

文章编号: 1672-3384 (2007) - 04-0058-04

281 例中药注射剂不良反应报告分析

【作者】 闫素英 褚燕琦 张维 王育琴
首都医科大学宣武医院 (北京 100053)

【摘要】 目的 了解中药注射剂不良反应发生情况、特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究方法,对我院 2004 年 4 月~2006 年 9 月向北京市药品不良反应监测中心上报的 281 例用于静脉滴注的中药注射剂不良反应报告进行回顾性分析。结果 不良反应发生以 60 岁以上老年人多为多,女性多于男性。发生药品不良反应 (ADR) 的主要品种为刺五加注射液 22.42%、葛根素 21.00%、 β -七叶皂苷 12.81%等 14 个品种。不良反应主要表现为皮肤过敏反应(29.10%)、神经系统反应(21.40%)、注射局部损伤(16.39%)、心血管系统反应 (13.38%)、全身性反应(12.37%)。70%ADR 发生在用药 24h 内,其中 31.67%发生在用药后的 30min 内。结论 随着中药注射剂在临床上的应用日益增多,应注重对其不良反应的监测,以保证用药安全。

【关键词】 中药注射剂; 不良反应

【中图分类号】 R285.6

【文献标识码】 B

随着中药注射剂的广泛应用,药物不良反应案例随之增加,对中药注射剂的安全性也受到广泛关注。笔者对我院 2004 年 4 月~2006 年 9 月上报的 281 例中药注射剂不良反应报告进行回顾性分析。

1 资料来源与方法

通过全国药品不良反应监测网以“注射剂”、“粉针剂”为关键词,检索到我院上报的应用途径为静脉滴注的中药注射剂 281 例,检索内容包括药品名称、患者性别、出生日期、用药途径、用药量、用药频率、不良反应描述及处理、报告单位、不良反应名称、不良反应评价等数据,通过 Excel 进行检索统计。

2 结果

2.1 一般情况

281 例中药注射剂用药途径均为静脉滴注,2004 年 80 例,2005 年 97 例,2006 年 104 例;281 例中男性 109 例 (39%),女性 172 例 (61%),各年龄组患者例数和构成比见表 1。

2.2 ADR 损伤部位及主要临床表现见表 2。

2.3 引起 ADR 药物品种、构成及主要表现见表 3。

2.4 ADR 发生时间和构成比

281 例 ADR 报告中,首次发生时间从用药后

表 1 各年龄组患者例数和构成比

年龄 (岁)	例数 (n)	构成比%
≤18	6	2.14
19~39	22	7.83
40~59	109	38.79
60~88	144	51.24
合计	281	100.00

表 2 ADR 损伤部位及主要临床表现

损伤部位	例次 (n)	主要表现
皮肤过敏	87	瘙痒、皮疹、红肿、眼睑水肿、潮红
神经系统	64	头痛、头晕、失眠、耳鸣、行走无力、视觉异常、全身无力、刺痛
注射局部损伤	49	静脉炎、局部疼痛、红肿、
心血管系统	40	心慌、心悸、胸闷、血压异常、室性早搏
全身性	37	寒战、发热、过敏性反应、过敏性休克
消化系统	18	恶心、呕吐、ALT 升高
泌尿系统	2	腰痛、尿频
白细胞异常	1	白细胞降低
其他	1	口干、烦躁
合计	299	

2min 到 15d,70%发生在用药当天,其中 31.67%发生在用药 30min 内 (见表 4)。

表 3 引起 ADR 的药物品种及主要表现

药品名称	例数 (n)	ADR 主要表现
刺五加注射液	63	神经系统反应、皮肤过敏反应、注射局部损伤、心血管系统反应、消化系统反应、全身性反应
葛根素	59	皮肤过敏反应、心血管系统反应、神经系统反应
β -七叶皂苷	36	注射局部损伤、皮肤过敏反应
川芎嗪	31	神经系统反应、皮肤过敏反应
血栓通	24	皮肤过敏反应、神经系统反应
舒血宁	22	神经系统反应、心血管系统反应
醒脑静	21	全身性反应、皮肤过敏反应
鱼腥草	7	全身性反应、心血管系统反应、皮肤过敏反应
曲克芦丁	6	心血管系统反应、皮肤过敏反应、全身性反应
其他	12	

表 4 ADR 发生时间和构成比

发生时间	例数 (n)	构成比 (%)
$\leq 30\text{min}$	89	31.67
0.5h~1h	25	8.90
1h~1d	82	29.18
1d~6d	72	25.62
$\geq 7\text{d}$	13	4.63
合计	281	100.00

2.5 严重的 ADR

281 例中药注射剂 ADR 中, 有 5 例严重不良反应, 4 例过敏性休克 (刺五加 1 例、复方甘草甜素 1 例、醒脑静 2 例), 1 例醒脑静引起心血管系统不良反应, 经抢救, 均未造成严重不良后果。

3 讨论

3.1 ADR 特点

3.1.1 在本次调研中, ADR 的发生女性多于男性, 男:女=0.6:1, 与文献报道一致; 60 岁以上人群 ADR 发生率较高 (51.24%), 这不仅由于老年人是 ADR 的高发群体, 还由于所用中药注射剂主要用于脑血管疾病, 脑血管疾病也是老年人的常见病、多发病。

3.1.2 2004 年 4 月~2006 年 9 月上报的 1800 例 ADR 报告中, 有 802 例为注射剂, 其中中药注射剂 (用药方式均为静脉滴注) 为 281 例, 占注射剂的 35%, 占全部 ADR 报告的 15.6%。从表 2 看出, 在

281 例 ADR 中, 皮肤过敏反应所占比例最大, 为 87 例 (30.96%), 神经系统反应 64 例 (22.78%), 注射局部损伤 49 例 (17.44%), 心血管系统反应 40 例 (14.23%), 全身性反应 37 例 (13.17%)。

3.1.3 引起 ADR 的时间 70% 在首次用药的 24h 内, 40% 发生在用药的 1h 内, 31.67% 发生在首次用药的 30min 内。有文献报道: 一般中药注射剂不良反应发生在用药后 60min 之内^[1]。

3.2 引起 ADR 原因

3.2.1 ADR 过敏体质 有人认为, 有过敏史者占 ADR 的 1/4^[1], 本次调查中, 有既往 ADR 过敏史者为 21 例 (占总数的 7.47%), 不详者为 46 例 (占总数的 16.31%), 这样无疑增大了 ADR 发生的潜在几率。

3.2.2 中药注射剂成分复杂 中药注射剂多为成分复杂的混合物, 其有效成分就是大分子物质, 具有较强的抗原性, 是引起 ADR 的重要原因。中药注射剂的质量也是引起 ADR 的原因之一。

本次调查中刺五加注射液引起的不良反应例数最多, 其含有多种活性成分, 其有效成分有异嗪皮啉、丁香酚、金丝桃甙、多种黄酮类和三萜类化合物等^[3], 这些外源性大分子物质进入体内作为抗原可能引起变态反应。葛根素注射液主要不良反应为皮肤过敏反应, 其为中药提取纯化物制剂, 单体分子量不高, 应无抗原性, 但如果单体聚合制剂中含残留的不纯物质, 或与其他载体结合即可具有抗原性^[4]。 β -七叶皂苷的主要成分为七叶皂苷钠 A 和七叶皂苷钠 B, 主要不良反应为注射局部的损伤, 表现为注射局部疼痛和静脉炎, 这可能由于其分子量大, 刺激性强, 静脉注射小剂量利多卡因能明显减轻静脉滴注七叶皂苷钠引起的注射部位疼痛^[5]。

3.2.3 注射液的渗透压和 pH ①渗透压是可能引起注射液局部刺激的重要原因。中国药典 (2005 版) 规定, 对静脉输液应在标签上标明溶液的渗透压摩尔浓度, 目前很少有注射剂标签上标明渗透压。②人体正常 pH 为 7.35~7.45, 当输液 pH 超过人体的缓冲能力时, 将导致血管内皮细胞的损伤而

发生静脉炎。有研究表明^[2] pH 值为 4.5, 100% 诱发严重的外周静脉血管炎; pH 值在 5.9, 50% 的静脉发生轻到中度的血管炎; pH 值为 6.5, 没有静脉炎发生。而临床应用的药物中, 很少标注药品的 pH 值, 临床用药时应引起特别注意。

3.2.4 注射液微粒 注射液中所含微粒也是不容忽视的问题。静脉输液过程中污染的微粒一般为非代谢性微粒如纤维、粉尘、合成高分子材料等。这些不溶性微粒通过输液进入人体可造成局部循环障碍, 引起血管栓塞, 造成局部堵塞和供血不足, 组织缺氧而产生水肿和静脉炎。微粒侵入组织, 由于巨噬细胞的包围和增殖还会引起肉芽肿^[6]。而且药物结晶微粒、聚合物、降解物及其他异物都可在注射部位或静脉血管与组织蛋白发生反应, 从而引起过敏反应。这些微粒在体内不能代谢, 可能引起静脉炎、肉芽肿、血栓、过敏、热源反应等。

3.2.5 注射液的滴速 注射液静脉滴注速度大于血流流速, 可引起: ①血管壁侧压力增大; ②血液回流受阻, 使血管壁失去正常的血液营养, 进而导致静脉炎、注射部位疼痛、瘙痒、麻木、硬结等不良反应。本次调研的 ADR 报告中对滴注速度记录不全, 但临床应用时应引起重视。

3.2.6 辨证施治 我院中药师与临床中医师对 100 例住院病人醒脑静注射液用药安全性进行了观察。发现其中热证组 (辨证组) 患者 66 例, 不良反应发生率为 6.1%; 非热证组 (非辨证组) 34 例, 不良反应发生率为 32.4%, 两组具有非常显著性差异 ($P \leq 0.01$), 说明中药注射剂辨证施治与其安全性有关。而在我院应用中药注射剂的医师多数是西医医师, 他们较难区别中医药学中的功能与西药的药理作用。

3.3 防范措施

3.3.1 完善中药注射剂的质量标准 我国已有国家标准的上百种中药注射剂中, 质量标准水平参差不齐, 部分标准有待提高。目前质量标准尚不能完全控制其内在的诸多成分, 因此, 质量标准中的安全性药理试验对降低药品不良反应的发生起着举足轻重的作用, 由于中药注射剂的成分复杂, 探究致敏

原是十分必要的。

3.3.2 完善药品说明书 中药注射剂药品说明书写得比较简单, 有些缺乏药代动力学和毒理研究数据, 对不良反应的说明较少等。药品说明书对所有注射剂都应标明 pH、渗透压值、适宜的滴速和可能的药品不良反应。

3.3.3 规范临床应用 应选择适宜的适应证, 适宜的药物浓度, 适宜的滴速, 适宜的用药周期, 避免中药注射剂的滥用, 并有适宜洁净度的注射剂配置区域, 缩短配液时间, 减少可能的污染机会。粉针剂溶解应充分, 避免不溶性微粒产生。

3.3.4 注意个体差异 对于老年人、首次用药者和有 ADR 史者使用中药注射剂应严密观察, 尤其在用药的 30min 内。

4 建议

4.1 建立不良反应监测网

中药注射剂是我国特有的现代化中药新剂型。因其化学成分很复杂, 制备工艺有待完善, 质量标准不够合理, 临床疗效缺乏严格观察等原因, 不良反应较多。国家药品不良反应监测中心《药品不良反应信息通报》第 1~9 期通报的 10 种中成药不良反应药品中, 中药注射剂占 7 种。医疗机构是患者治疗、诊断疾病的重要场所, 也是患者使用药品的主要来源。因此要建立健全医疗机构药品不良反应监测网络, 强化全体医务人员的用药安全意识, 提高防范意识, 保障用药的安全性。

4.2 辨证施治 中药注射剂是以中医药理论为基础, 经提取精制而成的, 在临床应用时也必须辨证施治。由于临床医嘱主要是西医医师, 在使用之前既要从现代医学观点明确其适应证和注意事项, 也要从传统中医药理论角度考虑其适应证和禁忌证, 要严格区分中医药学中主治与西医适应证的概念, 以提高用药的有效性和安全性。

4.3 充分发挥药师在合理用药中的地位

药师应参与临床药物治疗方案设计, 对重点患者实施治疗药物监测, 设计个体给药方案, 收集临床药品安全信息, 并进行加工、整理、储存、反

馈,建立药品安全信息数据库,加强与医师、护士的交流,为他们提供药品相关信息;对所收集信息进行分析、评价,对产生预警信号的药品作进一步的调研,并对其利弊作出正确评价。

由于本次调查采用的数据系自愿呈报方式,故可能存在漏报现象。随着中药注射剂在临床上的应用日益增多,我们更应注重对其不良反应的监测,以保证用药安全。

【参考文献】

[1] 张惠霞,陈建玉,等. 3414 例中药注射剂不良反应分析. 药物

警戒, 2006, 3 (4): 232-235

[2] Fank Ge, 崔晶晶. 输液导致静脉炎的分析. 中国药物应用与监测, 2005, (2): 37-38

[3] 邢玉琪, 张玉秋, 等. 103 例刺五加注射液致不良反应文献调查. 药物不良反应杂志, 2005, (2): 97-100

[4] 陆奇志. 葛根素不良反应国内文献的系统性综述. 药物流行病学杂志, 2001, 10 (3): 185-187

[5] 刘明洁. 七叶皂苷钠的临床应用、不良反应及药理学研究. 时珍国医国药, 2005, 16 (11): 1158-1160

[6] 汪筠, 孙文武. 静脉输液不溶性微粒污染的实验研究. 护理学杂志, 2006, 21 (19): 72-74

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0061-02

阿糖胞苷致不良反应两例

【作者】 高玉红 吴晨

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R979.12

【文献标识码】 C

1 病例资料

例 1: 刘某, 女, 42 岁, 因受凉后出现发热两周, 伴腹胀, 经检查诊断为急性髓细胞白血病 M₃ 型, 为进一步诊治住院治疗。入院体格检查: T 40℃, R 20 次/min, P 96 次/min, BP 110/60mmHg, 一般情况及专科情况略。骨髓穿刺证实入院诊断。患者既往体健, 无特殊病史, 无药物过敏等。治疗给予 DA 方案 (DNR、Arac) 联合用药化疗: 阿糖胞苷 (赛德萨, 意大利 Pharmacia, 批号 5p 8007—C) 200mg qd, 静脉化疗, 连用 5d; 柔红霉素 (意大利 Pharmacia, 批号 5F 1009—A) 60mg qd, 静脉化疗, 连用 2d。注射后第三天双足、双腕、后背、臂部布满红色丘疹, 压之褪色, 无疼痛、瘙痒, 伴发热, 最高体温达 38℃, 神志清楚, 呼吸血压平稳, 立即给予地塞米松 5mg 静脉注射, 氯苯那敏 8mg 睡前口服, 头孢呋辛 0.5g bid 口服。5d 以后, 皮疹症状明显好转至完全消失, 患者化疗结束出

院。

例 2: 张某, 女, 22 岁, 主因牙齿肿痛 8 月余, 确诊急性髓性白血病 M₃ 型, 为进一步化疗收入院。入院体格检查: T 36℃, P 68 次/min, R 16 次/min, BP 105/55mmHg, 一般情况及专科情况略。骨髓穿刺证实入院诊断。患者既往体健, 无特殊病史, 无药物过敏史。治疗给予 DA 方案联合用药, 化疗用药阿糖胞苷 (赛德萨, 批号 5p 8007—C) 200mg qd 静脉化疗, 连用 5d。柔红霉素 (意大利 Pharmacia, 批号 5F 1009—A) 400mg qd 静脉化疗, 连用 2d。注射后第五天, 患者出现头痛, 四肢及颈部前胸红色充血性皮疹, 压之褪色, 瘙痒明显。患者神志清楚, 呼吸血压平稳, 体温正常。通知医生立即给予地塞米松 5mg 静脉注射, 氯苯那敏 4mg tid 口服, 吗啡控释片 (美施康定) 10mg 口服。4d 后皮疹症状明显好转, 至完全消失, 患者化疗结束出院。