

清开灵口服制剂安全性风险分析

于洪礼¹, 于冬梅^{2Δ}, 肖爱丽¹, 朱兰¹, 宋海波^{1*} (¹国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室, 北京 100076; ²国家市场监督管理总局食品审评中心, 国家中药品种保护审评委员会, 北京 100070)

摘要: **目的** 通过对清开灵口服制剂安全性风险的分析, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对国家药品不良反应监测系统(2015年1月1日至2021年12月31日)及国内外文献数据库(建库至2021年12月31日)中清开灵口服制剂相关不良反应情况、监管机构发布的有关清开灵口服制剂风险控制措施等进行分析。**结果** 国家药品不良反应监测系统共收到涉及清开灵口服制剂的不良/事件报告7 185例, 累及胃肠系统、皮肤、神经系统等多个系统-器官; 文献报道的清开灵口服制剂不良/事件累及系统-器官与国家药品不良反应监测系统报告数据基本一致。**结论** 清开灵口服制剂相关不良反应涉及多个系统-器官, 临床应关注清开灵口服制剂相关不良反应, 促进安全合理用药。

关键词: 清开灵; 口服制剂; 安全性; 不良反应

Risks to safety of Qingkailing oral preparation

YU Hongli¹, YU Dongmei^{2Δ}, XIAO Aili¹, ZHU Lan¹, SONG Haibo^{1*} (¹Center for Drug Reevaluation, NMPA/NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmacovigilance, Beijing 100076, China; ²Center for Food Evaluation, State Administration for Market Regulation/National Committee on the Assessment of the Protected Traditional Chinese Medicinal Products, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective To analyze the risk of Qingkailing oral preparation in order to provide reference for rational clinical use. **Methods** Cases of adverse reactions related to Qingkailing oral preparation that were retrieved from National ADR Monitoring System and literature, and the relevant control measures issued by regulatory agencies were analyzed. **Results** From 2015 to 2021, the National ADR Monitoring System has received 7 185 ADR/ADE reports involving Qingkailing oral preparations, which involved gastrointestinal, skin, nervous and other systems and organs. The systems and organs literature reports involved in ADR/ADE of Qingkailing oral preparations were basically consistent with the reports in National ADR Monitoring System. **Conclusion** Adverse drug reaction associated with oral preparations of Qingkailing involve multiple systems-organs, and clinical attention should be paid to the adverse reactions associated with oral preparations of Qingkailing to promote the safe and rational use of drugs.

Keywords: Qingkailing; oral preparation; safety; adverse reaction

清开灵口服制剂包含颗粒剂等多种剂型, 由金银花等多味药材组成, 是治疗上呼吸道感染的常用中成药。近年来, 文献先后报道了清开灵口服制剂的相关不良反应, 同时国家药品不良反应监测系统收到的清开灵口服制剂不良/事件报告数总体呈增长趋势, 但该制剂的药品说明书中相关安全性信息提示不足。本文梳理分析了我国药品不良反应监测数据库、国内外文献数据库中清开灵口服制剂相关的不良反应情况, 分析清开灵口服制剂相关用药风险, 为该制剂在临床上的合理安全使用提供参考。

1 品种基本情况

清开灵口服制剂包括颗粒、片剂(片、泡腾片、分散片)、胶囊剂(胶囊、软胶囊)、口服液和滴丸多

种剂型。处方组成包括胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花, 功能主治为清热解毒, 镇静安神。用于外感风热时毒、火毒内盛所致高热不退、烦躁不安、咽喉肿痛、舌质红绛、苔黄、脉数者; 上呼吸道感染、病毒性感冒、急性化脓性扁桃体炎、急性咽炎、急性气管炎、高热等病症属上述证候者。

国家药品监督管理局网站查询数据显示, 清开灵口服制剂涉及14家药品生产企业, 19个药品批准文号。除清开灵分散片和清开灵滴丸外, 其他制剂均为《中华人民共和国药典》(2020年版)收录品种。除清开灵泡腾片按处方药管理外, 其他制剂均按甲类(双跨)非处方管理。

2 药品不良反应监测数据库分析

2.1 报告年度分布情况

2015年1月1日至2021年12月31日年国家药品不良反应监测系统共收到涉及清开灵口服制剂的不良/事件报告7 185例, 其中标示为严重的报

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1707409)。

作者简介: 于洪礼, 男, 硕士, 副主任药师, 药品不良反应监测与评价。

^Δ 为并列第一作者。

***通信作者:** 宋海波, 男, 博士, 主任药师, 药品安全性评价。

E-mail: songhaibo@cdr-adr.org.cn

1046

告 149 例 (2.07%)。从年度分布看, 年度报告数总体呈平稳变化趋势 (图 1)。

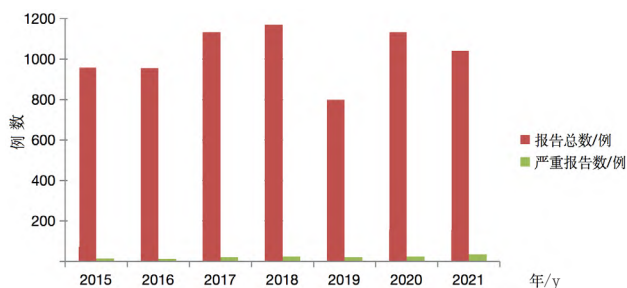


图 1 清开灵口服制剂致不良反应 / 事件报告数年度分布
Figure 1 Annual distribution of ADR / ADE reports of Qingkailing oral preparation

2.2 患者情况

报告中涉及患者情况方面, 女性与男性比例约为 1 : 0.9, 女性占比略高; 15~44 岁人群占比最高 (44.58%), 14 岁及以下人群占比最低 (12.33%), 45~64 岁占比 29.78%, 65 岁以上占比 13.24%。

2.3 用药原因

统计数据显示, 报告中明确患者用药原因为上呼吸道感染、咽炎、扁桃体炎、支气管炎、发热、病毒感染的报告累计约占总报告 90.00%, 其中上呼吸道感染占比超 30.00%; 同时, 存在超说明书规定功能主治用药情况, 如用于肺炎、肺气肿等。

2.4 不良反应情况

总体上看, 不良反应主要累及胃肠系统、皮肤、神经系统等多个系统 - 器官, 其中胃肠系统占 55.15% (图 2); 患者临床表现包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏反应等。

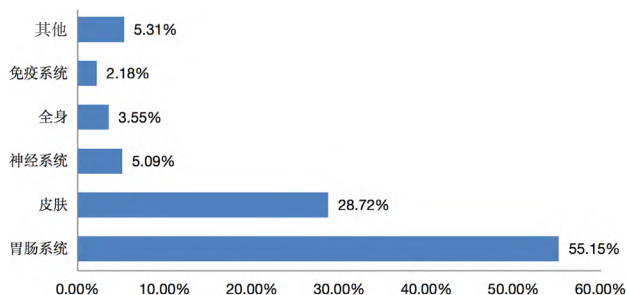


图 2 清开灵口服制剂不良反应累及系统 - 器官分布
Figure 2 The involved system-organ of ADR of Qingkailing oral preparation

3 文献资料情况

3.1 资料来源

在中国知网、万方数据和维普网数据库中以“清开灵颗粒”“清开灵片”“清开灵泡腾片”“清开灵分散片”“清开灵胶囊”“清开灵软胶囊”“清开灵口服液”“清开灵滴丸”+“不良反应”“副作用”“过敏”

为主要检索词, 在 Drug Safety、Pharmacoepidemiology and Drug Safety、PubMed 数据库中以“qingkailing”为主要检索词, 检索数据库建库至 2021 年 12 月 31 日期间报道的涉及清开灵口服制剂不良反应的中英文文献资料。

3.2 纳入及排除标准

剔除重复、综述以及与清开灵口服制剂不良反应无关等文献, 纳入包含清开灵口服制剂相关不良反应的个例报告、观察性研究等文献。

3.3 结果

最终纳入研究的清开灵口服制剂不良反应相关文献 15 篇^[1-15], 其中片剂相关 9 篇, 胶囊剂相关 3 篇, 颗粒剂相关 2 篇, 滴丸相关 1 篇。文献主要分布在 2000~2020 年, 其中 2015~2020 年 11 篇, 占比为 73.33% (图 3)。

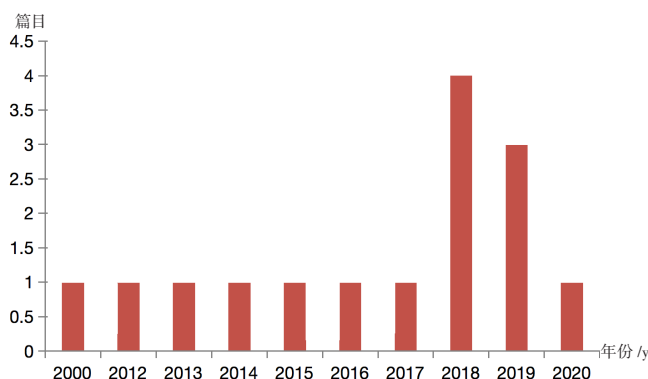


图 3 清开灵口服制剂不良反应 / 事件相关文献年度分布
Figure 3 Annual distribution of literature related to ADR / ADE of Qingkailing oral preparation

总的来看, 患者的用药原因包括上呼吸道感染、病毒感染、老年肺气肿、急性感染性心内膜炎和咽炎等, 其中以上呼吸道感染为主; 不良反应累及胃肠系统、神经系统、皮肤和全身多个系统 - 器官, 其中胃肠系统占 71.13%; 患者临床表现包括恶心、呕吐、腹泻、头晕等, 与国家药品不良反应监测系统接收的清开灵口服制剂不良反应报告基本一致 (表 1)。

表 1 清开灵口服制剂致不良反应累及系统 - 器官及临床表现

Table 1 Involved systems-organs and major clinical manifestations of ADR related to Qingkailing oral preparation

累及系统 - 器官 (Involved system-organ)	临床表现 (例次) (Clinical manifestations (cases))	构成比 /% (Constitution ratio /%)
胃肠系统 (Gastrointestinal system)	恶心 (24)、腹泻 (20)、腹部不适 (12)、呕吐 (10)、口干 (2)、胃肠道反应 (1)	71.13
神经系统 (Nervous system)	头晕 (15)、困倦 (4)、头痛 (2)	21.65
皮肤 (Skin)	瘙痒 (2)、皮疹 (2)、皮炎 (1)	5.15
全身 (Whole body)	胸痛 (1)、体温升高 (1)	2.06
合计 (Total)	97	100.00

4 监管机构采取的风险控制措施

为了进一步保障公众用药安全,根据药品不良反应评估结果,国家药品监督管理局于2021年5月12日发布了国家药监局关于修订清开灵口服制剂说明书的公告(2021年第64号)^[16],对清开灵口服制剂包括颗粒、片剂(片、泡腾片、分散片)、胶囊剂(胶囊、软胶囊)、口服液和滴丸剂型说明书【不良反应】【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。其中,【不良反应】增加了“监测数据显示,本品可见以下不良反应:恶心、呕吐、口干、腹泻、腹痛、腹胀、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、胸闷、乏力、潮红、过敏或过敏样反应等。”【禁忌】增加了“对本品及所含成分过敏者禁用。”

5 讨论

5.1 用药原因

国家药品不良反应监测系统监测数据和相关文献统计结果均显示,清开灵口服制剂的主要用药原因包括上呼吸道感染、咽炎和病毒感染等,其中以上呼吸道感染为主。同时,存在用于治疗肺炎、肺气肿等超说明书规定功能主治的用药情况。因此,从用药原因可见,多数情况下医护人员和患者能够按照说明书合理使用清开灵口服制剂,但同时仍存在未按照说明书规定用药现象。

5.2 不良反应情况

国家药品不良反应监测系统监测数据显示,清开灵口服制剂不良反应主要累及胃肠系统、皮肤、神经系统等多个系统-器官,其中胃肠系统占比较大,患者临床表现包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏反应等。同时,清开灵口服制剂相关文献统计结果与监测数据统计结果基本一致。因此,应关注清开灵口服制剂相关不良反应,特别是胃肠系统不良反应。

5.3 强化安全用药意识

监测数据和文献报道均提示了清开灵口服制剂存在相关安全性风险,因此,为了保证患者的用药安全,社会各方有必要强化相关安全用药意识。作为药品安全的主体责任方,药品上市许可持有人应牢固树立药品全生命周期管理意识,积极主动收集、分析和评价产品相关不良反应,必要时开展上市后评价工作,及时完善产品标签和说明书,并做好宣传教育工作,向医护人员和患者传递最新的药品信息;临床上应做好患者的用药指导,引导患者合理安全用药;患者作为药品安全直接主体,自身应树立安全用药的意识,严格按照医生药师指导或药品说明

书用药;药品监管机构应持续加强监管,不断强化药品上市许可持有人的主体责任意识,必要时督促和引导药品上市许可持有人履行主体责任,为公众的用药安全提供保障。

参考文献

- [1] DONG GB. To compare the clinical efficacy of Qingkailing dispersible tablet and Lianhua Qingwen capsule in the treatment of viral cold and fever[J]. World Latest Medicine Information (世界最新医学信息文摘), 2015, 15(55): 70-71.
- [2] LIN M, XIONG LJ, CHEN XE, et al. Efficacy analysis of domestic oseltamivir combined with Qingkailing granule in the treatment of influenza A in children[J]. Fujian Medical Journal (福建医药杂志), 2019, 41(1): 74-76.
- [3] ZHEN JD. Comparison of antiviral oral liquid and Qingkailing capsule in the treatment of epidemic mumps in children[J]. Contemporary Medical Symposium (当代医药论丛), 2019, 17(8): 137-138.
- [4] WU XJ, SU BZ, WU LZ, et al. Curative effect of Qingkailing dropping pills on chronic pharyngitis and its effect on serum EGF IL-1 β impact of VCAM-1[J]. Hebei Medicine (河北医学), 2018, 24(12): 1960-1965.
- [5] LI Z. Observation on the curative effect of Qingkailing dispersible tablet and Lianhua Qingwen capsule in the treatment of 150 cases of viral cold and fever[J]. Seek Medical and Ask the Medicine (求医问药), 2012, 10(9): 659-660.
- [6] SUN YY, LI MX, QIN N. Comparative study on clinical efficacy of Qingkailing and Lianhua Qingwen capsules in relieving symptoms of upper respiratory tract infection[J]. Contemporary Medicine (当代医学), 2020, 26(24): 95-97.
- [7] HU JF. Qingkailing combined with cefoperazone sodium/observation on the efficacy of sulbactam sodium in the treatment of senile emphysema complicated with infection[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use (临床合理用药), 2018, 11(10A): 58-59.
- [8] PENG Z. Clinical efficacy of Qingkailing combined with drugs in the treatment of elderly patients with emphysema complicated with infection[J]. Contemporary Medicine (当代医学), 2018, 24(3): 121-123.
- [9] MO GC. Clinical effect of Qingkailing in the treatment of acute upper respiratory tract infection with high fever[J]. Journal of SNAKE (蛇志), 2017, 29(4): 451-452.
- [10] NI WD, CHEN X. To explore the efficacy of ceftiozime sodium combined with Qingkailing in the treatment of senile emphysema complicated with infection[J]. Global Traditional Chinese Medicine (环球中医药), 2014, 7(82): 40-41.
- [11] MEN LT. Efficacy analysis of cefuroxime sodium combined with Qingkailing in the treatment of senile emphysema[J]. Health Protection and Promotion (现代养生), 2018, 323(10): 102-103.
- [12] ZHONG J. Effect and pharmacological action of ceftriaxone sodium combined with Qingkailing on acute infective endocarditis[J]. Journal of North Pharmacy (北方药学), 2019, 16(9): 132-133.
- [13] ZHANG DM, HOU XG. 124 cases of infantile upper fever treated with Kailing granule[J]. Traditional Chinese Medicinal Research (中医研究), 2000, 13(4): 30-31.
- [14] XU XY, ZHANG J, PAN Y. A case of severe erythema multiforme drug eruption caused by Qingkailing dispersible tablets[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology (药物流行病学杂志), 2013, 22(8): 460-461.
- [15] JIN H. Effect of Qingkailing dispersible tablet and Lianhua Qingwen capsule on viral cold and fever[J]. Journal of North Pharmacy (北方药学), 2016, 13(1): 26-27.
- [16] National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on Revising the instructions of Qingkailing oral preparations [EB/OL]. (2021-05-12) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gggtg/yphsmshxdg/20210512104440187.html>.

(收稿日期: 2023-03-24 编辑: 彭丽丽)