

中图分类号: R95; R977.1+1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)09-0014-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.004



基于属性层次模型的甲泼尼龙用于儿童社区获得性肺炎合理性调查分析

赵欢欢, 宋佳伟[△], 陈慧娟, 梁海, 孟冰冰, 刘丽, 张鹏程

(安徽省亳州市人民医院临床药学中心, 安徽 亳州 236800)

摘要:目的 建立甲泼尼龙合理性评价标准,综合评价甲泼尼龙在儿童社区获得性肺炎(CAP)临床应用的合理性。方法 以甲泼尼龙药品说明书、中华医学会发布的相关指南等为依据,建立甲泼尼龙在儿童CAP的合理性评价标准。采用属性层次模型(AHM)对医院2021年1月至9月收治的270例应用甲泼尼龙的CAP患儿的归档病历进行合理性评价。由合理用药评价小组讨论,确定AHM指标相对权重,根据相对权重系数计算病历分值(MRS)。结果 甲泼尼龙在儿童CAP的不合理应用问题主要为用药监护(270例,100.00%),适应症(60例,22.22%),配伍禁忌(60例,22.22%),药物相互作用(59例,21.85%)。无MRS 100分者,90分 \leq MRS<100分者101例(37.41%),80分 \leq MRS<90分者55例(20.37%),70分 \leq MRS<80分者69例(25.56%),60分 \leq MRS<70分者28例(10.37%),MRS<60分者17例(6.30%)。结论 该院甲泼尼龙在治疗儿童CAP中使用合理性较差,需加强临床应用的管理,保障儿童用药安全。

关键词:属性层次模型;甲泼尼龙;儿童;社区获得性肺炎;合理用药

Investigation and Analysis of Rational Application of Methylprednisolone in Children with Community - Acquired Pneumonia Based on Attribute Hierarchical Model

ZHAO Huanhuan, SONG Jiawei, CHEN Huijuan, LIANG Hai, MENG Bingbing, LIU Li, ZHANG Pengcheng

(Department of Clinical Pharmacy Center, People's Hospital of Bozhou, Bozhou, Anhui, China 236800)

Abstract: Objective To establish the rationality evaluation criteria of methylprednisolone, and to comprehensively evaluate the rationality of the clinical application of methylprednisolone in children with community - acquired pneumonia (CAP). **Methods** Based on the package insert of methylprednisolone and the related guidelines issued by the Chinese Medical Association, the rationality evaluation criteria of methylprednisolone in children with CAP were established. The Attribute Hierarchy Model (AHM) was adopted to evaluate the rationality of 270 archived cases of children with CAP treated with methylprednisolone in the hospital from January to September 2021. The rational drug use evaluation group discussed and determined the relative weight coefficient of AHM indexes, and calculated the medical record score (MRS) based on the relative weight coefficient. **Results** The main problems with the irrational use of methylprednisolone in children with CAP were medication monitoring (270 cases, 100.00%), indications (60 cases, 22.22%), incompatibility (60 cases, 22.22%), and drug - drug interactions (59 cases, 21.85%). There was no case with an MRS score of 100 points, 101 cases (37.41%) with 90 points \leq MRS<100 points, 55 cases (20.37%) with 80 points \leq MRS<90 points, 69 cases (25.56%) with 70 points \leq MRS<80 points, 28 cases (10.37%) with 60 points \leq MRS<70 points, and 17 cases (6.30%) with MRS<60 points. **Conclusion** The rationality of methylprednisolone in the treatment of children with CAP in this hospital is poor, and it is necessary to strengthen the management of clinical application to ensure the safety of medication in children.

Key words: Attribute Hierarchical Model; methylprednisolone; children; community - acquired pneumonia; rational drug use

甲泼尼龙具有抗炎和免疫调节作用,抑制促炎因子产生^[1]。儿童社区获得性肺炎(CAP)是儿童尤其是婴幼儿常见感染性疾病,是导致儿童住院的最常见原因,也是低于5岁儿童死亡的首位病因^[2]。儿童CAP患儿无需常规使用糖皮质激素,更不能单纯用于退热^[2],需严格掌握适应症及用法用量^[3]。属性层次模型(AHM)是一种通过相对属性的求解指标权重的无结构决策方法^[4],无需计算特殊向量和进行一致性检验,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^[5],目前已运用于药物的合理性评价^[6-8]。本研究中通过建立甲

泼尼龙用于儿童CAP合理性评价标准,并基于AHM法评价甲泼尼龙在CAP患儿中应用的合理性,以期甲泼尼龙在儿童CAP的合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 甲泼尼龙用于儿童CAP合理性评价标准建立

由药物治疗学与药事管理委员会牵头,由我院2名儿科高级职称医师、1名副高级职称临床药师、1名小儿用药专科临床药师、1名高级职称护师组成合理用药评价小组。以甲泼尼龙药品说明书为框架,结合指南^[2-3,9-14],经评价小组充分讨论并达成共识,建立甲

第一作者:赵欢欢,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)190084737@qq.com。

[△]通信作者:宋佳伟,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)403824516@qq.com。

泼尼龙用于儿童CAP合理性评价标准,包括适应证、用法用量、疗程、药物相互作用等10项指标,CAP患儿无常规使用糖皮质激素的指征时,不能以退热或止痛为目的使用,仅在符合适应证时才能使用。详见表1。

表1 甲泼尼龙用于儿童CAP合理性评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for the rationality of methylprednisolone in children with CAP

指标名称	评价细则
适应证	1)喘憋明显伴呼吸道分泌物增多 ^[2] ;2)中毒症状明显的重症肺炎,如合并缺氧中毒性脑病、休克、脓毒症,有急性呼吸窘迫综合征 ^[2] ;3)胸腔短期有大量渗出 ^[2] ;4)肺炎高热持续不退伴过强炎症反应 ^[2] ;5)A组链球菌肺炎 ^[9] ;6)重症腺病毒肺炎 ^[9] ;7)急性起病、发展迅速且病情严重的支原体肺炎 ^[10] ;8)哮喘或有喘息 ^[9,14] ;9)间质性肺炎、气促明显 ^[12]
用法用量	1)常规1~2 mg/(kg·d),口服或静脉给药 ^[2] ;2)危重症和常规剂量治疗无效的肺炎支原体感染,20~30 mg/kg(最大不超过1 g/d),静脉滴注 ^[11]
疗程	1)一般3~5 d ^[2] ;2)重症或难治性肺炎支原体肺炎3~7 d ^[11]
重复给药	1)同一药物成分但不同通用名的药物一起处方 ^[13] ;2)含有相同主要成分的复方制剂联用 ^[13] ;3)药理作用相同的药物重复使用 ^[13]
药物相互作用	1)细胞色素P4503A4酶(CYP3A4)抑制剂异烟肼、阿瑞吡坦、福沙吡坦、伊曲康唑、酮康唑、茚地那韦、利托那韦、地尔硫卓、乙炔雌二醇、炔诺酮、葡萄柚汁、环孢霉素、克拉霉素、红霉素等;2)CYP3A4诱导剂利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英等;3)CYP3A4底物环磷酰胺、他克莫司;4)口服抗凝药华法林;5)神经肌肉阻断剂泮库溴铵、维库溴铵等;6)抗胆碱酯酶药新斯的明;7)降糖药胰岛素、格列喹酮、瑞格列奈等;8)非甾体抗炎药阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、酮洛芬、萘普生等 ^[13] ;9)排钾药物呋塞米、布美他尼、托拉塞米、氯噻酮、吡达帕胺、氢氯噻嗪、碳酸酐酶抑制剂、两性霉素B、黄嘌呤、 β_2 受体激动剂等 ^[13]
用药监护	1)细菌感染者必须在有效抗菌药物使用的前提下使用糖皮质激素 ^[3] ;2)发生不良反应后停药并做相应处理;3)随访不良反应 ^[14]
禁忌证	1)对甲泼尼龙、一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乳糖、10%氢氧化钠溶液、牛乳过敏;2)有药物禁忌的疾病史 ^[13] :严重精神病史、癫痫;活动性消化性溃疡,新近胃肠吻合术后,骨折,创伤修复期,单纯疱疹性角膜炎、结膜炎及溃疡性角膜炎、角膜溃疡,严重高血压,严重糖尿病,未能控制的感染(如水痘、真菌感染),活动性肺结核,较严重的骨质疏松,寻常型银屑病
处方合法性 ^[3]	1)冲击疗法(主治及以上医师);2)长程方案(主治及以上医师);3)先天性肾上腺皮质增生症长程治疗方案(三级医院内分泌专业主治及以上医师);4)先天性肾上腺皮质增生症随访和剂量调整(内分泌专业主治及以上医师);5)紧急情况下可越权使用,仅限3 d内用量且应详细记录救治过程
溶剂	5%葡萄糖注射液,0.9%氯化钠注射液
配伍禁忌	与葡萄糖酸钙、维库溴铵、顺苯磺阿曲库铵、甘罗溴铵、异丙酚等有配伍禁忌,为避免相容性和稳定性问题,应尽可能分开给药

1.2 基于AHM建立数据库并确立指标相对权重系数

分别比较10个指标的相对重要性,确立每个指标权重,并量化为数值,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,反之越低。 μ_{ij} 表示第*i*个指标相对于第*j*个指标的重要性; μ_{ji} 表示第*j*个指标相对于第*i*个指标的重要性; μ_{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^[15]。

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

$$Qi = \{j: g(\mu_{ii}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$$

$$g(\mu_{ik}) = g[\sum_{j \in Qi} g(\mu_{ik})] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (1)$$

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

1.3 一般资料与处方点评

1.3.1 一般资料

纳入标准:出院诊断为支气管肺炎、肺炎、重症肺炎、大叶性肺炎、肺炎支原体肺炎;使用甲泼尼龙;年龄0~18岁;CAP;病历信息完整,包括可查询住院期间电子医嘱单、出入院诊断、检查报告等内容。

排除标准:鼻咽管肿瘤;支气管肺发育不良史;类百日咳综合征;过敏性皮疹。

病历选择:在美康合理用药系统(Pharm Assist)收集到我院2021年1月至9月所有使用甲泼尼龙的CAP患儿的归档病历307份,排除37份。

1.3.2 处方点评

经评价小组讨论,完全符合评价标准的病历赋100分,根据确定的相对权重系数分别赋予该指标相应分值,病历中不合理的指标应扣除相应分值,最终获取各病历分值(MRS)。MRS = 100 - n × 各评价指标对应分值。式中,指标合理则相应分值前(n)为0;指标不合理则n为1,即该项指标不得分。根据我院药物治疗学与药事管理委员会规定,即MRS = 100分评价为合理,90分 ≤ MRS < 100分评价为稍有不合理,80分 ≤ MRS < 90分评价为轻度不合理,70分 ≤ MRS < 80分评价为中度不合理,60分 ≤ MRS < 70分评价为重度不合理,MRS < 60分评价为严重不合理。根据所建立的标准,由评价小组人员评价甲泼尼龙在CAP患儿中应用的合理性;无法准确判断合理性的病历,通过与床位医师沟通,征询临床实际情况,经处方评价小组人员讨论,共同作出判断。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本t检验;计数资料以频数和百分比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

最终纳入应用甲泼尼龙的CAP患儿270例。其中,

表2 10项评价指标相对权重系数及赋分

Tab.2 Relative weight coefficients and scores of 10 evaluation indexes

评价指标	适应证	用法用量	疗程	重复给药	药物相互作用	用药监护	禁忌证	处方合法性	溶剂	配伍禁忌	相对权重系数	赋分(分)
适应证	0	3/4	2/3	3/4	3/4	3/4	1/2	3/4	3/4	2/3	0.1407	14.07
用法用量	1/4	0	1/2	2/3	2/3	2/3	1/2	2/3	3/4	2/3	0.1185	11.85
疗程	1/3	1/2	0	2/3	1/2	2/3	1/2	2/3	2/3	1/2	0.1111	11.11
重复给药	1/4	1/3	1/3	0	1/2	2/5	1/4	2/3	1/2	1/2	0.0830	8.30
药物相互作用	1/4	1/3	1/2	1/2	0	2/3	1/4	2/3	1/2	1/2	0.0926	9.26
用药监护	1/4	1/3	1/3	3/5	1/3	0	1/4	2/3	1/2	1/2	0.0837	8.37
禁忌证	1/2	1/2	1/2	3/4	3/4	3/4	0	3/4	3/4	3/4	0.1333	13.33
处方合法性	1/4	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/4	0	1/3	1/3	0.0630	6.30
溶剂	1/4	1/4	1/3	1/2	1/2	1/2	1/4	2/3	0	1/2	0.0833	8.33
配伍禁忌	1/3	1/3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/4	2/3	1/2	0	0.0907	9.07

男170例(62.96%),女100例(37.04%);年龄0~10岁,平均(2.78±3.92)岁。

2.2 指标相对权重系数及评价指标

由合理用药评价小组讨论,确定AHM指标相对权重系数。AHM确立的指标相对权重系数及指标赋分见表2。单项评价指标不合理率居前4的分别为用药监护(270份,100.00%),适应证(60份,22.22%),配伍禁忌(60份,22.22%),药物相互作用(59份,21.85%)。详见表3。

表3 10项评价指标不合理病历评价结果[份(%),n=270]

Tab.3 Evaluation results of unreasonable cases with 10 evaluation indexes [case (%),n=270]

评价指标	不合理病历	评价指标	不合理病历
适应证	60(22.22)	用药监护	270(100.00)
用法用量	47(17.41)	禁忌证	2(0.74)
疗程	28(10.37)	处方合法性	0(0)
重复给药	1(0.37)	溶剂	0(0)
药物相互作用	59(21.85)	配伍禁忌	60(22.22)

2.3 病历分值

每份病历总分为100分,各指标权重系数乘以病历总分即为各项评价指标分值。若某项评价指标不合理,该项评价指标不得分。由表2可知,适应证中的相对权重系数为0.1407,则该指标对应的分值为14.07分。每份病历得分为总分减去不合理指标对应的分值。MRS越低,病历的合理性越差。结果MRS最高为91.63分,最低为46.08分。由图1可知,90分≤MRS<100分的有101份(37.41%),80分≤MRS<90分的有55份(20.37%),70分≤MRS<80分的有69份(25.56%),60分≤MRS<70分的有28份(10.37%),MRS<60分的有17份(6.30%)。

3 讨论

3.1 不合理问题分析及解决措施

不合理问题主要涉及以下6个方面。

1)用药监护方面。所有病历均无用药监护。儿童短

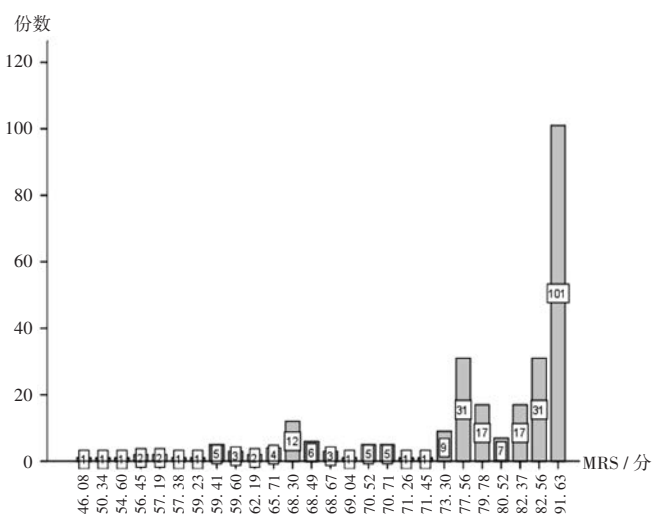


图1 270例CAP患儿病历分值分布

Fig.1 Distribution of MRS scores in 270 children with CAP

期使用类固醇类药物,呕吐、行为改变和睡眠障碍是最常见的不良反应,对感染的易感性增加是最严重的不良反应^[16]。甲泼尼龙药品说明书要求应对其不良反应进行随访,尽管短期内不良反应的发生率很低。随访工作是类固醇用药监护的一部分,并不针对某一药物。在临床实用工作中,类固醇治疗的随访工作可能会被医师忽略。临床药师应深入临床,建议医师对儿童使用甲泼尼龙进行随访,必要时可协助医师做好随访工作;对患儿家长进行甲泼尼龙不良反应宣教,同时注意安抚患儿家长的紧张、焦虑情绪。

2)适应证方面。60份超适应证病历主要问题是患儿未达到甲泼尼龙的使用标准,个别病历甚至以退热为目的使用。临床药师通过Pharm Assist处方前置审核功能,根据建立的评价标准设置审查规则,严格把握适应证,同时开展糖皮质激素药物专项评价,将处方前置审核与事后评价有机结合,相互促进,形成糖皮质激素药物用药医嘱全适应证的闭环管理模式。

3)配伍禁忌方面。60份配伍禁忌病历中,均是硫酸镁注射液与甲泼尼龙在大输液中配伍。《306种注射剂

临床配伍应用检索手册》记载,甲泼尼龙与硫酸镁存在配伍禁忌^[17]。临床药师在发现不适宜配伍情况应及时向医师及护士反馈,避免再次出现,保障用药安全。

4) 药物相互作用方面。59份药物相互作用病历中,主要的药物相互作用包括甲泼尼龙与红霉素、苯巴比妥、布洛芬、呋塞米;某些病历甚至同时存在2个相互作用。红霉素为大环内酯类药物,可覆盖肺炎支原体,是CAP常用抗菌药物,同时红霉素是CYP3A4抑制剂,抑制甲泼尼龙在肝脏代谢,增加甲泼尼龙的血药浓度^[18-19],增加中枢神经系统不良的发生率。苯巴比妥为CYP3A4诱导剂,增加甲泼尼龙在肝脏的代谢,减弱甲泼尼龙的药理作用^[20]。甲泼尼龙与非甾体抗炎药布洛芬联用,可能会增加胃肠道出血和溃疡的发生率^[13],与排钾利尿剂联用时,糖皮质激素的水钠潴留作用会减弱利尿剂的利尿效果,同时可能会导致严重低钾血症^[13]。药物相互作用是医师的短板,临床药师应及时告知医师上述药物的相互作用,并采取适当的措施规避药物相互作用。包括:(1)抗感染治疗选阿奇霉素而非红霉素,阿奇霉素与红霉素同属大环内酯类抗菌药物,抗菌谱与红霉素相似,但阿奇霉素是CYP3A4的弱抑制剂,在体外对细胞色素P450系统的干扰很少^[21]。(2)甲泼尼龙与布洛芬联用出现胃肠道不良反应时,可加用胃黏膜保护剂^[22],或建议医师选用对乙酰氨基酚。PELLICCIA等^[23]指出,2~11岁的儿童较婴儿和青少年更易受布洛芬和对乙酰氨基酚不良反应的影响,布洛芬的胃肠道和肾脏副作用风险显著增加,肝胆副作用更常与对乙酰氨基酚有关。(3)以螺内酯替换呋塞米减轻肺部水肿,通过拮抗盐皮质激素受体而具有保钾利尿作用;与其他减轻肺水肿的利尿剂相比,螺内酯可能对肺部产生潜在有益治疗作用^[24]。对于无法规避的药物相互作用,临床药师可建议医师加强监测,必要时根据病情停止使用发生相互作用的一种药物。

5) 用法用量。47份用法用量不合理病历中主要为超过常规剂量1~2 mg/(kg·d),最大使用剂量为4.4 mg/(kg·d);部分病历因低于常规剂量而不合理,最小使用剂量为0.39 mg/(kg·d)。非常规治疗剂量,即危重症和常规剂量治疗无效的肺炎支原体感染(最大不超过1 g/d),均为合理病历。

6) 疗程。28份不合理病历中,均为超疗程用药,最长疗程为12 d。对于用法用量和疗程,临床药师建议医师按指南推荐规范使用甲泼尼龙,以期获得最佳疗效,并最大程度地避免或减少不良反应。

3.2 AHM评价法的优势及局限性

传统的用药合理性评价只针对单一指标,单个指标不合理即判为不合理用药。若一个医嘱同时涉及适应证、药物相互作用、用法用量、配伍禁忌等不合理问

题,传统的评价方法无法反映不合理用药的严重程度,临床认可度低,不利于合理用药评价。本研究中基于循证医学证据^[2-3,9-14]及药品说明书建立甲泼尼龙合理性评价标准,并依据AHM计算评价指标的相对权重系数对10个评价指标赋予相应的分值,综合评价甲泼尼龙在儿童CAP应用的合理性,最终获得病历分值,较传统评价方法具有一定优势。

本研究为回顾性分析,无法获取患儿的临床资料,对病情的把握可能会受病历详细程度的影响,甲泼尼龙合理性评价仅以指南或共识推荐为标准,可能不够全面。另外,对于各项指标的赋分主观性较强。

3.3 小结

正确、合理使用糖皮质激素可提高其抗炎、抗毒、抗休克、免疫抑制的疗效,同时降低不良反应的发生率^[3]。临床药师应加强儿童糖皮质激素药物临床用药监测工作,对不合理情况应及时有效干预,最大限度地保障儿童用药安全。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组中国医师协会儿科医师分会,儿童呼吸专业委员会,等. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(19):1460-1472.
- [2] 李昌崇,尚云晓,沈叙庄,等. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[A/OL]. (2011-02-26)[2021-12-24]. http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810220.htm.
- [4] 杨延凤,马俊杰. 基于属性层次分析模型(AHM)的乡村旅游餐饮服务质量的多元主体评价实证研究[J]. 中国农业资源与区划,2019,40(2):188-196.
- [5] 王庆东,侯海军. 属性层次模型AHM在质量评估中的应用[J]. 数学的实践与认识,2006,36(1):98-101.
- [6] 孟冰冰,宋佳伟,陈慧娟,等. 基于属性层次模型的神经外科手术预防性应用抗菌药物合理性评价[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(04):435-438.
- [7] 邢孔浪,宋佳伟,柴芳,等. 基于属性层次模型的肿瘤科氟比洛芬酯注射液合理性评价[J]. 中南药学,2021,19(10):2166-2169.
- [8] 宋佳伟,王媛媛,陈慧娟,等. 多模式干预对帕瑞昔布临床应用合理性的影响[J]. 中国临床药学杂志,2021,30(6):433-437.
- [9] 倪鑫. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育,2019,17(9):771-777.
- [10] 陈志敏,尚云晓,赵顺英,等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [11] 刘瀚旻,马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885.