

64例复方甘草片的不良反应文献分析与启示

宋钦^{1,2}, 王彪¹, 李嘉¹, 张翠莲^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 北京小汤山医院 药剂科, 北京 102211)

【摘要】 目的:了解复方甘草片药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生的类型和特点,为修订说明书提供依据,为临床用药提供参考。**方法:**检索万方及中国期刊全文数据库中本品ADR文献,进行统计与分析。**结果:**64例ADR包括外源性皮质激素增多症31例、过敏反应7例、阿片类毒性20例及其他6例。成瘾者多为长期服药的中老年患者;15例阿片中毒者均为小于1岁的婴幼儿。**结论:**复方甘草片是处方药,可能发生多种ADR,建议修订说明书,并在“注意事项”中增加婴儿及儿童用药信息“不用于婴儿期,必须使用时,参照老幼剂量折算表计算用药剂量”,并补充中老年患者不宜长期服用。

【关键词】 复方甘草片; 不良反应; 文献分析

【中图分类号】 R286

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0063-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.015

Literature analysis of 64 cases of adverse drug reactions caused by compound liquorice tablets and the enlightenment

SONG Qin^{1,2}, WANG Biao¹, LI Jia¹, ZHANG Cui-lian^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Hospital, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Xiaotangshan Hospital, Beijing 102211, China)

【Abstract】 Objective: To understand the types and characteristics of the adverse drug reactions caused by compound liquorice tablets and provide the basis for revising the drug instruction and reference for clinical medication. **Methods:** The Wanfang database and Chinese journal full-text database were retrieved. The literatures of adverse drug reactions (ADRs) caused by compound liquorice tablets were statistically analyzed. **Results:** There were 64 cases of ADRs related with compound liquorice tablets, including 31 cases of exogenous corticosteroid syndrome, 7 cases of allergic reactions, 20 cases of opioid toxicity and 6 cases of other ADRs. Addicted patients were mainly elderly patients with long-term medication history. Opioid poisoned patients were all younger than 1 year old babies. **Conclusion:** Compound liquorice tablets is classified as one prescription drug. It is recommended to revise the drug instruction due to a variety of ADRs, and to add the infants and children's medication information in the section of 'Precautions'. It should be contraindicated in infants. Children and adult dose conversion table should be referred to for calculating the dose for infants when the drug has to be used. The information that elderly patients should not take the drug for a long time need to be added in the drug instruction.

【Key words】 compound liquorice tablets; adverse drug reaction; literature analysis

复方甘草片是临床常用的镇咳祛痰药,也是我国国家基本药物之一。其疗效确切,价格便宜,临床应用较为广泛。在北京协和医院本品(100片/瓶)年用量由2012年的3 850瓶增长到2016年的5 000余瓶。由于本品每片含有依赖性药物阿片粉或罂粟壳提取物粉4 mg,为防止被套购和滥用,

我国于2005年将其升级为处方药管理,且于2009年、2013年和2014年先后3次发文^[1-3],加强本品的购销管理,但套购与滥用情况仍未得到禁止。如2017年4月媒体报道^[4]某男子服用本品成瘾,其单日最大量达500片(白天100片,晚上400片)。近年来,随着我国药品不良反应(adverse

[收稿日期] 2017-04-30

[作者简介] 宋钦,女,药师;研究方向:临床药学;Tel: (010)69159520; E-mail: 1184361397@qq.com

[通讯作者]* 张翠莲,女,教授;研究方向:医院药学;Tel: (010)69159520; E-mail: zhangcuilian36@163.com

drug reaction, ADR) 监测体系的逐步完善, 有关本品 ADR 的文献报道也呈现增加趋势。现将文献报道过的 64 例本品 ADR 进行汇总与分析, 期望为修订说明书内容提供依据, 为其临床应用及患者用药教育提供一定参考, 同时也促进供应链各环节有效落实国家食品药品监督管理总局的购销管理要求。

1 资料与方法

1.1 对象

检索万方数据库和中国期刊全文数据库, 以“复方甘草片”“致”“引起”为关键词进行检索, 搜集公开发表的有关复方甘草片 ADR 的文献有 38 篇, 共计 64 例, 发表时间均在 1991—2016 年。

1.2 方法

采用 Excel 2007 对患者性别和年龄分布、原患疾病和过敏史、给药途径和剂量、联合用药情况、ADR 发生时间与主要临床表现、ADR 治疗及转归进行分类、统计和分析。

2 结果

2.1 文献发表时间分布

按文献发表时间每 5 年为间隔, ADR 报告例数呈逐渐增多趋势, 其中, 最后一个间隔为 6 年, 包括 2016 年报告的 1 例 ADR, 结果见表 1。

表 1 复方甘草片不良反应文献发表时间分布

文献发表年份(年)	文献篇数(篇)	ADR 例数(例)
1991-1995	3	6
1996-2000	8	8
2001-2005	6	12
2006-2010	9	16
2011-2016	12	22

2.2 性别和年龄分布

64 例 ADR 病例中, 男 30 例, 女 30 例, 性别不详 4 例; 年龄不详 1 例, 最小患者 12 天, 最大患者 86 岁。除去性别或年龄不详 5 例, 其余 59 例的具体性别和年龄分布详见表 2。其中, 20 岁以下年龄组的 ADR 患者均为 5 个月以下的婴儿, 考虑到分组年龄的连续性, 将其划分到小于等于 20 岁组; 而 41~69 岁年龄组, 是考虑到文献报道^[5] 的 8 例 ADR 患者年龄仅笼统描述为 41~69 岁。

2.3 原患疾病和过敏史

64 例 ADR 病例中, 原患疾病为咳嗽或呼吸道感染引起的咳嗽 46 例 (71.88%), 其中 10 例合并高血压; 既往疾病不详者 17 例 (26.56%); 另有海洛因成瘾 1 例。未提及药物或食物过敏史者 55 例; 无药物过敏史者 5 例; 1 例仅提到无磺胺过敏和皮肤过敏史^[6]; 有过敏史者 3 例, 包括青霉素和磺胺过敏史 1 例^[7], 复方甘草片过敏史 1 例^[8], 海鲜过敏 1 例^[9]。

表 2 59 例复方甘草片 ADR 患者的性别和年龄分布 [n (%)]

性别	≤ 20 岁 (例)	21~40 岁 (例)	41~69 岁 (例)	≥ 70 岁 (例)	总计(例)
男	7(11.86)	1(1.69)	20(33.90)	2(3.39)	30(50.85)
女	4(6.87)	3(5.08)	17(28.81)	5(8.47)	29(49.15)
合计	11(18.64)	4(6.78)	37(62.71)	7(11.86)	59(100)

2.4 ADR 主要临床表现

复方甘草片引起的 64 例 ADR 中, 主要为外源性皮质激素增多症 31 例 (48.44%)、阿片成瘾与阿片中毒 20 例 (31.25%)、过敏反应 7 例 (10.94%), 其他 6 例 (9.38%)。具体临床表现、年龄分布及例数详见表 3。阿片类 ADR 共计 20 例, 2005 年前与 2009 年后文献报道的阿片类 ADR 分别为 18 例与 2 例, 其中 18 例为 2005 年 12 月 20 日以前报道, 仅有 2 例为本品由非处方药转为处方药管理及 2009 年起国家食品药品监督管理总局进行购销管理力度加强后发生。

表 3 复方甘草片 ADR 主要临床表现

ADR 分类	临床诊断	临床表现	年龄	例数(n)
外源性皮质激素增多症	低血钾	全身乏力、腱反射减弱等	41~86 岁	26
	水肿	颜面及四肢水肿, 周身水肿等	60~77 岁	2
	高血压	头晕、恶心等	41~71 岁	3
过敏反应	皮肤反应	皮肤角化剥脱, 出现淡红色丘疹等	24~44 岁	2
	过敏性休克	皮肤瘙痒、心慌憋气、气短、脉细弱无力等	28~47 岁	5
阿片毒性	成瘾	停药出现精神不振、烦躁焦虑等, 服药后症状消失甚至有欣快感	62~67 岁	5
	阿片中毒	呼吸微弱、浅慢, 针尖样瞳孔、面色发绀等	12 d 至 4 个月	15
其他	其他	胃部不适、黑毛舌、心律失常等	43~74 岁	6

2.5 给药途径和剂量

64例ADR病例中,14例为患者自行服用复方甘草片。包括:2例先自行服用,入院后按医嘱服用^[10-11],2例为家长自行决定给患儿服用^[12],1例误服^[13];4例入院后,由医生开具医嘱,其中1例未按医嘱服用^[14];其他46例(71.88%)患者是自行服用,还是按医嘱服用,报道中未予说明。

ADR患者中,单次服药0.5~4片者20例,每天服药5~12片者23例,每天服药大于13片者8例(包括每天服药100片以上者2例),剂量不详者13例。说明书用法为每次3~4片,每天3次,日最大剂量12片。有43例没超过说明书最大用量,占67.19%。患者每日用药剂量和发生ADR类型的分布详见表4。

表4 64例患者每日用药剂量与ADR表现分布表(例)

日剂量 (片)	低血 钾	高血 压	水肿	皮肤 过敏	过敏性 休克	成瘾	阿片 中毒	其他	合计
0~4	0	-	-	1	5	-	14	-	20
5~12	15	2	1	-	-	3	-	2	23
≥13	3	-	1	-	-	2	-	2	8
不详	8	1	-	1	-	-	1	2	13

2.6 联合用药情况

64例ADR患者中,单独用本品46例(71.88%),18例(28.13%)有联合用药。药物联用情况为:联用降压药8例,联用抗感染药物9例,联用棕铵合剂1例,联用解痉抗炎药1例,联用感冒冲剂1例,联用克感敏+远志胺合剂1例。18例联合用药的具体联用药物情况见表5。

表5 18例联合用药具体联用药物

联用药物种类	联用药物名称	例数(n)
降压药	安内贞、新康泰克+硝苯地平缓释片、阿奇霉素+盐酸氨溴索+硝苯地平缓释片各1例,硝苯地平缓释片2例,不详3例	8
抗感染药物	左氧氟沙星、阿莫西林+速效伤风胶囊、阿奇霉素+盐酸氨溴索+硝苯地平缓释片、复方磺胺甲恶唑、头孢氨苄、维C银翘片+头孢曲松钠、不详各1例,阿奇霉素+抗压药2例	9
其他	棕铵合剂、解痉抗炎药、感冒冲剂、克感敏+远志胺各1例	4

2.7 ADR发生时间

64例ADR患者中,服药1h内发生ADR者9例,服药5d内发生ADR者10例,服药5d以上

发生ADR者25例,发生ADR时间不详者20例。具体ADR亚类诊断分布见表6。

表6 复方甘草片ADR发生时间与临床表现的分布(例)

ADR发生时间	低血 钾	水肿	高血 压	皮肤 过敏	过敏性 休克	成瘾	阿片 中毒	其他	小计
≤1h	-	-	-	-	5	-	4	-	9
1h至5d	-	2	0	2	-	-	1	5	10
>5d	17	-	2	-	-	5	-	1	25
不详	9	-	1	-	-	0	10	-	20

2.8 ADR治疗与转归

2例轻症患者停药后症状消失。48例停药后,同时给予对症治疗,才使症状缓解或消失,其中,5例过敏性休克患者均抢救及时,恢复正常。1例患者具阿片成瘾转戒断治疗;13例治疗方法及结果不详。

3 讨论

3.1 本品致ADR的可能诱因

复方甘草片的处方组成为:每片含甘草浸膏粉112.5mg、阿片粉或罂粟果提取物粉4mg、樟脑2mg、八角茴香油2mg与苯甲酸钠2mg^[15]。本品说明书关于ADR的描述为有轻微的恶心、呕吐反应。由于本品含有甘草次酸是11β-羟类固醇脱氢酶的抑制剂^[5],而外源性皮质增多症发生的原因之一是将皮质醇代谢为无活性的皮质素的11β-羟类固醇脱氢酶缺乏或被抑制,机体表现出醛固酮增多的症状^[16]。由此可见,本品可抑制皮质醇的代谢,从而使机体出现低血钾、高血压与水肿等水盐代谢失衡的临床表现。本研究发生此类ADR的31例(48.44%)患者年龄均在40岁以上,服药时间除10例不详外,有19例服药时间在5d以上,2例发生水肿者在5d以内。由此提示,对中老年患者,连续服用本品5d以上,要关注血压变化,必要时监测血钾。由于复方甘草口服溶液是棕铵合剂的原料之一,所以,复方甘草片与棕铵合剂联用会增加此类ADR的发生^[11]。

本品含有阿片类药物,大量或长期服用有成瘾或中毒的危险。本研究中5例阿片成瘾患者年龄均在60岁以上,且用药持续时间均在15d以上,其中,4例用药持续时间超3个月。这说明老年人长期用本品,更易出现成瘾。

而本研究结果中的15例阿片中毒患者年龄均小于5个月,有14例每次用药0.5~1片不等、1例一次服用2片。且14例患者均在短期(1次~2d)服药后即发生中毒,另1例服药2天后发生中毒。可见这15例发生阿片类中毒与婴儿的单次服药剂量偏大有关,再加之婴儿本身的肝肾功能特点,是导致服用本品时发生阿片类中毒的主要风险因素。

咳嗽患者同时伴有呼吸系统感染时可能会合用本品与阿奇霉素。有2篇文献报道肝硬化患者联用复方甘草片与阿奇霉素可能引起恶性室性心律失常^[17-18]。美国食品药品监督管理局于2013年发出警告:阿奇霉素可致心电活动的异常变化,甚至引起致死性心律失常,尤其是患者存在QT间期延长、低血钾等危险因素的情况下更易发生^[19]。加之肝硬化患者常存在QT间期延长^[20],且复方甘草片可引起低血钾,因此,肝硬化患者联用两药时,应密切关注患者心脏功能。

3.2 本品说明书亟待补充修订与完善

复方甘草片说明书中明确指出对本品过敏者禁用;并提示不宜长期服用,胃炎及胃溃疡患者慎用。对儿童及老年用药尚缺乏特别提醒信息。药物相互作用也仅提示避免同时服用强力镇咳药。通过对64例ADR的深入分析,发现亟待修订与完善本品说明书信息,以保障患者用药安全。

3.2.1 建议增加特殊人群用药信息 本研究中40岁以上ADR患者占比74.57%,因此,说明书中可以考虑添加对中老年患者,避免长期应用的提醒。而15例阿片中毒患者年龄均小于5个月,建议参考《新编药理学》^[21],补充儿童用药信息为“必须使用时,参照老幼剂量折算表计算用药剂量”,并在注意事项中添加“不用于婴儿期”。

3.2.2 建议增加ADR信息描述 本品是呼吸科常用的国家基本药物,2005年12月由非处方药调整为处方药^[22],在临床一直广泛使用。为了保障患者用药安全,建议根据已报道ADR案例,在说明书中增加已出现的ADR信息描述。将本品说明书中“对本品成分过敏者禁用”修订为“本品有导致过敏性休克的可能”,有过敏史者或对本品成分过敏者禁用。

3.2.3 注意事项的补充与完善 鉴于本品与阿奇霉素联用的可能风险,建议在说明书中药物相互作用部分,补充肝硬化患者联用两药时,应密切关注心

律失常的发生。

3.3 加强供应链各环节管理与控制滥用

目前我国虽然已逐步对供应渠道加大了监管力度,但是仍偶有发生成瘾报道^[4],并存在蓄意加大用量至最大每天500片的案例。为此,建议供应链各环节探索严格落实购销管理的可操作措施,可考虑加强复方甘草片单次处方量甚至月处方量的限制,有条件的医院与药店对本品的购销,可考虑利用信息系统进行有效控制,从根本上监管漏洞。

3.4 加强临床合理用药

本品含有多种成分,且已有引起过敏性休克的报道,因此,临床应用中应注意询问患者的过敏史,尤其,用药交代时,提醒患者注意用药后的反应,过敏患者禁止应用。此外,为高血压患者开具复方甘草片时,应考虑到该药有引起低血钾高血压等ADR的可能。肝硬化患者尽量避免将复方甘草片与阿奇霉素联用。

4 结语

由于本品含有阿片类成分,患者服用本品时,一定遵照医嘱,即不能擅自加大剂量,也不宜长期使用。老人用药应注意避免持续时间过长,儿童必需使用时,更要遵照医嘱,切勿超剂量服用。如果用药过程中出现头晕、全身乏力、心悸、呼吸困难等不适时,尤其是老年患者,应及时就医,以免耽误或加重病情,禁止擅自给小儿服用复方甘草片。并呼吁供应链各环节一定严格落实国家的购销管理要求,以保障患者用药安全和防止滥用。

【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理总局.关于切实加强部分含特殊药品复方制剂销售管理的通知[EB/OL].(2009-08-18)[2017-04-27].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/40734.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理总局办公厅关于进一步加强含可待因复方口服溶液、复方甘草片和复方地芬诺酯片购销管理的通知[EB/OL].(2013-07-08)[2017-04-23].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/82224.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.食品药品监管总局办公厅关于进一步加强含麻醉药品和曲马多口服复方制剂购销管理的通知[EB/OL].(2014-06-05)[2017-04-26].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/101436.html>.
- [4] 男子吃甘草片成瘾丢工作最高峰时每天服用500片[CP/OL].(2017-04-05)[2017-04-30].<http://news.eastday.com/eastday/13news/>

- auto/news/society/20170405/u7ai6663457.html.20170405.
- [5] 郭进新.口服甘草制剂引发外源性盐皮质激素增多症临床分析[J].中国医药,2010,5(3):275.
- [6] 邓朝晖.复方甘草片致药疹1例[J].中国医院药学杂志,1999,19(12):769.
- [7] 李镛,王兰香,武天明.复方甘草片过敏试验[J].山东中医杂志,2006,25(7):497.
- [8] 郑晓玲.复方甘草片引起过敏性休克1例[J].中国皮肤性病学杂志,1996,10(5):292.
- [9] 朱文强,陈素花.复方甘草片引起严重不良反应1例[J].西北药学杂志,2008,22(4):254.
- [10] 阮秀云,李世桥,姜小龙.复方甘草片致高血压1例分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(21):5282.
- [11] 刘春娜,丁庆明.复方甘草片与棕铵合剂联用致高血压1例[J].中国药物警戒,2015,12(11):697.
- [12] 孙金生,王兆静.新生儿复方甘草片中毒2例报告[J].中国中医急症,2004,13(1):59.
- [13] 焦凤兰.早产儿复方甘草片中毒一例[J].中国新生儿科杂志,2008,23(3):140.
- [14] 吴伟群,蔡颂葵.过量复方甘草片致婴儿急性呼吸衰竭1例[J].临床荟萃,2000,15(4):185.
- [15] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015版.北京:中国医药科技出版社,2015:796.
- [16] 张林,康学军,孙子林,等.11 β -羟基类固醇脱氢酶2与原发高血压关系的探讨[J].中国老年学杂志,2008,28(8):776.
- [17] 张明坤.阿奇霉素加复方甘草片致恶性室性心律失常一例[J].内蒙古医学杂志,2013,45(5):636.
- [18] 任川,王新宇,郭丽君,等.阿奇霉素加复方甘草片致肝硬化患者恶性室性心律失常一例[J].中华内科杂志,2012,51(2):151.
- [19] 张梦丹,李莎,王伟,等.阿奇霉素潜在的致心律失常不良反应的研究状况[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4):376.
- [20] 李志强,杨建文,边雪梅,等.肝硬化患者QT间期延长的初步观察[J].南京医科大学学报,1999,19(5):443.
- [21] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:921.
- [22] 国家食品药品监督管理总局.关于氯霉素滴耳剂等12种非处方药转换为处方药的通知[EB/OL].(2005-12-20)[2017-04-30].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1035/10479.html>.

参考文献著录要求

参考文献著录请参照《中华人民共和国国家标准(GB/T7714-2005)文后参考文献著录规则》。参考文献中,题名后用方括号加注文献类型标识(普通图书[M],会议录[C],汇编[G],报纸[N],期刊[J],学位论文[D],报告[R],标准[S],专利[P])。电子文献类型标识是由[文献类型标识/载体类型标识]组成。文献类型标识:数据库[DB],计算机程序[CP],电子公告[EB];载体类型标识:磁带[MT],磁盘[DK],光盘[CD],联机网络[OL]。如[DB/OL]——联机网上数据库,[M/CD]——光盘图书。中文书名和期刊名后加括号注明中文书名和期刊名。常用文献类型具体格式如下:

[期刊]作者(3人以下全列,3人以上列3人,后加“等”。题名[J].刊名,年,卷(期):起页-迄页。

[专著]作者.书名[M].卷.版次.出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[专利]专利申请者.专利题名:专利国别,专利号[P].公告日期或公开日期.获取和访问路径。

[学术会议论文集]作者.论文集名[C].出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[学位论文]作者.题名[D].单位地点:单位名称,年。

[报纸文章]作者.题名[N].报纸名.年-月-日(版)。

[国际、国家标准]标准编号,标准名称[S].年:起页-迄页。

[电子文献]作者.电子文献题名[电子文献及载体类型标识].出处地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]获取和访问路径。

——摘自本刊2017年投稿须知