

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.034

河北地区云南白药胶囊多中心临床安全性集中监测研究

杨改红¹, 巩海亮¹, 白丽炜², 张秀明³, 王世昌⁴, 刘亚茹⁴, 郭作艳⁵

(1. 河北省邯郸市明仁医院, 河北 邯郸 056001; 2. 河北省石家庄平安医院, 河北 石家庄 050000; 3. 中国人民解放军五七二一职工医院, 河北 石家庄 050000; 4. 河北省承德市中医医院, 河北 承德 067000; 5. 河北省保定痔瘘专科医院, 河北 保定 071000)

摘要:目的 全面评估云南白药胶囊在真实临床使用过程中的不良反应。方法 采用巢式病例对照研究法,以集中监测中出现不良反应的患者为“病例”,以未发生不良反应的患者为“对照”。选择2015年6月至2016年12月河北地区5家医院接受云南白药胶囊治疗的患者1 072例作为集中监测对象。结果 研究期间有34例患者发生不良事件,无与云南白药胶囊有关的不良反应。结论 云南白药胶囊临床应用疗效良好,安全性较高,且不良反应极少,值得临床推广。

关键词:云南白药胶囊;药品不良事件;药品不良反应;安全性;集中监测;合理用药;药物不良反应监测

中图分类号:R969.3;R973*.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0111-04

Centralized Monitoring of Multi-Center Clinical Safety of Yunnan Baiyao Capsules in Hebei Province

Yang Gaihong¹, Gong Hailiang¹, Bai Liwei², Zhang Xiuming³, Wang Shichang⁴, Liu Yaru⁴, Guo Zuoyan⁵

(1. Handan Mingren Hospital, Handan, Hebei, China 056001; 2. Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 3. 5721 Staff Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 4. Chengde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde, Hebei, China 067000; 5. Baoding Hemorrhoids and Fistula Hospital, Baoding, Hebei, China 071000)

Abstract: Objective To evaluate the adverse reactions of Yunnan Baiyao Capsules in real clinical use. Methods Nested case-control study method was adopted, patients with adverse reactions in centralized monitoring were taken as "case of illness", and those without adverse reactions were taken as "controls". From June 2015 to December 2016, 1 072 patients treated with Yunnan Baiyao Capsule in 5 hospitals in Hebei Province were selected as the subjects of centralized monitoring. Results During the study period, 34 patients had

第一作者:杨改红,女,主治医师,研究方向为中医妇产科学,(电话)0310-3196918(电子信箱)359437168@qq.com。

的不良反应发生率为0.898%,根据国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐,属偶见不良反应(发生率为0.1%~1%)。因此,云南白药胶囊在本次调研的9家医院中的使用相对安全。本研究结果提示,要提高临床用药的安全意识,应严格遵照药品说明书用药,需要时可与其他药物合理联用,加强患者的用药指导,防止不良反应发生。

参考文献:

- [1] 王晨. 云南白药制剂研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(7): 36-37.
- [2] 王婷安, 禹正杨. 云南白药临床应用新进展[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(9): 1358-1359.
- [3] 杨吉林, 莫治强, 罗用宇, 等. 口服云南白药胶囊对骨科病人术中出血量影响的研究[J]. 云南医药, 2003, 24(3): 175-178.
- [4] 李佩艳. 云南白药胶囊减少围手术期出血[J]. 中国实用医药, 2010, 5(11): 176.
- [5] 吴思巧. 云南白药胶囊治疗溃疡性结肠炎腹痛的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(2): 270-271.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司国家药品不良反

应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[Z]. 2005: 46-47.

- [7] 班炳坤, 韦敬土, 孙蓉. 云南白药胶囊致严重过敏样反应1例[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(15): 2450-2451.
- [8] 赵常军, 贾东岗, 雷招宝. “超说明书用药”的现状、危害性及对策[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(8): 984-986.
- [9] 孙成山. 酚妥拉明联合云南白药胶囊治疗咯血临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(21): 4042-4043.
- [10] 李长英, 雷招宝. 云南白药致不良反应/不良事件38例文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3817-3819.
- [11] 罗忠萍, 李佳静. 云南白药的不良反应及其防护对策[J]. 中国实用医药, 2009, 4(30): 153-154.
- [12] 孙守祥, 范美祚. 过量服用云南白药出现不良反应1例[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 374.
- [13] 谢莉, 苏振福, 刘新, 等. 云南白药胶囊致剥脱性皮炎1例[J]. 中国中医眼科杂志, 2002, 12(3): 53.
- [14] 荣增红. 云南白药胶囊致过敏反应1例报告[J]. 中国计划生育学杂志, 2005(3): 188-189.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-05-29)

adverse events, and there were no adverse reactions associated with Yunnan Baiyao Capsules. **Conclusion** Yunnan Baiyao Capsules have good clinical efficacy, high safety and few adverse reactions, which are worthy of clinical promotion.

Key words: Yunnan Baiyao Capsules; adverse drug events; adverse drug reaction; safety; centralized monitoring; rational drug use; adverse drug reaction monitoring

云南白药胶囊是云南白药散剂经剂型改良后的品种,既保持了散剂的优势,又克服了味道苦涩、吞服困难和剂量不易控制等缺点^[1],具有止血、愈伤、活血化瘀、抗炎消肿和镇痛等多重药理功效,临床常用于治疗跌打损伤、各类出血症和手术出血、闭合性骨折及皮肤感染性疾病^[2]。且治疗小儿过敏性紫癜伴消化道出血^[3]、牙周炎牙龈出血^[4]、带状疱疹^[5]、溃疡性结肠炎^[6]、慢性宫颈炎^[7]等多种临床常见疾病的临床疗效均良好,故在内科、外科^[8]、妇科、儿科、皮肤科等科室广泛使用。本研究中对河北地区5家医院口服云南白药胶囊的1 072例患者进行集中监测、跟踪研究,评估其临床有效性及安全性,深入探索其不良反应发生原因和特点,尽可能地找到诱因,为指导临床用药提供科学的理论依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集2015年6月至2016年12月在河北地区5家医院口服云南白药胶囊治疗的患者1 072例,其中男54%,女46%,汉族居多,入组患者医院及科室分布见表1。

1.2 监测方法

以河北地区5家医院为集中监测点,以前述患者为研究对象,采用巢式病例对照研究法,以集中监测中出现不良反应的患者为“病例”,以未发生不良反应的患者为“对照”。给药方案(包括用法用量、疗程、合并用药等)由各监测医院负责监测的医生制订,且充分考虑患者的病情,并结合临床用药经验。研究期间,详细记录药品使用情况、患者信息,任何不良事件均须记录,包括不良事件特征、发生时间、消失时间、处理措施及转归等。既往有肝、肾功能损害者需在治疗前后监测肝、肾功能,治疗结束后第14天随访,以观察迟发性不良反应,嘱患者在此期间出现不良事件时须主动报告。

1.3 统计学处理

采用SAS 9.2软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,中位数进行描述性统计,均采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入组患者用药基本情况见表2和表3。研究期间共收集到不良事件34例,科室分布见表4,严重程度及结局统

表1 患者入住医院及科室分布情况(例, $n = 1\,072$)

医院名称	骨科	消化科	耳鼻喉科	妇科	外科*	其他科	合计
中国人民解放军五七二一职工医院	0	0	0	22	217	7	246
河北省承德市中医医院	112	0	0	0	0	105	217
河北省石家庄平安医院	100	0	0	0	106	0	206
河北省邯郸市明仁医院	93	2	1	99	8	0	203
河北省保定痔瘻专科医院	0	0	0	2	198	0	200

注:*外科包括肛肠科,下表同。

表2 入组患者治疗期间云南白药胶囊使用情况

用药情况	合计	骨科	消化科	耳鼻喉科	妇科	外科	其他科室
用药方法 总例数/缺失(例)	1 072/0	305/0	2/0	1/0	123/0	529/0	112/0
口服[例(%)]	1 056(98.51)	304(99.67)	2(100.00)	1(100.00)	123(100.00)	526(99.43)	100(89.29)
外用[例(%)]	7(0.65)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	7(6.25)
其他[例(%)]	5(0.47)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	5(4.46)
口服+外用[例(%)]	4(0.37)	1(0.33)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0.57)	0(0)
每日用量 总例数/缺失(例)	1 072/0	305/0	2/0	1/0	123/0	529/0	112/0
$\bar{X} \pm s$ (粒)	6.3 ± 1.4	6.0 ± 1.8	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.5	6.4 ± 1.1	7.3 ± 1.5
中位数(粒)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	8.0
用药天数 总例数/缺失(例)	1 063/9	302/3	2/0	1/0	123/0	524/5	111/1
$\bar{X} \pm s$ (d)	14.4 ± 5.8	16.2 ± 6.5	13.5 ± 3.5	12.0 ± 0.0	13.9 ± 4.9	12.8 ± 4.7	17.7 ± 7.0
中位数(d)	13.0	15.0	13.5	12.0	12.0	12.0	16.0

表 3 患者治疗期间合并用药情况[例(%)]

合并用药	合计	骨科	消化科	耳鼻喉科	妇科	外科	其他科
总例数/缺失(例)	1 070/2	305/0	2/0	1/0	123/0	527/2	112/0
无	382(35.70)	95(31.15)	0(0)	0(0)	18(14.63)	240(45.54)	29(25.89)
有	688(64.30)	210(68.85)	2(100.00)	1(100.00)	105(85.37)	287(54.46)	83(74.11)
不详	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表 4 入组患者治疗期间不良事件统计结果[例(%)]

时间	合计(n=1 072)	骨科(n=305)	消化科(n=2)	耳鼻喉科(n=1)	妇科(n=123)	外科(n=529)	其他科(n=112)
治疗期间	30(2.80)	15(4.92)	0(0)	0(0)	4(3.25)	5(0.95)	6(5.36)
用药结束后 14 d	4(0.37)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0.57)	1(0.89)
研究期间	34(3.17)	15(4.92)	0(0)	0(0)	4(3.25)	8(1.51)	7(6.25)

表 5 患者不良事件的严重程度及结局[例(%)]

项目	合计(n=34)	骨科(n=15)	消化科(n=0)	耳鼻喉科(n=0)	妇科(n=4)	外科(n=8)	其他科室(n=7)
严重程度*							
轻度	31(91.12)	15(100.00)	0(0)	0(0)	2(50.00)	7(87.50)	7(100.00)
中度	3(8.82)	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.00)	1(12.50)	0(0)
不良事件结局#							
消失	24(70.59)	13(86.70)	0(0)	0(0)	4(100.00)	2(25.00)	5(71.40)
好转	8(23.53)	2(13.30)	0(0)	0(0)	0(0)	4(50.00)	2(28.60)
治疗中	2(5.88)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25.00)	0(0)

注:*严重程度判定中无重度病例;#不良事件结局中无死亡及有后遗症病例。

表 6 患者不良事件因果关系评价结果[例(%)]

方法	合计	骨科	消化科	耳鼻喉科	妇科	外科	其他科室
我国 6 级法*							
总例数/缺失(例)	34/0	15/0	0/0	0/0	4/0	8/0	7/0
可能无关	31(91.12)	13(86.70)	0(0)	0(0)	4(100.00)	8(100.00)	6(85.70)
待评价	2(5.88)	2(13.30)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
无法评价	1(2.94)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14.30)
Naranjo 法#							
总例数/缺失	33/1	15/0	0/0	0/0	4/0	8/0	6/1
有可能是	1(3.03)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(16.67)
不可能是	32(96.97)	15(100.00)	0(0)	0(0)	4(100.00)	8(100.00)	5(83.30)

注:*我国 6 级法判定结果中无“肯定有关”“很可能有关”“可能有关”病例;#Naranjo 法判定结果中无“肯定是”和“很可能是”病例。

计见表 5。研究者根据我国 6 级法^[6]进行因果关系评价,结果 31 例与云南白药可能无关,2 例待评价,1 例无法评价;根据 Naranjo 评分法进行评价,有 1 例有可能是不良反应,32 例不可能是不良反应。详见表 6。并由国内知名不良反应判定专家组成的不良反应判定委员会进行二次判定,认为本次监测到的 32 例不良事件中,没有与云南白药胶囊有关的不良反应,详见表 7。

3 讨论

云南白药有止血等多种药理作用,跌打创伤、出血者均可用开水调服;若凝血肿痛并未流血者,用酒调服效果更佳^[9]。曾有报道称,云南白药可引起过敏性休克,虽临床非常罕见,但仍建议特异性气味敏感者和过敏体质者应慎用该药^[10]。云南白药是我国经典的中成药,而中成药往往是 2 种以上药物相互作用,通过发挥各药的药理作用实现递增、拮抗或协同作用,同时减少药物毒副作用或不良反应^[11]。

由于云南白药属国家“保密配方”,成分长期保密,药品不良反应的相关分析也相对局限,且化学成分复杂,故尚不能确定究竟是何种成分引起的相关不良反应。已发生不良反应的患者多有青霉素、磺胺类药物、云南白药等药物过敏史,且常超剂量用药,极大地增加了云南白药不良反应的发生概率^[12-13]。对此,应在合理用药基础上注意:熟悉药物的药理、配伍作用,辨证论治,避免中药配伍禁忌;尽量简单用药,避免合并用药;了解患者体质及药物、食物过敏史,高敏体质者慎重给药;严格监控患者用药后的病情变化,提早预防不良反应;有效提升医务人员的综合素质,充分关注医德医风建设,不断强化专业知识;药师应当参与临床实践,坚持合理、规范、有效用药^[14];服用期间,忌食蚕豆、鱼类和酸、冷等食物;孕妇忌服。

云南白药胶囊无论是内服还是外用,一般无明显毒副作用,仅个别患者出现过敏反应和中毒反应。中毒反

表7 二次评定患者不良事件临床症状分析(%)

不良事件 (编码后)	总体			骨科			外科			其他科室		
	例数	A	B	例数	A	B	例数	A	B	例数	A	B
发热	5	0.466 4	7.575 8	2	0.186 6	3.030 3	1	0.093 3	1.515 2	2	0.186 6	3.030 3
鼻咽炎	4	0.373 1	6.060 6	3	0.279 9	4.545 5				1	0.093 3	1.515 2
操作后出血	4	0.373 1	6.060 6				4	0.373 1	6.060 6			
咳嗽	4	0.373 1	6.060 6	3	0.279 9	4.545 5				1	0.093 3	1.515 2
鼻塞	1	0.093 3	1.515 2							1	0.093 3	1.515 2
扁桃体炎症	1	0.093 3	1.515 2				1	0.093 3	1.515 2			
便秘	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
腹泻	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
高热	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
喉疼痛	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
尿色素	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
热灼伤	1	0.093 3	1.515 2									
伤口感染	1	0.093 3	1.515 2				1	0.093 3	1.515 2			
疼痛	1	0.093 3	1.515 2				1	0.093 3	1.515 2			
头晕	1	0.093 3	1.515 2							1	0.093 3	1.515 2
外周水肿	1	0.093 3	1.515 2									
牙龈疼痛	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
眼充血	1	0.093 3	1.515 2									
月经延迟	1	0.093 3	1.515 2	1	0.093 3	1.515 2						
痔疮出血	1	0.093 3	1.515 2							1	0.093 3	1.515 2

注:相关性判断为“肯定有关”“很可能有关”“可能有关”的均计算为不良反应;A为发生率,B为构成比。消化科与耳鼻喉科因未发生不良反应,未进行二次判定;妇科患者中不良事件临床症状表现为热灼伤、外周水肿、眼充血各1例,发生率均为0.093 3%,构成比均为1.515 2%。

应与用药剂量密切相关,单次用量不应超过0.5 g,单日最大剂量不应超过4 g。大剂量服用可能会出现恶心呕吐、面色苍白、四肢厥冷等不良反应,严重者会导致急性肾功能衰竭。当出现过敏反应或中毒反应时,应立即停止给药并对症治疗^[15]。

本研究结果显示,云南白药胶囊临床使用安全性较高,虽偶见过敏反应、胃肠道反应、皮疹等不良反应,但均较轻微。其在临床用途广泛,是止血良药,可用于各科出血性疾病,了解其适应证、用药禁忌证及不良反应是每个学科医师的首要任务。

参考文献:

- [1] 王 晨. 云南白药制剂研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2012,21(7):36-37.
- [2] 王婷安,禹正杨. 云南白药临床应用新进展[J]. 现代医药卫生, 2012,28(9):1358-1359.
- [3] 向 明,叶韶勤,陈壮蓉. 云南白药胶囊用于小儿过敏性紫癜伴消化道出血的临床研究[J]. 江西医药,2016,51(4):352-353.
- [4] 李 艳. 云南白药胶囊治疗牙周炎牙龈出血的临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(6):79-78.
- [5] 马广昊. 针刺放血结合云南白药外敷治疗急性期带状疱疹30例[J]. 针灸临床杂志,2015,31(6):4-6.

- [6] 赵文珍,刁 娜,谷艺修,等. 云南白药辅助治疗溃疡性结肠炎的开放随机对照研究[J]. 南方医科大学学报,2016,36(9):1186-1191.
- [7] 胡倩倩. 云南白药联合宫颈环形电切术治疗慢性宫颈炎82例[J]. 河南中医,2015,35(4):859-861.
- [8] 吴 征,曹干生,李曙波. 云南白药胶囊在骨伤科中的应用[J]. 湖北中医杂志,2005(10):47.
- [9] 刘晓宁,王晓梅,宋海霞. 云南白药的临床应用现状[J]. 中国中医急症,2009,18(9):1504-1505.
- [10] 连素萍,庞立杰. 云南白药的临床应用进展[J]. 临床医药实践杂志,2007(S4):1203-1205.
- [11] 安 蓉. 合理运用中成药确保临床用药安全[J]. 中国实用医药,2015,10(29):265-266.
- [12] 李长英,雷招宝. 云南白药致不良反应/不良事件38例文献分析[J]. 中国药房,2013,24(40):3817-3819.
- [13] 韩晓东. 云南白药胶囊口服引起过敏休克1例[J]. 中医药应用与监测,2008,5(1):31.
- [14] 赵常军,贾东岗,雷招宝. “超说明书用药”的现状、危害性及对策[J]. 医学理论与实践,2012,25(8):984-986.
- [15] 沈庆梅. 合理应用中成药确保临床用药安全[J]. 今日健康, 2016,15(11):328.

(收稿日期:2017-12-24;修回日期:2018-05-29)