

抗冠心病中成药临床应用安全警示的归纳与分析

杨倩^{1,2,3} 孙蓉^{1*} (¹山东省中医药研究院,山东 济南,250014; ²日照市中医医院,山东 日照,276800; ³山东中医药大学,山东 济南,250355)

摘要: **目的** 对抗冠心病中成药的安全警示内容进行系统归纳与分析,以促进抗冠心病中成药的安全用药。**方法** 查询《中华人民共和国药典临床用药须知》中收录的全部抗冠心病中成药,对药物的毒理研究情况、不良反应、使用注意等安全警示信息进行归纳与分析。**结果** 《中华人民共和国药典临床用药须知》共收录 97 种抗冠心病中成药,其中 16 种含有毒性药物,仅有 4 种药物说明书中有毒理学研究信息。有 36 种抗冠心病中成药有明确不良反应信息,其余均为“尚不明确”,使用注意包含证候禁忌、配伍禁忌、特殊人群禁忌、饮食禁忌四方面内容。**结论** 由于说明书安全警示信息缺失,抗冠心病中成药在使用过程中仍存在安全隐患。应重视此类中成药上市后的安全性评价工作,进一步完善中成药不良反应报告与监测制度,保障患者用药安全。

关键词: 冠心病; 中成药; 安全警示

Summary and Analysis of Safety Warning on Clinical Application of Chinese Patent Medicine Preparations for Coronary Heart Disease

YANG Qian^{1,2,3} SUN Rong^{1*} (¹Shandong Academy of Chinese Medicine, Shandong Jinan 250014, China; ²Rizhao City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Rizhao 276800, China; ³Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250355, China)

Abstract: Objective To summarize and analyze the safety warning on clinical application of Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease systematically, so as to promote safe and rational use of the Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease. **Methods** All the Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease recorded in Clinical Medication Information of China Pharmacopoeia were looked up and the safety warning contents including toxicology research, adverse reactions and precautions for use were summarized and analyzed. **Results** There were 97 Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease recorded in Clinical Medication Information of China Pharmacopoeia, in which 16 kinds of drugs contained toxic traditional Chinese medicine, but the toxicology research can be seen in instructions of only 4 kinds of drugs. Besides 36 Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease which have a clear adverse reaction data, most of the adverse reactions were unclear. For aspects of contraindications including syndrome, compatibility, special groups and diets were introduced in precautions for use. **Conclusion** There are still safety risks in the use of Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease because lacking of safety information in instructions. In order to ensure safe medication, we should pay close attention to post-marketing safety evaluation of Chinese patent medicine preparations for coronary heart disease and improve the adverse reactions reporting and monitoring system further.

Key words: coronary heart disease; Chinese patent medicine preparations; safety warning

基金项目: 国家重大新药创制重大专项课题: 中药复方药理学研究与药效评价关键技术(2009ZX09502-015); 山东省重大产业专项: 国家基药大品种心可舒片二次深度开发(2015ZDZX07002); 山东省自主创新和成果转化课题: 药物安全性评价和适用于抗肿瘤及缺血性脑血管疾病多靶点和复方新药成药性评价关键技术研究(2014ZZCX02104); 泰山学者工程专项经费资助(Ns201511107)

作者简介: 杨倩,女,博士,主管药师,中药药理毒理与安全用药研究。

***通讯作者:** 孙蓉,女,博士,研究员,教授,中药药理与毒理研究。

E-mail:sunrong107@163.com

冠心病即冠状动脉粥样硬化性心脏病,是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病,属于中医学“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等范畴^[1]。伴随着血瘀证及活血化瘀等中医基础理论研究的深入和中医对冠心病病因病机认识的深化,中医药防治冠心病的优势逐渐凸显。中成药因既具备传统中医药多成分、多靶点、多层次的综合调理优势又具备现代制剂服用方便的特点,在冠心病的防治中得到了越来越广泛的应用^[2]。但由于中成药上市后安全

性评价工作不足、说明书不良反应信息缺失、患者随意自行购药缺乏用药指导等多种因素导致抗冠心病中成药在使用过程中时有不良反应发生, 其中还有部分严重不良反应。本文对《中华人民共和国药典临床用药须知》(以下简称《临床用药须知》)中记载治疗冠心病的中成药安全警示内容进行系统归纳与分析, 以期为抗冠心病中成药的临床使用提供安全监测方向, 促进抗冠心病中成药的安全合理使用。

1 《临床用药须知》中抗冠心病中成药收载情况

《临床用药须知》中药成方制剂卷收载治疗冠心病的中成药共 97 种, 其中治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病中成药 86 种, 治疗冠心病心绞痛中成药 92 种, 治疗心肌梗死中成药 2 种(82 种既可用于冠状动脉粥样硬化性心脏病又可用于冠心病心绞痛)。97 种中成药中有 19 种为单方制剂(表 1), 78 种复方制剂, 其中脉络通颗粒含维生素 C、柠檬酸和碳酸氢钠, 为中西药合用之品。97 种中成药中具有活血功效有 85 种, 占 87.6%, 其他类 12 种, 占 12.4%。活血类包括活血化瘀药 23 种、行气活血药 24 种、益气活血药 25 种、益气养阴活血药 13 种, 其他类包括开窍药 3 种、益气养阴药 2 种、回阳救逆药 2 种、益气药、化浊降脂药、养血宁心药、祛寒通痹药和化痰明目药各 1 种(图 1)。

表 1 抗冠心病单方制剂及其药物组成

制剂名称	药物组成
益心酮片	山楂叶提取物
丹参注射液(注射用丹参)	丹参
丹参颗粒(片)	丹参
心达康胶囊(片)	沙棘
心脑舒通胶囊	蒺藜
银杏叶胶囊(口服液、片)	银杏叶
灯盏花颗粒	灯盏细辛
灯盏花素片	灯盏花素
灯盏花素注射液(注射用灯盏花素)	灯盏花素
灯盏细辛胶囊	灯盏细辛
灯盏细辛注射液	灯盏细辛
血塞通颗粒(片)	三七总皂苷
血塞通注射液(片)	三七总皂苷
愈风宁心片(胶囊)	葛根
盾叶冠心宁片	盾叶薯蓣
可达灵片	延胡索
地奥心血康胶囊	黄山药或穿龙薯蓣
诺迪康胶囊	圣地红景天
七叶神安片	三七总皂苷

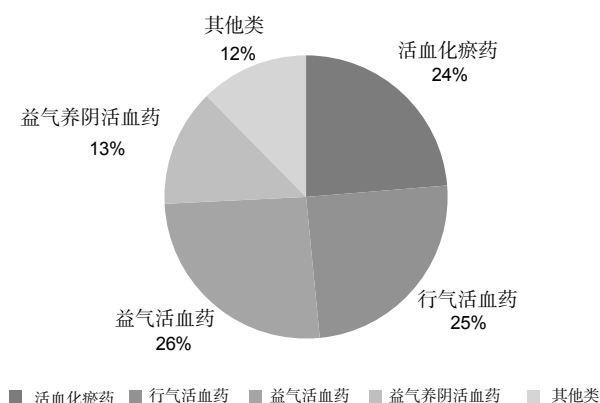


图 1 197 种抗冠心病中成药按功效分类构成比

2 抗冠心病中成药安全警示分析

2.1 含毒性药物情况

97 种抗冠心病中成药中共有 16 种含有毒性药物(表 2), 含有毒性药物的中成药过量服用可致毒性反应, 切勿使用过量, 且不宜久用。

表 2 含毒性药物的抗冠心病成方制剂

制剂名称	含毒性药物名称
参附注射液	附片
心宝丸	附子、蟾酥
盾叶冠心宁片	盾叶薯蓣(小毒)
冠心安口服液	半夏、首乌藤
麝香保心丸	蟾酥
灵宝护心丹	蟾酥
宽胸气雾剂	细辛
血栓心脉宁胶囊	蟾酥
益心丸	附片、蟾酥
通心络胶囊	水蛭、土鳖虫、全蝎、蜈蚣
心可宁胶囊	蟾酥
活心丸	蟾酥、附子
熊胆救心丹	蟾酥
苏合香丸	朱砂
大活络丸	蕲蛇、全蝎、制草乌、细辛、天南星、何首乌
四逆汤	附子

2.2 毒理研究情况

《临床用药须知》中记载了镇心痛口服液、活心丸、益心口服液和参麦注射液的毒理作用研究情况。镇心痛口服液小鼠灌胃 LD₅₀ 为 (216.62 ± 10.14) g · kg⁻¹, 腹腔注射 LD₅₀ 为 (36.88 ± 0.60) g · kg⁻¹。小鼠灌胃镇心痛口服液 43.32 g · kg⁻¹, 连续给药 90 天, 个别动物出现心脏间质充血、瘢痕灶、肺轻度出血、肾间质充血及出血等异常

改变。活心丸小鼠灌胃的 LD_{50} (518.42 ± 10.4) $mg \cdot kg^{-1}$, 益心口服液小鼠灌胃 LD_{50} 为 ($2\ 573 \pm 186$) $mg \cdot kg^{-1}$, 参麦注射液小鼠静脉注射的 LD_{50} 为 $23.42\ g \cdot kg^{-1}$ 。

2.3 药品不良反应情况

97 种抗冠心病成方制剂在《临床用药须知》中涉及到药品不良反应描述的有 36 种, 其中活血化瘀药 10 种, 行气活血药 11 种, 益气活血药 8 种, 益气养阴活血药 3 种, 化浊降脂药、回阳救逆药、温开药和祛寒通痹药各 1 种。从剂型来说, 所有注射剂均有不良反应描述, 31.46% 的口服制剂有不良反应描述。此外, 某些文献报道的不良反应未在《临床用药须知》中描述。

2.3.1 活血化瘀药 该类药物有不良反应记录的有延积丹胶囊、丹参注射液(注射用丹参)、心达康胶囊、心脑血管舒通胶囊、银杏叶胶囊、灯盏花素片、灯盏花素注射液、灯盏细辛注射液和血塞通注射液。口服制剂不良反应较少, 均为过敏反应或胃肠反应, 一般较轻、不需停药。注射液的不利反应涉及神经系统、肌肉骨骼系统、泌尿系统、消化系统、心血管系统等, 使用时应密切观察。

2.3.2 行气活血药 涉及到不良反应的行气活血类的口服制剂有心宝丸、复方丹参滴丸、冠脉宁片、冠心丹参片、冠心苏合滴丸、乐脉颗粒、速效救心丸、心可舒胶囊和地奥心血康胶囊, 过敏反应和胃肠道反应较常见。另外, 冠心苏合滴丸有肾损害报道^[1], 其所含药物青木香中的马兜铃酸可能是其导致肾损害的毒性物质基础^[4]。地奥心血康胶囊是由薯蓣科植物黄山药或穿龙薯蓣的根茎提取物制成的, 主要成分和主要代谢产物为黄山药总苷, 其中薯蓣皂苷可致中毒性肝炎^[5], 故冠心舒合滴丸和地奥心血康胶囊在服用时应注意定期监测肝肾功能。此类有不良反应报道的注射剂为香丹注射液, 除过敏反应外还涉及心血管系统、神经系统、肌肉骨骼系统、消化系统和血液系统。

2.3.3 益气活血药 涉及到不良反应的益气活血药全部为口服制剂, 包括参桂胶囊、参芍胶囊、山海丹胶囊、通心络胶囊、心可宁胶囊、活心丸、消栓通颗粒和心通口服液, 这类制剂不良反应较少且轻。但山海丹胶囊服用后偶见肝区疼痛^[6]和上消化道出血, 尚未见有关于其不良反应机制的研究报道。

2.3.4 益气养阴活血药 参麦注射液有过敏性休克^[7]、腹痛、心脏性猝死^[8]发生; 生脉注射液不良反应有速发型过敏反应、腹胀、角膜水肿、视物异常、低血压、上行血管疼痛、急性肝损害、窦性停搏、药物热^[9-10]; 洛布桑胶囊偶见轻微恶性、胃脘不适。

2.3.5 其他 温开药苏合香丸含有朱砂, 长期服用易致汞蓄积中毒。李海芳等^[11]报道大鼠口服苏合香丸 10 天后肝肾组织的汞量明显升高, 且在肾脏的蓄积率远高于肝

脏。另外还有苏合香丸致过敏性皮疹、过敏性休克的报道^[12-13]。祛寒通痹药大活络丸不良反应有口唇疱疹、过敏反应^[14]和消化道出血, 化浊降脂药心安宁片偶见腹胀、腹痛等消化道反应。回阳救逆药参附注射液不良反应主要为过敏反应, 包括过敏性休克、皮疹、过敏性胃肠炎等; 并可导致头痛、面色潮红、恶心、轻度口干、胸闷、高血压患者血压升高等现象。

2.4 使用注意

2.4.1 证候禁忌 行气活血药适用于冠心病气滞血瘀证, 寒凝、气虚、阴虚等所致的血瘀证及气阴两虚、心肾阴虚、痰瘀互阻等证型的胸痹心痛应慎用。益气活血药适用于冠心病气虚血瘀证, 寒凝、阴虚、痰浊等所致血瘀胸痹心痛应慎用。因此, 不仅临床医生要审因论治、辨证用药, 患者自行购买中成药时也必须搞清药物功效、主治病证、禁忌病证后才能购买, 必要时需在医生指导下购药。

2.4.2 配伍禁忌 《临床用药须知》中提到的抗冠心病中成药配伍禁忌情况包括: 丹参注射液不得与罂粟碱、山梗菜碱、土的宁、喹诺酮类抗生素、细胞色素 C、硫酸庆大霉素、注射用头孢拉定、普萘洛尔、维生素 C 等注射液混合使用^[15]; 不宜与川芎嗪、维生素 K、凝血酶类药物、阿托品注射液配伍使用。血塞通注射液不宜与异丙肾上腺素同用。香丹注射液与盐酸左氧氟沙星注射液存在配伍禁忌。

除《临床用药须知》中提示的配伍禁忌, 在抗冠心病中成药的服用中还应注意: 冠心苏合丸含朱砂, 不宜与含溴化物、碘化物、硫酸亚铁、亚硝酸钾类等西药同时服用^[16]; 含丹参的制剂(冠心丹参滴丸、丹参颗粒、丹参注射液、双丹颗粒、复方丹参颗粒等)不宜与氧化镁合剂、胃得乐、胃舒平等抗酸药合用, 因丹参酮中的羟基氧、酮基氧可与抗酸药中金属离子络合成螯合物而降低疗效; 含黄芪的制剂与含铝、镁、钙的药物合用可使其中的黄酮类成分生成金属络合物而使疗效降低或丧失等。

2.4.3 特殊人群禁忌 抗冠心病中成药处方中具有活血化瘀、行气消滞作用的药物较多, 且部分含有毒药物, 因此, 大部分为孕妇、经期妇女禁忌用药。其中孕妇禁用药 52 种, 孕妇慎用药 32 种, 月经期及有出血倾向者禁用药 22 种, 月经期及有出血倾向者慎用药 17 种, 脑出血急性期禁用药 4 种。抗冠心病中成药儿童极少服用, 因此很少有儿童用药的注意事项, 仅宽胸气雾剂注明儿童慎用。

2.4.4 饮食禁忌 服用抗冠心病中成药成方制剂时均应注意清淡饮食, 忌食生冷、辛辣、油腻食物; 忌烟酒、浓茶。

2.5 其他注意事项

8 种注射液应注意若出现沉淀、浑浊、变色、漏气或

瓶身细微破裂均不得使用,且均不宜与其他药物同时滴注。蟾酥具有强心作用,因此正在服用洋地黄类药物的患者应慎用含蟾酥的抗冠心病的中成药,如心宝丸、麝香保心丸、灵宝护心丹、血栓心脉宁胶囊、益心丸、心可宁胶囊、活心丸和熊胆救心丹。含有冰片等刺激胃肠的中药应饭后服用,如复方丹参滴丸、心脑康胶囊、益心丸、心通口服液、洛布桑胶囊、黄芪生脉饮、保心宁胶囊、银丹心泰滴丸、延枳丹胶囊、益气复脉胶囊。冠脉宁片含乳香、没药,胃弱者应慎用。心宝丸含有样金华,青光眼患者禁用。糖浆剂如舒心糖浆,糖尿病患者不宜服用。

3 结语

随着地奥心血康走向欧盟、复方丹参滴丸完成 FDA III 期临床,中成药的影响力正逐渐波及全球,这标志着中成药正走向国际化,同时也意味着对中成药提出了更高要求。尤其是近年来,中药安全性事件屡见报端,人们逐渐走出了“中药安全无毒”的误区,中成药的安全性问题也成为了医药界乃至社会各界关注的热点问题。

本文对《临床用药须知》中收录的 97 例防治冠心病的中成药的不良反应、注意事项、用药禁忌等进行了归纳与分析,总结了各类药物的证候禁忌、配伍禁忌,为该类药物制剂的临床使用提供了安全监测方向,也为避免或减少药品不良反应的发生提供了预警信息。但从统计结果上看,防治冠心病中成药的安全性信息仍欠缺,表现在不良反应资料研究不足、标注不客观、对注意事项、禁忌、药物间相互作用、老人、儿童、孕妇及经期妇女等特殊人群用药等项的表述也不够充分,这都给临床安全用药带来隐患。因此,应重视此类中成药上市后的安全性评价工作,进一步完善中成药不良反应报告与监测制度,保障临床用药安全。

参考文献:

[1] 姚天明,于明. 中医中药治疗冠心病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 178-180.

- [2] 闫娟娟,高文远,张丽莉,等. 中成药治疗冠心病的应用现状 [J]. 中成药, 2009, 31(2): 附 8-10.
- [3] 宋岩,姚风华,张壹言,等. 冠心苏合丸致肾脏损害 11 例临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(4): 266.
- [4] 徐鹏,宋立群. 1 例长期服用冠心苏合丸导致肾衰竭的临床报道 [J]. 中医药信息, 2004, 21(6): 25-26.
- [5] 雷招宝. 地奥心血康胶囊不良反应分析 [J]. 中成药, 2011, 33(6): 37-39.
- [6] 黄玉兰,徐昌远,于少青. 山海丹胶囊制不良反应 1 例 [J]. 前卫医药杂志, 1995, 12(4): 202.
- [7] 尹文杰,王冬雪,孙录. 参麦注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(8): 509-510.
- [8] 周耀辉,朱丽萍. 参麦注射液的不良反应文献分析及防治 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(10): 31-32.
- [9] 张文霞,钟希文,曾聪彦. 59 例生脉注射液不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(1): 55-58.
- [10] 程民,蒋春海,黄萍. 1012 例生脉注射液不良反应 / 事件分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15(2): 250-253.
- [11] 李海芳,孙鹏,迪丽努尔·沙比托夫,等. 大鼠口服苏合香丸 10 天后对肝肾功能的影响及蓄积情况 [J]. 中成药, 2012, 34(1): 145-148.
- [12] 朱荷莲,马颖文. 口服苏合香丸致过敏性休克 1 例 [J]. 广东药学, 2005, 26(9): 3121.
- [13] 欧亚娟,刘雪琴,李霞. 新生儿苏合香丸中毒 6 例 [J]. 儿科药理学杂志, 2005, 11(5): 60.
- [14] 刘可福. 口服大活络丸引起药疹 1 例 [J]. 海峡药学, 2006, 18(4): 235-235.
- [15] 王丽辉. 中药注射剂配伍的安全用药措施 [J]. 实用医技杂志, 2011, 18(7): 762-763.
- [16] 梁纪文,宫朝玲. 心血管疾病治疗中常见中成药的临床应用 [J]. 中国医刊, 2013, 48(2): 102-104.

(收稿日期: 2016-09-08 编辑: 汤韧)

欢迎登录《中国药物警戒》网站

网址: www.zgywj.com