

氨基苯酸注射液药物利用评价标准的建立与应用^Δ

刘 潺^{1*}, 廖承科¹, 郭思彤², 黄海英¹, 张进华^{3#}(1. 浏阳市人民医院临床药学科, 湖南 浏阳 410300; 2. 广西壮族自治区人民医院药学部, 南宁 530016; 3. 福建省妇幼保健院药剂科, 福州 350005)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0853-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.018



摘要 目的:建立氨基苯酸注射液药物利用评价(DUE)标准,为临床合理应用氨基苯酸注射液提供科学的参考。方法:通过构建DUE标准的基本内容,结合专家咨询法以及国内外相关指南和文献,制订氨基苯酸注射液DUE标准。采用回顾性研究方法,对2022年1—6月湖南省某三级医院氨基苯酸注射液的用药合理性进行评价,具体包括适应证、用法与用量、联合用药、禁忌证、不良反应监测等。结果:建立的氨基苯酸注射液DUE标准分为三级,包括一级指标3项、二级指标9项以及三级指标28项。共纳入500例使用氨基苯酸注射液的患者,完全符合评价标准的有169例,合理用药率为33.80%;不完全符合的有331例,不合理用药率为66.20%,常见于适应证不适宜(233例,占70.39%)、用法与用量不适宜(222例,占67.07%)。结论:本研究建立的氨基苯酸注射液的DUE标准具有较强的科学性、实用性和可行性,评价过程易操作、结果全面直观,可用于临床规范合理使用氨基苯酸注射液。

关键词 氨基苯酸注射液; 药物利用评价标准; 合理用药

Establishment and Application of Drug Utilization Evaluation Criteria for Aminomethylbenzoic Acid Injection^Δ

LIU Chan¹, LIAO Chengke¹, GUO Sitong², HUANG Haiying¹, ZHANG Jinhua³(1. Dept. of Clinical Pharmacy, the People's Hospital of Liuyang, Hunan Liuyang 410300, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530016, China; 3. Dept. of Pharmacy, Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the drug utilization evaluation (DUE) criteria of aminomethylbenzoic acid injection, so as to provide reference for rational clinical application of aminomethylbenzoic acid injection. **METHODS:** By constructing the basic content of DUE criteria, based on the drug instructions of aminomethylbenzoic acid injection, referring to relevant guidelines and literature and expert consultation method, the DUE criteria of aminomethylbenzoic acid injection was established. Retrospective study was performed to evaluate the application rationality of aminomethylbenzoic acid injection in a tertiary hospital in Hunan Province from Jan. to Jun. 2022, including indications, usage and dosage, drug combination, contraindications, adverse drug reactions monitoring. **RESULTS:** The established DUE criteria for aminomethylbenzoic acid injection were categorized into three levels, including 3 primary indicators, 9 secondary indicators, and 28 tertiary indicators. A total of 500 patients using aminomethylbenzoic acid injection were included, 169 cases fully met the DUE criteria, with a rational rate of 33.80%; 331 cases did not fully meet the criteria, with an irrational rate of 66.20%, irrational medication was commonly found in inappropriate indications (233 cases, 70.39%) and improper usage and dosage (222 cases, 67.07%). **CONCLUSIONS:** The DUE criteria for aminomethylbenzoic acid injection established in this study are highly scientific, practical and feasible, and the evaluation process is easy to operate and the results are comprehensive and intuitive, which can be used to standardize the rational application of aminomethylbenzoic acid injection in clinical practice.

KEYWORDS Aminomethylbenzoic acid injection; Drug utilization evaluation criteria; Rational medication

药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)是指进行有组织的、持续的并授权的质量保证方案设计,用于确保药物使用合理。针对需要进行DUE的药物和疾病,根据制订好的标准,对药物遴选、给药途径、给药剂量、药物相互作用等给

药或发药过程的合理性及准确性进行评价,并评价治疗结果(如疾病治愈情况等)^[1]。氨基苯酸作为抗纤维蛋白溶解的止血药长期被用于临床,但使用过程中仍存在一些不规范问题。为加强氨基苯酸注射液的合理应用,本研究通过构建DUE标准的基本内容,以氨基苯酸注射液药品说明书为基础,结合专家咨询法和相关指南和文献,建立氨基苯酸注射液的DUE标准,并运用该标准评估氨基苯酸注射液在湖南省某三级医院(以下简称“该院”)的使用情况,现报告如下。

Δ 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划课题(No. D202313016463);湖南省教育厅科学研究项目(No. 21JC0886)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:iriniliu@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: pollyzhang2006@126.com

1 资料与方法

1.1 氨甲苯酸注射液 DUE 标准的建立

以氨甲苯酸注射液(国药准字 H43021565,规格:10 mL:0.1 g)的药品说明书为基础,参考《实用临床药理学》和《出血性疾病治疗应用血液制剂的专家共识》等相关文献,通过与该院专家(心内科高级职称医师 2 名、血液内科高级职称医师 1 名、药学高级职称药师 2 名及高级职称护师 1 名)讨论协商,初步建立氨甲苯酸注射液 DUE 标准。经过两轮专家咨询调查,完善氨甲苯酸注射液 DUE 相关标准,并形成最终标准。

1.2 病例资料选取及评估

采用回顾性研究方法,利用美康合理用药系统抽取

2022 年 1—6 月该院使用氨甲苯酸注射液的住院病历。根据以下纳入与排除标准等比例筛选出 500 份病历进行研究:(1) 纳入标准,患者个人信息、病程记录及用药记录完整;(2) 排除标准,未执行医嘱和死亡的病例。采用 Excel 软件登记、整理病例资料,再根据建立的 DUE 标准对氨甲苯酸注射液的用药指征、用法过程、用药结果进行合理性评价。

2 结果

2.1 氨甲苯酸注射液 DUE 标准终稿

通过指南和文献查阅、专家咨询调查后,结合临床实际,最终确定氨甲苯酸注射液 DUE 标准指标体系分为三级:一级指标 3 项,包括用药指征、用药过程和用药结果;二级指标 9 项,包括适应证、超说明书用药、禁忌证等;三级指标 28 项,见表 1。

表 1 氨甲苯酸注射液 DUE 标准

一级指标	二级指标	三级指标	
A1 用药指征	B1 适应证	C1 因原发性纤维蛋白溶解过度所引起的出血。包括急性和慢性、局限性或全身性的高纤溶出血,后者常见于恶性肿瘤、白血病、妇产科意外、严重肝病出血等 ^[2-3]	
		C2 一般不单独用于弥散性血管内凝血所致继发性纤溶性出血,以防进一步血栓形成,影响脏器功能。特别是急性肾衰竭。如有必要,应在肝素化的基础上才应用本品 ^[2]	
	B2 禁忌证	C3 对本药任何成分过敏者(绝对禁忌)	
		C4 有纤维蛋白原沉积(绝对禁忌)	
		C5 一般不用于弥散性血管内凝血继发的纤溶性出血,以防血栓进一步形成 ^[2] (相对禁忌)	
		C6 有血栓性疾病者禁用或慎用 ^[2-3]	
		C7 本品用量过大可促进血栓形成,对于有血栓形成倾向者(如急性心肌梗死)宜禁用或慎用 ^[4]	
		C8 血友病或肾孟实质病变发生大量血尿时慎用 ^[2,4] (相对禁忌)	
		C9 本品可通过胎盘,可分泌入乳汁,妊娠期和哺乳期妇女慎用 ^[5] (相对禁忌)	
		C10 老年人多有血液黏滞性增加、血脂偏高、血管硬化等,应慎用 ^[5] (相对禁忌)	
A2 用药过程	B3 给药方式	C11 静脉注射:溶解于 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 10~20 mL ^[2,5]	
		C12 静脉滴注:溶解于 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 100 mL ^[2,5]	
	B4 给药剂量	C13 1 次 0.1~0.3 g,1 日不超过 0.6 g ^[2]	
		C14 儿童 1 次 0.1 g ^[4]	
		C15 慢性肾功能不全/透析者用量酌减 ^[2]	
		C16 治疗前列腺手术出血时,用量应减少 ^[2]	
		C17 如与其他凝血因子(如因子 IX)等合用,应警惕血栓形成。一般认为在凝血因子使用后 8 h 再用本药比较安全 ^[2]	
		C18 与口服避孕药、雌激素合用有增加血栓形成风险 ^[2,6]	
		C19 与青霉素、苯唑西林或尿激酶等溶栓剂有配伍禁忌 ^[5-6]	
		C20 监护患者的症状、体征;出血量、输血量;实验室监测肾功能、全细胞计数(血红蛋白、红细胞压积、血小板计数)、凝血指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物、D-二聚体) ^[2,7]	
A3 用药结果	B7 不良反应监护	C21 监测凝血指标,监护血栓形成并发症的可能性 ^[2]	
		C22 神经系统:头晕、头痛 ^[4]	
	B8 不良反应	C23 消化系统:腹泻、恶心、呕吐、腹部不适 ^[4]	
		C24 生殖系统:月经不适(经期血液凝固所致) ^[4]	
		C25 皮疹 ^[8]	
		C26 快速静脉注射时可见低血压、心动过缓和心律失常 ^[8]	
		C27 采取有效手段对症处理	
		C28 收集整理不良反应,上报国家药品不良反应监测中心	
		B9 不良反应处置	

2.2 病例基本资料

500 例使用氨甲苯酸注射液的患者中,男性患者 188 例(占 37.60%),女性患者 312 例(占 62.40%);年龄为 1~81 岁,平均年龄为(42.43±18.76)岁。患者的基本资料见表 2。

2.3 氨甲苯酸注射液应用合理性分析结果

500 例使用氨甲苯酸注射液的患者中,氨甲苯酸注射液临床应用合理的有 169 例(合理率为 33.80%);不合理的有 331 例(不合理率为 66.20%),分别为适应证不适宜(233 例,占 70.39%)、用法与用量不适宜(222 例,占 67.07%)、遴选药物不适宜(81 例,占 24.47%)、疗程偏长(18 例,占 5.44%)和存在禁忌证(7 例,占 2.11%),部分病例可能同时存在多种不合理用药的情况。

2.3.1 用药指征点评:根据氨甲苯酸注射液 DUE 标准(见

表 2 使用氨甲苯酸注射液患者的基本资料

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
性别	男性	188	37.60
	女性	312	62.40
年龄/岁	<45	247	49.40
	45~<60	177	35.40
	≥60	76	15.20
	科室	妇科	210
	耳鼻喉科	196	39.20
	感染科	33	6.60
	呼吸内科	19	3.80
	神经内科	15	3.00
	胃肠外科	12	2.40
	其他	15	3.00

表 1),用药指征点评内容包括适应证和禁忌证 2 个方面,其中适应证不适宜 233 例,主要包括用于咯血、上消化道出血、创伤出血等;禁忌证用药 7 例,主要包括用于有血栓倾向者,如脑梗

死、急性心肌梗死等。

2.3.2 用药过程点评:用药过程点评是氨甲苯酸注射液 DUE 的关键环节,也是出现不合理较多的方面,共有 222 例不合理。其中 201 例患者溶剂量偏大,19 例患者给药剂量且溶剂量偏大,15 例患者存在潜在药物相互作用且溶剂量偏大。根据《静脉用药调配技术》中的调配方法,氨甲苯酸注射液 1 次 0.1~0.3 g 溶解于 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 100 mL^[5]。《咯血诊治专家共识》中提出,可将 0.1~0.2 g 的氨甲苯酸注射液加入至 25% 葡萄糖溶液 20~40 mL 中,缓慢静脉注射,1 日 1~2 次;或将 0.2 g 的氨甲苯酸注射液加入至 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中,静脉滴注,1 日 1~2 次^[9]。另外,有 15 例患者联合应用口服避孕药或雌激素类药物,存在潜在药物相互作用,会增加血栓形成风险。

2.3.3 用药结果点评:氨甲苯酸毒性较低,无蓄积作用,偶有腹泻、恶心、头昏、头痛、皮疹、眼部不适等。有个案报道,在注射氨甲苯酸注射液过程中,1 例患者出现轻微胃痛、干呕、面色发红,约 5 min 后出现全身发痒,颈部、腋下、腹股沟痒甚并出现黄豆粒大小点状红斑,约 20 min 后症状有所缓解^[10]。该院有 1 例患者行宫腔镜下子宫黏膜下肌瘤电切术+诊刮术,术后予以氨甲苯酸注射液 0.1 g 联合酚磺乙胺注射液 0.5 g 止血,静脉滴注 30 min 后,患者感觉右眼肿胀并瘙痒。查阅氨甲苯酸注射液和酚磺乙胺注射液的药品说明书,并根据时间相关性,考虑为氨甲苯酸注射液的药品不良反应,予停用,并予以地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 静脉注射,30 min 后瘙痒缓解,右眼肿胀稍有消退。使用氨甲苯酸注射液过程中应注意观察用药反应,能迅速识别药品不良反应,做好不良反应监护,避免发生严重过敏反应。

3 讨论

氨甲苯酸为抗纤溶药,其作用机制为竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合,主要用于因原发性纤维蛋白溶解过度引起的出血。临床上,止血药的选择应根据出血的原因、机制等综合考虑。例如,上消化道出血患者凝血机制是正常的,而研究表明抗纤溶药对上消化道出血患者的病死率和再出血率没有改善,治疗获益有限,且会增加血栓风险,故上消化道出血患者应慎用抗纤溶药^[11]。另外,临床上咯血多由支气管动脉或肺动脉血管破裂所致,故咯血的药物选择以垂体后叶素、催产素及血管扩张剂(如酚妥拉明)为主,其他止血药仅作为辅助治疗措施,故抗纤溶药对于咯血并非首选^[9]。对于已经出现或既往有血栓栓塞性疾病(如深静脉血栓形成、肺栓塞、心肌梗死),或脑血管意外出现或既往有血栓形成的前驱症状(如短暂脑缺血发作、心绞痛),或伴随血栓形成的多重危险因素的患者,不建议使用抗纤溶药止血。由于口服避孕药和雌激素会增加血栓形成、肺栓塞和脑卒中的风险,对于正在服用上述药物的患者不推荐使用氨甲苯酸止血,建议选用其他作用机制的止血药^[12-14]。

通过建立 DUE 标准,对氨甲苯酸注射液的临床使用情况、疗效和安全性进行评价,发现该院使用氨甲苯酸注射液主要在适应证不适宜、用法与用量不合理等问题。针对以上不合理问题,下一步将加强医嘱审核,充分利用合理用药软件完善审

查规则,提高药师干预的力度和及时性。通过设置自由自定义规则,当出现适应证不适宜处方时,医师端和药师端跳出警示信息,处方流转到药师二次审核,医师可填写理由通过。针对溶剂选择和溶剂量偏大的问题,将设置溶剂反向警示,提醒医师修改医嘱,并提供溶剂及溶剂量参考。针对剂量不适宜问题,将根据年龄设置最高给药剂量,一旦超过该剂量,开启系统自动拦截。当出现有禁忌证的医嘱时,系统将自动拦截。另外,将加大点评力度,引导氨甲苯酸注射液的合理使用。

综上所述,本研究参考药品说明书、指南和文献,运用专家咨询法制订了氨甲苯酸注射液 DUE 标准,并采用回顾性研究方法分析及评价氨甲苯酸注射液临床应用的合理性,具有较强的科学性和可操作性。氨甲苯酸注射液的 DUE 标准,一方面,可为临床药物的合理使用提供依据,规范医师的处方行为;另一方面,可为药师审核、点评提供标准。然而,本研究具有一定的局限性:(1)本次标准建立的方法主要以药品说明书、指南、文献为基础,结合专家意见,后续还需在临床实践中进一步完善;(2)本研究采用回顾性研究方法,仅有 1 家三级医院的数据,样本量较小,适用性存在一定的局限性。

参考文献

- [1] AFANASJEVA J, BURK M, CUNNINGHAM F F, et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation [J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 78(2): 168-175.
- [2] 国家药品监督管理局. 氨甲苯酸注射液 [EB/OL]. (2020-12-11) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MGm2OTBkNjliM2Y1NmJjNGM5MjkzMGIzTzkzMzMyZDMmaXRlbUlkPWZmODAA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwY4NDgxNzlm>.
- [3] 杨宝学, 张兰. 实用临床药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 447.
- [4] 上海知了数据系统有限公司. CDR 临床用药手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1234.
- [5] 刘圣, 傅先明. 静脉用药调配技术[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2015: 423-424.
- [6] 黄峻, 黄祖翔. 临床药物手册[M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 1000-1001.
- [7] 王学锋, 蔡晓红. 出血性疾病治疗应用血液制剂的专家共识[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(7): 661-663.
- [8] 焦万田. 新编简明药物手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 523.
- [9] 北京医师协会呼吸内科专科医师分会咯血诊治专家共识编写组. 咯血诊治专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(1): 1-11.
- [10] 陈昆陵. 氨甲苯酸注射液致过敏性皮疹 1 例[J]. 重庆医学, 2005, 34(10): 1602.
- [11] 周荣斌, 林霖. 《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(修订稿)》的阐释[J]. 中国全科医学, 2015, 18(33): 4021-4024.
- [12] 张静, 胡丽娜, 许良智. 以循证医学观点看待口服避孕药的静脉血栓栓塞风险[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(10): 816-819.
- [13] 冯艳, 丁辉, 陈如华. 口服避孕药致肺血栓栓塞症 2 例及文献复习[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(3): 248-250.
- [14] 郑荣荣, 袁为标, 周蓉, 等. 口服避孕药增加静脉血栓发病率的 Meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(10): 774-780.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-03-01)