

某院含丹参成分中成药与西药联合应用的处方调研与合理性分析^Δ

朱盛^{1*},冯雷^{2#},梅丹¹,梁晓春¹,田国庆¹,杜宇²(1.中国医学科学院北京协和医院,北京 100730;2.北京航天总医院,北京 100076)

中图分类号 R969.3;R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2311-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.03

摘要 目的:为中成药与西药的安全、合理联合应用提供参考。方法:抽取某院门诊2012年12月—2013年12月处方,对其中含丹参成分的中成药与西药从理化性质及药效学、药动学角度分析其联合应用的合理性。结果:共抽查处方124 283张,含丹参成分的中成药与西药联合应用的处方1 934张,其中不合理的处方为749张,占38.7%。具体不合理处方包括药理作用相似199张(26.6%)、产生拮抗作用167张(22.3%)、发生理化反应498张(66.5%)、降低药物活性88张(11.7%)、产生毒性物质2张(0.3%)。结论:中西药是否联合应用,需要考虑各自的理化性质、药理和毒理变化;中西药联合应用的安全性、合理性应纳入处方审核、点评中来。

关键词 丹参;联合应用;处方分析

Investigation and Rationality Analysis of the Prescriptions of Combination of Western Medicine and Chinese Patent Medicine Containing the Ingredient of *Salvia miltiorrhiza* in a Hospital

ZHU Sheng¹, FENG Lei², MEI Dan¹, LIANG Xiao-chun¹, TIAN Guo-qing¹, DU Yu²(1.Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Beijing Aerospace Hospital, Beijing 100076, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the safe and rational combination of Chinese patent medicine and western medicine. METHODS: The outpatient prescriptions in a hospital from Dec. 2012 to Dec. 2013 were collected. The rationality of combination of western medicine and Chinese patent medicine containing the ingredient of *Salvia miltiorrhiza* was analyzed in aspects of the physicochemical properties, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics. RESULTS: Totally 124 283 prescriptions were spot-checked, among which 1 934 were those of combination of western medicine and Chinese patent medicine containing the ingredient of *S. miltiorrhiza*, including 749 irrational prescriptions (38.7%). The above-mentioned irrational prescriptions included 199 (26.6%) similar in pharmacologic action, 167 (22.3%) having antagonistic effect, 498 (66.5%) causing physical and chemical reactions, 88 (11.7%) reducing drug activity and 2 (0.3%) producing toxic substances. CONCLUSIONS: The physicochemical properties, pharmacodynamic and toxicological change should be considered if whether Chinese patent medicine combined with western medicine or not. The safety and rationality of the combination should be included in prescription audit and evaluation.

KEYWORDS *Salvia miltiorrhiza*; Combination; Analysis of prescriptions

QHES量表为“是/否”型量表,但部分条目包含多个问题(如第8题),而量表未给出多个问题分数的权重,所以此类条目评分时由评价员进行主观分权,评价结果存在一定的偏倚。

参考文献

- [1] 马志伟. 药物经济学在医药卫生决策中的应用[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [2] 李湘, 杨成密. 国内药物经济学的研究现状[J]. 中国药房, 2011, 22(22): 2 023.
- [3] 雷蕾, 胡明, 张铮. 2010年国内药物经济学评价文献的系

Δ 基金项目: 2013—2014年度国家临床重点专科建设项目(No. [2013]544)

* 药师。研究方向: 临床药学。电话: 010-69158228。E-mail: zhusheng0812@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 010-88068228。E-mail: fenglei.pumch@live.cn

统评估和质量评价[J]. 中国药房, 2013, 24(26): 2 401.

- [4] 赵丽婷, 何耀, 张素华, 等. 运用QHES量表评价我国消化系统疾病经济学研究质量[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 309.
- [5] Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES[J]. *J Manag Care Pharm*, 2003, 9(1): 53.
- [6] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南: 2011版[J]. 中国药物经济学, 2011(3): 6.
- [7] 曾智群. 医院临床药学管理要注重药物经济学评价与研究[J]. 当代医学, 2013, 19(20): 14.
- [8] 孔彩, 付希婧, 孙茂, 等. 国外药物经济学研究质量评估的经验及对我国的启示[J]. 中国卫生经济, 2014, 33(9): 62. (收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-03-23)

(编辑: 胡晓霖)

近年来,中成药与西药的联合应用越来越普遍,中成药与西药的合理联合应用可以增强疗效、扩大治疗范围、减少不良反应;反之,则会产生拮抗作用,降低疗效,增加不良反应,甚至产生毒性。中药丹参具有活血化瘀、除烦安神的功效,现代研究证实其能扩张冠状动脉、增加血流量、促进血液循环等^[1]。含丹参成分的中成药已在临床上广泛应用,且其常与西药联合应用,因联合应用带来的用药安全问题,已成为近年来关注的重点。为促进中西药的安全、合理联合应用,笔者对某院含丹参成分中成药与西药联合应用的处方进行了调研和合理性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于某院信息系统(HIS)2012年12月—2013年12月的门诊处方。随机抽查124 283张,筛选出含丹参成分的中成药与西药联合应用的处方1 934张。该院门诊药房共有中成药181种,其含丹参成分的中成药共8种,占中成药品种的4.4%。具体含丹参成分的中成药为复方丹参滴丸、复方丹芍片、参松养心胶囊、安神补心胶囊、心可舒片、枣仁安神颗粒、天王补心丹、乌鸡白凤丸等。

1.2 方法

根据《中成药临床应用指导原则》、中西药的理化性质、药动学、药理作用及文献报道的中西药联合应用禁忌,对1 934张处方进行审核、记录并分析合理性。联合用药的判断为患者同日内就诊时开具了含丹参成分的中成药与西药处方。

2 结果

2.1 含丹参成分的中成药与西药不合理联合应用类型

经审核、分析,发现有含丹参的中成药与西药联合应用潜在风险处方共749张,占抽查总处方数的0.6%。按照不同联用类别将不合理处方进行分类。其中,发生理化反应占不合理处方比例最大,为66.5%;药理作用相似,易诱发不良反应占26.6%;产生拮抗作用占22.3%;降低药物活性占11.7%;产生毒性物质的处方量最小,占0.3%。含丹参的中成药与西药不合理联合应用类型统计见表1;含丹参的中成药与西药的不合理联合应用的西药类别见表2。

表1 含丹参的中成药与西药不合理联合应用类型统计

Tab 1 Types of prescriptions on the compatibility of chinese patent medicines containing *Salvia miltiorrhiza* with western medicines

不合理联合应用类型	处方,张	占总处方的比例,%	占不合理处方的比例,%
药理作用相似	199	10.3	26.6
产生拮抗作用	167	8.6	22.3
发生理化反应	498	25.7	66.5
降低药物活性	88	4.6	11.7
产生毒性物质	2	0.1	0.3

2.2 含丹参成分的中成药与西药不合理联合应用分布

与西药联合应用最多的含丹参成分的中成药是复方丹参滴丸,其不合理率为53.4%。含丹参的中成药与西药的不合理联合应用的中成药类别见表3。

3 讨论

3.1 药理作用相似,诱发不良反应

丹参具有活血、化瘀、通经的功效,能够扩张冠状动脉、增加血流量、促进血液循环等;阿司匹林肠溶片能抑制血小板聚

表2 含丹参的中成药与西药的不合理联合应用的西药类别

Tab 2 Types of western medicine irrationally combined with Chinese patent medicine containing the ingredient of *S. miltiorrhiza*

联合应用西药类别	药品名称	处方,张	潜在安全风险
抗凝血类	阿司匹林肠溶胶囊、华法林	199	丹参与抗凝血类药物作用协同,增加出血风险
维生素B类	复合维生素B、维生素B ₁ 、维生素B ₆	88	丹参活性物质具鞣质特性,与维生素B类药物联合应用发生理化反应,易产生沉淀
维生素C类	维生素C	53	维生素C具有强还原性,易与丹参发生氧化还原反应,发生颜色变化
止血药	维生素K、凝血酶、氨甲环酸、卡络磺钠	0	丹参抑制血小板功能、抑制凝血功能,拮抗止血药功效
β受体阻滞药	普萘洛尔、比索洛尔等	167	丹参酮具有拮抗普萘洛尔等收缩冠状动脉的作用
含金属阳离子类药	铝碳酸镁、奥美拉唑镁、埃索美拉唑镁、碳酸钙D ₃ 、阿托伐他汀钙、羟苯磺酸钙	410	发生络合反应,形成沉淀,降低丹参生物利用度
抗生素类注射剂	喹诺酮类、氨基糖苷类、头孢菌素类	35	改变酸碱度,析出沉淀
雄性激素类	丙酸睾酮、十一酸睾酮	0	降低睾酮的前体合成物质的水平,降低雄性激素的活性
抗肿瘤类药	环磷酰胺	2	促进肿瘤转移,增强毒性

表3 含丹参的中成药与西药的不合理联合应用的中成药类别

Tab 3 Type of Chinese patent medicine containing *S. miltiorrhiza* which irrationally combined with western medicine

含丹参的中成药名称	处方,张	合理处方,张	不合理处方,张	不合理率,%
复方丹参滴丸	661	308	353	53.4
复方丹芍片	450	336	114	25.3
参松养心胶囊	325	160	165	50.8
心可舒片	169	103	66	39.1
安神补心胶囊	72	57	15	20.8
枣仁安神颗粒	220	195	25	11.4
天王补心丹	12	11	1	8.3
乌鸡白凤丸	25	15	10	40.0
合计	1 934	1 185	749	38.7

集、减少血栓形成,临床上用于治疗心脑血管疾病,含丹参中成药与阿司匹林或华法林联用,因药理作用相似,易延长出血时间,产生出血症状^[2]。在此次处方调查中,此类型的处方共有199张。

3.2 产生拮抗作用,降低药物疗效

普萘洛尔具有阻断丹参扩张支气管的作用,能使心率减慢。丹参有效成分丹参酮具有拮抗普萘洛尔收缩冠状动脉的作用,因此丹参与普萘洛尔等β受体阻滞药联合应用会产生拮抗作用^[3]。该院门诊调查的处方中二者联用有167例。含丹参成分的中成药也不宜与阿托品联用,因阿托品是阻断M胆碱受体的抗胆碱药,具有解除迷走神经对心脏抑制的作用,使心率加快,丹参的降压作用会被阿托品阻断,导致丹参的疗效降低,甚至失效。含丹参成分的中成药不能与止血药如维生素K、凝血酶等合用,因丹参能抑制血小板功能、抑制凝血功能、激活纤溶系统而拮抗抗纤溶药,降低止血药功效^[4]。

3.3 发生理化反应,改变药物结构

3.3.1 发生氧化还原反应 维生素C是强还原剂,遇光、热极不稳定,易受氧化剂破坏,丹参中含邻醌式结构,与其联合应用易发生氧化还原反应,维生素C被氧化成去氢抗坏血酸,丹参被还原成酚类化合物^[9]。

3.3.2 发生络合效应,生成沉淀 由表2可见,与含丹参成分的中成药存在不合理联合应用最多的西药是含金属阳离子类药,此种类型处方共410张。丹参及含丹参成分的中成药不宜与含多价阳离子的药联合使用,如含钙、镁等金属离子的胃肠道用药,(包括铝碳酸镁、奥美拉唑镁、硫糖铝等)、含铁离子的细胞色素C。因为丹参中的有效成分丹参酮、隐丹参酮为醌类结构,其分子具有酚羟基,会同此类药中的金属离子发生络合反应,形成丹参酚-络合物,形成沉淀,降低丹参生物利用度^[9]。

3.3.3 pH发生改变 丹参注射液与氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星等喹诺酮类抗生素联合应用后,丹参中的脂溶性与水溶性成分析出,生成白色絮状沉淀^[7]。发生此理化性质改变的主要原因是喹诺酮类抗生素多为盐酸盐或乳酸盐,其注射剂的pH约为4.1,与丹参联用后,可降低丹参注射液的pH,从而析出沉淀^[9]。此外,丹参也不宜与硫酸庆大霉素、硫酸妥布霉素等氨基糖苷类抗生素联合使用,因氨基糖苷类抗生素多为硫酸盐,显较强的酸性,与丹参联用会改变原溶液的pH,导致某些成分被析出,产生混浊或沉淀。有研究表明,庆大霉素与丹参酮Ⅱ_A联用时,输液管中出现大量红色絮状沉淀^[9]。同时,氨基糖苷类抗生素中的氨基也可能与丹参发生化学反应,导致成分变化。

3.4 降低药物活性,影响药物疗效

维生素B₁、维生素B₆、复合维生素B不宜与丹参及含丹参成分的中成药联合应用,本次调查发现此类联用处方88张。因丹参中含儿茶酚酸等活性物质,这类羟基类酸性化合物均有鞣质的特性,与上述维生素B类药物联用易产生相互作用,生成沉淀,降低药物活性^[10]。此外,雄性激素类药物,如丙酸睾酮、十一酸睾酮等也不宜与丹参类药联合应用,因丹参中活性成分丹参酮可够降低睾酮的前体合成物质的水平,降低雄性激素的活性,影响疗效^[11-12]。

3.5 产生毒性物质,导致药源性疾病

含丹参的复方制剂不宜与抗肿瘤药联合应用,如环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷等。本次处方调查发现,含丹参的中成药与环磷酰胺联合应用的处方有2张。研究表明,含丹参的复方制剂与此类药物合用并不会增强疗效的作用,相反具有促进肿瘤转移的不良作用^[13-14]。

3.6 中成药与西药不合理联合应用的原因分析

中药与西药各有所长,大多数的联合应用能增强疗效。然而,中西药能否同时使用仍存在许多不确定的因素,需考虑各自理化性质及药理毒理作用,若联合应用不当,不仅会降低疗效,甚至产生毒副作用,引发医疗安全不良事件。导致含丹参成分的中成药与西药联合应用不合理的原因有以下几方面:首先,是医师原因,其常只重视中西药联合应用增强疗效的益处,而忽略含丹参成分的中成药与西药的相互作用代谢机制、理化性质方面存在的潜在风险;只了解西药的药理作用以及不良反应,而不了解中药的药理作用以及配伍禁忌等特征;中西医之间缺少学术沟通;中医的辨证施治,与西医的辨

病施治缺少科学的结合,这种现象在综合性医院反映较为明显。其次为患者原因,某些患者求医心切,多科就诊,有些诊室无门诊病历记录或记录不全,并在医师处方西药的同时,擅自服用中成药,导致含丹参成分的中成药与西药不合理联合应用。再者,来自于媒体的药物广告宣传夸大了药物本身的疗效,忽略药物副作用及不合理应用的危害。

本文所述中西药不合理联用的类型多参考自各类文献,对中西药不合理联用仍缺少大样本的临床病例跟踪、随访、总结;随着药学事业不断发展,作为药师,应加强中西药物联合应用疗效和不良反应观察,增加联合应用基础研究,从中西药物相互作用的药动学、药效学、中西药理化性质的配伍禁忌等方面,关注中西药联合应用的合理性;药师应参与临床治疗、加强指导合理用药的意识,将中西药联合使用的合理性、安全性纳入处方审核、点评中来。

参考文献

- [1] 冯雷,梁晓春,梅丹,等.中成药与西药联合使用治疗心脑血管疾病门诊急诊处方概况评价[J].中国药房,2011,22(35):3354.
- [2] 赵欣,杨毅恒.含丹参、甘草、大黄的中成药与西药配伍的处方分析[J].中国药房,2008,19(36):2878.
- [3] Cheng TO. Warfarin danshen interaction[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999,67(3):894.
- [4] 高玉萍.丹参注射液的合理用药与配伍禁忌[J].世界今日医学杂志,2006,7(5):242.
- [5] 王永红,苗郁.中西药联用处方的配伍合理性分析[J].中成药,2009,31(9):5.
- [6] 李婧,刘汉清,孙小芬.丹参注射剂与常用药物的配伍稳定性的研究[J].现代中药研究与实践,2011,25(1):71.
- [7] 王二牛.丹参注射液配伍禁忌分析[J].中国药物与临床,2006,6(6):480.
- [8] 龚利华.盐酸左氧氟沙星与丹红注射液配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2008,8(22):5309.
- [9] 张立宁,李志敏.注射用丹参多酚酸盐与盐酸左氧氟沙星注射液存在配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2011,11(22):5316.
- [10] 邢丽娜.庆大霉素与丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液存在配伍禁忌[J].中国民康医学,2008,20(8):840.
- [11] 张磊娜.丹参注射液与维生素B₆存在配伍禁忌[J].家庭护士,2007,12(5):7.
- [12] 鞠强,尹兴平,石继海,等.丹参酮对人皮脂腺细胞增殖、脂质合成及雄性激素受体mRNA表达的影响[J].中华皮肤科杂志,2005,38(2):1011.
- [13] 李喜鹤,杨新鸣,吴效科,等.中药隐丹参酮降低孕期高雄激素血症大鼠雄性性代的雄激素合成[J].中国中西医结合杂志,2008,11(28):1001.
- [14] 王华强,王灵芝,王秀丽.丹参类注射液临床配伍禁忌[J].山东中医杂志,2012,31(4):299.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-06-16)

(编辑:刘艺)