

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.006

新型冠状病毒肺炎治疗联合用药潜在药品不良反应分析*

杨勇^{1,2}, 张灵³, 姚敏², 沈浩³, 路文柯³, 何元媛¹, 张子雨³, 萨日娜^{4,5}, 孟敏^{5△}

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072; 2. 四川省资阳市人民医院药学部, 四川 资阳 641300; 3. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 4. 北京中医药大学, 北京 100105; 5. 甘肃省人民医院药剂科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 探讨联合用药治疗新型冠状病毒肺炎的潜在药品不良反应,保障用药安全。方法 根据药品说明书、丁香园用药助手、《新编药理学》,以及中国知网、维普数据库、万方数据库、Micromedex及UpToDate临床顾问等药品信息,结合临床药学实践经验,分析联合用药可能出现的相互作用和不良反应,以及药学监护要点。结果 武汉方舱医院和抗疫定点医院常用36个药品品种存在较多相互作用,有发生潜在不良反应的可能性。中药注射剂和中药汤剂存在用药禁忌及注意事项,且中西药联用需加强药学监护。结论 联合用药治疗新型冠状病毒肺炎存在较多潜在药品不良反应,中西药联合治疗需整体评估药物相互作用,个体化调整治疗方案,并加强药学监护。

关键词:新型冠状病毒肺炎;合理用药;药品不良反应;药物相互作用;药学监护

中图分类号:R95;R183

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)07-0022-05

Potential Adverse Drug Reactions in the Patients with Coronavirus Disease 2019 Treated with Combined Medication

YANG Yong^{1,2}, ZHANG Ling³, YAO Min², SHEN Hao³, LU Wenke³, HE Yuanyuan¹, ZHANG Ziyu³, SA Rina^{4,5}, MENG Min⁵

(1. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072; 2. Department of Pharmacy, Ziyang People's Hospital, Ziyang, Sichuan, China 641300; 3. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610054; 4. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100105; 5. Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu, China 730000)

Abstract: Objective To investigate the potential adverse drug reactions (ADRs) in the patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) treated with combined medication, and to ensure the safety of medication. **Methods** According to the drug information from drug instruction, Drug Assistant of Dingxiangyuan, New Pharmacology, CNKI, VIP, Wanfang database, Micromedex and UpToDate clinical consultant, combined with clinical pharmaceutical practice experience, the possible interactions and ADRs of the combined medication were analyzed, as well as the key points of pharmaceutical care. **Results** There were some interactions with each other in the 36 drugs commonly used for treating the COVID-19 in Wuhan fangcang hospitals and designated hospitals, which showed the possibility of potential ADRs. There were contraindications and precautions in traditional Chinese medicine (TCM) injection and TCM decoction. When the patients were given the combination of Chinese and Western medicine, pharmaceutical care should be strengthened. **Conclusion** There are many potential ADRs in the patients with COVID-19 treated with combined medication, when the patients were given the combination

*基金项目:国家临床重点专科建设项目[30305030698];四川省省级公益性科研院所基本科研业务专项课题[2018YSKY0017];四川省人民医院院级科研基金临床研究及转化项目[2018LY09]。

第一作者:杨勇,博士研究生,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)yypower@163.com。

△通信作者:孟敏,硕士研究生,副主任药师,研究方向为抗感染临床药学、循证药学,(电子信箱)550313937@qq.com。

- 72-73.
- [9] LU H. Drug treatment options for the 2019-nCoV [J]. Biosci Trends, 2020, 14 (1): 69-71.
- [10] AL-TAWFIQ JA, AL-HOMUD AH, MEMISH ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19 [J]. Travel Med Infect Dis, 2020: 101615.
- [11] REN JL, ZHANG AH, WANG XJ. Traditional Chinese Medicine for COVID-19 Treatment [J]. Pharmacol Res, 2020: 104743.
- [12] SHANMUGARAJ B, SIRIWATTANANON K, WANGKANONT K, et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19) [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2020, 38 (1): 10-18.
- [13] ZHANG DH, WU KL, ZHANG X, et al. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus [J]. J Integr Med, 2020, 18 (2): 152-158.
- [14] 饶跃峰, 郭剑浩, 缪静, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控下的医院药事管理和药学服务 [J]. 中国医院药学杂志, 2020: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200302.1551.006.html>.
- [15] 刘异, 袁琳, 刘秀兰, 等. 基于新型冠状病毒肺炎定点医院的药事管理和药学服务实践 [J]. 医药导报, 2020: 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200305.1513.006.html>.

(收稿日期:2020-03-08)

of Chinese and Western medicine, the drug interaction should be evaluated as a whole, the treatment plan should be adjusted individually, and the pharmaceutical care should be strengthened.

Key words: coronavirus disease 2019; rational drug use; adverse drug reactions; drug interactions; pharmaceutical care

为应对2019年12月以来暴发的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情,国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)陆续出台了多项防控措施^[1]。2020年3月4日,国家卫健委又与国家中医药管理局联合发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[2](以下简称《诊疗方案》)。在此,针对常见治疗方案,结合武汉方舱医院和定点抗疫医院的临床药学实践,分析其中防疫所用治疗药物的相互作用,阐述潜在的药品不良反应,明确药学监护要点,为临床药师和医师提供参考,保障患者用药安全。现报道如下。

1 资料与方法

选择《诊疗方案》药物治疗品种推荐、武汉方舱医院和定点抗疫医院常用的36个药品品种。依据药品说明书、丁香园用药助手、《新编药理学》中的药品信息,检索中国知网、维普、万方、Micromedex数据库及UpToDate临床顾问等药品信息;结合临床药学实践经验,对《诊疗方案》推荐的抗病毒药物和中药的相互作用、注意事项进行分析,并提出药学监护重点内容;对武汉方舱医院和抗新冠肺炎疫情定点医院使用的36个药品进行匹配联用分析,对应其相互作用及不良反应,分析药品的药学监护重点内容。

2 结果

2.1 抗新型冠状病毒西药的相互作用及药学监护

2.1.1 磷酸氯喹

不良反应:可引起眼部、胃肠道、血液系统和神经系统不良反应,常见头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻、各种皮疹等,严重不良反应少见。长期使用可引起神经肌病、视网膜病变。氯喹可引起QT间期延长,通过CYP3A4代谢,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏者会发生溶血^[3]。

常见药物相互作用:与氯丙嗪合用易加重肝脏损害;通过CYP3A4和CYP2D6代谢,并可导致Q-T间隔,为了避免两方面的影响,尽量不与克拉霉素和伏立康唑联用^[4],与可导致Q-T间隔延长的药物莫西沙星等慎联用;与肝素或青霉素合用可增加出血机会;洋地黄化后应用本品易引起心脏传导阻滞,不推荐与洋地黄类合用;可增加环孢素和地高辛血药浓度。

药学监护要点:监测腹泻等常见不良反应,提高用药依从性;监测血常规、心电图;监测畏光、色视受损、视力下降等不良反应。

2.1.2 阿比多尔

常见不良反应:多为消化道反应。

常见药物相互作用:根据药品说明书、临床研究和

病例对照研究^[5-6],尚未发现与阿比多尔发生相互作用的药物,且病例研究中观察到很多病例同时使用了抗菌药物治疗,也未见明显相互作用。

药学监护要点:监测恶心、呕吐、腹泻等消化道不良反应,必要时对症处理;监测患者血清转氨酶水平;监测心率。

2.1.3 α -干扰素

常见不良反应:恶心、呕吐、头晕、发热等。

常见药物相互作用:据报道,雾化吸入和静脉注射的不良反应发生率相当;生物学活性剂量下对雾化吸入给药耐受性良好;未见明确的药物相互作用^[7-9]。

药学监护要点:重点监测恶心、呕吐、头晕、发热等不良反应。

2.1.4 利巴韦林

不良反应:以全身性及给药部位各种反应为主,如疲乏、发热、体质量降低;胃肠系统疾病,如恶心、呕吐、腹泻;血液及淋巴系统不良事件报告例数较多,如贫血、血小板减少症、中性粒细胞及白细胞计数降低、血红蛋白降低^[10]。

常见药物相互作用:可能导致去羟肌苷介导的线粒体毒性风险增加,导致致命或非致命的乳酸性酸中毒、致命肝衰竭、周围神经病变或胰腺炎;与拉米夫定同用,毒性相加;与齐多夫定同用,可降低后者疗效、导致肝功能失代偿、增加血液毒性风险;可增加硫唑嘌呤引起的骨髓毒性风险;与扎西他滨、司他夫定合用可导致致命性和非致命性乳酸性酸中毒;可抑制华法林作用。

药学监护要点^[10-11]:重点监测血常规;监测血糖和电解质水平;监测血清淀粉酶和血清脂肪酶、尿酸水平;关注腹泻、呕吐等消化系统不良反应。

2.1.5 洛匹那韦/利托那韦

常见不良反应:基于FAERS数据库的分析显示,常见不良反应主要有胎儿异常(28%)、胃肠系统损害(15%)、全身性损害(14%)、肝胆系统损害(9%)、代谢和营养障碍(9%);合并用药可能增加不良反应发生风险^[12]。

常见药物相互作用:为肝药酶P450同工酶CYP3A的抑制剂,可导致很多经此酶系代谢的药物浓度升高,引起严重和/或致命不良事件,如羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂阿托伐他汀, α -肾上腺素受体拮抗剂阿夫唑嗪,抗组胺药阿司咪唑、特非那定,麦角衍生物麦角新碱、二氢麦角胺,胃肠动力药西沙比利,精神抑制药匹莫齐特,5-磷酸二酯酶(PDE5)酶抑制剂

西地那非,镇静催眠药咪达唑仑、三唑仑;还可能影响很多药物的血药浓度,应根据本药的药浓度调整药物剂量,如华法林,抗菌药物克拉霉素、伊曲康唑、伏立康唑,免疫抑制剂环孢素、他克莫司,抗结核药利福平,抗惊厥药卡马西平等。

药学监护要点:监测血糖、血脂水平;监测肝功能;进食时服用增加吸收的药物;监测恶心、呕吐、腹泻等常见消化道不良反应。

2.1.6 其他

另外,《诊疗方案》指出,抗病毒治疗时不建议同时使用3种及其以上的抗病毒药物治疗,一旦出现不可耐受的毒副作用应及时停用,临床药师需密切监测多药联合抗病毒治疗患者。

2.1.7 西药联合用药潜在不良反应及药学监护要点

根据《诊疗方案》推荐,结合武汉方舱医院和定点医院临床实践,在抗病毒治疗基础上,常联合抗菌药物、止咳化痰药、抗高血压药、降血糖药等,药物相互作用较复杂。本研究中总结了西药品种的药物相互作用和药学监护要点,结果36个西药品种存在较多相互作用,有发生潜在不良反应的可能性。详见表1。

2.2 抗新型冠状病毒中药的潜在不良反应及药学监护

2.2.1 医学观察期

《诊疗方案》推荐药物为藿香正气制剂(胶囊、丸、水、口服液),金花清感颗粒和疏风解毒胶囊。对于功能主治相似的药品,根据症状的差异应个体化选择,如体温较高的患者或密切接触者,可首选清热解毒力强的金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒),若舌苔黄厚腻、湿热较盛者,祛湿力强的疏风解毒胶囊(颗粒)则更合适。

藿香正气制剂(胶囊、丸、水、口服液)含毒性药品半夏,不宜与含乌头类中药联用;藿香正气水含有乙醇,应避免与替硝唑、甲硝唑、呋喃唑酮、头孢曲松、头孢哌酮等药物合用,以防出现双硫仑样反应。另外,藿香正气水与多潘立酮合用有可能会出现药效拮抗^[13]。金花清感颗粒,脾胃虚寒者、有肝脏病史或肝功能异常者慎用;含麻黄,运动员、高血压、心脏病患者均应慎用;不宜在服药期间同时服用滋补性中药,如生血宝合剂;含有苦寒药物,服用时间不可过长,以防过服损耗阳气,引起气血凝滞。疏风解毒胶囊不宜同时服用滋补性中药,含有苦寒药物,服用时间不可过长,以防过服损耗阳气,引起气血凝滞。

2.2.2 临床治疗期

1) 中药汤剂

为方便对《诊疗方案》中方剂进行描述,按方舱医院协定处方命名方式进行命名,“证型+汤”,如湿毒郁肺汤、疫毒闭肺汤。

肺脾气虚汤方中,半夏为毒性药品,半夏反乌头,注

意不能与含乌头药品同用;麻黄有升压作用,与某些化学药物如强心苷类、抗心律失常药、抗高血压药合用会诱发强心苷中毒和心律失常,导致严重低血压。使用清肺排毒汤、寒湿郁肺汤、湿毒郁肺汤、寒湿阻肺汤、疫毒闭肺汤时,需监护患者的血压和临床体征。生石膏大寒,故使用清肺排毒汤、寒湿郁肺汤、湿毒郁肺汤、疫毒闭肺汤、气营两燔汤、气阴两虚汤时,需监护患者大便性状,判断脾胃功能,及时调整用量。清肺排毒汤的细辛和湿毒郁肺汤的苦杏仁超《中国药典》使用剂量。细辛有毒,含马兜铃酸是肾毒性的物质基础,且清肺排毒汤多和西药治疗方案合用,很多西药经肝肾代谢,故需密切监测肾功能。苦杏仁毒性主要临床表现为恶心、呕吐、口中苦涩、腹痛、腹泻、头痛、头晕、心悸、血压升高等,严重者血压下降、意识丧失、瞳孔散大,可因呼吸中枢麻痹而死亡^[14],使用湿毒郁肺汤时需监测临床及相应指标。内闭外脱汤方中黑顺片有毒,使用时监测患者的心律失常、血压下降、呼吸抑制等心脏毒性,寒痹证用苏合香丸送服,热痹证用安宫牛黄丸送服;因含雄黄,故不宜与硝酸盐、硫酸盐类同服,否则可使雄黄所含硫化砷氧化,增加毒性。方舱医院医师反馈,寒湿郁肺汤有口腔溃疡不良反应,临床药师可加强监测,出现后可减半处方服用,如无缓解可中医会诊辨证加减处方。

2) 中药注射剂

喜炎平注射液安全性较佳^[15],但仍建议对首次使用的患者加强监测;用药过程应密切观察用药反应,特别是用药开始30 min;如热象已退,应及时停药,免伤阳气;避免配伍输液,或应先滴注后冲洗输液管或更换输液管后再输注其他注射液。血必净注射液注意30~40 min输注完成,输注30 min内监测呼吸困难、心悸等不良反应。热毒宁注射液对既往有溶血(血胆红素轻度增高或尿胆原阳性者)现象发生者慎用;配制浓度不低于1:4(药液:溶剂),现用现配,滴速不宜过快。生脉注射液必须现配现用,因含人参,不宜与五灵脂、藜芦同用,监测发热和全身损害的不良不良反应。参附注射液的滴速不宜过快,儿童及年老体弱者以20~40滴/分为宜,成人以40~60滴/分为宜;不宜与中药半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及、五灵脂、藜芦等同用;若心绞痛持续发作,宜加服硝酸酯类药物。参麦注射液不宜与中药藜芦和五灵脂同用。《诊疗方案》对痰热清注射液的推荐剂量偏大,应注意监测不良反应和肝功能。使用醒脑静注射液需监测肝功能。

3 讨论

3.1 加强中西药联用的不良反应风险防控

《诊疗方案》推荐了数种中药注射剂和中药汤剂联合西药治疗新冠肺炎,药物相互作用复杂,循证医学证

[illegible]

注：“—”表示不存在配伍；“禁”表示禁止；“++”表示相互作用级别高，需要严密监测，并调整用药或剂量；“+++”表示相互作用级别较高，需关注，必要时调整用药或剂量；“+”表示有相互作用，临床意义不明确，关注即可；“-”表示很大程度上不存在明确临床意义的相互作用。

据欠缺,存在潜在不良反应发生风险。建议临床药师整体看待治疗方案,评估西-西、西-中、中-中的药物相互作用,加强监测中药注射剂滴注的过敏反应、临床症状、肝肾功能。中药注射剂尽量现配现用,控制输注速率,可考虑序贯治疗。研究表明,中、西药序贯使用所致不良反应确实存在“时间窗”现象,在“时间窗”之后间隔用药可显著降低不良反应发生风险^[16]。

3.2 加强个体化用药监护

在对新冠肺炎的治疗中,临床药学工作者除了要评估联合用药潜在药品不良反应和药物相互作用外,还应重点监测特殊人群的药物有效性和安全性,进行个体化用药监护。

3.3 研究的局限性

对中药的相互作用仅叙述了药学监护要点,未作深入剖析,可根据《新型冠状病毒肺炎中药合理使用专家共识(第一版)》^[17]制订个体化的用药监护方案;用药监护内容只简单地汇总了临床实践中常见重点监护内容,不够全面;对特殊人群用药的相互作用及不良反应未作探讨。

致谢:特别感谢全国支援武汉抗疫一线的全体药师和后盾专家团所提供的素材。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至3月7日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-03-07)[2020-03-08]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202003/b4c328ff60874b99ba6ce8caf827987b.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 董杰,奚鑫,杜倩,等. 氯喹抗病毒作用及其临床应用研究进展[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2020; 1-6. (2020-02-28)[2020-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200228.2055.004.html>. [网络预发表].
- [4] DANIEL JW. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. UpToDate. In: Daniel EF(ed.), UpToDate. UpToDate, Monica R C: Nov, 2019. https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/antimalarial-drugs-in-the-treatment-of-rheumatic-disease?search=Antimalarial%20drugs%20in%20the%20treatment%20of%20rheumatic%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [5] 杜小兵,刘双,温林芳,等. 阿比多尔片治疗流行性感冒有效性和安全性的开放性临床试验研究[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(7): 518-520. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.07.004.
- [6] 曹瑜. 盐酸阿比多尔片在治疗急性呼吸道病毒感染中的安全性与有效性观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(17): 101-103. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.17.058.
- [7] FREDERICK E, BARNEY S. Respiratory syncytial virus infection: Treatment. Up to date database. UpToDate. In: Morven S E (ed.), UpToDate[J]. UpToDate, Mary MT: Sep, 2019. https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/respiratory-syncytial-virus-infection-treatment?search=Respiratory%20syncytial%20virus%20infection:%20Treatment.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [8] GIOSUÈ S, CASARINI M, AMEGLIO F, et al. Minimal dose of aerosolized interferon- α in human subjects: Biological consequences and side-effects[J]. European Respiratory Journal, 1996, 9(1): 42-46. DOI: 10.1183/09031936.96.09010042.
- [9] 宋娜炜,李达. 不同剂量干扰素雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的近期疗效及不良反应观察[J]. 中国基层医药, 2017, 24(21): 3331-3335. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.21.033.
- [10] 胡巧织,罗敏,王华玲,等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究: 利巴韦林[J/OL]. 医药导报, 2020; 1-11. (2020-02-28)[2020-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200228.0918.002.html>. [网络预发表].
- [11] 熊堉,蒋敏,边原,等. 探索利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性: 基于既往冠状病毒治疗的总结[J/OL]. 医药导报, 2020; 1-13. (2020-02-24)[2020-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200213.0901.002.html>. [网络预发表].
- [12] 陈力,李海龙,刘迅,等. 基于FAERS数据库的洛匹那韦/利托那韦药品不良反应信号挖掘研究[J/OL]. 药物不良反应杂志, 2020; 22. (2020-02-17)[2020-03-08]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181999.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.0002. [网络预发表].
- [13] 金锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(七): 中西药相互作用[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1713-1718. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2015.19.01.
- [14] 杜虹韦,张爱华,赵欣蕾. 苦杏仁毒性及其解毒方法研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2013, 43(4): 58-59. DOI: CNKI: SUN: HLZY. 0.2013-04-044.
- [15] 王志飞,张洪春,谢雁鸣,等. 喜炎平注射液治疗呼吸系统感染性疾病临床应用专家共识(成人版)[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 5282-5286. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20191105.502.
- [16] 胡黄婉茵,张雅铭,郝俊杰,等. 基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控新策略[J]. 科学通报, 2019, 64(Z2): 3020-3029.
- [17] 杨亮,徐娟,李佳,等. 新型冠状病毒肺炎中药合理使用专家共识(第一版)[J/OL]. 北京中医药, 2020; 1-26. (2020-03-03). [2020-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200302.1603.002.html>. [网络预发表].

(收稿日期: 2020-03-12)