

清开灵注射液不良反应的原因分析及对策探讨

张国忠

杭州市余杭区第三人民医院, 浙江 杭州 311115

[关键词] 不良反应; 清开灵注射液; 原因; 对策

[中图分类号] R961 [文献标识码] B [文章编号] 0256-7415 (2014) 09-0224-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.09.104

清开灵注射液具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍等功效, 是临床较为常用的中药注射液, 主要由水牛角、珍珠母、黄连、牛黄、黄芩、栀子、金银花等中药材经现代工艺而制成的新剂型, 可直接注入人体内, 临床主要用于脑出血、脑血栓、中风偏瘫、上呼吸道感染、急慢性肝炎等疾病的治疗, 因其良好的临床治疗效果, 受到了广大医患的认可, 在临床应用日益频繁^[1-3]。近年来, 随着清开灵注射液应用的广泛, 临床出现不良反应的报道逐渐增多, 引起了极大的关注。笔者对本院因使用清开灵注射液而出现不良反应患者的临床资料进行分析, 分析不良反应发生的原因, 探讨预防对策, 为临床安全用药提供一定的参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2008 年 1 月~2013 年 12 月 351 位因使用清开灵注射液而出现不良反应患者的不良反应报告, 剔除不符合要求及重复的报告, 最终共获得 324 份有效的不良反应报告。

1.2 分析方法 回顾性分析临床出现不良反应患者的临床资料, 采用自制的不良反应原因分析表对临床资料进行统计分析, 该表格主要包括患者的性别、年龄、疾病类型、过敏史、临床用药、合并用药、不良反应表现等主要内容。

2 结果

2.1 出现不良反应患者的基本情况 见表 1。涉及的 324 例因使用清开灵注射液而出现不良反应的患者, 其中男性患者约占 60.5%(196/324), 女性患者约占 39.5%(128/324), 使用清开灵注射剂出现不良反应的患者中, 年龄最大者 87 岁, 年龄最小者 4 个月, 以 60 岁以上的老年患者使用为主, 约占 60.8%(197/324)。

2.2 给药途径及溶媒选择 出现不良反应的患者中, 给药途径主要为静脉注射、静脉滴注及肌肉注射 3 种, 其中静脉注

表 1 出现不良反应患者的基本情况 例

年龄(岁)	n	男	女	比例(%)
0~12	73	42	31	22.5
13~40	31	18	13	9.6
41~60	23	11	12	7.1
60岁以上	197	106	94	60.8
总计	324	196	128	100

射占 21.3%(69/324)、静脉滴注 64.8%(210/324)及肌肉注射占 13.9%(45/324); 配制清开灵注射液所用溶媒主要有生理盐水、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液及 5%葡萄糖生理盐水, 其中生理盐水占 60.5%(196/324)、5%葡萄糖注射液占 17.9%(58/324)、10%葡萄糖注射液占 11.7%(38/324), 5%葡萄糖生理盐水占 9.9%(32/324)。

2.3 不良反应发生时间 见表 2。不良反应报告显示, 出现不良反应主要集中在用药后 30 min 之内, 约占 75%(243/324), 故临床为有效减少不良反应对患者的影响, 须严密监测给药后 30 min 内患者主要生理指标的变化, 如有异常者需及时给予合适的处理, 可提高临床用药的安全性。患者出现不良反应时间情况

表 2 不良反应发生时间

发生时间(min)	n	比例(%)
0~15	146	45.1
15~30	97	29.9
30~45	52	16.0
45~60	21	6.5
60以上	8	2.5
合计	324	100

[收稿日期] 2014-05-11

[作者简介] 张国忠 (1970-), 男, 副主任药师, 主要从事药剂工作。

2.4 用量与联合用药 不良反应病例中,清开灵注射液使用剂量低于 10 mL 者发生不良反应的比例为 35.2%(114/324), 10~20 mL 者发生不良反应的比例为 50.9%(165/324), 高于 20 mL 者发生不良反应的比例为 13.9%(45/324);单独使用清开灵注射液比例为 17.3%(56/324),联合用药所占比例为 82.7%(268/324),联用的药物包括头孢类抗生素 112 例、大环内酯类抗生素 65 例、喹诺酮类抗生素 38 例与其它药物 53 例。

2.5 不良反应累及系统与临床表现 见表 3。患者因使用清开灵注射液出现不良反应累及的系统、组织、器官主要有皮肤及其附件、胃肠道系统、心血管系统、神经系统、呼吸系统等,其中以皮肤及其附件出现不良反应所占比例最高,为 46.9%,临床主要表现为皮疹、皮肤瘙痒、血管神经性水肿等,其次为胃肠道系统(21.9%)和心血管系统(15.1%)。

表 3 不良反应累及系统与临床表现

累及系统、组织、器官等	n	比例(%)	临床表现
皮肤及其附件	152	46.9	皮疹、皮肤瘙痒、血管神经性水肿等
胃肠道系统	71	21.9	腹痛、腹泻、腹胀、恶心、呕吐等
心血管系统	49	15.1	心悸、心慌、高血压、低血压、心动过速等
神经系统	23	7.1	头痛、头晕、焦虑不安、意识模糊等
呼吸系统	8	2.5	咳嗽、哮喘、呼吸困难、呼吸抑制等
泌尿系统	5	1.6	肾功能异常等
其它	16	4.9	高热、烦躁不安、过敏性休克等

3 原因分析与对策

3.1 药物因素 清开灵注射剂是以水牛角、黄连、牛黄、金银花为原材料经提取、分离纯化等工艺制备而成,药材质量的好坏直接决定了清开灵注射剂的药效,不同产地的药材,其有效成分存在较大的差异,易导致产品的质量不稳定,影响临床治疗的效果。药品生产过程中,药材中含有丰富的蛋白质等成分而不易去除完全,进入人体后易导致机体产生过敏反应。另该方中某些中药材含有的成分对人体有一定的毒副作用,如栀子中含有的栀子苷,对肝脏有较大的毒性;板蓝根中活性成分对哺乳动物的体细胞和生殖细胞有遗传毒性等。为获得安全、有效、质量稳定的清开灵注射剂,应对制备的各个环节进行监督,实施标准化的操作规程,如所用药材需强调道地性,且必须为符合 GAP 标准的生产基地提供,炮制加工需按照传统工艺进行,制备工艺须符合中药注射液标准操作规程的相关要求,产品必须符合相关质量标准才能进入市场,同时加强市场的监督和管理,保障临床用药的可靠性^[4-5]。

3.2 患者因素 患者的性别、年龄、种族等会影响药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程,如老人、婴幼儿对药物的敏感性明显高于青年,本研究中有 60.9% 的不良反应发生于 60 岁以上的老年患者,主要是由于老年患者身体的各项功能均已发生明显的退化,对药物的代谢能力明显减弱,容易发生

药物蓄积而中毒,故老年患者使用清开灵注射液时,需根据患者的实际情况使用合适的剂量;同理婴幼儿因其对药物代谢的酶尚未发育完全,对药物亦比较敏感,也需要注意药物的用量。清开灵注射液中含有的成分非常复杂,不同体质的患者对药物的敏感性存在较大的差异,尤其是部分特异体质的患者,容易产生较强的敏感性,针对该部分较特殊的群体,临床使用清开灵注射剂时应慎重,使用前需详细询问患者的过敏史等,如有必要需作皮试,皮试阳性者禁用^[6]。

3.3 医生因素 清开灵注射液是从安宫牛黄丸演变而来,临床应用时应以中医药理论为指导,严格按照疾病的证候辨证使用,方能取得较好的临床效果,然许多医生在临床应用的过程中,未严格按照中医理论辨证使用,仅仅根据现代药理学的研究,把清开灵注射液当作退热、抗菌、抗病毒等药物使用,或单方面为了增强临床治疗的效果,在无理论依据的情况下,擅自与其它药物配伍使用,可能会出现一系列反应,如因 pH 变化、化学反应等而产生沉淀,导致临床因使用清开灵而出现不良反应的报道日益增加。为了能够有效降低临床出现的不良反应,应定期对医生进行专业化的培训,使其充分掌握清开灵注射液的适应症、用法用量、禁忌症等,同时开设培训班,向医生讲授中医辨证论证及临床诊疗的重要性,从整体上了解疾病的发生、发展与转归,以便能够抓住疾病的本质,合理用药^[7-9]。

3.4 护士因素 护士是执行临床给药的重要组成部分,据文献报道,临床出现的不良反应中,有一半以上系因护士的不规范化操作造成,可见护士在临床治疗中的重要作用。清开灵系临床较为常用的中药注射液,应用的过程中,清开灵注射液的配制、使用的剂量、滴速等均与不良反应的发生率密切相关。本研究中出现不良反应的部分患者,可能与配制清开灵注射剂的溶媒有较大的关系,也可能与给药的剂量及给药的速度有关,为降低不良反应的发生率,临床给药时须结合具体情况,严格执行标准操作规程,如儿童的输液速度以 20~40 滴/min 为宜,成年人以 40~60 滴/min 为宜;注射液稀释以后,必须在 4 h 以内用完,与其他药物交互使用时,应间隔 6 h 以上;产生沉淀或浑浊时不得使用;不能与硫酸庆大霉素、青霉素 G 钾、肾上腺素、乳糖酸红霉素、多巴胺、硫酸美芬丁胺等药物配伍使用等。

[参考文献]

- [1] 王志国,王丹巧,魏峰.清开灵注射液不良反应分析[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(1):82-84.
- [2] Cao Y, Li Y, Bi YZ, et al. Clinical observation of Shenmai injection in the treatment for adverse reactions of chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer [J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2008, 7(2): 81-83.

- [3] 赵森, 严疏, 张莉. 清开灵注射剂不良反应的成因分析与预防对策[J]. 甘肃中医, 2010, 23(8): 60-62.
- [4] 彭国平, 饶力群, 蒋科胜, 等. 中药注射剂引起不良反应的原因分析及对策[J]. 湖南中医药导报, 2010, 10(2): 47-49.
- [5] 史留喜, 肖玉春, 李莎莎. 清开灵注射液不良反应及对策分析[J]. 江西中医药, 2011, 42(11): 30-32.
- [6] 杨德泉, 彭敏, 龚丰华, 等. 63例清开灵注射液不良反应报告分析[J]. 中国药物评价, 2013, 30(4): 230-232.
- [7] 于大海, 李蓓, 程梅. 34例清开灵注射液不良反应分析[J]. 中国执业药师, 2010, 7(12): 6-8.
- [8] 王俊英, 陈雯, 盛洪涛, 等. 82例清开灵注射液不良反应报告分析[J]. 2007, 21(11): 941-943.
- [9] Chen LH, Qiu, Li L, Yan D, et al. Isothermal titration calorimetry vs. high performance liquid chromatography fingerprint: Prediction of adverse drug reactions of combination for Chinese medicine injections[J]. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2013, 111(1): 965-970.

(责任编辑: 马力)

五苓散加减治疗眼底黄斑水肿验案举隅

韦保朝, 代云燕

正定县人民医院, 河北 正定 050800

[关键词] 眼底黄斑水肿; 五苓散; 祛湿化浊; 医案

[中图分类号] R774.5 [文献标识码] B [文章编号] 0256-7415 (2014) 09-0226-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.09.105

五苓散出自张仲景所著《伤寒杂病论》，方由茯苓、猪苓、白术、泽泻、桂枝组成。主要用于治太阳汗后表邪不解，入里影响膀胱气化所致的蓄水证。方中茯苓、猪苓、泽泻祛湿化浊，白术健脾燥湿，桂枝以温阳化气，五药合用，则水行气化，湿浊之邪无以遁形。临床中，笔者对于湿浊上扰引起的眼底黄斑水肿，应用该方祛湿化浊的基础上，配以行气活血治疗，取得满意的效果，现列数则验案如下，以资参考。

1 中心性浆液性脉络膜视网膜病变

患者，男，39岁，自觉右眼前黑影，视物变形10天。检查：视力右眼：0.3(矫正不提高)，左眼1.0。查右眼前节无异常，屈光间质透明；眼底：右眼黄斑区2PD范围水肿，中心凹反光消失，黄斑部有少量渗出。全身可见头昏乏力，食少纳差，舌淡、苔腻。眼底荧光造影提示：右眼中心性浆液性脉络膜视网膜病变。诊断：视瞻昏渺。证属脾虚湿停，浊邪上犯。治以健脾渗湿，化浊明目，方用五苓散合逍遥散加减。处方：泽泻、猪苓、茯苓、车前子(包)、白术、党参、当归、白芍各10g，柴胡、桂枝、枳壳、甘草各6g。每天1剂，水煎服。2周后复诊，患者自觉视力明显提高，查视力右眼0.6，左眼

1.5。右眼底黄斑部水肿有所减轻，中心凹周围见圆点状渗出，中心凹反光仍不可见。守上方加浙贝母、昆布、丹参。如法煎服，再治2周。三诊：查视力右眼0.8，左眼1.5；患者眼底水肿不明显，渗出减少，中心凹反光弥散。继服上方2周。四诊：右眼1.0，左眼1.5，查右眼底水肿渗出消失。

按：中心性浆液性脉络膜视网膜病变属于中医学视瞻昏渺、视瞻有色等范畴。本病为瞳神疾患。瞳神属肾，目为肝窍，当与肝肾功能失调关系密切。病变以黄斑区水肿及渗出为主要特征，《素问·至真要大论》云：“诸湿肿满，皆属于脾。”现代眼科名家陈达夫指出：“黄斑色黄，又居中，故属足太阴脾经。”本例患者伴头昏乏力、食少纳差、舌淡，系脾气虚弱，脾失健运，胃失和降，不能运化水谷精微，清阳不升，浊阴不降，反而聚湿成浊，浊邪上犯于目，蒙蔽清窍，神光受损。眼底见黄斑区的网膜水肿以及黄白色渗出，乃系脾胃虚弱，气血津液不足，导致玄府不利，目之黄斑气血津液流通不畅，血瘀留浊，浊邪不化而成。眼科名中医陆南山老先生首先提出用健脾利湿的五苓散治疗本病^[1]。笔者方用五苓散合逍遥散加减治疗，方中党参、白术、茯苓、甘草健脾益气，以助

[收稿日期] 2014-03-18

[作者简介] 韦保朝 (1968-), 男, 副主任中医师, 主要从事眼科临床工作。