

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.031

酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的药物相关问题分析

张冠军

(安徽省蚌埠市第三人民医院药学部,安徽 蚌埠 233000)

摘要:目的 规范酮咯酸氨丁三醇注射液的临床应用。方法 收集医院2020年10月至12月收治的使用酮咯酸氨丁三醇注射液住院患者的一般资料,剔除住院时间不超过3 d、自动出院、转院和死亡的患者,采用Granada-Ⅱ分类法,结合药品说明书和相关指南,统计酮咯酸氨丁三醇注射液在临床应用中存在的药物相关问题(DRP),并分析其应用的必要性、安全性、有效性。结果 共纳入261例患者,发生DRP 223例(85.44%)。急诊外科、胸外科、骨科、泌尿外科共发生DRP 381例次,其中必要性问题DRP 238例次(9.97%),安全性问题DRP 511例次(29.13%)、DRP 6232例次(60.89%);主要表现为适应证不适宜、药物相互作用、超推荐剂量用药、重复用药、疗程过长。结论 酮咯酸氨丁三醇注射液的临床应用主要存在必要性和安全性问题。医院应针对性制订干预措施,应加强其在临床应用的规范化管理,实时监测和干预临床用药,减少和避免DRP的发生,促进安全、合理用药。

关键词:酮咯酸氨丁三醇;药物相关问题;Granada-Ⅱ分类法;有效性;安全性

中图分类号:R969.3;R971+.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)07-0121-04

Drug-Related Problem in Clinical Application of Ketorolac Tromethamine Injection

ZHANG Guanjin

(Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui, China 233000)

Abstract: Objective To standardize the clinical application of Ketorolac Tromethamine Injection. **Methods** The general data of inpatients treated with Ketorolac Tromethamine Injection admitted to the hospital from October to December 2020 was collected. The cases with hospitalization time of no more than three days, automatic discharge, transfer and death were all excluded. Through Spanish Granada-Ⅱ Classification and combined with drug instructions and relevant guidelines, the drug-related problem (DRP) of Ketorolac Tromethamine Injection in clinical application was counted, and the necessity, safety and effectiveness of its application were analyzed. **Results** A total of 261 patients were included, of which 223 (85.44%) had DRP. A total of 381 case-times of DRP occurred in emergency surgery, thoracic surgery, orthopedics and urology surgery, including 38 case-times (9.97%) of necessity problem DRP2, 111 case-times (29.13%) of safety problem DRP5 and 232 case-times (60.89%) of safety problem DRP6, mainly manifested in inappropriate indications, drug interaction, over recommended dosage, repeated medication and long course of treatment. **Conclusion** There are mainly necessity and safety problems in the clinical application of Ketorolac Tromethamine Injection. The hospital should formulate targeted intervention measures, strengthen its standardized management in clinical application, monitor and intervene in clinical medication in real-time, reduce and avoid the occurrence of DRP, and promote safe and rational medication.

Key words: ketorolac tromethamine; drug-related problem; Spanish Granada-Ⅱ Classification; effectiveness; safety

酮咯酸氨丁三醇是首个可供静脉注射使用的非甾体抗炎药(NSAIDs),通过抑制环氧合酶的活性而影响花生四烯酸的代谢,减少前列腺素的合成,从而抑制发热、疼痛和炎症反应^[1]。相较于阿片类药物,酮咯酸氨丁三醇镇痛活性强、起效快、无成瘾性、作用持续时间长、无呼吸抑制作用,临床用于术后镇痛^[2]。药物相关问题(DRP)是指与药物治疗相关或可能相关的不良事件,可能或已对预期治疗结果造成干扰^[3]。Granada-Ⅱ分类法是将药物使用过程中潜在的或明确存在的DRP归类为必要性、有效性、安全性三大类,更系统地发现药物治疗过程中可能存在的问题^[4]。本研究中基于Granada-Ⅱ分类法探讨了酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的DRP,以促进临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统收集我院2020年10月至12月收治的使用酮咯酸氨丁三醇注射液(山东华鲁有限公司,国药准字H20052634,规格为每支1 mL:30 mg)的住院患者的一般资料,包括性别、年龄、适应证、收治科室、用药方案、联合用药、药品不良反应,剔除住院时间不超过3 d、自动出院、转院和死亡的患者。

1.2 方法

采用Granada-Ⅱ分类法,结合酮咯酸氨丁三醇注射液的药品说明书及《酮咯酸镇痛专家共识》^[2]《成人手术后疼痛处理专家共识》^[5]《普通外科围手术期疼痛管理上海专家共识(2020版)》^[6]《中国胸外科围手术期疼

痛管理专家共识(2018版)》^[7]《急性闭合性软组织损伤诊疗与疼痛管理专家共识》^[8],制订酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的DRP分类标准(见表1)。据此分析和评价用药必要性、有效性、安全性问题。

表1 酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的DRP分类标准
Tab.1 Classification standards of DRP in clinical application of Ketorolac Tromethamine Injection

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;适应证不适宜
有效性	DRP3 药物非定量的无效	药物使用错误
	DRP4 药物定量的无效	剂量过低;使用次数过少;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;禁忌证用药;ADR,溶剂选择不适宜;配伍禁忌;药物相互作用;给药途径不适宜
	DRP6 药物定量的安全性	重复用药;超推荐剂量用药;疗程过长

2 结果

2.1 患者一般情况

共纳入患者 261 例,其中男 170 例(65.13%),女 91 例(34.87%);14~16 岁 4 例(1.53%),17~64 岁 203 例(77.78%),65~86 岁 54 例(20.69%),平均(50.24±35.76)岁;急诊外科 163 例(62.45%),胸外科 51 例(19.54%),骨科 40 例(15.33%),泌尿外科 7 例(2.68%)。

2.2 发生 DRP 的科室分布

发生 DRP 患者 223 例(85.44%),其中泌尿外科 6 例,骨科 33 例,胸外科 47 例,急诊外科 137 例,共发生 DRP 381 例次。详见表 2。

表2 酮咯酸氨丁三醇注射液发生DRP的科室分布
[例(%),n=381]

科室	DRP2	DRP5	DRP6	合计
泌尿外科	0(0)	6(1.57)	0(0)	6(1.57)
骨科	2(0.52)	16(4.20)	37(9.71)	55(14.44)
胸外科	7(1.84)	32(8.40)	49(12.86)	88(23.10)
急诊外科	29(7.61)	57(14.96)	146(38.32)	232(60.89)

2.3 DRP 的具体问题

DRP 主要为安全性及必要性问题,包括 DRP6 232 例次(60.89%),DRP5 111 例次(29.13%),DRP2 38 例次(9.97%);DRP6 主要表现为超推荐剂量用药、重复用药、疗程过长,DRP5 主要表现为禁忌证用药、药物相互作用,DRP2 主要表现为适应证不适宜。详见表 3。

3 讨论

3.1 必要性

本院患者 DRP 必要性问题主要为 DRP2,表现为适

表3 酮咯酸氨丁三醇注射液 DRP 的具体问题
Tab.3 Specific problems of DRP in Ketorolac Tromethamine Injection

分类	主要表现	具体问题(例次)
DRP2 适应证不适宜	疼痛数字量表(NRS)评分不超过3分的非手术病例(38)	
DRP5 禁忌证用药	胃穿孔手术史(1);血小板减少症(1)	
药物相互作用	联用以下药物:袪利尿剂(1);血管紧张素转换酶抑制剂(4);头孢菌素类(90);头孢菌素类+袪利尿剂(10);头孢菌素类+硝咪唑类(3);头孢菌素类+硝咪唑类+袪利尿剂(1)	
DRP6 超推荐剂量用药	14~16 岁,静脉注射单次给药剂量超过 15 mg(3),静脉注射多次给药(1);17~64 岁,静脉注射单次给药剂量超过 30 mg(38),多次给药每次剂量超过 30 mg(1);65~86 岁且肾损伤或体质量低于 50 kg,静脉注射单次给药剂量超过 15 mg(25)、多次给药每次剂量超过 15 mg(9),肌肉注射单次给药剂量超过 30 mg(3)、肌肉注射多次给药每次剂量超过 15 mg(1)	
重复用药	布洛芬(16);赖氨匹林(19);塞来昔布(9);双氯芬酸钠(8)	
疗程过长	6~10 d(86);11~17 d(13)	

应证不适宜,急诊外科 29 例次(76.32%),包括闭合性骨折、急诊外伤伴轻度疼痛。酮咯酸氨丁三醇可用于骨折、胆绞痛、肾绞痛等急性中、重度疼痛且无需手术患者的治疗,不适用轻度或慢性疼痛的治疗。对于本院闭合性骨折及急诊外伤伴轻度疼痛的非手术患者,为了快速止痛、散瘀消肿、减少炎性介质的释放和转运、改善微循环,可推荐使用 NSAIDs(如氟比洛芬凝胶贴膏)或对乙酰氨基酚^[8];或推荐双氯芬酸钠、布洛芬等^[9]。

3.2 安全性

3.2.1 禁忌证用药

发生 DRP 2 例次(0.52%),表现为有胃穿孔手术史和血小板减少症患者临床应用酮咯酸氨丁三醇注射液,各 1 例次。酮咯酸氨丁三醇为非选择性环氧合酶抑制剂,可抑制血小板的功能,诱发胃肠道损伤等 ADR^[10],用于老年患者此问题尤为突出^[11]。既往有胃肠道损伤的患者使用 NSAIDs,其胃肠道反应的发生率增加了 2.50%~5.00%^[12]。故建议应用酮咯酸氨丁三醇前,临床医师应询问患者有无消化道病史及近期是否服用抑制血小板药物,尽量避免高危患者临床静脉使用酮咯酸氨丁三醇。

3.2.2 药物相互作用

发生 DRP 109 例次(28.61%)。酮咯酸氨丁三醇注射液联用头孢呋辛、头孢哌酮舒巴坦等头孢菌素类及硝咪唑类抗菌药物发生 DRP 104 例次(27.30%),主要为手术患者。酮咯酸氨丁三醇具有术后镇痛作用,I 类、II 类切口手术预防切口感染常选择第 1 代、第 2 代头孢菌素和 / 或硝咪唑类抗菌药物预防切口感染,酮咯酸氨丁三醇含有微量乙醇,与头孢菌素、硝咪唑类抗菌药物联用,可能发生药源性双硫仑样反应^[13]。药源性双硫仑

样反应具有滞后性,临床表现为颜面潮红、心悸、胸闷、恶心、呕吐、头痛、头晕、呼吸困难、视物模糊、出汗等,与麻醉后的ADR症状相似^[14]。故临床实际发生的药源性双硫仑样反应可能被忽视,本研究中虽未收集到双硫仑样反应的ADR报告,但仍需告知医师临床使用头孢菌素类及硝咪唑类抗菌药物时应避免联用酮咯酸氨丁三醇注射液,以减少ADR发生。

酮咯酸氨丁三醇注射液联用贝那普利、卡托普利血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)发生DRP 4例次(1.05%),联合托拉塞米、呋塞米袪利尿剂药物发生DRP 12例次(3.15%)。一项纳入78 379例患者的对照研究显示,NSAIDs联合ACEI或(和)袪利尿剂与单用比较,发生肾功能损伤的风险明显增加($P < 0.05$)^[15]。NSAIDs可抑制前列腺素 E_2 的合成及其介导的入球小动脉的扩张,改变肾血流动力学,增加缺血性急性肾小管坏死及其他肾毒性药物相关性肾小管损伤的风险^[16]。ACEI通过拮抗血管紧张素(Ang) II受体导致肾脏灌注和肾小球滤过率均降低^[17]。袪利尿剂能降低肾脏有效循环血流量,导致肾血流灌注不足和肾小球滤过率下降^[18]。ACEI与袪利尿剂经肾脏排泄,均影响前列腺素 E_2 的代谢,与酮咯酸氨丁三醇联用可增加肾功能损伤的风险。故临床若必须使用上述药物,应密切监测患者的肾功能指标和可能出现的ADR。

3.2.3 超推荐剂量、重复用药

给药方式或年龄不同,酮咯酸氨丁三醇注射液的推荐剂量均不同^[2,6]。超推荐剂量用药发生DRP 81例次(21.26%),包括单次给药用量不适宜DRP 69例次(18.11%),多次给药用量不适宜DRP 12例次(3.15%)。14~16岁患者用量不适宜发生DRP 4例次(1.05%),具体表现为静脉注射单次给药剂量30 mg,高于推荐最大单次剂量15 mg及静脉注射多次给药。17~64岁患者用量不适宜39例次(10.24%),具体表现为静脉注射给药剂量60 mg,高于推荐最大单次剂量30 mg。65~86岁患者用量不适宜38例次(9.97%),其中静脉注射用量不适宜34例次,具体表现为给药剂量30~60 mg,高于推荐最大单次剂量15 mg;肌肉注射用量不适宜DRPs 4例次,具体表现为单次给药剂量60 mg,高于推荐最大单次剂量30 mg;多次给药,每次30 mg,高于推荐最大单次剂量15 mg。NSAIDs的镇痛作用具有“封顶”效应,不会随药物剂量的增加而增加,且药物血浆蛋白结合率高,随着剂量的累积,ADR发生率也会增加,不建议成人超日最大剂量使用^[5,19]。老年患者基础代谢率低,易造成药物蓄积,宜低剂量慎重给药;儿童患者应严格遵循药品说明书推荐剂量用药,并避免多次用药。NSAIDs重复用药发生DRP 52例次(13.65%),不仅不会提高镇痛效

果,还会增加胃肠道出血的风险^[20],故不建议重复使用NSAIDs。

3.2.4 超疗程用药

疗程过长用药发生DRP 99例次(25.98%),其中最长疗程达17 d,酮咯酸氨丁三醇注射液连续给药一般不超过5 d^[2,6]。对于65岁以上的老年患者,平均日剂量超过60 mg,疗程超过5 d,胃肠道出血风险明显增加($P < 0.05$)^[21],建议临床医师对术后疼痛进行动态评估,坚持个体化原则,及时调整镇痛方案。对于围术期镇痛,建议采用多模式镇痛管理和预防性镇痛^[5-6],尽可能低剂量、短疗程使用NSAIDs^[2,6],最大程度地减少术后疼痛,降低ADR发生率。

3.3 结语

本院酮咯酸氨丁三醇注射液临床DRP主要涉及必要性、安全性问题,主要表现为适应证不适宜、药物相互作用、重复用药、超推荐剂量用药、疗程过长,急诊外科的DRP较突出。医院应制订针对性干预措施,加强其在临床应用中的规范化管理,实时监测和干预临床用药,减少和避免DRP的发生,促进临床安全、合理用药。

参考文献

- [1] MIN L. Progress in Pharmacological Action and Clinical Application of Ketorolac Tromethamine[J]. Medical Diagnosis, 2020, 10(3): 182 - 187.
- [2] 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.
- [3] STRAND LM, MORLEY PC, CIPOLLE RJ, et al. Drug - related problems: Their structure and function[J]. DICP, 1990, 24(11): 1093 - 1097.
- [4] CORREIA JPR, COSTA ACD, ROCHA EA, et al. Pharmacotherapeutic follow - up of patients with chagas disease using benznidazole: Drug - related problems and pharmaceutical interventions[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(3): 334 - 340.
- [5] 徐建国. 成人手术后疼痛处理专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(9): 911 - 917.
- [6] 顾卫东,赵 璇,何振州. 普通外科围手术期疼痛管理上海专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1): 31 - 37.
- [7] 朱云柯,林 琳,廖 虎,等. 中国胸外科围手术期疼痛管理专家共识(2018版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(11): 921 - 928.
- [8] 国家创伤医学中心,中华医学会疼痛学分会,中国医师协会创伤外科医师分会,等. 急性闭合性软组织损伤诊疗与疼痛管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(21): 1553 - 1559.
- [9] HACHIMI - IDRIS S, DODIAS V, HAUTZ WE, et al. Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines - part 2: Management and recommendations[J]. Internal and Emergency Medicine, 2020, 15(7): 1141 - 1155.
- [10] RUSSO R, CARO CD, AVALONE B, et al. Ketogal: A derivative