

心血管类中药注射剂的不良反应分析

王颖彦¹, 李滨萍¹, 罗懿妮¹, 段晓红¹, 赖潇潇¹, 王琳¹, 邓远辉²(1. 广东省中医院药学部, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院中心实验室, 广东 广州 510120)

摘要: **目的** 总结心血管类中药注射剂不良反应(ADRs)的发生情况, 并探讨其相关的影响因素。**方法** 收集2003年1月至2014年3月心血管类中药注射剂的ADRs病例报告, 对其年龄、性别、剂型、品种、临床表现、转归、用药方法合理性等进行统计分析。**结果** 参麦、血塞通、灯盏花素等13种注射液可引起ADRs, 可累及神经系统、皮肤及其附属器官、循环系统、消化系统等。从年龄分布显示, 60岁以上患者发生ADRs的构成比较高; 部分报告在剂量、溶媒、疗程等方面存在不合理用药的问题。**结论** 心血管类中药注射剂ADRs的临床表现具有多样性, 不合理用药可能是导致ADRs发生的一个重要因素。

关键词: 药物不良反应; 中药注射剂; 心血管疾病

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)04-0516-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.04.031

Analysis of Adverse Drug Reactions of Traditional Chinese Medicine Injection for Cardiovascular Disease

WANG Yingyan¹, LI Binping¹, LUO Yini¹, DUAN Xiaohong¹, LAI Xiaoxiao¹, WANG Lin¹, DENG Yuanhui² (1. The Pharmaceutical Department of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. The Central Lab of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Objective To summarize the incidence of adverse drug reactions(ADRs) of traditional Chinese medicine injection for cardiovascular disease and to investigate the related influence factors. **Methods** We retrospectively investigated ADRs of traditional Chinese medicine injection for cardiovascular disease in our hospital from January of 2003 to March of 2014. Moreover, the age, sex, dosage form, ADRs types, clinical manifestations, prognosis and rationality of medication methods were analyzed. **Results** Thirteen kinds of traditional Chinese injections such as *Shenmai*, *Xuesaitong* and Breviscapin could give rise to ADRs, and ADRs were involved in various systems such as nervous system, skin and its accessory organ, circulatory system and digestive system. In addition, the patients over 60 years old were prone to have ADRs, and unreasonable issues of the dosage, solvent, course of treatment may cause ADRs. **Conclusion** ADRs of traditional Chinese medicine injection for cardiovascular disease present various clinical manifestations, and irrational use of medicine is one important factors of ADRs.

Keywords: Adverse drug reactions; Traditional Chinese medicine injection; Cardiovascular disease

中药注射剂是以中医药理论为指导, 采用现代科学技术和方法, 从中药中提取有效物质制成的注射剂^[1], 其中用于冠心病、心律失常、心衰、心肌病等病症的制剂称为心血管类中药注射剂^[2]。心血管类中药注射剂在临床中十分常用, 且使用周期比较长、用量较大, 其不良反应(ADRs)时有发生, 因此, 探

讨心血管类中药注射剂ADRs的发生情况及特点, 对中医临床合理用药具有重要意义。本文分析我院近11年间心血管类中药注射剂ADRs的发生情况, 并探讨其相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集2003年1月1日至2014年3月

收稿日期: 2014-04-11

作者简介: 王颖彦, 女, 医学硕士, 副主任药师。研究方向: 药学研究。Email: wang.yingyan@163.com。

1 日 11 年间我院使用心血管类中药注射剂所发生的 ADRs 报告, 共 205 例。病例来源于住院及门诊病例, 为医生、护士或药师发现 ADRs 后, 按照院内 ADRs 上报程序, 经临床药师审核后, 按照国家食品药品监督管理局的法规文件的要求, 通过国家药品不良反应监测系统上报的病例。

1.2 方法 通过对国家药品不良反应监测系统进行检索, 获得 2003 ~ 2014 年我院心血管类中药注射剂 ADRs 报告。对所得报告进行 ADRs 因果关系评价, 排除可能无关的报告; 对于纳入研究的报告, 从年龄、性别、药物剂型、品种、临床表现、转归、不合理使用等方面进行分析统计。

1.3 统计学处理方法 采用 SPSS13.0 统计软件, 用 χ^2 检验对数据进行统计。

2 结果

2.1 ADRs 的关联性分析 按照广东省不良反应中心的评价标准^[3], 对检索到的 205 例药物 ADRs 报告进行关联性评价, 结果: 肯定 6 例(2.93%), 很可能 25 例(12.20%), 可能 144 例(70.24%), 可能无关 10 例(4.88%), 待评价 20 例(9.76%)。排除可能无关的报告, 本研究共纳入 195 例 ADRs 报告。

2.2 发生 ADRs 的人口学特点 195 例纳入报告中, 男性 96 例(49.23%), 女性 99 例(50.77%), 不同性别间 ADRs 病例数差异无统计学意义($P > 0.05$); 病例年龄最小 4 岁, 最大 93 岁; 18 岁以下患者发生药物 ADRs 例数最少, 为 7 例(3.59%), 60 ~ 80 岁病例最多, 为 85 例(43.59%)。这可能与本类注射剂在不同年龄使用的病例数差异有关, 心血管类疾病在 60 岁以上这一年龄段的发病会明显高于其他年龄段, 见表 1。

表 1 发生 ADRs 的患者人口学特点

Table 1 The demographic characteristics of the patients with ADRs

年龄 / 岁	男性		女性		合计	
	n	构成比 / %	n	构成比 / %	n	构成比 / %
<6	2	2.08	2	2.02	4	2.05
6~18	1	1.04	2	2.02	3	1.54
18~40	9	9.38	15	15.15	24	12.31
40~60	29	30.21	35	35.35	64	32.82
60~80	46	47.92	39	39.39	85	43.59
≥80	9	9.38	6	6.06	15	7.69

2.3 药物剂型及品种分析 发生 ADRs 的粉针剂 70 例(35.90%), 注射液 125 例(64.10%)。ADRs 发生比较多的品种有参麦注射液(61 例, 31.28%)、注射

用血塞通(24 例, 12.31%)、灯盏花素注射液(22 例, 11.28%)、疏血通注射液(20 例, 10.26%)、丹参注射液(19 例, 9.74%), 见表 2。

表 2 发生 ADRs 的品种

Table 2 The species of drugs with ADRs

排序	药品名	n	构成比 / %
1	参麦注射液	61	31.28
2	注射用血塞通 (冻干粉)	24	12.31
3	灯盏花素注射液	22	11.28
4	疏血通注射液	20	10.26
5	丹参注射液	19	9.74
6	注射用血栓通	13	6.67
7	血塞通注射液	11	5.64
8	丹红注射液	8	4.1
9	香丹注射液	6	3.08
10	苦碟子注射液	5	2.56
11	注射用灯盏花素	4	2.05
12	注射用丹参	1	0.51
13	参芎葡萄糖注射液	1	0.51

2.4 ADRs 的临床表现 ADRs 的临床表现具有多样性, 可引起神经系统(95 例)、皮肤及其附属器官(59 例)、循环系统(24 例)、消化系统(11 例)、呼吸系统(5 例)、血液系统(1 例)的 ADRs, 其中主要集中在前 3 者, 占 91.28%, 见表 3。

ADRs 的发生时间: 用药后 24 h 内发生 ADRs 的病例有 94 例(48.21%), 其中 <30 min 有 60 例, 30~60 min 有 16 例, 1~24 h 有 18 例; >24 h 有 101 例(51.79%)。

表 3 ADRs 累及系统和主要临床表现

Table 3 Involvement systems and major clinical manifestations for ADRs

累及系统	主要临床表现	n	构成比 / %
神经系统	发热、寒战、头痛、头晕	95	48.72
皮肤及其附属器官	大疱性表皮松解、皮疹、瘙痒、	59	30.26
循环系统	潮红、高血压、过敏性休克、呼 吸困难、胸闷、气促、静脉炎、 左心衰结、紫绀	24	12.31
消化系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻	11	5.64
呼吸系统	鼻塞、呼吸困难	5	2.56
血液系统	血小板减少	1	0.51

注: ADRs 累及系统及临床表现的统计以最主要、最突出的症状归为相应系统, 不重复统计。

2.5 ADRs 的转归 在 195 例 ADRs 中, 好转 76 例(38.97%), 痊愈 117 例(60.00%), 有后遗症 2 例(1.03%)。对原患疾病影响: 病情加重有 3 例(1.54%), 病程延长有 7 例(3.59%)。

2.6 用药方法的合理性分析 以发生 ADRs 的药品说明书为依据, 分析本组病例用药方法的合理性。结果表明, 部分病例用药方法不符合药品说明书的要求, 存在超量用药(12 例)、疗程过长(9 例)、错用溶媒(7 例)、药物浓度过高(5 例)等问题, 这些不合理用药可能是 ADRs 发生的原因之一。

3 讨论

本组病例分析结果显示, 心血管类中药注射剂可引起多个系统的 ADRs, 其中神经系统、皮肤及其附属器官、循环系统的 ADRs 最常见, 同时也可导致消化系统、呼吸系统和血液系统等的 ADRs。ADRs 的发生时间: 用药后 24 h 内占 48.21%, 24 h 后占 51.79%。在 195 例 ADRs 中, 好转 76 例, 痊愈 117 例, 有后遗症 2 例, 无死亡病例。

患者年龄分布的分析显示, 60 岁以上患者发生 ADRs 的构成比较高, 可能与这一年龄段心血管类疾病高发, 使用这类制剂总量以及病例较多有关, 也有可能是这一年龄段患者的药物代谢能力下降, 导致药物蓄积所致。

本组病例存在不合理用药问题, 包括: ①给药剂量过大, 例如某制剂说明书规定剂量为 10~30 mL, 但有病例的处方量 40 mL, 甚至 50 mL; ②实际使用溶媒与说明书不符, 例如某制剂说明书规定使用氯化钠作为溶媒, 但处方使用葡萄糖溶液; ③给药疗程过长, ④药物浓度过高。这些不合理用药情况可能是导致 ADRs 发生的一个重要因素^[4]。因此, 严格按照说明书规范用药仍是中药注射剂安全性在临床环节中需要重视的问题。

参考文献:

[1] 冯宇飞, 吕邵娃, 王艳宏, 等. 中药注射剂安全性问题分析及对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 278-281.

[2] 刘利平. 中药注射剂的药物不良反应观察与防治[J]. 安徽医药, 2001, 5(4): 325-326.

[3] 广东省食品药品监督管理局, 广东省卫生和计划生育委员会. 广东省食品药品监督管理局、广东省卫生和计划生育委员会关于药品不良反应报告和监测管理办法的实施细则[S]. 2014.

[4] 王颖彦, 罗懿妮, 李彩君, 等. 中药注射剂 218 例不良反应回顾性分析[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(4): 446-448.

(编辑: 梁进权)

—————
(上接第 497 页)

叶的多黄酮碳苷成分质量评价是可行的。

综上所述, 一测多评(QAMS)法应用于多成分含量测定, 具有方便、准确、快捷等特点, 适合中药材及其制剂中多成分特别是同类型成分的质量评价。

参考文献:

[1] 刘传明. 鸡骨草的种类与鉴别[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(11): 767-768.

[2] 单纯, 江振洲, 王涛, 等. 中药鸡骨草的化学成分及其研究近况[J]. 药学进展, 2011, 35(6): 264-269.

[3] 史海明, 温晶, 屠鹏飞. 鸡骨草的化学成分研究[J]. 中草药, 2006, 37(11): 1610-1613.

[4] 刘卓伟, 阙兆麟, 叶志文, 等. 毛鸡骨草地上部分的化学成分[J]. 中国天然药物, 2008, 6(6): 415-417.

[5] 王智民, 高惠敏, 付雪涛, 等. “一测多评”法中药质量评价模式

方法学研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1925-1928.

[6] 王智民, 钱忠直, 张启伟, 等. 一测多评法建立的技术指南[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 657-658.

[7] 朱晶晶, 王智民, 张启伟, 等. 一测多评法同时测定黄芩药材中 4 种黄酮类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3229-3234.

[8] 林青, 匡艳辉, 黄琳, 等. 一测多评法测定穿心莲及其制剂中内酯类成分[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2406-2411.

[9] 吴笛, 叶秋雄, 李楚源. 一测多评法测定复方丹参片中 5 种酚酸类成分的含量[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(18): 2130-2135.

[10] 江生周, 江辉. 鸡骨草总黄酮对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. 安徽医药, 2009, 13(10): 1174-1176.

[11] 陈晓白, 莫志贤, 曹雪玲. 毛鸡骨草对高脂血症大鼠血脂及血液流变性的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 40-42.

(编辑: 修春)