

我院中重度毛细支气管炎患儿主要治疗药物的使用情况调查及合理性评价[△]

贺海珊^{1*}, 邱雪雁¹, 刘阿玲¹, 贺晓露¹, 李玲玲¹, 杨楠²(1.重庆市红十字会医院/江北区人民医院儿科, 重庆 400020; 2.重庆市红十字会医院/江北区人民医院药剂科, 重庆 400020)

中图分类号 R725.6;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1988-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.26

摘要 目的:为毛细支气管炎患儿临床合理用药、提高其治疗效果提供参考。方法:调取2014年1月—2016年12月间在我院儿科住院治疗的中重度毛细支气管炎患儿的病历及医嘱资料,就其主要治疗药物使用情况进行回顾性调查,并进行用药合理性评价。结果:共纳入中重度毛细支气管炎患儿423例次,治愈率为92.91%,好转率为6.86%。吸入性糖皮质激素(吸入用布地奈德混悬液)的使用率达98.11%;全身糖皮质激素(静脉给药)的使用率仅为27.90%;支气管扩张剂中抗胆碱能药物和 β_2 受体激动药的使用率分别为74.70%和58.87%;白三烯调节剂(主要是孟鲁司特)的使用率为85.58%;核苷类抗病毒药物(主要是利巴韦林)使用率为15.37%;肌肉注射及雾化吸入干扰素的使用率分别为36.64%和17.73%。未用全身糖皮质激素组与应用全身糖皮质激素组患儿治疗效果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。有101例次(23.88%)在治疗中重度毛细支气管炎时存在不合理用药情况,其中以属于超常用药类型的无正当理由超说明书用药居多(75例次,占17.73%),其次是属于不适宜用药类型的遴选药品不适宜(11例次,占2.60%),排第3位的是属于不规范用药类型的超剂量用药但未注明原因和再次签名确认(激素冲击疗法)(8例次,占1.89%)。结论:我院中重度毛细支气管炎患儿主要治疗药物的总体使用情况尚可,但部分医嘱仍存在不合理用药情况,表现为无正当理由超说明书用药、遴选药品不适宜、超剂量用药但未注明原因和再次签名确认等。建议制订符合本院实际情况的毛细支气管炎用药规范,加强业务培训和合理用药宣教,强化医师的合理用药意识,并发挥儿科临床药师的专业作用,通过审核医嘱发现不合理用药问题并及时与医师沟通。

关键词 毛细支气管炎;儿童;治疗药物;使用情况;合理性评价

Investigation and Rationality Evaluation of Main Therapy Drug Use in the Treatment of Children with Moderate-to-severe Bronchiolitis in Our Hospital

HE Haishan¹, QIU Xueyan¹, LIU Aling¹, HE Xiaolu¹, LI Lingling¹, YANG Nan²(1. Dept. of Pediatrics, Chongqing Red Cross Hospital/Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Red Cross Hospital/Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of drugs and improving the therapeutic effect of bronchiolitis Children. **METHODS:** Medical records and medical orders of moderate and severe bronchiolitis children were collected from our hospital during Jan. 2014 to Dec. 2016. Retrospective investigation was conducted for the use of main therapeutic drugs. The rationality of drug use was evaluated. **RESULTS:** A total of 423 children with moderate-to-severe bronchiolitis were included, the cure rate was 92.91% and recovery rate was 6.86%. The utilization rate of inhaled corticosteroid (Budesonide suspension for inhalation) was 98.11%, and that of systemic corticosteroids was 27.90%. The utilization rate of bronchodilator anticholinergic agents and β_2 -receptor agonists were 74.70% and 58.87%. That of leukotriene modifiers (mainly montelukast) was 85.58%. The utilization rate of nucleoside antiviral drugs (mainly ribavirin) was 15.37%, and those of intramuscular injection and aerosolized inhalation of interferon were 36.64% and 17.73%. There was no statistical significance in therapeutic efficacy between without systemic glucocorticoid group and systemic glucocorticoid group ($P>0.05$). There was irrational drug use in 101 cases (23.88%) during the treatment of severe bronchiolitis. Among the types of supernormal drug use, most were off-label drug use without justified reasons (75 case time, 17.73%), followed by unsuitable drug selection which was the type of unsuitable drug use (11 case time, 2.60%). The third type of irrational drug use was the type of non-standard drug use as unstated reason and resignatures of drug overdose (hormone shock therapy, 8 case time, 1.89%). **CONCLUSIONS:** The overall use of major bronchiolitis therapy drugs in our hospital is still acceptable. However, there still is irrational drug

use in some medical orders, manifested as off-label drug use without justified reasons, unsuitable drug selection, unstated reason of drug overdose, resignatures, etc. It is

[△] 基金项目:重庆市江北区科技项目(No.20160209)

* 副主任医师。研究方向:儿童呼吸系统疾病。E-mail:1981319179@qq.com

suggested to formulate bronchiolitis drug use regulation that meet the actual conditions of the hospital, strengthen business training and rational drug use education, enhance the awareness of pharmacist to rational drug use, play the professional role of pediatric clinical pharmacists, review medical orders to find out the problems of irrational drug use and communicate with physicians in time.

KEYWORDS Bronchiolitis; Children; Therapy drug; Use condition; Rationality evaluation

毛细支气管炎主要由呼吸道合胞病毒(RSV)引起,90%的婴幼儿在2岁以前感染过RSV,其中约40%发展为下呼吸道感染(如毛细支气管炎);毛细支气管炎以小气道急性炎症、水肿、上皮细胞坏死、黏液分泌增多以及支气管痉挛为特征,是儿科的常见病、多发病^[1]。为规范该病的诊治,国内外均出台了相关的诊疗指南^[1-2]。然而深入解读我国的指南,发现仅有两条肯定的治疗建议:一是监测病情变化、对症和支持治疗,二是不推荐常规应用全身糖皮质激素(均为“A级证据,高度推荐”);其他治疗建议,如仅在不排除细菌感染时选用合适抗菌药物为“B级证据,高度推荐”,不推荐常规应用利巴韦林、不推荐胸部理疗等均为“B级证据,中度推荐”,可选用雾化吸入糖皮质激素治疗、可试用支气管舒张剂雾化吸入治疗、在严密监测下试用3%高渗盐水雾化吸入等均为“B级证据,低度推荐”。因此,在临床实际工作中,不同医院或不同医师对于该病的处置可能存在较大的差异。该病按其严重程度可分为轻度、中度和重度,本研究对我院2014年1月—2016年12月间患该病(中重度)的住院患儿的主要治疗药物使用情况进行了回顾性调查,并进行了用药合理性评价,旨在为促进临床合理用药、提高该病的治疗效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2014年1月—2016年12月间在我院儿科住院治疗的主要诊断为毛细支气管炎并根据《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)》(以下简称《专家共识》)^[3]中的病情严重程度分级标准确定为中重度的患儿的病历及医嘱资料,剔除轻症、早产、合并先天性心脏疾病或存在免疫缺陷状态的患儿。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,在医院电子病历系统中查询患儿的基本信息,包括性别、年龄、病情严重程度、住院时间和费用、转归情况等;在医嘱系统中查询患儿使用的主要治疗药物[糖皮质激素、支气管扩张剂(β_2 受体激动药、抗胆碱能药物)、白三烯调节剂、核苷类抗病毒药物和干扰素]的相关信息,包括药物名称、剂型、规格、给药途径、用法用量、疗程等。针对《专家共识》中不推荐常规应用全身糖皮质激素治疗毛细支气管炎,分组比较应用与未用全身糖皮质激素对治疗效果的影响。依据相关标准从用药是否规范、用药是否适宜和是否存在超

常用药等方面对中重度毛细支气管炎患儿主要治疗药物的使用合理性进行评价。

1.3 疗效判定标准与用药合理性评价标准

参考《常见疾病的诊断与疗效判定(标准)》^[4]对毛细支气管炎的治疗效果进行判定,分为治愈、好转、未愈。采用《专家共识》、《糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014年修订版)》^[5]、《儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识》^[6]、《儿科学(第8版)》^[7]以及相关药品说明书等作为用药合理性评价的标准和依据。

1.4 统计学方法

应用Excel 2010软件录入和整理数据,并应用SPSS 19.0统计软件进行数据统计和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;计数资料以例次或率表示,采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本信息

纳入本研究的中重度毛细支气管炎患儿共423例次,其中男性308例次,女性115例次;年龄为1月~3岁,平均年龄为(1.73 ± 1.61)岁;平均住院天数为(6.70 ± 2.56)天;平均住院费用为(3 318.29 ± 1 283.85)元。

2.2 患儿治疗效果

纳入本研究的423例次患儿中,治愈393例次(治愈率为92.91%),好转29例次(好转率为6.86%),另有1例次(0.24%)治疗效果不佳(未愈),患儿家属要求转院治疗。

2.3 患儿主要治疗药物的使用情况

患儿主要治疗药物的使用情况见表1。由表1可知,423例次患儿中有415例次(使用率为98.11%)给予了吸入性糖皮质激素,均为吸入用布地奈德混悬液,而有118例次(使用率为27.90%)患儿经静脉应用了全身糖皮质激素,主要是甲泼尼龙和地塞米松;支气管扩张剂中抗胆碱能药物和 β_2 受体激动药的使用率分别为74.70%和58.87%(其中部分存在联合使用抗胆碱能药物和 β_2 受体激动药的情况),主要是异丙托溴铵和沙丁胺醇;15.37%的患儿使用了核苷类抗病毒药物,主要是利巴韦林;85.58%的患儿使用了白三烯调节剂,主要是孟鲁司特;肌肉注射及雾化吸入干扰素的使用率分别为36.64%和17.73%。

表1 患儿主要治疗药物的使用情(n=423)

Tab 1 Utilization of major therapy drugs(n=423)

主要治疗药物	使用例次	使用率,%
吸入性糖皮质激素	415	98.11
全身糖皮质激素(静脉)	118	27.90
β ₂ 受体激动药(支气管扩张剂)	249	58.87
抗胆碱能药物(支气管扩张剂)	316	74.70
白三烯调节剂	362	85.58
核苷类抗病毒药物	65	15.37
干扰素(肌内注射)	155	36.64
干扰素(雾化吸入)	75	17.73

2.4 患儿全身糖皮质激素应用与否对治疗效果的影响

应用与未用全身糖皮质激素组患儿的非处理因素(性别、年龄、病情等)比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。患儿全身糖皮质激素应用与否对治疗效果影响的χ²检验结果见表2。由表2可知,未用全身糖皮质激素组与应用全身糖皮质激素组患儿治疗效果比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

表2 患儿全身糖皮质激素应用与否对治疗效果影响的χ²检验结果(n=423)

Tab 2 Results of Chi-square test of the effects of systemic glucocorticoid on therapeutic efficacy (n=423)

组别	治疗效果,例次			Pearson's χ ²	渐进Sig.(双侧)
	治愈	好转	无效		
未用全身糖皮质激素组	282	22	1	0.61	0.74
应用全身糖皮质激素组	111	7	0		

2.5 治疗中重度毛细支气管炎药物使用中的不合理情况

治疗中重度毛细支气管炎药物使用中的不合理情况见表3。从表3可知,在所涉及的不合理用药情况中,以属于超常用药类型的无正当理由超说明书用药居多,有75例次(占17.73%);其次是属于不适宜用药类型的遴选药品不适宜,有11例次(占2.60%);排第3位的是属于不规范用药类型的超剂量用药但未注明原因和再次签名确认(激素冲击疗法),有8例次(占1.89%)。

表3 治疗中重度毛细支气管炎药物使用中的不合理情况(n=423)

Tab 3 Irrational use of drugs for moderate and severe bronchiolitis(n=423)

不合理类型	具体表现	例次(占比,%)
不规范用药	用药超剂量未注明原因和再次签名(激素冲击疗法)	8(1.89)
不适宜用药	适应证不适宜	2(0.47)
	遴选药品不适宜	11(2.60)
	联合用药不适宜	5(1.18)
超常用药	无正当理由超说明书用药	75(17.73)
合计		101(23.88)

3 讨论

毛细支气管炎以RSV为最常见的病原体,病毒感染通过多种病理机制使气道发生炎症反应和呈高反应状态,患儿以咳嗽、喘憋、气促为主要临床表现,因此尽快解除支气管痉挛以改善呼吸及氧合状态是该病最重要的对症治疗措施。

糖皮质激素吸入疗法是目前治疗儿童喘息性疾病公认的首选给药方法^[7],本研究中98.11%的患儿都给予了吸入性糖皮质激素(吸入用布地奈德混悬液),此用法是合理的。吸入用布地奈德混悬液雾化吸入时,药雾微粒呈不规则形状,更容易在下呼吸道内分布,相比静脉给予全身糖皮质激素治疗指数更高、安全性更好^[8]。本研究中85.58%的患儿给予了白三烯调节剂(主要是孟鲁司特),此用法符合《白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识(2016年版)》^[9]的推荐。孟鲁司特可抑制炎症反应介质(白三烯)和相关细胞因子释放,降低气道高反应性,减轻黏膜水肿,减少气道分泌物,缓解气道平滑肌痉挛,从而改善咳嗽症状;且大量临床研究显示,孟鲁司特用于儿童的安全性和耐受性良好^[10]。本研究中74.70%的患儿给予了支气管扩张剂抗胆碱能药物(主要是异丙托溴铵)。异丙托溴铵能阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经的兴奋性,并促进支气管舒张,从而抑制支气管收缩;还能减少肥大细胞释放炎症介质并减少呼吸道分泌物。该药对心率及内分泌的影响很小,药效持续的时间长,用于儿童的安全性较好。

本研究通过对我院中重度毛细支气管炎患儿的主要治疗药物的使用合理性进行评价发现,仍存在一些不合理用药情况,以超常用药(无正当理由超说明书用药)为主。本研究发现,采用干扰素雾化吸入进行抗感染治疗的有75例次(占17.73%)。干扰素具有广谱抗病毒和免疫调节作用,尽管多项研究已证明干扰素对儿童RSV感染有较好的疗效^[10],并已得到《儿童雾化中心规范化管理指南》推荐使用,但目前尚无儿童雾化吸入干扰素的推荐剂量和相应的雾化吸入剂型,此用法的有效性也需进一步证实^[11],同时,干扰素的药品说明书中并无此用法,故干扰素雾化吸入属于超说明书用药。排第2位的不合理用药情况是属于不适宜用药类型的遴选药品不适宜。本研究中有11例次(占2.60%)未经综合评估病情,即选择静脉给予全身糖皮质激素。《专家共识》不推荐常规应用全身糖皮质激素治疗毛细支气管炎,而本研究对于应用与未用全身糖皮质激素组患儿的治疗效果进行比较亦发现,应用全身糖皮质激素组患儿的治疗

效果并无显著提高。同时,应用全身糖皮质激素还会使不良反应发生概率增加,故需根据患儿病情综合评估、慎重考虑是否需要静脉给予全身糖皮质激素。如对于重度毛细支气管炎患儿,当其具有以下情形时方可考虑静脉给予全身糖皮质激素:呼吸频率 >70 次/min,血氧饱和度 $<88\%$,肋间隙凹陷极明显,出现极度烦躁不安、嗜睡或昏迷,毛细支气管狭窄或阻塞严重,以致出现严重喘憋症状。排第3位的不合理用药情况是属于不规范用药类型的超剂量用药但未注明原因和再次签名确认(激素冲击疗法)。本研究中有8例次(占1.89%)在采用静脉给予超常规剂量的全身糖皮质激素进行激素冲击治疗的情况下,病历和医嘱却无相关的原因说明和医师确认签名。根据原卫生部《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》的规定,符合相关用药指征的重度毛细支气管炎患儿如需使用全身糖皮质激素进行激素冲击治疗,医师需在病历中说明使用原因并再次签名确认。排第4位的不合理用药情况是属于不适宜用药类型的联合用药不适宜,本研究中有5例次(占1.18%)患儿不适宜地联用了布地奈德、沙丁胺醇、异丙托溴铵雾化吸入治疗,因该5例次患儿属于中度毛细支气管炎,经对症支持和给予雾化吸入布地奈德治疗后喘息、呼吸困难等症状已得到缓解,无需再联合应用抗胆碱能药物和 β_2 受体激动药雾化吸入。美国儿科学会指出对于毛细支气管炎患儿不推荐常规使用核苷类抗病毒药物治疗,认为该类药物治疗毛细支气管炎的安全性和有效性缺乏大样本研究结果支持^[12];FDA仅许可核苷类抗病毒药物用于配合长效干扰素治疗RSV感染。虽有研究指出毛细支气管炎患儿RSV检测阳性率为 $50\% \sim 80\%$ ^[13],但应用核苷类抗病毒药物和干扰素仍需有明确的RSV感染证据,需严格把握适应证。本研究中有2例次(占0.47%)患儿已排除系RSV感染导致的毛细支气管炎,但医嘱仍继续使用核苷类抗病毒药物联合干扰素治疗,属于用药适应证不适宜。

综上所述,我院中重度毛细支气管炎患儿主要治疗药物的总体使用情况尚可,但部分医嘱仍存在不合理用药情况,表现为无正当理由超说明书用药、遴选药品不适宜、超剂量用药但未注明原因和再次签名确认等。因此,医院应参照专科指南、专家共识及相关循证医学证据,制订符合本院实际情况的毛细支气管炎用药规范,并在儿科加强业务培训和合理用药宣教,强化医师的合理用药意识;充分发挥儿科临床药师的专业作用,通过

审核医嘱发现不合理用药问题并及时与医师沟通,以协助其提升该方面的合理用药水平。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识:2014年版[J].中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- [2] RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5):e1474-e1502.
- [3] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:580-581.
- [4] 申昆玲,邓力,李云珠,等.糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识:2014年修订版[J].临床儿科杂志,2014,32(6):504-511.
- [5] 洪建国,陈强,陈志敏,等.儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国实用儿科杂志,2012,27(4):265-269.
- [6] 王卫平,毛萌,李廷玉,等.儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:269.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.儿童支气管哮喘诊断与防治指南:2016年版[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [8] SZEFEER SI, CARLSSON LG, URYNIAK T, et al. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(1):58-64.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识:2016年版[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(13):973-977.
- [10] 申昆玲,张国成,尚云晓,等.重组人干扰素- $\alpha 1b$ 在儿科的临床应用专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(16):1214-1219.
- [11] 申昆玲,洪建国,于广军,等.儿童雾化中心规范化管理指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:22.
- [12] 范娟,李茂军,吴青,等.毛细支气管炎的临床管理:美国儿科学会临床实践指南简介[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(10):730-732.
- [13] 罗征秀,徐秀娟.毛细支气管炎诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(4):253-255.

(收稿日期:2017-08-25 修回日期:2018-06-06)

(编辑:周 箐)