

· 不良反应 ·

复方丹参滴丸单独或联合西药治疗冠心病心绞痛的不良反应情况分析

朱月香 (辽宁省抚顺市新宾满族自治县中医院, 抚顺 113200)

摘要 目的: 结合临床经验, 探讨单独使用复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛和与其他西药联合使用治疗冠心病心绞痛的不良反应发生规律与发生特点, 为复方丹参滴丸的合理用药提供参考。**方法:** 回顾分析2010年1月至2016年1月在我院诊治的资料齐全的1359例冠心病心绞痛患者病例, 其中单独使用复方丹参滴丸的658例(单独组), 联合其他西药治疗的701例(联合组), 对两组患者出现的不良反应进行统计分析。**结果:** 研究结果显示, 单独组的658例患者中有27例发生不良反应, 不良反应发生率为4.10%(27/658); 联合组的701例患者中有61例患者发生不良反应, 不良反应发生率为8.70%(61/701)。单独用药组性别、年龄、用药剂量与患者不良反应之间无密切相关, 但联合用药组消化系统反应与患者年龄和用药剂量密切相关。联合用药组中, 联合应用马来酸桂哌奇特患者的皮肤反应最为严重, 联合单硝酸异山梨酯患者的全身反应最为严重, 联合前列地尔患者的血液系统和过敏性休克最为严重。单独组的不良反应发生率明显低于联合组, 两者相比, 具有显著性差异($\chi^2=11.85, P < 0.05$); 两者在过敏性休克、皮肤反应、血液系统反应、消化系统反应、呼吸系统反应之间相比较为类似, 但在全身反应方面, 联合组明显高于单独组, 两者相比具有显著性差异($\chi^2=4.06, P < 0.05$)。**结论:** 复方丹参滴丸单独使用治疗冠心病心绞痛比联合西药使用时不良反应发生率低; 在联合西药治疗时更应注意合理使用, 减少不良反应的发生。

关键词: 中药合理使用; 复方丹参滴丸; 中西药联合用药; 不良反应; 因果分析

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)03-0322-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.03.015

Adverse Reactions of Chinese CSDP Alone or in Combination with Western Medicine in Treatment of Angina Pectoris

Zhu Yuexiang (Fushun Xinbin Manchu Autonomous County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fushun 113200, China)

Abstract Objective: To investigate the occurrence patterns and features of adverse events caused by CSDP (Compound Danshen drop pill) alone or combined with western medicine in treatment of angina pectoris, so as to provide some clinical experience for rational drug use of CSDP. **Methods:** Retrospective analysis was conducted on the complete information of 1359 cases of angina pectoris patients treated in our hospital from January 2010 to January 2016, including 658 cases of CSDP monotherapy as well as 701 cases of CSDP in combination with other western medicine, and the adverse reactions in the two groups of patients were also analyzed. **Results:** 27 adverse events were reported in the 658 patients with CSDP monotherapy (the occurrence rate of adverse reaction is 4.10%),

whereas 61 patients out of 701 patients in the combined group experienced adverse reactions and the reporting rate was 8.70% (61/701). There was no significant correlation between the gender, age, drug dosage of patients and the occurrence of adverse reactions in the monotherapy group. In the combination group, the skin reaction of the patients with combined use of cinepazide maleate was the most serious, and the systemic reaction was the most serious in patients with combined use of isosorbide mononitrate. The blood system and anaphylactic shock were the most serious in patients with combined use of alprostadil. The incidence of adverse reactions was significantly lower in CSDP monotherapy group than in combination group ($\chi^2=11.85, P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in occurrence of anaphylactic shock, skin reaction, hematologic reaction, and digestive system reaction, but there was significant difference between the two groups ($\chi^2=4.06, P<0.05$) in the systemic response. **Conclusion:** The adverse reaction rate was lower when CSDP was used alone as compared to combined use with western medicine in treatment of angina pectoris. Therefore, special attention should be paid to rational drug use in combination with western medicine so as to reduce the occurrence of adverse reactions.

Keywords: rational use of traditional Chinese medicine; CSDP; combined use of traditional Chinese medicine and western medicine; adverse reactions; cause and effect analysis

复方丹参滴丸是目前临床上应用较为广泛的中成药之一，在世界上26个国家得到认可，并通过美国FDA的临床研究，成为国际治疗冠心病心绞痛的主导品牌之一。复方丹参滴丸主要由冰片、三七以及丹参组成，其主要活性成分包括丹参中的丹参酮、丹参素，三七中的三七皂苷、人参皂苷以及冰片中的天然右旋龙脑等^[1]。其主要药理作用包括扩张冠状动脉、增加血流量、保护心肌细胞等，其次它还可以抗炎、改善微循环^[2]。我国传统观念认为“中药几乎无毒副作用”，但是近年来研究人员也开始对中药的安全性进行评价，但未见太多报道。笔者为了研究复方丹参滴丸在治疗冠心病心绞痛过程中产生的副作用，回顾分析了我院在2010年1月至2016年1月进行诊治的资料齐全的1359例冠心病心绞痛患者，分别对复方丹参滴丸的单独使用和联合西药使用的不良反应进行统计分析，以期为合理使用复方丹参滴丸提供依据。通过本文的研究分析，得出如下结论：复方丹参滴丸无论是在单独使用还是联合西药治疗冠心病心绞痛的过程中，均有可能发生轻度不良反应，且联合西药使用时不良反应发生率较高，需要更加注意其合理使用，减少严重不良反应的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月至2016年1月在我院诊治的资料

齐全的1359例冠心病心绞痛患者作为研究对象，其中男性879例，女性480例，年龄在21~73岁之间，平均年龄（46.5±7.6）岁，所有患者均因冠心病心绞痛发作来我院就诊。

1.2 研究方法

以1359例冠心病心绞痛患者作为研究对象，所有患者均有详细就诊资料，按照回顾治疗方案进行分组，其中658例患者单独使用复方丹参滴丸进行治疗设为单独组，701例患者采用复方丹参滴丸联合西药治疗作为联合组，两组患者所使用的复方丹参滴丸均为天士力制药集团股份有限公司生产，对两组患者出现的各种不良反应进行分类整理。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0 统计学软件处理获得的相关数据，具体用均数±标准差（ $x \pm s$ ）来表示计数资料， χ^2 检验进行率的比较，当 $P<0.05$ 时认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 单独组用药不良反应情况

调查结果显示，单独组的658例患者中，有27例患者发生不良反应，不良反应发生率为4.10%（27/658），具体情况见表1。单独用药组性别、年龄、用药剂量与患者不良反应之间无密切相关，具体情况见表2。

表1 单独组用药不良反应情况

不良反应类型	例数	百分比 /%	主要表现
皮肤反应	7	25.93	皮肤瘙痒、皮肤黏膜出血等
消化系统反应	4	14.81	腹痛、腹泻、黄疸等
全身反应	4	14.81	恶心呕吐、头昏心慌等多种症状
血液系统反应	3	11.11	溶血性尿毒综合征和血小板减少性紫癜等
过敏性休克	3	11.11	休克
呼吸系统反应	3	11.11	咽喉疼痛、呼吸困难等
其他反应	3	11.11	腰腿疼痛、下肢水肿、发热等
合计	27	100.00	

表2 单独组不良反应发生与性别、年龄、用药剂量之间的关系

不良反应类型	性别		年龄		用药剂量	
	男	女	< 40岁	> 40岁	10粒, Tid	10粒, Bid
皮肤反应	3	4	4	3	3	4
消化系统反应	2	2	1	3	2	2
全身反应	2	2	3	1	2	2
血液系统反应	2	1	1	2	1	2
过敏性休克	2	1	1	2	2	1
呼吸系统反应	1	2	1	2	2	1
其他反应	2	1	1	2	2	1

2.2 联合组用药不良反应情况

在联合组的701例患者中,有61例患者发生不良反应,不良反应发生率为8.70%(61/701);其中消化系统反应与患者年龄和用药剂量密切相关;联合组中,联合应用马来酸桂派奇特的患者皮肤反应最为严重,联合单硝酸异山梨酯的患者全身反应最为严重,联合前列地尔的患者血液系统和过敏性休克最为严重。具体情况见表3~5。

2.3 两组数据比较

数据显示,单独组不良反应发生率明显低于联合组,两者相比,具有显著性差异($\chi^2=11.85$, $P < 0.05$)。其中两组在过敏性休克、皮肤反应、血液系统反应、消化系统反应、呼吸系统反应之间相比较为类似,但在全身反应中联合组明显高于单独组,两者相比,具有显著性差异($\chi^2=4.06$, $P < 0.05$),具体见表6。

表3 联合组用药不良反应情况

不良反应类型	例数	百分比/%	主要表现
皮肤反应	10	16.39	皮肤瘙痒、皮肤黏膜出血等
消化系统反应	8	13.11	腹痛、腹泻、黄疸、消化道溃疡等症状
全身反应	22	36.07	恶心呕吐、头昏心慌等多种症状
血液系统反应	9	14.75	溶血性尿毒综合征和血小板减少性紫癜等
过敏性休克	4	6.56	休克
呼吸系统反应	6	9.84	咽喉疼痛、呼吸困难等
其他反应	2	3.28	腰腿疼痛、下肢水肿、发热等
合计	61	100.00	

表4 联合用药组不良反应发生与性别、年龄、用药剂量之间的关系

不良反应类型	性别		年龄		用药剂量	
	男	女	< 40岁	> 40岁	10粒, Tid	10粒, Bid
皮肤反应	4	6	6	4	4	6
消化系统反应	4	4	2	6*	6*	2
全身反应	13	9	10	12	11	11
血液系统反应	5	4	4	5	5	4
过敏性休克	2	2	2	2	2	2
呼吸系统反应	2	4	3	3	3	3
其他反应	1	1	1	1	1	1

注：*为两组分类之间相比差异具有显著性，具有统计学意义。

表5 联合用药组不良反应发生与所联合用药之间的关系

不良反应类型	联合西药品种		
	前列地尔	单硝酸异山梨酯	马来酸桂派奇特
皮肤反应	1	1	8*
消化系统反应	3	3	2
全身反应	4	15*	3
血液系统反应	6*	1	2
过敏性休克	3*	0	1
呼吸系统反应	2	2	2
其他反应	1	1	0

注：*为两组分类之间相比差异具有显著性，具有统计学意义。

表6 单独组与联合组不良反应情况分析

组别	单独组例数(百分比)	联合组例数(百分比)	χ^2, P
过敏性休克	3 (11.11%)	4 (6.56%)	$\chi^2=0.53, P > 0.05$
全身反应	4 (14.81%)	22 (36.07%)	$\chi^2=4.06, P < 0.05$
皮肤反应	7 (25.93%)	10 (16.39%)	$\chi^2=1.09, P > 0.05$
血液系统反应	3 (11.11%)	9 (14.75%)	$\chi^2=0.21, P > 0.05$
消化系统反应	4 (14.81%)	8 (13.11%)	$\chi^2=0.05, P > 0.05$
呼吸系统反应	3 (11.11%)	6 (9.84%)	$\chi^2=0.03, P > 0.05$
其他	3 (11.11%)	2 (3.28%)	$\chi^2=2.14, P > 0.05$
合计	27	61	

3 讨论与建议

3.1 文献研究情况分析

中药在临床使用已有数千年历史,随着科学的发展进步,以现代科学技术研发制造的中药制剂不断出现。在现代中药制剂研发中,不仅对其药效进行验证,而且对不良反应的研究也逐步得到重视。据研究^[3-4]报道,2009年以前关于复方丹参滴丸临床研究的274篇论文中,有147篇对其不良反应进行了归纳总结,占总数的53.6%;2009年至2015年关于复方丹参滴丸的论文有733篇,只有79篇对其不良反应进行了归纳总结,占总数的10.8%;可见对于该药安全性的研究主要集中在早期药物研发阶段,后期的不良反应报道相对较少。因此,笔者认为查阅相关文献,结合本院的病例,对复方丹参滴丸不良反应进行研究非常必要^[5-6]。

3.2 不良反应分析

3.2.1 消化系统不良反应分析

复方丹参滴丸主要是由冰片、三七以及丹参组成^[7]。冰片自古以来就有“不可多用”的记载,这主要是由于冰片中除了含有毒性较小的右旋龙脑外,还含有毒性较大的异龙脑,此为龙脑的茶香异构体。据相关研究^[8-9]发现天然纯龙脑、异龙脑和市面上合成的冰片对小鼠的LD₅₀分别为2879、2269、2507 mg·kg⁻¹,由此可以看出异龙脑的毒性最大,合成冰片次之,天然纯龙脑的毒性最小。合成冰片对胃部损伤早有研究,也有学者^[10]

指出,复方丹参滴丸引起消化道不良反应的主要原因就是冰片。

3.2.2 中枢系统不良反应分析

人参、三七历来被视为补气佳品,很多人服用后出现流鼻血的症状,这是由于人参皂苷、三七皂苷的毒性所致。它们虽为补气佳品,但也能够兴奋中枢神经、加快心跳、增高血压,因此复方丹参滴丸也会引起眩晕、心跳加快等不良反应^[11-12]。

3.2.3 过敏性不良反应分析

复方丹参滴丸引起过敏性休克所占比例也较高,可能与个人体质有关,需要进一步研究哪些人群不宜服用^[13]。由于复方丹参滴丸自身潜在的不良反应,在与西药联合使用时可能会因配伍禁忌等引起不良反应的发生,临床医师应予以重视。

3.3 安全用药建议

综上所述,复方丹参滴丸无论单独使用还是联合西药治疗,均有可能发生轻度不良反应,且联合西药使用时不良反应发生率较高,需要更加注意合理使用,避免严重不良反应的发生。笔者根据查阅资料,并结合多年的临床经验对复方丹参滴丸的使用提出以下几点建议。

3.3.1 不超适应证用药

严格遵循药品说明书中的适应证用药,避免不良反应的发生^[14-15]。例如马来酸桂哌齐特禁用于脑内出血后止血不完全者(止血困难的人);单硝酸异山梨酯禁用于严重低血压等。

3.3.2 注意疾病史

医师应根据病患的过往疾病史对不适合用药人群进行排除, 例如有过敏史、出血倾向患者、胃部疾病患者、肝功能不全患者等应尽量避免使用复方丹参滴丸^[16-17]。

3.3.3 控制使用时间

一般情况下复方丹参滴丸的使用不应超过3个月, 长期服用易增大不良反应的发生率, 若必须使用的患者应在3个月后对各指标进行检查, 无异常者可继续用药^[18]。

3.3.4 避免不宜用药

复方丹参滴丸用药期间, 应避免使用抑制心脏传导的药物以及扩张血管的药物等, 防止引起低血压, 进而导致休克等^[19-20]。

参考文献:

- [1] 孙宏慧, 周和, 黎丽芸, 等. 复方丹参滴丸在社区冠心病患者康复中的价值 [J]. 重庆医学, 2014, 11 (14): 1382-1384.
- [2] 徐芳琪. 复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病的临床疗效观察[J]. 中外医疗, 2013, 5 (10): 117-118.
- [3] 林淑梅, 赵丽荣, 秦玲, 等. 生脉注射液与复方丹参注射液治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2011, 20 (9): 1446-1448.
- [4] 周艺红. 麝香保心丸与丹参滴丸辅助治疗冠心病87例 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14 (15): 240-242.
- [5] 王黎明. 临床应用复方丹参注射液不良反应[J]. 中国伤残医学, 2014, 22 (5): 112-113.
- [6] 曾宪友. 复方丹参滴丸联合舒血宁治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25 (18): 2198-2200.
- [7] 金荣泉, 唐晓清. 复方丹参制剂的临床应用及不良反应研究概况[J]. 中国现代应用药学, 2005, 22 (23): 838-839.
- [8] 李伟珍. 复方丹参滴丸引发出血3例的临床观察[J]. 中国

民族民间医药, 2013, 22 (16): 92, 96.

- [9] 林军, 陈先养, 王仲芳. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28 (7): 549-552.
- [10] 胡利民, 樊官伟, 高秀梅, 等. 天然冰片、合成冰片对大鼠胃黏膜屏障影响的比较[J]. 天津中医学院学报, 2005, 24 (3): 123-125.
- [11] 许丙汉. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效的观察 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25 (4): 528-530.
- [12] 王雪清. 单硝酸异山梨酯缓释片联合复方丹参滴丸治疗老年不稳定型心绞痛临床疗效及安全性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (6): 50-51.
- [13] 贺志明. 复方丹参滴丸治疗老年冠心病心绞痛 77 例临床疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, (4): 249-250.
- [14] 钟忆周, 刘俊, 王建英. 复方丹参滴丸引起糜烂性胃炎 2例[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15 (5): 316-318.
- [15] 保明恒. 应用复方丹参滴丸与硝酸甘油治疗血液透析并发心绞痛的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, (4): 235-236.
- [16] 赵红香. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的可行性分析 [J]. 大家健康(中旬版), 2015, (1): 133-133.
- [17] 傅薇, 杨昆. 复方丹参滴丸联合厄贝沙坦氢氯噻嗪片治疗老年原发性高血压的临床观察[J]. 中国老年保健医学杂志, 2012, 10 (6): 40-41.
- [18] 郭卫红. 波立维联合复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2014, (3): 90-95.
- [19] 李素芬, 迟玉娥, 孙江波, 等. 复方丹参滴丸及运动法联合西药治疗老年性心绞痛随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27 (9): 110-111.
- [20] 陈新. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛的疗效及其对血清C反应蛋白的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19 (8): 1374-1375.

(收稿日期 2016年8月18日 编辑 郑丽娥)