

我院应用PDCA循环管理方法规范儿童合理使用利巴韦林的实践

王柯静*, 陈琳#(重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 401147)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1470-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.08

摘要 目的:评价PDCA循环管理方法在规范儿童合理用药中的效果,探讨利巴韦林用于儿童的有效性和安全性。方法:临床药师采用4次PDCA循环管理方法对利巴韦林在儿科门诊的使用进行持续性干预,并查阅权威指南和循证证据,制订了我院《儿科门诊抗病毒治疗方案简表》,为临床提供儿童常见感染性疾病的抗病毒治疗方案;通过比较采用PDCA循环管理前、后(分别为非干预组、干预组)利巴韦林处方的合理性,评价规范管理的效果。结果与结论:经过4次PDCA循环,利巴韦林的使用量明显下降;含利巴韦林制剂的处方比例由3.10%下降至0.80% ($P<0.01$);用药适应证适宜的处方比例从56.14%提高到90.30% ($P<0.01$),常规开具利巴韦林处方的诊断病种从26个下降到5个;用药途径适宜的处方比例从73.43%提高到93.75%;利巴韦林联用抗菌药物的处方比例从59.74%降至12.91% ($P<0.01$)。临床药师采用PDCA循环管理对利巴韦林儿童用药的管理有效、可行;利巴韦林用于儿童临床获益不明,毒副作用突出,不宜作为广谱的抗病毒药常规用于儿童。

关键词 利巴韦林;儿童用药;临床药师;PDCA循环管理;应用效果;实践

Practice of Standardizing Rational Use of Ribavirin in Children by PDCA Cycle Management Method in Our Hospital

WANG Kejing, CHEN Lin (Dept. of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 401147, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of PDCA cycle management on standardizing rational use of ribavirin in children, and to investigate the effectiveness and safety of ribavirin in children. **METHODS:** By adopting 4 times of PDCA cycle, clinical pharmacists conducted continuous intervention to ribavirin use in pediatric department; authoritative guideline and evidence-based evidence were reviewed; *List of Antiviral Therapy Plans in Outpatient Department of Pediatrics* was formulated in our hospital, which provided antiviral therapy plan of common pediatric infectious disease. By compared the rationality of ribavirin prescription in the pre and post PDCA cycle management (intervention group and non-intervention group) to evaluate the effects of standard management. **RESULTS & CONCLUSIONS:** After 4 times of PDCA cycle, the consumption amount of ribavirin both reduced significantly. The proportion of ribavirin prescriptions decreased from 3.10% to 0.80% ($P<0.01$); the proportion of suitable medication indication prescriptions increased from 56.14% to 90.30% ($P<0.01$); diagnosed disease types of commonly prescribed ribavirin prescriptions decreased from 26 to 5; the proportion of suitable administration route prescriptions increased from 73.43% to 93.75%. The proportion of ribavirin combined with antibiotics prescriptions decreased from 59.74% to 12.91% ($P<0.01$). PDCA is an effective and feasible method for pediatric medication management by clinical pharmacists. Ribavirin is not recommended as routine antiviral drug for children due to its unclear clinical benefit and distinct toxicity.

KEYWORDS Ribavirin; Drug use in children; Clinical pharmacist; PDCA cycle management; Application effect; Practice

利巴韦林属于核苷类抗病毒药,国际公认的适应证仅包括病毒性出血热,以及与干扰素 $\alpha 2b$ 联合治疗丙肝^[1-3]。在《世界卫生组织儿童基本药物标准清单》第6版^[4]中,利巴韦林用于儿童唯一的适应证为病毒性出血热。但原国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的适应证包括“呼吸道合胞病毒(RSV)引起的病毒性肺炎与支气管炎,病毒性上呼吸道感染,流行性感冒以及局部疱疹病毒感染”等,此外利巴韦林在我国还广泛用于儿童的

手足口病、腹泻、腮腺炎、疱疹性咽峡炎等多种病毒感染性疾病。

利巴韦林具有明确的遗传毒性、生殖毒性、致癌性和心血管毒性^[2,7],美国FDA对其的妊娠分级为X级,即妊娠期和哺乳期禁用,但抗病毒药目前缺少相应的临床应用指导原则。利巴韦林在儿科使用多年,其广谱抗病毒作用在医师和患者的认识中根深蒂固,而其潜在的毒副作用却未能广为人知。在医院中,通过普通的处方点评难以转变医师长期的用药习惯,为此笔者采用PDCA(Plan-Do-Check-Action)循环管理方法^[8],对利巴韦林在我院儿科门诊的合理使用进行持续性干预管理,同时也为临床药师拓展合理用药管理的工作模式提供

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、医院药学。E-mail: wymwkj001@163.com

副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、医院药学。E-mail: clfxmm@163.com

参考。

1 资料

我院使用的含利巴韦林的制剂包括利巴韦林注射液和利巴韦林喷剂,无口服制剂。利用我院的“临床安全合理用药决策支持系统”抽取我院2015年7月—2016年9月儿科门诊处方,筛选含利巴韦林的处方进行专项点评。

2 方法与结果

2.1 计划阶段(Plan)

2.1.1 发现问题 对我院儿科门诊2015年7—9月的处方进行分析,含利巴韦林制剂的处方比例高达3.10%,并发现以下问题:①利巴韦林广泛应用于各年龄段的儿童,年龄从1个月~12岁不等,而利巴韦林在儿童使用时安全性尚不明确。②无适应证用药的处方比例高达43.86%,涉及的诊断包括“扁桃体炎、流行性感、细菌性痢疾、哮喘、急性胃肠炎、腹泻、呕吐”等26种,多数疾病使用利巴韦林治疗没有明确的临床获益。③采用利巴韦林注射液雾化使用的处方张数占利巴韦林总处方张数的比例高达26.57%,如此给药改变了药品的用药途径,属于超说明书用药,由于缺乏循证证据的支持未经我院药事管理与药物治疗学委员会的审批。④利巴韦林与抗菌药物联用率为59.74%,如此用药属于“大包围”用药。

2.1.2 分析原因 临床药师绘制鱼骨图对上述问题进行分析,详见图1。



图1 利巴韦林使用不合理的根本原因的鱼骨图

Fig 1 Fishbone diagram of primary reasons for irrational use of ribavirin

分析利巴韦林使用不合理原因主要为:①在国家和医院层面上均缺乏对抗病毒药应用的监督管理。②目前尚无针对儿童抗病毒药物使用的相关规范和指南,临床用药缺乏循证证据。③医师对利巴韦林的用药适应证把握不严,常将其与抗菌药物联用以同时覆盖细菌和病毒。④临床药师对合理用药知识的宣传力度不够,干预不足。⑤社会环境和患儿家属可影响医师的用药行为。⑥国内尚无专用于雾化的剂型。⑦CFDA批准的利巴韦林制剂说明书内容陈旧,生产厂家不合理的宣传等。

2.1.3 制订方案和目标 为规范利巴韦林在儿童的合理应用,临床药师制订我院利巴韦林PDCA循环管理方

案。以2015年7—9月的处方作为非干预组,1个季度为1个循环周期,以2015年10—12月、2016年1—3月、2016年4—6月、2016年7—9月的处方分别作为干预1组、干预2组、干预3组以及干预4组。力争通过4个PDCA循环管理后,将含利巴韦林的用药处方比例降至1%以下,处方中用药适应证合理和用药途径合理的处方比例达到90%以上,利巴韦林与抗菌药物联用的比例控制在20%以下。

2.2 实施阶段(Do)

2.2.1 重点监管 我院将抗病毒药物的合理使用纳入重点监控的范围,加强对利巴韦林合理使用的管理。

2.2.2 调查药品说明书 药品说明书具有法律效力,是临床合理用药的基础资料,临床药师对国产利巴韦林制剂的说明书作基础调查,对利巴韦林用于儿童的适应证和安全性进行分析。调查结果发现,CFDA批准的说明书内容比较混乱,不但不同剂型的说明书上列出的适应证和用于儿童时的安全性内容各不相同,且即使相同剂型的说明书也不完全相同,详见表1(表中生产厂商均用简称)。

2.2.3 撰写儿科门诊抗病毒治疗方案 由于缺乏针对儿童的抗病毒药物临床应用指南,且国产药品说明书对临床用药存在一定程度的误导,临床药师参考疾病相关指南、循证医学证据以及权威的书藉如《桑福德抗微生物治疗指南》(第44版)^[8]、《尼尔森儿科学》(第20版)^[9]和《诸福棠实用儿科学》(第8版)^[10]等资料,撰写我院《儿科门诊抗病毒治疗方案简表》,为医师提供来自权威信息的抗病毒治疗的方案,详见表2。

2.2.4 沟通、宣传 临床药师与医师一起权衡利巴韦林用药的临床获益与用药风险,向患儿及家属宣传利巴韦林在儿童用药的安全性问题,以在一定程度上提高社会对合理用药的认识。

2.2.5 确定各阶段干预重点 经过前期调查发现,我院开具利巴韦林的处方的诊断有26种,其中无适应证用药的问题突出,另与抗菌药物联用也比较普遍。遵循由易到难的原则,第一次循环时临床药师首先对CFDA未批准的适应证的情况进行管理,包括“体检、呕吐、化脓性扁桃体炎、细菌性痢疾、鹅口疮、感染性腹泻”等十余种诊断的处方。第二次循环时,临床药师主要针对属于国产说明书的适应证但与国际主流适应证不相符的用药情况进行干预,将诊断为“上呼吸道感染”和“流行性感冒”的处方纳入无适应证用药进行管理。经过前两次的干预,不合理使用的问题主要集中在:虽有证据可以使用利巴韦林,但这些证据存在证据级别低或证据没有及时更新等问题,所以第三次循环和第四次循环干预的重点分别是“手足口病使用利巴韦林”以及“病毒性肺炎与支气管炎使用利巴韦林”。此外,临床药师在每次循环时注重对利巴韦林与抗菌药物联用的处方进行重点干

预。随着无适应证用药的减少,与抗菌药物联用的处方也明显减少。

表1 利巴韦林药品说明书中的适应证和儿童用药内容

Tab 1 Indications and pediatric drug use in package inserts of ribavirin

药品名称	生产厂商	适应证	与儿童用药有关的内容
利巴韦林片	江西江仁 新乡恒久	两厂家均为RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染	尚不明确 未进行该项实验且无可靠参考文献
利巴韦林含片	赛诺菲 赤峰蒙欣	RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染、流行性感冒、疱疹性口腔炎 流行性感冒、疱疹性口腔炎	6岁以下口服剂量未定 6岁以下口服剂量未定
利巴韦林分散片	国药集团国瑞药业 江苏先声	两厂家均为病毒性上呼吸道感染、皮肤疱疹病毒感染	未进行该项实验且无可靠参考文献 6岁以下口服剂量未定
利巴韦林颗粒	湖南千金湘江 中国药科大学	两厂家均为RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染	目前缺乏详细的研究资料 目前缺乏详细的研究资料
利巴韦林口服溶液	上海禾丰 辅仁药业	两厂家均为病毒性上呼吸道感染、皮肤疱疹病毒感染	无 未进行该项实验且无可靠参考文献。
利巴韦林泡腾颗粒	天大珠海 浙江远力健	RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染 病毒性上呼吸道感染、皮肤疱疹病毒感染	目前缺乏详细的研究资料 目前缺乏详细的研究资料
利巴韦林胶囊	沈阳绿洲 广东华南	两厂家均为RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染	尚不明确 遵医嘱
利巴韦林注射液	太极集团 重庆迪康	RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎。 RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎;流行性出血热和沙拉热的预防;局部应用治疗单纯疱疹病毒性角膜炎	未进行该项实验且无可靠参考文献 静脉滴注小儿每日10~15 mg/kg,分2次给药,每次滴注20 min以上,疗程3~7 d
注射用利巴韦林	浙江尖峰 南京圣和	病毒性上呼吸道感染 RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎	婴幼儿慎用 儿童可应用本品
利巴韦林氯化钠注射液	北京海燕 江苏鹏鹞	病毒性上呼吸道感染 RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎	未进行该项实验且无可靠参考文献 无儿童用药
利巴韦林葡萄糖注射液	北京康乃克 河北华利	两厂家均为RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎	目前缺乏详细的研究资料 目前缺乏详细的研究资料
利巴韦林滴鼻液	北京银建 沈阳修正	两厂家均为流行性感冒	尚无本品儿童应用的参考文献 未进行该项实验且无可靠参考文献
利巴韦林滴眼液	沈阳兴齐 武汉五景	两厂家均为单纯疱疹病毒性角膜炎	尚不明确 未进行该项实验且无可靠参考文献
利巴韦林喷剂	江苏天济	流行性感冒的预防和治疗	尚不明确
利巴韦林喷雾剂	蓬莱诺康	流行性感冒的预防和治疗	未进行该项实验且无可靠参考文献
利巴韦林气雾剂	上药信谊	病毒性上呼吸道感染,如病毒性肺炎、咽喉炎、咽结膜热或口咽部病毒感染	极个别儿童可见恶心、腹泻

2.2.6 其他干预 临床药师还对处方中的不适宜的用药途径进行干预。FDA批准利巴韦林雾化制剂(Virazole®)以“20 mg/mL浓度雾化^[1],每天需雾化18~20 h,连用3~5 d”。但国内没有专供雾化的制剂,并且《儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识》^[12]指出:“由于应连续吸入,需在封闭空间进行,故不常规推荐利巴韦林注射液用于雾化治疗”。经宣传和干预,儿科门诊主动撤回了利巴韦林注射液用于雾化的超说明书用药申请。

2.2.7 修改系统中的用药规则 临床药师要求医院“安全合理用药决策系统”修改用药审查规则,将利巴韦林的使用纳入审查项目,当医师开具利巴韦林的处方时,系统会自动亮灯警示利巴韦林的适应证及安全性。

2.3 检查与处理阶段(Check and Action)

2.3.1 检查指标 统计各阶段使用利巴韦林制剂的处方比例,处方中适应证适宜、用药途径适宜及联合用药的比例。采用SPSS 16.0进行统计分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2.3.2 检查结果 经过4个周期的PDCA循环管理,利巴韦林注射液和利巴韦林喷剂的使用量明显下降,使用利巴韦林制剂的处方比例从非干预组的3.10%下降至

干预4组的0.8%($P<0.01$);用药适应证的处方合理率从非干预组的56.14%提高到干预4组的90.30%($P<0.01$),常规开具利巴韦林处方的诊断病种从非干预组的26个下降到干预4组的5个;用药途径的处方合理率从73.43%提高到了干预4组的93.75%($P<0.01$),利巴韦林联用抗菌药物的处方比例从59.74%降至干预4组的12.91%($P<0.01$),均实现预期的目标,详见表3、表4。

2.3.3 处理 检查与处理是PDCA循环的关键,通过检查与处理,可发现问题,通过处理可解决问题。临床药师对利巴韦林的使用进行专项点评,对不合理用药的处方及时进行干预,对于存在分歧的问题组织召开合理用药沟通会进行裁决。为了促进临床合理用药水平的提高,我院将不合理用药情况纳入科室及医师个人的绩效考核,参照医院《处方点评实施细则》进行处罚。将每个季度的管理作为大循环,每一个具体问题的持续改进作为小循环,大、小循环相互同步,环环相扣,相互促进,最终达到保障儿童用药安全有效的目的。

3 讨论

3.1 利巴韦林的毒副作用以及在特殊人群中的用药安全性

利巴韦林在临床使用多年,其作用机制尚不完全清

表2 儿科门诊抗病毒治疗方案简表

Tab 2 List of antiviral therapy plans in outpatient department of pediatrics

疾病	主要致病病毒	抗病毒治疗方案
手足口病	肠道病毒71型(EV71)或柯萨奇病毒A16型(CA16)	没有特效的抗病毒药物
疱疹性咽峡炎	柯萨奇病毒A9、B1~5,埃可病毒等	缺乏可靠的抗病毒药物
急性疱疹性龈口炎,唇疱疹	单纯疱疹病毒(HSV1型和2型)	推荐阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦
玫瑰疹(幼儿急诊)	人类疱疹病毒(HHV-6型和7型)	一般不需要特殊治疗,重症危及生命的患者可抗病毒治疗,可用更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦
病毒性腹泻	诺如病毒 轮状病毒	无需抗病毒治疗 无抗病毒治疗药物
腮腺炎	腮腺炎病毒	没有特殊的抗病毒治疗药物
水痘	水痘-带状疱疹病毒	重症患者和免疫缺陷患儿推荐阿昔洛韦
肺炎、支气管炎、毛细支气管炎	RSV	利巴韦林治疗RSV所致社区获得性肺炎(CAP)的有效性仍存在争议,不推荐用于RSV肺炎治疗,重症患者可用利巴韦林雾化制剂(Virazole®)6 g/瓶雾化,每日18~20 h,连用3~5 d
	副流感病毒	没有特别的抗病毒药物
	腺病毒	没有特别的抗病毒药物,西多福韦在体外有活性
	人偏肺病毒	没有特别的抗病毒药物
	巨细胞病毒	免疫功能正常者不需要治疗,免疫缺陷患儿推荐抗病毒治疗,推荐西多福韦、更昔洛韦和膦甲酸钠
	严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒	没有可用的抗病毒药物
流感	甲型/乙型流感病毒	抗病毒治疗是流感最基本和最重要的环节,尽早开始抗病毒治疗,奥司他韦和扎那米韦是首选药物,金刚烷胺和金刚乙胺因广泛耐药避免使用
普通感冒	鼻病毒	没有特异性的抗病毒药物,不需要抗病毒治疗

表3 各组利巴韦林处方占比

Tab 3 Prescription proportion of ribavirin in each group

组别	总处方张数	利巴韦林制剂		利巴韦林注射液		利巴韦林颗粒	
		处方张数	处方占比,%	处方张数	处方占比,%	处方张数	处方占比,%
非干预组	220 214	6 836	3.10	6 383	2.90	453	0.21
干预1组	218 517	5 817	2.66	5 619	2.43	498	0.23
干预2组	192 475	3 276	1.70	3 152	1.64	124	0.06
干预3组	228 107	2 186	0.96*	2 103	0.92*	83	0.04*
干预4组	219 080	1 743	0.80*	1 676	0.77*	67	0.03*

注:与非干预组比较,*P<0.01

Note: vs. non-intervention group, *P<0.01

表4 各组利巴韦林处方合理情况

Tab 4 Rational use of ribavirin prescription in each group

组别	处方张数	适应证适宜		用药途径适宜		与抗菌药物联合用药	
		处方张数	占比,%	处方张数	占比,%	处方张数	占比,%
非干预组	6 836	3 838	56.14	5 020	73.43	4 084	59.74
干预1组	5 817	2 996	51.50	4 771	82.02	3 578	61.51
干预2组	3 276	2 164	66.06	2 833	86.48	1 371	41.85
干预3组	2 186	1 645	75.25*	1 975	90.35*	574	26.26*
干预4组	1 743	1 574	90.30*	1 634	93.75*	225	12.91*

注:与非干预组比较,*P<0.01

Note: vs. non-intervention group, *P<0.01

楚,但具有明确的遗传毒性、生殖毒性和致癌性。美国FDA要求在利巴韦林口服制剂说明书^[2,13-14]中加入黑框

警示,警告“充分的动物研究证实利巴韦林有明显的致突变和胚胎毒性,利巴韦林会引起胎儿先天畸形或死亡;动物实验发现利巴韦林可诱发乳房、胰腺、垂体和肾上腺良性肿瘤”;2006年11月17日,CFDA在第11期药品不良反应通报^[7]中指出,“在暴露于利巴韦林的所有种属的动物中均已证实利巴韦林有明显的致畸和(或)杀胚胎的毒性作用。已经发现的畸形有颅、腭、眼、四肢、颌、骨骼及胃肠道畸形,其发生率和严重程度随剂量的增加而增加”。利巴韦林突出的不良反应包括溶血性贫血和心脏毒性,溶血性贫血可诱发心脏病和心肌梗死,CFDA通报中^[7]建议严重贫血患者慎用利巴韦林,FDA和CFDA均警告有显著或不稳定心脏病史的患者不应使用利巴韦林^[2,7,11,13-14]。利巴韦林在体内消除慢,在红细胞内可蓄积数周,停药后在血液中仍可存在6个月,因此FDA和CFDA要求^[2,7,11,13-14]无论男女双方谁服用利巴韦林,均应在停药后至少6个月才能考虑怀孕。

在儿童用药安全性方面,FDA口服剂型说明书中指出“利巴韦林胶囊^[13]和口服溶液^[14]对于3岁以下的儿童或利巴韦林片剂^[2]对于5岁以下儿童的安全性和有效性尚不明确”,并警示利巴韦林“可能会减缓儿童的生长发育”。国产利巴韦林的说明书大部分描述为“目前缺乏详细的研究资料”,少部分提及6岁以下儿童口服剂量未定,利巴韦林注射液则给出了儿童使用的明确用量。这样一个儿童用药安全性尚不明确的药物在儿科广泛使用,令人担忧。笔者呼吁尽快修改国产利巴韦林制剂的说明书。

3.2 利巴韦林的抗病毒谱与适应证

国产利巴韦林剂型种类繁多,除常见的口服剂型和注射剂型外,还包括滴鼻剂、滴眼剂、喷剂、气雾剂等十几种剂型,但没有专用于雾化的剂型。美国FDA目前只批准用于RSV感染的雾化剂型^[11]以及与α-干扰素联合治疗丙肝的口服剂型^[2,13-14],静脉剂型在美国并没有得到FDA许可。世界卫生组织仅推荐利巴韦林用于丙型肝炎以及病毒性出血热^[1],在《世界卫生组织儿童基本用药清单》^[6]中,利巴韦林用于儿童时唯一的适应证为治疗病毒性出血热。我国CFDA批准的适应证较广,除病毒性出血热外,绝大部分不属于国际权威书籍中记载的适应证,没有充分循证证据证明其临床获益。且不同剂型的适应证各不相同,如利巴韦林注射液适应证为“RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎”,利巴韦林气雾剂的适应证则为“病毒性上呼吸道感染”,利巴韦林喷剂为“流行性感冒”;此外相同剂型不同厂家列出的适应证也不完全相同,令人感到十分困惑。

CFDA批准的说明书指出利巴韦林体外“对RSV、流感病毒、甲肝病毒、腺病毒等多种病毒有抑制作用”,这也是利巴韦林被普遍认为是一个广谱抗病毒药并广泛用于各种抗病毒治疗的原因。但根据《桑福德抗微生物

物治疗指南》(第44版)^[6],利巴韦林对丙肝病毒有活性(+++),对RSV有活性(+),对乙肝病毒可能有活性(±),对BK病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、甲型/乙型流感病毒、带状疱疹病毒无活性(-)。可以看出利巴韦林仅对丙肝病毒的作用明确,这与国际主流的适应证也是比较契合的。

3.3 PDCA循环管理模式探讨

利巴韦林作为抗病毒药与抗菌药物均广泛用于儿童,但国家对抗菌药物进行了为期3年的专项整治,2015年又更新了《抗菌药物临床应用指导原则》,有效地遏制了抗菌药物的滥用。相反,抗病毒药一直缺少相应的法律法规和临床使用规范。

为规范利巴韦林在儿童的合理使用,我院临床药师采用PDCA循环管理法对此进行干预并进行持续改进。第一次循环时临床药师首先对不符合说明书适应证的处方进行管理,并进一步进行分层干预,每一层自成一个循环,大小循环相互促进。将“体检、呕吐、腹痛、咳嗽、新生儿黄疸”等诊断的处方直接判定为不合理;对于病原学上主要由细菌或真菌引起的如“化脓性扁桃体炎、细菌性痢疾、鹅口疮”等疾病的处方,临床药师以病原学为基础与医师沟通;对于“感染性腹泻、急性胃肠炎”等主要由病毒引起的疾病,临床药师以抗病毒治疗的必要性以及是否具有特异性的抗病毒药物作为切入点,比如《欧洲儿童急性胃肠炎处理循证指南》^[15]建议儿童急性胃肠炎治疗以对症、补液治疗和营养支持为主,不推荐特殊的抗病毒治疗。儿童腹泻最常见的肠道致病菌原是轮状病毒和诺如病毒,诺如病毒无需抗病毒治疗而轮状病毒尚无常规抗病毒治疗药物^[9]。

第二次循环时,临床药师主要针对虽属于国产说明书的适应证,但与国际权威书籍记载的适应证不相符的用药进行干预。病毒性上呼吸道感染和流行性感冒分别是利巴韦林气雾剂和利巴韦林喷剂经CFDA批准的适应证,但临床药师认为其没有明确的指南和循证证据支持,因此也将这类用药列为无适应证用药。病毒性上呼吸道感染主要是普通感冒,多由鼻病毒感染引起,2015年《特殊人群普通感冒规范用药的专家共识》^[16]建议“目前尚无针对普通感冒的特异性抗病毒药物,故无需使用抗病毒药物治疗”;《尼尔森儿科学》(第20版)^[9]明确指出利巴韦林治疗普通感冒没有效果。与普通感冒不同,抗病毒在流行性感冒治疗中起着重要作用,但选择的药物并不是利巴韦林。《美国儿科学会(AAP)儿童流感的预防与控制建议2015—2016年版》^[17]以及《中国儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)》^[18]指出,口服奥司他韦是流行性感冒治疗的首选,也可选择吸入性扎那米韦,用于2周以上婴儿的治疗。我院药师的上述意见得到儿科医师的支持。

第三次循环重点干预的是儿童手足口病使用利巴韦林,手足口病主要由肠道病毒71型(EV71)或柯萨奇病毒A16型等肠道病毒感染引起,由于我国的《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》^[19]在指出“目前尚无确切有效的抗EV71病毒药物”的同时,又推荐了利巴韦林这一抗病毒药物,导致临床手足口病常规使用利巴韦林。临床药师查阅了最新的关于手足口病的权威指南或书籍^[9,20-21],均认为手足口病是一种自限性疾病,没有特效的抗病毒药物。临床药师权衡了儿童手足口病使用利巴韦林的获益与风险后,建议严格控制用药指征,利巴韦林仅在重症危及生命的手足口病患者中使用。

第四次循环时临床药师和医师对一些有争议的用药进行了探讨,RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎是CFDA批准的利巴韦林静脉剂型最主要的适应证,多年来利巴韦林注射液静脉滴注或雾化广泛用于我国儿童的肺炎、支气管炎以及细支气管炎。国际上利巴韦林雾化采用的是专用的利巴韦林雾化制剂(Virazole®)^[5,11],且需每日持续雾化18~20h,我国采用利巴韦林注射液雾化不但不符合规定的用药途径,门诊雾化也无法达到每日连续雾化18~20h的要求。目前利巴韦林治疗RSV所致CAP的有效性存在争议,早期一些小规模的研究认为利巴韦林可缩短呼吸机使用和住院时间,但是进一步的研究却无法证明利巴韦林治疗RSV有明确的临床获益^[9];我国2013年制定的《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013)》^[22]也指出:“吸入利巴韦林治疗RSV所致CAP婴儿的有效性仍存在争议,不推荐用于RSV肺炎治疗”。最终我院临床药师与临床医师达成共识,利巴韦林不宜常规用于儿童的病毒性肺炎与支气管炎,应在考虑是由RSV引起的重症感染的情况下方可使用,并且将“重症”界定为“自身存在免疫缺陷或合并有慢性肺部疾病或先天性心脏病的患儿”。对于儿童毛细支气管炎,我国2014年制定的《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识》^[23]明确指出:“不推荐常规应用利巴韦林,包括雾化吸入途径用药”。经过4次PDCA循环,我院利巴韦林的合理用药水平明显提高,但仍有少量问题未解决,将在下一次循环进行持续管理。

PDCA循环通过计划、执行、检查、处理4个阶段,体现质量管理计划的制订和组织实现的全过程^[24-25]。笔者认为,利巴韦林儿童用药的安全性不明,甚至可能影响儿童的生长发育,毒副作用未能引起人们的重视,但却广泛用于儿童多种疾病的治疗。为促进利巴韦林在儿童的合理使用,临床药师采用PDCA循环管理方法对利巴韦林的使用进行干预和持续改进,反复循环,规范了利巴韦林在儿童的合理应用,避免了用药的盲目性和随意性,降低了药物对儿童和医护人员带来的潜在危害,

增进了医护人员和患者对抗病毒药物合理应用的认识,提高了临床合理用药水平。

参考文献

- [1] WHO. WHO model list of essential medicines list: 20th list [EB/OL]. (2017-03) [2017-11-23]. http://www.who.int/entity/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1.html.
- [2] FDA. Prescribing information (ribavirin for tablets) [EB/OL]. (2002-12-03) [2017-11-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021511.html>.
- [3] ASAHINA Y, IZUMI N, HIROMITSU K, et al. JSH guidelines for the management of hepatitis C virus infection: a 2016 update for genotype 1 and 2 [J]. *Hepatology Research*, 2016, 46(2): 129-165.
- [4] OFLIVER EAF. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015 [J]. *J Hepatology*, 2014, 61(2): 373.
- [5] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 36、81、88、158、168-169、171、173、175、193、218-219、232-233.
- [6] WHO. WHO model list of essential medicines for children: 6th [EB/OL]. (2017-03) [2017-11-24]. http://www.who.int/entity/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1.html.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报第 11 期 [EB/OL]. (2006-11-17) [2017-09-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1989/11283.html>.
- [8] 林璐, 劳海燕, 伦玉宁, 等. PDCA 循环管理法在前列地尔注射液超说明书剂量用药干预中的应用 [J]. *中国药房*, 2015, 26(27): 3791-3793.
- [9] ROBERT MK. *Nelson textbook of pediatrics: 20th edition: 2-volume set* [M]. Philadelphia: Atlantic Publishers and Distributors, 2016: 1538-1539、1541、1546、1551、1561、1572、1579、1590、1601、1603、1605-1606、1611-1612、1616-1617、1636.
- [10] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 800、825、831、834、839、868、896、926、936、941.
- [11] FDA. Prescribing information (ribavirin for inhalation solution) [EB/OL]. (2017-01-05) [2017-09-01]. https://www.baidu.com/link?url=2g4B4tvb_WaawHqdmqoZmPy-TBiKOauBJ_I2tKEOI2vWASuV200xfrSsZ3Y9TsfRk&wd=&eqid=9842d74400008486000000055a1b7e0c.html.
- [12] 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.
- [13] FDA. Prescribing information (ribavirin for capsules) [EB/OL]. (1998-06-03) [2017-09-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020903.html>.
- [14] FDA. Prescribing information (ribavirin for oral solution) [EB/OL]. (2003-07-29) [2017-09-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021546.html>.
- [15] ALFREDO GUARINO, SHAI ASHKENAZI, DOMINIQUE GENDREL, 等. 欧洲儿童急性胃肠炎处理循证指南: 2014 年版 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(7): 499-509.
- [16] 特殊人群普通感冒规范用药专家组. 特殊人群普通感冒规范用药的专家共识 [J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(1): 1-5.
- [17] Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2015-2016 [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): 792-808.
- [18] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识: 2015 年版 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1296-1303.
- [19] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 675-678.
- [20] 卫生部手足口病诊疗指南: 2010 年版 [J]. *国际呼吸杂志*, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [21] 刘社兰, 林君芬, 张静. WHO 手足口病临床管理与公共卫生应对指南第五部分临床特征及病例管理 [J]. *疾病监测*, 2013, 28(9): 784-788.
- [22] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [23] 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
- [24] 刘静, 茹爱忠, 倪建峰. PDCA 策略下医院基本药物制度推行对合理用药的影响研究 [J]. *中国药事*, 2016, 30(6): 625-629.
- [25] 朱晓美, 孙德春, 赵芳, 等. PDCA 循环在我院抗菌药物临床应用专项整治活动中的作用 [J]. *中国药房*, 2016, 27(2): 166-168.

(收稿日期: 2017-09-08 修回日期: 2017-12-26)

(编辑: 刘 萍)