

住院患者中药注射剂临床应用的药物相关性问题调查和干预研究

谢升阳, 王玮琴, 倪阳, 钱松, 朱蕴玮, 赵炎军, 王建平, 徐敏(浙江省中医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 建立中药注射剂临床应用合理性评价方法, 研究中药注射剂临床使用中的药物相关性问题(drug-related problems, DRPs)。方法 采用国际通用的西班牙药物相关性问题研究方法(Granada-Ⅱ分类法)对住院患者中药注射液相关问题进行临床使用必要性、安全性、有效性的研究。结果 中药注射剂各类 DRPs 总数为 401 个, 共涉及到 28 种中药注射剂, 累计产生 472 DRPs 药次, 在临床药师的干预下, DRPs 的发生率随着时间的发展呈下降趋势。结论 西班牙的药物相关性问题研究方法(Granada-Ⅱ分类法)适用于中药注射剂合理使用的研究, 不同类别的中药注射剂 DRPs 发生率并不相同, 并且可通过临床药师的干预来减少其发生率。

关键词: 中药注射剂; 药物相关性问题; Granada-Ⅱ分类法; 干预研究

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)08-0998-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.023

Investigation and Intervention Study for Drug Related Problems of Traditional Chinese Medicine Injections in Clinical Application of Inpatients in the Hospital

XIE Shengyang, WANG Weiqin, NI Yang, QIAN Song, ZHU Yunwei, ZHAO Yanjun, WANG Jianping, XU Min(Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish reasonable evaluation method for clinical application of traditional Chinese medicine injections. To study the drug related problems of traditional Chinese medicine injection in the clinical use. **METHODS** With the investigation methods of drug related problems of the Spanish Granada-Ⅱ Classification, we studied the clinical effectiveness, necessity, safety of traditional Chinese medicine injections in the hospital. **RESULTS** The total number of DRPs was 401, 28 kinds of traditional Chinese medicine injections were involved. The drugs accumulated generating 472 DRPs, with the intervention of the clinical pharmacist, the incidence rate of DRPs decreased. **CONCLUSION** The methods of drug related problems in Spain Granada-Ⅱ Classification can be used in research on the rational use of traditional Chinese medicine injections in the hospital. The DRPs rate of different kinds of traditional Chinese medicine injection is not the same, and the clinical pharmacist interventions can reduce the rate of incidence of DRPs.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine injection; the drug related problems(DRPs); the Spanish Granada-Ⅱ Classification; intervention

中药注射剂的研制和发展是传统中药给药途径的重大突破, 由于可以直接以液体形式进入人体组织细胞、血管和器官内, 药物的吸收快, 作用迅速, 因此被广泛地应用于临床。但是, 中药注射剂组成成分极其复杂, 缺少严格的质量技术和控制标准, 或者部分药品质量标准较低^[1], 因此, 不良反应的发生率较高, 影响了临床使用的安全性。但值得注意的是, 这些不良事件的发生, 究其原因, 除了中药注射剂内在的质量因素外, 与临床是否合理使用也有极大的关系, 医护人员、患者等方面也是合理用药相关因素, 因此需要有

科学的评价系统对此进行调查和研究。在国外, 已经使用了很多分类方法对这些药物相关问题进行研究, 并进行综合评价和干预, 以确定影响其临床使用安全性的主要原因, 并解决此类问题。

早在 1970 年就有人提出药物相关性问题(drug-related problems, DRPs)这一概念, 指与药物治疗相关或可能相关的不理想事件, 已经或可能会干扰预期的治疗结果。但直到 1990 年美国的 Strand 才给出以上定义, 并完善分类——Cipolle 分类^[2]。药物相关性问题的研究是药学监护的首要任务, 临床药师通过审查处方或药物治疗方案中

是否存在^[3]: ①无适应证用药; ②需要增加治疗药物; ③用药不对症; ④剂量过低; ⑤不良反应; ⑥剂量过大; ⑦患者依从性差; ⑧药物相互作用等药物相关性问题的原因, 针对发现的问题和产生这些问题的原因, 制定干预措施, 提高用药的安全性、有效性及合理性。

目前, 各国或各地区又衍生出了很多不同的分类方法。比如欧洲的 PCNE 分类、英国的 Krska 分类、瑞典的 Westerlund 系统以及西班牙的 Granada-II 分类等。但只有 Granada-II 分类法被公认是一种十分有用的方法, 被应用在大量的著作中^[4-9], 而其他的分类法均未被确认有效^[10]。所以, 本研究选用 Granada-II 分类法对浙江省中医院住院患者中药注射剂相关问题进行临床使用必要性、安全性、有效性的研究, 采取相应的干预措施, 以促进中药注射剂的合理使用。

1 资料与方法

选择浙江省中医院 2012 年 1 月—12 月心血管科、肿瘤科、干部科、儿科、乳腺外科、泌尿外科、肝胆外科和骨伤科科室中使用中药注射剂并

符合入选标准的患者进行监测, 患者的筛选标准分为①入选标准: 在研究期间入院且使用中药注射剂的患者; ②剔除标准: 在研究期间, 由于特殊原因中断治疗或观察指标未记录完全的患者; 中药针剂使用时间过短的患者; 用药品种数单一的患者。课题组定期收集和记录监测范围内患者的综合临床资料和住院期间发生的药物相关问题, 采用 Granada-II 分类法(如表 1)对住院患者中药注射剂临床应用相关问题进行分类和归纳总结, 从药物使用的必要性、有效性及安全性这 3 方面对药物治疗作综合评价, 并根据不同的相关问题性质分成 1~6 个项目, 以更明确中药注射剂潜在的或明确存在的相关问题, 并定期对这些问题通过用药教育或书面反馈等形式对医师和患者进行干预, 指导和帮助医护人员和患者有效、安全、合理地使用中药注射剂, 进而预防潜在的药物相关性问题的发生, 促进患者的康复。

对统计结果采用 SPSS15.0 软件对数据进行统计分析, 各组间率的比较使用卡方(Pearson Chi-Square)检验, $P<0.05$ 时认为有统计学意义。

表 1 Granada-II 分类标准

Tab. 1 The classification standards of Granada-II

分 类	药物相关问题		主要表现
必要性	DRP1	疾病未得到治疗, 未得到所需的药物治疗	未使用所需的药物
	DRP2	使用不必要的药物, 用药不对症	没有用药适应症, 用药不对症, 患者自行用药
有效性	DRP3	药物非定量的无效	使用错误的药物
	DRP4	药物定量的无效	药物剂量过低, 使用次数过少, 疗程太短
安全性	DRP5	药物非定量的安全问题	患者自行用药, 患者自身的特异性以及使用有潜在安全问题的药物, 药物不良反应, 溶媒选择不合理, 溶媒量过少, 同时使用多种中药针剂, 中药针剂中加入其他药物, 给药途径不合理
	DRP6	药物定量的安全问题	治疗指数过窄的药物相互作用, 重复用药, 错误服用另一种药物, 药物使用剂量高于日规定剂量, 疗程过长

2 结果

2.1 患者的人口统计学特征和 DRPs 的发生率

每月对心血管科等 8 个科室中使用中药注射液的患者进行抽样调查, 按照入选和剔除标准, 共抽样调查 1 497 个病例样本, 其中男性 758 例, 占 50.63%, 女性 739 例, 占 49.37%, 其中有 296 例患者发生各类 DRPs 现象, 发生率为 19.8%。其中男性 23.7%, 女性 16.6%, 男性中的 DRPs 发生率高于女性($\chi^2=11.80$, $v=1$, $P<0.01$)。年龄>60 岁的发生 200 例, 年龄<60 岁的发生 96 例。抽样患者的平均服药品种数为 8.5 种, 其中 DRPs 患者的

平均服药品种数为 8.6 种, 二者没有明显差异。各类 DRPs 总数为 401 个, 共涉及到 28 种中药注射剂, 累计产生 472 DRPs 药次。

2.2 各类中药注射剂发生的 DRPs 统计

住院病区共使用中药注射剂共 28 种, 使用较多的主要为活血化瘀类药物, 抗肿瘤类药, 化痰平喘药、扶正补气药等。如表 2 所示, 活血化瘀类药品共发生 290 个 DRPs, 抗肿瘤类药物共发生 142 次, 其他药物共发生 40 次, 结果见表 2。从统计结果看, 各类药物的 DRPs 的发生率并不一致, 以活血化瘀类和抗肿瘤类药品出现 DRPs 的几

率较高,分别达到 61.4%和 30.1%,而其他类只占 8.5%,这 2 类药物在总体用药中被广泛使用,可能是其中的原因之一。

表 2 各种中药注射剂 DRPs 统计结果

Tab. 2 DRPs statistical results of various traditional Chinese medicine injections

中药注射剂	DRPs 数量	中药注射剂	DRPs 数量
活血化瘀类		抗肿瘤类	
血栓通	52	艾迪	27
天眩晴	7	鸦胆子油	29
丹参酮 IIA	17	参芪扶正	32
银杏达莫	66	华蟾素	2
丹参多酚酸盐	38	苦参葡萄糖	3
丹红	17	消癌平	11
灯盏细辛	16	康莱特	27
天麻素	14	复方苦参	7
舒血宁	11	榄香烯	4
苦蝶子	39	补气醒脑类	
川芎嗪	7	参麦	9
七叶皂苷	6	黄芪多糖	1
清热化痰类		参附针	7
热毒宁	2	醒脑静	1
喘可治	15		
痰热清	4		

2.3 各科 DRPs 发生情况

心血管科等 8 个临床科室的 DRPs 的发生率分别为 33.7%, 22.1%, 13.3%, 19.7%, 10.4%, 11.8%, 19.9%和 26.2%。各科室的发生率存在明显差异($\chi^2=51.38, P<0.01$),在 195 位患者中,心血管科 DRPs 发生 65 次,发生率为 33.67%,发生最少的是乳腺科,共发生 19 次,发生率为 10.44%,其他科室介于两者之间。其中内科病区病例数为 751 例,DRPs 发生数为 168 次,发生率为 22.37%,外科病区病例数为 746 例,DRPs 发生数为 128 次,发生率为 17.15%。结果见表 3。

表 3 各科室 DRPs 汇总表

Tab. 3 The DRPs summary from different departments

科室	总病例数	总 DRP 数	发生率/%
心血管	193	65	33.67
肿瘤	190	42	22.11
干部科	180	24	13.33
儿科	188	37	19.68
乳腺科	182	19	10.44
泌尿外	187	22	11.76
肝胆外	186	37	19.89
骨伤外	191	50	26.18
合计	1497	296	19.77

2.4 各时间段的 DRPs 发生率汇总

对发现的 DRPs 采取定期干预的模式,结果显示,与第一季度相比,后 3 个季度的发生率明显下降($\chi^2=13.44, v=3, P<0.01$),并且从第一季度到第四季度,DRPs 的发生率随着时间的发展呈下降趋势,分别为 24.4%, 21.7%, 18.1%和 14.4%,这说明在临床药师合理用药干预下,减少了药物相关性问题的发生,中药注射剂合理用药情况得到改进。

2.5 不同类别的 DRP 的分布结果

按国际认可的西班牙的 Granada-II 分类标准分类,根据其性质一般分为 3 类,即有效性问题、必要性问题和安全性问题,如表 1 所示细分成 6 种类型。但是根据研究结果发现 DRP 主要存在 DRP2, DRP5 和 DRP6 3 种形式,分别占 5.7%, 28.9%和 65.3%,其中又以 DRP5 和 DRP6 为主,这与国外的同类研究有一定的差异。

从表 2 可知,使用的 28 种中药注射液均发现了 DRPs,其中发生 DRPs 最多的是活血化瘀类中药注射剂,共发生 290 例,占 61.4%;其次是抗肿瘤类的中药针剂,发生 142 例,占 30.1%;其他如清热化痰、平喘等类的中药针剂发生 40 例,占 8.5%。在这些 DRPs 中,主要以 DRP5 和 DRP6 为主。

DRP5 为药物非定量的安全问题,包括患者自行用药,患者自身的特异性以及使用了有潜在安全问题的药物,药物不良反应,溶媒选择不合理,溶媒量过少,同时使用多种中药针剂,中药针剂中加入其他药物,给药途径不合理等。在临床主要表现在:①多药的联合使用,有的患者同时使用 3 种中药针剂(如在使用康莱特注射液中同时使用参麦注射液和参芪扶正注射液),有的在使用多种中药注射剂的同时又加用其他作用相似的中成药,这样可能容易导致不良反应的发生;②给药途径不符合说明书要求,如喘可治针大剂量雾化给药,多种中药注射剂使用微泵给药,增加了发生不良反应的风险;③使用溶媒量不足或溶媒选择不当,如苦蝶子注射液说明书要求 20~40 mL 药液应溶解在 250~500 mL 的溶媒中,而临床中有的处方溶媒量过少,40 mL 药液最少的溶解在只有 100 mL 的溶媒中,有的药物应用葡萄糖注射液稀释,但处方中使用氯化钠注射液,这样容易导致中药注射剂的颗粒析出;④在使用中药注射剂时加入其他药物滴注,如加入氯化钾注射液,因中药注射液成分的复杂性,加入其他电解质容易导

致颗粒的析出。

DRP6 为药物定量的安全问题,包括治疗指数过窄的药物相互作用,重复用药,错误服用另一种药物,药物使用剂量高于日规定剂量(DDD),疗程过长等。在临床中主要表现在:①作用相似的药品同时用药,主要发生在活血化瘀类中药注射剂和抗肿瘤中药注射剂,有时甚至超过 2 种中药针剂同时使用,如银杏达莫针、血栓通针、苦蝶子针、丹参多酚酸盐针、丹红针等的配合使用,抗肿瘤中药注射剂消癌平、艾迪针、鸦胆子油针等的联合使用,这些药物不仅作用相似,有的成分也相似,因此并不符合辨证论治的原则。②作用相似的中药注射剂和西药药品同时使用,主要是活血化瘀类中药针剂与改善微循环的药物,如前列地尔注射液、奥扎格雷钠注射液合用,与抗凝血药物低分子肝素钠等药物同时使用,有的药物如血栓通的说明书中明确说明应避免与抗凝剂

联合使用,以减少出血风险。③使用时间过长,有 49 例患者使用中药注射剂的时间超过说明书和医院的相关规定。主要为活血化瘀药和抗肿瘤中药注射剂,如活血化瘀药银杏达莫针最长的超过 40 d,大大超过医院规定的 14 d 的疗程。⑤给药剂量超过说明书规定,如苦蝶子注射液说明书规定老年患者每日剂量不得超过 20 mL,但是有较多患者加倍剂量使用。⑥超说明书使用,突出表现在活血化瘀类药物用于骨伤科手术患者改善血液循环,但活血化瘀类药物说明书上一般均为用于心脑血管疾病,如冠心病、心绞痛、中风偏瘫,胸痹心痛等症。以上药物相关性问题的存在影响了中药注射剂的安全使用,应特别对此进行关注和监测,促进其合理使用。

2.6 中药注射液的不良反应

本年度中药注射液共发生 7 例不良反应,结果见表 4。

表 4 中药注射液不良反应汇总表

Tab. 4 The adverse reactions of traditional Chinese medicine injections

涉及药物	不良反应临床表现
榄香烯注射液	注射榄香烯 25 min 后出现胸闷不适,面部潮红
银杏达莫注射液	滴注银杏达莫注射液 30 mL, 5 min 左右突发胸口不适,腿抽搐
艾迪注射液	滴注艾迪注射液之后身体四肢出现药疹瘙痒 1 个月
银杏达莫注射液和注射用血栓通	联合静滴血栓通、银杏达莫后全身出现风团样皮疹
注射用盐酸川芎嗪	在滴注完马来酸桂哌齐特注射液后静滴川芎嗪注射液时,双上肢皮肤出现风疹块,高出皮肤,瘙痒感
康莱特注射液	输注康莱特时出现畏寒、寒颤、胸闷、气急不适
痰热清注射液	输注“5%葡萄糖 500 mL 加痰热清 20 mL”组液体约 20 min 左右,患者自诉胸闷、心慌不适

3 讨论

药物相关性问题的研究是国际上对临床用药合理性的一种研究方法。虽然其分类体系和方法不同,但是其主要关注点总是药物使用的必要性、有效性及安全性^[11],同时通过发现、评估药物相关性问题的,药师与临床医师等专业人员开展合作,以有效地解决临床治疗中的药物相关性问题的,以得到最好的治疗结果。因此是目前国际上比较通行的药物治疗合理性评估的方法,经常在相关的国际合理用药论坛和国际药师大会作为专题进行研讨,以推广这种评估方法,但是目前在国内该类方法使用尚不多见。

中药注射剂是目前临床应用较为广泛的药物,但是由于近年来其不良事件频发,影响其临床使用。其不良事件与其说是中药针剂本身的因素,还有很大一部分是临床使用中的问题。应根

据临床应用指导原则使用中药注射剂,如应辨证施治,严格按照药品说明书规定使用,禁止超功能主治用药,按照药品说明书推荐剂量、疗程使用药品,不超剂量、过快滴注和长期连续用药,严禁混合配伍等要求,以确保临床安全用药。

中药注射剂的不良反应是我们重点关注的药物相关性问题的,在对这些病例的监测中发现了 7 例不良反应。其中有过敏反应,如痰热清注射液、银杏达莫针、血栓通针引起胸闷、心慌、皮疹,康莱特针、榄香烯针、艾迪针引起皮疹、瘙痒,川芎嗪针引起瘙痒等,这些不良反应的发生有的可能是 1 个中药针剂引起的,有的可能是 2 个中药针剂引发的,如有 1 位患者同时使用银杏达莫针和血栓通针出现瘙痒和皮疹等不良反应。因此,建议中药注射剂应尽量避免联合使用,以减少不良反应的发生率,同时在发生不良反应时也便于

进行因果关系判断,以便对不良反应进行正确的应对。

药物相关问题在不同的科室发生率也不相同,各科室的DRPs的发生率存在明显差异。说明DRPs的发生存在较强的科室倾向性。其中尤其以心血管科、肿瘤科和骨外科的发生率明显高于其他科室,见表3。其主要原因可能与中药针剂在各科的使用频次有关,也与容易发生DRPs的药物类别有关。如前所述,比较容易发生DRPs的药物主要为活血化瘀类药物和抗肿瘤类药物,因为这2类药物不仅使用量大,而且容易出现联合使用、疗程过长、剂量过大等药物相关性问题的。

从各类药物相关性问题的数据看,从DRP1至DRP6各项数据分布并不如课题设计之初的设想,DRP1、DRP3、DRP4这3项药物相关问题并未在本研究中发现。DRP1的问题即未使用所需的药物,DRP3的问题即使用错误的药物,DRP4的问题即药物剂量过低、使用次数过少、疗程太短,这3类问题在本研究病历检查中没有出现,也说明在住院患者中较少出现未使用所需的药物这类问题,特别是对中药注射剂而言,中药注射剂主要以辅助治疗为主,不会因为缺少使用中药注射剂产生严重的治疗后果。使用错误的药物这是一种严重的医疗事故,本次研究中未发现。至于DRP4的问题,如药物剂量过低、使用次数过少、疗程太短这些不合理现象在本次研究中发现的情况与之相反,对中药注射剂使用而言,可能超剂量使用、疗程过长这些情况更会发生。因此,这一数据结果尽管与国外同类研究有所不同,却与目前中药注射剂的临床应用现状相符。

对发现的DRPs采取定期干预的模式,从各季度的DRPs发生率对比可知,DRP的发生率在2012年的不同阶段并不相同,每季度较前一季度有所下降。每周对监测病区使用中药注射剂的患者按要求进行查房,并记录该患者的用药情况,特别是中药注射剂的使用是否符合《国家中药针剂的临床应用指导原则》,是否存在医院规定的其他不合理用药情况,按药品说明书及诊疗规范使用药品,并记录药品不良反应以进行评价。将相关情况登记在《住院患者使用中药注射剂药物相关问题调查明细表》中,定期对调查结果进行汇总,

并每月2次召集相关科室临床医师和护士对发现的中药注射剂DRP情况及其他不合理用药信息进行反馈和干预,导致其药物相关性问题的发生情况逐渐好转。

通过对中药注射剂相关性问题的研究,对中药注射剂的使用进行了全面的评估,及时发现和避免可能出现的药物相关性问题的发生,研究了引起这些问题的因素,并对临床进行用药干预,增加了药物使用的合理性,从而减少可能出现的药物不良反应,预防或解决中药注射剂相关问题引起的疾病发生,提高药物的治疗效果以及患者的生命质量,同时也节约患者的医疗费用。

REFERENCES

- [1] LI X C. The correlation of quality standards and medication safety of traditional Chinese medicine injection [J]. Chin J Pharmacoepidemiol (药物流行病学杂志), 2012(1): 38-40.
- [2] STRAND L M, MORLEY P C, CIPOLLE R J, et al. Drug-related problems: their structure and function [J]. DICP, 1990, 24(11): 1093-1097.
- [3] HANLON J T, LINDBLAD C I, GRAY S L. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2004, 2(1): 3-13.
- [4] GARCAO J A, CABRITA J. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal [J]. J Am Pharm Assoc (Wash), 2002, 42(6): 858-864.
- [5] MARTÍNEZ-ROMERO F, FERNÁNDEZ-LLIMÓS F, GASTELURRUTIA M A, et al. Programa Dáder de seguimiento del tratamiento farmacológico. Resultados de la fase piloto [J]. Ars Pharmaceutica, 2001, 42(1): 53-65.
- [6] BAENA M I. Problemas relacionados con los medicamentos comocausa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada [D]. Spain: University of Granada, 2003.
- [7] FERNÁNDEZ-LLIMOS F, FAUS M J. Resultados del programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico del paciente en España [J]. El Farmacéutico, 2002(290): 83-88.
- [8] BARRIS D, FAUS M J. Iniciación a la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria [J]. Ars Pharm, 2003, 44(3): 225-237.
- [9] GARCIA C M, GARCIA J E, TENA M, et al. Seguimiento farmacoterapéutico en las farmacias, por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Aragón: Implantación de la metodología Dáder [J]. Pharm Care Espana, 2002(4): 231-241.
- [10] COSTA S, MADEIRA A, SANTOS M R, et al. Tools developed to assist Portuguese community pharmacists use PCNE ORP classification. Third Working Conference on Pharmaceutical Care – the next generation [C]. Hilleroed (DK): PCNE, 2003.
- [11] GÓMEZ M A, VILLAFAINA A, HERNÁNDEZ J. Promoting appropriate drug use through the application of the Spanish drug-related problem classification system in the primary care setting [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(2): 339-346.

收稿日期: 2013-11-14