

丹参注射液的临床安全性

温明铃^{1*}, 韩艳²

(1. 军事医学科学院附属医院药剂科, 北京 100071;
2. 第四军医大学第二附属医院药剂科, 西安 710038)

[摘要] **目的:**综合评价丹参注射液对常见疾病(血瘀证)的安全性及临床疗效。**方法:**重点使用科室人员经学习后严格按适应症(血瘀证)为用药指征,规范操作,从用药开始至用药结束后 7 d 进行实时监测,包括不良反应、用量、用药时间、溶媒、血瘀证积分等。**结果:**共观察 546 例患者,发生不良反应 6 例,发生率 1.09%,均有合并用药,程度为轻中度,以过敏反应多见;血瘀证证候积分均比治疗前明显降低,总有效率达 91.9%。**结论:**以“血瘀证”为用药指导,临床医生和护士严格遵守合理用药原则,丹参注射液的临床使用是安全有效的。

[关键词] 丹参注射液; 血瘀证; 安全性; 临床疗效

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0322-03

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120921.1623.010.html>

[网络出版时间] 2012-09-26 16:23

Safe Application of Danshen Injection

WEN Ming-ling^{1*}, HAN Yan²

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China;
2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] **Objective:** To comprehensively evaluate the safety and clinical efficacy of Danshen injection in common diseases with the nature of blood stasis. **Method:** The indication (blood stasis) of the injection was strictly pointed by the researchers. The conduct of the study was regulated for monitoring of medication from beginning to the end during seven days, including adverse reactions, dosage, administration time, solvent, blood stasis score. **Result:** A total of 546 patients were studied. Six cases showed adverse reactions (incidence 1.09%), and the degree was mild to moderate with allergic reactions as the common case. All patients with adverse reactions were treated by combination therapy. Blood stasis syndrome scores was significantly reduced when compared with that before the treatment. **Conclusion:** When indication is specified to blood stasis syndrome and the use of the injection is rationalized, the clinical application of Danshen injection is safe and effective.

[Key words] Danshen injection; blood stasis syndrome; safety; clinical efficacy

丹参注射液是丹参经提取、纯化而制成的灭菌水溶液,具有活血化瘀、通脉养心、保肝、抗胃溃疡、抗脂质过氧化、清除自由基、抗衰老等多种功能^[1],临床用于心绞痛、心肌梗死、脑血栓形成、肺心病、肝炎、慢性肾病、糖尿病并发症等多系统多种疾病的治疗。由于丹参注射液注射在临床使用极其广泛,不

良反应(ADR)发生率较高^[2],应用风险也相应增加,因此安全使用,降低风险显得尤为重要。

国家食品药品监督管理局(SFDA)《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[3]指出要深入具体地对每个品种,从生产过程到临床使用,找出安全隐患。根据这一指导精神我院开展了常用中药注射品种临床安全使用的研究工作,笔者就我院对丹参注射液的安全性使用研究进行了总结。

1 资料与方法

1.1 观察对象 2011年2月至2011年12月,我院

[收稿日期] 20120705(436)

[通讯作者] *温明铃,本科,主管药师,从事临床药学研究,
Tel:010-66947256 E-mail:wsun120@126.com

各科静脉使用丹参注射液的患者,共计 546 例。

1.2 方法

1.2.1 学习 重点使用科室(心血管、神经科、骨科、老年病科、肝病科)医生和护士进行再学习,包括丹参注射液的药理作用、适应病证(血瘀证)、已经发现的不良事件及不良事件的处理措施等。

1.2.2 规范使用 临床处方医生应严格控制其适应症,但因其适应症种广泛,因此强调各疾病须有血瘀证的用药指征。血瘀证诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》制定^[4]。处方用量及联合用药须与说明书相一致。护士严格按照即配即用的配液原则,尽量缩短配液时间,配液后及时给患者使用。

1.2.3 严密观察 用药开始至用药后 7 d 内为观察期。给药后的 30 min 内由临床药师/医师进行密切观察;30 min 后采用医护人员定期检查的方法进行观察;用药后出院的患者进行电话随访。患者在此期间出现的不适均应及时向主管医师反映。

1.2.4 记录 若出现不良事件,统一填写《丹参注射液不良事件报告表》,由临床药师会同主管医师共同参照说明书、文献资料及临床进行判断。严重不良事件应按规定上报。

1.2.5 处理 主管医师按医疗常规处理常见不良反应。

1.3 观察指标 不良反应、用药量、用药时间、溶媒、血瘀证。血瘀证证候积分参照“中药新药治疗血瘀证的临床研究指导原则”^[5]制定:主证为面色淡白或萎黄、头晕眼花、心悸,依程度按 2,4,6 分进行评价;次证为失眠、手足发麻、月经延期、经量少或闭经,依程度按 1,2,3 分进行评价。

1.4 血瘀证证候疗效标准^[5] 临床痊愈:血瘀证的临床症状、体征消失或基本消失,积分减少 $\geq 95\%$;显效:血瘀证的临床症状、体征明显改善,积分减少 $\geq 70\%$;有效:血瘀证的临床症状、体征明显好转,积分减少 $\geq 30\%$;无效:血瘀证的临床症状、体征无明显改善,积分减少不足 30% 者。

1.5 统计方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用表示,前后比较用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄性别情况 本研究共入选 556 例患者,其中男 280 例,女 276 例,接近 1:1,见表 1。年龄 16 ~ 77 岁,主要集中在 40 ~ 70 岁,平均 (44.5 ± 17.2) 岁。

2.2 疾病病种分布情况 见表 2。

表 1 患者年龄与性别分布

年龄/岁	男	女	合计
<20	4	3	7
~29	24	23	47
~39	37	36	73
~49	75	71	146
~59	58	60	118
~69	55	57	112
>70	27	26	53
合计	280	276	556

表 2 患者疾病分布情况

病种	例数	构成比/%
心绞痛	65	11.69
心肌梗死	31	5.57
肺心病	45	8.09
肝炎	48	8.63
肝硬化	52	9.35
脑血栓	65	11.69
脑血管意外	68	12.23
骨折术后	77	13.84
其他	105	18.88

2.3 溶媒 5% 葡萄糖注射液 250 mL 257 例,占 46.22%;5% 葡萄糖注射液 500 mL 194 例,占 34.89%;10% 葡萄糖注射液 250 mL 58 例,占 10.43%;10% 葡萄糖注射液 500 mL 47 例,占 8.45%。

2.4 用药情况 见表 3。

表 3 患者用药情况

项目	例数	构成比
单次用量/mL	10	7
	20	544
	>20	5
疗程/d	≤ 7	129
	8 ~ 14	325
	>14	102
合并用药/种	0	27
	1	258
	2	165
	≥ 3	106

2.5 不良反应发生情况 共出现 6 例不良反应,均否认有药品过敏史,发生率 1.09%。2 例用药后 30 min 内出现呼吸困难、胸闷、气短、血压下降等过敏

样反应,中度,经停药、对症处理后症状消失,分析可能与滴注过快有关。1 例用药 3 d 后出现皮肤瘙痒,散在红斑,轻度,停药对症处理后消失。1 例用药 2 d 后出现低热,停药后消失。2 例用药 2 d 后出现腹泻、恶心,轻度,停药后消失。

2.6 对血瘀证积分影响 治疗前血瘀证积分为 (14.5 ± 3.42) 分,治疗后为 (2.1 ± 2.37) 分,较治疗前明显降低,差异显著 ($P < 0.01$)。

2.7 血瘀证疗效 临床痊愈 241 例,显效 142 例,有效 128 例,无效 45 (含 6 例不良反应) 例,总有效率 91.9%。

3 讨论

2009 至 2010 年 SFDA 相继出台了《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》及《中药注射剂安全性再评价技术要求》,明确要求加强对中药注射剂安全性再评价的研究,以便进一步提高中药注射剂的安全性和质量可控性,确保临床用药的安全有效,并为医药行政管理部门制定政策提供依据,提高我国临床药品治疗水平^[6]。

中药注射剂不良原因主要有两方面,一是药物本身问题,如制剂、工艺、质量标准问题等,这是发生不良反应的根本原因。另一重要原因是临床不合理使用,如适应病证、配伍、联合用药、用法、用量等^[7]。因此加强临床使用的监管也是控制不良反应发生重要举措。笔者认为在对中药注射剂的安全性评价中一方面关注其安全性固然重要,另一方面也注重其临床疗效的评价,因为受益与风险考虑是医生和患者决策的依据。

丹参注射液说明书描述本品具有活血化瘀、通脉养心功能,用于冠心病胸闷、心绞痛。有数据显示其临床适应病种达 30 多种,远超过了说明书范围,这在一定程度上也增加了 ADR 的发生率^[8]。有资料显示其 ADR 发生率高达 25%,主要出现在输注过程中,特别是前 30 min,以过敏反应多见^[9]。本组资料共纳入 556 例,来源于 5 个临床科室的 10 余个病种,共发生 6 例 ADR,发生率 1.09%,低于以往报道,这可能与我们在强调以“血瘀证”为导向的适应证有关。不良反应类型以及程度与文献报道相似。

本组组中有 5 例 (0.89%) 单次使用量超过说明书规定范围,有 102 例 (18.34%) 超过 2 周疗程,有 529 例 (95.14%) 合并了使用其他注射剂,本组 6 例不良反应虽不存在超量、超疗程使用情况,但均有合并用药。本组溶媒均是葡萄糖注射液,未发现使用氯化钠注射液 (后者是配伍禁忌),说明临床医师的依从性较高,但研究者有自己的用药习惯,如剂量、疗程及合并用药等,这些潜在的安全性问题值得进一步注意。同时本组资料显示丹参注射液能有效降低血瘀证的症候积分,改善血瘀证临床症状,总有效率达 91.9%。

综上,本组资料显示,丹参注射液在中医理论指导下,以“血瘀证”为用药指导,临床医生和护士严格遵守合理用药原则,能有效减少不良反应的发生,提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] 牛雯颖,袁良杰,韩翠翠,等.丹参注射液对老龄大鼠血液流变学指标和红细胞膜胆固醇的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):140.
- [2] 朱敏文,尹桃,王丽.丹参注射液不良反应回顾性研究[J].中国医院药学杂志,2008,28(18):1625.
- [3] 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知[J].药物不良反应杂志,2009,11(1):44.
- [4] 国家中医院管理局.中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》,ZY/T001.1-001.9.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:380.
- [6] 刘芳,马瑛,柴世伟.我院参麦注射液上市后安全性再评价的研究[J].天津药学,2011,23(3):24.
- [7] 冯宇飞,吕邵娃,王艳宏,等.中药注射剂安全性问题分析及对策[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):278.
- [8] 徐晓梅,赖水招,谭本仁,等.丹参注射液临床应用安全性的初步评价[J].中国现代应用药学,2010,27(8):753.
- [9] 干小红,刘磊,曾祥平.丹参注射液不良反应分析[J].华西医学,2011,26(12):1856.

[责任编辑 何伟]