

中西药联用所致不良反应的临床分析

吕建平 张晓霞

(内蒙古包钢医院药剂科, 包头, 014010)

摘要 目的:分析中西药联用出现的不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR),探讨其防治对策。方法:选取2013年1月至2017年12月内蒙古包钢医院中西药联用引发的ADR,分析发生ADR的药物联用类型、ADR严重程度、发生ADR的人群特征(年龄)及发生原因,提出防治对策。结果:在86例ADR中,中西药联用导致重复用药、增加药物不良反应的联用类型比例最高,占80.23%(69/86)。在86例ADR中,轻度50例(58.14%)、中度19例(22.09%)、重度17例(19.77%),重度ADR的发生率最高。不同组合的中西药联用中,中药注射液+西药注射液所致ADR发生率最高(67.44%)。不同中西药联用所致ADR的严重程度比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。86例ADR患者,>60岁的重度ADR发生率更高(75%)($\chi^2 = 15.530, P < 0.05$)。结论:中西药联用时需考虑每一药物的药理作用机制和功效,避免配伍禁忌,合理的联合用药有助于避免或减少不良反应的发生。

关键词 中西药联用;不良反应;原因;对策;临床分析

Clinical Analysis of Adverse Reactions Caused by Combination of Chinese and Western Medicine

Lyu Jianping, Zhang Xiaoxia

(Department of Pharmacy, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, China)

Abstract Objective: To analyze the adverse reactions (ADR) of the combination of Chinese and western medicines in Inner Mongolia Baogang Hospital from 2013 to 2017 in order to explore the preventive and therapeutic strategies. **Methods:** The situation of ADR caused by combination of Chinese and western medicines in Inner Mongolia Baogang Hospital from January 2013 to December 2017 was analyzed. The types, severity, population characteristics (age) and causes of ADR were discussed, and the prevention and treatment strategies were investigated. **Results:** 1) Among 86 ADR cases, 80.23% (69/86) were combined with Chinese and western medicine, which resulted in repeated use of drugs and increased side effects. 2) Among 86 cases of ADR, 50 cases were mild (58.14%), 19 cases were moderate (22.09%) and 17 cases were severe (19.77%). The incidence of severe ADR was the highest. Among the different combinations of Chinese medicine and western medicine, the incidence of ADR caused by Chinese medicine injection and western medicine injection was the highest (67.44%). There was no significant difference in the severity of ADR caused by combination of different Chinese and western medicines. 3) Among 86 cases of ADR, the incidence of severe ADR was higher in those over 60 years old (75%), $\chi^2 = 15.530, P < 0.05$. **Conclusion:** The pharmacological mechanism and action performance of each drug should be taken into account in the combination of Chinese and western medicines, so as to avoid incompatibility taboos. Reasonable combination of Chinese and western medicines can help to avoid or reduce the occurrence of adverse reactions.

Key Words Combination of Chinese and western medicine; Adverse reactions; Reasons; Countermeasures; Clinical analysis

中图分类号:R288 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.048

近年来随着中医中药的迅速发展,每年不断有新的中药注射液上市,中药注射液在临床得到逐渐地推广和应用。目前中西药联用在临床较为常见,但有关中西药联用时配伍禁忌这方面的研究并不多。药物不良反应是不可避免的药物特性^[1]。不同药物的联用可能增加药物不良反应的发生概率。不合理的中西药联用可能引起ADR^[2-3]。本研究选取某院近年来中西药联用引起的ADR进行分析,考察其发生原因及高危因素,探讨防治的对策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2017年12月内

蒙古包钢医院中西药联用引发的ADR 86例,其中男48例,女38例;年龄16~71岁,平均年龄(43.78 ± 12.11)岁;内科71例,外科12例,其他科室3例。

1.2 诊断标准 均符合用药后引起的不良反应相关临床症状。药品均为检验合格、正规渠道采购进院,合法合规的药物。ADR均为药物在临床正常使用中出现的无预见性的、与治疗无关的不适反应^[4]。

1.3 纳入标准 因使用药品引起呼吸困难、耳聋、成瘾性、心力衰竭等不良反应。ADR在单药的药物说明书中临床试验、药物不良反应、注意事项等项目中有描述^[5]。

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2011MS1150);包头市科学技术局项目(2014s2003-6-2)

作者简介:吕建平(1973.08—),男,研究生,副主任药师,研究方向:药学方面??,E-mail:ly12210226@126.com

通信作者:张晓霞(1967.02—),女,本科,主任药师,研究方向:药剂学方面??,E-mail:2375215345@qq.com

表1 86例ADR中西药联用常见药物不良反应类型分布[例(%)]

类型	常见的药物不良反应	分布
用药, 药物不良反应增加	药物对肝脏的毒性增加	中药(组份含水合型鞣质如五倍子/四季青) + 四环素/利福平/红霉素/异烟肼等西药 33(47.83)
	药物对呼吸系统的毒性增加	中药(组份含钾如夏枯草/白茅根) + 利尿剂等西药 10(14.49)
	药物对心脏的毒性增加	中药(组份含氰苷类如杏仁/白果) + 镇静麻醉止咳类西药 15(21.74)
合计		69(80.23)
中、西药的理化性质改变	西药在体内溶解度降低	中药(组份含有有机酸类如山茱萸/山楂/五味子) + 四环素/红霉素/磺胺类等西药 4(40.00)
	西药在体内重吸收增加	中药(组份含有有机酸类如山茱萸/山楂/五味子) + 利福平/阿司匹林/吲哚美辛等西药 4(40.0)
	产生有毒化合物	中药(组份含碱性成分如海螵蛸/朱砂) + 氨基糖苷/链霉素等抗生素 1(10.0)
合计		10(11.63)
联用产生药物相互作用	协同作用	中药(组份含石膏/珍珠/海螵蛸/穿山甲) + 强心苷类西药 2(28.57)
	拮抗作用	中药(组份含麻黄碱) + 洋地黄/地高辛等西药 5(71.43)
合计		7(8.14)

表2 86例ADR患者中西药联用方案不同组合的ADR程度分析[例(%)]

类型	重度ADR	中度ADR	轻度ADR	合计
中药注射液 + 西药注射液	10(17.24)	58(67.44)	16(27.59)	32(55.17)
中药注射液 + 西药	6(26.09)	23(26.74)	5(21.74)	12(52.17)
中药 + 西药	0(0.00)	2(2.33)	0(0.00)	2(100.00)
中药 + 西药注射液	1(33.33)	3(3.49)	0(0.00)	2(66.67)
χ^2				3.68
P值				0.72

1.4 排除标准 合并自身功能严重障碍、有精神疾病史者。

1.5 脱落与剔除标准 研究过程中死亡者。

1.6 方法 通过集中监测ADR及科室ADR上报系统(报告)获得院内ADR数据。临床处理ADR的主要对策包括:1)轻度ADR:停药,不做特殊处置;分析利弊,待自行缓解后逐渐缓慢或从低剂量开始恢复用药,用药期间密切观察并提前做好防治措施;2)中度ADR:停药,合理处置;尽量改用另外的药物联用方案,待患者机体恢复再重新用药;3)重度ADR:停药,立即抢救,合理处置;改用另外的药物联用方案,待患者机体恢复再重新用药,并严格监测和做好防范措施。

1.7 观察指标 分析86例ADR的药物种类、ADR严重程度、发生ADR患者的人群特征(年龄、性别)及ADR发生原因,分析引发ADR的高危因素。统计患者ADR的发生情况,分析不同组合的中西药联用方案及不同年龄段患者ADR发生情况。

1.8 统计学方法 用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计数资料用 χ^2 检验,计量资料用t检验。多因素分析影响因素,logistic regression法分析相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADR不同类型 86例ADR中,中西药联用导致重复用药、可能增加药物不良反应的占80.23%(69/86),可能造成中、西药理化性质发生改变的占11.63%(10/86),中西药联用可能产生相互作用的占8.14%(7/86)。见表1。

2.2 不同组合中西药联用方案中ADR发生情况 86例ADR中,中药注射液 + 西药注射液所致ADR发生率最高(67.44%)。在不同类型的中西药联用中,均以轻度ADR居多。不同中西药联用所致ADR严重程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 不同年龄段患者ADR发生情况 86例ADR中,不同年龄段患者的ADR发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 > 60 岁患者重度ADR发生率更高($P < 0.05$)。见表3。

表3 86例ADR不同年龄段患者ADR发生情况分析[例(%)]

年龄段(岁)	重度ADR	中度ADR	轻度ADR	合计
≤ 18	0(0.00)	2(2.33)	0(0.00)	2(100.00)
18~60(含)	15(19.74)	76(88.37)	15(19.74)	46(60.53)
> 60	6(75.00)	8(9.30)	2(25.00)	0(0.00)
χ^2				15.530
P值				0.004

3 讨论

中西药联用在临床很普遍,但中西药联用中出现的 ADR 并不少见^[6],其发生机理较复杂。一般认为多数中药是药性平和且不良反应较小。但长期应用中药会改变机体内环境,影响机体内分泌等系统的平衡状态,可能对患者身体带来不利的影 响。临床将中西药联用后可能造成体内酸碱性的改变、胃肠蠕动和胃排空时间的变化,因药物在体内的相互作用而有螯合物、络合物、沉淀物形成。研究^[14]表明,中草药与西药联用的过程中,不同药物可能会存在很多配伍禁忌。主要是中、西药物的相互作用问题,药物联用过程中会出现不同药物在体内的药理作用协同或作用的拮抗,使肝脏代谢酶受到诱导或被抑制,导致西药药效的改变、不良反应增加,甚至引发中毒等药物相关的不良反应。究其原因,可能是西药与中药联用中后者改变了西药的主要活性成分,影响了西药在体内的分布、吸收和转运过程及胆汁与肾脏对其代谢,从而引起药效上的改变和不良反应的增加。所以在中西药联用时需注意每一个药物的药理作用和作用机制、配伍禁忌等一系列的问题。

不合理的中西药联用会放大西药的不良反应^[7-9]。如在服用镇静类硫喷妥钠的同时联用杏仁会增加前者抑制呼吸作用而可能产生严重呼吸系统 ADR;或相互增长彼此的药物不良反应。四环素联用含地榆组分的中药会因二药均有肝毒性而加剧肝脏中毒反应;中药中某些组分会影响人体代谢微循环,从而干扰西药在体内的代谢过程乃至原有的作用;治疗肺炎合并胸膜炎的患者,在服用含有可待因等成分的止咳西药的同时服用中药制剂蛇胆川贝液,可能因对呼吸肌的抑制作用而引发呼吸衰竭等 ADR 的发生,因此将有配伍禁忌的中西药联用是不合理的,可能因此产生严重的 ADR;将磺胺类、氨茶碱等碱性较强的西药与含五味子等酸性组分的中药联用,可能因为发生酸碱中和而导致药效降低,甚至失效;中药中含有铁、镁、钙金属离子的石膏、牡蛎等成分,将其与左旋多巴、异烟肼等联用可能降低西药的药效;将石膏、龙骨等含钙离子的中药与洋地黄类药物强心药联用,因前者中的钙离子对神经有抑制作用,可能会增加洋地黄类药物的毒性而发生 ADR;将复方枇杷糖浆等含有麻黄碱的中药制剂与洋地黄类强心药联用,可能因麻黄碱成分对心肌受体的刺激而增强西药强心药效,增加了其毒性增加,引发心力衰竭等 ADR;与尼丁类抗心律失常的西药

联用,可能因复方枇杷糖浆等麻黄碱成分的碱性作用而碱化尿液、增加肾小管对药物的重吸收,导致有效血药浓度的增加,从而引发奎尼丁中毒等 ADR;将各种抗生素、生物碱类的西药与石榴皮、大黄、五倍子等含鞣质多组分的中药联用,可能因体内发生药物间不可逆结合而导致中、西药均失去药效。

资料^[10-12]显示,合理的中西药联用方案有利于取得更好的疗效,但将金银花、连翘、黄芩等中药与乳酶生、胃酶制剂等西药联用,可能因后者的作用而降低前者的药效,使西药的活性受到抑制,这是中、西药联用时出现了药物的相互抑制作用。合理的中西药联合可以产生药效的协同作用,从而提高疗效^[7-9]。如治疗肺炎时应用西药抗生素的同时联用具有益气养阴、化痰平喘等作用的中药制剂清肺汤、小柴胡汤等,可提高患者的机体免疫力,有效提高治疗效果,起到事半功倍的效果。如青霉素与麻杏石甘汤联用治疗细菌性肺炎;磺胺类西药联用苦参制剂治疗菌痢,或与蒲公英联用治疗支气管炎等;止血剂联用三黄泻心汤可增强止血的效果。应用地高辛同时联用维生素 B12 有利于胃肠道的吸收。应用含环磷酰胺等化疗方案的同时联用海螵蛸粉等中药可保护胃黏膜,降低消化道 ADR 发生率。

目前对很多已上市的中药注射剂的化学成分和药理作用尚在探索中。一些经验方的中药制剂因为成分复杂,其在体内的吸收、分布、代谢、排泄转运等过程及药理机制还未明确。在不同的中药饮片的炮制过程中存在工艺、火候等方面的差异性^[13-14]。中药注射液在临床应用中出现的 ADR 与其质量稳定性有关,不少的中药注射液在上市前的基础实验及临床试验中均安全性尚可,但在上市后得到临床广泛应用中即可能因使用患者数量的增加而凸显出了质量稳定性、药物不良反应等方面的不足。房伟^[15]对中成药与西药配伍使用中的不良反应进行分析,结果发现,年龄 ≥ 61 岁患者 ADR 发生率 (35.94%) 更高,引起 ADR 主要为注射剂所致 (73.44%)。在本研究中,近 5 年中发生的 86 例 ADR 中多数 (67.44%) 是因中药注射液 + 西药注射液的联合用药所致,提示对中药注射液在临床应用中的安全性监测十分重要。

在中西药物联用中,不同药物剂型对不良反应的 ADR 发生具有较大的影响^[15-17]。如,治疗急性扁桃体炎时可以采用双黄连口服液 (抗病毒、消炎) + 阿奇霉素注射液 (抗炎),如将双黄连口服液换成双黄连注射液则需静脉给药,增加了静脉给药的药量,

使消除炎症反应的作用增加,可能导致药量过大出现不良反应;或因静脉给药增加过敏等 ADR 发生率。注射液是通过静脉给药而发挥全身治疗作用的,本研究中 86 例 ADR 中的中西药联用类型主要是重复用药可能增加药物的不良反应(80.23%),结果表明中、西药的注射液联合可能增加 ADR 发生率。笔者推测原因,可能是药物进入体内代谢过程中产生的药物相互作用所致,或者使某种药物失去原有的稳定性质,在体内发生了物理或化学反应,导致原本澄清的注射液产生沉淀(络合物、螯合物等),或是其原本有效的成分失效。提示临床在同时应用中、西药注射剂时需了解每一药物药代动力学及体内代谢相关参数,严格掌握用药中的配伍禁忌,合理控制中、西药注射液的不同给药时间。

合理的中西药联用方案有助于降低单一药物的用量,降低不良反应^[18-19],但将具有类似作用机制的中药和西药联用时可能会增加单一药物的药效,或增强了某种药物的不良反应,从而发生 ADR,如维丙肝与茵栀联用会增加风团样皮疹 ADR 的发生率。不同作用机制的中西药联用时,可能因单一药物的剂量不合理、药物配伍不合理而增加 ADR 发生率,如治疗消化性溃疡时可采用质子泵抑制剂或 H⁺拮抗剂西咪替丁,如联合应用的中药制剂中含有海螵蛸、白及等酸性成分,则可能因西咪替丁抑制肝脏活化酶而使海螵蛸、白及等在体内的代谢缓慢,其在机体内的药物有效浓度增加,胃的酸碱状态失衡,反而会加重溃疡病患者的胃痛等不适。合理的中西药联用可以克服单用西药的不良反应^[20],如在应用含丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、长春新碱等化疗方案的同时,联用党参、白术、菟丝子、枸杞子等组分的中药制剂,可增强患者体能,起到扶正抑瘤的作用。如联合应用链霉素与甘草可减轻或者消除前者对患者第八对脑神经产生的毒害,降低耳鸣、耳聋等 ADR 发生率;应用红霉素、苯唑青霉素的同时联用黄连等含有碱性成分的中药,可抑制前者对胃酸的破坏、提高其抗菌作用。

综上所述,中西药联用时临床药师需掌握每一药物的组分、作用机制、用量及伍配禁忌等,注意中、西药的使用的安全窗,加强药学监护,对已发生的不同严重程度的 ADR 采取合理及时的应对处理措施,医院药剂科应加强 ADR 的监测机制,完善 ADR 上报系统,协同医院各科室共同规避不合理中西药联

用现象,降低 ADR 发生率。

参考文献

- [1]孔雪云,陈琦,吴祥,等.中西药联用相互作用研究进展[J].南京中医药大学学报,2018,23(1):5-11.
- [2]邓潇,郑宝钧,李秀英,等.中西医联合用药不良反应及应对策略的研究进展[J].临床医药文献杂志(连续型电子期刊),2017,4(68):13459,13462.
- [3]Wang W P, Yu M, Wang L, et al. Academic discussion of adverse reaction of clinical trials of new traditional Chinese medicines and relevant influencing factors[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(2):346-350.
- [4]苏轶博.分析西医中多种药物联合使用所产生的不良反应[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(64):103-103.
- [5]付萍.中西药物联用致不良反应的原因分析及防范策略[J].中国药物经济学,2014,9(11):23-24.
- [6]李映辉,杜憬生,徐婷,等.基于中西药相互作用探讨中医院临床药理学药学监护要点[J].中成药,2016,38(1):222-226.
- [7]孙波,黄磊,徐乃翠,等.清热祛痰推拿法联合西药治疗大叶性肺炎患儿的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2017,19(19):4526-4529.
- [8]姚青霞.探讨西医中多种药物联合使用的不良反应[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2014,11(28):232-232.
- [9]王丽燕.探讨西医中多种药物联合使用的不良反应[J].中西医结合心血管病杂志(连续型电子期刊),2014,13(17):62-63.
- [10]罗宝生.中西药物联合应用致不良反应的情况分析[J].内蒙古中医药,2015,34(10):72-73.
- [11]岳凤先.试评“中药不良反应”说——西医药学加给中医学的一种药物概念[J].中药药理与临床,2015,12(6):209-212.
- [12]孟庆磊.中药在临床中合理应用的安全性与应对措施探讨[J].中国农村卫生,2017,8(10):16-16.
- [13]胡燕斌.中药临床合理用药的安全性与应对方法分析[J].中国当代医药,2012,19(30):160-161.
- [14]曾东.中草药与西药相互作用的机制研究[J].中国伤残医学,2016,9(4):201-202.
- [15]房伟.我院中成药和西药配伍不良反应的报告及原因分析[J].中国卫生标准管理,2015,10(20):117-118.
- [16]杨德红.基层医院消化内科常见不合理用药情况浅析[J].临床合理用药杂志,2015,7(6):29-30.
- [17]罗通明,李映江.中药与西药合用配伍禁忌和不良反应概要[J].四川中医,2016,34(9):218-221.
- [18]杨东,刘东林,李立峰,等.自拟中药汤剂联合西药治疗慢性前列腺炎临床疗效分析及不良反应观察[J].四川中医,2015,33(3):106-108.
- [19]林天涯.中西药联用不良反应发生原因及对策探究[J].北方医学,2016,13(11):100-101.
- [20]Tan LJ, Wang M, Zhu Y, et al. Research progress of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014, 39(20):3889-3898.