中药注射剂不良反应原因分析及对策

郭旭辉, 张 娜, 李林森*

中央民族大学 中国少数民族传统医学国家民委-教育部重点实验室, 北京 100081

摘要: 通过回顾近年来中药注射剂不良反应的相关文献, 主要从药物自身因素、生产过程中存在的问题、临床应用中的问题等方面分析中药注射剂临床不良反应事件发生的原因, 提出严格规范药品质量的监控, 建立统一的质量标准; 坚持辨证用药, 注意药物的配伍; 控制用药剂型及剂量等方面减少中药注射剂不良反应。

关键词: 中药注射剂; 不良反应; 对策

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2012) 03 - 0216 - 04

Cause analysis on adverse reaction of Chinese materia medica injection and countermeasures

GUO Xu-hui, ZHANG Na, LI Lin-sen

State Nationalities Affairs Commission and Department of Educational Key Lab of Minority Traditional Medicine, MINZU

University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Through the review on the adverse drug reaction (ADR) relevant reports of Chinese materia medica injection (CMMI) in recent years, we found that the major factors led to the ADR are as follows: the herbs or medicines of themselves, the problems appeared during the production process, and the factors appeared in clinical application. Therefore, we put forward the following suggestions: Establishing a unified standard for the medicine quality and strengthen the monitoring of it; Insisting on the utilization of different medicines according to various syndrome, paying attention to the compatibility of the drugs during the clinical application, and choosing the proper dosage of the drug and dosage form. Various links should be standardized in clinical application of CMMI so as to achieve the aim of clinical treatment.

Key words: Chinese materia medica injection (CMMI); adverse drug reaction (ADR); countermeasures

近年来随着中药注射剂产品种类越来越多, 使用的范围也越来越广, 使用频率越来越高, 中药注射剂已成为我国中医药事业走向现代化的一个标志性成果。但随着大范围的广泛使用, 中药注射剂不良反应事件发生率也逐渐上升。如何在充分发挥其疗效的前提下, 尽量减少不良反应事件的发生, 已成为中药现代化亟待解决的关键性问题之一, 本文就此进行相关文献综述, 并提出相应的解决对策, 以期对中药注射剂的规范化应用提供科学依据。

1 中药注射剂

中药注射剂指以中医理论为指导采用现代药剂学技术和方法, 从中药、天然药物的单方或复方中

提取有效物质制成的溶液、混悬液或临用前配成溶液的灭菌粉末, 可供注入人体内。其种类包括肌内、穴位、静脉注射和静脉滴注使用的灭菌制剂, 以及供临床用前配置的无菌粉末或浓溶液^[1-2]。根据中药注射剂的功能, 将其区分为清热类、补益类、活血类、抗肿瘤类、祛风类等^[3]。

中药注射剂始于 20 世纪 50 年代, 是基于长期临床验证的传统中药的一个创新型, 是中国特有的药品。中药注射剂作为一种现代中药新剂型, 具有起效迅速、疗效确切、作用可靠、剂量更准确、生物利用度高、可使某些药物发挥定向或定位给药的优点等^[4]。在临床上, 尤其是在抢救危急重症病

收稿日期: 2012-03-09

基金项目: 教育部“长江学者和创新团队发展计划”资助 (IRT0871); 中央高校基本科研业务费专项资金 (1112KYQN43)

作者简介: 郭旭辉 (1987—), 女, 河南漯河人, 在读硕士, 研究方向为民族医学理论研究。E-mail: guoxuhui1987@163.com

*通讯作者 李林森 (1977—), 男 (彝族), 云南石林人, 讲师, 硕士生导师, 主要研究方向为彝族医学理论研究。

Tel: (010)68533254-846 E-mail: lilinsen_112@163.com

例的过程中,发挥着其他中药剂型难以代替的独特作用,而且具有中医药辨证论治的优势。

2 中药注射剂的不良反应

2.1 定义

中药注射剂导致的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)^[5],根据世界卫生组织国际药物监测合作中心的定义,是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应,一般是不可预测性的。中药注射剂引起的不良事件(adverse even, AE)是临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件,不一定与所用药物有因果关系^[6]。

2.2 不良反应表现

研究发现中药注射剂在临床用药中引起不良反应的时间最快为用药后 20 s,最慢为停药后 3 周。临床用药中药注射剂不良反应常涉及多系统、多器官。在临床使用时中药注射剂的不良反应主要有以下几个方面^[7]:

心血管系统损害,如心律不齐、心动过缓、心功能衰竭、休克、血压恶性变化、冠状动脉粥样硬化、静脉炎、房室传导阻滞、心绞痛等症状。

血液系统损害,如白细胞减少、紫癜、再生障碍性贫血、弥漫性血管内凝血、粒细胞减少、多脏器出血等症状。

呼吸系统损害,如哮喘、呼吸抑制、急性肺水肿等症状。

消化系统损害,如肝功能异常、消化道出血、腹泻、呕吐。

皮肤黏膜损害,如皮疹、疮型表皮、松懈型药疹、口腔溃疡。

神经系统损害,如头痛、幻觉、锥体外系反应、末梢神经炎、抽搐、肌肉震颤、剥脱性皮炎、球结膜出血。

中药注射剂的药物不良反应有以下特点:药物不良反应的多发性、普遍性和不可预知性,药物不良反应表现的多样性,不良反应药物种类的不确定性以及药物不同批次之间的差异性^[8]。

3 中药注射剂造成不良反应的常见原因

3.1 药物方面因素

3.1.1 药材因素 中药注射剂的制备原料常常是市场采购而来,由于受药物产地、采收季节、采收过程、炮制加工工艺等因素的影响,其化学成分差异较大,在生产使用时易造成不同批次之间药物质量

的差异性,最终影响中药注射剂内在质量的稳定性^[9]。并且中药注射剂是从植物药、动物药和矿物药中提取有效成分制成,含蛋白质、鞣质、树脂、淀粉等多种物质,成分非常复杂,因此出现药物不良反应的可能性也较高^[10]。

3.1.2 药物质量标准不完善 资料显示,当前我国的药物质量标准还存在较大的缺陷,中药注射剂质量标准不完善。如药物有效成分不明确,很多药物在制备时使用的标准较为落后。另外,现有的《中国药典》质量控制标准及新药申报时往往是以一个或几个有效成分为控制标准,而中药注射剂成分复杂,任何一个单一的成分都很难准确、全面地评价中药质量。进而对中药注射剂的质量进行评价时标准更加难以界定^[11]。

3.1.3 制备工艺落后 对中药注射剂制备工艺的调查研究发现,我国目前中药注射剂的制备工艺主要有以下几种:提取有效部位、提取有效成分、水提醇沉、水蒸气蒸馏法、醇提水沉等。但在实际操作中大部分药品的制备多数采用的都是水提醇沉法。制备工艺较简单粗放,并且无统一的质量标准,药物产品批次之间的稳定性差,这在某种程度上又加大了不良反应的发生可能性^[6]。

3.1.4 药品储藏 由于中药注射剂成分复杂,提取工艺水平有限,造成某些中药注射剂性质不稳定,在贮藏过程中会产生混浊、甚至沉淀的现象。医护人员在取药用时,若不注意观察,直接给患者输入,极易引起不良反应事件的发生^[12]。

3.2 患者体质因素

中药注射剂在临床应用时,医护人员有时会忽略患者年龄、体质等自身因素的影响。调查显示,由于个体差异,如患者年老体弱、心肺功能差、抵抗力差等,药物不良反应的发生率更高,且往往较严重。并且有其他过敏病史的患者,药物过敏的发生率比无其他过敏史者高 4~10 倍,因此医师在用药时一定要仔细询问,慎重使用^[13]。

3.3 医护用药方面的原因

3.3.1 未辨证施治 中医治病讲究辨证论治,采用现代制剂方法研制的中药注射剂在用药时仍保留了传统中药的特性。因此,在临床用药中也应遵循这一原则。然而,在临床应用中很多医生往往忽略或抛弃该原则,在使用时将中药西药化使用,即将中药的功能主治生搬硬套在西医的疾病诊断和症状表现上,这种严重违背中医辨证原则的用药在很大程

度上增加了不良反应发生的概率^[14]。

3.3.2 配伍不当 中药注射剂应用广泛,经常和其他药物合并使用,而多种药物合并用药往往会因药物间发生反应而使中药注射剂不良反应发生率增高。而在当前的临床运用中,中药与中药、中药与西药的配伍还处于无章可循状态,很多都只是简单地搭配使用。配伍不当不仅可能导致药效降低,严重者甚至会引发药物不良反应事件^[7]。例如,在实际应用中,某些中药注射剂与其他药物配伍可产生浑浊、沉淀、变色等现象,导致化学成分、pH值的变化,从而引发机体的不良反应事件^[14]。

3.3.3 用药途径或用量不当 用药途径使用不当也是造成不良反应发生的重要原因之一。如柴胡注射液本应为肌肉注射药品,而在使用时有些人未能注意给药途径,盲目认为注射液均可静脉给药,以致造成不良反应事件的发生。此外,中药注射剂不良反应的发生与血液中的药物浓度密切相关,并且与药物在使用时的稀释度相关,药物的浓度越高,不良反应越重。因此剂量过大、药物配比浓度过高也会造成不良反应的发生^[15]。

4 解决措施及建议

4.1 加强药品质量的监控,建立统一的质量标准

首先,中药注射剂的生产应严格按照《中药材质量管理规范》和《药品生产质量管理规范》标准生产中药注射剂,保证药品质量。其次,改变原来以主要药物成分含量作为质量控制标准的办法,对中药注射剂产品的稳定性、均一性做出准确的说明,严格实施中药注射剂指纹图谱标准管理,以保证中药注射剂的质量。再者,加强对药材提取、分离、纯化、制剂的全程控制。严格遵守《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》和《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》中的相关规定,并积极引入超滤、冷冻干燥等新技术,提高中药注射剂质量^[16]。

4.2 加强用药前的检查工作

首先,在用药前要充分考虑患者的年龄、体质、身体状况等各种因素。对于年老体弱,心、肺、肝、肾功能差,多脏器功能障碍和长期服药的慢性病等患者,用药时应谨慎^[17]。其次,医师用药前应仔细询问过敏史,包括药物过敏史、食物过敏史、过敏性疾病史等,对过敏性体质的患者应慎用或不用。再者,在使用前对中药注射剂进行质量检查,注意观察注射液色泽及有无沉淀,要严格避免使用那些存在澄明度问题的注射剂。此外,在使用时应高

度警惕可能发生的不良反应,培养医护人员的危机意识,并做好积极应对措施,一旦出现不良反应事件即刻停药并采取有效措施防止病情的恶化,以防严重后果的发生^[1]。

4.3 坚持辨证用药,注意药物的配伍

中医治病讲究辨证施治,中药注射剂是中药应用的一种特殊的剂型,因此所有中药注射剂应该在中医药理论指导下,结合药物本身的功效主治使用。严格区分中医学病证与西医学适应证概念的区别,有效减少不良反应的发生。药物配伍禁忌是影响药物安全性的重要因素。中药注射剂成分复杂,其中某些成分容易受酸碱度变化的影响出现溶解度下降或产生聚合物出现沉淀,导致中药注射剂中的主要成分含量降低,影响疗效,甚至可能由于与其他药物配伍时相互间发生反应产生有害物质,造成不良反应的发生,因此在临床应用中应注意配伍禁忌,尽量避免合并用药^[7]。

4.4 控制用药剂型及用量

中药注射剂不良反应的发生,有时还与给药速度有关。在临床用药过程中根据不同药物控制滴注速度,若护士在实施输液时将滴速调得过快,单位时间内药物进入患者体内量过多,也会增加不良反应发生的可能性。临床医护人员必须严格按照说明书的剂量使用,切勿超剂量使用,尤其对儿童、老年患者,应从小剂量、低浓度、慢速滴注开始,以防不良反应的发生^[18]。在中药制剂引起的不良反应中,以注射剂位居榜首。在中药注射剂中,静脉注射给药引起的不良事件又远远超过肌肉注射的不良反应,因此,一定要坚持中药注射剂临床使用基本原则,严格按照药品说明书执行,不能擅自改变注射剂的用药方式。

4.5 注重用药后的追踪工作,加强用药监护

首次用药,应密切观察患者的反应,尤其在用药的30 min内,应加强巡视,密切观察,一旦发现可疑现象应立即停药,并及时给予抢救治疗,以免造成不良后果^[18]。此外,应建立完善的监测体系。为了保证患者用药的安全性,充分发挥中药注射剂疗效,应从药物组成、安全性、有效性、药物经济学、质量标准、中西药联合应用等方面加强对中药注射剂安全性的监测、评价和研究,对中药注射剂进行上市后的再评价,建立健全药物不良反应监测报告制度,切实做好中药注射剂的不良反应监测工作^[19]。

4.6 加强医护人员的用药护理意识,建立药物不良反应的监测系统

首先,作为护理人员应掌握常用药物的作用、不良反应以及发生不良反应的紧急处理。尤其是在使用一些新药时,应认真阅读药品说明书,学习相关知识,做好解释说明等工作,并严密观察用药后的反应并记录。此外,应由药剂人员、临床科室的医护人员共同组成药物不良反应监测系统。在用药过程中,医护人员对药物的不良反应、配伍反应及时向药剂科汇报,药剂科不断总结,以通报的形式及时下发给各个医院的临床科室,以避免类似事件的发生。

5 展望

虽然中药注射剂在临床运用中出现了诸多的不良反应事件,究其原因十分复杂。既有临床应用不规范等的主观因素,也有药物自身缺陷等的客观因素,同时还有药物生产工艺的影响。但是,应该用科学的态度来认真对待中药注射剂的不良反应与药品的质量问题,才能更好地推动中药注射剂的发展。相信随着社会的发展、科技的进步,以及药物使用的规范化,中药注射剂的安全性问题在不久的将来肯定会得到解决。

参考文献

- [1] 王红丽,刘涛. 中药注射剂不良反应成因及合理应用 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(10): 47-50.
- [2] 李静,郑新元,唐元泰. 关于中药注射剂安全性问题的探讨 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1578-1579.
- [3] 曾聪彦,梅全喜. 中药注射剂不良反应与应对 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [4] 代亚军. 浅析中药注射剂不良反应发生原因及防治 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(5): 468-469.

- [5] 卞兆祥,商洪才,吴泰相,等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 116-121.
- [6] 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.
- [7] 罗运兴,张云富. 探析中药注射剂不良反应发生的特点、原因及其预防措施 [J]. 甘肃中医, 2010, 23(7): 67-69.
- [8] 李树华. 浅谈中药注射剂的不良反应与应用原则 [J]. 泰山卫生, 2009, 33: 19.
- [9] 张娜,朱文涛,等. 中药注射剂不良反应成因研究方法分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1820-1822.
- [10] 孙绍春. 中药注射剂不良反应的成因 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(3B): 20.
- [11] 刘慧英,刘田旺. 中药注射剂的不良反应及其应对 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(9): 817-818.
- [12] 贾海侠. 浅析中药注射剂不良反应的发生原因 [J]. 赤峰学院学报, 2011, 27(2): 88-89.
- [13] 杨海民. 中药注射剂不良反应的相关性分析 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(2): 183-184.
- [14] 安英子,崔明花. 探讨中药注射剂的特点、不良反应原因及其预防 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 176-177.
- [15] 张琨,于忠浩,孙莉君,等. 中药注射剂不良反应的临床表现及原因分析 [J]. 中国民族民间医药, 2010, (15): 15.
- [16] 杨剑柯. 浅析中药注射剂之不良反应 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(7): 534.
- [17] 王柏婧. 中药注射剂不良反应的因素及预防策略 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(2): 219-220.
- [18] 郑密芹,王崇琴,郭芝侠,等. 中药注射剂不良反应的发生原因与预防 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(4): 370.
- [19] 李伟雄,陈惠群. 中药注射剂不良反应的因素及预防 [J]. 临床医学工程, 2011, 18(1): 102-103.