

常用中药注射剂不良反应及其成因、对策分析

刘红宇, 廖建萍, 刘绍贵

(湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要:通过查阅国内医药期刊,对近年来常用中药注射剂的应用、不良反应报告及其成因、对策进行较为系统的综合分析,以引起相关部门和人员的重视,从而促进中药注射剂的合理应用,确保临床用药安全有效。

关键词:中药注射剂;不良反应;原因;对策

中图分类号:R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2011)16-0053-02

为了促进中药注射剂的合理应用,加强其不良反应的防范,确保临床用药安全有效,笔者根据国内医药期刊的报道,对常用中药注射剂的应用、不良反应报告及其成因、对策进行了较为系统的综合分析,报道如下。

1 中药注射剂的发展及应用

中药注射剂的研制和应用已有近80年的历史。早在20世纪30年代,即有人研制成功“柴胡注射液”,用于治疗感冒发热;20世纪50年代至60年代初,研制成功20多个品种,如抗601注射液、茵栀黄注射液、201-2(板蓝根)注射液等;20世纪70年代,中药注射剂得到了大的发展,品种达到700多种,被1977年版《中国药典(一部)》记载的就有23种,被中药处方制剂1~20册和《新药转正标准1册、2册》记载的有72种;20世纪90年代,国家中医药管理局为中医院急症必备中成药先后推荐的中药注射剂达51种。近10多年来,临床较常用的中药注射剂有40多种,如清开灵、茵栀黄、双黄连、复方丹参、穿琥宁、葛根素、脉络宁、醒脑静、生脉、参附、黄芪、参麦、灯盏花素、刺五加、鱼腥草、香丹、柴胡、复方大青叶、血塞通、艾迪、华蟾素、川芎嗪、丹参、苦黄、热可平、喜炎平、红花、苦碟子、路路通等。

2 常用中药注射剂药品不良反应的发生情况

相对于西药,中药使用较为安全,但其药品不良反应客观存在,随着应用的广泛,不良反应报道也日趋增多,而其中又以注射剂特别是供静脉注射或滴注的药物发生率较高。夏春梅^[1]对2004—2008年医院因服用中药制剂发生药品不良反应的125例患者进行统计,静脉滴注给药引起药品不良反应者99例(79.20%)。符忠策^[2]对某医院2007—2008年中药注射剂临床使用中出现的不良反应进行分析,174例中涉及18种中药注射剂,其中出现不良反应最多的前3位是注射用七叶皂苷钠、注射用葛根素和注射用血栓通,分别出现103例、19例和7例,占总不良反应的59.20%、10.91%和4.02%。高代夏^[3]对医院2005年1月至2009年12月的164例涉及中药制剂不良反应病例报告进行统计,结果静脉给药的有146例,占89.02%。孙巧凤^[4]对所在医院门诊输液室2007年至2009年收集的中药注射液不良反应报告进行分析,结论为中药注射液不良反应可以预防和控制,应重视患者用药过程中的临床监护。冯艳霜^[5]统计,在1999年至2001年国内医药期刊报道的187例中药过敏反应中,由注射给药引起的109例,占58.29%。王玉荣等^[6]报道,所在医院1993年至2002年12月有中药不良反应报告167例,其中由中药注射剂引发的100例,占59.88%。周践等^[7]报道,在142例中药不良反应中,由注射剂引起的109例,占76.76%。贾毅婕等^[8]报道,在1995年至1999年国内主要医药期刊报道的68例过敏性休克中,有60例由中药注射剂引起,占88.23%。王忠壮等^[9]报道,1997年至2001年全国中药药品不良反应报告中,注射剂在品种上虽只占32.18%,但在例数上却占到了68.71%,说明中药注射剂在中药不良反应中的多发性和普遍性。黄芳华^[10]指出,国家标准中记载的72种以及近几年批准上市的中药注

射剂,几乎均引起过不良反应,且清热解毒和活血祛瘀类的不良反应多于扶正补益类,其不良反应的临床表现呈多样性、不可预知性。

3 中药注射剂引发药品不良反应的原因

3.1 药物本身原因

中药注射剂原料种类繁多、基源混乱、成分复杂、加工炮制质量标准不统一,且制剂、制备工艺复杂,影响因素多。如原料药材和饮片中的有毒成分、大分子物质、注射剂提纯过程中的杂质等均可引起药品不良反应。以过敏反应为例,制剂本身存在的、可使机体过敏的物质很多,如动植物蛋白、多肽等大分子物质属于完全抗原,能直接致敏;有的是一些小分子化学物质,属半抗原,进入人体后需与人体蛋白质结合才能致敏。如双黄连中的金银花含绿原酸和异绿原酸,这类成分虽有抗菌消炎作用,但为高致敏物质,具有致敏原样作用,故可引起过敏反应^[11]。

中药及其制剂成为过敏原,除药物本身成分外,制剂中的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、赋形剂以及在化学合成中产生的杂质和药物本身氧化、还原、分解、聚合等形成的杂质,均能成为过敏原物质而致机体过敏,从而诱发各种类型的超敏反应。其中鞣质是致敏的主要原因,故中药注射剂中要求除去鞣质。中药注射剂中的不溶性微粒及制备、提纯过程的杂质控制未达标,也是中药注射剂药品不良反应发生的重要因素。

另外,注射剂内在质量不稳定,如贮存时间延长,注射剂发生分解、变质等,也是导致疗效不稳定并影响安全性的因素。

3.2 药物使用原因

未严格按说明书使用:一是超剂量用药,未按规定疗程用药。如葛根素静脉滴注时,首次剂量300~500mg,维持量1次200~400mg,1d1次,7d为1疗程,但却有以600mg用完1个疗程且已出现明显不良反应还继续使用的情况。二是违禁用药,如双黄连对外感风寒表证所致发热忌用,过敏体质应慎用;清开灵禁用于高热休克和血压偏低者、过敏及严重不良反应者,同时亦不应用于表证恶寒发热者。三是不按操作规定用药,如随意增加用药次数、任意延长用药时间、加快点滴速度,有的规定每分钟20滴,而实际为每分钟60~80滴。

由未坚持中医理论指导和辨证用药:如清开灵用于温热病神昏、烦躁不安和中风偏瘫、神志不清等症,对急性热病即实证效果较好,对脾胃虚弱即虚证效果较差。可目前临床上恰好是辨病用药多、辨证用药少,有的甚至完全脱离中医理论用药。

配伍与联合用药不当:有些中药注射液存在配伍禁忌,混合后的药液常出现浑浊、沉淀、变色或产生气泡等。如丹参注射液说明书中规定,本品不宜与抗癌药、止血药、抗酸药、阿托品和细胞色素C、维生素B₆、麻黄碱等药物联合使用。有些药物配伍或混合后可使pH发生改变;稀释影响助溶剂或稳定剂而改变药物溶解度,导致分解或沉淀;阳离子活性药物与阴离子活性药物配伍,其中有效成分被氧化或还原,破坏药物的溶解状态或溶胶状态。混合的药物品种越多,配伍

禁忌发生的几率就越高。还有微粒变化的问题。当微粒进入肺微血管,可引起巨噬细胞增生而导致肉芽肿、肺栓塞,可引起热原反应。微粒较大者,可直接引起血管闭塞、局部组织缺血和水肿。红细胞聚集在异物上,可形成血栓。某些微粒还可引起变异反应。如茵栀黄注射液与葡萄糖氯化钠、0.9%氯化钠配伍时,黄芩苷含量下降,微粒增加;与四环素、红霉素、回苏灵混合会产生浑浊;与钙剂配伍产生沉淀。

3.3 护士操作原因

注射剂的应用均须通过护士执行。如果护士对药物的性能、作用机理、用量用法、使用注意以及可能发生的不良反应外不了解,又不清楚患者有无药物过敏史和既往使用的过敏药物,在注射药物前,没有认真对药物包装、外观质量进行检查,观察其有无破损、渗漏、瓶盖是否松动,是否过期,溶液有无沉淀、混浊、颜色加深等情况,就立即给药,就容易产生不良反应。

3.4 患者原因

种族及个体差异:药物特别是中药,对不同种族和不同个体的患者,其作用或副反应是不尽相同的。从免疫学角度讲,世界上没有两个免疫系统组成完全相同的人,这是人表现出个体差异的基础,也是药物反应个体差异产生的基础。药物这种外源物质在体内起作用,多是免疫系统作用的结果。有的由于基因的多态性,使得不同人种、不同个体内的药物代谢酶不同或缺陷酶不同,吸收有差异,加之年龄、性别、体质的差异,使某些人对某些药物的耐受性较差或超敏,易出现过敏反应。

年龄及性别因素:老年人由于器官、系统功能逐渐衰弱、老化,生理机能逐渐减退,机体耐受性下降;且老年人一般病种较多、联合用药较多,故药品不良反应发生率较高。据统计^[12],在355例中药注射剂不良反应中,60岁以上患者的发生率达33.52%。儿童新陈代谢旺盛,药物排泄快,但肝肾功能和酶系统发育不成熟,对药物的敏感性高,药物易对这些器官造成损害,容易引起药品不良反应。女性生理特点和营养状况有异于男性,对药物敏感,耐受性也较差,易发生药品不良反应。

用药的依从性:有的患者盲目相信某类或某种药物,或盲目相信相同患者经验,自行求购或选购药物使用;有的不遵医嘱,超剂量或长时间用药,或不按规定时间用药;有的既使用医生开取的药物,又自行选用其他药物;有的不听医生交待的饮食宜忌,甚至酗酒;有的不能领会医嘱或说明书中的内容,导致用药不当,引发药品不良反应。

社会因素:如忽视中药药品不良反应,认为中药安全,无毒副作用;有的厂家有意回避或隐瞒药物的毒副作用和不良反应;临床合理用药管理和某些制度方面存在一些问题,也会导致一些本可避免的药品不良反应发生。

4 减少中药药品不良反应的对策

4.1 科学地看待中药注射剂的不良反应与应用

首先,中药注射剂的不良反应是客观存在的,而且随着品种增多、应用广泛,药品不良反应的报道还会增多。对此不能忽视,也不应盲目夸大,不应将有药品不良反应的药品视为不合格药品,也不应与“毒药”“假药”“劣药”以及不能使用的药相提并论,更不能因为中药注射剂有不良反应就认为中药不可信或其毒副作用很大。其次,不宜盲目生产和使用中药注射剂,注射给药不应成为中医临床给药的唯一或主要给药途径,能口服给药时应尽量以口服给药为主。中药注射剂应在急症、重症时使用。

4.2 提高中药注射液的质量控制标准

应逐步统一和稳定中药注射剂原材料的质量要求,规范其生

产,提高质量控制标准。中药的成分较复杂,可因来源、产地、采集季节、贮存条件、加工炮制等不同而影响质量。因此,不应盲目开发中药注射剂,特别是复方制剂。应充分认识其风险,权衡利弊,生产时必须严格按照规范生产,提高质量控制指标。

4.3 合理应用中药注射液

应坚持中医药理论指导,按照辨证施治原则使用中药注射剂。如双黄连应用于外感风热表证、邪在肺卫、热毒内盛之证,而不应用于外感风寒表证所致的发热;苦黄只宜用于湿热蕴毒引起的黄疸型肝炎,而不宜用于其他肝病等。应遵照规定的用法用量和使用注意用药,不过分强调个别用药经验。在应用中,应科学配伍、合理联用,尽量避免中西药混用。静脉滴注时,对输液的选用应合理。

4.4 重视患者个体差异

一定要注意种族和个体差异,了解患者的用药史、过敏史及其家族药物过敏史,对易致敏的药物应尽量避免使用;如必须使用时,应密切观察,一旦发生不良反应征兆,应立即停药,积极抢救。

4.5 强化防范意识和措施

应强化医务人员的责任心,提高其专业技术素养。药物不良反应虽客观存在,一般也不构成医疗事故,但医务人员应以高度负责的精神,强化防范意识和防范措施,尽量避免不良反应,引发严重后果。

4.6 加强监管

应加大监管力度,做好中药注射剂非临床安全性评价,加强安全性研究,尤其是过敏反应、溶血反应、肝肾毒性。在临床用药中,应严格按说明书使用,不随意更改用法用量,不随意配伍、任意联用。一定要理性地对待中药注射剂的研制开发和应用,切实加强安全性研究和评价,寻找和采取一切科学、有效的预防措施,尽量减少或避免不良反应发生,从根本上保证患者用药安全有效。

作者简介:刘红宇(1973-),副主任药师,在读博士研究生,第四批全国老中医药专家学术经验继承人,(电子信箱)lhy9544@163.com。

参考文献:

- [1] 夏春梅. 125例中药制剂不良反应分析[J]. 山东医药, 2010, 50(14): 96.
- [2] 符忠策. 174例中药注射剂临床不良反应分析及对策[J]. 医学临床研究, 2010, 27(3): 514-515.
- [3] 高代夏. 我院中药制剂不良反应报告分析[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(6): 50-53.
- [4] 孙巧凤. 中药注射液不良反应分析及护理对策[J]. 中国医学创新, 2010, 7(10): 89-90.
- [5] 冯艳霜. 187例中药致过敏反应文献分析[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(2): 81-83.
- [6] 王玉荣, 刘静, 黄祥. 100例中药注射剂不良反应分析[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1): 50-52.
- [7] 周践, 周筱青. 102例SARS预防用药药品不良反应分析[J]. 中国新医药, 2004, 3(4): 4-6.
- [8] 贾毅婕, 王育琴, 常红军, 等. 77例中药不良反应报告与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(4): 231-234.
- [9] 王忠壮, 胡晋红. 中药不良反应及其发生因素[J]. 药学服务与研究, 2004, 4(3): 188-192.
- [10] 黄芳华. 从中药注射剂的不良反应浅析中药注射剂研发中的若干问题[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2004, 6(3): 9-13.
- [11] 林飞, 尹利辉, 金少鸿. 双黄连注射剂不良反应的原因及分析[J]. 中国药事, 2009, 23(5): 499-502.
- [12] 李丽, 刘日升, 周祥富, 等. 355例中药注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2004, 13(3): 61-62.

(收稿日期: 2010-10-12)

专业提供学术期刊、学位论文下载、外文文献检索下载服务

★资源介绍★

【中文资源】

中文文献，期刊论文，硕士论文，博士论文，会议论文，电子图书等等.

【英文资源】

IEEE、Wiley、SD、EBSCO、ProQuest、LexisNexis、Springer Link、Jstor、EI、OSA、sag、Acs 等上百种全英文资源.

【顶级医学】

ovid、pubmed、md、高权 sciencedirect、Emabse 万方医学、中国生物医药数据库、美国医学会等.

【经济资源】

中经、中宏、国泰安、搜数、resset 金融、知网统计等等.

【名校图书馆】

国内高校图书馆、地方图书馆、国外高校图书馆。授权进入，极致体验.

【论文发表】

提供专科、本科、研究生、MPA、EMBA、MBA 各个专业毕业论文代写、代修改服务。企事业单位员工职称论文代写、代发表服务。

论文代写咨询电话 18118022153 陆老师 咨询 QQ 29338355