

2015—2016年鄂州市中心医院活血化瘀类中药注射剂治疗急性脑梗死的用药分析

李 薇¹, 沈 剑^{1*}, 侯宏伟¹, 廖 华²

1. 鄂州市中心医院 药学部, 湖北 鄂州 436000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 药学部, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 分析鄂州中心医院使用活血化瘀类中药注射剂治疗急性脑梗死的临床用药情况, 评价其合理性。 **方法** 随机抽取 2015—2016 年急性脑梗死的住院病历 480 份, 采用药物利用度、药品说明书和不良反应 (ADR) 监测等评价方法, 分析其临床用药合理性。 **结果** 收集到 480 份病历, 用药 506 例/次, 涉及 12 种中药注射剂; 平均用药频度 (aDDDs) 排名前 3 位的分别为注射用血塞通、疏血通注射液和丹参注射液, 药物利用指数 (DUI) 均 ≤ 1.0 ; 不合理使用为 81 例/次, 不合理用药率为 16.0%, 主要为单次给药剂量、溶媒种类与说明书推荐不一致、其他药物混合配伍和同时使用两种中药注射剂, 西医临床医师不合理率显著大于中医执业医师 ($P < 0.01$); 11 例发生 ADR, 均为皮肤及附件损害。 **结论** 该院急性脑梗死患者活血化瘀类中药注射剂使用基本合理, 但也存在一些不合理现象, 需进一步规范中药注射剂的临床合理用药。

关键词: 急性脑梗死; 活血化瘀; 中药注射剂; 药物利用研究; 合理用药

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2017) 07 - 0993 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.024

Utilization of traditional Chinese medicine injections for invigorating blood circulation and eliminating stasis with acute cerebral infarction in Ezhou Central Hospital from 2015 to 2016

LI Wei¹, SHEN Jian¹, HOU Hong-wei¹, LIAO Hua²

1. Department of Pharmacy, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China

2. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To analyze the utilization of traditional Chinese medicine (TCM) injections for invigorating blood circulation and eliminating stasis in patients with acute cerebral infarction in Ezhou Central Hospital, and evaluate the rationality of drug use of this type of drugs. **Methods** Totally 480 patients with acute cerebral infarction from 2015 to 2016 were randomly stratified extraction, and evaluated by criteria according to drug information, drug utilization research and adverse drug reaction (ADR). **Results** A total of involving 12 kinds of TCM injections and 506 cases in 480. Drug utilization studies have shown that the top 3 drugs for aDDDs values respectively were Xuesaitong Injection, Shuxuetong Injection and Salvia Injection, and DUI values of all drugs were ≤ 1.0 . Evaluation of rational drug use showed irrational use of 81 cases and irrational rate of 16.0%. Mainly for a single dose or the type of solvent instructions for recommended of drug instructions, mixed other drug compatibility or same use of two kinds of TCM injection, irrational rate of Western medicine practitioners was significantly higher than Chinese medicine practitioners ($P < 0.01$). ADR monitoring showed that ADR occurred in 11 cases, main clinical manifestations were skin and accessories damage. **Conclusion** The utilization of TCM injections for invigorating blood circulation and eliminating stasis in patients with acute cerebral infarction in our hospital is basically rational yet it far from perfect. The clinical rational use of TCM injection needs to be further regulated.

Key words: acute cerebral infarction; gorating blood circulation and eliminating stasis; traditional Chinese medicine injections; drug utilization, rational drug use

收稿日期: 2017-04-25

作者简介: 李 薇, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: 13237242980 E-mail: 3326348984@qq.com

通信作者 沈 剑, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: 15120420253 E-mail: 2035055895@qq.com

急性脑梗死也称脑卒中,是由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成,使腔管狭窄甚至闭塞,导致急性脑供血不足而发病,因此改善血液循环,增加脑血管供血是急性脑梗死的主要治疗方案。近年来,活血化瘀类中药注射剂对急性脑梗死治疗的作用已逐渐被临床医生所认可和接受,《中国急性缺血性脑卒中诊治专家共识(2010年版)》中,中药制剂用于急性脑梗死治疗的推荐等级为II级推荐,B级证据^[1]。

临床常用的活血化瘀类中药注射剂有银杏叶提取物(舒血宁、银杏达莫)、三七总皂苷制剂(血栓通、血栓通)、丹参、红花及其复方制剂(丹参、红花、丹红)、疏血通、苦碟子等^[2-8]。目前,我国上市的活血化瘀类中药注射剂较多,随着使用种类和使用频率的不断增加,由不合理用药导致的不良反应也随之增加,引起人们的关注^[9]。对鄂州市中心医院神经内科急性脑梗死患者使用活血化瘀类中药注射剂进行随机抽查,评价其临床用药合理性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性随机抽取2015年1月—2016年12月入住鄂州市中心医院以“急性脑梗死”“急性脑梗塞”“急性缺血性脑卒中”为主要临床诊断的出院病历,同时排除合并严重并发症,如急性心肌梗死、各种慢性炎症、严重肝肾功能不全者。按月份分层逐级抽取,每月20份,共计480份。

1.2 研究方法

以药品说明书为基础,并结合《中药注射剂临床应用指导原则》、《中国急性脑梗死临床治疗专家共识》^[1]、循证医学研究等相关权威指南,由药师根据调查病历设计Excel调查表,并录入数据库。内容包括患者基本资料(年龄、性别)、药物基本信息(药物名称、用法用量、用药天数、溶媒及体积等、配伍禁忌、联合用药等)。

1.3 药物利用度评价

采用平均用药频度(aDDDs)和药物利用指数(DUI)进行评价^[10]。

其中,DDDs=某药品用药总量/该药的DDD值。DDD值是指达到主要治疗目的、用于成年人的药物平均日剂量,药品的DDD值依据《中国药典》2015年版及药品说明书的推荐剂量来确定。DDD值不会受到药品销售价格、包装剂量以及各种药物每日剂

量不同的影响,解决了因为不同药物1次用量不同、1日用药次数不同而无法比较的问题,可以较好地反映出药品的使用频度。aDDDs=某药品的DDDs/该药品实际用药人数,可反映出平均每人用药强度,其值越大,说明该药平均每人使用频度越高,临床更倾向于选择该药。

DUI=某药品的DDDs/该药品实际用药天数。其值小于1.0,说明该药日平均剂量小于DDD,用药处于合理范围之内;大于1.0,说明该药日平均剂量大于DDD,用药可能存在一定的不合理。

1.4 不良反应监测

该院药物不良反应(ADR)监测中心与临床科室护士长合作,对研究时间段内发生的与活血化瘀类中药注射剂相关的ADR进行监测。

1.5 统计学方法

采用Microsoft Excel 2000软件进行统计分析,计算各类药物的DDDs值、aDDDs及DUI值。计数资料采用构成比(%)表示,差异性比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者与药品基本情况

480份病历中,男性318例、女性162例;年龄45~78岁,平均(60.47±14.56)岁;住院时间7~21d,平均(12.78±7.53)d。共涉及12种活血化瘀类中药注射剂,506例/次(26例患者使用两种中药注射剂,其中14例更换中药注射剂,12例同时使用两种中药注射剂)。本研究涉及到的活血化瘀类中药注射剂药物名称、用药人数、用药天数见表1。

2.2 药物利用度研究结果

aDDDs值排序前3位的中药注射剂分别为注射用血栓通、疏血通注射液和丹参注射液,说明这3种药品平均每人使用频度高,临床处方更倾向于选择;所有药品的DUI值均≤1.0,说明用药基本合理。药物利用度情况见表2。

2.3 合理用药评价

在506例/次使用活血化瘀类中药注射剂的病历中,不合理使用为81例/次,不合理率为16.0%(81/506),其中27例/次(5.34%)单次给药剂量与药品说明书推荐的不一致;21例/次(4.15%)溶媒种类与药品说明书推荐的不一致;13例/次(2.57%)为中药注射剂与其他药物混合配伍;20例/次(3.95%)同时使用两种同类中药注射剂。中药注射

表1 活血化瘀类中药注射剂的药品名称、用药人数和用药天数

Table 1 Drug name, number of drugs used, medication days of TCM injection for blood circulation

药品名称	用药人数/例		用药天数/d	
	n/例	构成比/%	总天数/d	平均天数/d
舒血宁注射液	95	18.77	875	9.21
注射用血塞通	78	15.42	749	9.60
疏血通注射液	70	13.83	712	10.17
丹参注射液	52	10.28	667	12.83
苦碟子注射液	46	9.09	549	11.93
注射用血栓通	45	8.89	496	11.02
红花注射液	37	7.31	368	9.95
参芎葡萄糖注射液	27	5.34	222	8.22
银杏达莫注射液	21	4.15	163	7.76
丹红注射液	18	3.56	168	9.33
葛根素注射液	11	2.17	108	9.82
冠心宁注射液	6	1.19	63	10.50
合计	506	100.00	5 140	10.03

表2 中药注射剂的药物利用度研究结果

Table 2 Study on drug utilization of TCM Injection

药品名称	DDD 值	DDDs 值	aDDDs 值	DUI 值
舒血宁注射液	20 mL	734	7.73	0.8
注射用血塞通	400 mg	775	9.94	1.0
疏血通注射液	6 mL	736	10.51	1.0
丹参注射液	20 mL	646	12.42	1.0
苦碟子注射液	40 mL	503	10.93	0.9
注射用血栓通	500 mg	538	11.96	1.0
红花注射液	20 mL	337	9.11	0.9
参芎葡萄糖注射液	100 mL	222	8.22	1.0
银杏达莫注射液	25 mL	158	7.52	1.0
丹红注射液	40 mL	160	8.89	1.0
葛根素注射液	400 mg	86	7.82	0.8
冠心宁注射液	20 mL	58	9.67	0.9

剂不合理用药情况见表3。480份病历均未进行中医辨证,其中由西医执业医师开具360份,使用不合理为62份,不合理率为17.22%(62/360);由中医执业医师开具120份,使用不合理为7份,不合理率为5.83%(7/120)。统计学检验显示,西医执业医师使用中药注射剂不合理率显著高于中医执业医师($P<0.01$)。

2.4 不良反应监测结果

本研究时间段发生与中药注射剂相关的ADR 15例(舒血宁注射液4例,苦碟子注射液3例,注射用血塞通、红花注射液和银杏达莫注射液各2例,苦碟子注射液和丹红注射液各1例),3例可能与溶媒选择错误相关、1例可能与超剂量用药相关、4例可能与其他药物混合配伍用药相关。

ADR主要临床表现均为皮肤及附件损害,如皮疹、局部瘙痒等,经皮肤科医师会诊为过敏性皮炎,给予抗过敏干预治疗后明显好转。所有患者在用药前后监测血常规、尿常规、生化检查等均无明显改变,均未出现肝肾功能损害、过敏性休克等严重的ADR。

3 讨论

3.1 药物利用度分析

12种中药注射剂中,注射用血塞通、疏血通注射液和丹参注射液的使用频度较高。由于丹参注射液中的丹参酮与血浆蛋白结合率较高,血浆清除率较低,体内消除半衰期较长,作用较强^[11],同时价格相对较低,患者经济负担较小,其社会效益大于经济效益。疏血通注射液具有明显的抗凝、促纤溶作用明显,同时有显著保护脑神经元作用,可促进急性脑梗死患者神经功能恢复,减少致残率,改善患者生活质量和预后^[12],循证医学研究显示,疏血

表3 活血化瘀类中药注射剂不合理用药分析

Tab 3 Unreasonable drug analysis of TCM injection for blood circulation

药品名称	溶媒种类与说明书推荐 不一致		单次给药剂量与说明书 推荐不一致		与其他药物混合配伍		同时使用两种活血化瘀 中药注射剂	
	例/次	构成比/%	例/次	构成比/%	例/次	构成比/%	例/次	构成比/%
舒血宁注射液	5	23.81	2	7.41	3	23.08	4	20.00
注射用血塞通	2	9.52	4	14.81	2	15.38	2	30.00
疏血通注射液	0	0	5	18.52	0	0.00	6	10.00
丹参注射液	3	14.29	1	3.70	2	15.38	1	5.00
苦碟子注射液	0	0	2	7.41	1	7.69	2	10.00
注射用血栓通	2	9.52	4	14.81	0	0.00	0	0
红花注射液	4	19.05	1	3.70	0	0.00	1	5.00
参芎葡萄糖注射液	0	0	0	0	0	0.00	2	10.00
银杏达莫注射液	0	0	2	7.41	3	23.08	0	0
丹红注射液	0	0	3	11.11	1	7.69	1	5.00
葛根素注射液	1	4.76	1	3.70	1	7.69	0	0
冠心宁注射液	4	19.05	2	7.41	0	0.00	1	5.00
合计	21	100	27	100	13	100	20	100

通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效优于血塞通和血栓通^[13]。血塞通注射液应用时间较长,临床研究的文献量较大,临床医生对其认知度较高。有循证医学研究结果显示,疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效优于复方丹参注射液^[14]。所有药物的DUI值均 ≤ 1.0 ,说明用药基本合理。

3.2 不合理用药情况分析

3.2.1 未进行中医辨证 中药注射剂是采用先进的制备工艺,从中药或天然药物的单方或复方中提取有效成分制成的供注人体内的制剂,临床使用应在中医药的理论指导下,进行中医辨证后合理使用。本研究发现,鄂州市中心医院活血化瘀类中药注射剂用于急性脑梗死的临床治疗均未进行中医辨证,西医执业医师使用中药注射剂不合理率显著大于中医执业医师($P < 0.01$)。已经有多篇文献报道反映,我国中药注射剂临床应用存在缺少中医辨证的问题,聂殿波^[15]对1 320张活血化瘀类中药注射剂处方进行分析,结果显示均未进行中医辨证;孙世光等^[16]、李莉等^[17]、李延瑞等^[18]分别对所在院住院患者使用注射用丹参、灯盏细辛注射液和热毒宁注射液的合理性进行回顾性研究,结果显示进行中医辨证的占10%~20%,大部分未进行中医辨证。究其主要为:首先,在我国中药注射剂主要

由西医临床医生开具使用,而西医临床的执业医师普遍缺乏中医学知识,对疾病的中医辨证能力尚需提高;其次,我国中医药教育滞后,临床缺乏足够的能对疾病进行中医辨证的中医药人才;再次,患者急性和重症疾病首选西医药,对中医药知识匮乏和认识不足。

3.2.2 超剂量用药 15份病历存在超剂量用药,如注射用血塞通说明书推荐剂量为200~400 mg/次,3份病历用药剂量为600 mg/次;疏血通注射液说明书推荐剂量为6 mL/次,3份病历用药剂量为8 mL/次。《中药注射剂临床用药指导原则》指出,中药注射剂应严格按照药品说明书推荐剂量、调配要求、给药速度用药,超剂量用药可能诱发不良反应。

3.2.3 溶媒种类选择错误 5份病历存在用溶媒或体积与药品说明书推荐不一致,如注射用血栓通说明书推荐溶媒为10%葡萄糖注射液250~500 mL,1份病历选用5%葡萄糖注射液;丹参注射液说明书推荐溶媒为5%葡萄糖注射液,2份病历选择0.9%氯化钠注射液;葛根素注射液说明书推荐溶媒体积为500 mL,1例病历选择溶媒体积250 mL。中药注射剂成分复杂多样,更换溶媒种类或体积数量可能导致新的配伍禁忌而发生不良反应。

3.2.4 中药注射剂与其他药物混合配伍 6份病历

存在中药注射剂与氯化钾注射液、维生素C注射液等混合配伍。中药注射剂内含苷类、酮类、生物碱以及未除尽的蛋白质等物质,当其与其他药物配伍后,混合溶液因pH、溶解度等改变可能会析出不溶性微粒,微粒过多可造成局部堵塞和供血不足,产生水肿和静脉炎,同时微粒还可引起过敏反应、热原样反应等,甚至危及患者生命。此外,未经验证加入强电解质氯化钾注射液可能引起成分析出,使不溶性微粒大量增加^[19]。加入氯化钾注射液易导致药液颜色变深,可能产生肉眼不可见的细微颗粒,增加药品不良反应的发生几率^[20]。

13份病历在中药注射剂溶媒要求必须为5%葡萄糖注射液的糖尿病患者,将胰岛素直接加入中药注射剂中混合配伍。胰岛素为大分子物质,直接加入中药注射剂后可能导致药物粒径降低,阻塞毛细血管,引发不良反应^[21]。陈浩等^[22]研究发现,胰岛素注射液在5%葡萄糖注射液混合时,在8h内胰岛素效价变化小于10%;在10%葡萄糖注射液中,8h下降超过40%。这就说明胰岛素主要在体内冲兑葡萄糖,因此对于糖尿病患者,中药注射剂溶媒要求必须为5%葡萄糖注射液时,可采用皮下注射胰岛素以冲兑葡萄糖。

3.2.5 两种活血化瘀类中药注射剂联合用药 12份病历采用两种活血化瘀类中药注射剂联合用药,且均无更换输液器或冲管纪录。尽管近年来有两种活血化瘀类中药注射剂联合用药治疗急性脑梗死的临床研究见于医学类期刊报道,但大部分研究样本量偏小、研究质量不高,推荐等级有限。因此,临床上应该避免作用相近的两种活血化瘀类中药注射剂联合用药。

3.3 减少过敏反应

药物的过敏反应出现的几率很高,既有患者体质的原因,也有药物的成分与质量原因。中药注射剂里包含的成分较多,尤其是复方制剂组成复杂,易于发生过敏反应。本研究中发生ADR的15例,除去8例为明显不合理用药外,7例可能与患者体质及药品质量相关。索性主要临床表现均为皮肤及附件损害,如皮疹、局部瘙痒等,给予抗过敏干预治疗后明显好转,未发生严重影响。为了防患于未然,正如张頔等^[23]强调的加强中药注射剂诱发过敏性反应的临床前安全性评价势在必行。

4 结语

鄂州市中心医院急性脑梗死患者使用活血化

瘀类中药注射剂基本合理,但部分存在用法用量、溶媒种类、与其他药物混合配伍、两种同类中药注射剂联合用药等不合理用药,需要进一步规范中药注射剂临床合理用药,以减少不良反应的发生。(1)继续加强中药注射剂上市后安全性再评价工作,对中药注射剂致不良反应的特点和高危因素进行统计学分析^[24-25];(2)建议中药注射剂生产厂家及时更新和完善药品说明书;(3)严格药品说明书推荐的用法用量和溶媒种类及体积合理使用,避免与其他药物混合配伍及重复用药等;(4)对中药注射剂进行中医辨证用药,避免无指征用药和错误用药。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治专家共识(2010年版) [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-160.
- [2] 秦劭晨, 陈健黑, 赏 艳, 等. 银杏叶提取物治疗急性脑梗死随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 31(12): 190-195.
- [3] 丁玉峰, 胡敦梅, 徐传新, 等. 疏通注射液治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(22): 1863-1867.
- [4] 余昭胜, 徐冬英, 杨意兰, 等. 三七总皂苷注射液治疗急性期脑出血的系统评价 [J]. 右江民族医学院学报, 2011, 30(1): 19-23.
- [5] 赵 菁, 耿文静, 翟博智. 血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2122-2126.
- [6] 杨阿莉, 崔寒尽, 唐 涛, 等. 红花注射液治疗急性脑梗死疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5337-5339.
- [7] 胡 燕, 赵业清, 肖 峰. 丹红注射液治疗急性脑梗死随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2009(5): 1795-1797.
- [8] 刘 姣, 夏 芸, 路 遥, 等. 苦碟子注射液治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 北京中医药, 2013, 32(7): 497-501.
- [9] 李 静, 郑新元, 唐元泰. 关于中药注射剂安全性问题的探讨 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 78-79.
- [10] 李 静, 张红艳, 孙世光. 血栓通注射液临床合理用药与安全性再评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(15): 1291-1294.
- [11] 石 远, 李秀英, 王天怡, 等. 丹参酮IIA 与丹参酮IIA 磺酸钠体内药动学与药效学 [J]. 中国药剂学杂志: 网络版, 2009, 7(3): 143-153.
- [12] 甄 君, 陈 涛, 孔 梅, 等. 疏通注射液对急性脑

- 梗死患者血清NSE水平及功能恢复的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2584-2587.
- [13] 陈赫军, 张霄, 李洁, 等. 疏血通与三七总皂苷治疗急性脑梗死临床疗效及安全性比较的Meta分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 23(5): 1-5.
- [14] 兰秀文. 血塞通注射液与复方丹参注射液比较治疗急性脑梗死的系统评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [15] 聂殿波. 活血祛瘀中药注射剂用药合理性分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(4): 449-451.
- [16] 孙世光, 宋海燕, 鹿岩. 注射用丹参(冻干)临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(6): 468-471.
- [17] 李莉, 宋海燕, 孙世光. 灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 4543-4545.
- [18] 李延瑞, 孙世光. 热毒宁注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(7): 569-582.
- [19] 武玉洁, 王月华, 何国荣, 等. 常用活血化瘀类中药注射剂配伍稳定性初步研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23): 2745-2750.
- [20] 张伟, 刘静静, 康艳生, 等. 1065份含氯化钾注射液医嘱分析[J]. 中国药房, 2015, 26(20): 2768-2770.
- [21] 蒋玲, 杨亮, 李江萍. 2013-2015年贵阳中医学院第二附属医院住院患者活血化瘀类中药注射剂应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(10): 1386-1389.
- [22] 陈浩, 赵郁, 余江平, 等. 胰岛素在输液及联合用药中的稳定性考察[J]. 华西药学杂志, 2009, 24(5): 591-594.
- [23] 张頔, 屈哲, 霍桂桃, 等. 中药注射剂诱发过敏性反应的临床前安全性评价[J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 241-244.
- [24] 张俊华, 任经天, 胡镜清, 等. 中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识[J]. 中国中药杂志, 2017, 43(1): 6-9.
- [25] 孙世光, 李子峰, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价方法学探讨[J]. 中国中药杂志, 2013, 39(18): 2919-2924.