

酮咯酸氨丁三醇注射液药物利用评价标准的建立及应用

宋佳伟^{1a}, 汪龙², 施朕善^{1b}, 陈慧娟^{1a}, 徐珊珊^{1b}, 曾诚^{1a*} (1.亳州市人民医院, a.药学部, b.肿瘤科, 安徽 亳州 236800; 2.蚌埠市第三人民医院药学部, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 目的 建立酮咯酸氨丁三醇注射液的药物利用评价标准, 并评价其临床用药情况。方法 以药物说明书为基础, 参照相关规范和专家共识, 建立酮咯酸氨丁三醇注射液药物利用评价标准, 采用回顾性研究方法, 对亳州市人民医院 2019 年 1 月—12 月 200 例使用酮咯酸氨丁三醇注射液的病例进行合理性评价。结果 用药指征符合率为 83.5%, 用法用量正确率为 45.5%, 疗程合理率为 75.5%, 联合用药合理率为 55.5%。结论 笔者所在医院酮咯酸氨丁三醇注射液使用合格率较低, 主要问题表现在用法用量不适宜, 超疗程用药。应特别注意酮咯酸氨丁三醇注射液辅料中含有乙醇, 避免发生双硫仑样反应, 确保患者用药的安全性。

关键词: 酮咯酸氨丁三醇注射液; 药物利用评价; 双硫仑; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)21-2659-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.018

引用本文: 宋佳伟, 汪龙, 施朕善, 等. 酮咯酸氨丁三醇注射液药物利用评价标准的建立及应用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2659-2663.

Establishment and Application of Drug Use Evaluation Criteria for Ketorolac Tromethamine Injection

SONG Jiawei^{1a}, WANG Long², SHI Zhenshan^{1b}, CHEN Huijuan^{1a}, XU Shanshan^{1b}, ZENG Cheng^{1a*} (1. People's Hospital of Bozhou, a. Department of Pharmacy, b. Department of Oncology, Bozhou 236800, China; 2. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish drug use evaluation criteria for ketorolac tromethamine injection, and evaluate its clinical medication. **METHODS** Based on ketorolac tromethamine injection instruction, referring to related specifications and literatures, drug use evaluation criteria for ketorolac tromethamine injection was established. The utilization of ketorolac tromethamine injection in 200 inpatients of People's Hospital of Bozhou during January 2019–December 2019 was evaluated in retrospective study. **RESULTS** The coincidence rate of medication indication was 83.5%, the rate of accuracy dosage and accuracy administration was 45.5%, the rate of rational duration of treatment was 75.5%, the rate of rational combined drug was 55.5%. **CONCLUSION** The qualified rate of ketorolac tromethamine injection in the hospital where the author is located is low. The main problems are inappropriate usage and dosage, and over-treatment medication. Special attention should be paid to the ethanol contained in ketorolac tromethamine injection excipients, to avoid disulfiram-like reactions and ensure the safety of medications for patients.

KEYWORDS: ketorolac tromethamine injection; drug use evaluation; disulfiram; rational drug use

酮咯酸氨丁三醇是第一个可供注射的非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 通过抑制前列腺素的合成起到止痛、抗炎和退热的作用^[1]。酮咯酸的镇痛活性较强, 是吗啡的 0.4 倍, 是阿司匹林的 800 倍、吲哚美辛的 60 倍。与阿片类镇痛剂相比, 酮咯酸具有起效快、无成瘾性、无呼吸抑制作用、作用持续时间长的优点^[2]。酮咯酸氨丁三醇注射液(商品名: 尼松)适

用于需要阿片水平镇痛药的急性较严重疼痛的短期治疗, 通常用于手术后镇痛, 不适用于轻度或慢性疼痛的治疗。随着酮咯酸氨丁三醇注射液用量的增加, 不合理用药问题日益突出。处方点评小组通过制定药物利用评价(drug use evaluation, DUE)标准, 随机抽取 200 例亳州市人民医院 2019 年酮咯酸氨丁三醇注射液归档病例进行合理性评价, 为临床合理使用酮咯酸氨丁三醇注射液提供参考。

基金项目: 亳州市人民医院 2020 年度院级科研项目(By202025)

作者简介: 宋佳伟, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0558)5677150
任药师 Tel: (0558)5675250 E-mail: 1049335879@qq.com

E-mail: 403824516@qq.com

*通信作者: 曾诚, 男, 博士, 副主任

1 资料和方法

1.1 资料来源

利用美康合理用药系统 PharmAssist 随机抽取笔者所在医院酮咯酸氨丁三醇注射液归档病例 200 例。纳入标准: 医嘱中使用了酮咯酸氨丁三醇注射液; 入院诊断、出院诊断明确。排除标准: 住院时间≤3 d、自动出院、死亡、转院病例。

1.2 建立标准

以药物说明书(商品名: 尼松; 山东新时代药业有限公司, 批号: H20052634; 规格: 1 mL : 30 mg)为基础, 参考相关指南^[3-6], 初步建立酮咯酸氨丁三醇注射液 DUE 标准。

1.3 专家讨论确定标准

药事管理委员会组织院内专家(包括外科高级职称医师 5 名, 肿瘤内科高级职称医师 3 名, 高级职称临床药师 1 名)对酮咯酸氨丁三醇注射液 DUE 标准进行修改和完善。形成最终标准, 包括适应证、用法用量、疗程、联合用药、禁忌、给药速度、不良反应和用药监护, 见表 1。

2 结果

患者年龄 14~92 岁, 平均年龄(54.49±16.27)岁, >65 岁 90 例(占 45.0%); 男性 103 例(占 51.5%), 女性 97 例(占 48.5%); 平均住院时间为 13.47 d。酮咯酸氨丁三醇注射液不合理问题表现在用法用量不合理(109 例, 占 54.5%)、联合用药不适宜(89 例, 占 44.5%)、超疗程用药(49 例, 占 24.5%)、超说明书适应证用药(33 例, 占 16.5%)、禁忌证用药(2 例, 占 1%), 结果见表 2。

2.1 适应证

本研究中 83.5%的病例符合评价标准中的适应证, 主要用于外科手术后的术后镇痛。酮咯酸氨丁三醇注射液评价标准规定不适用于轻度或慢性疼痛的治疗。超适应证的病例均为肿瘤内科病例, 均非初治患者, 疼痛持续时间较长(>1 个月), 属于慢性疼痛^[7]。

2.2 用法用量

用法用量不合理是本次检查的主要问题, 本研究中用法用量合理率为 45.5%。酮咯酸氨丁三醇

表 1 酮咯酸氨丁三醇注射液 DUE 标准

Tab. 1 Criteria of DUE for ketorolac tromethamine injection

指标名称	评价依据	评价结果 0 表示合理, 1 表示不合理
适应证	①需要阿片水平镇痛药的急性较严重疼痛(数字分级法≥7 分)的短期治疗 ②用于手术后镇痛 ③不适用于轻度或慢性疼痛的治疗	0: 符合①或②或③; 1: 不符合①或②或③
用法用量	①成年人肌肉注射 <65 岁: 1 次 60 mg; ≥65 岁、肾损伤或体质量<50 kg: 1 次 30 mg ②成年人静注剂量 <65 岁: 30 mg; ≥65 岁、肾损伤或体质量<50 kg: 1 次 15 mg ③儿科患者(2~16 岁) 儿科患者仅接受单次给药, 肌注剂量: 1 次 1 mg·kg ⁻¹ , 最大剂量≤30 mg; 静注剂量: 1 次 0.5 mg·kg ⁻¹ , 最大剂量≤15 mg ④成人多次给药 静注或肌注: <65 岁, 建议每 6 h 静注或肌注 30 mg, 最大日剂量≤120 mg; ≥65 岁、肾损伤或体质量<50 kg, 建议每 6 h 静注或肌注 15 mg, 最大日剂量≤60 mg	0: 符合①或②或③或④; 1: 不符合①或②或③或④
疗程	①酮咯酸氨丁三醇制剂的连续用药时间一般≤5 d	0: 符合①; 1: 不符合①
联合用药	①避免与其他 NSAIDs, 包括选择性 COX-2 抑制剂合用 ②禁与丙磺舒联合应用 ③避免与呋塞米联合应用 ④避免与非去极化肌肉松弛药联合应用 ⑤避免与 ACE 抑制剂联合应用 ⑥避免与抗癫痫药物(苯妥英、卡马西平)、神经系统药物(氟西汀、替沃噻吨、阿普唑仑)联合应用 ⑦辅料中含有乙醇, 避免与头孢菌素类、硝基咪唑类、呋喃唑酮、呋喃妥因、氯霉素、异烟肼等产生双硫仑作用的药物联合应用	0: 符合①和②和③和④和⑤和⑥和⑦; 1: 不符合①或②或③或④或⑤或⑥或⑦
禁忌	①本品过敏的患者 ②禁用于服用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者 ③禁用于冠状动脉搭桥手术围手术期疼痛的治疗 ④禁用于有应用 NSAIDs 后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者 ⑤禁用于有活动性消化道溃疡/出血, 或者既往曾复发溃疡/出血的患者 ⑥禁用于重度心力衰竭患者	0: 符合①和②和③和④和⑤和⑥; 1: 不符合①或②或③或④或⑤或⑥
给药速度	①静注时间≥15 s ②肌注缓慢给药, 并注射于肌内较深部位	0: 符合①或②; 1: 不符合①或②
不良反应	①无不良反应发生 ②发生不良反应停药并作相应处理	0: 符合①或②; 1: 不符合①或②
用药监护	①用药过程中, 应密切观察用药反应, 特别是开始 30 min。发现异常, 立即停药, 采用积极救治措施, 救治患者	0: 符合①; 1: 不符合①

注射液不同的人群,不同的给药方式用量不同。其中肌肉注射用法用量不合理 31 例,占 15.5%;静脉滴注用法用量不合理 59 例,占 29.5%;成人多次给药用法用量不合理 20 例,占 10%;儿科用法用量不合理 1 例,占 0.5% (部分病例中存在 2 种给药不合理,所以不合理病例数多于表 2 中的 109 例)。

表 2 酮咯酸氨丁三醇注射液评价结果

Tab. 2 Evaluation results of ketorolac tromethamine injection

评价指标	符合标准的 病例数/例	不符合标准的 病例数/例	符合标准病例的 百分比/%
适应证	167	33	83.5
用法用量	91	109	45.5
疗程	151	49	75.5
联合用药	111	89	55.5
禁忌	198	2	99.0
给药速度	200	0	100.0
不良反应	200	0	100.0
用药监护	200	0	100.0

2.3 疗程

评价标准要求连续用药时间 ≤ 5 d,抽查的病例中最长连续使用天数为 54 d。具体疗程时间见表 3。

表 3 酮咯酸氨丁三醇注射液疗程情况

Tab. 3 Duration of treatment of ketorolac tromethamine injection

疗程/d	病例数/例	构成比/%
1~5	151	75.5
6~10	26	13.0
11~20	20	10.0
21~30	1	0.5
31~54	2	1.0

2.4 联合用药

药物说明书中注意事项明确提出避免与其他 NSAIDs,包括选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX-2)抑制剂合并用药。本研究中有 74 例合并使用其他 NSAIDs。酮咯酸氨丁三醇注射液辅料为氯化钠、乙醇,应避免与产生双硫仑样作用的药物合用。本研究中有 56 例使用了头孢类药物(52 例)或硝基咪唑类药物(4 例) (部分病例同时存在 NSAIDs 联合用药和酮咯酸氨丁三醇注射液辅料乙醇与头孢类药物或硝基咪唑类药物联合用药,所以不合理病例数大于表 2 中的 89 例)。

2.5 其他

抽查的病例中有 2 例禁忌证用药,均为诊断中包含消化道出血。咨询抽查病例所在科室的护

士,护士表示给药速度操作符合说明书要求。查看病例中病程记录,未见相关不良反应记录,不良反应上报系统未见相应不良反应报告。

3 讨论

3.1 酮咯酸氨丁三醇注射液超适应证用药分析

慢性疼痛是一种严重影响患者生活且难以治愈的症状,通常是指在急性组织损伤后持续 >1 个月或反复发作 >3 个月的疼痛^[7]。酮咯酸氨丁三醇注射液药物说明书适应证明确提出不适用于轻度或慢性疼痛的治疗。本次抽查的病例中,患者均非癌症初治患者,癌性疼痛持续时间 >1 个月,故本研究均列为无适应证用药。另有报道^[8],美国国立综合癌症网络在 2018 年癌痛指南中明确提出在布洛芬或萘普生每日使用剂量达到最大值(分别为 3 200, 1 500 mg)时,如有必要可每 6 h 静脉注射酮咯酸 15~30 mg(连续使用 5 d)。《酮咯酸镇痛专家共识》^[3]中对于酮咯酸缓解癌痛证据级别:高;推荐强度:强。根据说明书及相关专家共识,笔者理解为癌性疼痛初期可根据相应指南使用,对于癌性疼痛持续时间较长,符合慢性疼痛的患者应慎用。可根据专家共识^[4-5]选择其他第一阶梯的 NSAIDs,如布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布。本研究部分病例使用酮咯酸氨丁三醇注射液处理癌性疼痛的爆发痛。查看医嘱,患者使用盐酸羟考酮缓释片,根据 2018 版的《癌症疼痛诊疗规范》^[9]应选择羟考酮即释片处理爆发痛,本次抽查的病例中使用酮咯酸氨丁三醇注射液处理爆发痛均列为不合理病例。

3.2 酮咯酸氨丁三醇注射液用法用量不适宜分析

用法用量不适宜主要表现为:①肌肉注射剂量为 30 mg,低于推荐剂量(60 mg);②静脉滴注剂量为 60 mg,高于说明书推荐剂量(30 mg);③多次给药剂量偏大;④对 ≥ 65 岁、肾损伤或体质量 <50 kg 的患者并未做相应剂量调整;⑤日累积剂量超评价标准中日累积剂量上限。与医师沟通中,医师表示因未仔细阅读说明书而导致用法用量不适宜。应特别注意儿科患者和年龄 >65 岁的患者用药问题。儿科患者仅接受单次给药,缺乏对儿科患者多次给药的研究资料,针对儿科患者使用过程中应注意避免出现多次给药。 ≥ 65 岁老年患者,酮咯酸平均剂量每天 >60 mg 及连续使用 >5 d,胃肠道出血风险增加^[10-11]。酮咯酸氨丁三醇注射液具有相当于阿片水平的镇痛效果,但该药

物存在“封顶效应”，使用剂量超过推荐剂量上线时，没有增加止痛效果的优势^[12]，但药物引起的不良反应将明显增加^[4]，临床应结合药物的 PK/PD 规范使用。

3.3 酮咯酸氨丁三醇使用疗程问题

本研究 24.5% 的病例疗程 > 5 d，超过疗程的病例酮咯酸氨丁三醇注射液使用平均时间为 12.59 d，最长为连续使用 54 d。文献报道^[13]服药时间 > 3 d 为使用 NSAIDs 患者发生不良反应的危险因素。研究表明^[14]在使用 NSAIDs 时缩短给药时间，可以减少不良反应的发生。《酮咯酸镇痛专家共识》^[3]明确提到疗程 ≤ 5 d。本研究中病程记录疼痛未见明显好转，未调整用药。疗效不好的情况可调整为多次给药或更换药物。临床使用酮咯酸氨丁三醇注射液时应根据病情变化，及时调整治疗方案，确保患者用药安全，降低不良反应的发生率。

3.4 酮咯酸氨丁三醇注射液联合用药问题

本研究仅根据药物说明书中提到的药物相互作用制定 DUE 标准，具有一定的局限性。根据 DUE 标准，不合理的联合用药主要如下：① 2 种 NSAIDs 联合应用；不仅不增加疗效，还可能增加不良反应，不主张 NSAIDs 联合使用^[4]。② 辅料中乙醇与头孢菌素、硝基咪唑类抗菌药物联合用药。应避免与头孢菌素类、硝基咪唑类、呋喃唑酮、呋喃妥因、氯霉素、异烟肼等产生双硫仑作用的药物联合应用；本研究中酮咯酸氨丁三醇注射液多为外科术后镇痛，在切口手术预防使用抗菌药物中常预防性使用一二代头孢菌素、甲硝唑、奥硝唑。头孢菌素类^[15]、硝基咪唑类^[16]与乙醇合用发生双硫仑样反应，其中辅料中含有少量乙醇引起双硫仑样反应时有报道^[17-19]。由于局限性，无法准确获取不良反应相关情况，未见双硫仑样反应不良反应上报。笔者分析，面部潮红、头痛、头晕、心悸、胸闷、恶心、呕吐、出汗等双硫仑样症状可能与麻醉术后不良反应重叠，可能存在双硫仑样反应被忽略的情况。临床使用可能引起双硫仑样反应的药物时应避免使用酮咯酸氨丁三醇注射液，可更换为其他镇痛药物，确保患者的用药安全。

3.5 酮咯酸氨丁三醇注射液不合理用药原因分析

本研究用药合理率低，主要问题在用法用量、疗程、联合用药及适应证。医务部、药学部及相

关科室医师进行交流，分析原因主要如下：① 医师未仔细阅读药物说明书，特别是用法用量、相互作用及辅料中含有乙醇；② 医院未开展处方前置审核，未能在处方保存前对处方内容进行审核；③ 医院相关合理用药制度落实情况差；④ 部分医师安全用药意识不足，对合理用药不够重视。针对以上问题，笔者所在医院将加大对医师合理用药培训；加强合理用药意识；开展处方前置审核及合理用药点评，充分发挥临床药师的价值；严格执行相关制度，确保患者用药安全。

本研究表明笔者所在医院酮咯酸氨丁三醇注射液使用不合理问题较多，临床医师在酮咯酸氨丁三醇注射液使用上应以说明书为基础，参考相关指南用药。根据本次评价结果，酮咯酸氨丁三醇注射液辅料中含有乙醇最易被忽略，有文献报道^[18]某些含醇辅料药物本身用药量较少，乙醇使用量有限，吸收进入血液循环后即使全部代谢成乙醛，也应是十分微量的，但与某些药物尤其是头孢类抗菌药物联用仍能产生剧烈的效应，仅以“乙醛蓄积”似乎不足以阐明其全部机制。因此，也有“乙醇过敏”之说^[19]。尽管酮咯酸氨丁三醇注射液辅料中乙醇含量较少，也不能忽略可能会发生的双硫仑样反应。建议在术后镇痛用药过程中应合理地选择镇痛药物，避免双硫仑样反应的发生，确保患者用药的安全性。

REFERENCES

- [1] 马胜男, 胡宝荣. 临床药师参与酮咯酸氨丁三醇致胆汁淤积性肝炎 1 例的治疗[J]. 天津药学, 2017, 29(5): 31-32.
- [2] BUCKLEY M M T, BROGDEN R N. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential [J]. Drugs, 1990, 39(1): 86-109.
- [3] 方向明, 朱涛, 米卫东, 等. 酮咯酸镇痛专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 298-303.
- [4] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识 (2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312-319.
- [5] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心癌痛专家组. 北京市癌症疼痛管理规范(2017 年版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(12): 881-889.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会难治性癌痛学组, 中华医学会疼痛学分会癌痛学组. 癌性爆发痛专家共识(2019 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(6): 267-271.
- [7] ZHANG Q. The application of antidepressants in the treatment of chronic pain related with musculoskeletal system [J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2019, 40(13): 3-5, 8.
- [8] NCCN clinical practice guidelines in oncology-adult cancer pain(2018 Version 1). <https://www.nccn.org>.

- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会(国卫办医函号). 癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.
- [10] HARRIS S I, KUSS M, HUBBARD R C, et al. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2: Specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo [J]. Clin Ther, 2001, 23(9): 1422-1428.
- [11] STROM B L, BERLIN J A, KINMAN J L, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study [J]. JAMA, 1996, 275 (5): 376-382.
- [12] MOTOV S, YASAVOLIAN M, LIKOUREZOS A, et al. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: A randomized controlled trial [J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(2): 177-184.
- [13] LIN Q X. Analysis of risk factors for adverse reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2018, 12(21): 77-78.
- [14] HE L F, CHEN C X. Analysis on clinical usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their adverse drug reactions [J]. Anti Infect Pharm(抗感染药学), 2017, 14(9): 1730-1732.
- [15] SMALL S M, BACHER R S, JOST S A. Disulfiram-like reaction involving ceftriaxone in a pediatric patient [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018, 23(2): 168-171.
- [16] ALONZO M M, LEWIS T V, MILLER J L. Disulfiram-like reaction with metronidazole: An unsuspected culprit [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24(5): 445-449.
- [17] 石艳平, 于克波, 王传海, 等. 头孢哌酮舒巴坦与国产注射用伏立康唑连续用引起双硫仑反应一例[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(14): 2509-2510.
- [18] LI J, SUN X Y, ZHAO S X. Disulfiram-like reaction induced by drugs containing ethanol: literature analysis of 119 cases [J]. China Licensed Pharmacist(中国执业药师), 2016, 13(11): 39-43.
- [19] GU Q. Disulfiram-like reaction induced by antimicrobial drugs or other factors: Literature analysis of 221 cases [J]. Eval Anal Drug-use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2011, 11(8): 744-746.

收稿日期: 2019-08-13

(本文责编: 沈倩)