

# 刍议心脑血管类中药注射剂的不良反应

栗平

(河南新乡市中医院药剂科, 河南 新乡 453000)

[摘要] 目的: 分析心脑血管类中药注射剂不良反应的特点、规律及影响因素。方法: 采用回顾性分析的方法, 对我院 2006—2007 年收集到的 42 例心脑血管类中药注射剂不良反应报告, 从患者年龄、药品种类、给药途径、累及系统-器官以及临床表现等方面进行统计、分析。结果: 42 例心脑血管类中药注射剂不良反应涉及的系统-器官以皮肤及附件损害发生频率最高, 占 30. 16%; 因联合用药所致的不良反应为其主要原因。结论: 临床中应严格按照说明书适应症及用法、用量规定用药, 应注意药物间相互作用, 避免不合理用药, 以保障临床用药安全、有效。

[关键词] 不良反应; 中药制剂; 心脑血管; 合理用药

[中图分类号] R285. 6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 17-0214-03

近年来, 临床使用中药注射剂治疗心脑血管疾病取得了良好的效果, 但随着临床应用的增多, 不良反应报道也逐年增加<sup>[1]</sup>。2006—2007 年, 我院报告的 415 例药品不良反应(ADR)中, 中药 70 例(占 16. 87%), 仅次于抗感染药物。中药注射剂 64 例, 占中药不良反应的 91. 43%, 其中, 心脑血管类 ADR 42 例, 用药剂型全部为注射剂, 占中药不良反应的 60%。本文对 42 例心脑血管类 ADR 病例资料进行回顾性分析, 旨在了解我院心脑血管类中药注射剂 ADR 的发生特点, 为临床合理、安全、有效使用中药注射剂提供依据。

## 1 资料来源与方法

**1.1 资料来源** 收集 2006—2007 年我院各科室报告的有效 ADR 病例 415 例, 其中心脑血管类 42 例, 均为注射剂。

**1.2 数据分析** ADR 采用 SPSS 11. 5 统计软件进行统计、分析。对 42 例心脑血管类 ADR 报告中患者性别、年龄、药品种类、给药途径、累及的系统-器官以及临床表现、ADR 分类等进行回顾性分析。

## 2 结果分析

**2.1 患者相关信息** 本组 ADR 病例中, 男性 23 例(54. 76%), 女性 19 例(45. 24%), 患者年龄为 9 ~ 95 岁, 平均 56. 06 岁(表 1)。

**2.2 不良反应与药品** 本组 ADR 涉及的药品有 15

种, 位居前 2 位的分别是注射用血塞通(21. 43%) 和灯盏细辛注射液(11. 90%)(表 2)。

表 1 发生 ADR 年龄分布

| 年龄/岁   | 例数 | 构成比/%   |
|--------|----|---------|
| < 18   | 4  | 9. 52   |
| 18 ~39 | 6  | 14. 29  |
| 40 ~59 | 12 | 28. 57  |
| > 60   | 20 | 47. 62  |
| 合计     | 42 | 100. 00 |

表 2 不良反应例数与药品种类

| 引起不良反应的药品 | 例数 | 构成比/%   |
|-----------|----|---------|
| 注射用血塞通    | 9  | 21. 43  |
| 灯盏细辛注射液   | 5  | 11. 90  |
| 银杏达莫注射液   | 4  | 9. 52   |
| 复方麝香注射液   | 3  | 7. 14   |
| 疏血通注射液    | 3  | 7. 14   |
| 注射用血栓通    | 3  | 7. 14   |
| 丹香冠心注射液   | 3  | 7. 14   |
| 醒脑静注射液    | 3  | 7. 14   |
| 舒血宁注射液    | 2  | 4. 76   |
| 参脉注射液     | 2  | 4. 76   |
| 葛根素注射液    | 1  | 2. 38   |
| 苦碟子注射液    | 1  | 2. 38   |
| 参附注射液     | 1  | 2. 38   |
| 脉络宁注射液    | 1  | 2. 38   |
| 生脉注射液     | 1  | 2. 38   |
| 合计        | 42 | 100. 00 |

**2.3 不良反应累及的系统-器官及主要临床表现** 本组 ADR 涉及的系统器官以皮肤及附件居多, 占 30. 16%(表 3)。

[收稿日期] 2004-12-27

[通讯作者] 栗平, 学士, 副主任药师, 临床药学, Tel: 13781936140, E-mail: lipingok@ 163. com

表 3 不良反应累及的系统-器官及主要临床表现

| 累及系统-器官 | 主要临床表现           | 例数 | 构成比 /% |
|---------|------------------|----|--------|
| 皮肤及附件   | 皮疹、荨麻疹、瘙痒        | 19 | 30.16  |
| 神经系统    | 头晕、头痛、意识障碍、肢体麻木  | 14 | 22.22  |
| 全身性损害   | 发热、寒战、过敏性休克、疼痛   | 10 | 15.87  |
| 消化系统    | 有关恶心、呕吐、腹泻       | 7  | 11.11  |
| 呼吸系统    | 呼吸困难、咳嗽、气喘、胸闷、紫绀 | 7  | 11.11  |
| 循环系统    | 心悸、血压下降、紫绀       | 5  | 7.94   |
| 心外血管损害  | 静脉炎              | 1  | 1.59   |

**2.4 联合用药情况** 本组资料中,合并用药最多的是循环系统用药,占 76.19%,联合用药 3 种以上者共有 5 例,占 11.90% (表 4)。

表 4 联合用药与不良反应

| 联用药品种类 | 例数 | 构成比 /% |
|--------|----|--------|
| 循环系统药  | 32 | 76.19  |
| 降糖药    | 13 | 30.95  |
| 抗菌药    | 9  | 21.43  |
| 维生素类   | 2  | 4.76   |
| 激素     | 2  | 4.76   |
| 泌尿系统药  | 1  | 2.38   |

**2.5 不良反应表现类型** 42 例心脑血管类 ADR 报告的类型以新的一般的 ADR 居多,占 54.76% (表 5)。

表 5 不良反应表现类型

| 不良反应表现类型  | 例数 | 构成比 /% |
|-----------|----|--------|
| 新的一般的 ADR | 23 | 54.76  |
| 一般的 ADR   | 18 | 42.86  |
| 新的严重的 ADR | 1  | 2.38   |
| 合计        | 42 | 100.00 |

**2.6 不良反应的转归** 在不良反应的转归中,不良反应经相应处理或停药后,全部患者好转。

### 3 讨论

心脑血管类中药注射剂的广泛应用使得 ADR 报道数量不断增加,其导致 ADR 的原因是多方面的,具体分析如下。

**3.1 年龄** 42 例 ADR 病例中,男性 23 例 (54.76%),女性 19 例 (45.24%),男女比例 1.21:1,男性略多于女性。老年人是心脑血管疾病的易患人群,由表 1 可知,年龄 > 60 岁组的 ADR 发生率最高,占 47.62%。老年人生理功能的减退是导致其 ADR 发生率较高的重要因素<sup>[2]</sup>,随着其肝、

肾功能减退,肾小球滤过率及肾小管分泌能力降低,肾血流量明显减少而影响体内药物的排泄<sup>[3]</sup>;肝血流量降低、肝药酶活性减弱而致解毒能力下降;组织器官功能减退,靶器官对某些药物作用的敏感性增加<sup>[4]</sup>;对药物剂量个体差异大,易发生药物蓄积。

### 3.2 药物使用因素

**3.2.1 配伍不当** 注射用血塞通在加入不同体积的各种输液中时,微粒数会有不同程度的增加<sup>[5-6]</sup>。因微粒不能在体内代谢,故可发生肉芽肿、肺水肿、静脉炎、血栓、组织坏死、过敏、热原和肿瘤样反应<sup>[7]</sup>。中药注射剂与某些抗生素配伍静脉滴注可致药液 pH 发生改变、浑浊、沉淀、微粒显著增加,随之颜色也发生改变,药效降低<sup>[7]</sup>。

**3.2.2 药物相互作用** 老年患者常多系统疾病并存,所需治疗药品较多。有时需要同时服用几种甚至十几种以上药物。由表 4 可知,本组病例合并用药最多的是循环系统用药 (76.19%) 和降糖药 (22.03%),这与本组病例来源有关。中西药物并用可通过对细胞色素 P450 酶系相应亚家族选择性地诱导和抑制,从而改变单纯使用某种中、西药物的疗效和毒性反应。酶的诱导或抑制数量有个体差异,诱导剂的剂量、年龄、基因型、合用的诱导或抑制剂以及肝脏功能都对其有影响。酶的诱导可增加生物转化率,从而降低药物的浓度,通常表现为药物的作用降低,若代谢形成活性物质,则可增加药物的毒性;酶的抑制可增加药物浓度,延长药物作用时间,药物引起毒性反应的发生率也会增加。

**3.2.3 热原反应** 当中药注射剂与稀释介质配伍后,热原的量累积到一定程度或配伍中的污染均可导致热原反应增加。另外,内毒素的含量与注射剂不良反应发生率有关。近年来,我国利用鲎试验法检测中药注射剂的细菌内毒素的研究水平逐渐提高。但是由于中药注射剂生产工艺和其本身的特点,大多数中药注射剂对鲎试验法都有干扰,不同的生产条件和生产工艺使得同一种药品的不同厂家生产的药品对鲎试验干扰不同;甚至同一厂家不同批号药品对鲎试验法的干扰也有不同;同一药品品种在不同试验室或不同生产条件,用鲎试验法检测的结果也存在差异。因此,目前鲎试验法需要建立一套完整规范的试验操作规程和规范的评价体系<sup>[5]</sup>。

(下转第 217 页)

表 3 连续 3 个疗程治疗结果 例(%)

| 损害程度 | 例数 | 治愈     | 好转 | 无效 |
|------|----|--------|----|----|
| 度    | 4  | 4(100) | 0  | 0  |

### 3 讨论

“冬病夏治”是中医“治未病”特色疗法之一。中医认为冻疮的病因病机主要是平素阳气虚弱,受冬季寒邪侵袭过久,耗伤元气,以致气血运行不畅,气血凝滞于脉络。阴湿之气久伏脉络,每到冬季应时而发。治当温通散寒、补阳活脉<sup>[3]</sup>。基于中医“春夏养阳”、人与自然界息息相通这一“天人相应”的理论,故在自然界阳最盛的三伏季节温阳、散寒、活血,方中艾叶、干红辣椒温经散寒活血,陈年干冬瓜皮温阳除湿消肿,三药合用外洗冻疮发病部位,使药力直达病所,借助三伏阳气旺盛之时,调动、鼓舞人体正气,使阳气充达,驱除久伏脉络之阴湿之气,即《素问遗篇·刺法论》所谓“正气存内,邪不可干”之意。收预防冬季冻疮复发之效。

临床观察中发现单一部位冻疮的疗效高于多部

位,冻疮程度的轻重与疗效成正比,即冻疮越轻疗效越好,冻疮越重疗效越差。度冻疮患者经 1 个疗程治疗好转或无效的,次年夏季再治疗 1 个疗程均治愈,9 例度冻疮患者中 2 例经 1 个疗程治疗治愈、3 例经 2 个疗程治疗治愈、4 例经 3 个疗程治疗后均收到治愈效果。我们从临床实践中体会到夏用“温络汤”外洗冻疮发病部位预防冬季冻疮发生是防治冻疮的一个好办法,治疗费用低廉、方法简便,无毒副作用,病人易接受。

#### [参考文献]

- [1] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:189.
- [2] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].1994:55.
- [3] 李曰庆.中医外科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:297.

[责任编辑 何伟]

(上接第 215 页)

### 3.3 其他因素

**3.3.1 中药原材料因素** 中药材的质量受产地、季节、炮制、加工等因素的影响,加之中药成分复杂,按生理活性可分为有效成分及杂质,如药物本身的动植物蛋白、多肽、多糖等物质,可能同时是具有免疫原性的抗原,会刺激机体产生免疫应答,使机体产生抗体或致敏淋巴细胞,导致变态反应的发生<sup>[1]</sup>。

**3.3.2 生产工艺和制剂质量因素** 近年来,随着中药注射剂应用日渐增多,中药不良反应的报告量明显增加。究其原因,除患者个人体质因素外,主要与制剂质量达不到注射剂的要求有关<sup>[3]</sup>。中药注射剂的生产工艺直接影响着中药注射剂的质量,中药注射剂中的杂质是引起 ADR 的主要因素之一。

随着中药注射剂在心脑血管疾病方面的应用越来越广泛,建议药监部门加大监管力度,完善中药注射剂的质量标准和中药不良反应监测系统,加强中药注射剂的上市后再评价工作。药品生产企业应提高生产工艺,保证药品质量,并协助药监部门做好中药注射剂的上市后研究和 ADR 监测工作。临床应

用中药注射剂时应根据患者的生理特点,采用个体化给药,提高药物疗效,减少 ADR 的发生。

#### [参考文献]

- [1] 龙惠,于海江.中药注射剂不良反应的特点及其相关因素分析[J].中国药房,2007,18(21):1660.
- [2] 谭钦刚,杨允辉,唐丽萍.云南不同产地灯盏细辛药材中灯盏乙素的 HPLC 测定[J].云南中医学院学报,2005,28(4):18.
- [3] 吴嘉瑞,梁秉中,张冰.中药不良反应再认识[J].中国药物警戒,2006,3(1):40.
- [4] 毕殿洲.药剂学[M].4版.北京:人民卫生出版社,1999:486.
- [5] 梁爱华,李连达.中药注射剂现状和问题[J].中国中药杂志,2007,32(11):1118.
- [6] 祁金文,毛小红,马珂.注射用血塞通在不同输液中不溶性微粒的考察[J].中国医院药学杂志,2007,27(9):1313.
- [7] 刘静,黄祥,王玉荣.542 例中药注射剂不良反应分析[J].中国医院用药评价与分析,2005,5(5):307.

[责任编辑 何伟]