

- [8] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [9] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2022-04-11]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-08/20/content_5632496.htm.
- [10] 沈巧云, 叶云, 吴美玲, 等. 基于人工智能的区域处方前置审核的实践与成效[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2736-2740.
- [11] 霍秀颖, 李同舟, 王洋, 等. 1 358 张门诊不合理处方的帕累托图分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 879-881.
- [12] 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知[EB/OL]. (2010-06-30) [2022-04-11]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [13] 张清华, 金锐, 王琨, 等. 北京某三甲医院门诊处方前置审核系统医师满意度调查与分析[J]. 医药导报, 2020, 39(9): 1206-1210.
- [14] 陈璐梅, 廖丽娜, 李鑫, 等. 药品精细化用法用量规则在我院门诊处方前置审核系统中的开发与实践[J]. 中国医药导报, 2018, 15(32): 129-134.
- [15] 马旖旎, 史天陆. 药师处方审核工作质量的再评价[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 252-256.
- [16] 中国医院协会药事专业委员会《医疗机构药学服务规范》编写组. 医疗机构药学服务规范[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1535-1556.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-05-07 修回日期:2022-06-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.007

• 论著 •

药师干预儿科重点监控药品磷酸肌酸钠效果评价

关玮伟, 李英, 史强, 杜朝阳, 魏京海 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的:制定并实施针对儿科重点监控药品磷酸肌酸钠的干预方案,促进其在临床的合理使用。方法:收集我院 2020 年 11 月至 2021 年 4 月使用磷酸肌酸钠患儿的病历,抽取 300 份进行专项点评。针对点评中发现的问题,通过培训与宣教、加强医嘱审核与用药监护、建立药品领用审批流程进行干预。之后以同样方法抽取 2021 年 5-10 月病历 300 份,对比分析干预前后磷酸肌酸钠的用药情况。结果:药师干预后,全院磷酸肌酸钠的使用率由 15.96% 下降至 4.84%,用药金额从 351.65 万元下降至 134.44 万元。35 个住院科室中有 33 个部门的用药金额出现下降,其中 16 个科室未再使用该药品。磷酸肌酸钠用药合理率由 62.33% 提高至 93.67% ($P < 0.05$)。结论:培训与宣教、加强医嘱审核与用药监护、建立药品领用审批流程等举措能够促进磷酸肌酸钠的合理使用。

[关键词] 磷酸肌酸钠; 儿科; 合理用药**[中图分类号]** R969.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1672-108X(2023)08-0024-04

Effect Evaluation of Pharmacists' Intervention on Key Monitoring of Creatine Phosphate Sodium in Pediatrics

Guan Weiwei, Li Ying, Shi Qiang, Du Zhaoyang, Wei Jinghai (*National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China*)

[Abstract] **Objective:** To formulate and implement the intervention regimen for the key monitoring of creatine phosphate sodium in pediatrics, so as to promote the rational use in clinic. **Methods:** Medical orders of pediatric patients received creatine phosphate sodium in our hospital from Nov. 2020 to Apr. 2021 were collected, and 300 medical orders were selected for special review. In view of the problems found in the review, intervention was carried out through training and education, strengthening the review of medical orders and medication monitoring, and establishing the approval process for drug use. And 300 medical orders from May to Oct. 2021 were selected by the same method. The use of creatine phosphate sodium before and after intervention was compared and analyzed. **Results:** After pharmacists' intervention, the utilization rate of creatine phosphate sodium decreased from 15.96% to 4.84%, and the consumption sum decreased from 3.5165 million yuan to 1.3444 million yuan. Of the 35 inpatient departments, 33 departments showed a decrease in the consumption sum, of which 16 departments did not use the drug anymore. The rational utilization rate of creatine phosphate sodium increased from 62.33% to 93.67%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The rational use of creatine phosphate sodium can be promoted through training and education, strengthening the review of medical orders and medication monitoring, and establishing the approval process for drug use.

[Keywords] creatine phosphate sodium; pediatrics; rational drug use

作者简介:关玮伟(1987.12-),男(满族),硕士,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: rhwcqkd_99@126.com。

通信作者:魏京海(1972.06-),男,大学本科,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: weijinghai@bch.com.cn。

磷酸肌酸钠能够直接进入细胞内提供能量,对心肌起到良好的保护作用^[1]。然而,作为一种重点监控药品,磷酸肌酸钠在临床中存在不合理使用的情况,主要表现在适应证、溶媒配伍、剂量、疗程不适宜等方面^[2]。这些现象不仅增加了患者的经济负担和用药风险,还造成了医药资源的浪费。尤其是儿童各个器官功能发育尚未完全成熟,药代动力学有其自身的特点,更需要严格掌握用药指征和药物剂量。因此,规范磷酸肌酸钠在儿科的临床应用具有重要意义。

国家卫生健康委员会 2019 年 7 月发布了《第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)》,将磷酸肌酸钠纳入目录中^[3],旨在加强合理用药管理。本研究通过培训与宣教、加强医嘱审核与用药监护、建立药品领用审批流程等举措,在规范磷酸肌酸钠的使用方面取得了一定成效,可供其他医疗机构参考。此外,国内尚无文献报道使用磷酸肌酸钠预防蒽环类药物心脏毒性在医嘱点评中的合理性判定问题,本研究从药物疗效、药品价格和贮藏条件等角度对此进行了讨论。

表 1 用药合理性评价标准

类别	评价标准
适应证	1. 心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌;2. 缺血状态下的心肌代谢异常(肺炎合并心力衰竭、新生儿病理性黄疸、新生儿窒息缺氧及新生儿缺氧缺血性脑病、病毒性心肌炎、肠道病毒感染等引起的心肌损伤);3. 先天性心脏病;4. 心肌炎;5. 心力衰竭;6. 蒽环类药物用药史
配制方法	0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、灭菌注射用水溶配
儿童用法用量	每次 0.5~1.0 g,每日 1~2 次,溶解后在 30~45 min 内静脉滴注
疗程	心悸、胸闷等症状好转,心肌酶谱及心电图等指标正常后停药
注意事项	1. 对磷酸肌酸钠过敏者禁用;2. 快速静脉注射 1.0 g 以上磷酸肌酸钠可能会引起血压下降;3. 大剂量(5~10 g/d)给药引起大量磷酸盐摄入,可能会影响钙代谢和调节稳态的激素分泌,影响肾功能和嘌呤代谢

多种心脏疾病和全身系统疾病可以导致患儿出现心肌损伤,将肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白(cTn)和心电图结果作为判断患儿是否出现心肌损伤的依据。心肌酶谱中,CK-MB 主要存在于心肌中,是诊断心肌损伤的常用指标。cTn 是心肌纤维蛋白特有的成分,存在于心肌细胞的胞质内,是心肌损伤的特异性指标。此外,心电图出现 ST 段抬高异常现象也提示心肌损伤。

1.3 干预方法

1.3.1 培训与宣教 加强临床药师对医护人员的培训与宣教工作,特别是向轮转和新入职的医师讲解磷酸肌酸钠的适应证范围、配制方法、用法用量及疗程。

1.3.2 加强医嘱审核与用药监护 将使用磷酸肌酸钠的患儿列为重点对象,在医嘱审核和药学监护中发现不合理现象时,及时与患儿的主治医师沟通。

1.3.3 建立药品领用审批流程 药学部联合医务处和信息中心,利用医院 OA 系统和住院发药系统创建磷酸肌酸钠的领用审批模式。临床医师为患儿开具磷酸肌酸钠时,需要在 OA 系统内填写申请表,写明患儿基本信

1 资料和方法

1.1 研究对象

通过医院信息系统(HIS)检索 2020 年 11 月至 2021 年 10 月使用磷酸肌酸钠的全部归档病历,以出院时间排序,按照等距随机抽样法分别抽取药师干预前(2020 年 11 月至 2021 年 4 月)病历 300 份;干预后(2021 年 5~10 月)病历 300 份。两组患儿年龄、性别、体质量等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 研究方法

以磷酸肌酸钠药品说明书(意大利阿尔法韦士曼制药公司,修订日期 2018 年 8 月 22 日;哈尔滨莱博通药业有限公司,修订日期 2021 年 11 月 12 日)、《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)》2013 年版、《中华人民共和国药典临床用药须知》2015 年版、PubMed、知网、万方、维普等数据库中磷酸肌酸钠有关报道为点评标准,对抽取的病历是否符合规定的适应证、配制方法、儿童用法用量、疗程等进行分析,判断其用药合理性,评价标准^[4-12]见表 1。

息、用药理由和拟采用的药物治疗方案。随后,临床科室主任、临床药师、临床药学组组长、药学部主任逐一审批,必要时还会增加专家会诊环节。上述人员均审核同意后,病房药房组长在住院发药系统中对药品卡片进行设定,添加申请科室的使用权限;若在各审核节点有反对意见,申请单则会返回到申请人所处节点,临床医师可修改后再次提交审批,也可结束流程。

磷酸肌酸钠领用审批流程:医师在 OA 提交申请→科室主任意见→临床药师初审→临床药学组组长复审(会诊专家意见)→药学部主任意见→住院药房开通 HIS 授权。

实施上述 3 点措施后,通过分析磷酸肌酸钠的使用量和用药合理性评价药师干预效果。将药物使用率、用药金额、适应证、疗程和溶媒选择的适宜性列为主要指标;因为全部病历磷酸肌酸钠的用法用量均合理,所以将用法用量的适宜性列为次要指标。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物使用率和用药金额比较

两抽样时间段内出院病历分别为 30 576 份和 33 854 份,使用磷酸肌酸钠的病历分别为 4 879 份和 1 638 份,磷酸肌酸钠的使用率由 15.96% 下降至 4.84%,用药金额也从干预前的 351.65 万元下降至 134.44 万元。统计干预前后每个月磷酸肌酸钠的使用情况,月均使用率和用药金额比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 药师干预前后磷酸肌酸钠月均使用率和用药金额比较

组别	月均使用率/%	用药金额/万元
干预前	16.11±1.16	58.61±7.82
干预后	4.84±0.79	22.41±4.59
<i>t</i>	19.689	10.329
<i>P</i>	<0.05	<0.05

2.2 使用合理率比较

根据点评依据对抽取的病历进行逐一点评,并对药师干预前后磷酸肌酸钠的使用合理率进行对比。干预前,有 71 例适应证不适宜病历,占干预前不合理病历总数的 62.83% (71/113)。其次是疗程不适宜病历,占不合理病历总数的 30.09% (34/113)。药师干预后,适应证、疗程不适宜的病历数分别降至 7 例和 12 例。辅助检查方面,药师干预后伴随检查率的上升,检查出心肌损伤指标升高的病历数增加了 23.00%,心电图结果出现异常的病历数增加了 41.57%。磷酸肌酸钠的使用合理率由药师干预前的 62.33% 提高至干预后的 93.67%。见表 3。

表 3 药师干预前后磷酸肌酸钠使用合理率比较

项目	药师干预前		药师干预后		χ^2	<i>P</i>
	例数	百分比/%	例数	百分比/%		
性别						
男	166	55.33	179	59.67	1.153	>0.05
女	134	44.67	121	40.33	1.153	>0.05
年龄						
<1 个月	23	7.67	39	13.00	4.605	<0.05
1~12 个月	46	15.33	44	14.67	0.052	>0.05
1~3 岁	98	32.67	89	29.67	0.629	>0.05
>3 岁	133	44.33	128	42.67	0.170	>0.05
心肌损伤指标						
升高	213	71.00	262	87.33	24.263	<0.01
正常	55	18.33	29	9.67	9.358	<0.01
未检查	32	10.67	9	3.00	13.849	<0.01
心电图						
异常	89	29.67	126	42.00	9.923	<0.01
正常	24	8.00	41	13.67	4.986	<0.05
未检查	187	62.33	133	44.33	19.527	<0.01
点评结果						
适应证不适宜	71	23.67	7	2.33	4.545	<0.05
溶媒选择不适宜	8	2.67	0	0.00	0.458	>0.05
用法用量不适宜	0	0.00	0	0.00	-	-
疗程不适宜	34	11.33	12	4.00	7.834	<0.01

3 讨论

3.1 药师干预前后磷酸肌酸钠使用情况比较

药师干预后磷酸肌酸钠的使用量大幅下降,药物使用率和用药金额降幅均超过 60%。35 个住院科室中,33 个科室用药金额出现下降,其中高达 16 个科室未再使用过该药物。心脏内科和重症医学科是仅有的两个磷酸肌酸钠用量上升的科室,这是因为两个科室均有专职的临床药师,之前已将磷酸肌酸钠的合理使用作为工作重点,并进行了有效干预。此外,心脏内科和重症医学科 2021 年 5-10 月收治的患儿数量更多,所以磷酸肌酸钠的用量出现了小幅上涨。

药师干预前最主要的用药不合理原因是适应证不适宜,占不合理病历总数的 62.83%。这些病历的诊断与心肌损伤无关,如二度烧伤、免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血、癫痫、重症肺炎等。这些病历大部分仅乳酸脱氢酶和 α -羟丁酸脱氢酶值升高,心肌酶谱其他指标和心电图结果均正常。还有一部分病历未做心肌酶谱和心电图检查,或检查结果均正常。药师干预后,心肌酶谱和心电图的检查率上升,CK-MB 或 cTn 水平升高的病历数量增加了 23.00%,心电图结果异常的病历数量增加了 41.57%。这说明药师干预后,临床医师选用磷酸肌酸钠时更加注重把握用药指征。

干预前,有 34 例病历用药疗程不适宜,占不合理病历总数的 30.09%。部分病历用药后复查心肌酶谱和心电图结果正常但未及时停药。还有部分病历未复查相关指标,延续用药至患儿出院。过长的疗程不仅无法起到更佳的治疗效果,还会增加患儿家庭的经济负担,治疗过程中患儿出现药物不良反应的风险也相应增加。磷酸肌酸钠应在患儿心悸、胸闷等临床症状有所好转,心肌酶谱及心电图等心脏相关检验指标恢复正常后停药。药师干预后,疗程不适宜的病历数量降至 12 例,下降幅度达 64.71%。

此外,干预前有 8 例病历选用了 10% 葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液作为溶媒。2015 年版《中华人民共和国药典·临床用药须知》中提到以注射用水、0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液溶解磷酸肌酸钠。有文献报道,磷酸肌酸钠在 10% 葡萄糖注射液中不稳定^[11]。葡萄糖氯化钠注射液中葡萄糖的浓度为 8%,也不适于用作磷酸肌酸钠的溶媒。药师干预后,所有病历都选择了适宜的溶媒。

3.2 使用磷酸肌酸钠预防蒽环类药物心脏毒性的合理性

蒽环类药物是儿科血液肿瘤患者常用的化疗药物,包括多柔比星、柔红霉素、伊达比星等,其抗肿瘤作用强,疗效确切,但可引起较多不良反应,其中心脏毒性是蒽环类药物最严重的毒副作用^[13-14]。蒽环类药物可直接影响患者的心肌组织,其导致的心脏毒性多为 I 型,造成不可逆、永久性的心肌损伤^[15-17]。欧洲肿瘤研究所对 2 625 例接受蒽环类药物治疗的患者进行研究,发现心

脏毒性的发生率约为 9%^[18]。注射用盐酸多柔比星的药品说明书警示语中提到,儿科患者使用多柔比星后,发生迟发性心脏毒性的风险增加。

虽然国内外指南针对蒽环类药物推荐的心脏保护剂是右雷佐生^[9-10],但也有文献报道磷酸肌酸钠对蒽环类药物心脏毒性的预防和治疗作用。张雪洁等^[19]通过大鼠的体内和体外实验发现磷酸肌酸钠能够减轻氧化应激,抑制 miR-25-3p mRNA 表达,促进 SERCA2a mRNA 和蛋白表达,缓解多柔比星的心肌毒性。李艳坤等^[20]发现磷酸肌酸钠可减轻多柔比星对肿瘤患儿心肌细胞膜的损伤。陈健康等^[21]通过 Meta 分析发现在临床上使用蒽环类药物进行化疗时,加用磷酸肌酸钠可降低心脏毒副作用发生率、心肌酶异常率及心电图异常率。此外,在药品价格和贮藏条件方面,国内外指南推荐的右雷佐生价格昂贵,且需要低温(2~8℃)保存。相比之下,国产磷酸肌酸钠不但价格较低(仅为右雷佐生的 1/7),而且在凉暗处保存即可。因此,综合考虑药物疗效、药品价格和贮藏条件等因素,使用磷酸肌酸钠预防蒽环类药物的毒性不失为一种选择。本研究在评价适应证合理性时,将此种用法判定为合理,这些病历的临床诊断以急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤为主。

3.3 建立药品领用审批流程的关键点及其优缺点

建立药品领用审批流程的关键点在于申请表格的设计。表格除了包含患儿姓名、年龄等基本信息,还设置了专门区域,用于填写使用磷酸肌酸钠的理由和具体用药方案。医师需完整填写诊断依据、相关检查结果、药物用法用量等信息后方能上传申请表,进而触发后续流程。此举既避免了出现“一刀切”式的行政干预,又能有效地拦截磷酸肌酸钠的不合理使用,取得了理想效果。但此方法也存在缺点,因为需要多个节点进行审批,所以一般需要 12~24 h 时间完成整个流程,对患儿用药的及时性有一定影响。

综上所述,培训与宣教、加强医嘱审核与用药监护、建立药品领用审批流程等举措能够有效解决磷酸肌酸钠在儿科临床使用中出现的不足。本研究也存在不足之处,目前的干预手段和药师配备情况只能对部分患儿的用药疗程做到全程化管理。在今后的工作中,药师将针对此问题提出改进方案,力争将磷酸肌酸钠的疗程管理覆盖全部住院患儿。

参考文献:

- [1] 李青华, 张晓英, 宋靖荣. 磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心功能及细胞免疫功能的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 32-34.
- [2] 范晓梅, 李文周, 张竞佳, 等. PDCA 循环管理干预儿科辅助用药磷酸肌酸钠的临床效果评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 580-583.
- [3] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知

- [S]. 国卫办医函[2019]558 号. 2019.
- [4] 国家药典委员会. 中国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷 2015 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [5] LI C L, JIA L B, GAO J, et al. The efficacy observation of ulinastatin combined with creatine phosphate sodium in pediatric viral myocarditis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 7144-7151.
- [6] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品·儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 213.
- [7] LIPSHULTZ S E, LAW Y M, ASANTE-KORANG A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 140(1): e9-e68.
- [8] BALESTRINO M, SAROCCHI M, ADRIANO E, et al. Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease [J]. Amino Acids, 2016, 48(8): 1-13.
- [9] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 925-934.
- [10] ARMENIAN S H, LACCHETTI C, BARAC A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 893-911.
- [11] 许锦, 赵兴辉, 李炯, 等. 儿童患者磷酸肌酸钠合理用药评价标准的建立与应用[J]. 中国药师, 2020, 23(5): 923-925.
- [12] 杨丽, 张丽容. 不同剂量磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿 T 淋巴细胞亚群及炎症因子的影响[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(8): 29-31.
- [13] 吴晓爽, 陈清江, 张旭东. 含聚乙二醇脂质体阿霉素的 R-CDOP 方案一线治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及安全性[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(11): 992-997.
- [14] KETTERL T G, LATHAM G J. Perioperative cardiopulmonary and vascular risk in childhood cancer and its survivors [J]. J Cardiothor Vasc An, 2021, 35(3): 162-175.
- [15] 胡志强, 余文韬, 姚文秀, 等. 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(2): 250-256.
- [16] SHEIBANI M, AZIZI Y, SHAYAN M, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview on pre-clinical therapeutic approaches [J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(4): 292-310.
- [17] 周萍, 安涛. 蒽环类药物相关心脏毒性的监测及防治[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 254-256.
- [18] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. Circulation, 2015, 131(22): 1981-1988.
- [19] 张雪洁, 尧青, 胡玲, 等. 磷酸肌酸钠通过 miR-25-3p/肌浆网 Ca²⁺ 泵-2a 信号通路改善多柔比星诱导大鼠心肌损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(12): 1026-1033.
- [20] 李艳坤, 杜淑旭, 唐泓, 等. 磷酸肌酸钠联合复合辅酶对肿瘤患儿多柔比星化疗所致心肌损伤的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 68-71.
- [21] 陈健康, 王春光. 磷酸肌酸钠对蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性保护作用的 Meta 分析[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(34): 8-11.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-06-09 修回日期:2023-02-28)