

亳州市人民医院依达拉奉右莰醇注射用浓溶液临床应用合理性评价

张清¹, 赵欢欢¹, 赵凯博¹, 丁臻^{2*}

1. 亳州市人民医院 药学部, 安徽 亳州 236800

2. 安徽省儿童医院 药学部, 安徽 合肥 230022

摘要: **目的** 了解亳州市人民医院使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的情况, 为规范临床合理应用提供依据。**方法** 回顾性随机抽取 2022 年 9 月—2023 年 2 月在亳州市人民医院使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 150 份患者病历, 从适应证、用法用量、使用疗程、禁忌证等方面进行合理性评价。**结果** 150 份病历中, 用药不合理病历共计 70 份 (46.67%), 其中超适应证用药 30 份 (20.00%)、超医保支付限制适应证用药 33 例 (22.00%)、给药剂量不适宜 31 份 (20.67%)、给药频次不适宜 4 份 (2.67%)、超疗程用药 3 份 (2.00%)、用药时机不适宜 3 份 (2.00%)、溶媒剂量不适宜 9 份 (6.00%) 和超禁忌症用药 1 份 (0.67%)。**结论** 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液在临床使用存在超适应证用药、剂量不适宜、超疗程用药等不合理问题, 应引起临床药师和医生高度重视, 促进合理用药。

关键词: 依达拉奉右莰醇; 急性脑梗死; 合理用药; 超医保支付; 适应证

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)07 - 1762 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.037

Rationality of clinical application of Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection in Bozhou People's Hospital

ZHANG Qing¹, ZHAO Huan-huan¹, ZHAO Kai-bo¹, DING Zhen²

1. Department of Pharmacy, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

2. Department of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230022, China

Abstract: Objective To investigate the use of Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection in Bozhou People's Hospital, and to provide basis for clinical rational application. **Methods** The medical records of 150 patients who used Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection in the Bozhou People's Hospital from September 2022 to February 2023 were randomly selected retrospectively, and the rationality was evaluated from the indications, dosage, course of treatment, contraindications. **Results** Among the 150 medical records, 70 cases (46.67%) were unreasonable. Among them, there were 30 cases (20.00%) of off-label drug use, 33 cases (22.00%) of drugs used for indications beyond the payment limit of medical insurance, 31 cases (20.67%) of inappropriate dose, 4 cases (2.67%) of inappropriate frequency of drug administration, 3 cases (2.00%) of excessive drug use, 3 (2.00%) cases of inappropriate timing of drug use, 9 cases (6.00%) of inappropriate solvent dose, and 1 case (0.67%) was super-contraindications. **Conclusion** There are unreasonable problems in the clinical use of Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection, such as over-indication, inappropriate dose, over-treatment and so on. Clinical pharmacists and doctors should pay high attention to it and promote rational use of drugs.

Key words: Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection; acute cerebral infarction; rational drug use; indications beyond the payment limit of medical insurance; indication

脑卒中是具有高发病率、高致残率、高死亡率及高复发率的“四高”疾病, 严重危害中老年人的健康与生命, 近年来脑卒中发病呈年轻化趋势^[1-2]。

其中急性脑梗死更是成为我国居民致死、致残的主要疾病^[3]。随着神经保护药物依达拉奉注射液被列入国家重点监控合理用药药品目录, 以及医保支付

收稿日期: 2023-03-17

作者简介: 张清, 男, 主管药师, 主要从事临床药学。E-mail: 19956788563@163.com

*通信作者: 丁臻, 男, 副主任药师, 主要从事药事管理。E-mail: 253990589@qq.com

限制适应证等影响,新型神经保护剂依达拉奉右莰醇注射用浓溶液进入患者视野,成为急性脑梗死患者的首选药物^[4]。

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液是我国自主研发的 1 类新药,用于改善急性脑梗死所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍,于 2020 年 7 月上市,2021 年 3 月 1 号进入国家谈判药目录。依达拉奉右莰醇注射用浓溶液是复合制剂,由活性成分依达拉奉和右莰醇以 4:1 比例组成^[5-6]。依达拉奉是一种自由基清除剂和抗氧化剂,能够清除自由基,抑制脂质的过氧化,改善急性脑梗死的功能结局^[7-9];右莰醇是一种双环单萜类化合物,具有抗炎作用,能抑制脑缺血再灌注导致的炎症因子的表达,进而可减少细胞死亡^[10-11]。两组分可协同增效,成为多靶点的新型神经保护剂^[12-13]。临床试验研究表明在急性脑梗死发病 48 h 内,依达拉奉右莰醇治疗比单独使用依达拉奉具有显著的疗效优势,明显改善神经功能^[14-15]。

亳州市人民医院于 2022 年 9 月引进依达拉奉右莰醇注射用浓溶液,每月临床用量急增,本院神经内科 3 个病区是主要使用科室,神经内科同时也是亳州市重点学科,其他使用依达拉奉右莰醇的科室还有神经外科、中医科、急诊医学科等。为了解依达拉奉右莰醇注射用浓溶液是否合理地使用,现对亳州市人民医院依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的使用情况进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS)系统,统计 2022 年 9 月—2023 年 2 月在亳州市人民医院住院期间使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液病历 150 份。采用回顾性研究分析方法,对每份病历患者的住院号、姓名、年龄、住院科室、疾病诊断、适应证、用法用量、疗程等资料进行收集分析。

1.2 评价标准

以依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(先声药业有限公司,规格 5 mL:依达拉奉 10 mg 与右莰醇 2.5 mg)说明书^[6]为基础,结合《中国脑卒中防治指导规范(2021 年版)》^[1]和《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022》^[6],制定合理性评价标准,主要包括医保支付限制适应证、适应证、用药时机、溶媒、用法用量、疗程及禁忌证 7 个指标,见表 1。

表 1 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液合理性评价标准

Table 1 Reasonable evaluation criteria of Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection

评价内容	合理标准
适应证	用于改善急性脑梗死所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍
医保支付限制适应证	限新发的急性脑梗死患者在发病 48 h 内开始使用,支付不超过 14 d
用法用量	15 mL,静脉滴注,2 次/d 或每 12 小时 1 次
疗程	14 d
用药时机	发病 48 h 内
溶媒	100 mL 0.9% 氯化钠注射液
禁忌证	重度肾功能衰竭;对本品过敏

2 结果

2.1 患者一般情况

150 例患者中,男性 91 例(60.67%),女性 59 例(39.33%);年龄 27~90 岁,平均(59.50±17.50)岁,80 岁以上患者 25 人(16.67%),见表 2。用药疗程 1~16 d,平均(6.73±3.74) d;集中分布在神经内科,其中神经内科一病区 57 份(38.00%)、神经内科二病区 25 份(16.67%)、神经内科三病区 30 份(20.00%);其余依次分布在中医科 13 份、神经外科 10 份、急诊抢救室 9 份、急诊医学科 3 份、感染疾病科 2 份和消化内科 1 份。

表 2 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的使用情况

Table 2 Use of Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection in different age groups

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
27~45	6	0	6	4.00
46~65	35	14	49	32.67
66~79	39	31	70	46.66
≥80	11	14	25	16.67
合计	91	59	150	100.00

2.2 适应证和医保支付限制适应证

在 150 例使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液患者中,主要是用于急性脑梗死的治疗,占 80.00%,符合说明书适应证;其余用于脑梗死恢复期或后遗症期(29 例)、短暂性脑缺血发作(1 例),共计 30 例,视为超适应证用药。30 例超适应证用药患者分布在神经内科一病区(10 例)、神经内科二病区(9 例)、

神经内科三病区（6 例）、中医科（4 例）和消化内科（1 例）。

医保支付限新发的急性脑梗死患者在发作 48 h 内开始使用，支付不超过 14 d。30 例超适应证用药也同时超医保支付限制适应证；另有 3 例患者虽然诊断急性脑梗死，但未在发病 48 h 内使用，因此共有 33 例患者不符合医保支付限制适应证要求。

2.3 用法用量和疗程

150 例使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液患者中，有 31 例患者存在单次给药剂量不适宜，其中 25 例是 10 mL，2 次/d，其余 6 例是 5 mL，2 次/d 给药，共有 25 例为神经内科二病区患者。4 例存在给药频次不适宜，均为 15 mL，1 次/d 给药，均为神经内科一病区患者。符合 14 d 治疗疗程的仅有 3 例，超过 14 d 疗程的有 3 例，其中 2 例疗程是 15 d，1 例是 16 d。其余 144 例疗程 < 14 d。

2.4 用药时机和溶媒剂量

3 份病历存在给药时机不适宜，诊断是急性脑梗死，但是在发病 48 h 后才开始使用，不符合说明书要求在 48 h 内用药，同时也不符合医保限制适应证要求。

150 份病历中有 9 份病历溶媒剂量存在不合理，使用的是 250 mL 0.9% 氯化钠注射液，与说明书要求的 100 mL 0.9% 氯化钠注射液不符。存在溶媒剂量不适宜的科室主要是急诊抢救室（7 份）和神经外科（2 份）。

2.5 禁忌证和特殊人群

1 份病历患者诊断急性脑梗死合并尿毒症，肾脏透析状态，属于超禁忌症用药。6 例患者诊断合并肾功能不全，1 例患者诊断合并肝功能不全，25 例患者年龄在 80 岁以上（16.67%），未有儿童、孕妇及哺乳期妇女用药。

此次点评发现本院使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液存在不合理现象，150 份病历中有 70 份存在不合理，不合理率高达 46.67%，主要不合理问题是超适应证用药和单次给药剂量不适宜，见表 3。

3 讨论

3.1 超适应证用药

脑梗死分为 3 个阶段：急性期、恢复期及后遗症期。急性期一般是指发病后 2 周内；恢复期是指发病后 2 周~6 个月，此期病情逐渐趋于稳定；后遗症期是指发病后 6 个月以上，此期病情康复速度较为缓慢。急性脑梗死的诊断标准：（1）急性起病；

表 3 不合理结果汇总

Table 3 Summary of unreasonable results

不合理类别	n/例	构成比/%
超适应证用药	30	20.00
超医保支付限制适应证用药	33	22.00
给药剂量不适宜	31	20.67
给药频次不适宜	4	2.67
超疗程用药	3	2.00
用药时机不适宜	3	2.00
溶媒剂量不适宜	9	6.00
禁忌证用药	1	0.67

（2）局灶神经功能缺损（一侧面部或肢体无力或麻木，语言障碍等），少数为全面神经功能缺损；（3）影像学出现责任病灶或症状/体征持续 24 h 以上；（4）排除非血管性病因；（5）脑 CT/MRI 排除脑出血。短暂性脑缺血发作定义是脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、未发生急性脑梗死的短暂性神经功能障碍^[1,17]。

本次点评共有 29 例患者诊断非急性脑梗死，即是脑梗死恢复期或后遗症期，未再进行详细分类。1 例患者诊断短暂性脑缺血发作，总体来说，本院依达拉奉右莰醇注射用浓溶液主要是用于急性脑梗死的治疗（120 例，80.00%）。临床试验证据显示，依达拉奉右莰醇注射用浓溶液通过去除自由基、抗炎以及保护血脑屏障等机制，显著降低急性脑梗死引起的脑神经损伤^[15]。脑梗死恢复期和后遗症期属于平稳期，依达拉奉右莰醇注射用浓溶液用于恢复期和后遗症期缺少临床试验证据，属于超说明书用药。医保支付限制限新发的急性脑缺血患者在发作 48 h 内开始使用，支付不超过 14 d。超医保支付限制用药，若选择自费，将会加大患者经济负担；若选择医保支付，医疗机构将承担医保违规支付风险，按照相关规定进行处罚。建议医院设立医保超限用药小组，负责医保超限用药预防、宣传、检查。制定医保限制支付信息系统提示，通过全过程控制，提供科学的干预、监督和分析。

3.2 用法用量和疗程不适宜

150 例使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的患者中，单次给药剂量最大剂量是 15 mL：37.5 mg（规格：5 mL：依达拉奉 10 mg 与右莰醇 2.5 mg），最小剂量是 5 mL：12.5 mg。31 例患者存在单次给药剂量偏小（10 mL，2 次/d 或 5 mL，2 次/d）；4 例患者存在给药频次过少（15 mL，1 次/d），与该药说明书要求的用法用量不符。1 项多中心、随机、

双盲 II 期临床试验结果显示, 中剂量组 (15 mL : 37.5 mg, 每 12 小时 1 次) 的主要疗效转归率是优于低剂量组 (5 mL : 12.5 mg, 每 12 小时 1 次) 和高剂量组 (25 mL : 62.5 mg, 每 12 小时 1 次), 同时依达拉奉右莰醇注射液不良反应呈剂量相关性关系, 中剂量 15 mL : 37.5 mg 是最佳给药剂量^[14]。仅有 3 例符合说明书规定的 14 d 疗程 (2.00%); 3 例患者用药疗程超过说明书规定的 14 d, 属于不合理用药; 144 例患者的用药疗程不足 14 d (96.00%), 通过仔细查阅病历记录, 疗程不足的原因主要有 2 个方面, 即住院时间不足 14 d 和患者或家属拒绝用药, 因此此次点评疗程不足 14 d 的病历, 视为合理。

3.3 用药时机和溶媒剂量

依达拉奉右莰醇注射液说明书和医保支付限制均要求在发病 48 h 内用药, 急性脑梗死发病时间是指症状开始时间, 若是睡眠中发病, 以最后表现正常时间为发病时间^[18]。在急性脑梗死早期大脑中存在缺血半暗带, 部分神经元的损伤是可逆的, 尽早治疗可以挽救梗死部位周围因缺血导致功能异常、但尚未死亡的神经细胞, 使其恢复正常并促进神经功能恢复^[19]。有 3 例患者确诊急性脑梗死但在发病 48 h 后用药, 错过最佳治疗时机, 建议在 48 h 内给药。

150 份病历使用的溶媒都是 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注, 但有 9 份病历存在溶媒剂量使用偏大, 说明书规定使用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液, 该 9 份病历使用的是 250 mL 0.9% 氯化钠注射液。溶媒剂量偏大发生在急诊抢救室和神经外科, 通过查阅《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[17], 对低血容量患者可静脉输注 0.9% 氯化钠注射液, 可解决因心输出量减少引起的心脏问题, 因此猜测医生使用大剂量的 0.9% 氯化钠注射液原因是方便补液。

3.4 超禁忌证用药和特殊人群用药

该药的禁忌证为重度肾功能衰竭的患者和对本品过敏患者。1 例 86 岁高龄患者患有尿毒症, 目前是透析状态, 使用 7 d 的依达拉奉右莰醇注射液, 属于超禁忌证用药, 对于禁忌症患者医生应坚决杜绝使用。本品成分之一依达拉奉已报道多例加重急性肾功能不全或肾功能衰竭而致死的病例, 尤其是高龄患者^[20-21]。

150 份病历中有 25 位年龄在 80 岁以上的患者, 占比高达 16.67%。药品说明书明确指出高龄, 特别

是 80 岁以上老年应当慎用, 老年人器官功能衰退, 药物不容易代谢, 易引起不良反应, 如果必须使用, 应密切监测患者情况^[21]。6 例患者诊断肾功能不全, 查看患者肾功能指标, 属于轻中度肾功能损害; 1 例诊断肝功能不全。依达拉奉右莰醇在临床试验阶段出现严重肝肾损害不良反应^[14], 因此在给药过程中应进行肝肾功能监测, 同时在给药结束后继续密切观察, 若出现不良反应, 应立即停药, 及时处理。

4 结论

亳州市人民医院使用依达拉奉右莰醇注射液浓溶液存在超适应证、用法用量、给药时机、溶媒剂量、超禁忌证等不合理用药现象, 针对这些不合理用药现象, 临床药师应公示不合理用药情况; 追踪点评, 及时与临床医生沟通和反馈; 将常见的不合理问题嵌入医院信息系统, 实现处方前置审核和用药警示; 对特殊患者进行长期的用药监护, 保障患者用药安全。医生应严格掌握药品适应症, 用法用量遵循说明书, 强化用药过程中不良反应的监护。希望药师与医师携手合作, 为临床合理用药保驾护航。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 董欢欢, 吕东蔚. 老年缺血性脑卒中慢病管理指南 [J]. 中西医结合研究, 2022, 14(6): 382-392.
- [2] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [3] Johnson C O, Nguyen M, Roth G A, et al. Supplementary material-global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [4] 段宝京, 方灵芝, 关丽叶, 等. 治疗急性缺血性卒中新药: 依达拉奉右莰醇 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 588-593.
- [5] 梁新, 王亚丽. 依达拉奉右莰醇神经保护作用机制及临床应用进展 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(2): 249-252.
- [6] 南京先声药业有限公司. 依达拉奉右莰醇药品说明书 [EB/OL]. (2023-03-17) <http://www.simcere.com/pro/pro.aspx#pro2>.
- [7] Lew n A, Matz P, Chan P H. Free radical pathways in CNS injury [J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(10): 871-890.
- [8] Heo J H, Han S W, Lee S K. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(1): 51-70.

- [9] Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone: From bench to bedside [J]. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26(2): 101-114.
- [10] 马青, 马蕊, 靳保龙, 等. 天然冰片资源研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 57-61.
- [11] Liu R, Zhang L, Lan X, *et al*. Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: Involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor kappaB signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2011, 176: 408-419.
- [12] Wu H Y, Tang Y, Gao L Y, *et al*. The synergetic effect of edaravone and borneol in the rat model of ischemic stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 522-531.
- [13] Goenka L, Uppugunduri Satyanarayana C R, S S K, *et al*. Neuroprotective agents in acute ischemic stroke-a reality check [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2539-2547.
- [14] Xu J, Wang Y, Wang A, *et al*. Safety and efficacy of Edaravone dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: A phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3): 109-114.
- [15] Xu J, Wang A, Meng X, *et al*. Edaravone dexborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: A Phase III, randomized, double-blind, comparative trial [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772-780.
- [16] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110.
- [17] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [18] Edward C, Jauch, Jeffrey L, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [19] 党超, 卢洁, 宋海庆, 等. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(6): 324-335.
- [20] 王喆. 依达拉奉临床应用获益及其风险评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(5): 378-379.
- [21] 刘琛, 褚燕琦, 闫素英, 等. 93例依达拉奉注射液药品不良反应报告分析 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(3): 174-178.

[责任编辑 高源]