

住院患者应用注射用丹参(冻干)药物相关问题调查与分析

程军(蚌埠市第三人民医院药学部, 安徽 蚌埠 233099)

摘要: 目的 探讨注射用丹参(冻干)临床应用的药物相关问题(drug-related problems, DRPs)。方法 通过住院系统电子病历平台, 选取蚌埠市第三人民医院 2016 年 1 月—2017 年 9 月出院患者中所有使用注射用丹参(冻干)的相关病例, 采用国际通用的西班牙 DRPs 研究方法 Granada-II 分类法, 对住院患者注射用丹参(冻干)用药必要性、有效性及安全性进行研究。结果 397 份注射用丹参(冻干)病例均发生了 DRPs, 累计发生 1 019 药次 DRPs, 包括 413 药次 DRP5, 317 药次 DRP2, 227 药次 DRP6, 62 药次 DRP4。DRP5 主要表现为溶媒量过少, DRP2 表现为无适应证用药, DRP6 表现为超剂量使用药, DRP4 表现为疗程不足。结论 依据 DRPs 的调查结果, 医院应加强注射用丹参(冻干)合理用药干预, 提高注射用丹参用药的安全性、必要性及有效性。

关键词: 注射用丹参(冻干); 药物相关问题; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)12-1537-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.017

引用本文: 程军. 住院患者应用注射用丹参(冻干)药物相关问题调查与分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1537-1540.

Study for Drug-related Problems of Danshen Freeze-dried Powder for Injection in Clinical Application of Inpatients

CHENG Jun(Department of Pharmaceutical, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233099, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study drug-related problems(DRPs) of Danshen freeze-dried powder for injection in clinical application. **METHODS** Through the inpatient electronic medical records, medical records with Danshen freeze-dried powder for injection from January 2016 to September 2017 in the Third People's Hospital of Bengbu were surveyed statistically. Necessity, safety and effectiveness of Danshen freeze-dried powder for injection clinical application were studied with reference to DRPs of the Spanish Granada-II Classification. **RESULTS** DRPs occurred in all 397 medical records with Danshen freeze-dried powder for injection. Danshen freeze-dried powder for injection accumulated generated 1 019 DRPs, including 413 DRP5, 317 DRP2, 227 DRP6, 62 DRP4. DRP5 mainly showed little solvent content, DRP2 mainly showed no indication, DRP6 mainly showed overdose medication, and DRP2 mainly showed insufficient treatment. **CONCLUSION** It is necessary for hospitals to develop intervention measure to enhance clinical safety, necessity and effectiveness of Danshen freeze-dried powder for injection in clinical application based on DRPs.

KEYWORDS: Danshen freeze-dried powder for injection; drug-related problems; rational drug use

中药注射剂作为中医药创新取得的科技成果, 其疗效已得到认可并被广泛地应用于临床, 但不合理使用情况越来越严重^[1]。注射用丹参(冻干)具有扩张血管、改善微循环障碍、抗凝血与促进纤维蛋白溶解、抑制血小板聚集等多种药理作用, 目前已成为临床应用比较广泛的活血化瘀类中药注射剂^[2]。有文献^[3]报道注射用丹参(冻干)临床不合理使用现象严重, 本研究调查了住院患者临床应用注射用丹参(冻干)的药物相关问题(drug-related problems, DRPs), 对其用药的必要性、有效性及安全性进行研究, 以规范和指导临床合理用药。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过蚌埠市第三人民医院住院部系统电子病历系统抽取 2016 年 1 月 1 日—2017 年 9 月 30 日出院患者中使用注射用丹参(冻干)(哈药集团中药二厂, 国药准字: Z10970093; 规格: 每支 400 mg)的所有相关病例, 剔除住院时间≤3 d 的病例后共收集到 397 份病例。

1.2 方法

依据 DRPs 的西班牙 Granada-II 分类法^[4], 结合原国家食品药品监督管理总局颁布的《中药注

基金项目: 蚌埠市科技发展指导性项目(20160322)

作者简介: 程军, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0552)3030053

E-mail: 22791240@qq.com

射剂临床使用基本原则》^[5]制定中药注射剂临床应用药物相关问题分类标准(表 1), 并得到临床专家的认可。依据注射用丹参(冻干)的药物说明书, 结合中药注射剂临床应用药物相关问题分类标准,

将住院患者注射用丹参(冻干)临床应用 DRPs 分成 6 种类型, 对其用药的必要性、有效性及安全性进行分析, 并将其评价结果填写在 Excel 2010 表的相应位置, 最后进行统计分析。

表 1 中药注射剂临床应用药物相关问题分类标准(Granada-II 分类法)

Tab. 1 Classification criteria of drug-related problems of traditional Chinese medicine injections in clinical application (Granada-II classification)

分类	药物相关问题	主要表现
必要性	DRP1 疾病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	没有用药适应证, 用药不对症
有效性	DRP3 药物非定量的无效	错误地使用药物
	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 药物非定量的安全性	患者自行用药, 患者自身的特异性使用有潜在安全问题的药物, 禁忌证用药, 药品不良反应, 溶媒选择不合理, 溶媒量过少, 给药途径不合理, 有配伍禁忌的药物接瓶输注而不冲管, 同时使用多种中药注射剂, 中药注射剂加入其他药物
	DRP6 药物定量的安全性	治疗指数过窄的药物相互作用, 重复用药, 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 发生一般情况

2016 年 1 月—2017 年 9 月住院患者中, 397 例患者临床应用注射用丹参(冻干), 其中男 177 例(44.6%), 女 220 例(55.4%); 年龄 1~93 岁, 平均年龄(77.8±21.4)岁。各年龄段患者使用例数为<18 岁 29 例(7.3%), 18~40 岁 40 例(10.1%), 41~60 岁 126 例(31.7%), 61~80 岁 150 例(37.8%), >80 岁 52 例(13.1%)。应用注射用丹参(冻干)的 397 例患者分布在 9 个不同的科室, 均发生了 DRPs, 发生率 100%, 累计发生 1 019 药次 DRPs, 人均 2.57 药次。应用注射用丹参(冻干)发生 DRPs 的临床科室中, 消化内科和血液内科位居前 2 位。结果见表 2。

表 2 临床科室应用注射用丹参(冻干)DRPs 总体发生情况

Tab. 2 Situation of occurrence of DRPs of Danshen freeze-dried powder for injection in clinical departments

科室	病例数/例	DRPs 数量/药次				总计	构成比/%
		DRP2	DRP4	DRP5	DRP6		
消化内科	125	98	25	173	109	405	39.7
血液内科	105	85	10	114	105	314	30.8
烧伤科	78	78	8	29	9	124	12.2
神经内科	38	30	10	39	0	79	7.8
中西医结合科	32	8	7	38	0	53	5.2
骨科	13	13	1	14	1	29	2.8
神经外科	4	4	1	3	2	10	1.0
康复医学科	1	1	0	1	1	3	0.3
全科医学科	1	0	0	2	0	2	0.2
合计	397	317	62	413	227	1 019	100.0

2.2 注射用丹参(冻干)临床应用 DRPs 分类情况

注射用丹参(冻干)临床应用的 DRPs 主要存在 DRP2、DRP4、DRP5 及 DRP6。其中用药安全性

问题(DRP5 及 DRP6)发生药次最多, 共 640 药次(占 62.8%), 其次为用药必要性问题(DRP2)及用药有效性问题(DRP4), 分别为 317 药次(占 31.1%)及 62 药次(占 6.1%)。注射用丹参(冻干)DRPs 发生药次位居前 3 位的科室为消化内科、血液内科及烧伤科。结果见表 2。

2.3 注射用丹参(冻干)每类 DRPs 的具体问题统计

临床应用注射用丹参(冻干)DRPs 发生药次最多为 DRP5(413 药次, 占 40.5%), 具体表现为溶媒量少、与有配伍禁忌的药物接瓶使用对输液管不冲管及与其他药物混合配伍使用; 其次是 DRP2(317 药次, 占 31.1%), 具体表现注为射用丹参用于烫烧伤创面修复及胃炎等 40 余种疾病, 均没有用药适应证。结果见表 3。

3 讨论

DRPs 最早于 20 世纪 70 年代提出, 主要是指与药物治疗相关或可能相关的不理想事件^[6]。DRPs 的分类方法较多, 有美国的 Strand 分类、欧洲的 PCNE 分类、瑞典的 Westerlund 系统及西班牙的 Granada-II 分类等^[7]。其中西班牙的 Granada-II 分类法将 DRPs 分为用药必要性问题、有效性问题及安全性问题 3 个方面 6 种类型, 得到了国内外学者广泛认可并应用在相关著作中^[3-4]。国内也有学者将 Granada-II 分类法应用于抗癫痫药物、中药注射剂的 DRPs 调查及评价^[8-10]。因此, 本研究选用了 Granada-II 分类法对不合理用药比较突出的注射用丹参(冻干)进行调查与分析, 发现注射用丹参(冻干)临床应用确实存在用药必要性问题、有效性问题及安全性问题。

表 3 临床应用注射用丹参(冻干)DRPs 具体问题统计

Tab. 3 Statistics of performance of DRPs of Danshen freeze-dried powder for injection in clinical application

DRPs 分类	主要表现	具体问题(药次)
DRP2	无用药适应证	烧烫伤创面修复(65)、胃炎(50)、脑梗死(37)、关节炎(36)、胰腺炎(24)、贫血(8)、反流性食管炎(7)、系统性红斑狼疮(7)、消化道溃疡(5)、皮肤缺损(5)、高血压病(5)、骨折(5)、脑出血(4)、皮肤包块(4)、肠梗阻(4)、强直性脊柱炎(4)、多发性骨髓瘤(4)、肝功能不全(3)、糖尿病(3)、白血病(3)、原发性血小板增多症(3)、糖尿病性足病(2)、红细胞增多症(2)、椎基底动脉供血不足(2)、去除骨折内固定装置(2)、颈椎病(2)、右手挤压伤(1)、膝关节十字韧带损伤(1)、硬皮病(1)、腰椎间盘突出(1)、眩晕综合征(1)、胃恶性肿瘤(1)、腕管综合征(1)、肾上腺肿物(1)、肾错构瘤(1)、前庭神经炎(1)、面神经麻痹(1)、白细胞增多症(1)、肠易激综合征(1)、颅内海绵状血管瘤(1)、雷诺综合征(1)、结节性红斑(1)、结缔组织病(1)、后天性胫外翻(1)、骨髓增生异常综合征(1)、胆总管结石(1)、干燥综合征(1)
DRP4	疗程过短	疗程 1 d(9), 2 d(22), 3 d(31)
DRP5	溶媒量过少	250 mL(344)
	与有配伍禁忌的药物接瓶使用不冲管	左氧氟沙星(37)、兰索拉唑(25)
	中药注射剂加入其他药物	胰岛素(5)
	溶媒选择不合理	木糖醇(1)
	药品不良反应	静脉炎(1)
DRP6	药物使用剂量高于日规定剂量	日剂量 0.8 g(227)

3.1 注射用丹参(冻干)用药安全性问题

本次调查发现,注射用丹参(冻干)用药安全性问题尤为突出,位居首位。397份病例中,348例患者发生了DRP5,共413药次,其中65例患者发生2药次DRP5。DRP5主要问题是溶媒量过少(344药次,83.3%),注射用丹参(冻干)说明书中要求溶媒量为500 mL,有344药次溶媒量为250 mL。溶媒量过少,导致配置浓度过高,不溶性微粒过多,易诱发肺栓塞、静脉炎、肉芽肿、过敏反应、热源样等不良反应^[11]。本调查收集到1例患者使用250 mL溶媒发生了静脉炎不良反应,可能与注射用丹参(冻干)溶媒量少、浓度过高有关。另外,调查发现,注射用丹参(冻干)接瓶使用左氧氟沙星及兰索拉唑对输液管不冲管的DRP5有62药次,占15.0%。据相关文献报道,注射用丹参(冻干)与左氧氟沙星^[12]、莫西沙星^[13]、氟罗沙星^[14]、兰索拉唑^[15]等存在配伍禁忌。注射用丹参(冻干)与这些有配伍禁忌的药品最好间隔使用,如需接瓶使用要选择生理盐水或5%葡萄糖对输液管进行冲管,以免在输液管中发生沉淀、变色等反应,引发不必要的医疗纠纷。有5药次注射用丹参(冻干)加入胰岛素配伍使用,注射用丹参(冻干)的制备工艺相当复杂,建议单独使用,严禁和其他药物进行配伍^[16]。

DRP6有227药次,均表现为超剂量使用。注射用丹参(冻干)药品说明书要求日剂量0.4 g,227药次DRP6的给药剂量为0.8 g,超过说明书规定

剂量的2倍。已有研究^[17]表明,超剂量使用注射用丹参(冻干)是不良事件发生的原因之一。桂玲等^[18]对561例丹参注射液的不良反应进行分析,有2例超剂量使用注射用丹参(冻干)引起严重不良反应,临床表现为寒战、畏寒、面部及口唇发绀及红疹水疱、伴有发热。建议临床医师严格遵守药品说明书给药剂量。

3.2 注射用丹参(冻干)用药必要性问题

DRP1为疾病未得到所需的药物治疗。注射用丹参(冻干)为中药注射剂,主要以辅助治疗为主,不会因为缺少注射用丹参(冻干)而产生严重的治疗后果,一般在住院患者中较少出现这类问题。用药必要性问题主要为DRP2,临床表现为超适应证用药。依据药品说明书,注射用丹参药品临床用于冠心病、心绞痛患者。注射用丹参(冻干)DRP2的突出表现:在烧伤科用于烧烫伤创面修复患者;在消化内科用于胃炎、胰腺炎、反流性食管炎及消化道溃疡等患者;在神经内科用于脑梗死、高血压病及脑出血等患者;在血液内科用于关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等患者。搜索相关文献库,丹参注射液(冻干)因具有抗氧自由基损伤、保护内皮细胞、改善微循环、促进组织修复和再生、抗金黄色葡萄球菌感染、调节细胞因子及抑制瘢痕增生等作用而用于烫烧伤创面修复^[19-20],也有丹参注射液用于脑梗死、胰腺炎及关节炎的相关报道^[21-23],未发现循证医学证据高的临床研究或系统评价文献。无依据的超适应证用药有潜在

的用药安全风险,谭朝丹等^[24]对 2013—2015 年 59 例中药注射剂不良事件进行调查和分析,发现有超适应证用药 19 例,且超适应证用药与不良事件类型或发生时间均存在相关性。因此,建议医师在用药前仔细阅读药品说明书,严格按照药品说明书规定的适应证用药。

3.3 注射用丹参(冻干)用药有效性问题

DRP3 是错误地使用药物,应属于医疗事故,在本次调查中未发现。依据相关文献^[25],并咨询临床专家,医院规定注射用丹参(冻干)用药疗程在 2 周左右,本研究发现有 62 药次 DRP4,具体表现为用药 1~3 d 就停用注射用丹参(冻干),尚不能在体内维持有效浓度,降低了用药有效性。

本研究通过 DRPs 的西班牙 Granada-II 分类法,发现注射用丹参(冻干)在临床应用过程中存在着较多的 DRPs,尤其是注射用丹参(冻干)用药安全性问题及必要性问题突出,医院将积极利用合理用药软件进行实时管理和监测,并要求临床药师进驻相关临床科室有的放矢地开展合理用药培训,加强宣传力度和中药注射剂临床应用专项点评,以提高注射用丹参(冻干)用药的安全性、必要性及有效性。本研究仅收集了 1 家医院 397 例住院患者临床应用注射用丹参(冻干)的情况,样本量有限,有一定的局限性,但对提高合理用药、临床药师开展药学监护有一定的临床参考价值。

REFERENCES

- [1] 亢卫华,平贯芳,崔李平.综合医院中药注射剂合理用药分析[J].中成药,2016,38(4):955-957.
- [2] 刘磊,茹冠华.注射用丹参(冻干)粉针的药理作用与临床应用[J].黑龙江科技信息,2013(18):45.
- [3] SUN S G, SONG H Y, LU Y. Reevaluation on clinical rationality and safety of Danshen freeze-dried powder for injection [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(6): 468-471.
- [4] COSTA S, MADEIRA A, SANTOS M R, et al. Tools developed to assist Portugeses community pharmacists use PCNE ORP classification. Thrid Working Conference on Pharmaceutical Care-the next generation [C]. Hilleroed(DK): PCNE, 2003.
- [5] 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知 [EB/OL]. 国家食品药品监督管理总局 [2008-12-24]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/35302.html>.
- [6] 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.
- [7] 曾晨欣,王皓,吴秋惠,等.药学服务中药物相关问题的研究进展[J].中国药房,2018,29(16):2291-2295.

- [8] CAO F, WU F J. Investigation and analysis on the drug-related problems in clinical application of antiepileptic drugs in hospitalized patients of one hospital [J]. Chin Pharmacist(中国药师), 2018, 21(2): 268-272.
- [9] CHENG J, WANG L, ZHU L N. Study for drug-related problems of traditional Chinese medicine injections in clinical application of inpatients [J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2018, 27(8): 529-532.
- [10] XIE S Y, WANG W Q, NI Y, et al. Investigation and intervention study for drug related problems of traditional Chinese medicine injections in clinical application of inpatients in the hospital [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(8): 998-1002.
- [11] 吴凤芝,唐祺,吴妍,等.注射用丹参(冻干)调配技术正交优化及其成品输液质量稳定性[J].中成药,2016,38(5):1159-1163.
- [12] 王福娟.注射用丹参(冻干)与左氧氟沙星氯化钠注射液存在配伍禁忌[J].当代护士(中旬刊),2015(1):131.
- [13] 管细红.盐酸莫西沙星氯化钠注射液与注射用丹参(冻干)存在配伍禁忌[J].当代护士(学术版),2011(11):47.
- [14] 徐娟,王淑云,李梅.千乐安与冻干丹参存在配伍禁忌[J].山东医药,2009,49(47):76.
- [15] 仇晓梅,张馨.注射用兰索拉唑与注射用丹参(冻干)存在配伍禁忌[J].中国实用护理杂志,2013,29(22):4.
- [16] ZHANG X R, WANG B H, NI J, et al. Study of freezing-dry process of *Salvia miltiorrhiza* sterile powder for injection [J]. China Pharm(中国药房), 2011, 22(31): 2902-2904.
- [17] 李瑾翡,谭舜,赖宇红,等.注射用丹参不良反应原因筛查的实验研究[J].中药新药与临床药理,2009,20(3):285-287.
- [18] GUI L, LIU J Y, ZHANG C L, et al. Analysis on 561 cases of clinical adverse drug reaction/event caused by danshen injection [J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2017, 26(8): 547-550, 564.
- [19] 张逸,王磊,潘立群.丹参促进烧伤创面修复的研究进展[J].南通大学学报(医学版),2007,27(1):75-76.
- [20] PANG S G, YE S J, ZHANG W Z, et al. The clinical study of effect of recombinant human growth hormone combined with danshen injection in severely burned patients [J]. Guid China Med(中国医药指南), 2013, 11(7): 18-19.
- [21] WU W Q, PI H J, QIN X Q, et al. Influence of Danshen injection adjunctive treatment on the therapeutic effects and SOD levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Hebei Med J(河北医药), 2017, 39(10): 1445-1448.
- [22] CAI J F, CHEN R, HUANG J S. Clinical efficacy of danshen injection combined with somatostatin for acute pancreatitis [J]. J Shenyang Med Coll(沈阳医学院学报), 2017, 19(2): 112-114.
- [23] 张自海,周艳伟,赵语华.注射用丹参冻干联合羌活薏苡合剂治疗类风湿性关节炎 56 例[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(18):28-29.
- [24] TAN Z D, CHEN W C, LIU J, et al. Correlation analysis of off-label use and adverse drug events of Chinese herb injection in a hospital in recent 3 years [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(21): 1900-1904.
- [25] 杨景柳.注射用丹参(冻干)治疗冠心病心绞痛 50 例临床观察[J].北京医学,2006,28(11):696-697.

收稿日期: 2018-09-11

(本文责编:李艳芳)