

基于Granada-Ⅱ分类法评价临床应用丹红注射液的药物相关问题

王双艳¹, 黄德红^{1*}, 徐静逍^{2*}, 段红福³ (1. 襄阳市中医医院, 襄阳 441000; 2. 昆明市中医医院, 昆明 650000; 3. 郑州市中医院, 郑州 450007)

摘要 目的: 基于Granada-Ⅱ分类法, 探讨临床使用丹红注射液的药物相关问题 (DRPs), 为促进临床合理应用丹红注射液提供参考。方法: 借助医院HIS信息系统, 收集并整理从2021年1月1日至12月31日, 襄阳市中医医院应用丹红注射液的所有住院患者病历。以丹红注射液说明书、相关指南、专家共识、指导原则等为评价依据, 应用Granada-Ⅱ分类法, 从必要性、有效性、安全性三方面对住院患者使用丹红注射液进行研究与评价。结果: 1158例患者使用了丹红注射液, 其中201例(21.76%)患者发生DRPs, 累计发生252药次, 包括143药次DRP4(疗程过短), 61药次DRP6(重复用药), 32药次DRP2(适应症不适宜), 16药次DRP5(溶媒选择不适); 发生DRPs的科室分布以心病科居多。结论: 医生在使用丹红注射液时, 应尽量避免与其他含有丹参、红花的药物联用。临床药师应参照基于Granada-Ⅱ分类法的药物临床应用的DRPs分类标准, 加强中药注射剂的专项点评, 促进临床用药的合理性。

关键词: 丹红注射液; 药物相关问题; Granada-Ⅱ分类法; 合理用药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)11-1315-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.11.015

Evaluation of Drug-related Problems in Clinical Application of Danhong Injection Based on Granada-II Classification

Wang Shuangyan¹, Huang Dehong^{1*}, Xu Jingxiao^{2*}, Duan Hongfu³ (1. Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang 441000, China; 2. Kunming Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000, China; 3. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China)

Abstract Objective: To explore the drug-related problems (DRPs) of Danhong injection in clinical use based on Granada-II classification, and provide references for the rational application of Danhong injection in clinic.

Methods: With the help of the HIS information system of the hospital, the medical records of all inpatients who received Danhong injections in Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, from January 1st to December 31st, 2021 were collected and sorted out. Based on the instructions of Danhong injection, relevant guidelines, expert consensus, and the guiding principles, the Granada-II classification method was used to study and evaluate the use of Danhong injection in hospitalized patients from three aspects of necessity, effectiveness

作者简介: 王双艳 Tel: (0710) 3440526; E-mail: wangshy2010@163.com

通信作者: 徐静逍 Tel: 13529144976; E-mail: 125650178@qq.com

黄德红 Tel: (0710) 3440526; E-mail: 3162455450@qq.com

and safety. **Results:** Danhong injection was used by 1158 patients, of which 201 (21.76%) patients developed DRPs, and a total of 252 times of drug use occurred, including 143 drug times of DRP4 (short course of treatment), 61 drug times of DRP6 (repeated medication), 32 drug times of DRP2 (inappropriate indication), and 16 drug times of DRP5 (inappropriate vehicle selection). Most DRPs were found in the Department of Cardiology. **Conclusion:** When using Danhong injection, doctors should try to avoid combination with other drugs containing Danshen or safflower. Clinical pharmacists should refer to the DRPs classification criteria for clinical application of drugs based on Granada-II classification, strengthen the special review of traditional Chinese medicine injections, and promote the rationality of clinical drug use.

Keywords: Danhong injection; drug-related problems; Granada-II classification; rational drug use

丹红注射液是由中药丹参、红花按3:1的比例,经水提醇沉等工艺制备的中药注射剂。方中丹参为君药,味苦、性微寒,药性以沉降为主,有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的作用;红花为臣药,药性以升浮为主,味辛,性温,有活血通经、散瘀止痛的作用。两药药性相辅相成,均归心、肝经,共奏祛瘀生新、行气活血之效,为心脑血管疾病常用的中药注射剂^[1-2]。

药物相关问题(Drug-Related Problems,简称DRPs),用于描述“涉及药物治疗的实际或潜在干扰预期健康结果的事件或情况”,包括诸如不适当的药物选择、药物不良事件、药物-药物相互作用等方面^[3]。Second Granada Consensus 分类法即Granada-II分类法,将DRPs分为必要性、有效性、安全性三大类^[4],可协助临床药师系统地研究药物在临床使用中存在或可能存在的问题,并做出相应判断^[5-7]。丹红注射液为襄阳市中医医院(以下简称我院)重点监测品种,本研究拟以Granada-II分类法探讨丹红注射液临床应用的DRPs,了解其用药特点及趋势,以促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

借助医院HIS信息系统,收集并整理从2021年1月1日至12月31日,我院应用丹红注射液(山东某公司,国药准字Z20026866,规格20 mL·支⁻¹)的所有住院患者病历,排除住院时间≤3 d的患者及死亡患者,筛选病历共计1158份,收集患者的信息资料,包括性别、年龄、收住科室、入院相关诊断、丹红注射液用量、用法、溶媒、用药开始与结束时间、用药疗程等相关信息并汇总。

1.2 评价方法

应用Granada-II分类法^[4],参考丹红注射液说明书^[8]、丹红注射液临床应用中国专家共识^[9]、《中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)》^[10]、《中成药临床应用指导原则》^[11]、《医院处方点评管理规范(试行)》^[12],制订丹红注射液临床应用DRPs分类标准表(具体内容见表1),从用药的必要性、有效性、安全性3个方面对临床使用丹红注射液情况进行汇总评价。

2 结果

2.1 患者基本情况

2021年全年使用丹红注射液的住院患者共计1158例,其中男性616例(占比53.20%),女性542例(占比46.8%)。患者年龄最小16岁,最大94岁,平均年龄(66.04±12.43)岁,具体年龄段分布情况:≤18岁3例(占比0.26%);19~40岁29例(占比2.5%);41~50岁100例(占比8.64%);51~60岁215例(占比18.57%);61~70岁367例(占比31.69%);71~80岁315例(占比27.2%);≥81岁129例(占比11.14%)。

2.2 发生DRPs的分布情况

此次研究共纳入患者病历1158份,涉及11个临床科室,发生DRPs的患者201例(占用药总人数的21.76%)。因有12名患者发生2次DRPs,9名患者发生3次DRPs,患者发生DRPs的总次数为252药次。201例患者发生DRPs的平均次数为1.25药次。

发生DRPs的临床科室中,以心病科(135药次,53.57%)居首,其次为脑病·康复科(71药次,28.17%),具体分布情况见表2。

2.3 各类DRPs的分布情况

丹红注射液临床应用的DRPs主要集中在有

效性 (DRP4)、安全性 (DRP5、DRP6) 方面, 其次为必要性 (DRP2)。有效性问题 (DRP4) 为143药次 (占总药次的56.75%), 主要表现为疗程过短; 安全性问题合计77药次 (占总药次的30.56%), 其中DRP6为61药次 (占总药次的24.21%), 包括重复用药49药次、疗程过长12药

次; DRP5为16药次 (占总药次的6.35%) 包括禁忌症用药5药次、药品不良反应1药次、溶媒选择不适8药次、配伍禁忌2药次。必要性问题 (DRP2) 32药次: 耳鼻喉科22药次、脑病·康复科5药次。具体分布情况见表2、表3。

表1 基于 Granada- 分类法的丹红注射液临床应用的 DRPs 分类标准

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 未使用所需药物
	DRP2	使用不必要的药物, 用药不对症 无用药指征 适应症不适宜
有效性	DRP3	药物非定量的无效 使用错误药物
	DRP4	药物定量的无效 药物剂量过低 使用频次过少 疗程过短
安全性	DRP5	药物非定量的安全性 患者自身的特异性及使用有潜在安全问题的药物 禁忌症用药 药品不良反应 溶媒选择不适 溶媒量过少 配伍禁忌 药物相互作用 给药途径不适宜 联合用药未冲管 多种中药注射剂联用
	DRP6	药物定量的安全性 重复用药 药物使用剂量高于日规定剂量 疗程过长

表2 基于 Granada- 分类法的丹红注射液 DRPs 发生情况

科室	使用丹红注射液例数	发生 DPRs 例数	各类 DRPs 数				合计
			必要性	有效性	安全性		
			(DRP2)	(DRP4)	DRP5	DRP6	
脾胃风湿病科	4	1	0	0	1	0	1
肾病科	4	2	1	0	0	1	2
肝胆病科	7	2	2	0	0	0	2
脑胸外科	8	3	2	0	3	0	5
内分泌病科	9	0	0	0	0	0	0
重症医学科	9	2	0	2	0	0	2
骨科	11	3	0	2	1	0	3
耳鼻喉科	37	22	22	3	0	0	25
肺病科	75	5	0	5	1	0	6
心病科	470	93	0	77	9	49	135
脑病·康复科	524	68	5	54	1	11	71
合计	1158	201	32	143	16	61	252

表3 基于 Granada- 分类法的丹红注射液各类 DRPs 分布情况

分类	主要表现	总药次	具体分布科室及药次数
DRP2	适应症不适宜	32	肾病科(1): 尿毒症(1) 肝胆病科(2): 肝硬化(2) 脑胸外科(2): 肺挫伤(1)、胸椎压缩性骨折(1) 脑病·康复科(5): 面神经炎(5) 耳鼻喉科(22): 中耳炎(2)、外伤性鼓膜穿孔(2)、特发性突聋(17)、鼻前庭囊肿(1)
DRP4	疗程过短	143	疗程≤3d(97): 重症医学科(2)、骨科(2)、耳鼻喉科(1)、肺病科(3)、心病科(53)、脑病·康复科(36) 疗程4~5d(46): 耳鼻喉科(2)、肺病科(2)、心病科(24)、脑病·康复科(18)
DRP5	禁忌症用药	5	脾胃风湿病科(1): 十二指肠球部溃疡伴出血(1) 脑胸外科(2): 颞枕叶脑出血(1)、基底节出血(1) 心病科(1): 妊娠合并心肌病(1) 脑病·康复科(1): 颈动脉动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血(1)
	药品不良反应	1	肺病科(1): 过敏反应(1)
	溶媒选择不适	8	心病科(8): 木糖醇注射液作溶媒(8)
	配伍禁忌	2	脑胸外科(1): 与胰岛素配伍应用(1) 骨科(1): 与胰岛素配伍应用(1)
DRP6	重复用药	49	心病科(43)、脑病·康复科(6)
	疗程过长	12	疗程>15d: 肾病科(1)、心病科(6)、脑病·康复科(5)

3 讨论

本研究采用Granada-II分类法从必要性、有效性、安全性三方面,简洁明了地描述丹红注射液治疗过程中出现的相关或可能相关的不良问题^[6],具体情况总结如下。

3.1 必要性问题

我院患者使用丹红注射液的DRP必要性问题主要为DRP2,共计发生32药次(占总药次的12.70%),具体表现为适应症不适宜,以耳鼻喉科问题较为突出,该科室习惯性将丹红注射液用于中耳炎、外伤性鼓膜穿孔、特发性突聋、鼻前庭囊肿等耳鼻喉疾病,且中医辨证为肝火上炎型。《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》^[13]指出突聋急性发作期(3周以内)大多为内耳血管病变,建议使用糖皮质激素+改善血液流变学治疗,例如血液稀释、改善血液流动度、降低黏稠度、降低纤维蛋白原,具体药物包括银杏叶提取物、巴曲酶等。而突发性耳聋可能表现为听神经继发性损伤,在急性期、急性期后可给予甲钴胺、神经营养因子等营养神经药物和硫辛酸、银杏叶提取物等抗氧化剂,而丹红注射液未在推荐药品目录内。

《丹红注射液临床应用中国专家共识》^[9]指出,丹红注射液能够明显改善急性脑梗死患者的血液流动度、降低血浆黏度、降低纤维蛋白原水平,主要用于中医证候为瘀血闭阻证的急性缺血性心、脑血管病,例如:(1)急性冠脉综合征,包括不稳定型心绞痛以及急性心肌梗死;(2)冠状动脉介入治疗围手术期处理;(3)急性脑梗死;(4)短暂性脑缺血发作。荟萃分析及随机对照试验^[9]提示,丹红注射液对于血管性痴呆、慢性心力衰竭、特发性肺纤维化、糖尿病肾病及周围神经病变显示出一定的疗效,但有待更多的大样本临床研究予以验证。《中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)》^[10]指出,中药注射剂应辨证用药,严格掌握适应症,按照药品说明要求用药。丹红注射液的中医证候均应属于瘀血闭阻证,缺乏治疗突聋的临床研究^[14-15],对于肝火上炎证不适宜使用丹红注射液。

3.2 有效性问题

我院患者使用丹红注射液的DRP有效性问题主要为DRP4,共计发生143药次(占总药次的56.75%),主要表现为疗程过短。丹红注射液使

用7 d为1个疗程,可根据病情决定用药时间。使用科室主要集中在心病科、脑病·康复科,与其适应症相匹配,但在临床用药过程中,疗程不足问题较为明显,其中用药疗程 ≤ 3 d的有97例,用药疗程在4~5 d的有46例,疗程过短导致血药浓度未能达到稳态,不能起到治疗作用,反而造成药品资源的浪费。

3.3 安全性问题

3.3.1 丹红注射液非定量的安全性

(1) 禁忌症用药

禁忌症用药5药次,包括用于颞枕叶脑出血、基底节出血、颈动脉动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血、十二指肠球部溃疡伴出血等有出血倾向的患者,以及用于妊娠合并心肌病的患者。但是说明书明确提到,有出血倾向者禁用,孕妇及哺乳期妇女禁止使用丹红注射液。

(2) 药品不良反应

药品不良反应1药次,此患者有青霉素过敏史,在输注丹红注射液时出现寒战,立即停用,予以5%葡萄糖氯化钠注射液静脉滴注、吸氧、心电监护监测生命体征,约20 min后患者寒战缓解。在使用丹红注射液的1158名患者中,有8人存在药物过敏史,仅1人发生药品不良反应。尽管有过敏史的患者不是使用丹红注射液的绝对禁忌,但应注意辨证用药,采用合理的剂量给药,控制好滴速,在用药过程中尤其是初次使用时,应加强巡视与监测,如有不良反应发生,应立即停药,及时对症处理以免发生严重后果,并填报药品不良反应报告表。

(3) 溶媒选择不适宜

溶媒选择不适宜8药次。例如使用木糖醇注射液为丹红注射液的溶媒,配置后静脉滴注。丹红注射液说明书规定静脉滴注宜选用5%葡萄糖注射液为溶媒,糖尿病患者可改用0.9%的生理盐水为溶媒稀释,木糖醇注射液不在说明书推荐范围。木糖醇注射液可作为糖尿病患者的糖代用品,用法为缓慢静脉滴注,滴注速度(以木糖醇计)需控制在每公斤体重每小时0.3 g以下^[16]。2017年,原国家食品药品监督管理总局发布关于修订含木糖醇注射剂说明书的公告^[17],要求新修订说明书中[注意事项]应包含尿崩症患者慎用、肝肾不全患者慎用,同时要求各生产企业应采取有效措施加强药品

使用和安全性问题的宣传、培训工作,提醒临床医师应依据新修订说明书进行充分的效益/风险分析再选择用药。木糖醇注射剂说明书虽然规定糖尿病患者为其适用人群,但国家药品不良反应监测中心收集到的药品不良反应报告、相关文献资料及我院实际用药情况等表明,将木糖醇注射剂作为输液载体、用药溶媒的用法比较常见^[18]。丹红注射液为纯中药制剂,严禁混合配伍,木糖醇注射剂作为溶媒的相关研究尚不明确,因此,木糖醇注射剂与丹红注射液配伍应用的稳定性、安全性尚不明确,不宜同时输注。再者,从药物经济学出发,木糖醇注射剂(12.5 g, 250 mL)的价格是0.9%氯化钠注射液(250 mL)及5%葡萄糖注射液(250 mL)的3~4倍,也不推荐将木糖醇注射剂作为丹红注射液的溶媒使用。对于心功能不全的患者,为减轻钠盐的负荷,在使用丹红注射液时,可选用肌内注射或静脉注射的给药方式。

(4) 配伍禁忌

配伍禁忌2药次。例如将胰岛素注射液加入丹红注射液中一起输注。《中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)》^[10]规定:“中药注射剂应单独使用,禁与其他药品混合配伍使用”。丹红注射液成分复杂,含有蛋白质、生物大分子等,胰岛素注射液为多肽结构,二者配伍理化性质易受影响^[19]。因此,作为纯中药制剂的丹红注射液,严禁混合配伍其他药物。

3.3.2 丹红注射液定量的安全性

(1) 重复用药

重复用药49药次。丹红注射液、中成药稳心颗粒、芪苈强心胶囊、参松养心胶囊、脉管复康胶囊以及我院院内制剂丹七片、强心液、眩可定胶囊,均为祛瘀剂,且均含有丹参。《中成药临床应用指导原则》^[11]、《医院处方点评管理规范(试行)》^[12]规定“无正当理由为同一患者同时开具2种以上药理作用相同药物的为超常处方”。参照金锐等^[20]建立的中成药重复用药点测量表,结合患者用药情况,在使用丹红注射液的基础上,加用1种祛瘀类中成药,同时在汤剂拟方中含有丹参15 g以上或红花10 g以上,应判定为重复给药。在丹红注射液基础上加用2种及以上祛瘀类中成药,也判定为重复给药。

(2) 疗程过长

疗程>15 d,判定为疗程过长,共计发生12次。《丹红注射液临床应用中国专家共识》^[9]关于丹红注射液的疗程规定为“使用7 d为1个疗程,可根据病情决定用药时间”;在《国家中成药标准汇编内科心系分册》中,关于丹红注射液的用药疗程没有明确规定,参照医保部门等相关规定,目前临床用药疗程一般为14或15 d^[21],因此用药疗程>15 d的判定为疗程过长。临床药师要重视中成药安全问题,培养药物警戒意识,干预超疗程使用^[22]。疗程过长,一方面可能存在用药的安全隐患,另一方面可能加重患者的经济负担。

4 结语

基于Granada-II分类法的DRPs,从必要性、有效性、安全性三方面对丹红注射液药物相关问题进行描述、评价,方法简便、直观,能够帮助药师精准、快速地评价目标药物在临床治疗过程中可能存在的问题。临床药师可参照基于Granada-II分类法的药物临床应用的DRPs分类标准,加强中药注射剂的专项点评,发现和解决药物相关的问题,加强与医生沟通,优化药物治疗^[23],以改善用药合理性,提高临床用药的水平,减少药品危害。

参考文献:

- [1] 徐涛. 丹红注射液临床规范化应用研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014: 1-91.
- [2] 王双艳, 王春国. 丹红注射液使用合理性分析[J]. 郑州: 河南中医, 2019, 39(9): 1376-1379.
- [3] Chan DC, Chen JH, Kuo HK, et al. Drug-Related Problems (DRPs) Identified from Geriatric Medication Safety Review Clinics[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2012, 54(1): 168-174.
- [4] Santos H, Iglésias P, Fernández-Llímós F, et al. Segundo Consenso de Granada Sobre Problemas Relacionados Com Medicamentos. Tradução Intercultural de Espanhol Para Português (Europeu) [J]. Acta Med Port, 2004, 17(1): 59-66.
- [5] 张冠军. 酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的药物相关问题分析[J]. 中国药业, 2022, 31(7): 121-124.
- [6] 汪龙, 程军, 朱玲娜, 等. 基于Granada-II分类法评价红花注射液临床应用中存在的药物相关问题[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(1): 57-60.
- [7] 俞吉, 冉烁, 王茵, 等. 基于Granada-II分类法对住

- 院患者质子泵抑制剂注射剂药物相关问题的调查分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1514-1518.
- [8] 崔鑫, 韩晟, 金香兰, 等. 丹红注射液治疗中风(瘀血闭阻证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6096-6104.
- [9] 中国中西医结合学会脑心同治专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会脑心同治专家委员会. 丹红注射液临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 389-397.
- [10] 谢雁鸣, 黎明全, 张允岭, 等. 中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2930-2932.
- [11] 国家中医药管理局. 国中医药医政发[2010]30号 关于印发中成药临床应用指导原则的通知[EB/OL]. (2010-06-30) [2022-04-20]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫医管发[2010]28号 卫生部关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知[EB/OL]. (2013-06-05) [2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/ywfw/201306/094ebc83dddc47b5a4a63ebde7224615.shtml>.
- [13] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.
- [14] Jiang Y, Lian YJ. Effects of Danhong Injection on Hemodynamics and the Inflammation-Related NF- κ B Signaling Pathway in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 16929-16937.
- [15] 耿银东, 范萍, 卢革新. 丹红注射液对慢性心力衰竭患者 D-二聚体和纤维蛋白原水平的影响[J]. 中国医药指南, 2015, 13(9): 207-208.
- [16] 李新辰, 赵志刚. 含木糖醇药物安全性评价及药学监护[J]. 药品评价, 2018, 15(6): 3-6, 26.
- [17] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 总局关于修订含木糖醇注射剂说明书的公告(2017年第68号)[EB/OL]. (2017-06-02) [2022-07-15]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_smssggg/201706/t20170602_38053.html.
- [18] 许先兴, 杨静文, 吴桂芝, 等. 含木糖醇注射剂临床应用现状及潜在风险分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(11): 680-682.
- [19] 杜新. 临床药师在胰岛素与中药注射剂配伍中的用药监护[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(23): 75-76.
- [20] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(二): 重复用药[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(7): 565-570.
- [21] 陈倩, 易丹辉, 谢雁鸣, 等. 基于HIS“真实世界”的丹红注射液上市后临床应用分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2817-2820.
- [22] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(八): 疗程与用药时长问题[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(22): 1979-1985.
- [23] Ma Z, Sun S, Zhang C, et al. Characteristics of Drug-related Problems and Pharmacists' Interventions in A Geriatric Unit in China[J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43(1): 270-274.

(收稿日期 2022年5月25日 编辑 郑丽娥)