

基于真实世界的注射用丹参多酚酸临床用药合理性分析

于倩, 王华, 谢程*

吉林大学中日联谊医院 药学部, 吉林 长春 130033

摘要: **目的** 了解注射用丹参多酚酸临床应用情况, 为临床合理用药提供参考。**方法** 采用医院集中监测方法选取吉林大学中日联谊医院2018年8月—2019年4月使用注射用丹参多酚酸的住院患者, 从用药科室、适应症、疗程、给药剂量、溶媒种类、溶媒体积、给药频次、滴速、是否冲管、合并用药等方面进行统计分析。**结果** 2 000例用药者中适应症不适宜占20.25%, 选用溶媒不适宜占0.2%, 溶媒体积不适宜占0.05%, 疗程不足占96.3%, 超疗程用药占1.35%, 未标注滴速占29.35%, 未冲管占29.95%, 合并用药占47.95%, 交替用药占36.8%, 重复用药占1.85%, 不良反应发生率为0.2%。**结论** 注射用丹参多酚酸安全性良好, 临床使用中存在疗程不足及超适应症用药现象, 应加强管理。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 真实世界研究; 药品不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 11-2238-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.024

Based on real world: rational analysis of clinical use of Salvianolic Acid for Injection

YU Qian, WANG Hua, XIE Cheng

Department of Pharmacy, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China

Abstract: Objective To understand the clinical application of Salvianolic Acid for Injection, and provide reference for clinical rational use. **Methods** The hospital centralized monitoring method was used to select inpatients who used Salvianolic Acid for Injection from August 2018 to April 2019 in China-Japan Union Hospital of Jilin University. Statistical analysis was performed from the medication department, indications, course of treatment, dose of administration, types and volume of solvent media, frequency of administration, dropping speed, flushing, combined medication, etc. **Results** In 2 000 cases, the indication was not suitable for 20.25%, the solvent was not suitable for 0.2%, the dissolution media was not suitable for 0.05%, the treatment was insufficient for 96.3%, the overdose of course of treatment was 1.35%, the unlabeled dropping rate was 29.35%, and the untreated tube was 29.95%. The combined medication was 47.95%, the alternating medication was 36.8%, the repeated medication was 1.85%, and the incidence of adverse reactions was 0.2%. **Conclusion** The safety of Salvianolic Acid for Injection is good, and there are insufficient treatment courses and over-indications in clinical use, and management should be strengthened.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; real world research; adverse drug reaction; rational use of drugs

注射用丹参多酚酸是由丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等化学成分组成的中药注射剂, 具有抗炎^[1]、抗氧化应激^[2-3]、神经营养及保护^[4-5]、促进神经再生等^[6-7]作用。药品上市前I、II、III期临床观察已证实注射用丹参多酚酸对轻中度脑梗死患者恢复期治疗安全、有效。上市后临床研究显示注射用丹参多酚酸对脑卒中、脑梗死具有较好的治疗效果^[8-10]。近年来随着注射用丹参多酚酸在

临床的广泛应用, 不良反应(ADR)备受关注, 报道的ADR有腹胀呕吐、耳鸣、困倦头痛、血压升高、输液反应、皮疹、心悸等^[11]。为了解注射用丹参多酚酸不合理用药情况及ADR发生的规律、特点, 本研究采用医院集中监测方法对其进行上市后安全性进行再评价; 以药品说明书为参照, 对临床不合理用药问题及发生ADR情况进行统计分析, 以期真实反映患者临床用药的安全性。

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 于倩, 女, 主任药师, 研究方向为医院药学与药事管理。E-mail: 819389186@qq.com

*通信作者: 谢程, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: xc6312@sohu.com;

1 资料与方法

1.1 研究类型

注射用丹参多酚酸(天津天士力公司产品)上市后临床安全性的医院集中监测。

1.2 研究时间

2018年8月1日起,2019年4月30日结束监测,共收集到2 000例。

1.3 研究人群

吉林大学中日联谊医院,使用注射用丹参多酚酸的住院患者。

1.4 监测指标

患者年龄、性别、过敏史、科室、临床诊断、用药原因、用法用量、溶媒、给药途径、疗程、合并用药、重复用药及ADR发生情况。

1.5 评价细则

依据药品说明书确定各指标的合理性评价细则。适应症:中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证,症见半身不遂、口舌歪斜、舌强言蹇、偏身麻木等症状。用法用量:静脉滴注,0.13 g/次,1次/d,溶媒及溶媒体积为0.9%氯化钠注射液250 mL,滴注时间每分钟≤40滴,疗程为14 d。本品为中药注射液,与其他药物续接时要冲管。配伍禁忌:(1)疏血通注射液;(2)红花注射液;(3)苦碟子注射液;(4)注射用血栓通;(5)注射用血栓通;(6)曲克芦丁脑蛋白水解物注射液;(7)长春西汀注射液;(8)谷红注射液。重复用药:(9)丹参川芎嗪注射液;(10)丹红注射液;(11)参芎葡萄糖注射液。

2 结果

2.1 患者基本信息

2 000例使用注射用丹参多酚酸的患者中男性1 214例(60.7%)、女性786例(39.3%),患者平均年龄为(63.57±12.08)岁,中位数为64岁,按不同年龄段分段,临床用药人群主要以50~79岁居多,占总样本77%。2 000例中存在既往过敏史100例(5%),其中青霉素过敏58例(58%),2种以上药物过敏20例(20%)。见表1。

2.2 用药科室分布

患者分布在15个临床科室,其中用药人群以神经内科为主,占总病例数的97.7%;第2位为神经外科,占1.05%;第3位为介入科,占0.2%;第4位为ICU病房,占0.2%;第5位为中医科,占0.15%;第6~9位分别为心血管内科、呼吸内科、放射线科、普外科,均占0.1%;第10~15位分别为胸外科、老年病干部科、胃肠结直肠肛门外科、核医学科、骨科、

表1 患者基本情况分布

Table 1 Distribution of basic conditions of patients

参数	类别	n/例	构成比/%
性别	男	1 214	60.70
	女	786	39.30
年龄/岁	20~29	7	0.35
	30~39	55	2.75
	40~49	189	9.45
	50~59	460	23.00
	60~69	651	32.55
	70~9	429	21.45
过敏史	≥80	209	10.45
	药品	88	88.00
	食品	5	5.00
	日用化学品	7	7.00
合计		2 000	100.00

泌尿外科,均占0.05%。

2.3 临床诊断分布

2 000例中1 595例按说明书适应症用药,临床诊断有脑梗死及腔隙性脑梗死,405例存在适应症不适宜。具体见表2。

2.4 用药情况分析

2.4.1 溶媒选择 注射用丹参多酚酸说明书中标明使用250 mL 0.9%氯化钠注射液,2 000例中有4例(0.2%)使用5%葡萄糖注射液,有1例(0.05%)选择的溶媒为100 mL 0.9%氯化钠注射液。

2.4.2 单次用药剂量及疗程 2 000例患者均按照药品说明书的剂量使用,单次剂量为0.13 g。患者用药疗程最短为1 d,最长的为23 d,平均用药疗程为6.07 d。47例符合说明书规定疗程,27例用药疗程>14 d,其余患者用药疗程<14 d。见表3。

2.4.3 滴注速度及是否冲管 2 000例患者中有587例按照说明书规定滴速滴注,其余患者医嘱项下未标明滴速。本品为中药注射剂,静脉滴注前后需进行冲管,研究结果显示有599例在续接点滴时未进行冲管处理。

2.4.4 合并用药、交替用药及重复用药情况 本次观察中959例存在注射用丹参多酚酸与药理作用相同的药品合并用药,736例存在交替用药,37例存在重复用药。见表4。

2.4.5 联合用药情况 2 000例患者均联合用药1~23种,平均(7.95±3.38)种,其中联合用药4~11种者较多,为1 530例。联合用药频次主要有改善循环药物(3 211)、血小板抑制药(1 580)、降脂

表2 注射用丹参多酚酸适应症不适宜情况

Table 2 Inappropriate indications of Salvianolic Acid for Injection

分类	疾病类型(患者例数)
循环系统	后循环缺血(117例),短暂性脑缺血发作(90例),眩晕(76例),脑、颈动脉供血不足(18例),脑出血(7例),高血压(4例),冠心病(4例),脑动脉闭塞(2例),体位性低血压(1例)
神经系统	多发性神经病(7例),神经麻痹(8例),帕金森病(6例),认知功能障碍(6例),癫痫(5例),脑白质病变(3例),脱髓鞘性脑病(4例),一氧化碳中毒(3例),脊髓病变(2例),橄榄-脑桥-小脑萎缩(2例),颈椎间盘突出(2例),突发性耳聋(2例),重症肌无力(2例),带状疱疹后神经痛(1例),感觉异常(1例),上肢震颤(1例),神经系统副肿瘤综合征(1例),植物神经功能紊乱(1例),基底动脉尖综合征(1例),坐骨神经痛(1例),幻听(1例),共济失调(1例)
脑部疾病	颅脑损伤(8例),脑膜炎(3例),脑膜瘤(2例),皮层下动脉硬化性脑病(2例),大脑肿瘤(2例),头痛(1例)
消化系统	肝肿瘤(3例)
泌尿系统	肾功能异常(1例)
呼吸系统	慢性支气管炎(2例),舌癌(1例)

表3 注射用丹参多酚酸使用疗程情况

Table 3 Course of treatment of Salvianolic Acid for Injection

疗程/d	n/例	疗程/d	n/例
1	103	7	189
2	233	8	123
3	218	9	132
4	251	10	133
5	199	11~13	160
6	185	>14 d	27

药(1 098)、降压药(687)、维生素类(304)、降糖药(269)、质子泵抑制剂(117)、祛痰平喘药(164)、抗菌药物(93)等。联合使用前6位的注射剂有依达拉奉(636例)、丁苯酞(590例)、曲克芦丁(536例)、奥拉西坦(446例)、长春西汀(435例)、谷红注射液(278例)。

2.5 ADR发生情况

2.5.1 ADR分析 2 000例患者中发生ADR的4例,ADR发生率为0.2%,根据SFDA发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[12]判定为偶见ADR。其中男性1例,女性3例,2例有药品过敏史,患者年龄47~72岁。

2.5.2 ADR临床表现 4例ADR临床表现分别为皮疹、寒战、发热、呼吸困难、瘙痒、颜面潮红。4例ADR均为一般不良反应,无严重不良反应,关联性评价结果为“可能有关”。

2.5.3 ADR出现时间及转归 4例患者出现ADR时间,1例为用药第2 d,1例为用药第3 d,1例为用药第4 d,1例为用药第5 d。4例ADR患者均采用停药及对症处理后好转,2例为停药当天好转,1例为2 d后好转,1例为7 d后好转。处理ADR的药品有维生素C注射液、葡萄糖酸钙注射液、复方甘草酸苷注射液、异丙嗪注射液、地塞米松注射液、氯雷他定片。

表4 合并用药、交替用药及重复用药情况

Table 4 Combined, alternative and repeated use of drugs

药品名称	重复用药 频数	合并用药频数			交替用药频数			
		1种	2种	3种	1种	2种	3种	4种
参芎葡萄糖注射液	6	-	-	-	3	3	1	1
长春西汀注射液	-	267	99	4	95	66	16	4
丹参川芎嗪注射液	1	-	-	-	39	22	7	-
丹红注射液	30	-	-	-	79	28	7	1
谷红注射液	-	83	33	3	154	73	12	6
疏血通注射液	-	66	20	2	79	64	14	5
曲克芦丁脑蛋白水解物粉针	-	400	92	5	62	91	16	5
血栓通粉针	-	8	9	-	22	12	-	-
苦碟子注射液	-	2	3	-	2	-	1	1

2.5.4 用药特征及联合用药 4例ADR患者入院诊断均为“脑梗死”，符合说明书用药指征，且用法用量、滴注速度按说明书要求用药，用药前后不存在续滴现象。4例ADR患者联合使用多种注射液，如红花黄色素、曲克芦丁脑蛋白水解物、依达拉奉、马来酸桂哌齐特、尤瑞克林、丁苯酞、奥拉西坦、氨溴索、前列地尔等。

3 讨论

3.1 用药人群分析

本研究为多中心医院集中监测研究的一部分，纳入的观察医院分布在东北地区，吉林大学中日联谊医院承担的样本量为2 000例。注射用丹参多酚酸主要用药人群为中老年人，男女性别比例为1.54:1，≥60岁人群占64.45%，其中60~69岁患者最多，占32.55%。这与国内北方城市一项调查结果基本相符，男性发病率高于女性1.49:1，≥65岁人群占55.52%^[13]。药品说明书中注明70岁以上老年人用药有效性和安全性无法确定，本次观察发现31.9%患者为70岁以上人群，均按照说明书剂量用药，仅有1例发生ADR，可见按说明书用法用量下用药有较好的安全性。

3.2 适应症分析

本次观察期间20.25%患者存在临床适应症不符现象。如临床上用于冠心病，注射用丹参多酚酸盐用于冠心病稳定型心绞痛，而注射用丹参多酚酸用于动脉粥样硬化性血栓性脑梗死，临床医生可能混淆了两种药物的适应症，固用于冠心病治疗。有文献报道注射用丹参多酚酸用于眩晕治疗，眩晕分为周围性眩晕和中枢性眩晕，后者常见于椎-基底动脉供血不足、脑干或小脑的梗死或出血，此研究主要针对中枢性眩晕，结果发现注射用丹参多酚酸有较好的疗效^[14]。文献报道注射用丹参多酚酸用于认知功能障碍，结果显示其可显著改善患者的认知功能和生活质量^[15]。注射用丹参多酚酸中主要成分丹参多酚酸B具有促进新生血管形成、促进神经干细胞增殖、抑制过氧化反应等药理作用，在临床研究中虽然有较好的作用^[16]，但属于超说明书用药，临床使用需提供更多的循证证据。其余临床诊断均属于超说明书用药，未见有文献报道。

3.3 用药疗程分析

药说明书中标明用药疗程为14 d，但有1 926例(96.3%)患者不足规定疗程，且103例(5.15%)患者仅用药1 d后停药。究其原因有以下4个方面：(1)患者住院时间不足14 d，因出院停药；(2)因

发生不良反应而停药处理；(3)患者因非药物性死亡而停药；(4)存在与药理作用相同的药物交替使用现象，736例(36.8%)患者在使用注射用丹参多酚酸几天后换用参芎葡萄糖、丹参川芎嗪、丹红、谷红等药物。低于规定疗程使用或药理作用相同的几种药物交叉使用，对疾病的治疗是否有益值得商榷。

3.4 作用相同的药物合并、交替或重复用药

缺血性脑卒中药物治疗指南推荐，一是静脉溶栓治疗，二是抗血小板及他汀类药物治疗。目前临床上很多用于改善脑部循环的中药注射剂，如参芎葡萄糖、长春西汀、丹参川芎嗪等，可有效防止脑血栓的形成。这类中药制剂能抑制血小板聚集，促进脑细胞微循环灌注；缓解脑部缺氧；清除自由基等功效。仅有1篇文献报道丹参多酚酸联合疏血通治疗脑梗死疗效显著^[17]。可见药理作用相同药物合并使用未见到循证医学证实，反而使相同有效成分的药物在体内蓄积，引起不良反应。药物有效性体现在规定疗程基础上，本次观察中有736例存在交替使用1~4种药物，导致每种药物使用疗程不足，无法反映药物真实的有效性，同时会增加患者经济负担。

3.5 不良反应分析

注射用丹参多酚酸说明书记载，本品可引起皮疹、瘙痒、面红、头晕、头痛、头胀、全身发热、血压波动、肝功能(ALT)及心肌酶(CK、CK-MB)升高等不良反应。国内使用注射用丹参多酚酸后出现不良反应的报道较少，以“丹参多酚酸”“不良反应”“安全性”为关键词，在中国知网、万方数据库、维普中文期刊全文数据库进行检索，纳入病例报道23例。ADR临床表现有胃肠道不适3例、耳鸣1例、头痛困倦5例、血压升高9例、输液反应4例、皮疹8例、出汗2例、心悸2例、发热1例。其中胃肠道不适、耳鸣、心悸为新的不良反应。纳入的文献未指明ADR发生年龄、时间、转归等基本信息。本研究出现的4例ADR中无新的不良反应，且ADR发生时间为用药2~5 d后发生，并未首次静点后立即出现，1例患者对症处理7 d后好转。不良反应因果关系分析，4例ADR均按照药品说明书用药，排除不适当用药引起的不良反应；4例患者出现ADR前后合并使用中药或西药注射剂，可能与多种药物联合使用有关。因此，注射用丹参多酚酸主要ADR发生群体为中老年，按照说明书使用时ADR发生与剂量无关，ADR可能在用药几天后出现，临床使用中应重点关注用

药人群联合用药情况。

综上所述,本研究为大规模非人为干预研究,真实反映了临床实际用药情况,研究结果显示超适应症及疗程不足为注射用丹参多酚酸临床使用的主要问题。观察期间出现4例ADR,均为说明书已有的一般ADR,且发生原因可能与联合使用多种药物有关,药物安全性良好。针对我院注射用丹参多酚酸存在的不合理用药问题,临床医师应严格按照药品说明书用药,确保用药的安全、有效。

参考文献

- [1] Zhuang P W, Wan Y J, Geng S H, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 198. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.052.
- [2] Chen Y H, Du G H, Zhang J T. Salvianolic acid B protects brain against injuries caused by ischemia-reperfusion in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(5): 463-466.
- [3] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total salvianolic acid injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: Implication of AMPK/Akt/PKC [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(7): 615.
- [4] Hou S, Zhao M M, et al. Neuro-protective Effect of salvianolic acids against cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1190.
- [5] 袁庆, 胡利民, 王少峡, 等. 注射用丹参多酚酸对胶质细胞神经营养因子及神经元的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(10): 893-896.
- [6] Zhang Y, Zhang X, Cui L, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) promotes functional recovery and neurogenesis via sonic hedgehog pathway after stroke in mice [J]. *Neurochem Int*, 2017, 110: 38-48.
- [7] Zhuang P, Zhang Y, Cui G, et al. Direct stimulation of adult neural stem/progenitor cells *in vitro* and neurogenesis *in vivo* by salvianolic acid B [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35636.
- [8] 苗江永, 王力娜, 张祥建, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的前瞻性临床研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(4): 199-202.
- [9] 姜亦欣, 王春莲, 郝汶强, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 333-335.
- [10] 闫斌, 刘素梅, 李卫君, 等. 丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床疗效及对炎症因子的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(23): 2623-2627.
- [11] 高颖, 周莉, 尹平, 等. 3430例观察注射用丹参多酚酸冻干粉上市后临床应用安全性 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(5): 427-429.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2013-04-26)[2019-01-16]. http://www.cdradr.org.cn/xzxx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [13] 薛晓丹, 王德征, 张颖, 等. 2010-2016年天津市居民脑梗死发病特征及趋势分析 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(4): 354-358.
- [14] 吴斌. 注射用丹参多酚酸治疗眩晕的临床效果和安全性观察和分析 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 346-349.
- [15] 吴斌. 注射用丹参多酚酸对脑小血管病患者认知功能影响的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 305-307.
- [16] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [17] 关翠英, 颜世超. 注射用丹参多酚酸联合疏血通治疗脑梗死的疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 324-326.