

处方前置审核对骨科术后非甾体抗炎药使用管理的效果探讨[△]

王璐*, 吴丽欣, 任红, 张红煜, 耿志辉[#] (保定市第一中心医院药学部, 河北保定 071000)

中图分类号 R971⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0118-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.025

摘要 目的:促进骨科术后患者非甾体抗炎药(NSAID)的合理使用,保证患者用药安全。方法:利用处方前置审核,建立NSAID精准化审核数据库,开展前置审核干预,并回顾性对2020年1—6月(干预前)、2021年1—6月(干预后)该院骨折术后患者NSAID使用情况进行人工点评,比较干预前后不合理用药情况、疼痛评分及药品不良反应发生率的差异。结果:干预后,NSAID不合理使用率由干预前的31.61%(141/446)明显降至8.17%(41/502),差异有统计学意义($P < 0.05$);注射剂超疗程、联合用药不适宜等问题发生率较干预前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);药品不良反应发生率从干预前的2.69%(12/446)明显降至0.80%(4/502),差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预前后,患者术后镇痛效果相当。结论:处方前置审核数据库的建立和应用,可有效规范术后NSAID的合理应用,保证患者用药安全,促进药学服务发展。

关键词 处方前置审核;非甾体抗炎药;合理用药;药品不良反应

Effects of Prescription Pre-Review on Application of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug After Orthopedic Surgery[△]

WANG Lu, WU Lixin, REN Hong, ZHANG Hongyu, GENG Zhihui (Dept. of Pharmacy, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To promote the rational application of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in patients after orthopedic surgery, so as to ensure medication safety. **METHODS:** Using prescription pre-review to build NSAID precise vetting database and conduct pre-review intervention, and a manual review on the application of NSAID in patients after fracture surgery in this hospital from Jan. to Jun. 2020 (before intervention) and from Jan. to Jun. 2021 (after intervention) was retrospectively conducted, so that the differences in irrational medication, pain scores and incidences of adverse drug reactions before and after the intervention were compared. **RESULTS:** After intervention, the irrational usage rate of NSAID had significantly decreased from 31.61% (141/446) before intervention to 8.17% (41/502), with statistically significant difference ($P < 0.05$); the incidences of problems such as over-treatment of injections and inappropriate drug combination had significantly decreased compared with that of before intervention, with statistically significant difference ($P < 0.01$); the incidence of adverse drug reactions had decreased from 2.69% (12/446) before intervention to 0.80% (4/502), with statistically significant difference ($P < 0.05$). The postoperative analgesic effects of the patients were comparable before and after intervention. **CONCLUSIONS:** The establishment and application of prescription pre-review database can effectively regulate the rational application of NSAID after surgery, ensure medication safety and promote the development of pharmacy services.

KEYWORDS Prescription pre-review; Nonsteroidal anti-inflammatory drug; Rational medication; Adverse drug reaction

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)是一类非类固醇类镇痛药,因其具有提高痛阈和抑制中枢神经系统敏化,且不会导致成瘾性和呼吸抑制的特点,已成为骨科术后多模式镇痛中必不可少的组成部分,有助于减轻患者疼痛,加速术后康复^[1-2]。然而,随着NSAID的广泛应用,不合理用药问题逐渐凸显,潜在的用药风险如消化道溃疡、肝肾损伤和心血管不良事件等也日益引起临床的关注^[3-4]。因此,有必要通过有效的药学干预,促进骨科术后NSAID的合理应用。

处方前置审核是近年来药师参与临床合理用药的有效方法,可以通过事前提醒和事中干预,对患者用药进行全程化监控和干预,有利于促进临床合理用药。现阶段,处方前置审核多用于门诊处方干预^[5-7],对住院医嘱干预的经验尚且不足。我院通过以骨科骨折术后患者NSAID的审核干预为突破点,经过前期调研发现不合理问题,建立NSAID精准的药品审核数据库,并逐步开展不合理医嘱事前干预和事后点评分析,探索处方前置审核在住院医嘱干预中的作用,以期减少不合理用药,减少药品不良反应的发生,为患者用药安全提供保障。

△ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20191238)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:381817259@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:

gengzhihui666@sohu.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用我院住院电子病历系统,抽取2020年1—6月(干预

前)、2021年1—6月(干预后)所有骨科骨折术后使用NSAID的出院患者病历。排除标准:(1)住院期间同时实施≥2种手术的患者;(2)感染者或非骨科相关疾病导致的机体损伤患者;(3)术后无疼痛评估的患者。

1.2 方法

由我院4名临床药师组成审核小组开展工作,分为3个阶段:第1阶段,制定点评依据及指标,利用处方前置审核系统对干预前医嘱进行回顾性点评,分析不合理问题;第2阶段,对系统进行精细化规则设置,并开展前置审核干预;第3阶段,对干预后医嘱进行点评分析,优化前置审核规则,对比干预前后医嘱合理率、患者疼痛评分和不良反应发生率等的差异。

1.3 评价指标

(1)收集患者的年龄、性别、体重、手术类型、不合理用药情况和药品不良反应等资料;(2)术后1~5d,利用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对患者的疼痛进行评估,分为0~10分,疼痛越剧烈则分数越高,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。

1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 点评依据及审核数据库的建立

依据NSAID药品说明书、Micromedex和Uptodate等数据库中相关资料,参考骨科术后疼痛管理中NSAID合理使用的高级循证医学证据,结合医院个体化要求,制定点评标准。

表2 精准化点评标准及数据库

Tab 2 Criteria of precise review and the database

项目	标准	橙灯	红灯	黑灯
适应症	NSAID均可用于骨科术后单药或多模式镇痛治疗		√	
疗程	①用药疗程>5d给予警示,其中注射用帕瑞昔布钠疗程>3d给予警示,提示请根据患者具体疼痛情况确定是否继续用药 ②用药疗程>7d给予拦截,其中酮咯酸氨丁三醇注射液疗程不得超过5d	√	√	
联合用药	①除与单次剂量咪唑美辛栓联合应用外,2种NSAID不得联合应用 ②与剂量<300mg的阿司匹林联合应用给予警示 ③其余药品说明书中非禁忌证的药物相互作用给予警示	√	√	
特殊人群	①肝肾功能异常设置警示 ②除药品说明书提示外,对所有>65岁老年人设置最小剂量警示 ③儿童除布洛芬外禁止使用其他NSAID	√	√	√
禁忌证	①活动性消化道溃疡/出血或消化道穿孔病史的患者;重度心力衰竭的患者 ②药品说明书中明确注明的禁忌证			√

2.2 干预前后患者基本资料比较

本研究共收集我院骨折术后患者948例,其中干预前446例,年龄7~95岁,平均年龄(52.86±18.20)岁;干预后502例,年龄4~95岁,平均年龄(51.15±19.19)岁。两组患者的年龄、性别、体重和手术类型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 干预前后NSAID不合理使用情况比较

干预前,NSAID不合理使用病例数为141例,不合理使用

利用前置审核系统将点评标准转化为具体审核细则,按照不合理问题发生的严重程度设置4级警示:黄灯为关注级别,设置用药教育;橙灯为慎用级别,设置不良反应、药物相互作用等警示提醒;红灯为不推荐级别,设置审核拦截,所有拦截问题进入药师审方池,需药师人工进行审核;黑灯为禁用级别,如违反该类规则,系统直接拦截不予通过。

2.1.1 基础点评标准及数据库的建立:处方前置审核系统可以获取患者年龄、体重等信息,因此参考药品说明书,药师对我院现有NSAID数据库进行细化,并对低剂量或低频次问题设置橙灯警示提醒,对超剂量、超频次和超途径问题设置红灯拦截功能模块,见表1。

表1 NSAID基础数据库
Tab 1 Basic database of NSAID

药品	单次剂量/mg	日极量/mg	给药途径
口服制剂			
布洛芬	400~600	3 600	口服
双氯芬酸	25~50	150	口服
塞来昔布	100~200	400	口服
依托考昔	30~60	120	口服
注射制剂			
双氯芬酸	12.5~25	150	肌内注射(≤2岁儿童禁用)
氟比洛芬酯	50~75	250	静脉注射
帕瑞昔布钠	正常体重:20~40 体重<50kg:10~20	80 40	静脉注射或肌内注射
酮咯酸氨丁三醇	≤65岁:30~60 >65岁或体重<50kg:15	120 60	静脉注射或肌内注射

2.1.2 精细化点评标准及数据库的建立:NSAID的超疗程使用、不恰当联合用药和禁忌证用药等问题都可能影响药物的安全性,处方前置审核系统对特殊人群使用NSAID的规则设置也有待完善,需要根据不同生理病理特征进行调整。因此,根据医院管理要求,药师分别对上述问题建立了精准化点评标准及数据库,见表2。

率为31.61%;通过处方前置审核,干预后,NSAID不合理使用病例数降至41例,不合理使用率为8.17%,明显低于干预前,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预后,联合用药不适宜、注射剂超疗程用药问题明显减少($P < 0.05$),给药剂量不适宜和禁忌证用药问题不再出现,见表4。

2.4 干预前后NSAID注射剂用药疗程比较

NSAID注射剂超疗程用药是不合理用药的主要问题之一,干预后,4种NSAID注射剂平均用药疗程均明显缩短,见表5。

表3 干预前后患者基本资料比较

Tab 3 Comparison of general information of patients before and after intervention

项目	内容	干预前(n=446)	干预后(n=502)	P
性别/例(%)	男性	261 (58.52)	294 (58.57)	0.989
	女性	185 (41.48)	208 (41.43)	
年龄/例(%)	<60岁	276 (61.88)	327 (65.14)	0.340
	60~<80岁	129 (28.92)	130 (25.90)	
	≥80岁	41 (9.19)	45 (8.96)	
体重($\bar{x}\pm s$, kg)		70.50±15.77	70.29±12.87	0.902
骨折部位/例(%)	上肢	97 (21.75)	134 (26.69)	0.052
	下肢	231 (51.79)	259 (51.59)	
	胸腰椎	43 (9.64)	33 (6.57)	
	髌部	9 (2.02)	10 (1.99)	
	足踝部	66 (14.80)	66 (13.15)	

表4 干预前后NSAID不合理使用情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of irrational application of NSAID before and after intervention[cases(%)]

不合理用药类型	干预前(n=446)	干预后(n=502)	P
药物遴选不适宜	2 (0.45)	3 (0.60)	1.000
给药剂量不适宜	4 (0.90)	0 (0)	0.049
联合用药不适宜	60 (13.45)	4 (0.80)	<0.01
注射剂超疗程用药	72 (16.14)	34 (6.77)	<0.01
禁忌证用药	3 (0.67)	0 (0)	0.104
合计	141 (31.61)	41 (8.17)	<0.01

2.5 干预前后患者术后疼痛VAS评分比较

利用处方前置审核系统随机抽取干预前后各100例患者的病历,对术后镇痛效果进行评估,比较术后1~5d疼痛

表7 干预前后NSAID所致药品不良反应发生情况比较

Tab 7 Comparison of adverse drug reactions induced by NSAID before and after intervention

时间	药品不良反应/例					合计/例	药品不良反应发生率/%	P
	消化道溃疡	肝损伤	肾损伤	血小板减少	皮疹			
干预前(n=446)	1	3	1	2	5	12	2.69	0.024
干预后(n=502)	0	1	0	1	2	4	0.80	

3 讨论

3.1 处方前置审核干预的必要性

疼痛是影响骨科患者术后功能锻炼的主要原因之一,改善疼痛是加速康复的重要环节。NSAID是术后多模式镇痛方案的主要组成部分,虽然药物安全性尚可,但不合理用药情况时有发生。王融溶等^[8]对16家三级医院开展的多中心回顾性研究结果发现,围手术期NSAID不合理使用率可达23.3%。面对NSAID不合理使用问题,我国部分医疗机构已经通过开展专项点评工作开始实施用药干预^[9]。但该工作往往具有滞后性,不能对问题进行及时有效的干预。因此,我院利用处方前置审核系统,通过个体化审核数据库的建立,将不合理问题干预提前到医嘱执行之前,从源头上阻断问题发生,保证患者用药安全。

3.2 精细化数据库的建立与管理

处方前置审核系统可以全时段、全医嘱对问题医嘱进行审核拦截,但由于系统中审核规则主要来源于药品说明书,不能全面考虑患者的实际病理生理特征及临床需要,往往会导致处方审核时出现漏审或过度审核等问题,给临床工作带来诸多不便。因此,我院药师团队通过对干预前医嘱点评结果进行分

表5 干预前后NSAID注射剂用药疗程比较[M(Q),d]

Tab 5 Comparison of treatment course of NSAID injection before and after intervention[M(Q),d]

药品通用名	用药疗程		P
	干预前	干预后	
氟比洛芬酯注射液	4.9 (3.8)	4.1 (3.5)	<0.01
双氯芬酸钠注射液	4.3 (3.7)	3.2 (2.3)	<0.01
注射用帕瑞昔布钠	4.6 (3.4)	3.25 (2.2)	<0.01
酮咯酸氨丁三醇注射液	5.2 (3.4)	1.2 (1.2)	<0.01

VAS评分。结果显示,干预后患者术后1d的VAS评分低于干预前术后1d,但差异无统计学意义($P>0.05$);干预前后患者总体术后疼痛VAS评分的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表6。

表6 干预前后患者术后疼痛VAS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)Tab 6 Comparison of postoperative VAS scores before and after intervention($\bar{x}\pm s$, scores)

时间	VAS评分				
	术后1d	术后2d	术后3d	术后4d	术后5d
干预前(n=100)	2.17±1.04	1.83±0.90	1.70±0.86	1.48±0.80	1.42±0.75
干预后(n=100)	1.89±0.98	1.81±0.88	1.71±0.83	1.59±0.77	1.50±0.69
P	0.051	0.874	0.933	0.321	0.435

2.6 干预前后NSAID所致药品不良反应发生情况比较

NSAID导致的药品不良反应主要表现为消化道溃疡、肝肾损伤、血小板减少和皮疹等。干预后,NSAID所致药品不良反应发生率从2.69%降至0.80%,与干预前的差异有统计学意义($P<0.05$),且消化道溃疡和肾损伤未再发生,见表7。

析,精细化了药品审核数据库的设置。

例如,NSAID的血浆蛋白结合率较高^[10]。2种NSAID联合应用,不但不提高镇痛效果,反而会增加药品不良反应,应避免联合应用。但是,实际处方审核时还需考虑药物剂量和用药目的等问题。如吲哚美辛栓主要用于解热治疗,而低剂量阿司匹林作为抗血小板药,主要用于心血管疾病的预防或治疗^[11-12]。尽管有研究认为,低剂量阿司匹林与其他NSAID联合应用时,可能会通过竞争性结合环氧合酶1来干扰阿司匹林的抗血小板作用,从而诱导血栓事件的发生,但这种干扰的临床意义尚不十分明确^[13-14]。因此,我院药师团队在设置NSAID重复用药审核拦截时,剔除了吲哚美辛栓和低剂量阿司匹林,并对阿司匹林与其他NSAID联合应用会增加消化道出血风险给予了警示提醒。再如,NSAID长期使用会增加心血管风险和肾损伤等不良反应,尤其是注射剂型,长期用药的安全性仍有待研究^[15]。术后疼痛多为创伤所引起的急性疼痛,随着患者康复,疼痛会逐渐缓解,一般疼痛持续时间为3~7d,因此,术后NSAID注射剂连续用药推荐不超过5~7d^[16]。为保证治疗效果,同时缩短用药疗程,除药品说明书的规定外,我院药师团队对术后疼痛患者设置了最多7d的NSAID注射剂用

药疗程限制,并在限定日期前 2 d 设置警示,提示医师在评估药物安全性和有效性后决定是否继续用药。此外,由于老年患者代偿能力减退,围手术期使用 NSAID 会增加老年患者的潜在风险^[17];儿童患者,除布洛芬外,其余 NSAID 的安全证据尚不充足^[18];肝肾功能减退的患者,大剂量 NSAID 还可能会诱发或加重疾病的进展^[19-20]。因此,为了减少药品不良反应的发生,我院药师团队针对老年人和儿童分别细化了药物适应证、用法与用量审核规则,并对肝肾功能检查异常的患者设置了警示提醒。

经过干预,我院骨折术后患者 NSAID 不合理应用现象得到了明显改善,联合用药不适宜问题基本杜绝,NSAID 注射剂用药疗程明显缩短,在未对患者术后镇痛效果造成影响的前提下,降低了药品不良反应发生率。由此可见,处方前置审核可以在保证临床治疗效果的同时,保障患者安全用药。

3.3 处方前置审核的局限性

我院处方前置审核系统仍然存在许多局限性。如患者的病情变化或新增诊断,系统不能从病历中实时获取,导致对药物选择、给药时间、药品不良反应处理等的合理性无法进行判断,需要药师事后通过查阅病历获取相关信息才能判断用药合理性。系统审核的不合理问题中仍然包含部分“假阳性”问题,需要药师不断进行梳理,优化审核数据库。此外,对于药师漏审的问题,系统也不能进行二次审核拦截。因此,如何进一步提升个体化、精准化的用药审核,仍是未来药师利用信息化系统开展药物安全管理的探索方向之一。

综上所述,通过处方前置审核系统精准化数据库的建立和审核干预,可有效规范术后 NSAID 的合理应用,减少药品不良反应的发生,同时为药师利用信息化手段全面开展住院医嘱审核提供了可靠的技术支持。我院处方前置审核工作还处于初步阶段,药师在审核规则管理中还有许多不足,在今后的工作中,需不断完善和更新药品数据库,利用信息化手段积极发挥药师在合理用药方面的作用。

参考文献

[1] 周宗科,廖刃,唐佩福,等.中国骨科手术加速康复围手术期疼痛管理指南[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(12):929-938.

[2] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组,中华医学会麻醉学分会疼痛学组国家老年疾病临床医学研究中心,国家老年麻醉联盟.老年患者围手术期多模式镇痛低阿片方案中国专家共识(2021版)[J].中华医学杂志,2021(3):170-184.

[3] KANG D O, AN H, PARK G U, et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs after myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(5): 518-529.

[4] OLSEN A M S, MCGETTIGAN P, GERDS T A, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(5): 292-300.

[5] 左静,李鑫,廖丽娜,等.某院门诊处方前置审核系统实施效果

分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(22):2338-2341.

[6] 张清华,金锐,王琨,等.基于循证药学的处方前置审核系统在门诊药房中的实践与探讨[J].中国医院药学杂志,2020,40(4):443-447.

[7] 刘金玉,曾露,郭敏,等.多学科合作与循证助力处方前置审核模式构建[J].中国医院药学杂志,2021,41(9):948-952.

[8] 王融溶,饶跃峰,俞振伟,等.围手术期非甾体抗炎药合理使用情况的多中心回顾性研究[J].中国药理学杂志,2019,54(13):1104-1108.

[9] 王珍珍,叶云,张淑燕,等.外科术后应用非甾体抗炎药注射剂情况分析[J].中国现代应用药学,2019,36(22):2853-2857.

[10] CZUB M P, HANDING K B, VENKATARAMANY B S, et al. Albumin-based transport of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mammalian blood plasma[J]. J Med Chem, 2020, 63(13): 6847-6862.

[11] DE CATERINA R, AIMO A, RIDKER P M. Aspirin therapy for primary prevention: the case for continuing prescribing to patients at high cardiovascular risk-a review[J]. Thromb Haemost, 2020, 120(2): 199-206.

[12] DOBESH P P, FINKS S W, TRUJILLO T C. Dual antiplatelet therapy for long-term secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events[J]. Clin Ther, 2020, 42(10): 2084-2097.

[13] GURBEL P, TANTRY U, WEISMAN S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use[J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 47(1): 16-30.

[14] KRAUSS E, CRONIN M, DENGLER N, et al. Interaction between low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs can compromise aspirin's efficacy in preventing venous thrombosis following total joint arthroplasty[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620920373.

[15] 广东省药学会.加速康复外科围手术期药物治疗管理医药专家共识[J].今日药学,2020,30(6):361-371.

[16] 国家卫生健康委员会医管中心加速康复外科专家委员会,浙江省医师协会临床药师专家委员会,浙江省药学会医院药专业委员会.中国加速康复外科围手术期非甾体抗炎药临床应用专家共识[J].中华普通外科杂志,2019,34(3):283-288.

[17] 董娜,何丹,吴晓燕,等.基于老年围手术期高风险用药目录的老年手术患者用药情况分析[J].中国药物警戒,2020,17(10):692-696.

[18] PODDIGHE D, BRAMBILLA I, LICARI A, et al. Ibuprofen for pain control in children: new value for an old molecule[J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(6): 448-453.

[19] SOLEIMANPOUR M, IMANI F, SAFARI S, et al. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of patients with hepatic disease: a review article [J]. Anesth Pain Med, 2016, 6(4): e37822.

[20] ZHAN M, DOERFLER R M, XIE D W, et al. Association of opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in CKD: findings from the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(2): 184-193.

(收稿日期:2021-10-06 修回日期:2021-11-12)