

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.027

1 477例清开灵注射剂及其口服制剂不良反应对比分析

万广闻,朱秀银[△],陈红斗,余书乐,杨晴晴,蔡文

(徐州医科大学附属宿迁医院,江苏 宿迁 223800)

摘要:目的 促进临床合理选用清开灵制剂。方法 选取江苏省药品不良反应监测中心2013年至2016年收集的1477例清开灵制剂不良反应(ADR)报告,比较注射剂与口服制剂ADR的特点及差异。结果 1477例ADR报告中有1171例为注射剂,306例为口服制剂;注射剂ADR的多发人群为中老年人及儿童,口服制剂为青壮年;注射剂ADR主要表现为皮肤及其附件损害(33.64%)、免疫系统反应(15.03%)、呼吸系统反应(14.90%);口服制剂ADR主要表现为消化系统损害(51.71%);注射剂严重ADR及新的严重ADR的构成比(7.17%,6.53%)均高于口服制剂(1.31%,1.36%)。结论 ADR的发生率口服制剂明显低于注射剂,临床应科学、合理选用清开灵制剂,以确保用药安全。

关键词:清开灵;注射剂;口服制剂;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R932;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)13-0083-03

Comparative Analysis of 1 477 Adverse Drug Reactions of Qingkailing Injection and Its Oral Preparations

WAN Guangwen, ZHU Xiuyin, CHEN Hongdou, YU Shule, YANG Qingqing, CAI Wen

(Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu, China 223800)

Abstract: **Objective** To promote the rational selection of Qingkailing preparations in the clinic. **Methods** Totally 1 477 adverse drug reaction(ADR) reports of Qingkailing preparations collected by Jiangsu Adverse Drug Reaction Monitoring Center from 2013 to 2016 were selected to compare the characteristics and differences of ADR between injections and oral preparations. **Results** There were 1 171 injections and 306 oral preparations in 1 477 ADR reports. The ADRs of injections occurred mostly in the middle-aged, elderly and children, while the ADRs of oral preparations occurred in the young adults. Injection-induced ADRs mainly manifested skin and its appendages damage(33.64%), immune system(15.03%) and respiratory system(14.90%). Oral preparations-induced ADRs mainly manifested digestive system damage(51.71%). The composition ratios of severe ADR and severe new ADR in injections(7.17%, 6.53%) were higher than those in oral preparations(1.31%, 1.36%). **Conclusion** The incidence of ADR in oral preparations is significantly lower than that in injections. Qingkailing preparations should be selected scientifically and reasonably in order to ensure the safety of drug use.

Key words: Qingkailing; injection; oral preparation; adverse drug reaction; rational drug use

第一作者:万广闻,女,硕士研究生,药师,研究方向为中药学,(电话)0527-84239002。

[△]通信作者:朱秀银,男,大学本科,主管药师,研究方向为中药学,(电子信箱)sqxyzhu@126.com。

性溃疡、预防相关药物胃肠黏膜损害、相关症状抑酸等,与药品说明书有一定差异,但目前未发现滥用、过量使用等现象。

参考文献:

- [1] 蔡鸿福,张惠敏,刘茂柏.注射用质子泵抑制剂超说明书用药调查分析[J].中国现代应用药学,2016,33(9):1209-1211.
- [2] LIU X, ZHANG Y, PHARMACY DO. Analysis of proton pump inhibitors application in inpatients in our hospital[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2017, 28(4):360-362.
- [3] 刘秀凤,张晔.我院住院患者质子泵抑制剂的使用分析[J].西北药学杂志,2017,32(6):795-798.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学(17版)[M].北京:人民卫生出版社,2011:221-224.
- [5] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2015版)[J].中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.
- [6] 钟韵伟,章媛,顾利强,等.住院患者质子泵抑制剂临床应用的干预效果[J].中国临床药学杂志,2017,26(4):262-265.

- [7] PAPPAS M, JOLLY S, VIJAN S. Defining Appropriate Use of Proton-Pump Inhibitors Among Medical Inpatients[J]. Journal of General Internal Medicine, 2016, 31(4):364-371.
- [8] 唐景财.我院外科患者质子泵抑制剂临床应用的调查分析[J].中国医药导报,2017,14(8):135-138.
- [9] HANIF IF, SYAFHAN NF, HERSUNARYATI Y, et al. Gastrointestinal Side Effects of Proton Pump Inhibitors on Inpatients at GatotSoebroto Hospital[J]. Journal of Young Pharmacists, 2017, 9(1S):S13-S15.
- [10] 詹陆川,曾颖,杨敏,等.某院急诊注射用质子泵抑制剂的临床应用分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(22):2023-2026.
- [11] 丁晓虎.某医院2012-2014年住院患者质子泵抑制剂的应用分析[J].解放军预防医学杂志,2016,34(2):221-223.
- [12] 刘蓉春,李灿霞,白丽萍.病区质子泵抑制剂的使用合理性分析[J].中国医药指南,2016,14(11):26-27.

(收稿日期:2018-12-13)

清开灵注射剂是北京中医药大学于20世纪70年代末在传统古方“安宫牛黄丸”基础上研制而成^[1]。目前除了清开灵注射剂外,临床使用的还有清开灵滴丸、颗粒、片剂、胶囊剂等多种剂型,由胆酸、猪去氧胆酸、水牛角、黄芩苷、栀子、金银花、板蓝根和珍珠母组方,具有清热解毒、镇静安神、开窍醒神的功效^[2],广泛用于治疗上呼吸道感染、脑血管疾病和高热等^[3]。2017年,国家《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》明确指出,口服制剂能满足临床需求的,不批准注射剂上市,严格药品注射剂的审评审批。因此,本研究中以中药制剂清开灵为例,对比分析其注射剂^[4-6]与口服制剂的不良反应(ADR),为中药制剂的临床合理应用提供依据。

1 资料与方法

采用回顾性分析法,统计江苏省药品不良反应监测中心2013年至2016年收集的1477例清开灵制剂ADR报告,包括发生ADR的给药途径分布、发生类型、累及系统/器官、临床表现、转归、解救措施及患者性别

及年龄分布。

2 结果

2.1 基本情况

发生ADR的给药途径及类型分布:使用注射剂ADR报告共1171份;使用口服制剂共306例,包括滴丸53例、片剂81例、胶囊65例、颗粒剂107例。使用注射剂患者中,发生一般ADR有1087例,其中严重ADR84例(7.17%);发生新的ADR有628例,其中新的严重ADR有41例(6.53%)。使用口服制剂患者中,发生一般ADR有302例,其中严重ADR有4例(1.31%);发生新的ADR有221例,其中新的严重ADR有3例(1.36%)。可见,注射剂严重ADR及新的严重ADR较口服制剂ADR均高于5倍。

患者性别与年龄分布:注射剂与口服制剂发生ADR的男女比例相当,无明显性别倾向性,但二者的年龄分布存在差异,详见表1。因年龄不详,剔除使用注射剂患者4例,剔除使用口服制剂患者2例。

表1 不同制剂ADR患者性别及年龄分布

性别	<10岁(例)		10~19岁(例)		20~29岁(例)		30~39岁(例)		40~49岁(例)		50~59岁(例)		≥60岁(例)		合计[例(%)]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
男	104	5	65	7	62	22	66	35	95	28	96	30	117	22	605(51.84)	149(49.01)
女	76	11	25	5	83	33	73	34	109	22	89	21	107	29	562(48.16)	155(50.99)
合计	180	16	90	12	145	55	139	69	204	50	185	51	224	51	1167(100.00)	304(100.00)

注:A为注射剂,B为口服制剂。

2.2 ADR累及系统/器官临床表现

因ADR临床表现涉及多个系统,清开灵注射剂ADR报告累及系统/器官临床表现共1430频次,以皮肤及其附件为主,占33.64%(481/1430),表现为皮疹、斑丘疹、荨麻疹、瘙痒等,其次累及免疫系统15.03%(215/1430)和呼吸系统14.90%(213/1430),表现为过敏反应及胸闷、呼吸急促等。口服制剂ADR报告累及系统/器官临床表现共321频次,以消化系统损害为主,占51.71%(166/321),表现为腹胀、腹泻、恶心、呕吐、便秘等;其次为皮肤及其附件损害,其余器官相对较少。详见图1。

2.3 ADR转归和解救措施

清开灵注射剂与口服制剂发生ADR的转归情况均良好。详见表2。

2.4 严重ADR对比分析

注射剂严重ADR的发生情况与口服制剂相比,相

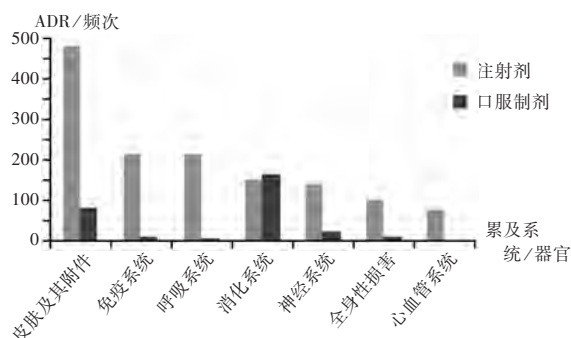


图1 清开灵注射剂及口服制剂 ADR 累及系统/器官直观图

对较重。详见表3。

3 讨论

3.1 基本情况分析

一般情况下,患者的性别、年龄、种族等会影响药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄。1477例清开灵ADR分析结果显示,男女患者比例相当,表明性别对清开灵

表2 转归和解救措施[例(%)]

给药途径	转归				解救措施			
	痊愈	好转	未好转	不明	停药后症状减轻	停药后症状未减轻	不明	未停药或减量
注射剂(n=1171)	668(57.09)	497(42.44)	3(0.26)	3(0.26)	1124(95.99)	6(0.51)	18(1.54)	23(1.96)
口服制剂(n=306)	180(58.82)	122(39.87)	3(0.98)	1(0.33)	288(94.12)	3(0.98)	3(0.98)	12(3.92)

表3 严重 ADR 的发生情况

给药途径	ADR 结果	构成比[例(%)]	临床表现(例)
注射剂 (n=84)	危及生命	49(58.33)	过敏反应(34),呼吸困难(19),抽搐(10)
	导致住院或住院时间延长	18(21.43)	皮疹(13),寒战(8),高热(4),胸闷(7)
	导致其他重要医学事件	13(15.48)	心悸(5),喉水肿(3),尿失禁(1)
	危及生命,导致其他重要医学事件	4(4.76)	
口服制剂 (n=4)	导致住院或住院时间延长	3(75.00)	皮炎(2),口干(1)
	导致其他重要医学事件	1(25.00)	食欲异常(1)

ADR 的发生无显著影响。注射剂 ADR 多发于中老年人和儿童,而口服制剂则多发于 30~39 岁的青壮年。其原因可能是由于老人和儿童身体的各项机能均弱于青壮年,身体免疫力较低下,发生病毒感染时一般起病较急,口服制剂起效相对较慢,同时儿童对口服制剂的顺应性又较差,注射剂可能成为首选药物,因此注射剂在儿童及中老年中发生 ADR 的概率相对较高,而口服制剂青壮年使用占比较大。

3.2 ADR 累及系统/器官临床表现分析

清开灵注射剂 ADR 主要累及系统为皮肤及其附件、免疫系统、呼吸系统、消化系统及神经系统等,1 例 ADR 可能累及多个系统,临床表现形式多样,主要有皮疹、瘙痒、过敏反应、呼吸急促、恶心呕吐、头晕头痛等,与相关研究结果一致^[7-9]。口服制剂 ADR 累及系统较单一,以消化系统为主,其次为皮肤及其附件。可见,清开灵注射剂及口服制剂的 ADR 在累及系统方面存在差异,主要原因是由于注射剂给药后可通过血液循环系统立即将药物送往全身,因而其 ADR 也以全身表现为主;口服制剂首先到达胃部,再经小肠吸收入血,在消化系统停留时间较长,故其临床损害主要表现为消化系统损害。医师可根据患者自身疾病情况选择用药,若有消化道疾病时,不建议使用清开灵口服制剂。

3.3 严重 ADR 分析

清开灵注射剂严重 ADR 占比是口服制剂的 5.44 倍,新的严重 ADR 占比是口服制剂的 4.80 倍。84 例注射剂严重 ADR 病患中,49 例危及生命,占 58.33%。与口服制剂相比,注射剂临床表现严重,主要为过敏反应(22 例),提示在初次使用清开灵注射剂时要密切观察,感觉不适时,应及时告诉医护人员,同时易过敏体质患者在使用前可先进行皮肤过敏试验,确认结果为阴性时再进行输液,以减少 ADR 的发生。同时医护人员应做好预防和急救措施^[10]。

3.4 合理用药建议

注射剂通过静脉注射可直接进入血循环,不受消化系统及食物的影响,因而具有吸收快、作用迅速、剂量准

确、作用可靠的优点,更适于抢救危重病症。但中药制剂药味较多,成分复杂,各成分之间的相互作用尚不明确,因而发生 ADR 的后果较口服制剂严重。因此在临床使用中,应严格遵循中医的辨证论治,尽量减少不同药物的联合应用,严格遵循“安全、合理、有效”的用药原则^[11-14]。

参考文献:

- [1] 吴嘉瑞,简梦娟,刘鑫旭. 基于网络药理学的清开灵注射液作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,8(1): 23-29.
- [2] 李正昌. 清开灵注射液致 36 例不良反应分析及合理应用探讨[J]. 内蒙古中医药,2013,32(22):83-84.
- [3] 王茹. 清开灵注射液的合理应用[J]. 河南中医,2015,35(10):2552-2554.
- [4] 于大海,李蓓,程梅. 34 例清开灵注射液不良反应分析[J]. 中国执业药师,2010,7(12):6-8.
- [5] 郝园,孔翔瑜,吴泰相. 277 篇 1 486 例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):162-175.
- [6] 滕月,荆志伟,王连心,等. 基于真实世界的 12 385 例使用清开灵注射液患者临床用药特征分析[J]. 中医杂志,2018,59(3):215-219.
- [7] 李曼,王忠,荆志伟. 清开灵注射剂致 82 例不良反应/不良事件文献分析[J]. 中国执业药师,2013,10(3):3-7.
- [8] 李风雷. 清开灵注射液不良反应 37 例报道研究与分析[J]. 中国民间疗法,2016,24(1):84-85.
- [9] 王庆文,李东,冯志泓. 287 例清开灵注射液致不良反应文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2010,10(7):652-654.
- [10] 薛婧,张蕊,卢旺. 清开灵注射液的不良不良反应分析及风险管理探讨[J]. 中医药导报,2013,19(9):81-83.
- [11] 张晓霞. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中医临床研究,2017,9(9):141-142.
- [12] 孟庆磊. 中药注射剂不良反应及临床合理用药[J]. 中国处方药,2017,15(7):59-60.
- [13] 叶勇峰,钟佳媚. 中药注射剂不良反应及合理应用分析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(27):119-120.
- [14] 朱峰,吕晓川,高峰,等. 中成药不良反应的诱发原因及热点问题探讨[J]. 中国临床保健杂志,2018(1):127-130.

(收稿日期:2018-08-30)