

2011—2014年我国中药注射剂不良反应分析

尚春成, 郭冬梅*

北京中医药大学 管理学院, 北京 100029

摘要: 根据国家食品药品监督管理总局发布的2011—2014年《国家药品不良反应监测报告》中关于中药注射剂不良反应/事件的监测数据, 分析了中药注射剂发生药品不良反应/事件的现状, 并从患者个体因素、中药注射剂自身因素、临床使用因素等方面探讨了中药注射剂不良反应/事件的成因, 提出了建立优质中药材种植基地, 保障原料供应; 采用先进生产工艺, 规范操作规程; 加强基础研究, 完善质量标准; 辨证论治, 规范用法用量等措施, 以降低中药注射剂不良反应/事件发生率。

关键词: 中药注射剂; 不良反应; 不良事件; 成因

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)08-1046-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.032

Analysis on adverse reactions of traditional Chinese medicine injections from 2011 to 2014

SHANG Chun-cheng, GUO Dong-mei

College of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: According to "National Adverse Drug Reaction Monitoring Report" on traditional Chinese medicine injections adverse reactions/events monitoring data released by the China Food and Drug Administration from 2011 to 2014, the current situation of traditional Chinese medicine injections adverse drug reactions/events were analyzed. And the causes of traditional Chinese medicine injections adverse reactions/events were discussed from the individual patient factors, traditional Chinese medicine injection own factors, and clinical factors. And the establishment of high quality planting base to ensure supply of raw materials, using of advanced production technology and standard operating procedures, strengthening basic research and improving the quality standards, syndrome differentiation, regulating usage and dosage, and other measures were proposed to reduce the adverse reaction/event rates of traditional Chinese medicine injections.

Key words: traditional Chinese medicine injections; adverse drug reaction; adverse drug event; reasons

近年来, 国内出现了一系列的中药注射剂不良反应/事件^[1], 其安全性问题引起了社会的极大关注与讨论, 直接影响了中药注射剂品种的健康发展和临床应用。

中药注射剂是以传统中医药知识为基础, 以现代科学技术为手段, 从单味中药或复方中药中提取有效成分经过复杂工艺处理制备而成的无菌注射制剂。作为一种中药新剂型, 其具有疗效确切、作用迅速、生物利用度高、剂量准确等优势, 弥补了传统中药剂型在治疗急危重症时的缺陷, 在临床上得到了广泛的使用。根据《药品不良反应报告和监测

管理办法》第63条的规定, 药物不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应, 一般具有客观性和不可预测性。药品不良事件(ADE)则是指药物治疗过程中发生的任何不幸事件, 这种不幸事件不一定与药物存在因果关系。

1 中药注射剂不良反应/事件现状分析

以下将根据国家食品药品监督管理总局发布的2011—2014年《国家药品不良反应监测报告》中公布的数据, 进行统计分析, 以了解近年来我国中药注射剂不良反应/事件的现状。

收稿日期: 2015-04-21

作者简介: 尚春成, 男, 硕士研究生, 主要从事国家药物政策研究。E-mail: shangchuncheng2010@163.com

*通信作者 郭冬梅, 女, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事国家药物政策研究。E-mail: domayg@sina.com

1.1 药品不良反应/事件总体报告情况

根据国家食品药品监督管理总局公布的数据,药品不良反应/事件总体报告情况见表1。

从总体上看,2011—2014年,化学药品发生的不良反应/事件报告数量占药品不良反应报告总数的绝大部分,其次为中药和生物制品。

表1 药品不良反应/事件总体报告情况

Table 1 Overall reporting of adverse drug reactions/events

类别	2011年		2012年		2013年		2014年	
	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%
化学药品	72.39	84.89	97.92	81.60	107.07	81.30	107.83	81.20
中药	12.79	15.00	20.52	17.10	22.78	17.30	22.97	17.30
生物制品	0.09	0.11	1.56	1.30	1.84	1.40	1.99	1.50
总计	85.28	100.00	120.0	100.00	131.70	100.00	132.8	100.00

从动态发展趋势看,药品不良反应/事件报告数量在化学药品、中药、生物制品3个产品领域均呈上升趋势,这在某种程度上是因为国家药品不良反应监测体系的逐步完善,基层覆盖面持续扩大。其中化学药品不良反应/事件报告数占同期报告总数的比例尽管仍高达八成以上,但呈现出下降趋势,这反映了公众对化学药品临床安全用药意识的增强,也与近年来国家围绕相关化学药品滥用问题推行的临床医生规范用药政策有关;中药不良反应/事件报告比例呈现出增长态势,出现这种现象的原

因是复杂的,一方面是由于随着近年来国家大力扶持中医药事业发展,中药品种日益丰富,中药尤其是中成药在预防、治疗、保健、养生等领域的应用日趋广泛;另一方面也与中药认识上的误区(如中药无毒副作用),以及广泛使用的中成药特别是静脉注射的中药注射剂成分复杂,临床不合理使用等因素有关。

1.2 中药注射剂不良反应/事件报告情况

药品不良反应/事件具有一定的剂型差异,药品不良反应/事件剂型分布情况见表2。

表2 药品不良反应/事件剂型分布情况

Table 2 Dosage forms of adverse drug reactions / events distribution

剂型	2011年		2012年		2013年		2014年		
	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%	件数/万	构成比/%	
口服	全部药品	33.52	39.30	47.40	39.50	49.12	37.30	46.75	35.20
	中药	—	—	—	—	—	—	—	—
注射	全部药品	47.59	55.80	68.04	56.70	77.31	58.70	80.88	60.90
	中药	6.56	50.90	10.30	50.19	12.10	53.11	12.70	55.30
其他	全部药品	4.18	4.90	4.56	3.80	5.27	4.00	5.18	3.90
	中药	6.23	49.10	10.22	49.81	10.68	46.89	10.27	44.70

—: 无数据

—: no data

《国家药品不良反应监测年度报告》中统计时只针对全部药品的不良反应/事件进行了剂型区分,分别发布了口服、注射以及其他3类剂型的不良反应/事件数据;对于中药的不良反应/事件进行统计时只区分了注射剂和其他剂型两类,没有发布专门针对中药口服剂型的不良反应/事件数据,故表2中其他剂型中药不良反应/事件的数量和比例数据中包含了口服剂型。

从表2中可以看出,无论是对全部药品,还是针对中药,注射剂均是不良反应/事件发生概率较高的剂型,2011—2014年注射剂不良反应/事件报告数及占同期报告总数的比例均呈现逐年增长的态势,注射剂不良反应/事件例数和所占比例明显高于口服和其他剂型,对中药而言更是如此,2011—2014年,中药注射剂不良反应/事件例数占同期中药制剂不良反应/事件总数的比例一直保持在50%以上。

注射剂不良反应/事件发生率高的原因是多方面的。首先,注射制剂不经肠胃吸收,迅速进入血液循环,相对风险较高,发生不良反应/事件的可能性必然更大;此外,医疗机构管理相对规范,一直是我国药品不良反应/事件报告的最主要主体,根据国家食品药品监督管理局公布的统计数据,在所有报告来源中,来源于医疗机构的报告占80%左右,而注射给药多发生在医疗机构,注射剂的不良反应/事件的上报率自然比其他剂型高,并且同口服型、其他剂型中药相比,中药注射剂诱发不良反应/事件的比例较高,风险更大,除注射剂具有的一般因素

外,还同中药注射剂本身成分复杂、混合配伍、联合用药等因素有关。

1.3 中药注射剂严重不良反应/事件报告情况

抗感染药是化学药品中发生不良反应/事件和严重不良反应/事件问题较为突出的药品类别,所占比例也最高;在中药制剂中,中药注射剂也是极易诱发不良反应/事件和严重不良反应/事件的类别。以下将对两者严重不良反应/事件占各自总体不良反应/事件的比例进行对比,以期对中药注射剂的安全性做一个相对的评价,严重不良反应/事件报告情况见表3。

表3 药品严重不良反应/事件情况

Table 3 Drug serious adverse reactions / events conditions

类别	2011年		2012年		2013年		2014年	
	件数/万	占各类不良反应的构成比/%	件数/万	占各类不良反应的构成比/%	件数/万	占各类不良反应的构成比/%	件数/万	占各类不良反应的构成比/%
中药注射剂	0.403 4	2.47	0.55	5.3	0.677 6	5.6	0.850 9	6.7
抗感染药物	1.347 3	8.25	1.8	3.7	2	4.0	2.4	4.8
全部药品	14.576 9	17.09	24.0	20.0	29.1	22.1	34.1	25.7

从数量上看,同抗感染药相比,中药注射剂严重不良反应/事件占其不良反应/事件总数的比例明显偏高,其原因主要包括两个方面,一是剂型上抗感染药除注射制剂外,还包括发生严重不良反应/事件风险较低的口服和其他剂型;二是抗感染药多为成熟产品,成分明确,质量稳定,临床试验科学严密,相对于中药注射剂而言严重不良反应/事件发生率较低,安全性较好。

从比例变化的角度看,除个别年份(2011年)外,中药注射剂、抗感染药和全部药品(包括化学药品、中药、生物制品)严重不良反应/事件报告数占各自不良反应/事件总数的比例的变动趋势基本保持一致,均呈总体上升态势,这与国家药品不良反应监测体系日趋成熟,基层覆盖比例不断提高,严重不良反应/事件能够及时上报,统计数据较全面有关。

1.4 中药注射剂不良反应/事件品种情况

连续4年均进入中药注射剂严重不良反应/事件报告前10位的药品见表4。因《国家药品不良反应监测报告(2011年)》仅发布了中药注射剂严重不良反应/事件报告排名前3位的品种,后面7个品种的数据缺失,考虑到各年度进入严重不良反应/

表4 连续4年均进入中药注射剂严重不良反应/事件报告前10位的药品

Table 4 Top ten drugs involved in traditional Chinese medicine injections serious adverse reactions/ events reporting for four consecutive years

品种	排名			
	2011	2012	2013	2014
清开灵注射剂	1	1	1	1
双黄连注射剂	2	3	4	3
参麦注射剂	3	2	2	2
丹参注射液	—	5	3	7
血塞通注射剂	—	4	6	4
香丹注射剂	—	6	5	8
生脉注射剂	—	7	9	9

—: 无数据

—: no data

事件报告前10位的中药注射剂品种相对稳定,故在统计时主要采集了连续3年(2012—2014年)均进入严重不良反应/事件报告前10位的药品品种。

按中药注射剂具体品种统计,2012—2014年均进入中药注射剂严重不良反应/事件报告前10位的主要包括7个品种,分别为清开灵注射剂、参麦注

射剂、丹参注射剂、双黄连注射剂、香丹注射剂、血塞通注射剂、生脉注射剂。这些品种主要针对临床常见疾病，疗效确切，价格合理，使用方便，是临床诊治疾病不可或缺的药品，大都被纳入了国家基本药物目录，市场需求高，临床尤其是基层使用量大，严重不良反应/事件报告明显高于其他品种。

2 中药注射剂不良反应/事件特征分析

2.1 中药注射剂诱发不良反应/事件的风险仍较高

在各种中药剂型中，中药注射剂依然是最易诱发药品不良反应/事件的剂型。2011—2014年，中药注射剂不良反应/事件占同期中药制剂不良反应/事件的比例连续4年高居50%以上，并呈现出明显的逐年上升趋势。即使是与化学药品中最易发生不良反应/事件和严重不良反应/事件的抗感染药相比，使用中药注射剂后引发的严重不良反应/事件所占比例也明显偏高。中药注射剂的用药风险必须持续关注。

2.2 中药不良反应/事件占总体报告数的比例逐渐趋于稳定

2011—2014年，中药不良反应/事件占同期报告总数的比例虽仍呈上升趋势，但增长幅度逐步收窄，企稳迹象明显。除2011—2012年有较大增幅外，2012—2014年基本维持在17%左右，上升幅度微小，中药不良反应/事件占总体报告数的比例逐渐趋于稳定。这同药品不良反应监测体系日益成熟，不良反应报告及时全面，规范用药、安全用药问题日益受到社会重视，中药不合理用药行为得到一定程度治理有关。

2.3 中药注射剂双增长态势明显，安全用药形势依然严峻

近年来，尽管国家食品药品监督管理总局为了保障用药安全，积极推进中药注射剂的临床再评价工作，出台临床用药指导，规范临床用药行为，但中药注射剂的安全用药形势依然严峻。2011—2014年，中药注射剂不良反应/事件及严重不良反应/事件占同期中药不良反应/事件总数的比例均呈现上升趋势，双增长势头明显。同2011年相比，2014年不良反应/事件所占比例增长了4.4%，严重不良反应/事件所占比例增长了0.55%。

3 中药注射剂不良反应/事件成因分析

3.1 患者个体因素

临床治疗时，不同个体对同一药物的耐受度及敏感性等会产生不同的反应。中药注射剂使用范围覆盖的人群较广，不良反应/事件的发生率也就相应

提高了。根据2014年国家药品不良反应/事件监测报告，在不同年龄群体中，65岁以上的老人及14岁以下的儿童药品不良反应/事件所占比例均较高。

3.2 中药注射剂自身因素

第一，中药材质量不稳定。中药材质量尤其是有效成分的含量是影响中药注射剂质量的关键因素。但由于中药材特别是原生中药材供应日益紧缺，中药注射剂生产企业往往不能保证采购来源的唯一性。这就导致原料中药材所含有效成分具有较大差异，以此为原料的中药注射剂不同批次间的质量也必然会受到影响^[2-3]；第二，制备工艺落后。目前，我国中药注射剂主要采用提取有效部位、提取有效成分、水提醇沉法、水蒸气蒸馏法、醇提水沉法等较为落后的生产工艺^[4-5]，生产过程中某些关键环节往往取决于员工主观判断而非客观标准，造成不同厂家同一品种中药注射剂质量的不一致，这在一定程度上增加了引发药品不良反应的风险；第三，基础研究薄弱。中药注射剂上市前临床实验观察病例少，所做的动物实验和临床试验受限于动物种属、受试人群、病种等，很难预测大量的临床应用^[6]；同时中药注射剂大多是复方制剂，药品成分复杂，对药物化学成分的药效、作用机制、致敏性等给出准确的定性定量分析难度极高，这也增加了制定科学完善的质量控制标准的难度。

3.3 临床使用因素

第一，未遵循辩证施治的用药原则。中药注射剂仍属于中成药范畴，然而临床医师尤其是西医医师，在临床使用时常常是“以病选药”，直接将中药注射剂作为化学药品使用，而未充分考虑到中药注射剂药性有寒热温凉之分，临床使用时尚需“对症”治疗，方能有效；第二，用法用量不当。选用合理的用法用量是保障临床用药安全的重要因素。如果给药途径选择不当，往往会增加药品不良反应/事件发生的风险。如柴胡注射液和清开灵注射液安全给药途径为肌肉注射，但使用时如果选择静脉滴注，不良反应/事件发生率将明显增高；此外，中药注射剂的超剂量使用以及静脉滴注速度过快等不合理用药行为也易引起药品不良反应/事件的发生；第三，不合理的合并用药。中药注射剂用于治疗急危重症时，往往需要和其他药物配伍合用。但因中药注射剂成分复杂，与其他药物合用时，极易因药物成分间的相互作用发生化学反应，增加了发生不良反应/事件的风险。

4 讨论与建议

中药注射剂作为一种新型中药制剂,影响其安全性的原因是复杂的,既有患者个体因素,又有中药注射剂自身的因素,还有临床不当使用的因素。应当辩证看待中药注射剂的不良反应/事件问题,切实采取改进措施,提高中药注射剂的安全性及疗效。

首先,优质的中药材原料是生产质量稳定可靠的中药注射剂的最起码要求。中药注射剂生产企业要真正重视原料的采购供应工作,可以从中药材生产源头着手,通过实地调查,采集不同产区气候、土壤、水质等环境信息情报,择优选取若干具有种植优势的道地药材产区,确保优质中药材的稳定供应。

其次,中药注射剂生产企业要严格遵循《药品生产质量管理规范(GMP)》标准,确保中药注射剂各生产环节的规范化、标准化操作,加大人力、物力投入和科技攻关力度,深入钻研,大胆创新,提高自身技术储备,突破中药材提取、分离、精制等环节的技术瓶颈,通过不断改进现代工艺技术,采用先进的生产设备,实现转型升级和跨越式发展。

同时,国家相关管理部门应引导中药注射剂生产企业重视基础研究工作,充分挖掘自身的科研潜力,并有效利用外部科研力量,采用校企合作、院企合作等多种形式,提高自身基础研究的技术实力,不断完善中药注射剂的质量标准,争取对中药注射剂的有效成分和其他成分进行全面系统的分析,保证产品质量。

此外,中药注射剂在临床使用时,要坚持以中

医药基础理论为指导,坚持辨证论治的原则,明确中医药学中的“证”与西医学中的“病”的概念区别,综合考量患者的年龄、体质、发病特点、疾病转归、既往过敏史等因素,结合药物本身特性,严格遵循《中药注射剂临床使用基本原则》的基本要求,合理选用药品;严格按照药品说明书的规定选择合理的给药途径和用法用量,不得随意加大用药剂量,科学选择配置溶媒,严格控制药品配置浓度,尤其是对老人、儿童、妊娠及哺乳期妇女等特殊群体,更应严格遵循药品说明书的提示,坚持小剂量、低浓度、慢滴速的原则,并做好追踪观测,随时处理意外情况,以降低不良反应/事件发生的风险。

参考文献

- [1] 杨亚南,高卫真,柳钢,等.生脉注射液不良反应分析及原因探索[J].中草药,2014,45(9):1349-1352.
- [2] 谭子方,郭福,张万宝,等.中药注射剂的不良反应探讨及预防措施[J].中国医院药学杂志,2014,34(11):949-951.
- [3] 郭旭辉,张娜,李林森.中药注射剂不良反应原因分析及对策[J].药物评价研究,2012,35(3):216-219.
- [4] 王会容.浅析中药注射剂临床不良反应事件发生原因及对策[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(4):363-365.
- [5] 罗裕,黄娟萍,蔡延渠,等.中药注射剂不良反应的问题分析[J].中国医药指南,2014,12(3):161-163.
- [6] 潘木善.正确认识及合理使用中药注射剂[J].中国药房,2010,21(16):1524-1525.