

# 多模式干预对酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用合理性影响

宋佳伟<sup>1</sup>, 王媛媛<sup>2</sup>, 陈慧娟<sup>1</sup>, 汪龙<sup>3</sup>, 张芳芳<sup>4</sup>, 刘丽<sup>1</sup>, 吴炜<sup>1</sup>

(1.亳州市人民医院, 临床药学中心, 安徽 亳州 236800; 2.亳州职业技术学院, 医学院, 安徽 亳州 236800; 3.蚌埠市第三人民医院, 药学部, 安徽 蚌埠 233099; 4.天长市人民医院, 药学部, 安徽 天长 239300)

**[摘要]** 目的: 探讨处方前置审核、药学干预和行政干预组成的多模式干预对酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用合理性的影响。方法: 根据建立的酮咯酸氨丁三醇注射液药物利用评价 (Drug Use Evaluation, DUE) 标准进行回顾性研究, 采用属性层次模型 (Analytic Hierarchical Model, AHM) 法对随机抽取的 260 例酮咯酸氨丁三醇注射液归档病例的合理性进行评价。对不合理问题采取多模式干预, 对干预前后病例的合理性进行分析, 进而对多模式干预的效果进行讨论。结果: 干预前病例平均得分 (75.70±14.28) 分, 酮咯酸氨丁三醇注射液人均费用 (250±414) 元; 干预后病例平均得分 (87.48±11.45) 分, 人均费用 (128±148) 元。干预前后病例得分经 t 检验 ( $P<0.01$ ), 具有显著性差异; 酮咯酸氨丁三醇注射液人均费用经 t 检验 ( $P<0.01$ ), 具有显著性差异。结论: 多模式干预可以促进酮咯酸氨丁三醇注射液的合理使用, 降低酮咯酸氨丁三醇注射液的人均费用。

**[关键词]** 属性层次模型; 酮咯酸氨丁三醇; 多模式干预; 合理性评价

## Influence of the rationality of clinical application of ketorolac tromethamine injection by multi-modal intervention

SONG Jia-wei<sup>1</sup>, WANG Yuan-yuan<sup>2</sup>, CHEN Hui-juan<sup>1</sup>, WANG Long<sup>3</sup>, ZHANG Fang-fang<sup>4</sup>,

LIU Li<sup>1</sup>, WU Wei<sup>1</sup>(1.Department of Clinical Pharmacy Center, People's Hospital of Bozhou, Anhui Bozhou 236800, China; 2.Department of Medicine, Bozhou Vocational and Technical College Anhui Bozhou 236800,

China; 3.Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233099, China; 4.

Department of Pharmacy, People's Hospital of Tianchang, Anhui Tianchang 239300, China ;)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** To explore the effect of the rationality of the clinical application of ketorolac tromethamine injection by multi-modal intervention which consisted of pre-prescription review, pharmaceutical intervention and administrative intervention. **METHODS** A retrospective study was conducted based on the established ketorolac tromethamine injection drug use evaluation criteria, and Analytic Hierarchical Model (AHM) method was used to evaluate the rationality of 260 cases of ketorolac tromethamine injection that were randomly selected. Unreasonable problem were intervened by multi-modal intervention, and the rationality of medical records before and after intervention were analyzed, and then discuss the effect of multi-modal intervention. **RESULTS** The average medical record score before the intervention was (75.70±14.28), and the per capita cost of ketorolac tromethamine injection was (250±414) yuan. After the intervention, the average medical record score was (87.48±11.45), and the per capita cost of ketorolac tromethamine injection was (128±148) yuan. The medical

**[基金项目]** 亳州市人民医院 2020 年度院级科研项目 (By202025)、亳州市人民医院 2020 年度三新项目 (2020YB-57)

**[作者简介]** 宋佳伟, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学、肿瘤药学, 电话: 0558-5677150, E-mail:kobe1026@126.com

**[通讯作者]** 吴炜, 男, 学士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, 电话: 0558-5675250, E-mail:103789828@qq.com

record score before and after intervention were tested by t test( $P<0.01$ ), which was statistically significant. The per capita cost of ketorolac tromethamine injection was tested by t tset( $P<0.01$ ), which was statistically significant. **CONCLUSION** Multi-modal intervention can promote the rational use of ketorolac tromethamine injection and reduce the per capita cost of ketorolac tromethamine injection.

**KEY WORDS:** analytic hierarchical model; ketorolac tromethamine; multi-modal intervention; rationality evaluation

酮咯酸氨丁三醇注射液 (Ketorolac Tromethamine Injection, KTI) 是第一个可供注射的非甾体抗炎药 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 通过抑制前列腺素的合成达到止痛、抗炎和退热作用<sup>[1]</sup>。酮咯酸的镇痛活性是吗啡的 0.4 倍, 与阿片类镇痛药物相比, 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<sup>[2]</sup>。前期研究<sup>[3]</sup>中发现该院 KTI 临床应用不合理问题较多, 需进行干预, 保障患者用药的安全。目前合理用药干预多采用单种模式进行干预<sup>[4-5]</sup>, 本研究采用处方前置审核、药学干预联合行政干预的多模式干预对 KTI 临床应用的合理性进行研究。AHM 法是一种通过相对属性求解指标权重的无结构决策方法<sup>[6]</sup>, 无需计算特殊向量、无需进行一致性检验、是一种简便易行、行之有效、具有科学理论支撑的多属性决策方法<sup>[7]</sup>。AHM 法已广泛应用于其他行业的多指标评价<sup>[8-10]</sup>。本研究探索多模式干预对合理用药的影响, 以期为促进合理用药提供一定的参考。

## 1 资料和方法

1.1 资料来源 利用美康合理用药系统 (PharmAssist) 随机抽取该院干预前 (2019 年) 和干预后 (2020 年) 使用过 KTI 的归档病例各 130 例。病例纳入标准: 医嘱中使用了 KTI; 病例信息完整 (包括电子医嘱单、入院诊断、出院诊断、医技报告、费用信息、病程记录和护理记录)。病例排除标准: 住院时间 $\leq 3$  天的病例、自动出院的病例、死亡病例、转院病例。数据统计在 Excel 表中完成, t 检验在 GraphPad 软件中完成。

1.2 完善评价标准 参考前期研究<sup>[3]</sup>, 项目组对 KTI 标准进行完善, 具体评价标准见表 1。

表 1 酮咯酸氨丁三醇注射液 DUE 标准

Tab.1 Criteria of drug utilization evaluation for ketorolac tromethamine injection

指标名称	评价依据
适应证	①需要阿片水平镇痛药的急性严重疼痛 (数字分级法 $\geq 7$ 分) 的短期治疗 ②用于术后镇痛

	③不适用于轻度或慢性疼痛的治疗
用法用量	①成人肌肉注射：<65岁：一次60mg；≥65岁、肾损伤或体重<50kg：一次30mg ②成人静注剂量：<65岁：30mg；≥65岁、肾损伤或体重<50kg：一次15mg
	③儿科（2~16岁）：儿科病人仅接受单次给药，肌注剂量：一次1mg/kg，最大剂量≤30mg；静注剂量：一次0.5mg/kg，最大剂量≤15mg
疗程	④成人多次给药：静注或肌注：<65岁：每6小时静注或肌注30mg，最大日剂量≤120mg。≥65岁、肾损伤或体重<50kg：每6小时静注或肌注15mg，最大日剂量<60mg
	①连续用药时间不超过5天
联合用药	①避免与其它NSAIDs，包括选择性环氧酶抑制剂-2合并用药
	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避免与血管紧张素转换酶抑制剂联合应用
禁忌	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
	①禁用于KTI及辅料过敏的患者
	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
疗效	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，或既往曾复发溃疡/出血的患者
	⑥禁用于重度心力衰竭患者
不良反应	⑦禁用于妊娠期及哺乳期妇女
	⑧禁用于2岁以下儿童
用药监护	疼痛治疗无效，调整给药方案
不良反应	无不良反应发生或发生后停药并作相应处理
用药监护	用药过程中，密切观察用药反应，特别是开始30分钟。静注时间不少于15秒；肌注缓慢给药，并注射于肌内较深部位；发现异常，立即停药，采用积极救治措施，救治患者

1.3 评价指标权重系数 对于8个指标  $I_j$  ( $j=1, 2, \dots, 8$ )，分别比较其相对重要性并确立每个指标权重，并量化为数值以便比较，数值无具体单位，仅表示其相对于另一个指标

的相对重要程度，数值越大表示重要性越高，反之则越低。 $\mu_{ij}$  表示第  $i$  个指标相对于第  $j$  个指标的重要性值； $\mu_{ji}$  表示第  $j$  个指标相对于第  $i$  个指标的重要性值； $\mu_{ii}$  表示第  $i$  个指标自身的比较，按数学规律可知  $\mu_{ii}=0$ ， $\mu_{ij}+\mu_{ji}=1$ 。构造判断性矩阵，并对判断性矩阵按公式（1）进行一致性检验，再按公式（2）求得指标相对属性权重向量<sup>[1]</sup>。

令

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases}$$

$$Q_i = \{j: g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$$

$$g(\mu_{ik}) = g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ik})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad \text{公式 (1)}$$

$$w_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^m \mu_{ij} \quad \text{公式 (2)}$$

1.4 多模式干预 项目组进行多模式干预，具体干预措施如下。

1.4.1 处方前置审核干预 （1）直接通过：合理医嘱；（2）系统提醒：联合用药需要调整药物剂量、用药监护；（3）药师审核：对用法用量不适宜、超适应证用药进行药师审核，药师根据病人具体情况审核后拒绝发药或医师双签；（4）系统拦截：无法保存医嘱，修改后方可保存医嘱。具体包括禁忌证用药、用法用量存在明显错误。

1.4.2 药学干预 （1）合理用药培训：对不合理应用严重的科室开展合理用药培训，内容包括药物说明书、临床诊疗指南、该院合理用药管理制度及安全用药意识；（2）驻科临床药师负责本科室合理用药，对驻科临床药师进行考核；

1.4.3 行政干预 （1）对不合理用药的临床医生进行经济处罚，按规定扣除科主任管理绩效；（2）多次出现不合理用药且不整改的科室，院长和纪委对当事科主任进行谈话，取消当年科室评优评先资格，医疗质量例会通报批评，必要时调整科主任岗位。（3）多次出现不合理用药且不整改的医生，医师不良行为记录上扣 1-3 分、取消当事医生当年度评优评先资格、全院大会点名通报批评、取消当年晋升资格、停处方权 3-6 个月。

1.5 处方点评 经评价小组讨论，完全符合 DUE 标准的病例赋 100 分，根据评价指标的相对权重系数分别赋予相应的分值，病例中不合理的指标扣除相应的分值，最终获取各病例分值（Medical Record Score, MRS）。根据建立的 DUE 标准，评价小组对 KTI 的临床应用合理性进行评价，对无法准确判断合理性的病例，通过与床位医生沟通，征询临床实际情况，再经处方评价小组人员讨论、共同作出判断。

## 2 结果

2.1 病例情况 干预前 130 例患者中男性 67 例 (51.52%)，女性 63 例 (48.48%)；9~86 岁， $\geq 65$  岁的 43 例 (33.08%)，平均年龄 (53 $\pm$ 18) 岁；干预后 130 例患者中男性 71 例 (54.62%)，女性 59 例 (45.38%)；2~86 岁， $\geq 65$  岁的 32 例 (24.62%)，平均年龄 (50 $\pm$ 19) 岁。

2.2 指标评价明细及相对权重系数 干预前不合理问题排名前三的分别是联合用药 (63.85%)、用法用量 (48.46%) 和适应证 (26.92%)；干预后不合理问题排名前三的分别是联合用药 (44.62%)、用法用量 (34.62%) 和适应证 (8.46%)，具体见表 2，因部分病例不合理问题超过 1 个，表 2 中干预前、干预后病例总数均超过 130 例。

表 2 干预前后不合理问题明细及各指标相对权重系数和分值

Tab 2 Details of unreasonable problem MRS before and after intervention and Weight and score of each index

评价指标	相对权重系数	分值	干预前		干预后	
			不合理病例数/例	百分比/%	不合理病例数/例	百分比/%
适应证	0.1875	18.75	35	26.92	11	8.46
用法用量	0.1339	13.39	63	48.46	45	34.62
疗程	0.1232	12.32	32	24.62	6	4.62
联合用药	0.1125	11.25	83	63.85	58	44.62
禁忌	0.1768	17.68	5	3.85	4	3.08
疗效	0.1054	10.54	23	17.69	2	1.54
不良反应	0.0768	7.68	0	0.00	0	0.00
用药监护	0.0839	8.39	0	0.00	0	0.00

2.3 病例得分及人均费用 干预前病例平均得分为 (75.70 $\pm$ 14.28) 分，干预后为 (87.48 $\pm$ 11.45) 分，干预前后病例得分经 t 检验  $P < 0.01$ ，具有显著性差异。经多模式干预后 MRS $\geq 80$  分的病例由 36.15% 上升至 73.85%，MRS $< 60$  分的病例由 13.85% 下降至 2.31%，具体见表 3。干预前 KTI 人均费用为 (250 $\pm$ 414) 元，干预后为 (128 $\pm$ 148) 元，干预前后人均费用经 t 检验  $P < 0.01$ ，具有显著性差异。

表 3 干预前后病例得分情况

Tab 3 Score of medical records before and after intervention

病历得分	干预前		干预后	
	病例数/例	百分比/%	病例数/例	百分比/%
MRS $\geq$ 90	13	10.00	43	33.08
80 $\leq$ MRS<90	34	26.15	53	40.77
70 $\leq$ MRS<80	41	31.54	21	16.15
60 $\leq$ MRS<70	24	18.46	10	7.69
MRS<60	18	13.85	3	2.31

### 3 讨论

本研究除用药监护和不良反应外,均存在不合理用药。用药监护与临床沟通后符合评价标准。不良反应的评价依据不良反应上报系统,但该院存在上报数量有限的问题,导致可能发生了不良反应但未获取到相关资料。超适应证用药主要为肿瘤科口服强阿片类缓释剂型的患者处理癌痛爆发痛,根据《癌症疼痛诊疗规范》等<sup>[12-14]</sup>规范与专家共识,应选择相应阿片类药物的即释剂型处理爆发痛。联合用药主要为NSAIDs联合用药,两种NSAIDs联合应用,不仅疗效不增加,可能增加不良反应发生率,不主张NSAIDs联合使用<sup>[14]</sup>。KTI辅料中乙醇与头孢菌素、硝基咪唑类抗菌药物联合用药。KTI临床应用以外科术后镇痛为主,围手术期常预防性使用一二代头孢菌素、甲硝唑、奥硝唑。头孢菌素类<sup>[15]</sup>、硝基咪唑类<sup>[16]</sup>与乙醇合用会发生双硫仑样反应,其中药物辅料中含有少量乙醇引起双硫仑样反应时有报道<sup>[17-19]</sup>。用法用量不适宜、超疗程使用、无疗效未调整治疗方案及禁忌证用药主要为医生安全用药意识薄弱,未仔细阅读药品说明书,未考虑不合理用药可能会给患者带来的安全隐患、经济负担以及自身可能面临的医疗纠纷。

多模式干预后仍然存在不合理情况,可能原因如下:(1)处方前置审核作为信息化辅助手段,无法根据建立的DUE标准对所有不合理问题均设置为拦截,该院处方前置审核工作由临床药学中心开展,无法24小时进行审核,系统自动审核时医生双签名后可以保存医嘱。(2)临床药师数量限制了对所有病区进行培训,本研究仅对前期研究中不合理问题较多的科室进行培训。(3)行政干预存在执行力度不够的问题。该院不合理用药处罚包括医疗质量例会通报批评、经济处罚、停处方权、约谈科主任及调离临床工作岗位。处罚力

度大，在执行过程中存在一定的阻力。下一步的工作中，建议以提升医护专业技能、加强对临床药师的培养和培养安全用药文化为主，多模式干预为辅，加强行政干预执行力，保障患者安全用药。

## 参考文献

- [1]Ma SN, Hu BR.Clinical pharmacist participated in the treatment of a case of cholestatic hepatitis caused by ketorolac tromethamine[J].Tianjin Pharmacy(天津药学),2017,29(05):31-32.
- [2] Buckley MMT, Brogden RN.Ketorolac.a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential[J].Drugs,1990,39(1):86.
- [3]Song JW, Wang L, Shi ZS, et al.Establishment and application of drug use evaluation criteria for ketorolac tromethamine injection[J].Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学),2020,37(21):2659-2663.
- [4] Yang X.The influence of pharmacist intervention on the rationality of the use of antibiotics in hospitalized patients[J].Chin J of Clinical Rational Drug Use(临床合理用药杂志),2020,13(03):177-178.
- [5]Liao LN, Liu L, Chen LM, et al.The role of pre-prescription reviewing system in clinical rational use of Traditional Chineses Medicines[J].Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志),2020,40(19):2069-2072.
- [6]Yang YF, Ma JJ.An empirical study on the multi-agent evaluation of rural tourism catering service quality based on Analytic Hierarchical Model[J].Chinese Journal of Agricultural Resources and Regional Planning(中国农业资源与区划),2019,40(02):188-196.
- [7] Wang QD, Hou HJ.The application of Attribute Hierarchy Model in quality evaluation[J].Mathematics in prectical and theory(数学的实践与认识),2006,36(01):98-101.
- [8] Pang JL.Wages sorting based on Attribute Hierarchical Model[J].Journal of Xinyang Normal University:Natural Science Edition(信阳师范学院学报:自然科学版),2015,28(2):267-270.
- [9] Cao YM, Li J, Li LJ.Study on water-saving level of irrigation area based on Analytic Hierarchical Model[J].Yellow River(人民黄河),2017,39(9):145-148.
- [10] Peng J.Evaluation of internal control of commercial banks based on Attribute Hierarchy Model[J].Journal of Commercial Economics(商业经济研究),2015,(17):78-79.
- [11] Song JW, Zhang Q, Xu SS, et al.Rational evaluation of standardized treatment for cancer pain based on weighted TOPSIS method[J].Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志),2018,38(17):1856-1859.
- [12]National Health Commission of the People's Republic of China.Cancer pain diagnosis and treatment specifications(2018 edition)[J].Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志),2018,23(10):937-944.
- [13]Shen B, Yang Y, Shen W, et al.Standards for diagnosis and treatment of adult cancer pain in Jiangsu Province(2020 edition)[J].Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床),2020,47(07):325-333.
- [14]Hu XC, Wang JJ, Chang JH, et al.Cancer pain pain diagnosis and treatment of Shanghai expert consensus(2017 edition)[J].China Oncol(中国癌症杂志),2017,27(4):312-320.
- [15] Small SM, Bacher RS, Jost SA.Disulfiram-like reaction involving ceftriaxone in a pediatric patient.[J]J Pediatr Pharmacol Ther,2018,23(2):168-171.
- [16] Alonzo MM,Lewis TV,Millie JL.Disulfiram-like reaction with metronidazole:An unsuspected culprit[J].J Pediatr Pharmacol Ther,2019,24(5):445-449.
- [17] Shi YP, Yu KB, Wang CH,et al.A case of disulfiram reaction caused by continuous use of cefoperazone and sulbactam and domestic voriconazole for injection[J].Chinese Remedies & Clinics(中国药物与临床),2019,19(14):2509-2510.

[18] Li J, Sun XY, Zhao SX. 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]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China(中国医院用药评价与分析), 2011, 11(08): 744-746.