

# 基于“真实世界”的某院丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液用药合理性与安全性分析<sup>Δ</sup>

张雷\*,李青松,黄豫(昆山市中医医院药剂科,江苏昆山 215300)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0217-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.17

**摘要** 目的:为临床安全、合理地使用丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠(STS)注射液提供参考。方法:收集某三级医院2016年1月—2017年12月使用STS注射液的患者信息,根据药品说明书的相关建议,评价其用药合理性;采用成组设计和个人匹配法对其不良反应/事件(ADR/ADE)风险及影响因素进行单因素和多因素分析,考察其相关性。结果:共纳入3 283例患者;STS注射液的平均用药频度均小于1.5,药物利用指数均小于1.0,提示该院使用STS注射液基本合理。STS注射液的不合理用药主要为适应证不恰当(46.48%),溶媒选择不合理(15.84%)和给药浓度过大(2.71%)。相关性分析结果显示,肾功能不全患者应用STS注射液后发生ADR/ADE的风险显著增加( $P<0.05$ )。结论:该院STS注射液临床使用中存在超适应证、超浓度和溶媒不当情况,要加强对该制剂的用药评估和监测,对肾功能不全患者尤其要防范ADR/ADE的发生。

**关键词** 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液;真实世界研究;药物利用研究;影响因素;成组设计法;个人匹配法

## Study on Utilization Safety and Rationality of Sodium Tanshinone II<sub>A</sub> Sulfonate Injection Based on “Real World”

ZHANG Lei, LI Qingsong, HUANG Yu (Dept. of Pharmacy, Kunshan Municipal Hospital of TCM, Jiangsu Kunshan 215300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for safe and rational use of Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate (STS) injection in the clinic. METHODS: The information of the patients who received STS injection from Jan. 2016 to Dec. 2017 were collected from a Grade 3 hospital. According to relevant suggestions in drug package inserts, drug utilization rationality was evaluated, and single-factor and multi-factor analysis on the risk and influential factors for ADR/ADE were performed by group design and individual matching to examine their correlation. RESULTS: Totally 3 283 patients were included in the study. The drug use frequency were less than 1.5, and the drug utilization indexes were less than 1.0, suggesting that the hospital using STS injection was basically reasonable. Irrational use of drugs mainly included that inappropriate indications (46.48%), unreasonable solvent selection (15.84%), and excessive concentration (2.71%). Patients with renal insufficiency received STS injection, and then the risk of ADR/ADE increased by correlation analysis ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Irrational use of STS injection in clinics existed, mainly like off-label drug use, excessive concentration, irrational solvent selection. Drug use evaluation and monitoring should be strengthened. For patients with renal insufficiency, it is necessary to prevent the occurrence of ADR/ADE.

**KEYWORDS** Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate injection; Real world study; Drug utilization research; Influential factor; Group design; Individual matching

丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠(STS)是唇形科植物丹参中分离的二萜醌类化合物丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>经磺化后所得的产物,其水溶性好、生物利用度高,临床常用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗;此外,临床还将其用于治疗脑缺血性疾病、糖尿病并发症甚至突发性耳聋等,均取得了一定疗效<sup>[1-5]</sup>。但随机对照试验因其严苛的纳入排除标准使得试验人群不能充分代表用药人群,有限的样本量

和较短的随访时间导致对不良反应/事件(ADR/ADE)探测不足,因此有必要进行真实世界研究。但STS注射液在真实世界人群中的用药合理性及安全性评价研究目前还未见报道。故本研究通过对某院2016—2017年度住院患者使用STS注射液的情况进行分析评价,以探讨该药使用的合理性及不良反应发生的影响因素,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

统计2016年1月—2017年12月某三级医院使用STS注射液的全部住院病历。逐项统计患者的就诊科

<sup>Δ</sup> 基金项目:苏州市药学会-常州四药临床药学科研基金/苏州市2018年度科技发展计划(No.SYSD2018223)

\* 副主任中药师,硕士。研究方向:中药制剂、临床药学。E-mail: zhi0320@163.com

室、一般情况(性别、年龄、药物过敏史)、疾病诊断、检查资料、药物治疗信息(用法剂量、溶媒及其用量、给药频次、使用疗程等)、与其他经静脉途径使用的药物序贯应用时是否冲洗输液管或更换输液器、联用其他药物的情况以及STS注射液相关ADR/ADE发生情况等。

## 1.2 研究方法

1.2.1 评价参考 以药品说明书以及《丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液临床应用专家建议》<sup>[6]</sup>等为依据,建立STS注射液临床使用合理性评价评判标准,涉及的评价指标有西医诊断、给药剂量、溶媒选择、溶媒剂量、给药浓度及给药频次等。

1.2.2 药物利用研究(DUR) 根据限定日剂量(DDD)、限定日浓度(DDC)、用药频度[DDD<sub>s</sub>(以剂量计)或DDC<sub>s</sub>(以浓度计)],以平均用药频度[aDDD<sub>s</sub>(以剂量计)或aDDC<sub>s</sub>(以浓度计)]和药物利用指数[dDUI(以剂量计)或cDUI(以浓度计)]为参数<sup>[7-9]</sup>,从给药剂量和给药浓度两方面评价STS注射液使用的合理性。本研究按说明书起效剂量设定DDD值为40 mg。其中,aDDD<sub>s</sub>(或aDDC<sub>s</sub>)=某药品DDD<sub>s</sub>(或DDC<sub>s</sub>)/实际使用人数,反映平均每位患者的用药强度;dDUI(cDUI)=某药品的DDD<sub>s</sub>(或DDC<sub>s</sub>)/实际使用天数,若dDUI(或cDUI)<1,说明医师处方日平均剂量<DDD说明用药合理;反之,则用药可能存在不合理情况。

1.2.3 ADR/ADE分析的匹配方法及赋值情况 按照巢式病例对照研究的匹配原则<sup>[10]</sup>,对研究队列内每一个发生ADR/ADE的患者,在其内部按一定因素(如年龄、性别等)选择条件相同或相近、未发生ADR/ADE的4~5个患者作为对照组。本研究按1:4的比例从患者队列中随机抽取使用STS注射液未发生ADR/ADE的患者组成对照组,对其进行成组设计匹配和个体匹配。对病例中有详细记录并有可能对用药产生影响的因素进行分析。在进行成组设计时,将年龄、性别、过敏史、超适应证、用药天数、溶媒、是否冲管、超浓度给药、肾功能等作为影响因素纳入分析,且各因素在总体与样本间均无显著性差异;进行个体匹配时,采用单纯随机抽样法,以发生ADR/ADE的病例组患者年龄±5岁、性别相同作为条件成组。

参照文献方法<sup>[11]</sup>进行赋值:年龄,≤20岁=1,21~60岁=2,>60岁=3;性别,男=1,女=0;过敏史(包括食物、药物过敏史等),有=1,无=0;超适应证,是=1,否=0;用药天数,>7d=1,≤7d=0;溶媒,不符合说明书要求=1,符合说明书要求(选5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液)=0;冲管,是=1,否=0;给药浓度,超浓度给药(>0.16 mg/mL)=1,推荐浓度给药(≤0.16 mg/mL)=0;肾功能,肾功能不全=1,正常=0。

1.2.4 统计学方法 上述资料采用Excel 2010录入后,应用SPSS 24.0软件进行统计分析。计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。采用Logistic回归模型进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

2016年1月—2017年12月,该院共有3 283例患者使用STS注射液,其中,男性1 620例(49.35%),女性1 663例(50.65%),男女比例相当;年龄15~97岁,平均(60.71±16.40)岁;平均体质量(62.05±12.01)kg;平均用药时间(6.20±4.47)d;有食品、药品过敏史(包括青霉素、磺胺类、地塞米松、庆大霉素等)的患者254例(7.74%)。其中,大多数有并发症(3 153例,96.04%),均有西医诊断;使用STS注射液前后联用其他经静脉途径使用药物者3 155例(96.10%),但只有12例(0.37%)患者病历见STS与其他药物序贯应用时冲洗输液管或更换输液器的记录。

### 2.2 评价结果分析

除1例采取超说明书的穴位注射外,其余患者使用STS注射液均采用静脉滴注、每日1次的推荐用法;由于说明书没有疗程规定,有146例(4.45%)患者用药超过14d,最长连续用药36d;只有128例(3.90%)为单独使用,联用最多的有8种药物,主要是抗血小板聚集药、质子泵抑制剂和维生素类药物等。考虑到患者年龄跨度大,部分同年龄段患者也存在明显体质量差异,单纯以用药剂量来评价可能无法体现用药的个体差异,因此换算为体表面积能更准确地反映个体用药情况。体表面积计算公式:体表面积( $\text{cm}^2$ )=1.05+[体质量(kg)-30]×0.02<sup>[12]</sup>,故本研究中的所有患者每日给药剂量均数=个人每日用量/个人体表面积=(34.57±6.17)mg/m<sup>2</sup>。根据统计学正态分布原理,以超过平均数±2个标准差为非正常范围,故本研究认为每日53.08 mg/m<sup>2</sup>为超量用药,低于16.06 mg/m<sup>2</sup>为用药剂量不足,详见表1。

表1 该院STS注射液临床使用情况

Tab 1 Clinical use of STS injection in the hospital

评价指标	合理范围	合理例数	合理率, %	不合理情况
适应证	冠心病、心绞痛、心肌梗死、室性早搏、缺血性卒中、慢性充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病或肺心病急性发作、肺动脉高压等疾病	1 758	53.52	非前述疾病
溶媒选择	0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液	2 763	84.16	5%果糖注射液、转化糖注射液及5%葡萄糖氯化钠注射液
溶媒剂量	250~500 mL	3 283	100	
给药浓度	16.06~53.08 mg/(m <sup>2</sup> ·d)	3 194	97.29	>53.08 mg/(m <sup>2</sup> ·d)或<16.06 mg/m <sup>2</sup>
给药频次	每日1次	3 283	100	
给药方法	静脉滴注	3 282	99.97	穴位注射

### 2.3 药物利用研究

以设定DDD值计算可得, STS注射液(该院价格为16.52元/支)的DDD<sub>s</sub>=4 699.5, DDC=0.16 mg/mL, DDC<sub>s</sub>=4 798.25, aDDD<sub>s</sub>=1.43, aDDC<sub>s</sub>=1.46, 提示该院临床应用STS注射液时平均每人给药浓度均不高; 而dDUI=0.23, cDUI=0.24, 均小于1.0, 说明该院医师处方STS注射液的日平均剂量或浓度小于DDD或DDC, 用药基本合理。

### 2.4 ADR/ADE的影响因素及相关性分析

3 283例患者中有7例(0.21%)发生STS注射液相关ADR/ADE, 其中, 皮肤红肿和皮疹各2例, 瘙痒、过敏性紫癜、寒战/发热各1例。根据两种配对方法, 各抽取未发生ADR/ADE的患者28例组成对照, 进行ADR/ADE影响因素的回归分析, 结果见表2、表3。单因素分析表明, 采用成组设计的方法时, STS注射液发生ADR/ADE的可疑影响因素为年龄、过敏史、是否冲管和肾功能( $P<0.05$ ); 而采用个体匹配法时, 影响因素为用药天数和肾功能( $P<0.05$ )。将上述分析中比值比(OR)达显著性水平的影响因素进行多因素Logistic回归分析, 最终显示只有肾功能具有显著影响( $P<0.05$ ), 详见表4、表5。

表2 采用成组设计法时ADR/ADE的单因素分析结果

Tab 2 Single factor analysis results for ADR/ADE with group design method

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald值	OR	95%CI	$P$
性别	-1.469	1.477	0.989	0.230	0.013~4.161	0.320
年龄	-4.233	2.071	4.180	0.015	0.000~0.839	0.041
过敏史	-3.629	1.778	4.168	0.027	0.001~0.865	0.041
超适应证	-1.946	1.605	1.470	0.143	0.006~3.320	0.225
用药天数	1.375	1.567	0.771	3.957	0.184~85.309	0.380
溶媒	-1.970	2.379	0.686	0.139	0.001~14.767	0.408
是否冲管	-5.830	2.957	3.887	0.003	0.000~0.967	0.049
肾功能	-4.152	1.971	4.437	0.160	0.000~0.749	0.035

表3 采用个体匹配法时ADR/ADE的单因素分析结果

Tab 3 Single factor analysis results for ADR/ADE with individual matching method

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald值	OR	95%CI	$P$
过敏史	0.261	1.556	0.028	1.298	0.061~27.415	0.867
超适应证	0.953	1.270	0.563	2.593	0.215~31.252	0.453
用药天数	-4.128	2.053	4.042	0.160	0.000~0.902	0.044
溶媒	3.066	1.914	2.566	21.457	0.504~913.977	0.109
是否冲管	-3.652	2.013	3.293	0.026	0.001~1.340	0.070
肾功能	-4.014	1.751	5.255	0.018	0.001~0.559	0.022

表4 采用成组设计法时ADR/ADE的多因素分析结果

Tab 4 Multiple factor analysis results for ADR/ADE with group design method

评价指标	$\beta$ 值	标准误	Wald值	$P$	OR(95%CI)
年龄	2.512	1.814	1.917	0.166	12.329(0.352, 431.894)
过敏史	2.194	1.456	2.271	0.132	8.973(0.517, 155.695)
是否冲管	3.383	2.272	2.217	0.137	29.452(0.343, 2 529.598)
肾功能	3.152	1.373	5.269	0.022	23.387(1.585, 345.010)

表5 采用个体匹配法时ADR/ADE的多因素分析结果

Tab 5 Multiple factor analysis results for ADR/ADE with individual matching method

评价指标	$\beta$ 值	标准误	Wald值	$P$	OR(95%CI)
用药天数	2.318	1.431	2.623	0.105	10.157(0.614, 167.970)
肾功能	2.235	1.126	3.937	0.047	9.344(1.028, 84.962)

### 3 讨论

STS注射液是临床常用的活血类药物, 具有理气止痛、活血化瘀的功效, 能改善局部血液供应、抑制血栓形成、抑制血小板聚集, 从而明显改善患者血液流变学<sup>[13-14]</sup>, 在临床广泛应用于心脑血管等疾病的治疗。由于该药为源于丹参的单体化学药物, 临床将其归为化学药品, 广泛用于骨折、静脉曲张、结肠炎、高血压等疾病的治疗; 也因为该药源自中药, 导致临床往往又不局限于西医疾病的治疗, 在中医辨证为“瘀”的患者中也有较多应用, 但缺乏必要的循证医学证据。本研究结果提示, STS注射液给药方法基本正确, 但超适应证、溶媒不符合规定及用药剂量/疗程不当等不合理现象有待改进和规范。比如溶媒的使用, 总计有15.84%的患者使用了说明书以外的果糖注射液、转化糖注射液或5%葡萄糖氯化钠注射液。虽然单因素和多因素的相关性分析未提示超适应证用药和溶媒选用不当是ADR/ADE发生的影响因素( $P>0.05$ ), 但在尚无确切循证证据显示其安全性的情况下, 建议临床不要随意扩大使用范围, 而应使用说明书推荐的适应证和溶媒为妥。

此外, 从统计结果看, 该院STS注射液临床使用强度(aDDD<sub>s</sub>=1.43, aDDC<sub>s</sub>=1.46)尚可接受; 同时, 从平均给药剂量角度看, dDUI为0.23, cDUI为0.24, 均小于1.0, 说明该药使用相对合理<sup>[8]</sup>, 这可能与STS注射液单支价格相对较高有关<sup>[9]</sup>。STS注射液说明书推荐剂量为40 mg/d, 但因患者体质量差异较大, 笔者认为不同体质量患者的给药剂量应有所区别。因此, 本研究将体质量换算为体表面积, 经统计分析, STS注射液的用药浓度应在16.06~53.08 mg/(m<sup>2</sup>·d)范围内。本次有89例患者用药浓度在16.06~53.08 mg/(m<sup>2</sup>·d)范围之外, 应判为不合理用药。

值得注意的是, 药物的使用往往伴随着不可预测的不良风险, 虽然该院STS注射液ADR/ADE发生率较低(0.21%), 除了已经出现的皮肤红肿、皮疹、寒战/发热等情况, 临床仍要关注说明书中提及的过敏性休克、低血压性休克等严重ADR<sup>[10]</sup>, 高度重视用药注意事项, 严格按照说明书用药。分析合理性评价指标与STS注射液ADR/ADE的相关性对于预测和评价不良事件的发生具有较大参考价值。本研究成组设计单因素分析结果显示, 年龄、过敏史、是否冲管和肾功能均是STS注射液引

发ADR/ADE的风险点。老年患者由于代谢减慢往往导致药物在体内的蓄积,容易发生ADR<sup>[5]</sup>。例如,本研究中有1例老年患者,有头孢拉定过敏史,使用STS注射液后发生了过敏反应。这提示兼具高龄和过敏史特征的患者在使用STS注射液时,临床要留意可能带来的用药安全问题。临床不少患者存在并发疾病,往往要序贯输注多组药物,而本研究发现该院严格执行冲管要求的病例不多,这样可能使残留药液在输液管内发生配伍禁忌,从而增加ADR/ADE的发生率( $P=0.049$ ),与文献报道<sup>[6]</sup>一致。值得注意的是,本研究采用个体匹配法的单因素分析发现,用药天数表现为显著性水平( $P=0.380/0.044$ ),提示用药超过7 d的患者发生ADR/ADE风险更高,虽然多因素分析并不支持此种说法,但仍提示临床不应过分延长用药时间。尤其要重视的是,两种设计匹配的多因素分析结果均显示肾功能与STS注射液ADR/ADE的发生有关,而且因素风险性较高,都具有统计学意义( $P<0.05$ )。有研究表明,STS注射液在肾、肝、脾、肺中浓度较高,在肾中分布量最大,且可能主要经肝肾代谢<sup>[7]</sup>,与本次结果的表现相一致,提示临床要重视肾功能不全患者用药的药动学和药效学反应,兼顾好合理用药的安全性和有效性。

本研究基于药品说明书及专家指南推荐,采用药物利用研究和单因素及多因素分析的方法,初步对某院STS注射液临床使用的合理性和安全性进行了评价,探讨了ADR/ADE发生的相关影响因素。由于本研究收集到的样本量有限,在ADR/ADE信号分析方面不够深入,未能进一步阐明肾功能损害程度与ADR的相关性。建议医疗机构及时开展STS注射液的专项点评,制定并遵循相关专家共识和循证药理学证据,将联合用药时冲管作为常规操作,对临床用药不规范者给以警示和相应惩戒。此外,还应尽快完善医院信息系统中用药剂量、浓度和疗程的提醒设置,一旦医师处方超过此限度即不予执行,而须按照相关规定,经临床药师及院内专家讨论通过并备案同意后方可使用,减少用药随意性。同时,临床使用STS注射液时应做好扩展适应证的辨证研究,以详实的临床用药资料支撑生产厂家后续对药品说明书进行修订,以提高临床用药的合理性。

## 参考文献

[1] 徐丙超,周芯羽,王轩.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J].中国药房,2017,28(26):3660-3663.

[2] 乔高红.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液联合门冬胰岛素30注

射液治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(9):2403-2408.

- [3] 范焕琼,莫志婷.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].中国现代药物应用,2018,12(15):130-131.
- [4] 季卫国.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠治疗椎基底动脉供血不足的疗效研究[J].临床合理用药杂志,2013,6(33):35-36.
- [5] 陈彧,古彦铮,邹嘉平.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液对突发性耳聋患者临床疗效的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(4):396-400.
- [6] 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液规范治疗专家组.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液临床应用专家建议[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1261-1264.
- [7] 孙世光,孙蓉.药物利用研究在中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价中的应用[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1519-1524.
- [8] 李静,张红艳,孙世光.血塞通注射液临床使用合理性与安全性再评价[J].中国医院药学杂志,2016,36(15):1291-1293.
- [9] 刘红霞,陈志恒,孙世光.银杏内酯注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(10):930-932.
- [10] 焦雪峰,李君霞,陈爽.基于巢式病例对照研究的红花注射液不良反应/事件相关影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(10):1087-1090.
- [11] 李春晓,唐进法,孟菲.基于巢式病例对照方法的丹红注射液安全性再评价研究[J].中国中药杂志,2012,37(18):2735-2737.
- [12] 宇传华,徐勇勇,夏结来.人体表面积的计算公式[J].中华预防医学杂志,1999,33(2):123-124.
- [13] 黄芳,李玲,徐宏彬.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠治疗冠心病心绞痛疗效的系统评价[J].中国药房,2015,26(9):1225-1228.
- [14] 曹甜甜,徐海丽,贺延.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠治疗冠心病的疗效及对血液流变学、细胞因子和血脂水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2017,26(1):104-107.
- [15] 廖国辉.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>注射液在健康人体的药代动力学和药效学研究[J].国际医药卫生导报,2018,24(23):3680-3682.
- [16] 刘超,贾婉茹.心血管疾病患者中药注射剂不良反应分析与护理对策[J].淮海医药,2018,36(1):111-113.
- [17] 邹巧根.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠分离分析和药动学研究[D].南京:南京理工大学,2009:1-7.

(收稿日期:2019-06-06 修回日期:2019-12-18)

(编辑:孙冰)