

·中药不良反应·

310 例双黄连注射剂不良反应分析

宫涛,刘洋,张伯礼

关键词 双黄连注射剂;不良反应;分析

中图分类号:R285.1 文献标识码:A 文章编号:1005-7145(2003)01-0049-02

双黄连注射剂包括粉针剂和注射液,是由金银花、黄芩、连翘提取物制成的纯中药制剂(主要含绿原酸、连翘酚、连翘苷、黄酮苷、黄芩苷等),因其清热解毒,具有广谱抗菌作用及较强的抗呼吸道合胞病毒及抗流感病毒作用而为临床常用。特别是 1992 年 12 月被国家中医药管理局指定为全国中医医院急诊科(室)首批急诊必备中成药以来,其临床应用日益广泛,但不良反应(ADR)报道也日趋增多,有些反应比较严重,甚则出现死亡病例报告。为了探究双黄连不良反应规律,更深入地认识中药的安全性,做好中药不良反应监察工作,本文通过文献检索,对 310 例双黄连不良反应进行分析如下。

1 资料来源

国内公开发行的有关报告双黄连制剂不良反应的医学、药学期刊及医学院校报共 38 种期刊,文献共计 96 篇,病例共计 310 例。

2 调查结果

统计中,除极个别将双黄连粉针制成溶液滴眼外,其余均静脉给药,均以 60 mg/(kg·d)的剂量加入 5%~10%葡萄糖 250~500 mL,或 0.9%氯化钠 250~500 mL 中静脉滴注。310 例中有 285 例单一采用双黄连注射液静脉滴注,25 例配伍抗生素类。为确定双黄连注射液过敏反应,均排除青霉素等抗生素类过敏。

2.1 引起 ADR 的剂型及厂家 见表 1。

表 1 引起 ADR 的剂型及厂家

厂 家	粉针剂	注射剂	合计(例数)
哈尔滨中药二厂	190	2	192
哈尔滨中药三厂	1	1	2
哈尔滨制药二厂	4		4
哈尔滨制药三厂	12	9	21
黑龙江完达山制药厂		1	1
黑龙江一面坡制药厂	3(1 例冻干粉剂)		3
黑龙江宝岛制药有限公司		1	1
不详	81	5	86
合计(例数)	291	19	310

产品涉及 7 个厂家,310 例不良反应中,291 例使用粉针

剂(占 94%),仅 19 例使用注射剂。

2.2 ADR 的性别与年龄分布 见表 2。

表 2 ADR 的性别与年龄分布

性别	年 龄 (岁)						合计(%)
	<3	3~5	15~50	50~60	>60	不详	
男	13	49	22	7	3	28	122(39.4)
女	12	35	21	7	5	29	109(35.2)
合计(%)	25	84	43	14	8	57	231(74.6)

注 79 例患者性别不详。

表 2 说明双黄连不良反应发生率在各年龄组段均有分布,无年龄选择性,男女比例无显著差异,表明双黄连不良反应无性别选择性。

2.3 ADR 出现时间分布 见表 3。

表 3 ADR 出现时间分布

	时 间					合计
	<5 min	5~30 min	30~5 h	5~24 h	24 h 以上	
使用前	31	141	73	0	0	245
使用后	0	6	2	14	36	58
合计	31	147	75	14	36	303

注 7 例 ADR 出现时间不详。

双黄连不良反应多发生在首次用药中(占 81%),其中 50%发生于首次用药后 5~30 min 内,2 次用药时出现 ADR 的 24 例,数次用药出现 ADR 仅 12 例。表明双黄连引起的不良反应以即刻为主。

2.4 ADR 类型分布 见表 4、图 1。

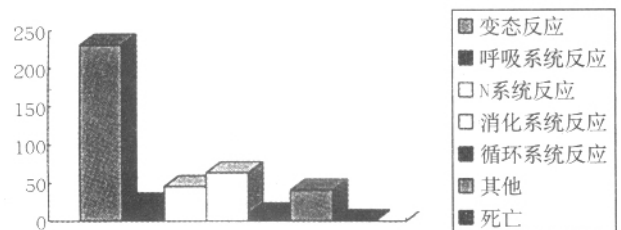


图 1 双黄连不良反应特征图

3 不良反应的临床表现

3.1 变态反应 双黄连注射液引起变态反应相对集中(占 75%),均表现为典型的 I 型变态反应,具有突发突止的特点。其中皮疹最为常见,占变态反应的 73%。患者往往用药后 5~

作者单位 300193 天津中医学院

作者简介 宫涛(1968-),女,硕士研究生,讲师,主要从事心脑血管病的临床及实验研究。

表 4 ADR 类型分布

ADR 类型	例次	ADR 类型	例次
变态反应	231	神经系统反应	231
皮疹	168	口舌麻木	3
皮肤潮红	6	皮肤感觉异常	13
皮肤瘙痒	2	头晕	11
剥脱性皮炎	2	烦躁不安	12
注射局部皮肤肿痛	1	神志不清	1
急性过敏反应	27	全身肌肉酸痛	2
血管神经性水肿	2	四肢抽搐	1
眼球结膜充血水肿	2	剧烈头痛	3
过敏性紫癜	3	汗出	1
过敏性休克	18	循环系统反应	10
消化系统反应	64	心律失常	1
腹泻	16	房颤	4
恶心呕吐、胃部不适	42	心慌	5
腹泻	5	其他	41
肠痉挛	1	肉眼血尿	1
呼吸系统反应	23	静脉炎	16
胸闷、呼吸困难	18	发热	22
哮喘	4	呼吸心脏骤停	1
喷嚏不止	1	寒战	1
		死亡	1

注 310 例不良反应者,发生不良反应例次为 416 次,其中死亡 1 例。

60 min 内从输液部位开始发痒,很快遍及全身,出现高出表皮、大小不等的丘疹或红斑,按之褪色、奇痒,大多经对症处理或停药后,在数小时内恢复正常。少数严重的病人出现剥脱性皮炎 1 例)、过敏性紫癜 1 例),对皮肤损伤较大,需治疗 5~7 d 后才能恢复。

过敏性休克发生 18 例,占整个 ADR 的 6%,大部分在用药 5 min 后发生,少数在用药后 2~3 min 出现或 30 min 后出现。一般先出现局部发红、瘙痒、皮疹,继而出现心慌、胸闷、心率加快、呼吸困难、口唇紫绀、面色苍白、烦躁不安、血压下降等休克症状,其来势凶猛与青霉素相似。调查中发现双黄连引起的过敏性休克更容易侵害机能发育不全的儿童和体弱的老人。首次使用产生过敏者占绝大多数。

3.2 消化系统反应 消化系统反应占不良反应 21%,表现为恶心呕吐、胃部不适、肠痉挛、腹痛或腹泻,多发生于首次用药 15~30 min,停药即可恢复,少数需对症处理。

3.3 呼吸系统反应 呼吸系统反应占不良反应的 7%,多表现为胸闷、呼吸困难、咳嗽、哮喘,双黄连注射液可加重或诱发已存在的哮喘,所以对于呼吸系统疾患尤其是有哮喘病史者应当避免使用,防止诱发原疾病。

另外神经系统反应占不良反应的 15%,以皮肤感觉异常及神志症状为主。循环系统反应 10 例,主要表现为心慌、心律不齐等,临床对症治疗即可。其他不良反应如肉眼血尿、静脉炎、寒战等报告例数较少,均为一过性反应,停药即可恢复。

4 ADR 产生的可能原因

4.1 药物自身因素 双黄连注射剂为复方中药制剂,虽只有 3 味药组成,但每味药都含有多种成分,已知和未知的成分复杂。其原料药金银花中含的有效成分绿原酸有致敏原性,口服通过消化道“分解”、“消化”、“排泄”的过程,可被转化为无敏活性物质,而不发生变态反应,经注射直接进入血液系统,就可能产生口服所没有的不良反应。

金银花、连翘中含有皂苷,剂量过大或浓度过高,可对呼吸中枢产生不良影响。有报道服用小剂量黄芩即可引起大疱样药疹,临床亦可见肌注 150 mg 有低热、周身致痛的反应。经

制剂检测认为,双黄连不良反应与黄芩中的汉黄芩苷有关,只有除尽汉黄芩苷的批号样品才无不良反应,因此建议生产双黄连注射剂的生产厂家应增加汉黄芩苷的检测项。

双黄连粉针静脉输液对血管的刺激性可能是由于药物大颗粒和未除尽的杂质连续刺激血管所致。

4.2 内在质控不严 中药注射剂是中药制剂的新剂型。药物随剂型的改变,其理化性质以及药物毒性也可能随之改变,许多药物在传统使用中无过敏现象,而在改成针剂后出现了致过敏的报道。主要原因是剂型的改变缺乏科学依据,特别是缺乏科学与有效的内在质量控制手段,制剂的纯度、澄清度等较差,所以不良反正的发生及严重程度往往高于传统剂型。

4.3 缺乏辨证思想 双黄连由金银花、黄芩、连翘组成,此 3 味皆寒凉之品,适用于温病发热、湿热下利等热证,而风寒感冒、脾虚泄泻等虚寒证忌用。因而临床运用时要有中医的辨证观念,不仅辨病,更要辨证,不加辨证地滥用用于临床亦是引起双黄连不良反应的可能原因之一。

4.4 给药用量不当 部分过敏反应尚与用药剂量超过 60 mg/(kg·d)、液体浓度大于 1%、补液速度较快 (40 滴/min 以上)有关,一般通过调整剂量、补液浓度和速度,可缓解不良反应。

4.5 溶媒选择欠妥 统计中发现 310 例 ADR 中,只有 40 例是以生理盐水做溶媒,大多以葡萄糖注射液做溶媒,可见溶媒选择不妥亦是 ADR 可能原因之一。部颁标准规定双黄连粉针剂 pH 值为 5.0~7.0,而葡萄糖注射液 pH 值为 3.2~5.5,黄芩苷和绿原酸在葡萄糖注射液中溶解度下降,易形成药物性微粒,引发 ADR,而 0.9%氯化钠注射液 pH 值接近 7.0,黄芩苷和绿原酸易溶,不易形成药物性微粒。

5 降低不良反应的措施

1) 用药前应详细询问过敏史,有过敏史或过敏体质者慎用。临床应用时建议做双黄连的静脉过敏试验或斑贴试验。

2) 严格按照规定的溶媒溶解,最好使用等渗液(如 PVC 袋装生理盐水)作为溶媒,配制溶液要充分溶解,要掌握药物的配伍,尽量单独加入溶媒中静脉滴注。

3) 严格按推荐的 60 mg/(kg·d) 剂量使用,避免超剂量,不超过 1.0% (g/mL)。临床上从小剂量、低浓度、慢滴速开始用药,待机体“适应”之后,再逐步增剂量(滴速),以防不测。成人滴速宜在 40~60 滴/min,小儿为 20~40 滴/min。

4) 应用中尤其首次用药时应密切观察患者,一旦出现瘙痒、颜面充血、水肿或皮疹,特别出现呼吸困难、心悸、胸闷、哮喘或呛咳等症状时,立即停药并及时给予脱敏治疗。

5) 有必要对双黄连进行系统的药理学及药效毒理学研究,完善制剂的技术、设备、条件,以彻底避免其过敏等副反应的发生。

6 结语

21 世纪可以说是中医、中药的世纪。中药现代化同时也意味着规范化的管理(GMP、GLP、GCP、GSP)和高素质的用药者(医师、药师、护士与病人)。中药剂型的改革促进了中医药的发展,提高了药物的疗效,但中药西制做成针剂常有 ADR 增多增剧的问题,不仅涉及产品质量也涉及有效单体与药材本身的区别,本文有关过敏性休克的严重反应是中药针剂所致。所以提高中药制剂的研究水平,使中药制剂达到安全、有效、可靠、稳定的要求,同时重视不良反应的监察,是减少中药不良反应的有效途径。

收稿日期 2003-02-10)