药品种。

2.1.3 具有安全性风险的中药 国家食品药品监督管理局(SFDA)药品不良反应信息通报:含马兜铃酸的关木通(已取消药用标准)、细辛、马兜铃、青木香(已取消药用标准)、寻骨风、广防己(已取消药用标准)、朱砂莲等;含马兜铃酸类物质的天仙藤;雷公藤;何首乌。

2.1.4 以上毒性中药品种共计 103 种。

2.1.5 毒性中药目录,见表 1。

2.2 君药、臣药为毒性成分中成药品种目录

该院君药、臣药为毒性成分中成药共计 58 种,其中以大毒、有毒、小毒、具有安全性风险成分为君、臣药的中成药品种分别为 9、20、18、11 种。具体品种见表 2。

2.3 君药、臣药为毒性成分中成药的安全性监护点

确立表 2 中所列中成药的安全性监护点,主要包括以下内容:功能主治、毒性药材、用法用量、禁忌、注意事项、与中药的配伍、与西药的合用、不良反应、不合理应用,其中注射剂的监护要点还包括溶媒、滴速,除以上内容外,根据每种药品的实际情况对安全性监护点内容适当进行调整。

表 1 毒性中药目录

毒性	品种	品种数
大毒	生川乌、生马钱子、马钱子/马钱子粉、天仙子、巴豆、巴豆霜、红粉、闹羊花、生草乌、斑蝥、生千金子、轻粉、洋金花、雄黄、蟾酥、生甘遂、生白附子、生附子、生半夏、生南星、砒石(红砒、白砒)、砒霜、水银、白降丹、生藤黄、红升丹、生狼毒、红娘虫、青娘虫、雪上一枝蒿	30
有毒	干漆、土荆皮、山豆根、千金子霜、制川乌、制天南星、木鳖子、醋甘遂、仙茅、制白附子、白果、朱砂、华山参、全蝎、生/醋芫花、苍耳子、两头尖、制附子、苦楝皮、金钱白花蛇、京大戟、制草乌、牵牛子、香加皮、常山、商陆、硫黄、蓖麻子、蜈蚣、罂粟壳、蕲蛇、三棱针、白屈菜、臭灵丹草、狼毒、干蟾皮	36
小毒	丁公藤、九里香、土鳖虫、川楝子、小叶莲、水蛭、艾叶、北豆根、地枫皮、红大戟、两面针、吴茱萸、苦木、生/炒苦杏仁、草乌叶、南鹤虱、鸦胆子、重楼、急性子、蛇床子、猪牙皂、绵马贯众/绵马贯众炭、蒺藜、鹤虱、大皂角、飞扬草、金铁锁、紫萁贯众、槿藤子、翼首草	30
具有安全性风险	细辛、马兜铃、寻骨风、朱砂莲、天仙藤、雷公藤、生/制何首乌	7

表2 君药、臣药为毒性成分中成药品种目录

2014年北京市医保目录分类	药品名称	所含毒性成分 - 君药、臣药	毒性	其他毒性成分
内科用药 - 泻下剂	麻仁润肠丸	炒苦杏仁	小毒	
	麻仁软胶囊	炒苦杏仁	小毒	
内科用药 - 温里剂	附子理中丸	附子(制)	有毒	
	温胃舒胶囊	附子(黑顺片)	有毒	
	参附注射液	附片(黑顺片)	有毒	
内科用药 - 化痰、止咳、平喘剂	祛痰止咳颗粒	芫花(醋制)、甘遂(醋制)、	有毒	
	京制咳嗽痰喘丸	炒苦杏仁	小毒	罂粟壳(蜜炙)、马兜铃(蜜炙)、细辛
内科用药 - 扶正剂	生血宝合剂	制何首乌	具有安全性风险	
	复方苈蓉益智胶囊	制何首乌	具有安全性风险	
	右归胶囊	附子(炮附片)	有毒	
	黄精赞育胶囊	何首乌(制)	具有安全性风险	水蛭
内科用药 - 安神剂	活力苏口服液	制何首乌	具有安全性风险	
	安神补脑液	制何首乌	具有安全性风险	
内科用药 - 祛瘀剂	疏血通注射液	水蛭	小毒	
	培元通脑胶囊	制何首乌	具有安全性风险	全蝎、水蛭
	心元胶囊	制何首乌	具有安全性风险	
	通心络胶囊	水蛭	小毒	全蝎、土鳖虫、蜈蚣
	活血通脉胶囊	水蛭	小毒	
	脉血康胶囊	水蛭	小毒	
	脑血康胶囊	水蛭	小毒	
	脑血康滴丸	水蛭	小毒	
	大黄蟪虫胶囊	土鳖虫(炒)	小毒	水蛭(制)、干漆(煨)、炒苦杏仁
内科用药 - 理气剂	舒肝丸	川楝子	小毒	朱砂
内科用药 - 消导剂	开胸顺气丸	炒牵牛子	有毒	猪牙皂
内科用药 - 治风剂	清肝降压胶囊	制何首乌	具有安全性风险	
内科用药 - 治风剂	养血荣筋丸	何首乌(黑豆酒炙)	具有安全性风险	
	疏风活络片	马钱子(炒)	大毒	
	同仁大活络丸	蕲蛇(酒制)、草乌(炙)	有毒	全蝎、附子、制天南星、两头尖、绵马贯众、细辛
内科用药 - 祛湿剂	风湿骨痛胶囊	制川乌、制草乌	有毒	
	附桂骨痛胶囊	制附子、制川乌	有毒	
	寒湿痹颗粒	制附子、制川乌	有毒	细辛
	强力天麻杜仲胶囊	制草乌、制附子	有毒	
	雷公藤多苷片	雷公藤	具有安全性风险	
	虎力散胶囊	制草乌	有毒	
	痹祺胶囊	马钱子(调制粉)	大毒	细辛
外科用药	小金片	木鳖子(去壳去油)	有毒	制草乌
肿瘤用药	艾迪注射液	斑蝥	大毒	
	华蟾素注射液	干蟾皮	有毒	
	鸦胆子油乳注射液	精制鸦胆子油	小毒	
妇科用药	宫血宁胶囊	重楼	小毒	
耳鼻喉科用药	通窍鼻炎颗粒	苍耳子(炒)	有毒	
骨伤科用药	接骨七厘胶囊	土鳖虫	小毒	
	云南白药胶囊	制草乌	有毒	
	愈伤灵胶囊	土鳖虫	小毒	
	云南白药膏	制草乌	有毒	
	伤湿止痛膏	生草乌、生川乌、生马钱子	大毒	香加皮
	跌打镇痛膏	土鳖虫、生草乌	小毒、大毒	两面针、马钱子(炒)
	骨刺宁胶囊	土鳖虫	小毒	
	狗皮膏	生川乌	大毒	洋金花、蟾酥、白屈菜
	骨通贴膏	丁公藤	小毒	
	骨友灵搽剂	制川乌	有毒	
	寒痛乐熨剂	生川乌、生草乌	大毒	吴茱萸
	麝香壮骨膏	生川乌、生草乌	大毒	
	复方南星止痛膏	生天南星、生川乌	大毒	
皮肤科用药	肤痒颗粒	苍耳子	有毒	
	润燥止痒胶囊	何首乌、制何首乌	具有安全性风险	
	姜黄消痤擦剂	重楼	小毒	
民族药	外用溃疡散	雄黄	有毒	朱砂、银朱

3 讨论

3.1 君药、臣药为毒性成分中成药品种分析

3.1.1 君药、臣药为毒性成分中成药品种 中成药品种数 412 种,其中含毒性成分中成药的品种为 128 种,君药、臣药为毒性成分中成药占本院中成药、含毒性成分中成药品种的比例分别为 14.1%、45.3%。品种比例较大,加大了中成药合理应用的监测难度。从剂型上来讲,君药、臣药为毒性成分中成药的中药注射剂、口服制剂、外用制剂品种分别为 4、43、11 种,其中外用制剂多为骨伤科用药,从分类上来看,骨伤科用药最多,这与医院的中医骨伤特色相符合,骨伤科中成药多含生/制川乌、生/制草乌、附子、生/制天南星、生/制马钱子等药性峻烈的毒性成分,风险较大,临床禁忌较多,不良反应/事件发生频率较高^[6]。

3.1.2 含同一毒性成分品种较多,重复用药会增加风险 从表 2 可以看出,含同一毒性成分品种较多,亦存在同方异名现象,如活血通脉胶囊、脉血康胶囊、脑血康胶囊、脑血康滴丸均为水蛭单方制剂,不了解中成药的具体成分,容易重复用药,高扬等^[7]统计门诊不合理中成药处方中的重复用药占到了 20.4%。重复用药易导致毒性成分超剂量应用,尤其是骨伤科中成药,如该院门诊处方中曾出现过风湿骨痛胶囊与伤湿止痛膏、寒痛乐熨剂同时开具,超量应用会增加不良反应发生的概率^[6,8]。

3.1.3 含何首乌成分的品种较多,长期用药具有肝损伤风险 望京医院有 10 种中成药以何首乌为君药,此类药品多用于治疗慢性疾病,长期连续用药会增加肝损伤风险^[9]。以黄精赞育胶囊为例,其说明书用法为:每次 4 粒,每日 3 次。3 个月为一疗程。有报道^[10],何首乌致肝损伤发病特点:发病期短,用药时间 60 d 以内会出现肝损伤病症的患者占 84.9%,用药 15 d 以内肝损伤的发生率较高。加强含何首乌成分中成药的安全性用药监测,交代患者不宜长期、超量用药,用药期间监测肝功和如何自我辨识不良反应非常必要。

3.2 中成药应用的风险控制

3.2.1 安全性监护点 安全性监护点将含毒性成分中成药中的毒性成分单独列出,并归纳总结与之相关的禁忌、注意事项等,为医、护、药师提供特殊的提醒,降低用药风险。安全性监护点中还包含了配伍禁忌与不合理用药信息。本院骨伤科用药较多,此类药品多含有乌头、附子等成分,不宜与含半夏、瓜蒌、天花粉、贝母的汤剂或制剂合用,如曾有处

方同时开具同仁大活络丸和复方鲜竹沥;药师在实际工作中发现的药物警戒点、历年的处方、医嘱点评相关结果。如复方南星止痛膏的超量用药,1 次 3 贴以上,每日 1 次,连续用 7 d,或者每日使用 2 次。将这类药品信息及时提供给医师,能够在调剂前减少不合理用药及其风险。

3.2.2 安全性监护点应用于风险控制 我们将含毒性药材中成药的安全性监护点纳入到药学部培训内容中,并应用于实际工作,加强本院含毒性成分中成药的风险控制:①临床药师对住院患者进行用药监护、用药教育,发放用药注意事项;出院带药用药注意事项;在临床科室进行中成药合理用药宣讲。②咨询药师为医护患提供用药咨询。③药师在审方、发药过程中,对患者进行重点用药交代。④在医院内举办中成药合理用药讲座。

4 结论

望京医院君药、臣药为毒性成分中成药品种比例较高,中成药合理应用的监测难度大。在今后的临床应用中应重点关注其毒性成分、重复用药、长期用药、配伍禁忌、特殊人群、肝肾功能监测等相关问题。建立含毒性药材中成药的安全性监护点,加强其在临床应用的风险控制,对于提高中成药应用安全性,提升药学服务质量具有重要的意义。

【参考文献】

- [1] 时琳,薛颖.含毒性成分中成药的应用探讨[J].中成药,2015,37(7):1626-1629.
- [2] 王男,蒋季明,王璐,等.我院骨科药物使用的合理性评价[J].中国药房,2013,24(47):4488-4490.
- [3] 张碧华,胡欣,金鹏飞,等.我院含毒性药材中成药的利用分析和不良反应研究[J].中国药理学杂志,2012,48(13):1127-1129.
- [4] 谢明.方剂学[M].北京:人民卫生出版社,2002:23-24.
- [5] 夏东胜.2010年版《中国药典》收载毒性药材和饮片归类与分析[J].中国药房,2011,22(31):2974-2976.
- [6] 王宇光,史新元,金锐,等.基于不良反应/事件文献分析的骨科中成药安全用药通则规律的初步研究[J].中国中药杂志,2015,40(6):1192-1197.
- [7] 高扬,庄伟,姜德春.58037 张门诊中成药处方用药调查研究[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(3):283-285.
- [8] 栾伟,古今,尹红.我院中成药处方的审核和点评[J].临床药物治疗杂志,2013,11(4):59-62.
- [9] 杨毅恒.中成药应用原则和不合理用药的情况分析[J].临床药物治疗杂志,2009,7(2):36-38+41.
- [10] 陈盛君.何首乌肝损伤不良反应信息分析及其毒性机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(7):573-577.