

296例儿童患者脾多肽注射液应用合理性分析及药物利用研究[△]

安娜^{1*}, 张古英^{1#}, 贾晨虹¹, 丁翔宇¹, 刘艳辉¹, 李瑞宏¹, 梁玉丽²(1. 河北省儿童医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省儿童医院血液科, 河北 石家庄 050031)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0358-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.023

摘要 目的:探讨脾多肽注射液在儿童患者中的应用合理性及药物利用研究。方法:随机抽取2018年6月至2019年5月某儿童医院296例使用脾多肽注射液患儿的病历资料,结合药品说明书、《处方管理办法》、《儿童临床使用免疫调节剂专家共识》以及患儿年龄、体重,建立儿童脾多肽注射液临床合理应用评分标准,包括适应证、药物剂量、溶剂种类、药物浓度、给药频次、联合用药和免疫功能检查等7项指标,对各项指标进行合理性评价,合理记1分,计算各指标合理率及总得分百分率,初步探讨脾多肽注射液在儿童患者中的合理用药评价方法。结果:用药评价结果显示,得分率由高至低依次为药物剂量(100%,296例)、溶剂种类(100%,296例)、给药频次(100%,296例)、适应证(97.97%,290例)、联合用药(95.61%,283例)、药物浓度(79.73%,236例)、免疫功能检查(61.82%,183例)。对患儿的体重进行分组分析,结果显示,单位体质量用药量与体重呈负相关。药物利用分析结果显示,儿童剂量药物利用指数(dose of children drug utilization index,dCDUI)随着体重的增加而降低,且低体重患儿的dCDUI>1,存在过度应用现象;高体重患儿的dCDUI<1,存在用药不足问题。不同体重分组患儿的儿童浓度药物利用指数(concentration of children drug utilization index,cCDUI)均>1,超浓度应用现象严重。结论:应规范脾多肽注射液在儿童患者中的临床应用,促进合理用药。

关键词 脾多肽注射液;儿童剂量;儿童药物利用指数;合理用药

Analysis on Rationality and Research on Drug Utilization of Lial Polypeptide Injection in 296 Children[△]

AN Na¹, ZHANG Guying¹, JIA Chenhong¹, DING Xiangyu¹, LIU Yanhui¹, LI Ruihong¹, LIANG Yuli²(1. Dept. of Pharmacy, Hebei Children's Hospital, Hebei Shijiazhuang 050031, China; 2. Dept. of Hematology, Hebei Children's Hospital, Hebei Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the application rationality and drug utilization of lial polypeptide injection in children. **METHODS:** Medical history of 296 children treated with lial polypeptide injection in a certain children's hospital from Jun. 2018 to May 2019 were randomly extracted, combining with the drug instructions, the "Prescription Management Measures", the "Expert Consensus on Clinical Use of Immunomodulators in Children" and the age and weight of children, a scoring standard for the clinical rational application of lial polypeptide injection on children was established, including 7 indicators of indications, drug dosage, solvent type, drug concentration, administration frequency, drug combination and immune function examination, the rationality of each indicator was evaluated, and 1 point scored when rational, the rational rate and total points were calculated, so as to preliminarily discuss the evaluation method of rational application of lial polypeptide injection in children. **RESULTS:** Results of medication evaluation showed that the scoring rates from high to low were respectively drug dosage (100%, 296 cases), solvent type (100%, 296 cases), administration frequency (100%, 296 case), drug indications (97.97%, 290 cases), drug combination (95.61%, 283 cases), drug concentration (79.73%, 236 cases), immune function examination (61.82%, 183 cases). Results of analysis on children's weight showed that the amount of medicine used per unit body weight was negatively correlated with body weight. Results of drug utilization analysis showed that the dose of children drug utilization index (dCDUI) decreased with the increase of weight, and the dCDUI of children with low birth weight was >1, there was excessive application; the dCDUI of children with high body weight was <1, there

[△] 基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题(No. 20180627)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:anan8539@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药学管理。E-mail:Zqf900810@163.com

was insufficient application. All the concentration of children drug utilization index (cCDUI) of children in different weight groups was >1, there was over-concentration application. CONCLUSIONS: The application of lienal polypeptide injection in children should be standardized to promote rational drug application.

KEYWORDS Lial polypeptide injection; Child dose; Children drug utilization index; Rational drug application

脾多肽注射液是一种免疫调节剂,在临床中广泛应用,多家医院已将其列为重点监控辅助用药,其在儿童中不合理应用现象较明显。儿童的机体组织、器官正处于发育阶段,其代谢及免疫调节功能与成人有很大差别,用药风险远大于成人。作为药法定依据的药品说明书,对于儿童用法与用量、不良反应及药物相互作用方面的内容存在严重的缺失现象^[1]。此时儿童用药方法多依据医师经验由成人用量推算得到,而药物在儿童体内的药动学参数与成人相比存在显著差异^[2]。这给儿童的临床用药带来了巨大的安全隐患,导致药物资源的浪费及不良反应发生率增高^[3-4]。因此,合理用药监管对于儿童这一特殊群体尤为重要。通过科学的方法规范儿童用药是提高儿科医疗质量的有效手段^[5]。药物利用评价的核心指标为药物利用指数(drug utilization index, DUI),其是成人用药合理与否的快速评判标准^[6]。但由于其计算方法基于成人用药剂量,所以不适用于儿童。韩璐等^[7]借鉴 DUI 评价成人用药合理性的方法,提出了儿童药物利用指数(children drug utilization index, CDUI),为儿童用药合理性评价提供了依据。本研究通过随机抽取某儿童医院(以下简称“该院”)使用脾多肽注射液的儿童患者资料进行回顾性调查,制定评价指标,并基于 CDUI 对该药在儿童患者中的应用情况进行药物利用

评价,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,按照分层随机法(按月份进行分层),从该院 HIS 系统中抽取 2018 年 6 月至 2019 年 5 月使用脾多肽注射液(生产企业:致融丰生制药有限公司;批准文号:国药准字 H22026499)的患儿病例资料。采用公式 $n = Z_{\alpha/2}^2 \times \pi \times (1 - \pi / E^2)$ ^[8],按“E=5%, $\pi=50\%$, $\alpha=0.1$ ”计算得出样本量至少为 270 例。编制《儿童脾多肽注射液临床应用调查表》,记录患儿基本情况(包括性别、年龄及体重)、疾病情况(包括就诊科室、临床诊断、病程记录及实验室检查)、用药信息(给药剂量、溶剂选择、给药途径及给药疗程)和不良反应等情况。

1.2 儿童患者脾多肽注射液临床合理应用评价方法

根据药品说明书、《处方管理办法》(卫生部令第 53 号)^[9]及《儿童临床使用免疫调节剂(上海)专家共识》(以下简称《专家共识》)^[10],建立儿童患者脾多肽注射液临床合理应用评分标准,通过组织专家进行会议讨论,确定最终评价标准内容。对各项指标进行合理性评价,再根据评价结果赋予分值,计算各指标合理率及总得分百分率。儿童患者脾多肽注射液临床合理应用评分标准见表 1。

表 1 儿童患者脾多肽注射液临床合理应用评分标准

Tab 1 Criteria of clinical application of lienal polypeptide injection in children

评价指标	依据(药品说明书/《专家共识》/《处方管理办法》)	评分标准	分值/分
适应证	1. (1)原发性和继发性细胞免疫缺陷病(如湿疹、血小板减少及多次感染综合征等);(2)呼吸道及肺部感染,辅助治疗化疗引起的白细胞减少症、白血病、再生障碍性贫血、淋巴瘤及其他恶性肿瘤,改善肿瘤患者恶病质、改善术后或重症患者身体虚弱	依据药品说明书	1
药物剂量	成人:10 ml	1. (1)根据年龄计算剂量:Freid's 公式,婴儿药物剂量=月龄×成人剂量/150; Young's 公式,小儿药物剂量=(月龄×成人剂量)/(年龄+12);(2)根据体重计算剂量:小儿剂量=成人剂量×小儿体重(kg)/70	1
溶剂种类	0.9%氯化钠注射液或 5%~10%葡萄糖注射液	依据药品说明书	1
药物浓度	0.02 ml/ml	依据药品说明书	1
给药频次	1 日 1 次	依据药品说明书	1
联合用药	未联合应用其他免疫调节剂	依据《处方管理办法》	1
免疫功能检查	进行免疫功能检查	依据《专家共识》	1

注:药物剂量得分标准为根据年龄或体重计算剂量即可得分

Note: the scoring standard of drug dose is based on age or weight to calculate the dose to score

1.3 儿童患者用药情况分析

1.3.1 不同年龄分组患儿的用药剂量比较:根据患儿的年龄,分为幼儿组(1~<3 岁)、学龄前期儿童组(3~<6 岁)和学龄期儿童组(6~<12 岁),分别计算不同年龄分组患儿用药剂量的均数±标准差($\bar{x} \pm s$),并比较各年龄分组之间的差异,以 $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。

1.3.2 不同体重分组患儿的单位体质量用药剂量比较:按照每 10 kg 体重为 1 个阶段对患儿进行分组,分别计算不同体重分组患儿单位体质量给药剂量(ml/kg)的 $\bar{x} \pm s$,并分别与成人

平均单位体质量给药剂量进行比较。

1.4 儿童药物利用研究及给药剂量评价

限定日剂量(defined daily dose, DDD)为药品主要适应证的成人日平均剂量;儿童限定日剂量(children defined daily dose, CDDD)为儿童药物治疗中用于药品主要适应证的单位体质量日剂量,用于衡量儿童药品消耗量,本研究 CDDD 赋值主要依据药品说明书。限定日浓度(defined daily concentration, DDC)为某药物达到其主要适应证所需的成人平均日维持浓度,由于浓度指药物与溶剂的比例,而成人与儿童的区别在于

剂量而非浓度,因此,本研究中儿童的 DDC 与成人相同。

评价指标:剂量药物利用指数(dose of drug utilization index, dDUI) = 某药品总剂量/[DDD×总用药时间(d)];儿童剂量药物利用指数(dose of children drug utilization index, dCDUI) = 某药品单位体质量总剂量/[CDDD×总用药时间(d)]^[11];浓度药物利用指数(concentration of drug utilization index, cDUI) = 某药品用药总浓度/[DDC×总用药时间(d)]^[8];儿童浓度药物利用指数(concentration of children drug utilization index, cCDUI)的计算同 cDUI。

dDUI 和 cDUI 为药物合理使用的计量单位, dDUI/cDUI < 1, 说明该药品的日平均剂量或日平均浓度 < DDD 或 DDC, 反之依然, 以其接近于 1 为合理。dCDUI 和 cCDUI 与成人的意义相同, 参照 dDUI/cDUI 评价成人用药剂量合理性的方法, 建立 dCDUI/cCDUI 评价儿童用药剂量合理性方法, 并分别计算不同体重分组患儿的 dCDUI/cCDUI。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件处理数据, 分别对幼儿组、学龄前儿童组、学龄期儿童组的用药剂量两两之间进行两独立样本 *t* 检验, 比较均值(置信区间为 95%), *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

随机抽取病例 301 例, 剔除资料不完整的病例 5 例(4 例体重缺项、1 例中途转院治疗), 共纳入 296 例使用脾多肽注射液的患儿, 平均年龄为(3.96±3.64)岁; 男性患儿 179 例, 平均年龄为(4.13±3.70)岁; 女性患儿 117 例, 平均年龄为(3.69±3.56)岁。参考相关文献^[12], 按体重以每增加 10 kg 为 1 个梯度对患儿进行体重分组, 见表 2。

表 2 患儿体重分组情况

Tab 2 Grouping by children's weight

体重分组/kg	病例数	平均体重/(\bar{x} ±s, kg)
<10	68	7.94±1.70
10~<20	127	13.75±2.68
20~<30	58	24.69±3.09
30~<40	23	33.29±2.73
≥40	20	47.97±8.37

2.2 患儿用药情况

2.2.1 患儿合理用药情况: 脾多肽注射液的临床诊断分布见图 1。按照表 1 的评分标准对患儿用药情况进行评价, 总体得分均值为 6.35 分, 得分率由高至低依次为药物剂量(100%, 296 例)、溶剂种类(100%, 296 例)、给药频次(100%, 296 例)、适应证(97.97%, 290 例)、联合用药(95.61%, 283 例)、药物浓度(79.73%, 236 例)、免疫功能检查(61.82%, 183 例)。183 例进行免疫功能检验的患儿中, 有 62.30% 的患儿(114 例)存在免疫功能异常。患儿使用脾多肽注射液的剂量为 0.05~4 ml, 平均(2.06±0.62) ml; 药物滴注浓度为 0.01~0.2 ml/ml, 平均(0.02±0.01) ml/ml; 用药疗程为 1~45 d, 平均(8.41±6.48) d。

2.2.2 不同年龄分组患儿的用药剂量: 不用年龄分组患儿脾多肽注射液的使用剂量见表 3。由表 3 可见, 幼儿组与学龄前

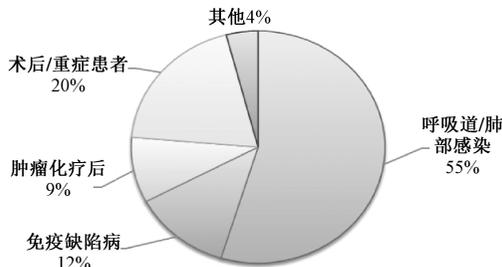


图 1 脾多肽注射液的临床诊断分布

Fig 1 Distribution of clinical diagnosis of lienal polypeptide injection

期儿童组脾多肽注射液使用剂量的差异不具有统计学意义(*P* > 0.05); 学龄期儿童组与幼儿组、学龄前期儿童组的差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 3 不用年龄分组患儿脾多肽注射液的使用剂量

Tab 3 Dosages of lienal polypeptide injection in children in different age groups

分组	年龄/岁	病例数	平均剂量/(\bar{x} ±s, ml)
幼儿组	1~<3	171	1.96±0.57
学龄前期儿童组	3~<6	60	2.07±0.61
学龄期儿童组	6~<12	65	2.29±0.68 ^{ab}

注: “a”表示与幼儿组比较, *P* < 0.05; “b”表示与学龄前期组比较, *P* < 0.05

Note: “a” means compared with infant group, *P* < 0.05; “b” means compared with preschool group, *P* < 0.05

2.2.3 不同体重分组患儿的用药情况: 不同体重分组患儿脾多肽注射液的使用剂量见表 4。5 个体重分组患儿的单位体质量用量与成人单位体质量用量(0.14 ml/kg) 比较结果见图 2。

表 4 不同体重分组患儿脾多肽注射液的使用剂量

Tab 4 Dosages of lienal polypeptide injection in children in different weight groups

体重分组/kg	病例数	单位体质量用量/(\bar{x} ±s, ml/kg)
<10	68	0.22±0.05
10~<20	127	0.15±0.05
20~<30	58	0.09±0.03
30~<40	23	0.07±0.02
≥40	20	0.04±0.01

2.3 药物利用研究结果

2.3.1 各月的药物利用情况: 2018 年 6 月至 2019 年 5 月儿童患者使用脾多肽注射液的药物利用研究结果见图 3。由图 3 可见, 脾多肽注射液的 dCDUI、cCDUI 波动情况基本一致, 但 cCDUI(1.00~1.94) 比 dCDUI(0.77~1.39) 的波动幅度更大, 均值更高(cCDUI 均值为 1.30, dCDUI 均值为 1.03), 提示从给药浓度角度来监测脾多肽注射液临床使用合理性与安全性更敏感。

2.3.2 不同体重分组患儿的药物利用情况: 根据本研究方法计算得出, 单位体质量总剂量为 358.80 ml/kg, CDDD 为 0.14 ml/kg。药品说明书推荐的 DDC 为 0.02 ml/ml。根据“1.4”项下公式, 分别计算每个体重分组患儿脾多肽注射液的 dCDUI、cCDUI, 结果见表 5。

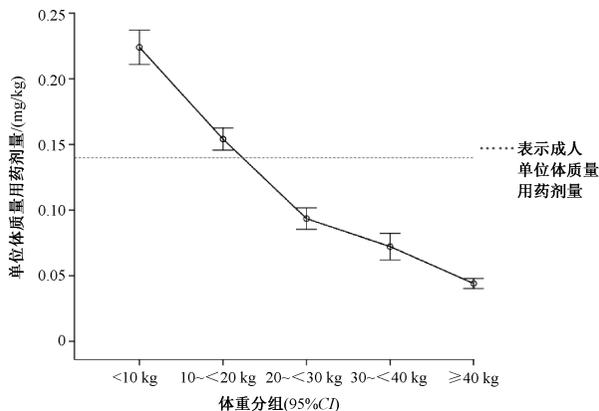


图2 不同体重分组患儿单位体质量用药剂量

Fig 2 Unit mass medication dosage of children in different weight groups

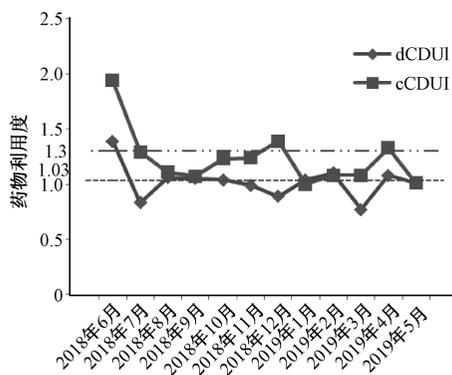


图3 2018年6月至2019年5月儿童患者使用脾多肽注射液的药物利用研究

Fig 3 Drug utilization research of lienal polypeptide injection in children from Jun. 2018 to May 2019

表5 不同体重分组患儿脾多肽注射液的DUI分析

Tab 5 DUI analysis of lienal polypeptide injection in children in different weight groups

体重分组/kg	单位体质量 总剂量/(ml/kg)	总用药时间/d	dCDUI	cCDUI
<10	132.34	583	1.59	1.73
10~<20	143.20	911	1.12	1.13
20~<30	57.93	598	0.69	1.22
30~<40	18.36	233	0.56	1.32
≥40	7.33	163	0.32	1.04

3 讨论

3.1 适应证

脾多肽注射液是一种由健康小牛脾脏提取物制成的免疫调节剂,具有双向调节机体免疫功能的作用,还可以通过抑制肿瘤细胞代谢过程起到抗肿瘤作用,多用于免疫功能低下及抗肿瘤的辅助治疗^[13-14]。《专家共识》指出,免疫调节剂应在临床儿科专业人员动态、及时的评估患儿免疫功能情况下使用。本研究结果表明,97.98%的患儿用药符合脾多肽注射液药品说明书中的适应证;但仅61.61%的患儿进行了免疫功能检查,

其中37.71%免疫功能正常的患儿亦使用了免疫调节剂;尚有部分患儿使用了2种免疫调节剂,临床上存在过度应用现象。究其原因,主要有两点:(1)脾多肽注射液药品说明书适用范围较宽;(2)目前尚无免疫增强剂临床应用指导原则,临床医师使用该类药物多以经验为主,缺乏免疫方面的知识^[15]。从脾多肽注射液的临床诊断分布可以看出,55%的患儿临床诊断为呼吸道或肺部感染,其并非均由免疫功能低下引起,且感染的发生率会随着年龄的增长而降低,此时应首先排除可能的其他因素,并进行免疫功能检查,明确患儿是否存在免疫功能异常,免疫功能正常者无需使用免疫调节剂。

3.2 用法与用量

脾多肽注射液药品说明书中儿童用法与用量部分的描述为“儿童酌减或遵医嘱”,查阅相关文献,亦未找到该药可参考的儿童安全有效剂量。此种情况下,临床上医师多依据以往经验确定用法与用量,常出现用药剂量过大或不足、用药频次过多或过少的现象^[6]。本研究结果发现,儿童患者使用脾多肽注射液的单位体质量剂量随体重的增加而降低,体重<20 kg患儿的单位体质量用药剂量大于成人,体重>20 kg患儿的单位体质量用药剂量小于成人。从不同年龄分组患儿给药剂量的差异同样可以看出,医师开具处方时可能以学龄期为界限进行简单划分,从而导致低体重患儿用药剂量相对偏高,高体重患儿用药剂量不足的现象。用药剂量不准确,不仅难以保证临床疗效,还可能增大不良反应发生风险^[16]。儿童按年龄大致分为5个时期(新生儿期、婴幼儿期、学龄前期、学龄期和青少年期),儿童对药物的处置与成人不同,其在不同时期的药动学特点亦不同^[14]。同样的剂量,对于年龄小、体重低的儿童可能极大增加不良反应发生的风险,而对于年龄大、体重高的儿童则可能出现剂量相对不足导致临床效果欠佳的情况。该类超说明书用药的现象,归因于儿童专用药的短缺及儿童用药研究有限^[17]。多数药品说明书中出现“儿童酌减或遵医嘱”和“儿童用药尚不明确”等模糊表达信息,多数药品在儿童疾病治疗中缺乏可靠的临床试验数据支持^[18]。尽管超说明书用药有一定的客观因素,但仍属于不合理用药行为,医师与患儿均承担了一定的风险。为保障儿童的用药安全、降低医师执业风险,建议尽可能从同类药物中选取有儿童用法与用量的药品作为替代。同时,建议相关部门加强特殊人群临床药物试验,将药物的儿童用法与用量按不同年龄段、不同体重进行区分,使儿童用药更加安全、有效^[19]。

3.3 滴注浓度

脾多肽注射液药品说明书中明确指出,静脉滴注时1次10 ml,溶于0.9%氯化钠注射液或5%~10%葡萄糖注射液500 ml中,即浓度为0.02 ml/ml。本次调查中发现,临床配制浓度范围为0.01~0.2 ml/ml,最大浓度为规定浓度的10倍,极大增加了不良反应发生的风险。

3.4 药物利用分析

从整体上看,脾多肽注射液的dCDUI≈1,即用药剂量基本合理。但不同分组的药物利用研究结果发现,dCDUI随着体重的增加而降低,且低体重患儿的dCDUI>1,存在过度应用现象,体重越低,超剂量应用现象越严重;高体重患儿的dCDUI<1,

(下转第365页)