

2016年焦作市第二人民医院注射用丹参多酚酸盐的使用情况分析

南家林, 亢卫华, 王小藕

焦作市第二人民医院(河南理工大学第一附属医院) 药学部, 河南 焦作 454001

摘要: **目的** 调查焦作市第二人民医院注射用丹参多酚酸盐的使用情况, 为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性调查焦作市第二人民医院2016年1月—2016年12月使用注射用丹参多酚酸盐的住院病例404份, 对其用药原因、用法用量、用药疗程、联合用药、不良反应等进行统计分析。**结果** 使用注射用丹参多酚酸盐的患者中男性明显多于女性, 用药科室主要为心血管内科, 构成比高达82.67%, 注射用丹参多酚酸盐存在超说明书用药情况, 其中既无辨证又无辨病用药者占24.25%, 用量不足的构成比为84.65%, 超疗程用药占14.85%, 溶媒量不足占0.6%, 联合用药不当5例, 药品不良反应发生率为0.50%。**结论** 2016年焦作市第二人民医院注射用丹参多酚酸盐的应用基本合理, 但还存在不合理情况, 应加强其规范使用的管理。

关键词: 注射用丹参多酚酸盐; 用药原因; 用法用量; 用药疗程; 联合用药; 不良反应

中图分类号: R969.3; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)12-2505-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.048

Analysis on application of Salvianolate for injection in the Second People's Hospital of Jiaozuo in 2016

NAN Jia-lin, KANG Wei-hua, WANG Xiao-ou

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jiaozuo (the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University), Jiaozuo 454001, China

Abstract: Objective To investigate the usage of Salvianolate for injection in the Second People's Hospital of Jiaozuo in 2016, and provide reference for clinical rational use of drugs. **Methods** Data of inpatients (404 cases) using Salvianolate for injection in the Second People's Hospital from January 2016 to December 2016 were analyzed retrospectively, including medication reasons, usage and dosage, course of treatment, drug combination, and adverse reactions. **Results** Men using Salvianolate for injection were more than women. The main department was Department of Cardiovascular Medicine, accounting for 82.67%. There was off-label use in Salvianolate for injection. Among them, non-syndrome differentiation and non-disease differentiation accounted for 24.25%. The rate of insufficient use was 84.65%, while over-long treatment course accounted for 14.85%. Insufficient amount of solvent accounted for 0.6%. There were five cases of irrational using about drug combination. The incidence of adverse drug reactions was 0.5%. **Conclusion** The usage of Salvianolate for injection in the Second People's Hospital of Jiaozuo in 2016 is reasonable on the whole, but there is some unreasonable use, therefore the management of its standardization is should be strengthened.

Key words: Salvianolate for injection; medication reasons; usage and dosage; course of treatment; drug combination; adverse reactions

注射用丹参多酚酸盐是丹参提取水溶性成分的冻干粉针剂, 有效成分明确, 主要成分丹参乙酸镁含量80%以上, 其余同系物也均为有明确化学结构式的有效成分, 克服了传统丹参制剂疗效不稳定、不良反应多的缺点, 具有显著的抗心肌缺血、降低心肌耗氧量、抗血小板聚集与抑制血栓形成作用^[1], 临床用于冠心病稳定性心绞痛的治疗^[2]。焦作市第

二人民医院(河南理工大学第一附属医院)心血管内科为市重点学科和临床特色专科, 拥有优秀的医疗团队和先进的医疗设备, 目前分为3个病区, 可开展对高血压、冠心病、心律失常、心力衰竭、先天性心脏病、风湿性心脏病、心肌疾病、心包疾病、血脂异常等心血管疾病的诊疗。随着心血管疾病的发病率逐年增加, 拥有自主知识产权的现代化中药

收稿日期: 2017-06-30

作者简介: 南家林, 男, 副主任药师, 研究方向为药事管理与医院药学。E-mail: njl073603@126.com

新药注射用丹参多酚酸盐, 在本院心血管内科的冠心病心绞痛治疗中发挥着重要作用。本研究对焦作市第二人民医院 2016 年 1 月—2016 年 12 月注射用丹参多酚酸盐的应用情况进行统计分析, 以考察其临床使用情况, 了解应用特点, 为丹参多酚酸盐等中药注射剂的合理应用与安全性评价提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性调查焦作市第二人民医院 HIS 系统 2016 年 1 月—2016 年 12 月使用注射用丹参多酚酸盐的住院病历 404 份, 用 Excel 表格登记患者基本信息、使用科室、主要临床诊断与症状、丹参多酚酸盐的用法用量、疗程、联合用药以及过敏史与不良反应等信息。

1.2 方法

主要以注射用丹参多酚酸盐的药品说明书、《中成药临床应用指导原则》^[3]以及相关文献等^[4-5]为依据制定评价标准评价其用药合理性。丹参多酚酸盐说明书功能主治为“活血、化瘀、通脉。用于冠心病稳定型心绞痛, 分级为 I、II 级, 心绞痛症状表现为轻、中度, 中医辨证为心血瘀阻证者, 症见胸痛、胸闷、心悸”, 按照“功能用中医学术语表述, 主治先为西医学病名, 其后为中医证候属性及症状”^[6]规范的中成药说明书格式描述。辨病: 冠心病稳定性心绞痛 I、II 级, 心绞痛症状表现为轻、中度。辨证: 心血瘀阻证, 主要症状为胸闷隐痛、时发时止, 次要症状为心悸气短、面色少华、舌暗红少津、脉细弱而涩, 同时具备 2 项主要症状或具备 1 项主要症状加 1~2 项次要症状者可诊断^[4]。辨证辨病: 以西医辨病与中医辨证相结合。药品不良反应 (ADR) 相关性判断根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[7]与《药品不良反应报告和监测工作手册》^[8]分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价 6 级标准判断, 前三者视为 ADR, 并计算 ADR 的发生率。

2 结果

2.1 患者基本情况

使用注射用丹参多酚酸盐的患者病例共 404 份, 男 227 例, 女 177 例, 男性明显多于女性。患者年龄为 17~95 岁, 平均年龄为 (64.27±15.96) 岁, 其中 50 岁以上患者的构成比最高, 见表 1。

2.2 用药科室分布

使用注射用丹参多酚酸盐的科室主要为心血管

内科, 构成比高达 82.67%, 其次为急诊科, 骨科、普通外科等外科系统, 应用较少。用药科室分布见表 2。

2.3 用药原因

按照评价标准对本组病例用药原因进行评价, 符合辨证、辨证辨病、辨病用药者的构成比分别为 5.45%、25.00%、45.30%, 合计 75.75%, 而既无辨证、又无辨病的超说明书用药构成比为 24.25%, 见表 3。

表 1 患者年龄分布

Table 1 Age distribution of patients

年龄/岁	n/例	构成比/%
≤30	14	3.47
31~40	15	3.71
41~50	63	15.59
>50	312	77.23
合计	404	100.00

表 2 用药科室分布

Table 2 Department distribution of medications

科别	n/例	构成比/%
心血管内科	334	82.67
急诊科	17	4.21
骨科	15	3.71
普通外科	9	2.23
呼吸科	8	1.98
肾病风湿科	7	1.72
神经内科	5	1.24
肿瘤内科	5	1.24
ICU	2	0.50
中医科	2	0.50
合计	404	100.00

表 3 用药原因分布

Table 3 Distribution of medication reasons

类别	n/例	构成比/%
辨证	22	5.45
辨证辨病	101	25.00
辨病	183	45.30
既无辨证又无辨病	98	24.25
合计	404	100.00

2.4 用法用量

本调查中, 用药途径均为静脉滴注, 用药频率均为 1 次/d, 符合药品说明书规定。用量符合药品说明书规定 200 mg/d 者仅 62 例, 构成比为 15.35%, 其余均为用量不足者, 构成比为 84.65%, 其中 316 例给药剂量为 100 mg/d, 构成比为 78.22%。见表 4。

2.5 用药疗程

符合药品说明书疗程 14 d 者仅 15 例, 用药疗程 <7 d 和 7~14 d (不包括 14 d) 例数最多, 构成比分别为 35.89%、44.80%。其他为非连续用药, 期间停用 3~5 d, 其中 3 例疗程不足, 1 例超疗程给药。超疗程给药的例数为 (59+1) 例, 构成比为 14.85%, 用药疗程分布见表 5。

表 4 注射用丹参多酚酸盐的用药剂量分布

Table 4 Dose distribution of Salvianolate for injection

用量/(mg·d ⁻¹)	n/例	构成比/%
50	19	4.70
100	316	78.22
150	7	1.73
200	62	15.35
合计	404	100.00

表 5 用药疗程分布

Table 5 Distribution of course of treatment

用药疗程/d	n/例	构成比/%
<7	145	35.89
7~14(不包括 14)	181	44.80
14	15	3.71
>14	59	14.60
其他	4	0.99
合计	404	100.00

2.6 溶媒和溶媒量

选择 5% 葡萄糖注射液(5% GS)者 275 例、0.9% 氯化钠注射液 (NS) 者 127 例, 共同使用 5% GS 和 NS 者 2 例, 选用 NS 的 129 例患者中 102 例合并糖尿病或糖耐量异常。依据说明书, 该药 200 mg 用 5% GS 或 NS 250~500 mL 溶解后使用, 浓度为 0.4~0.8 mg/mL, 不符合者 8 例 (0.6%), 1 mg/mL 的 5 例、2 mg/mL 的 3 例, 溶媒量均为 100 mL。

2.7 药品不良反应

调查中发现药物不良反应 2 例(发生率 0.50%),

反应发生与用药时间顺序合理, 停药以后反应停止, 或迅速减轻或好转; 药品说明书有相关 ADR 记载, 可以排除原患疾病、合并用药等因素影响, 因果关系均判断为很可能, 其中皮疹 2 例次、瘙痒 1 例次。年龄分别为 47、66 岁, 男女各 1 例。

本调查病例中, 存在药物过敏史者 44 例, 其中磺胺 14 例、青霉素 13 例、链霉素 6 例、头孢菌素 3 例、氨苄西林 3 例, 甲硝唑、土霉素各 2 例, 安乃近 1 例, 以上存在过敏史的病例病程记录均未记载不良反应的发生。

2.8 药物配伍与联合用药

本次调查病例中存在与注射用丹参多酚酸盐同瓶输注配伍用药者共 5 例, 构成比为 12.20%, 均为与胰岛素注射液合用, 患者均合并糖尿病。二联用药中参麦注射液的联用例数最多, 构成比为 24.39%, 见表 6。

表 6 注射用丹参多酚酸盐的配伍与联合用药

Table 6 Compatibility and combination of Salvianolate for injection

类别	联用药物	n/例	构成比/%
配伍用药	胰岛素注射液	5	12.20
联合用药	参麦注射液	10	24.39
	喜炎平注射液	8	19.50
	热毒宁注射液	3	7.32
	艾迪注射液	1	2.44
	参芪扶正注射液	1	2.44
	复方苦参注射液	1	2.44
	康艾注射液	1	2.44
	苦碟子注射液	1	2.44
	消癌平注射液	1	2.44
	痰热清注射液	1	2.44
	益气复脉注射液	1	2.44
	肾康注射液	1	2.44
	苦黄注射液	1	2.44
	血必净注射液+注射用益气复脉	3	7.32
	参麦注射液+热毒宁注射液	1	2.44
	参麦注射液+喜炎平注射液	1	2.44
合计		41	100.00

3 讨论

3.1 患者基本情况与科室分布

本次调查, 82.67% 病例分布在心血管内科, 这与心血管内科主要收治病种、该药的主治适应症冠

心病心绞痛有关,其他科室仅占 17.33%,其中部分科室将该药用于治疗患者的冠心病心绞痛合并症,而骨科、普通外科、呼吸内科、中医科、急诊科等多将该药作为活血化瘀药应用。男性比例明显多于女性,男女比为 1.28:1,患者平均年龄(64.27±15.96)岁,50 岁以上者占比达 77.23%,与文献报道的冠心病男性患病率高于女性,发病随年龄增长,在 50 岁以上人群中高发的结果相一致^[9]。

3.2 用药原因

3.2.1 辨病用药 在中医药传统病症理论的基础上,开展了中成药现代药理药效、病症的研究,因此在临床使用中可对某些症状明确的疾病进行辨病治疗^[5],且丹参多酚酸盐不同于传统中药注射剂,有效成分丹酚乙酸镁及其同系物具有明确分子结构和完整人体药动学参数,有抗心肌缺血、抗血小板聚集、改善血液流变学指标、调节血脂代谢、抗动脉粥样硬化、稳定斑块、促血管生成、改善内皮细胞功能等多种药理作用^[10],其治疗冠心病心绞痛,在心绞痛、心电图、中医症状的改善方面均疗效确切^[1]。冠心病发病以血瘀为基础,其他证候多为心血瘀阻证演变而来,故瘀血阻络是胸痹发病过程中的主要病机,从而证明冠心病从“瘀”论治的科学性与可行性^[11],丹参多酚酸盐用于冠心病心绞痛与其活血化瘀、通脉的功能相符。由表 2 可见,心血管内科占总用药例数的 82.67%,与丹参多酚酸盐说明书适应症病种相对一致。

为促进中药现代化,与国际接轨,使中药走向世界,建议对有效成分明确,并在现代医药理论指导下经过严格的有效性和安全性评估的天然植物药,除按照中成药说明书要求标注中医“功能主治”项之外,增加西医“适应症”项目,在中医疾病、证候和西医疾病、症状之间建立科学的逻辑关系,促进传统医学理论与现代医学理论有机结合,切实起到指导临床用药的作用,促进中成药合理应用。

3.2.2 辨证用药 依据中医理论,辨认、分析疾病的证候、症状,遵循“同病异治”、“异病同治”的原则针对心血瘀阻证的胸闷隐痛、心悸气短等证候辨证施治。

3.2.3 辨证辨病用药 以西医辨病与中医辨证相结合用药。中成药是现代中药的主要应用形式,其既可以辨证用药,也可以针对具体的疾病辨病用药,但由于辨证与辨病各有所长,故只有二者有机的结合,才能突出中医药的优势和特色,使药效得到完

全发挥,不良反应降至最低,从而起到最佳的治疗效果^[5]。

3.2.4 超说明书用药 本次调查,部分病例用药既未辨病、又未辨证,且不符合药品说明书主治的适应症,仅仅依据该药活血化瘀、通脉的功能用药,主要分布在骨科、普通外科、呼吸内科、中医科、急诊科等,用于骨折术后活血化瘀预防血栓、椎间盘突出、下肢深静脉血栓、高血压、高血压肾病、心律失常、慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)、盆腔炎、农药中毒、脑梗死等。如利用丹参的活血调经的功效,用于盆腔炎、中医诊断寒瘀内阻腹痛,因为丹参可用于妇女月经不调、痛经、产后瘀滞腹痛,而丹参多酚酸盐只是原药材丹参的水溶性部分成分,且药品说明书功能主治没有相关适应症,没有相关临床试验循证资料,且丹参性寒,用于寒瘀内阻腹痛不适宜。近年来,丹参多酚酸盐文献报道的临床应用不断拓展,用于治疗 AECOPD 疗效显著、安全性好^[12],联合阿司匹林抗血小板聚集疗效明显,可改善高血压患者内皮功能,可降低冠心病等心血管事件的发生^[13]等。但多数研究样本量少、观察时间短、随机对照研究较少,科学性、严谨性不足,其有效性和安全性尚需进一步确认,作为超药品说明书适应症的依据有待商榷。

中药注射剂应辨证辨病用药,严格按照药品说明书规定的功能主治使用,禁止超适应症用药。本次调查丹参多酚酸盐医嘱 99.50%由西医师开具,而多数西医师对中医证候的理解、中药使用指征的掌握方面存在一定的局限性,如本次调查存在病程记录中几乎没有对患者中医证候描述,仅单纯按药物的活血化瘀的功效用药等问题,建议管理部门、专业学会、临床药师等加强中医药理论宣教与培训,使医师掌握中成药的辨证施治、辨证辨病用药知识与技能,合理应用中药注射剂,以提高治疗效果、降低用药风险。

3.3 用药剂量

本次调查,符合药品说明书规定用量 200 mg/d 者仅 62 例,其余均低于规定用量,占 84.65%,最低用量 50 mg/d 为说明书推荐用量的 1/4,普遍存在用量不足的问题。原因可能是本次调查老年人居多,医师考虑老年人药物代谢排泄机能降低,适当减少了用药剂量,但说明书中并未对老年人用药剂量做出说明;再则,部分病例无适应症用药,仅作为活血化瘀药而应用较小剂量。文献报道丹参多酚酸

盐每天1次静脉滴注,24 h中大部分时间药物维持在很低的药物浓度,用药7 h以后,体内药物存留不到1%^[14]。药动学参数显示其在人体分布广,消除快,对血小板聚集率和黏附率均有降低作用,且药效与药物浓度相关,若每天间隔用药2次,将比现有每天1次的疗效会更好。可见1次/d用药,且用量不足,将可能影响治疗效果,耽误病情。

3.4 用药疗程

本次调查,超过药品说明书规定疗程14 d的共60例(14.85%),存在超疗程用药现象。超疗程用药病例中,60岁以上老年人42例(70%),中成药临床应用指导原则规定对老年人等特殊患者,应注意用药方案,采用合理的疗程,避免超疗程用药,如确因疾病治疗需要长期使用,应在每疗程间要有一定的时间间隔^[3]。由于中药注射剂成分复杂等原因,长期连续使用,易引发药品不良反应的发生。

疗程不足:疗程低于1周的145例(35.89%)、低于2周的326例(80.69%),可能原因是医师未仔细阅读药品说明书对用药疗程不熟悉、明确诊断后调整用药、药品价格高等经济因素、平均住院日管理、部分病例住院时间过短等。中药注射剂应按照药品说明书推荐的疗程用药^[3],疗程不足不仅浪费药物资源,还可影响治疗效果,延误病情。

3.5 配置浓度

中药注射剂应按照药品说明书推荐的剂量、调配要求、给药速度使用药品^[3],本次调查,超说明书配置浓度者8例(0.6%),其中3例药物浓度高达2 mg/mL,明显高于说明书规定0.4~0.8 mg/mL的浓度。药物浓度高,增加血管刺激性、不溶性微粒,可能增加药品不良反应发生。

3.6 不良反应

本次调查仅发现不良反应2例(发生率0.50%),其中皮疹2例次、瘙痒1例次,经对症处理或停药后消退,未发现该药新的、严重的ADR。中药注射剂在用药前应仔细询问过敏史,对过敏体质者应慎用,而本次调查存在药物过敏史的44份病例中均未记载丹参多酚酸盐相关的不良反应发生。可能原因是丹参多酚酸盐为创新天然植物药,与传统中药注射剂不同,有效成分均具有明确的结构式,杂质少,不良反应发生率低。

3.7 联合用药

本次调查,与丹参多酚酸盐同瓶输注配伍用药者共5例,患者均合并2型糖尿病,因溶媒为5% GS

而加入胰岛素,不符合药品说明书及《中成药临床应用指导原则》中“中药注射剂应单独使用、严禁混合配伍”的要求,建议胰岛素采用其他用药途径或将溶媒改用NS。

与中药注射剂联合使用,应遵循主治功效互补及增效减毒、无配伍禁忌的原则,功效相同或基本相同的中成药原则上不宜叠加使用^[3]。参麦注射液、注射用益气复脉两药功效主治为气阴两虚型冠心病,与丹参多酚酸盐联合用于冠心病心绞痛气阴两虚型心血瘀阻证的治疗,功效主治互补。而丹参多酚酸盐与苦碟子注射液联合用于心血瘀阻证胸痹,因两者均具有活血化瘀功能,联合应用不适宜,不必要联合用药,浪费医药资源,与合理用药的经济性原则不符,可能增加药品不良反应。

文献报道丹参多酚酸盐与莫西沙星、地塞米松、氨茶碱、碳酸氢钠、维生素C、黄芪注射液、川芎嗪注射液等多种药物存在配伍禁忌^[15],在与其他中药注射剂、西药注射剂联用均需特别谨慎,该药说明书上也明确指出,谨慎联合用药,如确需联合使用其他药品时,应谨慎考虑与注射用丹参多酚酸盐的间隔时间以及药物相互作用等问题,各组输液间应滴注其溶媒5% GS或NS 50~100 mL冲洗输液管,以避免药物在输液管路中混合发生相互作用,同时切实落实用药过程中患者监护,注意观察药液有无性状、颜色等的变化,做到早发现早处置,以确保患者用药安全。

综上所述,焦作市第二人民医院丹参多酚酸盐临床使用基本合理,但仍存在无适应症、超疗程用药、溶媒量不足等问题,建议医院管理部门严格按照药品说明书、《中成药临床应用指导原则》等,制定中药注射剂临床用药指南与临床用药管理制度,加强中成药辨证施治技能及合理用药知识培训,积极开展中药临床药学工作,落实处方或医嘱点评、不合理用药干预与持续改进,逐步提高中药注射剂临床合理用药水平。

参考文献

- [1] 王逸平,宣利江. 中药现代化的示范性成果——丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发 [J]. 中国科学院院刊, 2005, 20(5): 377-380.
- [2] 鱼跃进, 鱼津铭. 丹参多酚酸盐联合左旋氨氯地平治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1374-1377.
- [3] 中成药临床应用指导原则 [S]. 国中医药医政发 30 号.

- 2010.
- [4] 马育鹏, 王国泰, 马琳, 等. 注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病稳定型心绞痛(胸痹心痛)的临床观察 [J]. 卫生职业教育, 2016, 34(22): 144-146.
- [5] 张军, 马静, 李学林. 试论中成药的辨证与辨病 [J]. 中国药房, 2011, 22(39): 3649-3650.
- [6] 白晓菊, 张志芬, 于妮娜, 等. 规范中药注射剂功能主治若干问题分析 [J]. 中国药品标准, 2009, 10(2): 105-108.
- [7] 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 局令第 7 号. 2011.
- [8] 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012.
- [9] 吴临爱. 冠心病临床流行病学调查及干预对策 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 452-454.
- [10] 任红微, 于涛. 丹参多酚酸盐的研究进展及临床应用 [J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(1): 59-62.
- [11] 杜莹, 贾连群, 王列, 等. 冠心病心绞痛证型分布及辨证规律系统综述 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 1-11.
- [12] 伍北寿, 黄民强. 丹参多酚酸盐注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1498-1501.
- [13] 王建评. 注射用丹参多酚酸盐联合阿司匹林在高血压抗血小板聚集中的应用 [J]. 成都医学院学报, 2015, 10(6): 734-736.
- [14] 高蕊, 张颖, 王书臣, 等. 丹参多酚酸盐在健康志愿者的药代动力学和药效学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(11): 1209-1212.
- [15] 陈志威, 谢雁鸣, 廖星, 等. 注射用丹参多酚酸盐安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3686-3695.