

## 清开灵可疑致敏 ADR 报告分析\*

【作者】周冰<sup>1</sup> 杨乐<sup>2</sup> 丁庆明<sup>3</sup> 刘芳<sup>4</sup> 杜晓曦<sup>2</sup>

1 北京市药品不良反应监测中心药品监测科 (北京 100024)

2 国家药品不良反应监测中心 ADR 处 (北京 100045)

3 卫生部中日友好医院药学部 (北京 100029)

4 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191)

【摘要】目的 通过对全国范围内清开灵相关 ADR 报告进行分析,为临床安全使用清开灵提供依据。方法 对国家药品不良反应监测中心提供的 2006 年 1 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日期间涉及清开灵的 ADR 报告进行回顾性统计分析。结果 同期全国 ADR 报告中,涉及清开灵的报告 967 份,占全部报告的 0.83%;清开灵相关 967 份报告中,属于可疑致敏药物的报告共 916 份。清开灵的 ADR 有以下特点:97.49% 的 ADR 发生于注射剂型,且严重 ADR 均发生于注射剂型,其中 94.18% 注射剂型的病例在首次给药后即出现 ADR 症状;ADR 以皮肤及其附件的过敏表现最多见(53.05%);未成年人报告占 32.42%;不同生产厂家的清开灵,ADR 严重程度不同。结论 应关注清开灵的用药安全,今后工作的重点应集中在特殊人群(儿童),并重视清开灵 ADR 的快速鉴别和救治知识普及。

【关键词】清开灵;ADR;注射剂型

【中图分类号】R9

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2011)-04-0031-04

随着清开灵的临床应用的增加,与之应用相关的不良反应报道,特别是注射剂导致的不良反应逐渐增加,主要表现为各种过敏性皮炎或皮疹、发热、哮喘、紫癜等<sup>[1]</sup>,严重的可发生过敏性休克,甚至死亡<sup>[2]</sup>。

为了更好地了解清开灵 ADR 的发生规律、诊治和预后,我们对国家药品不良反应监测中心(简称“国家中心”)于 2006 年 1 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日期间收集到的 11 万余份不良反应病例报告中涉及清开灵的报告进行了统计分析。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

2006 年 1 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日“全国药品不良反应监测网络”收集到的 11 万余份报告中,涉及清开灵(注射剂和口服剂型)的 ADR 报告。

#### 1.2 研究方法

先对报告中存在的错误进行修订,然后利用

Excel 2007 对报告数据进行统计分析。

### 2 报告总体情况

#### 2.1 全部 ADR 报告情况

6 个月内,全国共上报 ADR 报告 116 013 份,其中涉及清开灵的不良反应报告共 967 份(占全国 ADR 报告的 0.83%),属于可疑致敏药物的报告 916 份。以下的分析将围绕这 916 份报告展开。

#### 2.2 清开灵的 ADR 报告的基本情况

916 份报告中注射剂型共 893 份(97.49%),口服剂型共 23 份(2.51%)。严重 ADR 报告 30 份(3.38%),其中 2 份死亡病例(0.22%)。同时我们根据“不良反应的过程描述”统计曾出现危及生命或潜在危险的症状的报告,共 82 份,占全部报告的 8.95%,均为注射剂型,其中 1 例的给药途径是雾化吸入,余下均为静脉给药(表 1)。

\* 基金项目:国家科技支撑计划课题(2006BAI14B04)

表 1 清开灵 ADR 报告汇总

项目	份数(n)	%
可疑 ADR 报告		
注射剂型	893	97.49
口服剂型	23	2.51
一般病例	886	96.62
严重病例(其中死亡病例)	30(2)	3.38(0.22)
潜在危及生命的 ADR 表现*	82(静脉 81 例、雾化 1 例)	8.95

\* 包括报告中声明发生了休克、支气管痉挛、喉头水肿,或疑似出现相关症状的病例

2.3 发生 ADR 的人口学统计

男性 533 例(58.19%),女性 383 例(41.81%),平均年龄  $31.81 \pm 22.26$  岁,男女年龄有统计学上的差异(男  $31.25 \pm 23.39$  岁,女  $32.58 \pm 20.59$  岁,  $P < 0.001$ );汉族 880 例(96.07%),其他民族 36 例(3.93%);在患者年龄分布上, <18 岁儿童、少年、青年(18~39 岁)和中年(40~59 岁)分别占 32.42%、32.64%和 22.05%, >60 岁的患者仅占 12.45%(表 2)。

2.4 清开灵的用药途径和 ADR 的严重级别

根据报告定义的严重级别,所有严重 ADR 报告均来自静脉给药途径,占静脉给药途径的 3.38%(表 3)。

表 2 发生 ADR 916 例患者的年龄分布

年龄	<18 岁				18~39 岁	40~59 岁	≥60 岁	年龄有误
	<1 岁	1~6 岁	7~12 岁	13~17 岁				
份数(n)	17	147	87	46	299	202	114	4
%	1.86	16.05	9.50	5.02	32.64	22.05	12.45	0.44

表 3 清开灵给药途径与 ADR 严重级别[n(%)]

给药途径	静脉注射	肌内注射	皮内注射	雾化吸入	口服
一般 ADR 病例数(占本途径比例)	858(96.62)	3(100)	1(100)	1(100)	23(100)
严重 ADR 病例数(占本途径比例)	30(3.38)	0(0)	0(100)	0(0)	0(100)

表 5 清开灵注射剂型 ADR 的发生时间

发生时间	首次用药				用药 1 次即出现 ADR, 但未提供具体时间	用药 ≥2 次后出现**
	开始 10~15min	使用过程中(无具体时间)	使用后 <4h	使用后 >4h		
份数(n)	120	548	61	13	99	52
%	13.44	61.37	6.83	1.46	11.09	5.82

\* 给药途径包括静脉注射、肌内注射、皮试、雾化吸入

\*\* 首次用药即出现 ADR 的病例中,有 16 例再次使用清开灵

2.5 给药原因(原患疾病)

在用药原因中,上呼吸道感染、肺炎、感染性发热是最主要的原因,占全部病例的 92.03%,脑梗死、脑出血、脑血管病并居第 2 位,占 4.37%,其余疾病所占的比例均 ≤1%(表 4)。

3 清开灵 ADR 的发生规律

3.1 ADR 发生时间

893 份注射剂报告中,841 份(94.18%)的病例在首次用药中或用药后即出现 ADR 症状,其中 16 例(1.90%)再次使用清开灵,ADR 症状进行性加重或再现(表 5);23 份口服剂型的报告中,65.22%的病例在用药 ≥2 次才出现 ADR 症状,与注射剂有明显的不同(表 6)。

表 4 清开灵给药原因(原患疾病)

给药原因	份数	%
上呼吸道感染、肺炎、感染性发热	843	92.03
脑梗死、脑出血、脑血管病	40	4.37
银屑病、皮疹、荨麻疹	5	0.55
癌症	7	0.76
高血压、动脉硬化、高脂血症	6	0.66
肝炎	8	0.87
其他疾病	7	0.76
合计	916	100.00

表 6 23 例清开灵口服剂型 ADR 的发生时间

	首次服药后			累计用药 $\geq 2$ 次后出现
	<1h	>1h	未提供具体时间	
份数(n)	4	1	3	15
%	17.39	4.35	13.04	65.22

### 3.2 ADR 表现

皮肤及皮肤附件症状是 ADR 最常见的表现(486 份,占 53.05%),使用注射剂和口服剂型的患者发生率分别占各自剂型的 52.97% (473 对 893) 和 56.52% (13 对 23);许多病例会相继同时出现多种 ADR 表现,累及不止一个系统。统计发现,注射剂和口服剂型 ADR 的人均累及系统分别是每例 1.36 个和 1.22 个(表 7)。

表 7 ADR 累及的系统

	注射剂		口服剂型	
	份数	%	份数	%
皮肤/附件损害	473	52.97	13	56.52
全身性损害	405	45.35	3	13.05
神经系统损害	134	15.01	3	13.04
消化系统损害	80	8.96	9	39.13
心血管系统损害	79	8.85	—	—
呼吸系统损害	42	4.70	—	—
泌尿生殖系统损害	5	0.56	—	—
听觉和前庭功能损害	2	0.22	—	—
总次数	1220		28	
人均累及系统个数	1.37		1.22	

### 3.3 ADR 预后

916 份报告中,有 2 份死亡病例,绝大多数病例最后康复(表 8)。

表 8 ADR 康复(转归)时间

	注射剂		口服剂型	
	份数	% *	份数	% *
转归时间不详	425	47.59	13	56.52
<1h 康复	287	32.14	1	4.35
<1d 康复	154	17.25	6	26.09
1~3d 康复	14	1.57	2	8.70
>3d 康复	11	1.23	1	4.35
死亡	2	0.220	0	0.00
合计	893	100	23	100

\* 此数值为占本剂型报告的比例

## 4 讨论

清开灵是由古方安宫牛黄丸改良而来的<sup>[3]</sup>,目前上市的有注射和口服两种剂型。注射用清开灵

主要成分为胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花<sup>[4]</sup>,具有清热解毒,化痰通络,醒神开窍等功效,广泛应用于临床多学科、多种病种的治疗。随着清开灵注射液的广泛使用,国家中心陆续收到一些有关本品的不良反应病例报告和文献报道。2001 年 11 月国家中心发布的第一期《药品不良反应信息通报》<sup>[5]</sup>中,就专门对清开灵的过敏反应提出警示:严重过敏反应包括过敏性休克、急性喉头水肿、过敏性哮喘,过敏性间质性肾炎,并有因过敏性休克导致死亡的病例,本品不良反应以各种类型过敏反应为主,鉴于清开灵注射液静脉输注引起严重不良反应报道频繁,提醒广大医务人员要严格掌握适应证,加强临床用药监护,防止严重不良反应的发生。

### 4.1 用药原因分析

清开灵注射液用于热病,神昏,中风偏瘫,神志不清;急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血见上述证候者。在统计中发现有 7 份病例清开灵用于先兆流产、再生障碍性贫血、糖尿病、精神分裂症、乙醇中毒等的治疗(表 4),其用药原因值得商榷。

### 4.2 儿童使用清开灵的安全性

急性上呼吸道感染是儿科的最常见疾病,清开灵可对症治疗,清开灵也可治疗儿童全身炎症反应综合征<sup>[6]</sup>,因此清开灵在儿科应用较多,自然儿科的报告病例也多。对年龄进行统计时,发现未成年人的报告占 32.42%,其中 <1 岁婴儿 17 例,1~6 岁儿童 147 例,即 <7 岁的报告占全部未成年报告的 55.21% (164 对 297)。郑东方<sup>[7]</sup>曾对清开灵致儿童发生 ADR 的原因进行分析,认为可能有如下几种因素:剂量过大、滴注速度过快和药物自身质量等。由于此次统计所掌握的报告细节不够详尽,无法对儿童用药的风险因素进行分析。尽管儿童未限制使用清开灵,但较成年人而言,更应该特别关注清开灵在儿科的安全使用。

### 4.3 清开灵剂型与发生 ADR 的相关性

本次统计中 97.49% 的报告来自注射剂,严重报告(30 份,3.38%)和潜在危及生命的报告(82

## 非甾体消炎药在风湿病中的应用

【作者】 牛素平 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 非甾体消炎药是指一大类具有镇痛、消炎、解热作用的非类固醇药物,在风湿病的治疗中占有重要地位。这类药物虽然不能根本改变风湿病本身的性质和进程,但可减轻或控制由风湿病炎症引起关节、软组织的疼痛、肿胀、积液等症状和体征。本文就该类药物的分类、使用方法、药物安全性及应用注意事项予以综述。

【关键词】 非甾体消炎药; 风湿病; 不良反应

【中图分类号】 R593.21;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0034-03

全球每天有 3000 万~4000 万的患者在服用非甾体消炎药(NSAIDs),其中大部分为风湿病患者。在治疗骨关节炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、反应性关节炎、痛风、系统性红斑狼疮出现关节痛时对症处理均可使用这类药物。NSAIDs 药物通过抑制还氧酶的活性阻止前列腺素的合成,进而产生消

炎的效应,在缓解患者临床症状、治疗和改善患者生活质量中起着重要的作用<sup>[1]</sup>。

### 1 NSAIDs 分类

根据药物对 COX-1 和 COX-2 的选择性不同,分为以下 4 类,如表 1。

根据药物化学结构分类如表 2。

份,8.95%)均全部出自注射剂型,表明清开灵注射剂的安全性仍是临床使用中需要引起严重关切的问题。

### 4.4 用药时间与 ADR 的发生

清开灵注射液的 ADR 多属于变态反应<sup>[1-2]</sup>。统计发现注射剂 94.18% 的病例在首次用药中或用药后即出现 ADR 症状,而口服剂型 65.22% 的病例在用药≥2 次才出现 ADR 症状,与注射剂有明显的不同。作为发生比例最高的 ADR 症状,皮肤及其附件的症状通常首先出现,如果能及时发现和鉴别,尽早停用,将减少 ADR 症状的严重程度和继发风险。首次用药开始后的 10~15min,是速发过敏反应的高发阶段,及时鉴别和停药,可能就会挽救患者的生命,由于儿童表述能力的限制,ADR 症状的快速发现存在一定的困难,特别是<1 岁的婴儿,这些人群面临的继发风险要明显高于成人。

### 5 结论

仍应关注清开灵的用药安全,今后工作的重点应集中在特殊人群(儿童)使用和生产工艺的改进

两个方面,并重视清开灵 ADR 的快速鉴别和救治知识的普及。

### 【参考文献】

- [1]董庆平,王晓芸.清开灵注射液致过敏反应分析[J].实用中药杂志,2005,21:179.
- [2]叶圣春,陆彩虹.清开灵注射液致过敏性休克 58 例文献分析[J].中国药业,2008,17:50-51.
- [3]北京中医学院中药系安宫牛黄丸剂改专题研究小组.安宫牛黄丸新型的研究[J].新医药杂志,1975,6:12.
- [4]国家药典委员会编.中华人民共和国药典[S].北京:化学工业出版社,2005:6111.
- [5]国家食品药品监督管理局药品评价中心,国家药品不良反应监测中心.第一期《药品不良反应信息通报》[J/OL].(2001-11).<http://www.cdr.gov.cn/gxzy/yphlfyhb/1373.shtml>.
- [6]邝继文,林志雄,李治敏.注射用清开灵治疗儿童全身炎症反应综合征 36 例[J].海南医学,2007,18:84.
- [7]郑东方.清开灵注射液治疗小儿急性上呼吸道感染的不良反应分析[J].中国现代药物应用,2007,1:57.