

2017—2018年某院843例氟比洛芬酯的使用合理性分析

刘国力^{1,2}, 李旭^{1,2}, 韩吉^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院 第一临床药学教研室, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 调查2017—2018年中国医科大学附属第一医院氟比洛芬酯的应用情况并对用药合理性进行评价。**方法** 利用中国医科大学附属第一医院的电子病例管理系统, 调取2017年1~6月、2018年1~6月应用氟比洛芬酯注射液的全部住院病例, 统计药品使用数量及科室排名, 并对抽样调查的843例病例从适应症适宜性、药品遴选适宜性、用法用量适宜性、疗程适宜性及联合用药与相互作用适宜性几个方面进行合理性评价。**结果** 2018年氟比洛芬酯的消耗数量较2017年同期下降17%; 843例病例中不合理率为61.0%, 其中药品遴选不适宜占32.3%, 用法用量不适宜占17.1%, 用药疗程不适宜占53.0%, 联合用药或相互作用不适宜占1.9%。**结论** 中国医科大学附属第一医院氟比洛芬酯的临床应用广泛, 不合理现象较为严重, 应加强管理, 提高临床合理用药意识。

关键词: 氟比洛芬酯; 药品遴选; 用法用量; 用药疗程; 联合用药; 相互作用; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)08-1699-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.043

Analysis on reasonable use of 843 cases of flurbiprofen axetil in a Hospital from 2017 to 2018

LIU Guo-li^{1,2}, LI Xu^{1,2}, HAN Ji^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. The First Clinical Pharmacy Teaching and Research Office, College of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract: Objective To investigate the application of flurbiprofen axetil in the First Hospital of China Medical University from 2017 to 2018, and to evaluate the rationality of the medication use. **Methods** By using the electronic case management system of the First Hospital of China Medical University, all the inpatients who used Flurbiprofen Axetil Injection in January to June 2017 and January to June 2018 were selected, and the number of drugs used and the ranking of departments were counted. The 843 cases in the sampling survey were further studied from the aspects of suitability for indications, suitability for drug selection, suitability for usage and dosage, suitability for treatment course, and suitability for combination and interaction. **Results** The consumption of flurbiprofen axetil in 2018 decreased by 17% compared with the same period in 2017. In 843 cases, the unreasonable rate was 61.0%, in which 32.3% were unsuitable for drug selection, 17.1% were unsuitable for usage and dosage, 53.0% were unsuitable for treatment course, and 1.9% were unsuitable for combination or interaction. **Conclusion** Flurbiprofen axetil is widely used in clinic in the First Hospital of China Medical University, and its unreasonable phenomenon is serious. Medical institutions should strengthen the management and improve the consciousness of rational use of drugs in clinical practice.

Key words: flurbiprofen axetil; drug selection; usage and dosage; treatment course; drug combination; drug interaction; rational drug use

氟比洛芬酯是新1代非甾体抗炎类镇痛药, 主要通过非选择性抑制环氧合酶, 阻断前列腺素的生物合成发挥作用, 目前国内上市的剂型包括注射液、

缓释片及巴布膏等。其中氟比洛芬酯注射液为脂微球制剂, 被广泛用于门诊手术、围术期的超前镇痛和术后疼痛、癌痛及各类急慢性疼痛的治疗^[1]。虽

收稿日期: 2020-03-25

作者简介: 刘国力, 药师, 研究方向为医院药学。Email: liuguolicmu@163.com

*通信作者 韩吉, 主管药师, 研究方向为医院药学和临床药学。Email: wshanji@126.com

然脂微球制剂具有一定的靶向性,能够提高药物疗效、降低不良反应的发生率,但随着该药在临床的大量应用,相关不良反应报道亦日益增多,如肝损伤、严重呼吸困难、支气管哮喘、喉头水肿等^[2-5],还有研究表明临床镇痛剂量的氟比洛芬酯可降低高血压患者的肾小球滤过率,增加肾损伤风险^[6],其临床应用的合理性有待进一步评价。中国医科大学附属第一医院作为大型综合性三级甲等医院,将“内外科化,外科微创化”作为发展方向,秉承“舒适化医疗”的理念,重视镇痛药物的合理使用。2017 年 8 月 26 日,沈阳公立医院全面取消药品加成,本院努力推进药学服务模式从保障药品供应向促进临床合理用药转型。因此,本研究主要调查 2017—2018 年中国医科大学附属第一医院氟比洛芬酯的应用情况,并对临床用药合理性进行评价,为该药的临床合理应用提供依据与参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

应用电子病历系统调取 2017 年 1~6 月、2018

年 1~6 月应用氟比洛芬酯注射液的全部住院病例,采用分层抽样的方法,每个科室每季度随机抽取病例 10 例,不足 10 例则全部抽取,最终纳入 843 例进行合理性评价。

1.2 方法

对纳入调查的患者病历资料进行数据提取,包括:(1)一般情况:住院号、科别、性别、年龄、诊断、过敏史;(2)用药情况:剂量、频次、溶媒、途径、疗程及其他合并用药;(3)疾病状态:高血压、严重心衰、消化道溃疡或出血、肝功能不全、肾功能不全;(4)其他:是否手术、饮食情况等。

1.3 评价标准

依据氟比洛芬酯注射液的说明书、《医院处方点评管理规范(试行)》、2016 年美国《术后疼痛管理指南》^[7]、2017 年我国《成人手术后疼痛处理专家共识》^[8]、《癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)》^[9]、《慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)》^[10]建立点评标准,氟比洛芬酯注射液的合理性评价标准见表 1。

表 1 氟比洛芬酯注射液的合理性评价标准

Table 1 Standard for the rationality of Flurbiprofen Axetil Injection

项目	不合理判断标准
适应症适宜性	无以下适应症:围术期镇痛、癌痛、其他急慢性疼痛
药品遴选适宜性	(1) 存在禁忌症:非甾体类消炎药(NSAIDs)类过敏史、冠脉搭桥术围术期、活动性消化道溃疡/出血或既往类致胃肠道出血或穿孔、重度心力衰竭/高血压、严重肝肾及血液系统功能障碍者;(2) 妊娠、哺乳期、儿童;(3) 可以经口服用药物
用法用量适宜性	常规:50 mg/次,静脉给药,日剂量不超过 200 mg;肾功能不全:肌酐清除率 30~60 mL/min 调整剂量,<30 mL/min 禁用;肝功能不全:轻中度肝功能不全调整剂量谨慎使用,重度禁用
疗程适宜性	避免长期使用,能经口服给药时转为口服给药。
联合用药/相互作用适宜性	禁忌:依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星;不推荐与其他 NSAIDs 联用。谨慎:华法林、他克莫司、甲氨喋呤、锂剂、噻嗪类利尿剂、袢利尿剂、糖皮质激素等。

1.4 统计方法

应用 Excel 软件对氟比洛芬酯注射液的用药现状及不合理问题进行统计分析。

2 结果

2.1 氟比洛芬酯注射液的消耗情况

2018 年上半年共消耗氟比洛芬酯注射液 91 448 支,较 2017 年同期下降 17.0%。从科室分布上看,主要应用科室为外科,数量消耗占比达 98%以上,内科科室主要分布在疼痛病房。氟比洛芬酯注射液的主要科室消耗情况见表 2。

2.2 氟比洛芬酯的应用合理性

843 例患者中男性 475 例(56.4%),女性 368 例(43.6%),平均年龄(52.82±15.91)岁,来自内科病房 203 例,外科病房 640 例。其中 793 例(94.1%)患者用于围术期镇痛,癌痛辅助治疗 7 例(0.8%),创伤性疼痛 3 例(0.4%),关节痛 32 例(3.8%),疱疹神经根炎 8 例(0.9%)。515 例病例存在不合理现象,不合理率为 61.0%,其中多数病例存在 2 种或 2 种以上问题,氟比洛芬酯的不合理应用见表 3。

表2 氟比洛芬酯注射液的主要科室消耗情况

Table 2 Consumption of Flurbiprofen Ester Injection in major departments

科室	2017年/支	2018年/支	降幅/%
泌尿外科	17 531	13 316	-24.0
耳鼻咽喉科	10 759	11 064	2.8
运动医学/关节外科	7 402	9 953	34.5
骨科	7 781	9 592	23.3
胃肠外科/疝外科	9 598	8 183	-14.7
胸外科	12 627	7 816	-38.1
肝胆外科	14 480	7 748	-46.5
血管/甲状腺外科	10 244	5 740	-44.0
肛肠外科	1 578	5 557	252.2
胃肠肿瘤外科	9 013	3 847	-57.3
其他外科	5 091	4 797	-5.8
总计	110 216	91 448	-17.0

2.2.1 药品遴选不适宜 843例患者中272例(32.3%)存在药品遴选不适宜问题,主要为能经口进食的患者给予静脉给药,构成比为90.1%,药品遴选不适宜见表4。

表4 药品遴选不适宜

Table 4 Unsuitable problems in drug selection

类别	具体不适宜项目	2017年/例	2018年/例	n/例	构成比/%
存在用药禁忌	阿司匹林哮喘史	1	0	1	0.4
	抗血小板药物致消化道出血史	1	0	1	0.4
	高血压	9	5	14	5.1
	≥160/100 mmHg	5	4	9	3.3
	≥180/110 mmHg	4	1	5	1.8
	心功能不全 NYHA III级	1	0	1	0.4
	严重肝、肾功能异常	3	1	4	1.5
特殊人群	儿童	4	2	6	2.2
不适宜静脉给药	能经口进食的患者	143	102	245	90.1
合计		162	110	272	100.0

表5 用法用量不适宜

Table 5 Improper usage and dosage

人群	不适宜项目	n/例	构成比/%
肾功能不全	肌酐清除率 30~60 mL/min 未调整剂量	8	5.6
肝功能不全	转氨酶超过2倍上限未调整剂量	21	14.6
老年人	年龄>65岁	115	79.9

表3 氟比洛芬酯的不合理应用

Table 3 Unreasonable application of Flurbiprofen Ester Injection

不合理项目	n/例	构成比/%
药品遴选不适宜	272	32.3
用法用量不适宜	144	17.1
用药疗程不适宜	446	53.0
联合用药不适宜或存在不良相互作用	16	1.9

2.2.2 用法用量或用药疗程不适宜 氟比洛芬酯的给药剂量为50~100 mg/次,1~2次/d静脉注射或静脉滴注。92.6%患者应用至指南推荐的日剂量上限200 mg/d,其中144例特殊人群患者未调整剂量,判断为用法用量不适宜,见表5。用药疗程最短1 d,最长16 d,2017年平均疗程(5.36±2.65) d,2018年平均疗程(4.5±2.00) d,总计446例(53.0%)能够经口进食后没有及时转换为口服药物,判断为用药疗程不适宜。

2.2.3 联合用药不适宜或存在不良相互作用 16例(1.9%)患者存在联合用药不适宜或不良相互作用,见表6。

表 6 联合用药不适宜或存在不良相互作用

Table 6 Inappropriate or adverse interactions of combined drugs

不适宜项目	n/例	构成比/%
联合应用其他 NSAIDs 药物（注射用帕瑞昔布钠、依托考昔片）	4	25.0
联合应用喹诺酮类抗生素（莫西沙星、诺氟沙星）	5	31.2
心力衰竭患者联合应用呋塞米片	1	6.3
高血压患者联合应用氢氯噻嗪且血压控制不佳	6	37.5

3 讨论

3.1 氟比洛芬酯的应用现状

本研究结果表明 2018 年氟比洛芬酯注射用的消耗数量较 2017 年同期显著下降,其中下降幅度较大的科室为胃肠肿瘤外科、肝胆外科、血管甲状腺外科、胸外科和泌尿外科,主要原因为医改后,本院逐步推进了全员全程化的药学服务模式,建立三级药学服务小组,专科临床药师负责标准的建立、团队培训、临床反馈等,通科临床药师负责医嘱审核、处方点评等,调剂药师负责用药交待,不良反应收集等工作,全面推进了该药的合理应用,如泌尿外科和肝胆外科更多的选择了缓解痉挛性疼痛的间苯三酚,其他科室也缩短了术后用药的时间。而肛肠外科、骨科和关节外科的消耗数量较 2017 年同期提高,与手术量增加及骨科超前镇痛理念的推进有关。氟比洛芬酯的消耗量 98%来自外科,与该药的主要适应症为术后镇痛相一致,可初步判断在用药指征的把握上较为适宜。

3.2 氟比洛芬酯的合理应用

3.2.1 遴选药品不适宜 遴选药品不适宜问题占比 32.3%,位居第 2 位。其中,发生频率最高的问题是能经口进食患者静脉给予氟比洛芬酯。氟比洛芬酯药品说明书明确指出该药适用于不能口服或口服药物效果不理想的患者,应避免长期应用;2016 年美国《术后疼痛管理指南》指出口服剂型与注射剂型在术后镇痛方面效果无差异;2017 年我国《成人手术后疼痛处理专家共识》亦指出口服剂型可用于可口服患者的术后轻、中度疼痛的镇痛,或在术前、术后作为多模式镇痛的组成部分。由于静脉给药较口服剂型有更高的不良反应发生率,且疗效类似,因此建议仅在患者存在胃肠道手术、不能经口进食等口服药物禁忌的情况下选择。而从问题危险程度来看,最为突出的问题是存在用药禁忌,比如存在 NSAIDs 哮喘病史者应用该药可能诱发严重支气管痉挛^[3],有哮喘病史者亦应谨慎用药^[11];高血

压患者应用该药可能导致高血压症状加重,心血管不良事件发生风险增加,因此,高血压患者应谨慎用药,密切监测血压,严重高血压患者在血压控制在安全范围前避免使用,尤其老年高血压患者,氟比洛芬酯可引起血压一过性升高,不利于术中血流动力学的稳定^[12]。应用氟比洛芬酯期间,肝肾功能亦是重点关注的指标,依据该药说明书,严重肝肾功能者禁忌使用,肝肾功能不全者谨慎使用。《临床药师术后疼痛管理指引》^[13]推荐采用 Child-Pugh 分级标准、Mayo 评分、Model for End-stage Liver Disease (MELD) 评分评估肝功能,依据上述标准,本研究未采集到严重肝功能不全的病例,但考虑到氟比洛芬酯引起的肝损伤主要以转氨酶升高为主^[2, 14],因此基线转氨酶异常者加重肝损害的风险增大,因此本研究将丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 基线水平超过 3 倍正常上限且未予任何处置者判断为遴选药品不适宜。

3.2.2 用法用量或用药疗程不适宜 本研究调查结果表明用法用量均在指南推荐范畴,但 92.6%患者均用至指南推荐的上限亦提示可能存在过度用药问题,尤其是肝肾功能不全和老年人等特殊人群,应给予患者个体化的治疗方案。而疗程不适宜问题均为患者术后能够经口进食后未及时过渡为口服药物,口服药物可选品种多、使用方便,被推荐用于术后神智清醒、胃肠功能未受手术影响的轻中度疼痛患者的序贯治疗^[15]。

3.2.3 联合用药不适宜或存在不良相互作用 联合用药不适宜问题发生率较低,主要问题为个别病例在更换其他止痛方案时未及时停用氟比洛芬酯。不良相互作用的突出问题是联合应用了第 3 代氟喹诺酮类药物,NSAIDs 与喹诺酮类药物同时抑制 γ -氨基丁酸,两者联用增加发生中枢神经系统刺激和惊厥的风险应尽可能避免同时使用^[16]。此外,NSAIDs 可抑制前列腺素合成导致水钠潴留,减弱利尿剂的抗高血压和利尿效果,此外利尿剂还可加

剧 NSAIDs 的肾毒性,两者联用时一定要密切监测,必要时调整利尿剂的剂量。

研究表明氟比洛芬酯注射液被广泛用于外科手术的围术期镇痛,虽然药品零加成后,药学服务转型推进了该药的合理使用,但目前仍存在较多问题,有必要开展氟比洛芬酯的合理性评价与干预工作。一方面,医疗机构行政管理部门可通过行政干预手段要求能够经口进食患者避免应用该药,缩短用药疗程;另一方面,临床药师在开展药学监护时重点关注患者的过敏史、高血压/心力衰竭病史、消化道溃疡/出血史、肝肾功能及联合用药情况,应积极开展疼痛评分,避免目前千篇一律的止痛方案,实现疼痛治疗的个体化、舒适化。

参考文献

- [1] 王迎虎. 氟比洛芬酯的药理及临床应用进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(2): 58-60.
- [2] 刘浩, 郭代红, 宋艳东, 等. 氟比洛芬(酯)引起的肝损伤病例报告及文献评价 [J]. 中国药物警戒, 2019, 15(5): 291-295.
- [3] 邹学军, 佟华丽, 杨鹏, 等. 氟比洛芬酯诱发严重支气管痉挛一例 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(6): 585-585.
- [4] 曾俏乐, 黄际薇, 黄世安, 等. 氟比洛芬酯注射液致呼吸困难一例 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(10): 1440.
- [5] 孙丽蕊, 张红梅, 郭秋实, 等. 氟比洛芬酯致喉头水肿 [J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(4): 290.
- [6] 马晓冉, 冯艺, 张万达. 氟比洛芬酯术后镇痛对高血压病人肾功能的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(8): 608-613.
- [7] Chou R, Gordon D B, de Leon-Casasola O A, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council [J]. *J pain*, 2016, 17(2): 131-157.
- [8] 中华医学会麻醉学分会. 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.
- [9] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1): 4-8.
- [10] 中国医师协会疼痛科医师分会. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物疗法专家共识(2018) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(12): 881-887.
- [11] 郑造乾, 骆瑾瑜, 吴郑佳, 等. 氟比洛芬酯致哮喘和室上性心动过速 1 例 [J]. 中国临床药学杂志, 2019, 28(1): 70-71.
- [12] 张丽丽, 辛险峰, 谢桂玲, 等. 氟比洛芬酯对老年高血压患者血流动力学的影响 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2019, 7(6): 86-90.
- [13] 广东省药学会. 临床药师术后疼痛管理指引 [J]. 今日药学, 2019, 29(4): 217-227.
- [14] 刘浩, 宋艳东, 赵粟裕, 等. 氟比洛芬酯相关肝损害的自动监测与风险因素研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(6): 344-347.
- [15] 饶跃峰, 王融溶, 卢晓阳, 等. 加速康复外科围手术期疼痛管理中非甾体抗炎药的应用进展 [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(3): 282-284.
- [16] 卜艳丽, 王晨. 氟比洛芬酯所致癫痫样发作文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(2): 118.