

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.007

96例中成药不良反应的帕累托图分析*

汪晓娟¹, 方清影², 魏浩洁¹

(1. 安徽省阜阳市人民医院, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

摘要:目的 促进中成药临床合理用药。方法 采用帕累托图分析阜阳市人民医院2016年至2019年上报至国家药品不良反应监测系统的中成药药品不良反应(ADR)的特点和规律,探讨ADR发生的主要因素和可能原因。结果 96例ADR中男56例(58.33%),女40例(41.67%);65岁以上老年患者最多(43例,44.79%);中成药分类以补益剂(42例,43.75%)、理血剂(32例,33.33%)为主;ADR累及器官/系统以消化系统为主(63例,39.87%);中成药不合理因素以用法用量不适宜最多(20例,54.05%)。结论 应加强临床中成药的用药合理性,减少ADR的发生。

关键词:中成药;药品不良反应;帕累托图分析;合理用药

中图分类号:R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0022-05

Pareto Chart Analysis on 96 Cases of Adverse Reactions of Chinese Patent Medicine

WANG Xiaojuan¹, FANG Qingying², WEI Haojie¹

(1. Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China 236000; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230012)

Abstract: Objective To promote clinical rational drug use of Chinese patent medicine. Methods Pareto chart was used to analyze the characteristics and rules of adverse drug reactions(ADR) of Chinese patent medicine reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System from 2016 to 2019 in Fuyang People's Hospital, and to explore the main factors and possible causes of the occurrence of ADR. Results Among the 96 cases of ADR, 56 were males(58.33%) and 40 females(41.67%); most were elderly patients over 65 years(43 cases, 44.79%); Chinese patent medicines were classified into tonics(42 cases, 43.75%) and blood regulators(32 cases, 33.33%); the main organ/system involved in ADR was the digestive tract system(63 cases, 39.87%); the most irrational factor of Chinese patent medicine was inappropriate usage and dosage(20 cases, 54.05%). Conclusion The clinical rationality of Chinese patent medicines should be strengthened to reduce the occurrence of ADR.

Key words: Chinese patent medicine; adverse drug reactions; Pareto chart analysis; rational drug use

为保障公众安全用药,国家药品不良反应监测网与150余家医疗机构合作建立了监测哨点。随着中医药事业的快速发展,在关注中药制剂疗效的同时也应重视其引起的药品不良反应(ADR)与不良事件(ADE),2018年国家药品不良反应监测年度报告关于中药监测情况的部分,涉及怀疑药品159.7万例,占比14.6%^[1],相比2017年,中药ADR/ADE数量略有减少^[2]。通过帕累托图分析^[3],可直观发现主要因素、次要因素和一般因素。本研究中分析了阜阳市人民医院中药制剂的ADR报告,探讨中药所致ADR的发生特点、规律及不合理因素,为临床合理用药提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过国家药品不良反应监测报告系统,对医院2016年至2019年上报的所有ADR进行提取、筛选,共收集96例中成药ADR报告。

1.2 方法

按患者姓名、性别、药品名称、药品分类、ADR表现及类型、转归及预后等,采用Excel软件对96例ADR

报告进行统计与分析。依据药品说明书、《处方管理办法》^[4]、《中药注射剂临床使用基本原则》^[5]、《中成药临床应用指导原则》及相关诊疗指南,查阅相关文献^[6-9],对引起ADR的中成药进行汇总并制订点评标准,共涉及21种中成药,并逐一点评(见表1),将不合理用药因素归纳为适应证不适宜、遴选药物不适宜、给药途径或药物剂型不适宜、用法用量不适宜、联合用药不适宜或有潜在相互作用、重复给药及其他用药不适宜。为了更直观量化引起ADR的患者年龄、药物分类、累及系统/器官及药物不合理因素,进行帕累托图分析,按影响强度将影响因素分为A类、B类、C类。A类为主要因素,累计构成比为0~80%;B类为次要因素,累计构成比为80%~90%;C类为一般因素,累计构成比为90%~100%。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

96例ADR中,男56例(58.33%),女40例(41.67%);年龄8个月至96岁,其中65岁以上43例(44.79%)。详见表2。41~80岁的4个年龄区间段构成主

*基金项目:安徽省教育厅2019年度高校科学研究项目[KJ2019A0461]。

第一作者:汪晓娟,女,副主任药师,研究方向为药事管理和临床药学,(电子信箱)wangxiaojuan@163.com。

表1 中成药使用合理性评价细则

药品	适应证	用法用量	注意事项
艾迪注射液	原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤等	50~100 mL + NS/5%~10% GS 400~450 mL, ivgtt, qd	不宜与斑蝥酸钠注射液联用
安胃疡胶囊	胃及十二指肠球部溃疡	0.4 g, po, qid	
参麦注射液	冠心病、休克、病毒性心肌炎、肿瘤、慢性肺源性心脏病、粒细胞减少症	① 2~4 mL, im, qd; ② 20~100 mL + 5% GS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与生脉注射液联用
灯盏细辛注射液	缺血性中风、冠心病心绞痛	① 20~40 mL + NS 250~500 mL, ivgtt, qd/bid; ② 0.5~1.0 mL, iadacum	静脉滴注时不宜和其他酸性较强的药物配伍
丹红注射液	冠心病、心绞痛、心肌梗死、瘀血型肺源性心脏病、缺血性脑病、脑血栓	① 2~4 mL, qd/bid, im; ② 20~40 mL + 5% GS(糖尿病患者可换为 NS) 100~500 mL, ivgtt, qd/bid	不宜与其他活血化瘀药、抗凝药、抗血小板药联用
红花注射液	闭塞性脑血管疾病、冠心病、脉管炎	5~20 mL + 5%~10% GS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与其他活血化瘀药联用
华蟾素胶囊	中、晚期肿瘤、慢性乙型肝炎等	0.5 g, po, tid	不宜与强心药联用; 心脏病患者慎用
苓桂咳喘宁胶囊	咳嗽痰多、喘息、胸闷、气短等	1.7 g, po, tid	
肾康注射液	慢性肾功能衰竭	100 mL + 10% GS 300 mL, ivgtt, qd	急性心力衰竭及高钾血症者慎用
生脉注射液	心肌梗死、心源性休克、感染性休克	① 2~4 mL, im, qd/bid; ② 20~60 mL + 5% GS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与藜芦、五灵脂、参麦注射液联用
肾衰宁颗粒	面色萎黄、恶心呕吐、食欲不振、小便不利、大便黏滞及多种原因引起的慢性肾功能不全	5 g 开水冲服, tid/qid, 小儿剂量酌减	不宜与乌头碱类药物联用
疏血通注射液	半身不遂、口舌喎斜、语言蹇涩的急性期脑梗死患者	6 mL + 5% GS/NS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与溶栓药、抗凝药、抗血小板药物联用
舒血宁注射液	缺血性心脑血管疾病、冠心病、心绞痛、脑栓塞、脑血管痉挛等	① 2~4 mL, im, qd/bid; ② 20 mL + 5% GS 250 mL~500 mL, ivgtt, qd	禁止静脉注射给药
喜炎平注射液	支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等	① 50~100 mg, im, bid/tid; ② 250~500 mg + NS/5% GS 250~500 mL, ivgtt, qd; ③ 儿童: 5~10 mg/kg + NS/5% GS 100~250 mL, ivgtt, qd	2岁以下幼儿慎用
血必净注射液	因感染诱发的全身炎症反应综合征; 配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损期	50~100 mL + NS 100 mL, ivgtt, bid/tid	不宜与其他中药注射液联用
鸦胆子油乳注射液	肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤	10~30 mL + NS 250 mL, ivgtt, qd	肝肾功能异常者慎用
注射用丹参多酚酸盐	冠心病稳定型心绞痛、分级为 I、II 级	200 mg + 5%~10% GS/NS 250~500 mL, ivgtt, qd	
注射用灯盏花素	中风及其后遗症、冠心病、心绞痛	① 5~10 mg, im, bid; ② 20~50 mg + NS/5%~10% GS 250 mL, ivgtt, qd	不宜与氨基苷类药物同瓶使用
注射用血塞通(冻干)	中风偏瘫、瘀血阻络及脑血管疾病后遗症、胸痹心痛、视网膜中央静脉阻塞	200~400 mg + 5%~10% GS(糖尿病患者可换为 NS) 500 mL, ivgtt, qd	不宜与三七片、颈舒颗粒联用
注射用血栓通	瘀血阻络、中风偏瘫、胸痹心痛及视网膜中央静脉阻塞症	① 150 mg + 30~40 mL, iv, qd/bid; ② 250~500 mg + 5%~10% GS/NS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与三七片、颈舒颗粒联用
丹参川芎嗪注射液	闭塞性脑血管疾病、脑栓塞及其他缺血性心血管疾病	5~10 mL + 5%~10% GS/NS 250~500 mL, ivgtt, qd	不宜与丹参注射液、香丹注射液、丹参酮Ⅱ _A 注射液联用

注:GS 为葡萄糖注射液,NS 为 0.9% 氯化钠注射液;ivgtt 为静脉滴注,po 为口服,im 为肌肉注射,iadacum 为穴位注射;qd 为 1 日 1 次,bid 为 1 日 2 次,tid 为 1 日 3 次,qid 为 1 日 4 次。

表2 患者性别与年龄分布(n=96)

年龄(岁)	男性(例)	女性(例)	年龄(岁)	男性(例)	女性(例)
71~80	14	8	0~10	1	3
51~60	7	11	21~30	2	2
61~70	13	5	31~40	1	2
41~50	8	8	11~20	2	0
≥80	8	1			

要因素,其他年龄区间段构成次要因素,详见表2和图1。

2.2 涉及中成药分类

96 例 ADR 中,共涉及 6 类 21 种中成药,清热剂包括艾迪注射液、华蟾素胶囊、喜炎平注射液及鸦胆子油乳注射液;补益剂包括参麦注射液、肾康注射液、生脉注

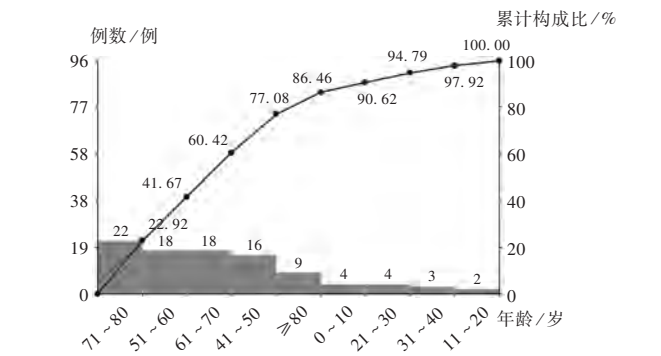


图1 中成药 ADR 与患者年龄的帕累托图分析

射液及肾衰宁颗粒;理血剂包括灯盏细辛注射液、红花注射液、丹红注射液、疏血通注射液、舒血宁注射液、血

必净注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用灯盏花素、注射用血栓通(冻干)、注射用血栓通及丹参川芎嗪;理气剂包括安胃疡胶囊;止咳平喘剂为苓桂咳喘宁胶囊。补益剂和理血剂为主要因素,清热剂、理气剂及止咳平喘剂为一般因素。详见图2。

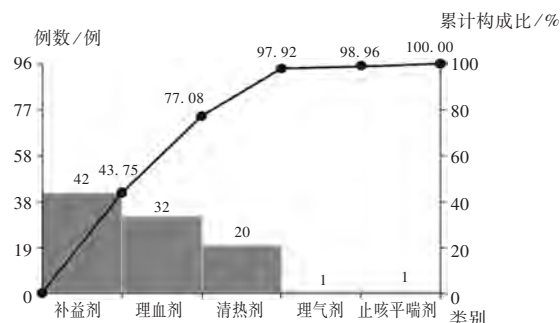


图2 中成药 ADR 与中成药分类的帕累托图分析

2.3 累及器官/系统及临床表现

依据美国常见不良反应术语评定标准(CTCAE) ADR 分类,对 96 例 ADR 累及器官/系统进行归纳分类,共计 158 个 ADR,涉及消化系统、皮肤及附件系统、循环系统、神经系统、全身性、肌肉骨骼系统及呼吸系统,详见表3。消化系统和皮肤及其附件为主要因素,循环系统为次要因素,神经系统、全身性、肌肉骨骼及呼吸系统为一般因素,详见图3。

表3 累及器官/系统及临床表现($n=158$)

累及器官/系统	临床表现	例数(例)	构成比(%)	累计构成比(%)
消化系统	腹泻(22)、恶心(22)、呕吐(11)、腹胀(3)、纳差(3)、腹痛(1)、烧灼感(1)	63	39.87	39.87
皮肤及其附件	皮疹(24)、瘙痒(20)	44	27.85	67.72
循环系统	心慌(11)、胸闷(10)、气喘(4)、心悸(1)	26	16.46	84.18
神经系统	潮红(12)、头晕(6)、头痛(1)	19	12.03	96.20
全身性	输液反应(2)、多汗(1)、发热(1)	4	2.53	98.73
肌肉骨骼系统	疼痛(1)	1	0.63	99.37
呼吸系统	咳嗽(1)	1	0.63	100.00

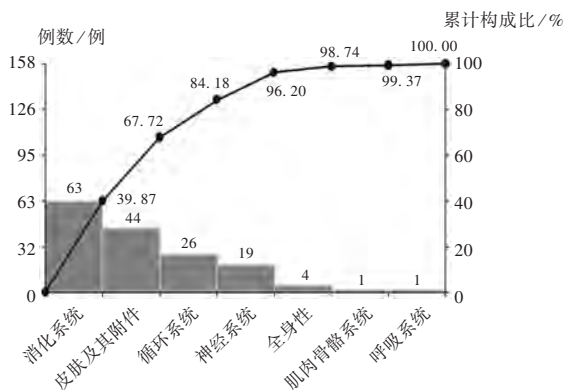


图3 中成药 ADR 与累及器官/系统的帕累托图分析

2.4 发生时间与转归

96 例 ADR 中,用药期间发生 34 例(35.42%),均为注射液,用药后发生 62 例(64.58%);痊愈 4 例

(4.17%),好转 92 例(95.83%)。

2.5 ADR 报告来源

96 例 ADR 中,住院患者 94 例(97.92%),门诊 2 例(2.08%);医师上报 92 例(95.83%),药师上报 3 例(3.12%),护士上报 1 例(1.04%)。

2.6 不合理因素类型

96 例 ADR 中,37 例存在不合理因素。用法用量不适宜为主要因素,适应证不适宜为次要因素,遴选的药品不适宜和联合用药不适宜或有相互作用为一般因素。详见图4。

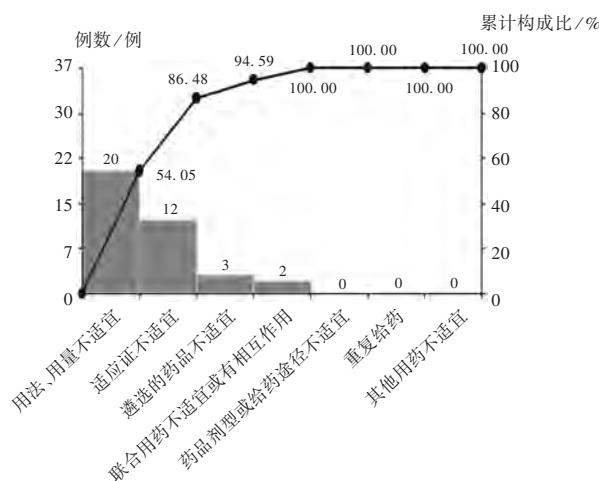


图4 中成药 ADR 与不合理因素类型的帕累托图分析

3 讨论

3.1 患者性别、年龄

96 例 ADR 报告中,男女比例相当;年龄影响因素中,41~80 岁区间段构成主要因素,其中 65 岁以上较多,其原因为老年患者体内脂肪比例增加导致药物分配量增加^[10]。从药效学角度看,年龄的增长可能导致患者对药物的敏感性增加;从药代动力学角度看^[11],肝肾功能随着年龄的增长而下降,从而导致药物清除率降低,半衰期延长,导致老年患者血药浓度升高。且老年患者常合并多种慢性病,如糖尿病、高血压及心脏病等,加之使用药品种类较复杂,故属 ADR 发生的高危人群。

有研究发现,在不小于 70 岁住院患者中,有 15% 经历了至少 1 次 ADR,其中 50% 以上被认为可以预防^[12]。医师和临床药师应予以老年患者重点监护,采用分步法开具药品:定期审查当前的药物治疗;停止不必要的药物治疗;考虑非药物替代策略;考虑使用更安全的替代药物;使用尽可能低的有效剂量。

3.2 中成药分类

96 例引起 ADR 的中成药可分为 5 类,2018 年国家药品不良反应监测报告涉及中药监测情况的部分指出,理血剂、清热剂及理血剂报告次数较多,与本研究分类

一致。补益剂分为6类,临床辨证以气血亏损不足诸证多见,主要用于慢性心功能不全、肾功能不全及气血虚损表现的代谢性疾病患者。96例ADR中以注射剂为主,中药注射剂是传统中医药理论与现代制药工艺技术结合的产物,中药注射剂在心血管、抗肿瘤及呼吸危重治疗领域具有一定优势,但由于中药制备工艺差距和中药成分复杂等因素,在提取纯化过程中存在一些大分子物质,以本研究中发生ADR最多的参麦注射液为例,其活性成分人参皂苷和麦冬皂苷均为大分子物质,作为抗原进入人体后与血清蛋白结合产生高致敏活性物质,易导致I型变态反应^[13]。

3.3 累及器官/系统

主要影响因素中,消化系统主要表现为腹泻,均为肾衰宁颗粒所致,其主要成分为黄连、大黄、丹参、红花、牛膝及甘草,其中大黄可促进肠道蠕动和分泌^[14],增加排便次数,该药品说明书中也提到其消化系统反应主要表现为腹泻、腹痛、腹胀及大便次数增多,故脾胃虚寒及轻度腹泻的患者应慎用;皮肤及其附件主要表现为皮疹,均为中药注射剂所致过敏反应,该类过敏反应常在几秒到几分钟内出现,发生迅速,不可预测,由于内源性代偿性介质(如肾上腺素、血管紧张素及内皮素等)的产生,它可能是轻度可自发消退,也可能是严重的并在几分钟内发展为呼吸或心血管损害甚至死亡^[15]。

3.4 不合理因素类型

中成药从原料生产、提取、加工、配制到使用,每个流程都可导致ADR发生:工艺因素,天然药用植物中有效成分会因气候、产地等因素而存在差异;临床试验,药物上市前临床试验研究不充分,药品的安全性未得到充分证实;生理因素,如患者年龄、性别、过敏史及联用药物等;用药合理性,包括开具处方、审方、调配、给药和监测等药物管理各步骤的合理性。

主要影响因素中的用法用量适宜性涉及溶剂、单次给药剂量、给药频次及使用疗程。如1例74岁老年女性患者,诊断为类风湿关节炎高血压病、糖尿病、高脂血症,静脉滴注舒血宁注射液,输注结束后出现面部发红、皮肤轻度瘙痒,未予处理,1h后自行消失,考虑为舒血宁注射液所致过敏反应,予以停用。患者无心脑血管疾病适应证使用舒血宁注射液,属超说明书用药;溶剂方面,考虑其为糖尿病患者,确应更换为0.9%氯化钠注射液。杨薇等^[16]的研究发现,48445例使用舒血宁注射液中,西医诊断适应证不适宜的占70.5%,按说明书使用5%GS作为溶剂的仅占34%,可见超说明书用药及溶剂选择未按药品说明书指示较普遍,这一结论和本研究中不合理类型主要因素一致。药品说明书是临床安全合理使用药品的法律依据,所载适应证是经大量临床试

验研究证实且通过国家药监部门认可的,药品说明书以外的适应证和用法用量,合理性和安全性有待进一步研究证实,2018年全国药品不良反应监测网络收到149.9万份ADR/ADE报告中,中药占14.6%,建议相关部门应对导致ADR的不合理用药情况进行审查,以避免相应ADR发生。

中成药所致ADR与多种因素有关,通过帕累托图分析得出主要因素和次要因素,为临床安全合理用药提供了一定的参考。降低中成药ADR发生率,不仅要加强中成药的生产管理,还应加强临床中成药的用药合理性,对高危人群进行用药前评估,同时做到用药中及用药后的监测,临床药师可通过药学干预减少医院ADR/ADE的发生率,促进临床合理用药。如在患者入院和出院时为其提供咨询,对合并基础疾病的患者进行药物重整,审核药物发现不适宜处方及时与临床医师沟通,院外随访等。但本研究也存在不足,如纳入例数相对较少,且存在漏报现象,故数据上存在一定的局限性。

参考文献:

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2018年)[J]. 中国药物评价, 2019, 36(6): 476-480.
- [2] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2017年)[J]. 中国药物评价, 2018, 35(2): 154-160.
- [3] 吴丽芳, 卓双塔, 林涛, 等. 169例重症监护病房用药咨询的帕累托图分析[J]. 中国药业, 2017, 26(17): 87-89.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 125-129.
- [5] 谢雁鸣, 黎明全, 张允岭, 等. 中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中医药杂志, 2013, 38(18): 2930-2931.
- [6] 王小燕, 林若飞, 宋敏, 等. 我院125例艾迪注射液用药点评[J]. 中国药房, 2016, 27(27): 3794-3796.
- [7] 马诗瑜, 杨婉花, 徐培红. 某院门、急诊常用中药注射液3281张处方点评及用药合理性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1850-1855.
- [8] 肖勳立. 我院病区抗肿瘤中药注射液合理应用分析[J]. 中国药业, 2016, 25(23): 80-82.
- [9] 乔敏茹. 52例中药注射液不良反应报告分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(9): 1851-1854.
- [10] YANG LJ, WU GH, YANG YL, et al. Nutrition, Physical Exercise, and the prevalence of Sarcopenia in Elderly Residents in Nursing Homes in China[J]. Med Sci Monit, 13(25): 4390-4399.
- [11] MAZIDI M, TOTTH PP, BANACH M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults[J]. Angiology, 2017, 12(6): 197-199.
- [12] KRATZSCH D, SIMON JC, TREUDLER R. Adverse drug reactions in the elderly: What dermatologists should know[J]. Hautarzt, 2016, 67(2): 125-131.