

646例牛黄解毒制剂不良反应分析

黄倩倩 孙骏 甘戈 李明

(江苏省药品不良反应监测中心 南京 210002)

摘要 目的:探究牛黄解毒制剂引起不良反应(ADR)的特点,为安全用药提供参考。**方法:**对2004~2017年江苏省内上报的646例牛黄解毒制剂ADR报告中的患者年龄、性别、原患疾病、给药方法及剂量、合并用药、ADR发生时间、临床表现等方面进行统计分析。**结果:**646例ADR报告中关联性评价结果为肯定、很可能及可能的报告数分别为122例,157例,367例;新的ADR 417例;严重的ADR 7例。646例ADR中男性略多于女性,原患疾病以呼吸系统和消化系统疾病为主。牛黄解毒制剂均为口服或含服给药,剂量基本符合说明书规定,合并用药最多的为抗感染药。ADR累及器官-系统以胃肠系统损害最为常见,占60.42%,其次为皮肤及其附件损害。**结论:**重视牛黄解毒制剂引起的不良反应,完善药品说明书,确保用药安全。

关键词 牛黄解毒制剂;药品不良反应;报告;安全用药

中图分类号:R286 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)09-0591-04

Analysis of 646 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Niu Huang Jie Du Preparation

Huang Qianqian, Sun Jun, Gan Ge, Li Ming

Center for ADR monitoring of Jiangsu, Nanjing 210002, China

ABSTRACT Objective: To investigate the characteristics of adverse reactions (ADR) induced by Niu Huang Jie Du preparation, so as to provide a reference for rational use of drugs. **Methods:** A total of 646 ADR cases of Niu Huang Jie Du preparation in Jiangsu Province during 2004-2017 were collected and analyzed on age, gender, disease, method of medication and dosage, drug combination, times of ADR, clinical manifestations etc. **Results:** The results of the relevance evaluation in the ADR reports were 122 cases confirmed, 157 cases probable, 367 cases possible respectively. There were 417 new ADR and 7 severe ADR. The male cases were slightly more than the females. The primary diseases were respiratory and digestive disease. Niu Huang Jie Du preparation were oral administration, the dosage basically conforms to the specification. The most commonly used combination drugs were anti-infective drugs. System organ classes (SOCs) mainly involved in adverse reactions were gastrointestinal disorders, which accounted for 60.42%, lesions of skin and its appendages followed. **Conclusion:** The adverse reactions caused by Niu Huang Jie Du preparation should be paid attention, and the package inserts should be improved to ensure the safe usage.

KEY WORDS Niu Huang Jie Du preparation; Adverse drug reaction; Reports; Safe medication

牛黄解毒制剂包括牛黄解毒片(胶囊、丸),是由人工牛黄、雄黄、石膏、大黄、黄芩、桔梗、冰片和甘草8味药按一定工艺制成的清热解毒中成药^[1],临床常用于火热毒邪炽盛于内、口舌生疮、咽喉、牙龈肿痛、目赤肿痛等^[2]。随着该药在临床的广泛应用,其不良反应(ADR)报道也逐渐增多。本研究对2004~2017年江苏省药品不良反应监测中心数据库中收集到的牛黄解毒制剂相关ADR报告进行分析评价,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

江苏省药品不良反应监测中心2004~2017年

收到的ADR病例报告,均由ADR上报人员和单位,依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]中关联性评价标准进行关联性评价,从中筛选出评价结果为肯定、很可能及可能的牛黄解毒制剂ADR报告。

1.2 分析方法

统计牛黄解毒制剂ADR报告中患者的年龄与性别分布、原发疾病和过敏史,牛黄解毒制剂剂量与给药方法、合并用药情况,ADR分类、发生时间、累及器官-系统与临床表现、转归等,并汇总分析。其中ADR分类为上报人员和单位参照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]中新的、严重的ADR的定义进行分类。

2 结果

2.1 牛黄解毒制剂 ADR 类型

共收集到牛黄解毒制剂相关 ADR 报告 646 例, 关联性评价结果为肯定、很可能及可能的报告数分别为 122 例, 157 例, 367 例。

646 例 ADR 中, 新的 ADR 417 例, 占比 64.55%; 严重的 ADR 7 例, 其中 2 例表现为全身性红色斑丘疹伴瘙痒, 以“药物性皮炎”收治入院, 给予抗过敏治疗后好转; 2 例表现为腹痛腹泻, 给予治疗后好转; 1 例表现为全身瘙痒难耐伴燥热, 给予抗过敏治疗后好转; 1 例表现为肾功能损害, 肌酐、尿素氮、尿酸均升高, 住院治疗两周后好转; 1 例为过敏性休克表现为呼吸困难、血压下降等症状, 给予抗过敏治疗后好转。

2.2 ADR 患者性别年龄分布

646 例患者中, 男 347 例 (53.72%), 女 299 例 (46.28%); 年龄最小 1 岁, 最大 84 岁, 患者年龄及性别分布见表 1。

表 1 646 例牛黄解毒制剂 ADR 患者年龄、性别分布

年龄段 (岁)	男		女		合计	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
0~10	5	1.44	2	0.67	7	1.08
11~20	9	2.59	9	3.01	18	2.79
21~30	74	21.33	80	26.76	154	23.84
31~40	92	26.51	97	32.44	189	29.26
41~50	77	22.19	58	19.40	135	20.90
51~60	52	14.99	33	11.04	85	13.16
61~70	27	7.78	16	5.35	43	6.66
71~80	5	1.44	3	1.00	8	1.24
>80	3	0.86	1	0.33	4	0.62
不详	3	0.86	0	0.00	3	0.46
合计	347	100.00	299	100.00	646	100.00

2.3 ADR 患者的原患疾病及过敏史

646 例 ADR 患者中, 原患疾病以呼吸系统和消化系统为主, 分别为 330 例次和 323 例次, 呼吸系统疾病中以咽喉类为主, 主要为咽喉痛、咽炎等, 占比为 87.84%, 消化系统疾病中以口腔类为主, 主要为牙龈肿痛、口腔溃疡等, 占比为 92.26%。646 例病例中, 仅有 2 例患者报告既往过敏史, 但没有详细描述过敏信息。

2.4 牛黄解毒制剂给药方法和剂量

646 例牛黄解毒制剂 ADR 病例中, 645 例为口服给药, 1 例为含服给药, 3 例病例超出说明书给药剂量 (2 例给药剂量为最大剂量的 1.5 倍, 1 例给药剂量为最大剂量的 2 倍), 其他病例给药剂量均符合说明书规定。

2.5 ADR 报告中合并用药情况

646 例 ADR 中, 存在 42 例次合并用药, 其中联

用中药 10 例次, 化学药 32 例次, 化学药中联用最多的是抗感染药。见表 2。

表 2 646 例牛黄解毒制剂 ADR 合并用药情况

联合用药类型	分类	具体品种 (例次)
化学药 (n=32)	抗感染药 (n=26)	阿莫西林 (9), 罗红霉素 (6), 头孢克肟 (4), 头孢拉定 (1), 吉他霉素 (1), 环丙沙星 (1), 阿奇霉素 (1), 奥硝唑 (1), 甲硝唑 (1), 西地碘 (1)
	其他 (n=6)	维生素 B ₂ (3), 阿司匹林 (1), 布洛芬 (1), 卡托普利 (1)
中药 (n=10)		西瓜霜润喉片 (2), VC 银翘片 (1), 复方金银花颗粒 (1), 感冒清胶囊 (1), 清火栀麦片 (1), 双花草珊瑚片 (1), 新黄片 (1), 止咳枇杷颗粒 (1), 肿痛安胶囊 (1)

2.6 ADR 发生时间

646 例 ADR 中, 发生时间最短的为用药 1 d 内, 占比 47.06%, 其次为用药 2 d 内, 占比 33.44%, ADR 发生时间最长的为用药 10 个月。具体分布见表 3。

表 3 646 例牛黄解毒制剂 ADR 发生时间分布

ADR 发生时间	例数	构成比 (%)	ADR 发生时间	例数	构成比 (%)
≤1d	304	47.06	≤2 周	7	1.08
≤2d	216	33.44	≤3 周	3	0.46
≤3d	77	11.92	≤5 周	2	0.31
≤1 周	34	5.26	>5 周	3	0.46
合计	646	100.00			

2.7 ADR 累及器官-系统

646 例牛黄解毒制剂 ADR 中, 消化系统损害构成比最高, 其次为皮肤及其附件损害。见表 4。

2.8 ADR 处理与转归

646 例 ADR 病例中, 停药或减少药物剂量后 ADR 减轻或消失 602 例, 未停药减药 10 例, 处理不详 34 例。646 例中痊愈 328 例 (50.78%), 好转 312 例 (48.30%), 有后遗症 1 例, 不详 5 例。

3 讨论

3.1 ADR 报告类型及性别与年龄

按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(81 号令)^[3] 新的 ADR 的定义, 该类品种现有说明书中不良反应项为“尚不明确”, 因此 646 例病例应全部判断为新的不良反应, 实际报告中只有 417 例报告为新的 ADR, 考虑为上报人员误判。646 例中男性略多于女性, 与文献报道一致^[4]。从年龄分布看, 以 21~50 岁患者居多, 占全部病例数的 74%, 结合原患疾病分析, 可能与该年龄分布使用人群较多有关。

3.2 ADR 与原患疾病、发生时间

原患疾病主要为咽喉肿痛、咽炎、牙龈肿痛等, 与该类制剂说明书适应证“用于火热内盛, 咽喉肿

表4 ADR累及系统-器官及临床表现

累及系统-器官	临床表现(例次)	总例次	构成比(%)
消化系统损害	腹泻(205), 恶心(60), 腹痛(58), 呕吐(39), 胃肠不适(29), 大便次数增加(20), 胃肠道反应(10), 胃肠胀气(4), 口干(4), 腹胀(3), 非特异性粪便异常(3), 便秘(3), 胃寒(2), 非特异性胃肠疾病(2), 呃逆(2), 胃灼热(2), 胃炎(2), 舌病(2), 牙周病(1), 牙痛(1), 胃肠功能紊乱(1), 口腔异味(1), 口腔不适(1), 胃食管反流(1), 食欲异常(1), 大便异常(1)	458	60.42
皮肤及其附件损害	皮疹(61), 瘙痒(41), 荨麻疹(4), 皮炎(4), 丘疹(3), 皮肤过敏(1), 皮疹加重(1), 色素沉着(1), 脱皮(1), 全身性红斑(1), 瘙痒性皮疹(1), 潮红(1), 生殖器瘙痒(1), 局部红肿(1), 湿疹(1), 皮肤发红(1), 过敏性皮炎(1)	125	16.49
神经精神系统损害	头晕/头昏(48), 头痛(19), 嗜睡(3), 失眠(3), 头晕目眩(2), 眩晕(2), 局部麻木(2), 精神障碍(1)	80	10.55
全身性损害	过敏样反应/过敏反应(29), 不适(7), 多汗(5), 过敏性休克(3), 发热(3), 乏力(3), 面部肿胀(2), 男性生殖器水肿(2), 胸闷(2), 眶周水肿(1), 畏寒(1), 水肿(1), 面部疼痛(1), 冷汗(1)	61	8.05
呼吸系统损害	呼吸困难(3), 咳嗽(2), 哮喘(2), 咽炎(1), 呼吸急促(1), 咽痒(1)	10	1.32
心血管系统损害	心悸(5), 心动过速(3), 心绞痛(1)	9	1.19
视觉、听觉系统损害	眼痛(2), 眼异常(2), 耳鸣(1)	5	0.66
血液系统损害	粒细胞减少(1), 血小板减少(1)	2	0.26
运动系统损害	关节痛(1), 肌无力(1)	2	0.26
肾功能损害	肾功能损害(1), 血尿(1)	2	0.26
其他	腰部不适(1), 上火(1), 立毛肌收缩(1), 面部不适(1)	4	0.53
合计		758	100.00

痛, 牙龈肿痛, 口舌生疮, 目赤肿痛”一致。用药 24 h 内出现 ADR 的占比为 47.06%。

3.3 严重 ADR 发生情况

按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(81 号令)中严重不良反应的定义, 7 例为严重 ADR, 其中 2 例全身性红色斑丘疹, 2 例腹痛腹泻均在用药 12 h 内出现, 1 例过敏性休克, 1 例全身性瘙痒伴燥热均在用药 1 h 内出现, 另有 1 例在用药 4 d 后出现肾功能损害, 提示临床初次使用该类药物时, 应密切关注患者相关症状与反应, 发生 ADR 后及时采取救治措施。

3.4 ADR 累及器官-系统

统计显示不良反应累及器官-系统以消化系统损害占比最高(60.42%), 且表现为腹泻最多, 可能与该类制剂成分有关。中国药典 2015 年版药典收录的牛黄解毒片处方: 1 000 片(大片)或 1 500 片(小

片)由牛黄 5 g, 雄黄 50 g, 石膏 200 g, 大黄 200 g, 黄芩 150 g, 桔梗 100 g, 冰片 25 g 和甘草 50 g 制成^[5,6]。石膏、大黄性寒, 且用量较大, 易导致腹泻腹痛等胃肠道反应。雄黄中含有三硫化二砷(As₂S₃), 遇热易分解氧化变成有毒的三氧化二砷(As₂O₃), 大量或长期服用该药易引起砷中毒, 其毒害作用可影响到神经系统、消化系统、造血系统和泌尿系统等 7 例严重病例中, 1 例用药 4 d 后出现肾功能损害, 考虑与砷中毒有关。

3.5 相关建议

3.5.1 增加对可溶性砷的含量测定 因该制剂含有的雄黄为《医疗用毒性药品管理办法》中收录的 28 种毒性药材之一, 中国药典中虽然规定了雄黄中的砷含量以 As₂S₂ 计不得少于 90.0%, 但没有对可溶性砷含量的定量要求, 只是要求 As₂O₃ 按照砷盐检查法检查, 所显砷斑颜色不得深于标准砷斑^[7], 砷对于人体的危害取决于其水溶性, 水溶性高的 As₂O₃ 为剧毒物。砷及其化合物对人体各系统的毒性反应表现为急性和慢性毒性, 另外砷还有细胞毒作用, 致突变性、致畸性及致癌性^[8], 建议增加对可溶性砷的含量测定, 规定限量, 提高质量标准, 确保用药安全。

3.5.2 完善药品说明书 该类制剂药品说明书中不良反应项的描述为“尚不明确。”建议在收集分析 ADR 报告的基础上修改说明书, 将消化系统损害、皮肤及其附件损害等多发、易发不良反应情况详细载明, 用法用量中应注明使用的疗程。因该类制剂含有雄黄, 应在相应位置增加警示语, 并在“注意事项”中增加: “严格在医生、药师指导下使用, 用药过程中关注血、尿砷浓度和肝肾功能; 老年人、过敏体质或肝肾功能不佳者慎用避免长期、超量使用”^[8]。国家药监局今年已发布牛黄解毒制剂说明书修订要求(2019 年 15 号)的公告, 建议监管机构督促相关企业修订说明书, 保障公众用药安全。

参 考 文 献

- 1 陈丽娜, 吴丽兰. 67 例牛黄解毒丸(片)不良反应分析[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(4): 315-316
- 2 高波. 牛黄解毒丸(片)不良反应分析[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2306-2307
- 3 原卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令 81 号. 2011
- 4 庄洁, 景丽华. 牛黄解毒片(丸)引起不良反应 38 例分析[J]. 中国药房, 1998, 9(6): 274-276
- 5 中国药典[S]. 2015 年版. 一部. 661-662
- 6 中国药典[S]. 2015 年版. 四部. 102-103

7 张力,高思华,周超凡,等. 从牛黄解毒片(丸)看含砷中成药的安全性问题[J]. 中国中药杂志,2006,31(23):2010-2013

8 童元元,张力,杨金生,等. 基于文献分析的牛黄解毒片

(丸)安全性影响因素及对策研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(10):1342-1345

(2018-10-10 收稿 2019-07-20 修回)