

真实世界中注射用丹参多酚酸临床用药安全的单中心评价

孙丽蕊¹, 杜若男², 周 微^{1*}

1. 吉林大学第一医院二部 药学部, 吉林 长春 130031

2. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002

摘要: **目的** 了解注射用丹参多酚酸临床应用及不良反应发生情况, 为临床应用提供该药品安全性评价依据。**方法** 选取吉林大学第一医院二部2019年1—10月使用注射用丹参多酚酸的住院患者350例, 利用医院信息管理系统(HIS)采集数据, 从适应症、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** 350例用药患者均标注滴注速度, 均无药物不良反应发生。适应症不适宜比例为23.43%, 选用溶媒不适宜占2.57%, 疗程不足占91.71%, 超疗程用药占2.29%, 换液未冲管占71.43%, 合并用药占25.43%, 重复用药占2.57%。**结论** 注射用丹参多酚酸具有较好的安全性, 临床使用中存在换液未冲管、疗程不足、合并用药等现象, 应加强用药安全管理。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 真实世界研究; 安全性评价; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1570-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.017

Single-center clinical safety evaluation of Salvianolic Acid for Injection in real world

SUN Lirui¹, DU Ruonan², ZHOU Wei¹

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University—the Eastern Division, Changchun 130031, China

2. School of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical application and adverse reactions of Salvianolic Acid for Injection, and to provide the safety evaluation of the drug for clinical application. **Methods** In patients using Salvianolic Acid for Injection were selected by hospital information management system (HIS) from January to October 2019 in the First Hospital of Jilin University—the Eastern Division. The indications, course of treatment, dosage, type and volume of solvent, frequency of administration, drop rate, and combination of drugs were analyzed statistically. **Results** A total of 350 patients were labeled with infusion speed, and no adverse drug reactions occurred. The proportion of unsuitable indications was 23.43%, the proportion of unsuitable solvent was 2.57%, the proportion of inadequate course of treatment was 91.71%, the proportion of over-course of treatment was 2.29%, the proportion of unflushed tube was 71.43%, the proportion of combined treatment was 25.43%, and the proportion of repeated treatment was 2.57%. **Conclusion** Salvianolic Acid for Injection has good safety, and there are some problems in clinical application, such as unflushed tube and short course of treatment which should be strengthened.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; real world research; safety evaluation; rational use of drugs

注射用丹参多酚酸是提取丹参水溶性有效成分丹参多酚酸冻干而成的现代中药粉针剂, 可有效治疗脑梗死, 改善脑缺血引起的行为障碍和神经症状, 抑制脑血栓形成^[1-2]。其对急性脑梗死、进展性脑梗死、卒中后认知障碍等有较好的疗效^[3-4]。注射用丹参多酚酸不良反应较轻, 一般为过敏反应, 少

数患者出现头晕、头痛、血压波动等^[5]。但考虑到该药主要用药人群为老年心脑血管病患者这一特殊人群, 常合并高血压、糖尿病等基础疾病, 身体功能减退, 经常服用降血压、降血糖等药品, 导致药物不良反应发生率增加, 因而更应关注此类人群的用药安全。

收稿日期: 2020-06-01

第一作者: 孙丽蕊(1983—), 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药理学。Tel: (0431)84808124 E-mail: milkyway1122@163.com

*通信作者: 周 微(1980—), 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药事管理。Tel: (0431)84808125 E-mail: alisa66@163.com

相较于临床试验,真实世界研究可以提供更为直接的医疗证据,通过回顾性研究,有效归纳总结大样本的临床数据的特点和方向,是临床试验的有力支持和合理补充^[6-7]。真实世界研究证据对于未来的药物不良反应监控、医疗政策制定等会发挥更大的作用^[8]。

吉林大学第一医院二部为三级甲等医院,是多中心医院药品集中监测研究系统中的一个医疗机构,注射用丹参多酚酸的主要用药科室神经内科为国家重点学科及该院的重点专科,因此注射用丹参多酚酸在该院的用药具有较强的区域代表性。本研究基于医院信息管理系统(hospital information system, HIS)中的临床数据,探讨真实世界注射用丹参多酚酸的用药安全,以求获得在各种不可控因素干预下该药的安全性评价,为安全用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究目标观察病例数为350例。自2019年1月开始将吉林大学第一医院二部收治的使用注射用丹参多酚酸的住院患者纳入研究,至2019年10月完成目标观察病例数。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法评价注射用丹参多酚酸的临床用药安全。为保证评价方法及结果的一致性,本研究数据收集整理由信息药师专人负责,数据汇总分析由神经内科临床药师专人负责。利用HIS系统,以周为时间单位,调取所有研究对象的一般情况、住院期间注射用丹参多酚酸用药情况、联合用药信息等(见“1.3 观察指标”),填写观察表。对于发生不良反应事件的患者,将其纳入病例组,并由神经内科临床药师选取同期入组的3名未发生不良反应的患者作为阴性对照,填写不良反应观察表及对照表。

1.3 观察指标

1.3.1 患者一般情况 收集用药患者的年龄、性别、住院科室、出院诊断、既往史及用药史、过敏史等。

1.3.2 用药情况 收集临床诊断、用法用量、疗程、合并用药、重复用药及不良反应发生情况。

1.3.3 不良反应情况 详细记录注射用丹参多酚酸使用过程中出现的不良事件并按照国家药品不良反应关联性评价标准判断其是否为不良反应^[9],尤其对严重的不良反应,详细记录其出现的时间、发展过程、处理措施和转归及与可疑药物的关联性

判断等。评价不良反应事件与注射用丹参多酚酸超说明书用药情况的关联性。

1.4 评价标准

参照注射用丹参多酚酸药品说明书及《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》制定评价标准^[10]。

1.4.1 适应症 中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证。

1.4.2 用法用量 静脉滴注,100 mg/次,1次/d,滴速≤40滴/min。

1.4.3 溶媒 0.9%氯化钠注射液250 mL。

1.4.4 疗程 14 d。

1.4.5 用药监护 注射用丹参多酚酸需单独使用,不与其他注射剂混合滴注,换液续滴时要冲管。

1.5 统计学方法

统计分析采用SPSS 22.0软件,两组数据比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 患者基本信息

350例患者中男性230例,女性120例。患者平均年龄为(62.15±10.96)岁,主要年龄分布在50~69岁(63.71%),其中50~59岁占比为28.86%,60~69岁占比为34.85%,见表1。

350例中既往过敏史8例(2.29%),均为药物过敏,其中青霉素过敏6例(75.00%),头孢菌素类过敏5例(62.50%),磺胺类药物过敏1例(12.5%),链霉素过敏(12.5%),阿奇霉素过敏1例(12.5%),脑蛋白水解物过敏1例(12.5%),2种以上药物过敏史6例(75.00%)。

2.2 用药科室及临床诊断分布

用药患者全部就诊于神经内科。主要诊断为脑梗死或腔隙性脑梗死为268例(76.57%)。82例

表1 患者性别及年龄组成

Table 1 Composition of gender and age of patients

| 年龄及过敏史 | 性别/例 | | 合计/例 |
|--------|------|-----|------|
| | 男 | 女 | |
| 年龄/岁 | | | |
| 30~39 | 8 | 1 | 9 |
| 40~49 | 28 | 7 | 35 |
| 50~59 | 77 | 24 | 101 |
| 60~69 | 73 | 49 | 122 |
| 70~79 | 28 | 31 | 59 |
| 80~89 | 16 | 8 | 24 |
| 药物过敏史 | 4 | 4 | 8 |
| 合计 | 230 | 120 | 350 |

存在适应症不适宜,占比为23.43%,其中以头晕(24.39%)、短暂性脑缺血发作(15.85%)、高血压(14.63%)、后循环缺血(14.63%)等神经系统及循环系统疾病为主,见表2。

在合并疾病中,以高血压、糖尿病、头晕居多,例数分别为181例、94例、30例,见表3。

表2 注射用丹参多酚酸适应症汇总

| 所属系统 | 临床诊断适应症 | n/例 | |
|--------------|------------|----------|----|
| 神经系统 | 脑梗死或腔隙性脑梗死 | 268 | |
| | 头晕 | 20 | |
| | 肌无力 | 8 | |
| | 意识不清 | 5 | |
| | 抽搐待查 | 3 | |
| | 颅内病变 | 2 | |
| | 特发性耳聋 | 1 | |
| | 循环系统 | 短暂性脑缺血发作 | 13 |
| | | 高血压 | 12 |
| | | 后循环缺血 | 12 |
| 缺血性脑血管病 | | 2 | |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | | 2 | |
| 高脂血症 | | 1 | |
| | 脑动脉狭窄 | 1 | |

2.3 用药情况分析

2.3.1 溶媒选择 350例患者所用的溶媒体积均为250 mL。其中有341例使用0.9%氯化钠注射液作为溶媒,占比为97.43%;9例使用5%葡萄糖注射液作为溶媒,占比为2.57%。

表3 合并疾病汇总
Table 3 Statistics of medicine diagnosis

| 临床诊断 | n/例 | 占比/% |
|--------------|-----|-------|
| 高血压 | 181 | 27.26 |
| 糖尿病 | 94 | 14.16 |
| 头晕 | 30 | 4.52 |
| 脑动脉狭窄 | 21 | 3.16 |
| 短暂性脑缺血发作 | 16 | 2.41 |
| 后循环缺血 | 15 | 2.26 |
| 高脂血症 | 13 | 1.96 |
| 心律失常 | 13 | 1.96 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 9 | 1.36 |

2.3.2 用药剂量及疗程 350例患者单次剂量均为100 mg。用药疗程为1~20 d,平均用药疗程为(8.46±4.05)d。21例用药疗程达到14 d,321例患者用药疗程<14 d,8例用药疗程>14 d。

2.3.3 滴注速度及用药监护 350例患者均在医嘱中标明滴速≤40滴/min。本品为中药注射剂,与其他药品联合应用并接续静脉滴注时需要冲管,仅有100例进行了冲管处理。

2.3.4 联合用药 本研究共有9例重复用药,占比为2.57%。主要诊断以脑梗死为主(77.78%),用法用量均符合相应药品说明书规定,见表4。

本研究有89例存在与药理作用相同的药品合并用药情况,占比为25.43%。主要诊断为脑梗死(62.92%)、高血压(28.09%),用法用量均符合药品说明书的相应规定,见表5。

2.4 不良反应发生情况

本研究中的350例患者在使用注射用丹参多酚

表4 重复用药情况

Table 4 Repeated uses of drugs with Salvianolic Acid for Injection

| 药品名称 | 临床诊断(重复用药例数) | 用法用量 |
|----------|-----------------|--------------------|
| 丹红注射液 | 脑梗死(4) | 30 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 参芎葡萄糖注射液 | 脑梗死(2)、高血压(1) | 200 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 丹参川芎嗪注射液 | 脑梗死(1)、后循环缺血(1) | 10 mL/次,1次/d,静脉滴注 |

表5 合并用药情况

Table 5 Combination of drugs with Salvianolic Acid for Injection

| 药品名称 | 临床诊断(合并用药例数) | 用法用量 |
|---------------|--------------------------------|--------------------|
| 谷红注射液 | 脑梗死(21)、高血压(8)、头晕(2)、短暂性脑缺血(1) | 20 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液 | 脑梗死(9)、高血压(12)、脑动脉狭窄(1) | 10 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 疏血通注射液 | 脑梗死(17)、短暂性脑缺血(2)、头晕(1) | 6 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 注射用血栓通 | 脑梗死(7)、高血压(5) | 450 mL/次,1次/d,静脉滴注 |
| 长春西汀注射液 | 脑梗死(2)、后循环缺血(1) | 30 mg/次,1次/d,静脉滴注 |

酸的用药过程中无药物不良反应发生。

3 讨论

3.1 适应症分析

通过对350例使用注射用丹参多酚酸的患者的主要诊断进行分析发现,有82例为适应症不适宜,其中以头晕、短暂性脑缺血发作、高血压、后循环缺血等为主。头晕是临床上比较常见的症状,可见于脑血管病及神经功能受损患者。注射用丹参多酚酸可通过调节脑血压、改善脑缺血、抗氧化等作用,有效调节急性脑梗死患者的头晕症状^[11-12]。注射用丹参多酚酸用于头晕及脑缺血属于超说明书用药,临床应用时应有必要的临床实践和研究报道支持。

3.2 用药疗程分析

350例用药患者中仅有21例用药疗程为说明书规定的14 d,而91.71%的患者用药疗程不足14 d。考虑与患者住院天数短或存在交替用药有关。结合患者住院天数,发现用药疗程与住院天数呈正相关。同时部分患者存在交替用药的情况,从而导致用药疗程普遍偏低。而用药疗程不足可能会导致药物无法维持在有效血药浓度以上,对疗效造成一定的影响^[13]。

3.3 用法用量分析

注射用丹参多酚酸说明书中明确规定使用0.9%氯化钠注射液250 mL稀释,滴速不高于40滴/min。本研究中溶媒选择及滴速控制较为合理,但对该药品使用前后冲管执行不到位。临床中应关注中药注射剂的相互作用及配伍禁忌。

3.4 合并用药与重复用药情况

本研究重点考察的是与注射用丹参多酚酸有相同药理作用或有相同活性成分药物的合并用药。本研究纳入的350例患者用药中与注射用丹参多酚酸均含有丹参或丹参提取物的注射制剂包括:丹参川芎嗪注射液、丹红注射液、参芎葡萄糖注射液,属重复用药。与注射用丹参多酚酸药理作用相同或相近的药物包括:谷红注射液、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液、疏血通注射液、注射用血栓通、长春西汀注射液。

本研究中有9例存在重复用药,以丹红注射液居多。丹参属于活血化瘀中药,性微寒,用量较大后易导致全身性损害^[14]。同时本研究中重复用药所涉及的药品均为中成药注射剂,由于中成药注射剂的制剂工艺及辅料的添加,其不良反应的发生率也大幅增加^[15-17]。临床使用中应避免含相同或相似成分的药品同时应用。

本研究中有89例存在与药理作用相同的药品合并用药,其中注射用丹参多酚酸与谷红注射液、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液、疏血通注射液合并用药频度较高。上述3种药物均为改善脑供血不足、抗氧自由基、改善脑功能的中药注射剂,与注射用丹参多酚酸具有相同或相似的药理作用^[18]。而相同药理作用治疗脑梗死的中药注射剂联合应用的临床与安全性评价报道较少,故不推荐合并用药。

3.5 不良反应分析

注射用丹参多酚酸常见不良反应包括过敏反应如皮疹、红斑等,眼胀、头胀、头痛头晕等,少数患者出现血压波动、肝功能、心肌酶等生化指标升高^[5]。在对使用注射用丹参多酚酸的患者进行分析时发现,男:女比例接近2:1,以50~69岁的男性患者居多。这类人群是脑梗死、高血压、糖尿病的高发人群^[19]。对有药物过敏史的患者观察也未发现有不良反应发生。本研究中用药患者年龄集中在50~69岁,而对患者用药剂量进行分析发现,所有患者均未超推荐剂量治疗,均未发生药品不良反应,说明注射用丹参多酚酸在说明书推荐剂量下有较好的安全性。但也应密切关注患者用药后的反应,尤其是老年患者用药过程中出现的不良反应。

注射用丹参多酚酸作为治疗轻中度脑梗死的有效药物,目前临床研究越来越广泛,但主要是针对其治疗效果及作用机制进行评价。本研究主要针对注射用丹参多酚酸在临床中的用药安全进行评价,因此更具有针对性。本研究为多中心医院集中监测研究的一部分,相对于其他医疗机构研究,本医疗机构纳入的样本量为350例,且均为神经内科住院患者。就真实世界研究而言,样本量较小,虽然可部分反映出注射用丹参多酚酸的用药特征及规律,但由于脑梗死患者并发症较复杂,合并用药较多,仍需进一步扩大临床观察的样本量进行评价,通过严谨的研究以保障用药安全。

参考文献

- [1] 王富江,李芮琳,贾壮壮,等.注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究[J].中草药,2017,48(19):4029-4036.
- [2] 王松林,徐炳欣,赵艳,等.注射用丹参多酚酸对老年脑梗死患者炎症因子和预后的影响[J].药物评价研究,2020,43(3):486-489.
- [3] 张秀清,董晓柳,徐士军.注射用丹参多酚酸对脑卒中

- 患者的疗效及血流变、肢体与神经功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11):2243-2247.
- [4] 李芳芳. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死急性期疗效及对Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 490-493.
- [5] 于倩, 王华, 谢程. 基于真实世界的注射用丹参多酚酸临床用药合理性分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2238-2242.
- [6] Gargoloff P D, Corral R, Herbst L, et al. Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study [J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(6): 412-418.
- [7] Quackenbush D, Allen J G, Fowler J C. Comparison of attachments in real-world and virtual-world relationships [J]. Psychiatry, 2015, 78(4): 317-327.
- [8] 宣建伟, 程江, 薛雄峰, 等. 真实世界医疗大数据的建立及其在医院管理、临床诊疗、合理用药、医保精细化管理中的应用 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(5): 10-17.
- [9] 国家药品不良反应监测中心. 常见严重药品不良反应技术规范及评价标准 [S]. 2010.
- [10] 杨杰锋. 中药注射剂安全性再评价管理探究及对策 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [11] 吕禄廷, 王洪伟, 王慧敏, 等. 注射用丹参多酚酸治疗以头晕/眩晕为首发症状的急性脑梗死的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 506-508.
- [12] 高爱民. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死恢复期(瘀血阻络型)临床研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(22): 52-53.
- [13] 王国芳, 许秋菊. 银川市某医院中药注射剂临床应用的现状及干预效果分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(1): 91-93.
- [14] 张荣. 对100例使用丹参类药物进行治疗的患者发生不良反应情况的分析 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(23): 144-145.
- [15] 杜海霞, 周惠芬, 何昱, 等. 基于脂质代谢紊乱探讨丹红注射液对高脂血症大鼠的降脂作用及机制 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020: 1-8. (2020-02-12)[2020-07-08]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200212.401>.
- [16] 郭鑫, 裴贵珍, 鲁宁杰, 等. 基于真实世界丹参川芎嗪注射液不良反应信号挖掘 [J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 421-424.
- [17] 邝素雅, 张钟少, 蒋上润. 参芎葡萄糖注射液治疗脑梗死的临床疗效观察 [J]. 北方药学, 2019, 16(12): 28-29.
- [18] 贾秀玲, 王巧云, 高珊珊, 等. 3种中药注射剂辅助治疗心脑血管疾病不良反应的文献分析 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2018, 54(5): 605-607.
- [19] 刘思洋, 赵春善. 社区老年人脑梗死高危人群危险因素的研究进展 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(27): 10-11.