

中西药联用风险因素评估与处方审核、干预的探讨

张华峰*, 宋青, 黄进, 秦倪, 韩蒙蒙, 马超群, 宋蒙妞, 孟瑶(解放军空军总医院药学部, 北京 100142)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2165-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.02

摘要 目的:降低中西药联用风险,提高药物治疗的安全性和有效性。方法:根据风险管理的基本原理,识别和评估中西药联用中的风险因素,加强对5种特殊人群处方、4类特殊药物处方的审核,并根据处方的不同风险等级采取不同干预措施,最后评价风险管理效果。结果:我院通过上述风险因素的评估、处方的审核和干预等措施进行中西药联用风险管理,中西药联用门诊处方不合格率从干预前(2012年3—6月)的1.68%下降到干预后(2014年3—6月)的0.42%,临床未见发生因中西药联用引起的严重不良反应/不良事件。结论:引入风险管理模式可促进中西药联用处方审核的规范化与标准化。

关键词 中药;中成药;中西药联用;风险管理;不良反应;处方审核

Exploration of the Risk Assessment of the Combination of Traditional Chinese Medicine and Chemical Medicine and Prescription Review and Intervention

ZHANG Hua-feng, SONG Qing, HUANG Jin, QIN Ni, HAN Meng-meng, MA Chao-qun, SONG Meng-niu, MENG Yao(Dept. of Pharmacy, Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To reduce the risk of the combination of traditional Chinese medicine and chemical medicine, and to improve the safety and efficacy of medication. METHODS: According to the basic principles of risk management, the risk factors in the above-mentioned combination were identified and assessed, the audit of prescriptions for 5 special groups and 4 kinds of special drugs was strengthened, different interventions were taken on the basis of the risk levels of prescriptions, and finally the effect of risk management was evaluated. RESULTS: Through the risk management of above-mentioned combination, that included assessing the risk, auditing and intervening the prescription, the non-conformity rate of outpatient prescriptions for the combination in our hospital was decreased from 1.68% (Mar.-Jun. 2012) before the interventions to 0.42% (Mar.-Jun. 2014) after the interventions, and there was no clinically serious adverse reaction/adverse event. CONCLUSIONS: The introduction of the risk management model can promote the normalization and standardization of prescription review for the combination of traditional Chinese medicine and chemical medicine.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine; Chinese patent medicine; Combination of Traditional Chinese traditional and chemical medicine; Risk management; Adverse reaction; Prescription audit

随着中西医结合工作的深入开展,临床上中西药联用治疗疾病已经相当普遍,尤其在冠心病、高血压、糖尿病、脑梗死、肿瘤、骨关节疾病、肾脏疾病、妇科疾病、皮肤病等治疗中,中西药联用更为突出。在某些综合型医院,门诊中西药联用处方占42.53%,住院中西药联用医嘱达58.18%^[1]。中西药若联用得当,可产生协同作用;若联用不当,则会降低药效甚至产生毒性,导致严重后果。门诊处方审核作为控制临床用药风险的关键环节,需要一套与之相适应的系统的审核标准和科学的管理方法。目前,国内有关中西药间相互作用的文献较多,但未见对中西药联用风险管理方法的系统研究。为了降低中西药联用风险,促进处方审核的规范化与标准化,笔者对中西药联用时的风险因素进行了识别、评估,并提出了相应的处方审核、干预等风险控制措施。

1 中西药联用风险因素识别和评估

1.1 风险因素识别

为了加强医院药品风险管理工作,2013年我院成立了由

*副主任药师。研究方向:临床药理。电话:010-66928552。E-mail:980082202@qq.com

医务部负责人、中医师、西医师、临床药师、调剂药师组成的药品风险管理小组。风险管理小组对医院2008—2012年期间的93 289张门诊处方中西药联用情况进行了回顾性调查,对中西药联用时的风险因素进行收集、分类和判定,并通过查阅文献^[2-9]、专家咨询等,对其产生的安全问题和有效性问题进行风险描述,详见表1。

1.2 风险因素评估

中西药联用风险因素评估的内容,包括各种风险因素对患者危害程度的评估、发生危害可能性大小的评估和风险等级的评估3个部分。进行药品风险因素评估的主要依据包括:中国现行的法律法规,国家制定的药物使用管理规范,《中国药典》,药品说明书,权威专业机构组织制定的用药指南和诊治标准,高等医药院校教科书以及药物治疗学、药理学、药物经济学的理论依据,循证医学的证据,达成专家共识的合理用药评价指标等。

1.2.1 危害程度评估 中西药联用不当,轻则浪费药品和贻误病情,重则可危及生命。风险危害程度可分为5级:①极小:指能造成患者经济损失,但不会降低疗效或加重不良反应。

表1 中西药联用风险因素分类表

Tab 1 Classification of risk factors of the combination of traditional Chinese medicine and chemical medicine

风险类别	代码	风险描述
		界定
1.配伍禁忌	1-1	中西药在体外或给药部位发生理化反应,导致药物活性降低、治疗作用减弱。例如:黄连及其制剂与活菌制剂合用,可使乳酸菌等活性降低,降低疗效 ^①
	1-2	中西药在体外或给药部位发生理化反应,生成新的有毒物质,加重不良反应。例如:朱砂安神丸等含汞制剂与碘化物同服,可生成有毒的碘化汞,导致药源性肠炎 ^②
	1-3	中西药在体外或给药部位发生理化反应,导致药物生物利用度降低、治疗作用减弱。例如:含钙、镁、铝、铁等多价金属离子的中药与四环素类、大环内酯类抗菌药合用,可形成难于吸收的金属络合物 ^③
	1-4	中西药在体外或给药部位发生理化反应,导致药物生物利用度增加,加重不良反应。例如:抗酸中药陈香白露片可提高胃肠道pH值,与弱碱性药物氨茶碱同服,可使后者非解离型部分增多而吸收增加 ^④
2.重复用药	2-1	中西药含有同一种西药成分,联合使用时加重不良反应。例如:含格列本脲的消渴丸与磺脲类降糖药合用,容易引起低血糖 ^⑤
	2-2	中西药的药理作用相同,联合使用时治疗作用过度增强,加重不良反应。例如:当归及其制剂含有香豆素类物质,与华法林合用,可导致出血 ^⑥
3.联合用药不适宜	3-1	中药或西药借助机体因素,降低另一种药物靶部位的浓度,减弱治疗作用。例如:吴茱萸及其制剂具有CYP1A1酶诱导作用,可使经该酶代谢的茶碱生物利用度降低、药效减弱 ^⑦
	3-2	中药或西药借助机体因素,增加另一种药物靶部位的浓度,加重不良反应。例如:银杏叶对CYP3A4有抑制作用,可使经该酶代谢的硝苯地平在服药0.5 h后血药浓度增加29% ^⑧
	3-3	中西药的药理作用相反,联合使用时减弱治疗作用。例如:麻黄及其制剂麻杏石甘片、止咳定喘膏、防风通圣丸等具有收缩动脉血管而致血压升高作用,与降压药联用,可减弱降压药的疗效 ^⑨
	3-4	中西药的毒副作用相同,联合使用时加重不良反应。例如:具有肾毒性的中药雷公藤、草乌、北豆根及含马兜铃酸的天仙藤、寻骨风等中药及制剂,与氨基糖苷类药合用,可增加肾毒性 ^⑩
	3-5	中药或西药增强组织或受体对另一种药物的敏感性,诱发或加重不良反应。例如:排钾利尿剂速尿与含强心苷的罗布麻及其制剂联用,可增加心肌对强心苷的敏感性,导致心律失常 ^⑪

②较小:指能造成患者经济损失并降低疗效,但不会加重不良反应。③轻度:指引起轻微的不良反应,不良反应症状不发展,一般无需治疗。④中度:指引起的不良反应症状明显,重要器官或系统功能有中度损害。⑤重度:指引起的不良反应对重要器官或系统功能有严重损害,导致残疾,或缩短或危及生命。

1.2.2 可能性大小评估 中西药联用越来越普遍,但中西药联用的指征和禁忌尚缺乏权威性的资料^[10]。由于部分中成药的药理作用、不良反应和中西药相互作用等不够明确,使得中西药联用风险发生的可能性大小评估更为复杂。例如,在评估含山楂、乌梅等酸性药材的中成药与磺胺类药之间的相互作用时,应充分分析已有数据资料,不能扩大中西药联用的风险。笔者根据实验、临床研究文献资料和医院临床医疗实践经验等,将各种风险发生的可能性分为5级:A为几乎肯定发生;B为很可能发生;C为可能发生;D为特殊情况发生;E为不太可能发生。评估的具体方法见表2(注:表中“+”指符合;“-”指不符合)。

1.2.3 风险等级评估 药品风险管理小组对中药联用的各类风险因素,从其发生的可能性大小和危害程度两方面综合考虑,对照“中西药联用风险评估矩阵表”(见表3)评估药品风险评价等级。

表2 中西药联用风险发生的可能性大小评估表

Tab 2 Probability assessment of risks of the combination of traditional Chinese medicine and chemical medicine

发生可能性	临床或文献报道未发生过	文献已有个案报道发生过	实验室研究证明能发生	临床研究已证明能发生	违背法律法规标准
A:几乎肯定发生	-	+	+	+	+
B:很可能发生	-	+	+	+	-
C:可能发生	-	+	+	-	-
D:特殊情况发生	-	+	-	-	-
E:不太可能发生	+	-	-	-	-

表3 中西药联用风险评估矩阵表

Tab 3 Matrix of risk assessment of the combination of traditional Chinese medicine and chemical medicine

发生可能性	后果				
	极小	较小	轻度	中度	重度
A:几乎肯定发生	M:中度风险	H:高度风险	H:高度风险	E:极度风险	E:极度风险
B:很可能发生	M:中度风险	H:高度风险	H:高度风险	E:极度风险	E:极度风险
C:可能发生	L:低度风险	M:中度风险	H:高度风险	E:极度风险	E:极度风险
D:特殊情况发生	L:低度风险	L:低度风险	M:中度风险	H:高度风险	E:极度风险
E:不太可能发生	L:低度风险	L:低度风险	M:中度风险	M:中度风险	H:高度风险

2 中西药联用处方的审核和干预

2.1 中西药联用处方的审核

处方审核是调剂工作的首要环节,是提高处方质量、保证患者用药安全有效的关键^[11]。在进行中西药联用处方审核时,为了准确和迅速地判断出风险处方,药师在全面审方的同时,应将重点放在以下几种处方类型。

2.1.1 特殊人群处方 ①婴幼儿处方:婴幼儿肝、肾和中枢神经系统发育尚未完全,对药物具有特殊的反应。如婴儿对影响水及电解质代谢和酸碱平衡的药物敏感,联合使用影响酸碱平衡的中西药时,更易引起酸碱平衡失调。②老年人处方:65岁以上的老年患者各种脏器往往发生衰退或病变,且常常多种疾病共存,中西药联用更为普遍,易导致药物间的相互作用。③妊娠期及哺乳期妇女处方:药物应用不当会影响下一代的健康,妊娠期和哺乳期的妇女应避免使用有生殖毒性的杜仲、半夏、红花、大黄、羌活、牡丹皮、苦参、连翘、桔梗等中药及其制剂^[12],也应尽量避免中西药联用。④肝肾功能不全患者处方:肝肾功能不全的患者应根据肝肾功能调整用药剂量和用药次数,应尽量避免或减少具有肝肾毒性中西药的联合使用。如莲必治注射液对肾功能不全者应慎用,并禁止与氨基糖苷类具肾毒性的药物联用^[13]。⑤病情复杂患者处方:中西药如无明确禁忌可以联合应用,但应考虑中西药的主辅地位。冠心病、高血压、糖尿病、脑梗死、肾脏疾病等患者中西药联用尤为突出,由此产生毒副作用的机会也较大。如血栓心脉宁、麝香保心丸因含蟾酥而具有强心作用,该类药若与地高辛合用则可出现中毒现象^[14]。

2.1.2 特殊药物处方 ①剂量小而作用强的药物:这类药物的血药浓度稍有增加,作用就显著增强,如口服降糖药、抗心律失常药、抗高血压药以及含有丹参、红花药性峻烈药材的中药制剂等。②毒性与血药浓度密切相关的药物:这类药物的血药浓度稍有增加,毒性就显著增强,如氨基苷类、强心苷类、抗惊厥类药以及含有乌头、马钱子、朱砂毒性药材的中药制剂等。③作用降低而有危险的药物:这类药物的作用降低可引

起发病或治疗失败,如抗心律失常药、抗生素、口服避孕药、抗癫痫药以及用于临床急症的速效救心丸中药制剂等。④易引起严重不良反应的药物:这类药物易造成人体重要器官或系统功能损害,如口服抗凝类、细胞毒类药以及克银丸、跌打丸等已证实有肝肾毒性、生殖毒性的中药制剂等。为了更准确和快速地审核发现中西药联用处方中的风险,药品风险管理小组组织编制了《医院特种药品目录》,其中包括“常见严重药物相互作用一览表”“需要特殊交代的药品目录”和“高危药品目录”等。

2.2 中西药联用处方的干预

根据处方审核中发现的风险因素及其风险等级,采取不同的干预策略。对于风险等级虽小但比较常见的应优先解决;对于后果严重、罕见的应重点关注。干预措施:(1)对“极度风险”处方,药师应拒绝调配;(2)对“高度风险”处方,要求医师再次签字确认,药师对患者进行用药交待,并对患者进行用药监护;(3)对“中度风险”处方,要求药师进行用药交待,并对患者进行用药监护;(4)对“低度风险”处方,可调配,保留风险,但要求药师进行事后干预。

3 中西药联用风险管理效果评价

3.1 风险管理效果评价

为了评价门诊处方中西药联用风险管理的效果,药品风险管理小组随机抽查了开展药品风险管理之前2012年3—6月和实施药品风险管理之后2014年3—6月的中西药联用门诊处方,评价干预前后的合格率和临床药品不良反应监测结果。审查分析结果显示,中西药联用门诊处方不合格率从2012年的1.68%(170张/10 164张)下降到2014年的0.42%(53张/12 705张),临床未发生一例因中西药联用引起的严重不良反应/不良事件。

3.2 风险管理更新

药品风险管理是一个反复评价、不断完善的过程。一般情况下每半年需进行一次药品风险因素的再识别和再评价。在国家法律、法规和标准有重大变化、相关人员有强烈投诉、发生重大药害事故等特殊情况下,药品风险管理小组应及时进行药品风险的更新评价。医院药品风险管理小组及时收集、评估和反馈从门诊处方点评结果、专业学术期刊、国内外权威网站、药品不良反应/不良事件报告中提取的警戒信号,并采取适当措施降低用药风险。例如,在我院门诊处方中,华法林与通心络胶囊、复方血栓通软胶囊、脑心通胶囊等活血化瘀类中成药联用比较普遍。通过检索文献发现,当归、丹参、银杏和红花等中药可能增加华法林的抗凝作用^[15]。为了降低患者的治疗风险,医院要求临床医师开具华法林与活血化瘀类中成药联用处方时,要充分考虑中成药对华法林抗凝作用的可能影响,适时监测国际标准化比值(INR)等出凝血指标。

4 结语

目前我国中医、西医两大医疗体系并存,中西药联用是临床的常用形式。然而,指导中西药合理配伍的理论尚未形成,中西药合理配伍的规律尚在探索之中。绝大多数中西药配伍都是先在临床上开始使用,缺乏较为系统的药动学和药效学实验研究,配伍之后的相互作用和对机体的影响均不明确,没有充足的科学理论依据指导临床。为了降低中西药联用风险,促进处方审核的规范化与标准化,笔者将风险管理这种模式应用于门诊中西药联用的管理,提出了门诊中成药联用风险的控制措施,并取得了良好效果。

参考文献

- [1] 王莉民,王继林.中西药不合理联用的原因分析及解决措施探讨[J].卫生职业教育,2011,29(12):144.
- [2] 林海,梅全喜,吴惠妃.中西药配伍禁忌的分析探讨[J].中药材,2007,30(5):620.
- [3] 李瑞奇,王培智,苗明三.中西药合理配伍应用特点及机制分析[J].中医学报,2013,28(185):1 517.
- [4] 梅全喜,曾聪彦,吴惠妃.中药处方点评实施要点探讨[J].中国医院药学杂志,2013,33(15):1 272.
- [5] 程泽能,李焕德.化学药物与中药相关的药物相互作用[J].中国临床药理学杂志,2002,18(1):74.
- [6] 陈江飞,胡毅坚,苗彩云.中、西药药代动力学相互作用研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(12):1 348.
- [7] 黄文仲.中草药与化学药物的相互作用[J].药物不良反应杂志,2002,4(6):378.
- [8] 徐冬英.中西药配伍疗效的研究[J].医药论坛杂志,2004,25(2):10.
- [9] 张力群,梅全喜,张湘甫,等.中西医临床用药正误大全:中西药合用类[M].太原:山西科学技术出版社,1998:553-563.
- [10] 郭凤霞.用药的误区及其理论分析[J].青海师范大学学报:自然科学版,2000(3):59.
- [11] 梁伟,齐维,石熙.对医院中药处方审核的思考[J].中国医药指南,2012,10(19):327.
- [12] 卢晓燕,尤昭玲.生殖胚胎毒性的回顾和展望[J].中医药导报,2009,15(1):89.
- [13] 关红霞,李艳.成都市中西医结合医院开展处方点评后中药处方分析[J].江西中医学院学报,2011,23(4):75.
- [14] 唐凤川.浅谈西医临床应用心脑血管类中成药须注意的几个问题[J].中国药房,2010,21(20):1 894.
- [15] 张彦丽,王景红,顾媛媛,等.华法林与中草药的相互作用[J].中国药物警戒,2011,8(1):41.

(收稿日期:2014-08-01 修回日期:2014-10-15)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅