

2023年12月 · 第3卷 · 第1期 (总第3期)



International Journal of Clinical Pharmacy

《国际临床药理学杂志》中文版

主编：刘东



Affiliated with the European Society of Clinical Pharmacy



International Journal of Clinical Pharmacy

Editor-in-Chief

Derek Stewart, Qatar University, Qatar

Associate Editors

Filipa Alves da Costa, ISCSEM, Portugal
Yolande Hanssens, Hamad Medical Corporation, Qatar

Vibhu Paudyal, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Matej Stuhec, University of Maribor, Medical Faculty & Ormoz Psychiatric Hospital, Slovenia

Shusen Sun, Western New England University, USA

Anita Weidmann, University of Innsbruck, Austria

Editorial Board

Lise Aagaard, National Committee on Health Research Ethics, Denmark

Muhammad Abdul Hadi, Qatar University, Qatar

Anna Birna Almarsdottir, University of Copenhagen, Denmark

Wiwat Arkaravichien, Khon Kaen University, Thailand

Isabelle Arnet, Pharmazentrum, Switzerland

Douglas Ball, Glasgow, UK

Jennifer Bolt, University of British Columbia, Canada

Afonso Cavaco, University of Lisbon, Portugal

Carolyn Coulter, Dunedin Hospital, New Zealand

Haibin Dai, Zhejiang University School of Medicine, China

Hans De Loof, Universiteit Antwerpen, Belgium

Parastou Donyai, University of Reading, UK

Greg Duncan, Monash University, Australia

Asim Elnour, Al Ain University, United Arab Emirates

Ahmed Fathelrahman, Taif University, Saudi Arabia

Roel Fijn, Alrijne Healthcare Group, The Netherlands

Lindisley Gomides, Faculdade Dinamica do Vale do Piranga, Brazil

Andy Gray, University of KwaZulu-Natal, South Africa

Tamasine Grimes, Trinity College Dublin, Ireland

Anas Hamad, Hamad Medical Corporation, Qatar

Abdullah Al Hamid, University of Hertfordshire, UK

Georg Hempel, Universitat Münster, Germany

Martin Henman, Trinity College Dublin, Ireland

Nejc Horvat, University of Ljubljana, Slovenia

Carmel Hughes, Queen's University Belfast, Northern Ireland

Chris Jay, Wellington, New Zealand

Frieder Keller, Universitätsklinikum Ulm, Germany

Thomas Kempfen, Uppsala University, Sweden

Michelle King, Griffith University, Australia

Hannelore Kreckel, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Germany

Linda Lim, Ministry of Health, Darussalam, Brunei

Dong Liu, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, China

Shao Liu, Xiangya Hospital of Central South University, China

Louise Mallet, Université de Montréal, Canada

Wandikayi Matowe, American University of the Caribbean School of Medicine, Sint Maarten

Adriano Max Reis, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Giancarlo Nadin, Catholic University of the Sacred Heart, Italy

Hamde Nazar, Newcastle University, UK

Zachariah Nazar, Qatar University, Qatar

Eric Nemeč, Sacred Heart University, USA

Betul Okuyan, Marmara University, Turkey

Frank O'Riordan, Mercy University Hospital, Ireland

Fátima Roque, Polytechnic of Guarda, Portugal

Gordon Rushworth, NHS Highland, UK

Judith Strawbridge, Royal College of Surgeons in Ireland, Ireland

Miia Tiisonen, University of Eastern Finland, Finland

Antonella Tonna, Robert Gordon University, UK

Win Winit-Watjana, International Medical University, Malaysia

Joke Wuyts, Federal Public Service Healthcare, Belgium

Editorial Address

Journals Editorial Office, International Journal of Clinical Pharmacy, P.O. Box 990, 3300 AZ Dordrecht, The Netherlands.

Aims and Scope

International Journal of Clinical Pharmacy is one of several journals in comporment with the Granada Statements publishing high-quality, peer-reviewed content in health services research specifically as it relates to some aspect of the medication use process. The medication use process includes but is not limited to the prescribing, preparation, dispensing, administration, adherence to, evaluation, monitoring, and outcomes associated with legend or with over-the-counter medications, incorporating the concept of clinical pharmacy which aims to optimize utilization of medicines to achieve person-centered and public health goals. The medication use process includes attitudes, perspectives, knowledge, and behaviors of any actor in this process, including prescribers, pharmacists, pharmacy personnel, other health practitioners, patients, and caregivers. As such, the Granada Group journals often refer to "pharmacy" in their title or description, as these persons are central to medication use process; however, research articles reviews, and commentaries can refer to any person involved in this process, as well as any evaluation (e.g., pharmacoepidemiological) of the drug products themselves or systems employed to optimize the use process.

The Granada Group journals share certain commonalities and also goals to improve the medication use process and the outcomes emanating from this endeavor; however, each journal has an established niche and optimally suited for certain types of manuscripts. Further description of the aims and scopes of International Journal of Clinical Pharmacy follows below:

The aim of the International Journal of Clinical Pharmacy is to provide a medium for the publication of articles in the broad field of clinical pharmacy and related

subjects. The editors therefore welcome original contributions on the above-mentioned fields and especially on the following:

- Development, implementation and evaluation of clinical pharmacy services
- Efficacy, effectiveness, efficiency and safety of medicines and related medical devices
- Adherence
- Applied pharmacogenomics, pharmacogenetics and personalized medicine
- Clinical pharmacy and medicines related policy and guideline developments
- Clinical pharmacy related education, training and professional development
- Informatics and automation
- Information on medicines and related medical devices
- Medication management
- Pharmaceutical care
- Pharmaceutical public health
- Pharmacoeconomics
- Pharmacoepidemiology
- Pharmacotherapy
- Pharmacovigilance
- Related research methodologies and methods

Copyright Information

For Authors

As soon as an article is accepted for publication, authors will be requested to assign copyright of the article (or to grant exclusive publication and dissemination rights) to the publisher (respective the owner if other than Springer Nature). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

More information about copyright regulations for this journal is available at www.springer.com/11096

For Readers

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints),

as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, on video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective the copyright owner if other than Springer Nature). The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

Springer Nature has partnered with Copyright Clearance Center's RightsLink service to offer a variety of options for reusing Springer Nature content. For permission to reuse our content please locate the material that you wish to use on link.springer.com or on springerimages.com and click on the permissions link or go to copyright.com and enter the title of the publication that you wish to use. For assistance in placing a permission request, Copyright Clearance Center can be contacted directly via phone: +1-855-239-3415, fax: +1-978-646-8600 or e-mail: info@copyright.com.

© Springer Nature Switzerland AG 2023

Journal Website

www.springer.com/11096

For the actual version of record please always check the online version of the publication.

Subscription Information

International Journal of Clinical Pharmacy is published bimonthly (Volume 45, 6 issues, 2023).

For members of the ESCP, the subscription is included in the membership fee.

For information on subscription rates please contact Springer Nature Customer Service Center: customerservice@springernature.com

The Americas (North, South, Central America and the Caribbean)
Springer Nature Journal Fulfillment,
Harborside Plaza II, 200 Hudson Street,
Jersey City, NJ 07302, USA
Tel.: 800-SPRINGER (777-4643);
212-460-1500 (outside North America)

Outside the Americas
Springer Nature Customer Service Center
GmbH, Tiergartenstr. 15,
69121 Heidelberg, Germany
Tel.: +49-6221-345-4303

ISSN: 2210-7703 print

ISSN: 2210-7711 electronic

Advertisements

E-mail contact: advertising@springer.com
or anzeigen@springer.com

Disclaimer

Springer Nature publishes advertisements in this journal in reliance upon the responsibility of the advertiser to comply with all legal requirements relating to the marketing and sale of products or services advertised. Springer Nature and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal. The appearance of advertisements in Springer Nature publications does not constitute endorsement, implied or intended, of the product advertised or the claims made for it by the advertiser.

Office of Publication

Springer Nature Switzerland AG
Gewerbstrasse 11, CH-6330 Cham (ZG)
Switzerland

International Journal of Clinical Pharmacy

International Journal of Clinical Pharmacy is affiliated with the European Society of Clinical Pharmacy (ESCP).

Editorial Team Members of Chinese Edition

IJCP

— 中文版

主编

刘 东

顾问（按姓氏笔划排序）

汤 韧 吴方健 张 玉 陈东生

编委（按姓氏笔划排序）

丁玉峰 王文清 王 卓 王海峰 王婧雯 毛精华 卞晓岚 文爱东 方建国 邓艾平
左笑丛 师少军 吕永宁 朱建国 伍俊妍 刘小玲 刘丽宏 刘茂柏 刘焕龙 刘 辉
刘 韶 孙树森 孙洲亮 孙福生 李国辉 李德秀 肖洪涛 吴东方 吴金虎 吴胜林
吴新荣 何 文 宋红萍 张 健 张毕奎 张 伟 张伶俐 张明伟 张 波 张 弨
张带荣 张晓坚 陈万生 陈征宇 武新安 林 阳 罗 灿 周本宏 郑志华 郑 恒
封卫毅 封宇飞 赵青威 赵荣生 侯锐钢 姜 玲 徐 珽 郭玉金 黄品芳 梁淑红
葛卫红 董 梅 游一中 赖伟华 蔡本志 肇丽梅 缪丽燕 颜 苗 戴 助 戴海斌
魏 理

青年编委（按姓氏笔划排序）

卜书红 马培志 王启斌 王晓义 王 涛 王景浩 叶晓芬 史 琛 付 伟 边 原
朱 蕾 任秀华 刘焕龙 刘 维 刘 韬 汤 莹 阮君山 孙旭群 孙明辉 贡雪芹
苏 娜 李朵璐 李志宏 李志玲 李 丽 李 明 李朋梅 李 草 李 娟 李 琴
李 景 李冬艳 杨 丽 杨建华 杨 勇 杨 珺 杨盛力 杨颖达 吴东媛 吴 玥
吴 晖 吴 峰 何 艳 余恒毅 邹 海 汪 震 宋燕青 张文周 张文婷 张 扬
张 丽 张程亮 陈 力 陈文倩 陈永刚 陈成群 陈思怡 陈 莹 陈晓宇 陈 倩
陈 婧 范 捷 林玮玮 罗 平 周伯庭 周 颖 赵振营 赵 彬 赵 燕 郑鉴凌
荆凡波 胡 松 饶跃峰 宫 建 秦 侃 桂 玲 贾素洁 钱 妍 徐 萍 奚 炜
郭洁茹 郭 珩 黄 欣 曹 力 韩 勇 程 岩 程 虹 游如旭 雷永芳 黎小妍

学术秘书

汤 莹

目录 | TABLE OF CONTENTS

RESEARCH ARTICLE

静脉药物配置错误的发生率和决定因素：一项大学医院的前瞻性观察研究

Prevalence and determinants of intravenous admixture preparation errors: A prospective observational study in a university hospital

Janique G. Jessurun, Nicole G. M. Hunfeld, Joost van Rosmalen, Monique van Dijk, Patricia M. L. A. van den Bemt

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:44-52 **01**

经皮冠状动脉介入治疗后患者的医师-药师合作管理：一项回顾性倾向评分匹配队列研究

Physician-pharmacist collaborative management in patients after percutaneous coronary intervention: a retrospective propensity score matching cohort study

Qingxia Zhang, Haofan Su, Boyu Li, Xiangrong Bai, Suying Yan, Xiaoling Li

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:90-99 **10**

全院用药医嘱审核的成本-效益分析：一项时段患病率研究

A cost-benefit analysis of hospital-wide medication reviews: a period prevalence study

Sarah Wilkes, Rianne J. Zaal, Alan Abdulla, Nicole G. M. Hunfeld

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:138-145 **20**

药物适宜性审查的成本-效果：方法学研究

Cost-effectiveness of check of medication appropriateness: methodological approach

Erinn D'hulster, Charlotte Quintens, Raf Bisschops, Rik Willems, Willy E. Peetermans, Jan Y. Verbakel, Jeroen Luyten

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:399-408 **28**

全科临床药师提供多药治疗和慢性病药物审查的实践标准：一项共识研究

The standards of practice for delivery of polypharmacy and chronic disease medication reviews by general practice clinical pharmacists: a consensus study

Katie Earle-Payne, Paul Forsyth, Chris F. Johnson, Heather Harrison, Susan Robertson, Anita E. Weidmann

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:663-672 **38**

峰-谷两点法预测万古霉素AUC的临床验证

Clinical validation of the two-point method for predicting vancomycin AUC based on peak and trough plasma concentrations

Liming Wang, Xiaolan Lin, Ling Wang, Hong Ye, Yuxing Lin, Junshan Ruan, Songqing Shi

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:1325-1331 **48**

REVIEW ARTICLE

在二级和急诊监护环境中对老年衰弱患者实施药物优化：一项基于随机对照试验和非随机研究的系统评价

Interventions to improve medicines optimisation in frail older patients in secondary and acute care settings: a systematic review of randomised controlled trials and non-randomised studies

Dima Saeed, Gillian Carter, Carole Parsons

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:15-26 **55**

COMMENTARY

欧美儿科超说明书用药的监管面临的挑战和可能的解决方案

儿科超说明书用药监管框架的比较分析

Regulating pediatric off-label uses of medicines in the EU and USA: challenges and potential solutions Comparative regulation framework of off label prescriptions in pediatrics: a review

Benedetta Guidi, Andrea Parziale, Luca Nocco, Aniello Maiese, Raffaele La Russa, Marco Di Paolo, Emanuela Turillazzi

International Journal of Clinical Pharmacy (2022) 44:264-269 **67**



静脉药物配置错误的发生率和决定因素：一项大学医院的前瞻性观察研究

Janique G. Jessurun¹ · Nicole G. M. Hunfeld^{1,2} · Joost van Rosmalen^{3,4} · Monique van Dijk⁵ · Patricia M. L. A. van den Bemt^{1,6}

Received: 19 April 2021 / Accepted: 22 July 2021 / Published online: 7 August 2021
© The Author(s) 2021

摘要

背景：静脉药物配置错误（IAPEs）可能造成患者伤害。需要深入了解这些IAPEs的发生率和决定因素，以便采取预防措施。**目的：**本研究的主要目的是评估IAPEs的发生率，其次是明确IAPEs的类型、严重程度及其决定因素。**方法：**在荷兰一所大学医院进行前瞻性观察性研究。采用隐蔽观察法收集IAPEs相关数据。主要结局是静脉制剂混合调配过程中发生一个或多个IAPEs的比例。描述性统计用于分析IAPEs的发生率、类型和严重程度。混合效应逻辑回归分析用于评估IAPEs的决定因素。**结果：**护理人员配置了共614例静脉制剂，其中有367例发生了共533个IAPEs，发生率为59.8%（367/614）。最常见的错误是混合调配错误（257例）和输液量错误（107例）。其中59个（11.1%）IAPEs具有潜在安全隐患。以下变量与IAPEs相关：多步骤配置与单步骤配置[调整优势比（OR_{adj}）4.08，95%置信区间（CI）2.27-7.35]；配置过程中断与无中断（OR_{adj} 2.32，CI 1.13-4.74）；周末与工作日（OR_{adj} 2.12，CI 1.14-3.95）；2 p.m.~6 p.m.与7 a.m.~10 a.m.（OR_{adj} 3.38，CI 1.60-7.15）；儿科病区与成人病区（OR_{adj} 0.14，CI 0.06-0.37）。**结论：**IAPEs（包括存在潜在安全隐患的IAPEs）发生频繁。与IAPEs发生相关的决定因素包括配置过程的复杂性和工作条件。需针对以上方面制定策略，以降低IAPEs和患者伤害的发生。

关键词：配置 · 决定因素 · 给药错误 · 药物制剂 · 用药安全 · 风险因素

✉ Janique G. Jessurun
j.g.jessurun@erasmusmc.nl; janiquejessurun@gmail.com

- ¹ Department of Hospital Pharmacy, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
- ² Department of Intensive Care, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
- ³ Department of Biostatistics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
- ⁴ Department of Epidemiology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
- ⁵ Department of Internal Medicine, Section of Nursing Science, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
- ⁶ Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

对实践的影响

- 本研究发现静脉药物配置错误的发生率较高，强调了医院需要制定相应策略来干预这类错误的发生。
- 多步骤配置、配置过程中断、在周末或2 p.m.~6 p.m.之间进行配置以及成人病区，这些都与静脉药物配置错误发生率增加显著相关。
- 有效的策略包括：增加即用型药物的使用、药学人员的支持、定期培训和减少配置过程的中断。

- 进一步的研究应聚焦在这些错误的潜在原因上，以充分了解影响因素，从而制定更有效的预防策略。

引言

给药错误频繁发生，且与患者发病率和死亡率增加有关^[1-5]。特别是静脉给药，包括静脉制剂的混合配置，加剧了用药错误和药物相关危害的风险^[3,6,7]。静脉制剂的配置需要多步骤操作，往往是复杂且容易出错的^[6]。静脉用药生物利用度完全、起效迅速，使用错误混合调配的静脉制剂给患者造成的影响更是难以挽回。系统评价显示，不同研究的静脉药物配置错误（intravenous admixture preparation errors, IAPes）发生率差异很大，但高发生率相当普遍^[4,7-9]。例如，Hedlund等人的一项系统评价总结了剂量错误发生率为0%~32.6%，浓度错误发生率为0.3%~88.6%^[8]。不同研究中造成伤害的配置错误发生率差异也很大，甚至有报道称错误率高达64%^[8]。

目前已经探索了几种策略来减少IAPes的数量^[8,10,11]，例如建立基于药房的静脉用药调配中心（centralised intravenous admixture services, CIVAS）^[11-13]或引进自动化配置系统^[11,14,15]。为干预药物不良事件采取的这些策略，可产生成本效益^[16]，因为不良事件与大量成本挂钩，每个事件约花费1000至7000欧元^[17]。然而，这些策略在实施过程中也需要直接投入大量成本，并非在所有情况下都可行。

制定预防策略的另一种方法是深入了解与IAPes相关的决定因素。大多数关于IAPes决定因素的研究^[18-25]都是回顾性收集数据^[23,24]，调查有限的决定因素种类^[19,23]或IAPes类型^[20]，将IAPes作为给药错误的复合终点的一部分进行调查^[18,21,22,25]，或研究内容限定于细胞毒性制剂、重症监护或儿科病区等特定条件^[21-25]。因此，各研究的决定因素差异很大，总的来说包括配置复杂性、护理人员经验、药物类别和工作量等决定因素。此外，侧重于给药错误（包括配置错误）原因的定性研究阐述了人为因素（如疲劳和压力）、知识因素（如缺乏技术规范或使用的相关知识）以及环境因素（如工作量繁重、时间紧迫、操作过程被中断和缺乏培训）^[26-30]。综上，需要采取多方面的措施来减少IAPes的数量。

量化IAPes决定因素的研究对于制定预防策略是十分必要的，但在常规临床病区的定量研究很少。

研究目的

我们在五个常规临床病区进行了一项观察性研究，旨在评估IAPes的发生率、类型和严重程度，以及与IAPes发生相关的决定因素。

伦理审查

根据《荷兰涉及人类受试者的医学研究法案》，伊拉斯谟医学中心医学伦理审查委员会豁免了该研究的伦理审查（参考编号MEC-2018-1170）。在研究入组前，护理人员被告知将会收集相关数据用于研究，旨在优化药品发放流程。护理人员口头同意参与本研究。数据按照《荷兰通用数据保护条例》进行处理。

研究方法

研究设计

一项前瞻性观察研究在荷兰鹿特丹大学医学中心伊拉斯谟医学中心的五个临床病区开展，包括血液科、肿瘤内科、神经外科和两个儿科病区。

研究实施

研究入组时间为2018年1月9日至2018年3月21日。护理人员于临床病区药物室的工作台配置静脉制剂。电子手册可获得药物配置说明，电子病历（electronic medical record, EMR）系统HiX[®] version 6.1（Chipsoft B.V.；荷兰阿姆斯特丹）和电脑医嘱（computerised physician order entry, CPOE）系统Practocol[®] version 2.0.8.2（Practocol B.V.；荷兰鹿特丹）的药物治疗方案获得药品处方详情。在成人病区，静脉输液制剂由护理人员配置。在儿科病区，静脉混合制剂由非护理人员（如医学生）在周一至周日的办公时间内配置。他们在监督下在医务室执行用药任务，包括准备治疗方案内用药。非治疗方案内用药和急需的静脉混合调配制剂则由护理人员

配置。

纳入和排除标准

本研究纳入了由护理人员给住院患者提供的所有类型的静脉混合调配制剂配置。在观察期间排除了未完成或不与特定患者或药物相关的混合调配制剂。肠外营养药和细胞毒性药物的配置不在本研究的范围内，因为这些药物是在医院药房配置的。

IAPEs的定义和分类

IAPEs被定义为静脉混合调配制剂配置过程发生的任一错误，包括与药物处方、当地药品配置电子说明或制造商提供的药物信息表存在偏差^[7,31]。程序错误（如卫生和标签错误）不在本研究的范围内。

IAPEs分为以下几种类型^[31]：1.药品错误；2.药品剂量错误；3.溶剂或稀释剂错误；4.溶剂或稀释剂用量错误；5.输液错误；6.输液量错误；7.混合调配错误（如溶解不完全）；8.其他。对于药品剂量错误和溶媒量错误类别，偏差超过10%被认为是不正确的，因为这种偏差应该在个体变异的范围内，并且被广泛接受^[32]。IAPEs的潜在严重程度根据国家用药错误报告和预防协调委员会（National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP）的规定进行分类^[33]。

研究结局

主要结局是发生一个或多个IAPEs的静脉混合调配制剂的比例，通过将发生一个或多个IAPEs的静脉混合调配制剂数量除以所有静脉混合调配制剂的总数来估算。次要结局是IAPEs类型和严重程度的频率，以及决定因素与一个或多个IAPEs发生之间的联系。决定因素的选择是基于报道过的关联分析^[18-26,34]和理论假设。考虑了以下潜在的决定因素：配置的复杂性，药物剂型，药物类别，配置过程是否被中断，在工作日还是周末进行配置，配置的时间段，临床病区类型以及护理人员性别、年龄、学位类型、教育水平、首次注册护理执业证书以来的经验。

数据收集

通过隐蔽观察法收集静脉混合调配制剂配置的数据^[35-37]，这意味着被观察者没有被告知研究的详细目的，以防止他们刻意改变自己的行为（即霍桑效应）。经培训的观察员（主要为具有医学或药学背景的学生）陪同护理人员进行日常临床实践，以观察并在标准数据收集表上记录每次制剂配置情况。在开始观察之前，观察员会征求护士的口头同意。每个临床病区的观察期为1~3周。观察员被要求仅在出现严重错误时进行干预^[36]。在观察后而不是观察期间比较观察数据与用药医嘱和治疗方案，这符合给药错误检测方法的金标准^[36]。因此，只有发生非常明显的严重错误才有可能被干预。

观察表由药师（JJ）和医院药师（NH）独立审查，以确定IAPEs的存在、类型和严重程度；评估之间的分歧通过协商一致解决。

一名药师（JJ）评估决定因素中的配置复杂性（单步骤、多步骤）、药物类别[参照解剖学治疗学及化学分类（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）编码^[38]分类]以及工作时间是工作日还是周末。对于复杂性评估，至少满足以下标准之一，则将混合配置定义为多步骤：（1）使用粉针剂配置；（2）有三个及以上药瓶需要配置；（3）采用溶剂稀释再二次配置；（4）按个体化需求精准计算剂量后配置。在一个特定病区结束观察期后，护理人员需通过邮件或现场填写一份调查问卷，用于收集性别、年龄、学位类型、教育程度和首次注册护理执业证书以来的经验等情况。一名药师（JJ）从EMR和CPOE收集患者数据，即性别、出生日期和每天处方药物的数量。在观察期间还收集了其他决定因素的数据，即药物剂型、配置过程中的中断次数、配置工作的时间段和临床病区类型。

收集的数据使用OpenClinica[®] 2.1（OpenClinica LLC; Waltham, Massachusetts, United States）软件处理。

样本量计算

假设一个IAPE发生率为15%^[1,3,4,8,31,39-44]，并根据每10个事件可以研究一个预测变量的经验法则^[45]，需要800个静脉混合

调配制剂的样本来检查12个变量。根据每轮观察预计的静脉混合调配制剂数量，预先计划了75轮观察。

数据分析

描述性统计用于分析IAPEs的发生率、类型和严重程度。使用单变量和多变量混合效应逻辑回归分析（即广义线性混合效应模型）来确定潜在决定因素与发生IAPEs之间的联系。这些模型阐明了工作人员和患者等受试者内部重复测量之间的相关性。为消除数据依赖性，具有以下五个相同特征的混合制剂：工作人员、患者、药物名称、配置时间段和混合调配制剂配置日期，只纳入第一个混合调配制剂进行研究分析。考虑到多重共线性导致的数据依赖性，并在样本量低于计划的情况下仍具有统计意义，我们根据关联理论和现有文献^[18-26,30,34]选择了决定因素，并合并了部分类别。在单变量和多变量混合效应逻辑回归分析中检查了以下变量：配置复杂性（分类标签；单步骤、多步骤）；中断（分类标签；是，否）；星期几（分类标签；工作日、周末）；配置时间段（分类标签；7 a.m.~10 a.m.、10 a.m.~2 p.m.、2 p.m.~6 p.m.、6 p.m.~7 a.m.）；以及临床病区类型（分类标签；成人病区、儿科病区）。护理人员特征未被纳入进一步分析，因为只收集到109名入组工作人员中35名的数据。配置复杂性存在多重共线性，故排除了药物剂型和药物类别。所有粉针剂和几乎所有抗感染药物都需要多步骤配置。因此，配置的复杂性与多步骤配置的药物重叠，从而诱发多重共线性。为说明重复测量和受试者内部相关性，我们纳入了两个随机效应，即工作人员的随机拦截和患者的随机拦截，使得模型具有交叉随机效应。对于多变量分析，我们进行了完整的病例分析。混合效应逻辑回归分析的结果采用95%置信区间的调整优势比。优势比应在随机效应的条件下加以解释，即它们代表同一工作人员和患者的两次观察结果的比较。

所有统计学分析均采用0.05的双侧显著性水平。所有数据使用R Statistics® 4.0.2（The R Foundation; Vienna, Austria）进行混合效应逻辑回归分析，并使用SPSS Statistics® 25（IBM Corporation, Armonk, New York, United States）进行其他分析。

结果

共观察到621例静脉混合调配制剂的配置，排除7例数据缺失事件（含6例患者标识不全及1例药品信息不全）。在117例患者的静脉混合调配制剂配置过程中，共观察护理人员109名。纳入的混合调配制剂、工作人员和患者的特征见表1。观察人员未干预任何一项静脉混合调配制剂的配置工作。

表2揭示了不同病区IAPEs的发生率、类型和潜在严重程度。排除匹配的混合调配制剂之前614例中有367例（59.8%）发生1个或多个IAPEs，排除之后490例中有323例（65.9%）发生1个或多个IAPEs。

决定因素与IAPEs发生之间的关系见表3。在多变量分析中，以下变量与IAPEs发生率显著升高相关：多步骤配置与单步骤配置[调整优势比（adjusted odds ratio, OR_{adj}）4.08，95%置信区间（confidence interval, CI）2.27-7.35]；配置过程中断与无中断（OR_{adj} 2.32，CI 1.13-4.74）；周末与工作日（OR_{adj} 2.12，CI 1.14-3.95）；配置时间段在2 p.m.~6 p.m.与7 a.m.~10 a.m.（OR_{adj} 3.38，CI 1.60-7.15）；与成人病区相比，儿科病区发生IAPEs的几率更低（OR_{adj} 0.14，CI 0.06-0.37）。IAPEs发生率和药物类别之间的关系见表4。

讨论

本研究观察到，IAPEs（包括存在潜在安全隐患的IAPEs）频繁发生；几乎在10例混合调配制剂配置中就有6例发生IAPEs。多步骤配置、配置过程中断、周末或在2 p.m.~6 p.m.之间配置和成人病区均与IAPEs的发生率增加显著相关。

以往报道的IAPEs发生率差异很大，从0到90%不等，这可能与临床和方法学的异质性（例如IAPEs类型、数据收集方法和试验设计存在差异）有关^[7,8]。因此，我们得出的IAPEs发生率很难与以往的研究进行比较。最常见的IAPEs类型是混合调配错误，特别是溶解不完全，以及输液量错误。在所有错误中，11.1%存在潜在安全隐患，这一比例低于以往大多数研究^[8]。这可能与有些研究并没有纳入例如溶解不完全等IAPEs类型有关，认为最终转移至输液袋内的许多静

表1. 纳入的静脉混合调配制剂、人员与患者的特征

静脉混合调配制剂——n	614
特征	
药物特点	
配置复杂性——n (%)	
多步骤	477 (77.7)
药物制剂类型——n (%)	
粉针剂	262 (42.7)
水针剂	233 (37.9)
注射剂	119 (19.4)
药物类别 (ATC编码) ——n (%)	
消化道及代谢系统用药 (A)	86 (14.0)
血液及造血系统用药 (B)	38 (6.2)
心血管系统用药 (C)	50 (8.1)
非性激素、非胰岛素类激素 (H)	11 (1.8)
系统性抗感染药物 (J)	268 (43.6)
抗肿瘤和免疫调节类药物 (L)	35 (5.7)
神经系统用药 (N)	103 (16.8)
其他	23 (3.7)
环境特征	
中断配置——n (%)	
是	102 (16.6)
病区特征	
临床病区类型——n (%)	
成人病区	
血液科	316 (51.5)
肿瘤内科	79 (12.9)
神经外科	24 (3.9)
儿科病区	
儿一科	56 (9.1)
儿二科	139 (22.6)
时间特征	
周几——n (%)	
周一	87 (14.2)
周二	97 (15.8)
周三	55 (9.0)
周四	85 (13.8)
周五	115 (18.7)
周六	59 (9.6)
周日	116 (18.9)
时间段 ^a ——n (%)	
7 a.m.~10 a.m.	117 (19.1)
10 a.m.~2 p.m.	183 (29.8)
2 p.m.~6 p.m.	224 (36.5)
6 p.m.~7 a.m.	88 (14.3)
工作人员^b	
观察对象——n	109
收集到信息的观察对象——n (%)	35 (32.1)
男性——n (%)	3 (8.6)
年龄——中位数 (IQR)	30 (26-45)

表1. (续表)

学位类型——n (%)	
护士	12 (34.3)
专科护士	17 (48.6)
实习护士	3 (8.6)
其他	3 (8.6)
教育水平——n (%)	
中等职业教育	14 (40.0)
高等职业教育	19 (54.3)
大学教育	2 (5.7)
护理专业毕业后工作经验——n (%)	
0~1年	1 (2.9)
1~5年	7 (20.0)
5年以上	22 (62.9)
不适用	5 (14.3)
患者	
患者——n	117
男性——n (%)	69 (59.0)
年龄——中位数 (IQR)	
成人病区	60 (51-67)
儿科病区	6 (1-14)
每日处方量——中位数 (IQR)	13 (9-16)

ATC, 解剖学治疗学及化学分类; IQR, 四分位距

^a时间段缺失: 2例

^b护理人员信息缺失: 14例

脉混合调配制剂, 会因进一步稀释配置后自行溶解充分^[46], 因此不会造成安全隐患。可事实上, 并非所有药物和所有容器类型都是如此, 例如高浓度电解质, 如氯化钾, 就可能产生严重的后果^[47-52]。

与以往的研究结果一致^[18,53], 该研究结果再次证实了与单步骤配置相比, 多步骤配置增加了出错的风险。每增加一步就会增加一个出错的机会^[6], 使得多步骤配置更容易出错。

配置过程中断也会增加出错的风险。研究报告指出, 在给药和配置过程频繁发生中断^[54-57], 这也是导致给药错误的重要原因^[26-30,55,57]。中断需要个体将注意力从一个任务转移到另一个, 这可能对他们的表现有负面影响, 因为他们在完成被中断的任务后不得不重新核对原始任务^[58]。

此外, 周末和2 p.m.~6 p.m.的时间段是容易出错的时段。之前的研究表明时间相关决定因素的结果不一致^[18,19,22,25]。在纳入的病区中, 周末与工作日人员配备模式有所不同, 此外,

表2. 不同病区的静脉药物配置错误 (IAPes) 的发生率、类型和严重程度

	血液科	肿瘤内科	神经外科	儿一科	儿二科	合计
静脉混合调配制剂——n	316	79	24	56	139	614
IAPes发生率——n (%)						
发生一个或多个IAPes的静脉混合调配制剂	236 (74.7)	49 (62.0)	18 (75.0)	20 (35.7)	44 (31.7)	367 (59.8)
IAPes——n	329	70	24	39	71	533
IAPes类型——n (%)						
药品错误	1 (0.3)	4 (5.1)	0	0	1 (0.7)	6 (1.0)
剂量错误	18 (5.7)	0	1 (4.2)	5 (8.9)	3 (2.2)	27 (4.4)
溶剂和稀释剂错误	87 (27.5)	0	0	0	0	87 (14.2)
溶剂和稀释剂用量错误	9 (2.8)	7 (8.9)	2 (8.3)	0	4 (2.9)	22 (3.6)
输液内容错误	3 (0.9)	2 (2.5)	4 (16.7)	7 (12.5)	9 (6.5)	25 (4.1)
输血量错误	66 (20.9)	13 (16.5)	1 (4.2)	7 (12.5)	20 (14.4)	107 (17.4)
混合调配错误	144 (45.6)	44 (55.7)	16 (66.7)	19 (33.9)	34 (24.5)	257 (41.9)
溶解不完全	141	42	16	12	29	240
其他	1 (0.3)	0	0	1 (1.8)	0	2 (0.3)
IAPes严重程度^a——n (%)						
有错误, 无伤害						
C	225 (71.2)	64 (81.0)	23 (95.8)	34 (60.7)	58 (41.7)	404 (65.8)
D	58 (18.4)	0	1 (4.2)	1 (1.8)	10 (7.2)	70 (11.4)
有错误, 有伤害						
E	42 (13.3)	3 (3.8)	0	3 (5.4)	3 (2.2)	51 (8.3)
F	3 (0.9)	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	7 (1.1)
H	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)

^a NCC MERP分类: 无错误 (A类); 有错误, 无伤害 (B至D类); 有错误, 有伤害 (E至H类); 有错误, 死亡 (I类)。

C: 错误累及患者但没有造成伤害; D: 错误累及患者需要进行监测以确保患者不被伤害, 或需通过干预阻止伤害发生; E: 错误造成患者暂时性伤害并需要进行治疗或干预; F: 错误造成患者暂时性伤害并需要住院或延长住院时间; H: 错误发生并导致患者需要治疗挽救生命

一天之内的工作量分布也不是均匀的。因此, 该易出错时段可能与工作量和精力充沛/疲劳等因素有关, 已被广泛认为是导致给药错误的潜在原因^[26,28-30]。护士此前曾反馈, 静脉给药的混合配置工作通常很匆忙, 主要集中在交班前、午餐时间或查房之间, 以便专注于其他工作或减少下一个班种的工作量^[28]。

儿科病区的配置工作与出错概率的降低有关。其中一个因素是, 约75%儿科病区的制剂无需混合调配, 而这一步是给药过程中最容易出错的步骤, 约占45%。另一个因素可能是, 儿科病区雇佣了工作人员 (如护理和医学生) 专门进行用药工作, 包括执行治疗方案中静脉药物配置, 但这一因素仍有待探讨。

因此, 就研究的决定因素而言, 我们的研究证实了以往的大部分研究发现^[18-25]。但经调查, 我们的研究是第一个使

用直接观察的前瞻性研究, 纠正了护士和患者水平的重复测量, 并直接比较了儿科病区 and 成人病区。

本研究的优势在于, 我们纳入了用于五个不同临床病区住院患者的混合调配制剂, 使得本研究结果对类似医院具有通用性。另一个优势是我们使用了一种可靠的方法来确定IAPes的发生。

这项研究有一定的局限性。首先, 隐蔽观察法是检测给药错误的金标准, 但可能会出现观察者偏差^[35,37]。然而, 我们已经采取了一些措施来校正观察者偏差, 如为观察者制作简单的 (创建固定字段) 和全面的数据收集表格, 以及开展大量的培训。观察者的存在可能会导致被观察者产生积极的行为改变 (霍桑效应), 从而导致低估IAPes发生率, 但由于没有透露观察详细目的, 将相关影响降至最低。其次, 收集护理人员特征数据的问卷回复率低, 导致对护理人员的描

表3. 病区中决定因素与静脉混合调配制剂配置错误 (IAPEs) 的关系

决定因素	混合效应逻辑回归分析 ^{ab}		
	单变量分析		多变量分析 n=475
	n	优势比 (95%置信区间)	调整优势比 (95%置信区间)
药物特点			
配置工作的复杂性	478		
单步骤		参考	参考
多步骤		3.45 (1.96-6.06) *	4.08 (2.27-7.35) *
环境特征			
中断	477		
否		参考	参考
是		1.96 (1.00-3.83) *	2.32 (1.13-4.74) *
时间特征			
周几	478		
工作日		参考	参考
周末		1.85 (1.02-3.36) *	2.12 (1.14-3.95) *
时间段	476		
7 a.m.~10 a.m.		参考	参考
10 a.m.~2 p.m.		2.53 (1.20-5.33) *	2.00 (0.97-4.13)
2 p.m.~6 p.m.		3.54 (1.62-7.77) *	3.38 (1.60-7.15) *
6 p.m.~7 a.m.		1.46 (0.63-3.37)	1.31 (0.59-2.94)
病区特点			
病区类型	478		
成人病区		参考	参考
儿科病区		0.36 (0.16-0.83) *	0.14 (0.06-0.37) *

^a 具有以下五个相同特征的混合制剂：工作人员、患者、药物名称、配置时间段和混合调配制剂配置日期，只纳入第一个混合调配制剂进行研究分析

^b 混合效应逻辑回归分析消除因工作人员和患者重复测量而产生的受试者内相关性

* 具有统计学显著性 ($P < 0.05$)

表4. 不同药物类别静脉药物配置错误的发生率 (IAPEs)

药物类别 (ATC编码)	发生一个或多个 IAPEs——n/N (%)
消化道及代谢系统用药 (A)	44/86 (51.2)
血液及造血系统用药 (B)	24/38 (63.2)
心血管系统用药 (C)	7/50 (14.0)
非性激素、非胰岛素类激素 (H)	10/11 (90.9)
系统性抗感染药物 (J)	228/268 (85.1)
抗肿瘤和免疫调节类药物 (L)	28/35 (80.0)
神经系统用药 (N)	12/103 (11.7)
其他	14/23 (60.9)

ATC, 解剖学治疗学及化学分类

述不佳, 阻碍了护理人员相关决定因素的分析。最后, 观察性研究的设计排除了因果关系的结论。

这项研究表明, IAPEs (包括存在潜在安全隐患的IAPEs) 在临床实践中很常见, 需采取有效的干预措施, 用来进一步保障患者安全。以往报道的减少IAPEs数量的干预措施相当全面和成本高, 如引入自动配置系统^[11,14,15]和将静脉混合调配制剂配置集中到医院药房^[11-13,59]。我们的研究提供了可能成为其他干预措施关键的决定因素, 指向与配置复杂性和工作条件相关的因素。策略可能包括增加即用型药物的使用^[10,11,16]、药学人员的支持^[11]、定期培训^[60], 或配置中断的干预^[57,60]。特别是增加药房或药厂生产的即用型药物是非常有前途的^[10,11,16], 并已证明具有成本效益^[16]。然而, 病区的配置工作仍有必要存在, 并不是所有的药物都适合以即用型的形式生产, 例如

存在稳定性问题的药物。因此，对于护理人员来说，定期配置混合调配静脉药物，并接受相关的专业培训至关重要。

未来的研究应侧重于预防策略的有效性^[11]，以及我们的研究中未充分确定的潜在决定因素（例如工作量和护士的特性），以及明确的IAPes的潜在原因。

结论

这项研究表明，IAPes（包括潜在安全隐患的IAPes）在医院普遍存在。我们确定了与这些IAPes发生相关的几个决定因素。这些决定因素指向了与配置复杂性以及工作条件相关的因素。应针对这些决定因素制定策略以减少IAPes的发生，从而减少患者伤害。

翻译：赵 燕（中部战区总医院）

审译：赵青威（浙江大学医学院附属第一医院）

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

参考文献

- Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379–407.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114–20.
- Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: a systematic review of direct observational evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47(2):237–56.
- Berdot S, Gillaizeau F, Caruba T, et al. Drug administration errors in hospital inpatients: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e68856.
- Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4185.
- McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, et al. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(4):341–5.
- Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, et al. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(1):3–8.
- Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, et al. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open.* 2017;7(12):e015912.
- Larmene-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):609–17.
- Gabay M, Hertig JB, Degnan D, et al. Third consensus development conference on the safety of intravenous drug delivery systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(3):215–20.
- Kuitunen SK, Niittynen I, Airaksinen M, et al. Systemic defenses to prevent intravenous medication errors in hospitals: a systematic review. *J Patient Saf.* 2020. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000688>.
- Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, et al. Do centrally prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1311–6.
- Campino A, Arranz C, Unceta M, et al. Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2016;175(2):203–10.
- Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract.* 2012;8(6):344–9.
- Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(7):579–85.
- Larmene-Beld KHM, Spronk JT, Luttjeboer J, et al. A cost minimization analysis of ready-to-administer prefilled sterilized syringes in a Dutch hospital. *Clin Ther.* 2019;41(6):1139–50.
- Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, et al. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:413–26.
- Nguyen HT, Nguyen TD, van den Heuvel ER, et al. Medication errors in Vietnamese hospitals: prevalence, potential outcome and associated factors. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138284.
- Ong WM, Subasyini S. Medication errors in intravenous drug preparation and administration. *Med J Malaysia.* 2013;68(1):52–7.
- Parshuram CS, To T, Seto W, et al. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ.* 2008;178(1):42–8.
- Prot S, Fontan JE, Alberti C, et al. Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients. *Int J Qual Health Care.* 2005;17(5):381–9.
- van den Bemt PM, Fijn R, van der Voort PH, et al. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30(4):846–50.
- Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, et al. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci.* 2001;23(3):102–6.

24. Deng Y, Lin AC, Hingl J, et al. Risk factors for i.v. compounding errors when using an automated workflow management system. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(12):887–93.
25. Rodriguez-Gonzalez CG, Herranz-Alonso A, Martin-Barbero ML, et al. Prevalence of medication administration errors in two medical units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):72–8.
26. Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Causes of medication administration errors in hospitals: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Drug Saf.* 2013;36(11):1045–67.
27. Kuitunen S, Niittynen I, Airaksinen M, et al. Systemic causes of in-hospital intravenous medication errors: a systematic review. *J Patient Saf.* 2020. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000632>.
28. Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Understanding the causes of intravenous medication administration errors in hospitals: a qualitative critical incident study. *BMJ Open.* 2015;5(3):e005948.
29. Parry AM, Barriball KL, While AE. Factors contributing to registered nurse medication administration error: a narrative review. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(1):403–20.
30. Schroers G, Ross JG, Moriarty H. Nurses' perceived causes of medication administration errors: a qualitative systematic review. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2020;30(47):38–53.
31. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ.* 2003;326(7391):684.
32. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. 1999; Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed 01.07.2021.
33. Snyder RA, Abarca J, Meza JL, et al. Reliability evaluation of the adapted national coordinating council medication error reporting and prevention (NCC MERP) index. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(9):1006–13.
34. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(5):343–7.
35. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):555–71.
36. Dean B, Barber N. Validity and reliability of observational methods for studying medication administration errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(1):54–9.
37. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(5):436–46.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs, 2021. 2020; Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 01.07.2021.
39. van de Plas A, Smits C, Mens W, et al. Parenteral medication preparation by pharmacy technicians on the ward improves medication safety. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19(2):135–6.
40. Anselmi ML, Peduzzi M, Dos Santos CB. Errors in the administration of intravenous medication in Brazilian hospitals. *J Clin Nurs.* 2007;16(10):1839–47.
41. Bruce J, Wong I. Parenteral drug administration errors by nursing staff on an acute medical admissions ward during day duty. *Drug Saf.* 2001;24(11):855–62.
42. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):190–5.
43. O'Hare MC, Bradley AM, Gallagher T, et al. Errors in administration of intravenous drugs. *BMJ.* 1995;310(6993):1536–7.
44. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci.* 2003;25(3):104–11.
45. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373–9.
46. Layne K, Hope L, Rab E, et al. An evaluation of the role of mixing techniques in the observed variation in acetylcysteine infusion concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(1):252–7.
47. Thompson WL, Feer TD. Incomplete mixing of drugs in intravenous infusions. *Crit Care Med.* 1980;8(11):603–7.
48. Whang R, Papper S, Fryer A. Intravenous magnesium—potential hazard of inadequate mixing. *J Am Coll Nutr.* 1983;2(1):97–100.
49. Bergman N, Vellar ID. Potential life-threatening variations of drug concentrations in intravenous infusion systems: potassium chloride, insulin, and heparin. *Med J Aust.* 1982;2(6):270–2.
50. Deardorff DL, Schmidt CN, Wiley RA. Effect of preparation techniques on mixing of additives in intravenous fluids in nonrigid containers. *Hosp Pharm.* 1993;28(4):306–9.
51. Williams RH. Potassium overdosage: a potential hazard of non-rigid parenteral fluid containers. *Br Med J.* 1973;1(5855):714–5.
52. Garrigue B, Dehu Y, Girault F, et al. Preparing drugs for infusion via syringe pump: a key step to ensure homogeneous concentration. *Crit Care Nurse.* 2016;36(4):36–44.
53. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59(11):815–7.
54. Schutjser B, Klopotowska JE, Jongerden IP, et al. Interruptions during intravenous medication administration: A multicentre observational study. *J Adv Nurs.* 2019;75(3):555–62.
55. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, et al. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern Med.* 2010;170(8):683–90.
56. Westbrook JI, Li L, Hooper TD, et al. Effectiveness of a “Do not interrupt” bundled intervention to reduce interruptions during medication administration: a cluster randomised controlled feasibility study. *BMJ Qual Saf.* 2017;26(9):734–42.
57. Hayes C, Jackson D, Davidson PM, et al. Medication errors in hospitals: a literature review of disruptions to nursing practice during medication administration. *J Clin Nurs.* 2015;24(21–22):3063–76.
58. Quinones P, Vora J, Steinfeld A, et al. The Effects of Highlighting and Pop-up Interruptions on Task Performance. Human Factors and Ergonomics Society 52nd Annual Meeting. New York: California: Human Factors and Ergonomics Society; 2008.
59. Khalili H, Sheikhabayi M, Samadi N, et al. Bacterial contamination of single- and multiple-dose vials after multiple use and intravenous admixtures in three different hospitals in Iran. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(1):205–9.
60. Lapkin S, Levett-Jones T, Chenoweth L, et al. The effectiveness of interventions designed to reduce medication administration errors: a synthesis of findings from systematic reviews. *J Nurs Manag.* 2016;24(7):845–58.



经皮冠状动脉介入治疗后患者的医师-药师合作管理：一项回顾性倾向评分匹配队列研究

Qingxia Zhang¹ · Haofan Su² · Boyu Li³ · Xiangrong Bai¹ · Suying Yan¹ · Xiaoling Li¹

Received: 23 June 2021 / Accepted: 31 July 2021 / Published online: 7 September 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

目的：评价医师-药师合作管理（PPCM）实践模式在经皮冠状动脉介入治疗（PCI）术后患者中的效果。**方法：**对PCI术后患者进行回顾性队列研究。本研究纳入了2018年5月1日至2020年1月31日在我院接受PCI治疗的患者。患者被分为两组：复杂冠状动脉介入药物治疗管理（CCI-MTM）门诊的PPCM组，以及仅有医生的心内科门诊的常规治疗（UC）组。患者每月就诊一次，随访6个月后进行资料分析。采用倾向评分匹配方法来控制组间的混杂偏差。**结果：**共727例患者符合纳入标准，其中PPCM组67例，UC组660例。采用1:2近邻匹配法，成功匹配61对，其中包括61例PPCM组患者和122例UC组患者。与UC组相比，PPCM组中同时达到目标LDL-C（73.8% vs 41.0%， $P<0.001$ ）和心率（14.8% vs 4.1%， $P=0.007$ ）的患者比例更高，且达到目标LDL-C的中位时间更短（31天 vs 126天， $P=0.001$ ）。PPCM组患者使用 β 受体阻滞剂（73.8% vs 56.6%， $P=0.005$ ）和ACEIs或ARBs（72.1% vs 56.6%， $P=0.018$ ）的比例高于UC组。两组间药物不良事件无显著性差异（ $P>0.05$ ）。医生和患者都接受了所有解决药物相关问题的建议。**结论：**在PPCM门诊的药师提供的药学监护改善了PCI术后患者的危险因素控制，增加了预防性药物的使用。

关键词：药物相关问题 · 经皮冠状动脉介入治疗 · 医师-药师合作管理 · 危险因素 · 二级预防

Qingxia Zhang and Haofan Su have contributed equally.

✉ Xiaoling Li
xiaolingxw@126.com

- 1 Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing, China
- 2 Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China
- 3 Department of Cardiology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing, China

对实践的影响

- 冠心病在许多国家已成为一个紧迫的公共卫生问题。
- 在接受PCI治疗的患者中，控制危险因素和使用二级预防药物对于减少主要不良心血管事件（MACEs）至关重要。
- 我们的研究表明，医生-药师合作管理模式对于增强PCI术后患者MACEs的二级预防是实用且有价值的。

引言

随着人口老龄化和慢性疾病的年轻化，冠心病（coronary heart disease, CHD）已成为一个紧迫的公共卫生问题。冠心病的患病率、死亡率和总医疗费用仍在逐年增加^[1,2]。在中国，根据2017年全球疾病负担研究的数据，1990年至2017年缺血性心脏病（ischemic heart disease, IHD）年龄标化死亡率增加了20.6%^[3]。经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）是一种治疗冠心病的非手术方法。PCI可预防不稳定型冠心病患者的全因死亡、心源性死亡和心肌梗死^[2]。冠心病患者通常伴有高血压、糖尿病和高脂血症等合并症^[4]。减少PCI术后患者主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACEs）的二级预防包括控制危险因素和使用冠心病二级预防药物。危险因素的控制包括对高血压、糖尿病和高脂血症的最佳管理。基于循证证据的冠心病二级预防药物包括双抗血小板治疗（dual-antiplatelet therapy, DAPT）、他汀类药物、β阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs）或血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blockers, ARBs）。冠心病危险因素控制不佳与冠心病二级预防药物使用率低均可显著增加MACEs，如支架内血栓形成、心绞痛复发、非致死性心肌梗死、靶血管重建，甚至心源性死亡^[5-11]。

许多研究结果表明，在传统的仅由医生管理的实践下，PCI术后患者在危险因素控制和二级预防药物的使用方面都存在次优管理^[4,12,13]。在过去的二十年里，医师-药师合作管理（Physician-Pharmacist Collaborative Management, PPCM）模式已引起了医疗保健提供者和决策者的注意。PPCM模式是一种以患者为中心、医生和临床药师合作优化药物治疗结局的医学模式，已逐渐应用于慢性疾病和药物的管理。PPCM模式已被证明对血压、血糖和血脂的控制有积极的影响^[14-18]。在中国，根据中国政府《关于发布进一步改善医疗服务行动计划（2018~2020年）的通知》的指令^[19]，各大型医院已建立包括抗凝和疼痛门诊在内的PPCM门诊^[20,21]。

大多数与PPCM相关的门诊和研究集中关注该模型在管理单一慢性疾病状态方面的效果，而未关注具有多种疾病状

态、合并使用多种药物的复杂患者，如PCI术后患者。在2018年5月，我院建立了一个复杂冠状动脉介入药物治疗管理（Complex Coronary Interventions Medication Therapy Management, CCI-MTM）门诊；该门诊将PPCM模式应用于PCI术后患者。本报告描述了该门诊在管理PCI术后患者的有效性、安全性和适用性方面的影响。

研究目的

本研究旨在评估药学监护对PCI术后患者控制危险因素和使用二级预防药物的影响。此外，还评估了药学监护在识别和解决药物相关问题（drug-related problems, DRPs）方面的效果。

伦理审查

该研究已获医院伦理委员会批准（批准号为[2020]010，批准日期为2020年5月13日）。

方法和设计

研究设置和研究受试者

本医院是一家位于中国北京的拥有1159张床位的三级学术医院，每天为8000名患者提供门诊服务。本研究为在我院进行的倾向评分匹配（propensity score matching, PSM）的回顾性队列研究。纳入标准为：（1）2018年5月1日至2020年1月31日在心内科接受PCI术治疗的患者，（2）在医院心内科门诊（CCI-MTM门诊或仅医生门诊）定期随访（半年内每月一次）。排除标准为：（1）住院期间低密度脂蛋白-C（low-density lipoprotein-C, LDL-C）<1.80 mmol/L，（2）随访少于2次，（3）孕妇或哺乳期妇女，（4）记录不完整的患者。

CCI-MTM门诊和仅医生门诊的医生安排患者的预约。如果患者就诊于CCI-MTM门诊，则分为PPCM组；如果患者就诊于仅医生门诊，则分为常规治疗（usual care, UC）组。无论选择如何，患者都需要按照北京的医疗保险要求每月到门诊重新开处方取药。

CCI-MTM门诊 (PPCM组) 药学监护的描述

CCI-MTM门诊由一名心脏病专家和临床药师管理。医生负责进行体检, 安排和审查实验室检查, 做出诊断和评估患者。医生还与临床药师合作开具处方, 并调整治疗。考虑到中国的医疗卫生政策, 参与CCI-MTM门诊的临床药师负责:

$$\text{达到血脂目标的患者比例} = \frac{\text{达到血脂目标的患者数量}}{\text{患者总数量}} \times 100\%$$

(1) 测量血压 (blood pressure, BP) 和心率 (heart rate, HR), (2) 收集相关检测和检查结果, (3) 收集和维持心血管疾病的用药史、病史和家族史, (4) 评估和监测药物治疗以及药物不良事件 (adverse drug events, ADEs) 的发生情况, (5) DRPs的识别和分类并提出解决建议, (6) 为患者提供药物咨询和慢性疾病教育。

常规治疗组 (UC组)

在仅有医生的心内科门诊就诊, 诊室内无临床药师在场。

数据收集

患者的人口统计学和临床数据来自医疗记录和患者访谈。收集了以下信息: (1) 姓名、性别、年龄、身高、体重、吸烟饮酒习惯、家族史和病史; (2) 临床参数包括血压、心率、血糖[空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血脂[LDL-C、HDL-C、甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、肝功能[丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、肾功能[血清肌酐 (serum creatinine, SCr)]和肌酸激酶 (creatinine kinase, CK); (3) 二级预防药物的使用 (DAPT、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、ACEIs或ARBs)。

评估主要结局

主要结局是达到血脂目标的患者比例。根据中国和国际指南, LDL-C是降脂治疗的主要干预目标, 而非HDL-C是次要干

预目标^[22-24]。根据2016年《中国成人血脂异常防治指南》, 降脂治疗的标准治疗时间为3~6个月^[22]。从首次就诊 (基线) 开始的6个月随访期内记录的最后一次血脂测量用于评估患者是否达到了血脂目标。目标血脂参数为LDL-C<1.80 mmol/L (或较基线至少降低50%)、非HDL-C<2.60 mmol/L、TG<1.70 mmol/L、

TC<5.20 mmol/L和HDL-C \geq 1.00 mmol/L^[22,25]。

评估次要结局

次要结局包括根据相关指南达到血压 (<140/90 mmHg)、HR (每分钟55~60次) 和FPG (<7 mmol/L) 目标的患者比例^[22,25]。从基线开始的6个月随访期间记录的最后一次参数测量用于评估患者是否达到了一个参数目标。达到各参数目标的患者比例计算为: (达到参数目标的患者数量/患者总数) \times 100%。次要结局还包括实现LDL-C目标的时间、二级预防药物的使用率和ADEs的发生。

实现LDL-C目标的时间被定义为从首次就诊到6个月内随访首次记录到LDL-C<1.80 mmol/L (或较基线至少减少50%) 的时间。ADEs主要包括肝功能异常[ALT或AST>3倍正常上限 (upper limit normal, ULN)]和CK异常 (>5倍ULN)^[22,25]。每种二级预防药物的使用率计算为 (使用二级预防药物的患者人数/患者总数) \times 100%。

评估与药物相关的问题和药师的干预措施

使用欧洲药学监护联盟 (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE) DRP分类V9.0^[26]对DRP类型、原因、干预措施和药师干预措施的接受程度进行分类。

倾向得分匹配和样本量计算

采用PSM法控制各组间的混杂偏倚。以患者是否到CCI-MTM门诊就诊为因变量, 以每个协变量 (所有与结局相关的变量) 为自变量, 通过逻辑回归估计倾向评分值。自变量包

括性别、年龄、保险类型、民族、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、中风、心血管疾病家族史、吸烟史、饮酒史、PCI史、CABG史、冠心病分类、SBP、DBP、HR、HbA1c、FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、CK、sCr、尿酸、出院时DAPT、出院时他汀类药物、出院时BBs、出院时ACEIs/ARBs、平均用药数量、观察时间。采用1:2最近邻匹配方法匹配PPCM组和UC组患者，使PPCM组的每个个体与UC组的两个倾向得分最相似的个体相匹配。该过程确定了卡尺值，以确保匹配结果的优越性。计算各协变量匹配前后的标准化差异。如果匹配后的变量落在 0.0 ± 0.25 之间，则表示该变量达到了平衡^[27]。

根据文献记载，在常规治疗下，PCI患者的LDL-C目标达成率为43.24%^[4]。自CCI-MTM门诊成立以来，已有300多例患者接受了治疗，LDL-C的初步控制率为69%。采用以下参数： $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ 、 $P_{UC}=0.43$ 、 $P_{PPCM}=0.69$ 、 $\kappa=2$ ，UC组患者数量为78例，PPCM组为39例。总样本量为117例患者。

统计学方法

使用微软Excel 2016和SPSS 23统计软件进行数据处理和分析。当测量数据符合正态分布时，数据以均数 \pm 标准差($\bar{X}\pm S$)表示，并采用独立样本t-检验。当测量数据不符合正态分布时，信息以中位数(四分位数间距)表示，数据采用Mann-Whitney U检验进行分析。分类数据和排序数据以病例数(百分比)描述，分别采用卡方检验和Wilcoxon秩和检验。

经PSM后，对个体间的特征进行配对。因此，当测量数据服从正态分布时，就进行配对样本t-检验。当变量不服从正态分布时，进行Wilcoxon配对秩和检验。分类数据和排序数据分别进行McNemar和Bowker检验^[28]。采用Kaplan-Meier法分析PCI术后6个月内LDL-C控制率的生存曲线，并进行log-rank检验。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

结果

倾向评分匹配前后患者的基线特征

共有727例患者符合本研究的纳入和排除标准，其中

PPCM组67例，UC组660例。采用1:2最近邻匹配方法，卡尺值为0.1，以PPCM组作为基准组进行匹配。PPCM组和UC组共计61对患者成功配对，其中PPCM组61例，UC组122例。患者总数为183例，符合样本量要求(补充文件1)。

与UC组及匹配前相比，PPCM组的中位随访时间更长(4个月 vs 3个月， $P=0.024$)。其他变量均无显著性差异($P>0.05$)。匹配后，所有变量均无显著性差异($P>0.05$)。患者的人口统计学和临床特征见表1。标准化差异控制在 0.0 ± 0.20 范围内，说明各变量达到了平衡，如图1所示。

评估主要结局

在6个月的随访期间，PPCM组患者达到LDL-C目标的百分比显著高于UC组(73.8%^[43/61] vs 41.0%^[50/122]， $P<0.001$)。与UC组相比，PPCM组也有更多的患者达到非HDL-C目标(95.1%^[58/61] vs 68.9%^[84/122]， $P<0.001$)。在达到TG、TC和HDL-C等其他血脂目标的患者百分比方面，各组间没有明显的差异(表2)。

评估次要结局

如表2所示，与UC组相比，PPCM组中实现HR目标的患者明显更多(14.8%^[9/61] vs 4.1%^[5/122]， $P=0.007$)。与UC组相比，PPCM组中更多的患者达到了血压目标(78.7% vs 67.2%， $P=0.059$)和FPG目标(82.0% vs 78.7%， $P=0.597$)，但无统计学差异。由于缺乏数据，没有对两组患者的HbA1c控制进行分析。

在PPCM组和UC组中，达到目标LDL-C的中位时间分别为31天^[95%可信区间(confidence interval, CI), 17-46]；四分位数间距(interquartile range, IQR)，22-180]和126天(95% CI, 67-186; IQR, 41-208)($P=0.001$)。图2显示了每组达到目标LDL-C的中位时间的事件时间分析。

根据随访6个月内患者的最后一次就诊情况，分析二级预防药物的使用率。与UC组相比，PPCM组有更多患者接受 β 受体阻滞剂(73.8% vs 56.6%， $P=0.005$)和ACEI/ARB药物(72.1% vs 56.6%， $P=0.018$)。与UC组相比，PPCM组中使用DAPT(100.0% vs 95.9%， $P>0.05$)和他汀类药物(98.4% vs

表1. 倾向评分匹配前后患者基线特征比较

变量	匹配前			匹配后		
	PPCM (n=67)	UC (n=660)	P值	PPCM (n=61)	UC (n=122)	P值
男性 (n, %)	50 (74.6)	480 (72.7)	0.739	45 (73.8)	95 (77.9)	0.568
年龄 (岁)	61 (56, 68)	62 (56, 69)	0.726	61.54 ± 8.83	60.45 ± 12.30	0.440
有保险 (n, %)	59 (88.1)	581 (88.0)	0.994	53 (86.9)	110 (90.2)	0.557
汉族 (n, %)	66 (98.5)	625 (94.7)	0.283	60 (98.4)	121 (99.2)	1.000
BMI (kg/m ²)	26.45 (23.81, 28.24)	25.73 (23.73, 27.76)	0.220	26.18 ± 3.38	26.53 ± 4.05	0.483
高血压病史						
无 (n, %)	29 (43.3)	242 (36.7)	0.781	27 (44.3)	54 (44.3)	0.707
1期 (n, %)	2 (3.0)	56 (8.5)		2 (3.3)	5 (4.1)	
2期 (n, %)	11 (16.4)	132 (20.0)		10 (16.4)	19 (15.6)	
3期 (n, %)	25 (37.3)	230 (34.8)		22 (36.1)	44 (36.1)	
糖尿病 (n, %)	19 (28.4)	214 (32.4)	0.497	18 (29.5)	32 (26.2)	0.672
高脂血症 (n, %)	30 (44.8)	275 (41.7)	0.623	27 (44.3)	48 (39.3)	0.512
中风 (n, %)	7 (10.4)	75 (11.4)	0.821	6 (9.8)	14 (11.5)	0.832
心血管疾病家族史 (n, %)	24 (35.8)	283 (42.9)	0.265	24 (39.3)	42 (34.4)	0.497
吸烟史						
从不吸烟 (n, %)	31 (46.3)	312 (47.3)	0.981	30 (49.2)	47 (38.5)	0.400
曾经吸烟者 (n, %)	8 (11.9)	67 (10.2)		6 (9.8)	14 (11.5)	
现在吸烟者 (n, %)	28 (41.8)	281 (42.6)		25 (41.0)	61 (50.0)	
饮酒史						
从不饮酒 (n, %)	47 (70.1)	407 (61.7)	0.207	42 (68.9)	82 (67.2)	0.875
曾经饮酒者 (n, %)	1 (1.5)	25 (3.8)		1 (1.6)	4 (3.3)	
现在饮酒者 (n, %)	19 (28.4)	228 (34.5)		18 (29.5)	36 (29.5)	
PCI史 (n, %)	5 (7.5)	76 (11.5)	0.315	5 (8.2)	9 (7.4)	1.000
CABG史 (n, %)	1 (1.5)	6 (0.9)	0.493	1 (1.6)	1 (0.8)	1.000
冠心病分类						
稳定型心绞痛 (n, %)	1 (1.5)	20 (3.0)	0.881	1 (1.6)	2 (1.6)	0.264
不稳定型心绞痛 (n, %)	26 (38.8)	245 (37.1)		25 (41.0)	38 (31.1)	
急性心肌梗死 (n, %)	40 (59.7)	395 (59.8)		35 (57.4)	82 (67.2)	
SBP (mmHg)	133 (111, 146)	135 (123, 149)	0.097	131.92 ± 21.43	132.61 ± 18.82	0.776
DBP (mmHg)	77 (67, 86)	78 (70, 86)	0.562	77.38 ± 12.96	77.28 ± 11.36	0.950
HR (次/min)	72 (66, 82)	72 (66, 81)	0.797	75.98 ± 13.59	76.91 ± 14.88	0.609
HbA1c (%)	5.8 (5.5, 6.6)	5.9 (5.6, 7.1)	0.110	5.9 (5.5, 6.7)	5.8 (5.6, 6.5)	0.505
FBG (mmol/L)	5.71 (5.03, 7.32)	5.91 (5.02, 7.67)	0.405	5.81 (5.05, 7.34)	5.75 (4.90, 7.05)	0.474
TG (mmol/L)	1.50 (1.04, 2.54)	1.60 (1.19, 2.26)	0.798	1.56 (1.20, 2.55)	1.46 (1.05, 2.00)	0.110
TC (mmol/L)	4.27 (3.76, 4.87)	4.37 (3.82, 4.97)	0.305	4.35 ± 0.88	4.45 ± 0.77	0.381
HDL-C (mmol/L)	1.02 (0.87, 1.23)	1.03 (0.89, 1.22)	0.725	1.02 (0.86, 1.23)	1.04 (0.87, 1.24)	0.606
LDL-C (mmol/L)	2.55 (2.28, 3.04)	2.71 (2.26, 3.20)	0.316	2.72 ± 0.66	2.81 ± 0.64	0.280
ALT (IU/L)	26 (17, 41)	23 (16, 35)	0.223	26 (17, 42)	23 (16, 37)	0.447
AST (IU/L)	34 (25, 71)	29 (22, 74)	0.139	33 (25, 73)	29 (22, 68)	0.822
CK (IU/L)	153 (92, 486)	121 (68, 545)	0.165	144 (90, 446)	147 (84, 484)	0.674
SCr (umol/L)	68 (61, 78)	67 (58, 78)	0.291	67 (61, 77)	69 (59, 80)	0.787
尿酸 (umol/L)	351 (290, 403)	345 (291, 403)	0.919	355.07 ± 88.61	355.54 ± 95.27	0.968
出院时DAPT (n, %)	66 (98.5)	644 (97.6)	0.955	60 (98.4)	121 (99.2)	1.000
出院时他汀类药物 (n, %)	65 (97.0)	628 (95.2)	0.700	59 (96.7)	119 (97.5)	1.000
出院时BBs (n, %)	37 (55.2)	374 (56.7)	0.820	35 (57.4)	70 (57.4)	1.000
出院时ACEIs或ARBs (n, %)	40 (59.7)	394 (59.7)	0.999	37 (60.7)	80 (65.6)	0.512
平均用药数量	6 (5, 8)	6 (5, 8)	0.504	6.48 ± 2.29	6.41 ± 2.08	0.809
观察时间 (月)	4 (1, 5)	3 (1, 5)	0.024	4 (2, 5)	4 (1, 5)	0.478

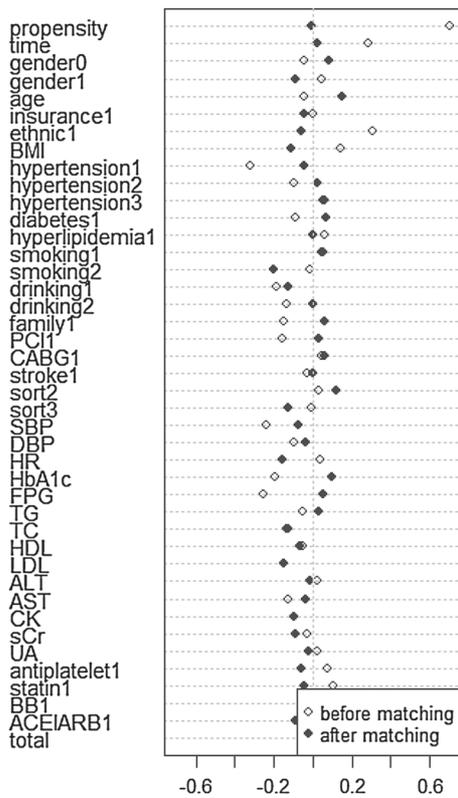


图1. 标准化均数差的点图

93.4%, $P=0.109$) 的患者比例更高, 但差异无统计学意义 (表3)。

关于ADEs, 在UC组有1例患者出现ALT>3倍ULN, 发生率为0.8% (1/122)。总体而言, 两组间ADEs发生率无显著差异 ($P>0.05$)。

药物相关问题及临床药师干预措施分析

在研究期间, CCI-MTM门诊管理了67例PCI术后患者 (在PSM前)。药师在PPCM组中发现了116个DRPs, 在6个月的随访期间内, 平均每个患者有1.73个DRPs。如补充文件2所示, 主要的DRP类型为“治疗效果P1”, 70.7% (82/116); “治疗效果不佳P1.2”是该领域最常见的亚类, 占57.3% (47/82)。共识别了116个DRPs原因。DRPs的主要原因是“药物选择C1”, 占56.0% (65/116)。“选药不适宜, 指南推荐, 但对此病人使用禁忌C1.2”是药物选择领域的主要亚类别, 占18.5% (12/65) (补充文件3)。

临床药师建议根据DRPs的类型和原因采取232种干预措施来解决DRPs, 平均每个DRP采取2种干预措施。主要的干预类型为“药物层面I3”, 占44.8% (104/116)。在药物层

表2. 随访6个月内各组间血脂、血压、心率、血糖控制情况比较

变量	控制水平	达到目标的患者数量和百分比				
		PPCM (n=61)	UC (n=122)	P值	PPCM (n=61)	UC (n=122)
LDL-C mmol/L	1.61 (1.31, 1.83)	1.94 (1.66, 2.21)	<0.001	45 (73.8)	50 (41.0)	<0.001
非HDL-C mmol/L	1.94 (1.67, 2.23)	2.40 (2.04, 2.73)	<0.001	58 (95.1)	84 (68.9)	<0.001
TG mmol/L	1.15 (0.86, 1.52)	1.29 (0.99, 1.69)	0.048	50 (82.0)	92 (75.4)	0.322
TC mmol/L	3.18 (2.82, 3.46)	3.55 (3.19, 3.95)	<0.001	61 (100.0)	118 (96.7)	>0.100
HDL-C mmol/L	1.19 ± 0.31	1.19 ± 0.30	0.892	45 (73.8)	89 (73.0)	1.000
BP mmHg	130.25 ± 15.23	129.89 ± 15.01	0.856	48 (78.7)	82 (67.2)	0.059
HR 次/min	78.87 ± 8.67	77.54 ± 9.62	0.257	9 (14.8)	5 (4.1)	0.007
FPG mmol/L	71.03 ± 9.94	74.45 ± 8.59	0.005	50 (82.0)	96 (78.7)	0.597

斜体值表示 $P<0.05$ 有统计学意义

图2. 实现LDL-C目标的时间比较

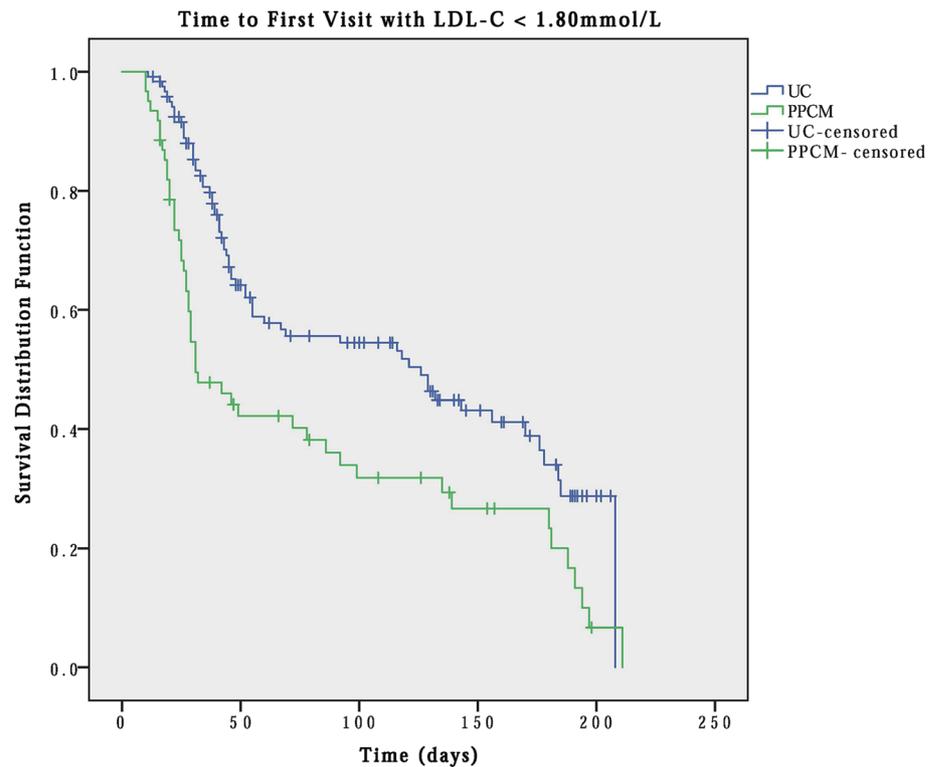


表3. 两组患者二级预防药物使用率的比较

变量	PPCM (n=61)	UC (n=122)	P值
DAPT (n, %)	61 (100.0)	117 (95.9)	>0.05
他汀类药物 (n, %)	60 (98.4)	114 (93.4)	0.109
BB (n, %)	45 (73.8)	69 (56.6)	0.005
ACEI/ARB (n, %)	44 (72.1)	69 (56.6)	0.018

面领域内，“启用新药物I3.6”和“剂量调整为I3.2”占最多，为67.3%（70/104）（补充文件4）。所有的干预措施均被医生和患者所接受。

讨论

本研究主要探讨PPCM模式在PCI术后患者中的应用。与UC相比，PPCM模式中有更多的患者达到目标LDL-C，且达到目标的时间更短。PPCM组的二级预防药物（ β 受体阻滞剂和ACEI或ARB药物）的使用率也高于UC组，同时不增加ADEs。

研究表明，对于LDL-C，不仅“越低越好”，而且“越早越好”^[29]。PPCM组实现目标LDL-C的中位时间比UC组早3个月，提示PPCM模式可以更有效地控制PCI术后患者的高脂血症危险因素。我们认为PPCM模式取得较好结果的原因包括：（1）临床药师和心脏病专家的合作实践改变了治疗方法（调整剂量或改变他汀类药物，增加胆固醇吸收抑制剂依折麦布），（2）临床药师提供的有关生活方式和药物宣教。目前，有关PPCM模式控制血脂的研究尚未在PCI术后患者中进行，而仅在糖尿病、代谢综合征、其他慢性疾病等患者中进行^[18,30-32]。两项来自美国的研究将PPCM模式应用于糖尿病患者，以评估PPCM模式对达到LDL-C目标的效果。研究结果表明，合作管理可以帮助患者实现胆固醇的目标^[30,31]。尽管如此，在这些研究中并没有出现对照组。我们的研究采用PSM方法建立了对照组，以比较PPCM组和UC组的血脂控制情况。匹配消除了已知的和可观察到的混杂因素对研究结果的影响。

在本研究中，更多的患者通过合作实践调整 β 阻滞剂治疗实现了目标HR。HR是动脉粥样硬化的独立预测因子，当平

均HR>75次/分钟时, 心血管死亡和全因死亡率的风险增加。此外, 当平均HR>80次/分钟时, 冠状动脉粥样硬化斑块破裂的风险显著增加^[33,34]。以上证据表明, PCI术后维持适当的HR是必要的。尽管如此, 即使在PPCM组中, HR的达标率也相对较低(14.8%), 这表明临床药师在未来的PPCM中应该更多地关注HR控制及提升医生和患者的意识。

我们没有观察到PPCM组和UC组之间的BP和FPG目标达到率有统计学意义上的显著差异, 这可能与患者群体和样本量有关。有关PPCM模式对BP和FPG有积极影响的既往研究对血压或血糖控制不佳的患者进行了分层^[14–17]。在我们的研究中, 我们没有限制患者的选择, 这可以解释非显著性的差异。

PCI术后患者二级预防药物使用率较低, 导致MACE显著升高^[8–10,35]。在本研究中, PPCM组的β阻滞剂和ACEI/ARB药物的使用率明显高于UC组。虽然没有统计学意义, 但在PPCM组中, DAPT和他汀类药物的使用率更高。结果表明, PPCM模式通过临床药师向医生提供药物治疗咨询和建议, 并向患者重复提供药物咨询, 可以提高PCI术后患者二级预防药物的使用率

本研究的主要结局指标是他汀类药物治疗后LDL-C的达标率。他汀类药物的主要ADEs是肝功能异常和肌酸激酶异常^[22]。UC组中仅发生1例患者出现肝功能异常, 患者有饮酒史, 经PCI术后未戒酒。两组间ADEs发生率无显著差异。因此, 肝功能异常可能是他汀类药物和饮酒共同作用的结果。研究表明, 年龄≥60岁、饮酒≥500克/周、联合用药(胺碘酮)是他汀类药物引起的肝功能异常的独立危险因素^[36]。在本研究中, 未发生肌酸激酶异常相关ADEs。横纹肌溶解通常与高剂量他汀类药物、年龄较高、共病和联合用药(胺碘酮和贝特类药物)有关^[37]。药师在这些患者服用他汀类药物时应密切关注。

在本研究中, 药师干预的接受率为100.0%; 该结果与其他针对高血压和糖尿病患者的PPCM研究相似, 接受率为95.9%~96.9%^[14,15,17], 但高于仅由医生管理的实践(70.3%)^[32]。在我们的PPCM模式实践中, 临床药师和医生共同讨论患者的治疗方法, 这使得药师建议的接受率更高。所有患者层

面的17项建议都被接受, 表明了患者对临床药师的高度信任。这些结果表明, 医生和患者高度重视临床药师提供的药学监护, 并且PPCM模式可以为中国的医务工作者和患者所接受。

在我们的CCI-MTM门诊, 临床药师参与医生的临床决策过程, 以优化患者的药物治疗。我们的研究表明, 中国其他的医院可以使用CCI-MTM门诊来管理PCI术后患者。该门诊代表了一种新兴的药学实践在慢性疾病管理中的应用。我们的研究存在以下局限性: (1) 本研究为回顾性队列研究; 虽然我们使用了PSM方法控制组间混杂偏差, 但该方法仅能平衡已知和可观察到的混杂因素; (2) 由于研究的性质, 仅评估了预防药物的使用率, 没有评估药物依从性, (3) 这是一项单中心研究, 研究结果可能不适用于中国其他医院或其他国家。

结论

复杂冠状动脉介入药物治疗管理门诊的药学监护项目改善了危险因素控制, 并增加了PCI术后患者二级预防药物的使用。

翻译: 陈 力(四川大学华西第二医院)

审译: 刘 韶(中南大学湘雅医院)

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01316-0>.

Acknowledgements The authors would like to thank the medical staff and patients who contributed to this research.

Funding The project was funded by National Key R&D Program of China (2020YFC2008305) and Beijing Science and Technology Commission—Research on Key Technologies of Health Assessment and Maintenance for the Elderly in Beijing (D181100000218002).

Conflicts of interest The authors have no conflict of interest concerning this study.

参考文献

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Disease in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019: an Updated Summary. *Chinese Circulation Journal*. 2020;35(9): 833–854.
- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* (London, England). 2019;394(10204):1145–58.
- Xu YM. Study on the status and prognosis of secondary prevention in patients with coronary heart disease after PCI. *Chinese Circulation Journal*. 2015(z1):59–59.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405.
- Steinhuibl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411–20.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* (Clinical research ed). 1999;318(7200):1730–7.
- Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1385–94.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893–906.
- Yang X, Li P. Analysis of the Current Situation and Influence Factors of Secondary Prevention after PCI in Patients with Coronary Heart Disease. *J Guiyang Med College*. 2015;40(12):1417–1419,1423
- Ji ZH, Xu Y. On the current status of secondary prevention and its impact factors on patients after PCI treatment. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*. 2016;51(3):450–3.
- Carter BL, Bergus GR, Dawson JD, et al. A cluster randomized trial to evaluate physician/pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008;10(4):260–71.
- Carter BL, Ardery G, Dawson JD, et al. Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1996–2002.
- Carter BL, Coffey CS, Ardery G, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(3):235–43.
- Aguiar PM, da Silva CHP, Chiann C, et al. Pharmacist-physician collaborative care model for patients with uncontrolled type 2 diabetes in Brazil: results from a randomized controlled trial. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(1):22–30.
- Matzke GR, Moczygemba LR, Williams KJ, et al. Impact of a pharmacist-physician collaborative care model on patient outcomes and health services utilization. *Am J Health-Syst Pharmacy : AJHP : Off J Am Soc Health-Syst Pharmacists*. 2018;75(14):1039–47.
- www.scio.gov.cn. Notice on Issuing the Action Plan for Further Improvement of Medical Services (2018–2020) [Eb/OI]. <http://www.scio.gov.cn/32344/32345/37799/38232/xgzc38238/Document/1627572/1627572.htm>. Accessed 2018–01–04.
- Li X, Sun S, Wang Q, et al. Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician- and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:783–91.
- Liu K, Huang H, Zhang L, et al. Effects of a physician- and pharmacist-managed clinic on pain management in cancer patients in China. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2021.
- Joint committee issued Chinese guideline for the management of dyslipidemia. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults. *Chinese Circulation Journal*. 2016;31(10):937–950.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt B):2889–2934.
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* (Clinical research ed). 2014;349:g4356.
- Committee of Experts on Rational Drug Use National Health and Family Planning Commission of the P.R. China, Chinese Pharmacists Association. Guidelines for the rational use of drugs for coronary heart disease (2nd edition). *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*. 2018(6):1–130.
- Pharmaceutical care network Europe foundation. PCNE classification for drug related problems V9.0[EB/OL]. (2019–06–30) [2020–10–01]. http://www.pcne.org/upload/files/410_PCNE_classification_V9-0m.pdf.
- Huang FQ, Du CL, Sun MH, et al. Propensity score matching in SPSS. *J South Med Univ*. 2015;35(11):1597–601.
- Wang YJ, Cai HW, Xia JL, et al. Propensity score (III) Key issues in practice of propensity score. *Chin J Epidemiol*. 2010;31(7):823–5.
- Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacological research*. 2021;166:105499.

30. Kiel PJ, McCord AD. Pharmacist impact on clinical outcomes in a diabetes disease management program via collaborative practice. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1828–32.
31. Howard-Thompson A, Farland MZ, Byrd DC, et al. Pharmacist-physician collaboration for diabetes care: cardiovascular outcomes. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1471–7.
32. Hammad EA, Yasein N, Tahaine L, et al. A randomized controlled trial to assess pharmacist-physician collaborative practice in the management of metabolic syndrome in a university medical clinic in Jordan. *J Managed Care Pharmacy : JMCP.* 2011;17(4):295–303.
33. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of the second consensus conference endorsed by the european society of hypertension. *J Hypertens.* 2016;34(5):813–21.
34. Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH, et al. The association of resting heart rate and incident hypertension: the henry ford hospital exercise testing (FIT) project. *Am J Hypertens.* 2016;29(2):251–7.
35. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet (London, England).* 2011;378(9798):1231–43.
36. Tian WW, Yu ZC, Gan ZB, et al. Risk factors of hepatic dysfunction induced by atorvastatin. *Chin J New Drugs Clin Rem.* 2015;10 (34).
37. Wen DH. Adverse reactions of statins and their prevention and treatment. *Herald Med.* 2013;06:818–20.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



全院用药医嘱审核的成本-效益分析：一项时段患病率研究

Sarah Wilkes¹ · Rianne J. Zaal¹ · Alan Abdulla¹ · Nicole G. M. Hunfeld^{1,2}

Received: 6 May 2021 / Accepted: 26 August 2021 / Published online: 8 September 2021
© The Author(s) 2021

摘要

背景：对于特定的医疗专科，临床药师通过开展用药医嘱审核可以对减少药物相关问题产生有利影响。然而，在全院范围内实施用药医嘱审核的成本-效益比的研究甚少。**目的：**调查在全院范围内开展用药医嘱审核对发现和解决药物相关问题的影响效果，并计算干预措施的成本-效益比。**方法：**这项前瞻性观察性时间段的流行病学研究在荷兰一所大学医院实施了五个连续工作日的用药医嘱审核。住院时间超过24小时的患者被纳入研究。使用总节省费用除以总成本即得到用药医嘱审核的成本-效益比。**结果：**在622次用药医嘱审核中发现了709个潜在的药物相关问题（每例患者1.1个）。最常见的建议是停药（38.6%）。有潜在药物相关问题的患者表现为年龄明显更大、处方药物数量的中位数更高、从入院到接受药物医嘱审核的天数中位数更长。进行用药医嘱审核的成本-效益比为正的9.7。**结论：**临床药师开展全院范围的用药医嘱审核具有正成本-效益比，有助于发现药物相关问题（DRP）并主要通过减少过度治疗来解决问题。

关键词：成本-效益分析 · 药物相关问题 · 用药医嘱审核 · 患者安全

对实践的影响

- 在临床决策支持系统的基础上进行用药医嘱审核，可发现并解决药物过度治疗和不足的问题
- 年龄更大或使用多种处方药物的住院患者出现药物相关问题的风险更高
- 在全院范围内进行用药医嘱审核显示出正成本-效益比，因此应在每家医院实施

引言

大多数住院患者都会使用五种以上不同的药物^[1]。除了这些药物的获益作用，也经常发生用药错误。事实上，由于用药过程的复杂性，与用药相关的错误是医院中最常见的错误类型之一^[2,3]。这些用药错误是患者安全的重大隐患，也会带来额外的成本^[4]。

医院药师通常使用临床决策支持系统（clinical decision support systems, CDSS）来发现和预防药物相关问题（drug-related problems, DRP）。尽管CDSS越来越先进，但仍无法发现所有药物相关问题。多项研究表明，除了使用CDSS外，临床药师开展用药医嘱审核的行为对用药安全具有有利影响^[5-12]。

根据美国临床药学会（American College of Clinical Pharmacy, ACCP）的定义，临床药师直接与医生、其他医疗

✉ Sarah Wilkes
s.wilkes@erasmusmc.nl

¹ Department of Hospital Pharmacy, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

² Department of Intensive Care, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

专业人员和患者合作，以确保处方的药物能达到最佳的健康结局^[13]。与CDSS相比，临床药师可以将药物指南、疾病史和实验室检查结果等信息与当前诊断相结合来优化药物治疗。

在许多国家，由临床药师进行用药医嘱审核已成为医疗保健不可或缺的一部分^[13]。虽然没有证据表明进行用药医嘱审核可降低死亡率或再入院率，但研究表明，用药医嘱审核可以降低患者与急诊科的联系^[14,15]。此外，临床药师参与病房工作对特定患者群体（包括重症监护病房的患者^[5,16,17]）也有积极影响^[6,9]。由于对患者安全的有利影响，临床药师的工作方式正在从传统的对CDSS产生的信号做出反应，转变为主动融入病房医疗团队。然而，对临床药师实施全院用药医嘱审核以提高患者安全的影响以及这一干预措施的成本-效益分析，人们知之甚少。

研究目的

本研究旨在调查开展全院用药医嘱审核对发现和解决药物相关问题的影响，并计算干预措施的成本-效益比。

伦理审查

研究方案由伊拉斯姆斯大学医学中心医学伦理委员会审查。该委员会提供了知情同意豁免（MEC-2019-0687）。

方法

研究设计和环境

在伊拉斯姆斯医学中心进行了一项前瞻性观察性的时段患病率研究，该中心是一家位于荷兰、拥有1246张病床的大学医院。临床药师自2018年5月起融入所有临床病房的医疗团队中。对于该项研究，每个病房的临床药师在2019年8月至2020年6月期间为入院患者实施五个连续工作日的用药医嘱审核。每一例患者的潜在DRP都要与医生进行讨论，并且登记在患者记录中。

该医院使用电子化医嘱输入系统和以荷兰国家药物数据库G-standard（Z-Index，荷兰海牙）为基础的CDSS开具医嘱。关于用药过量、重复治疗、药物间相互作用、过敏、禁忌症

和遗漏等相关的警示会提供给处方医生、药房技师和药师。药房技师和药师还会收到有关执行治疗药物监测、肾功能减退所需的剂量调整以及低分子量肝素与维生素K拮抗剂合用的额外警报。在本研究中，基于CDSS生成的信号的干预措施被排除在DRP之外。临床药师在进行用药医嘱审核前均接受过一位临床药师（SW）的培训。所有临床药师均作为医院药师接受过培训，并拥有至少两年的临床药师工作经验。医院药房住院药师至少经过三年的培训才成为一名医院药师，并接受一名临床药师的指导。

DRP是指涉及药物治疗的，实际上或潜在地干扰预期健康结局的事件或情况^[18]。在本研究中，潜在DRP（potential DRP, pDRP）被定义为药师发现但尚未与医生讨论的DRP。如果医生与药师一致认为pDRP与患者相关，则pDRP即为DRP。

主要终点

确定在全院范围内实施用药医嘱审核后每例患者的pDRP发生情况，并计算这一干预措施的成本-效益比。

次要终点

描述DRP的严重程度、建议类型以及医生的接受程度。

纳入和排除标准

在一个病房连续五个工作日的研究期间，该病房收治的所有年龄段的患者均有资格参与研究。参与研究的临床科室概况详见补充信息（表S1）。排除了预计住院时间少于24小时的患者。

用药医嘱审核

临床药师根据欧洲药理学监护网络对用药医嘱审核的定义^[19]实施用药医嘱审核：“用药医嘱审核是对患者用药情况进行的结构化评估，目的是优化药物使用和改善健康结局。这需要发现药物相关问题并提出干预建议。”

对每例患者的用药情况都进行了评估，内容包括：根据最新指南诊断的最佳药物治疗、与药物相关的检验检查值（如肾功能）、药物间相互作用、剂量、禁忌药物、用药间

题、治疗药物监测指征、药物重整、药物不良反应、药物过敏以及用药医嘱的正确登记。与医生讨论了发现的pDRP。

数据收集

使用标准数据库记录以下信息：患者特征、根据解剖学治疗学化学（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）代码划分的药物类别、干预的总数量、干预类型、建议类型、每次审核花费的时间、医生在24小时内对建议的跟进情况以及建议交流的方式。

药物相关问题的严重程度

使用国家用药错误报告和预防协调委员会（National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP）指数对DRP进行分类^[20]。该指数包括九个类别（A~I），并根据结局的严重程度进一步合并为四类：（1）无错误（A）；（2）有错误，无患者伤害（B~D）；（3）有错误，有患者伤害（E~H）；（4）有错误，患者死亡（I），见表1。风险评估由发现DRP的临床药师完成。随后，另一名临床药师重新进行风险评估。经过双重评估后，两位药师就严重程度评分中的差异进行讨论并达成共识。如果两位评估员无法达成共识，则会咨询第三位药师并达成共识。

成本-效益分析

干预的成本-效益比是用总节省费用（规避成本与节省成

本之和）除以总成本计算得出。这个成本-效益比是针对连续五个工作日的干预期间计算的。

规避成本和节省成本

为计算规避成本，仅纳入了接受的DRP。为了估算无DRP的情况下发生药物不良事件（adverse drug event, ADE）的概率，采用了Nesbit概率评分法^[21]。在没有DRP的情况下，发生ADE的概率设定为0（无）、0.01（极低）、0.1（低）、0.4（中）或0.6（高）。NCC MERP类别与Nesbit概率评分相匹配（表1）。我们使用1098.88欧元作为一例ADE的成本价格。这是基于德国一家医院的ADE成本研究结果^[22]，并根据标准通货膨胀率进行调整后计算出的符合2020年的成本价格^[23]。

Nesbit概率得分乘以一例ADE成本，即可测算出规避成本。为了计算节省成本，我们使用荷兰药品价格表^[24]计算了停用药物的成本，停用药物每日费用乘以到出院的天数（最多不超过5天）。

干预成本

药师的直接劳动时间乘以临床药师每小时的成本。在荷兰，大学医院药师每小时的成本为82.50欧元。

数据分析

所有数据分析均使用IBM-SPSS（版本25.0，IBM公司，美国纽约）进行。分类变量用频率（百分比）表示，连续变

表1. NCC MERP指数和Nesbit评分对用药错误进行分类^[20,21]

NCC MERP 类别	内容	Nesbit概率得分	
无错误	A 客观环境或条件可能引发错误	0=无	仅有信息
有错误，无患者伤害	B 错误发生但未累及患者		
	C 错误累及患者但没有造成伤害	0.01=极低	问题医嘱
	D 错误累及患者需要进行监测以确保患者不被伤害，或需通过干预阻止伤害发生	0.1=低	造成一定伤害，但临床关联性不强
有错误，有患者伤害	E 错误造成患者暂时性伤害并需要进行治疗或干预	0.4=中等	造成伤害，有临床关联性
	F 错误造成患者暂时性伤害并需要住院或延长住院时间	0.6=高	造成伤害，危及生命
	G 错误造成患者永久性伤害		
有错误，患者死亡	H 错误发生并导致患者需要治疗挽救生命		
	I 错误发生导致患者死亡		

量用中位值和范围表示。为确定用药医嘱审核后有pDRP和没有pDRP患者之间的差异，对名义变量进行卡方检验。连续变量采用Mann-Whitney U检验进行分析。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

结果

14名医院药师和3名药房住院药师共为558例患者进行了622次用药医嘱审核。共有20项干预措施被排除在分析之外，原因包括：数据不确定（16项）、DRP是由CDSS而非审核发现的（1项）、在用药医嘱审核前DRP已被发现并讨论（1项）、或患者在24小时内出院（2项）。

DRP

在51%（320次）的用药医嘱审核中，临床药师共发现了709个pDRP，即每例患者1.1个pDRP。共479项（67.6%）建议被医生接受，并在24小时内跟进。表2总结了患者特征。有pDRP的患者年龄明显更大，处方药物数量中位数更高，从入

院到接受用药医嘱审核的天数中位数更长。每次用药医嘱审核花费时间平均为8.9分钟。

无指征用药（26.9%）、给药处方错误（19.8%）和漏药（12.5%）是最常被发现的DRP（表3）。最常见的建议是停止用药（38.6%）、修正用药医嘱（10%）和开始用药（10%）（图1）。大多数DRP被归类为无患者伤害的相关问题（表4和图2）。

发生DRP的最常见药物包括全身用抗生素（15.9%）、酸相关疾病药物（7.7%）、镇痛药（7.7%）和抗血栓药（6.7%）。59.9%的DRP与住院期间开始的药物治疗有关。

pDRP最常见的沟通方式是与医生面对面讨论（62.2%）。此外，还有通过电话（22.3%）、电子病历留言（10.4%）以及邮件进行沟通（4.8%）。

成本-效益分析

用药医嘱审核服务时长按92.3个小时计算，服务成本为每周7611.73欧元（A）。调整Nesbit概率评分后，防范了59.07例ADE，从而避免了64910.84欧元的成本（B）。每周

表2. 患者特征

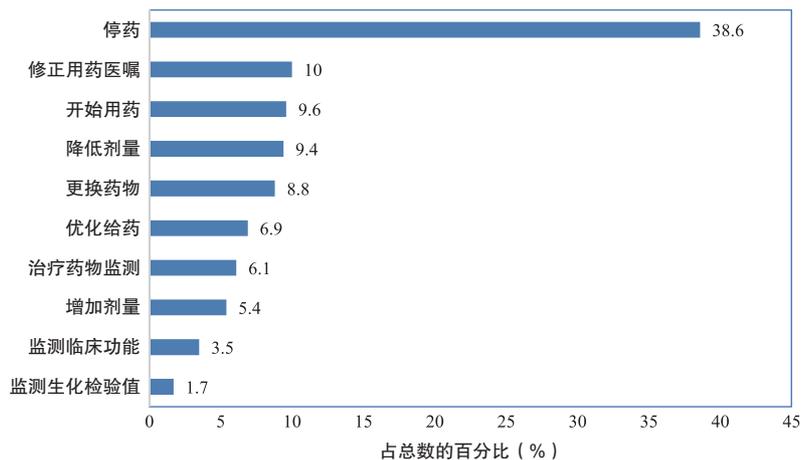
	有pDRP的 用药医嘱 审核 (%)	无pDRP的 用药医嘱 审核 (%)	统计
患者	316	306	
性别	女性	137 (43.4)	$P=0.241$
年龄			$P < 0.05$
	0~12月	23 (7.3)	47 (15.4)
	1~12岁	7 (2.2)	16 (5.2)
	13~18岁	10 (3.2)	13 (4.2)
	19~40岁	30 (9.5)	80 (26.1)
	41~60岁	87 (27.5)	68 (22.2)
	61~80岁	142 (44.9)	74 (24.2)
	>80岁	17 (5.4)	8 (2.6)
处方药物数量，中位数[范围]	13[1-31]	8[0-24]	$P < 0.05$
	无	0 (0)	14 (4.6)
	1~5	24 (7.6)	92 (30.1)
	6~10	90 (28.5)	107 (35.0)
	10~15	95 (30.1)	52 (17.0)
	>15	107 (33.9)	41 (13.4)
计划性入院	127 (40.2)	124 (40.5)	$P=0.933$
入院后天数，中位数[范围]	5[0-241]	3[0-155]	$P=0.044$

pDRP，潜在药物相关问题。粗体表示差异有统计学意义

表3. 24小时内跟进的药物相关问题（附临床实例）

	n	%
无指征用药 例如，建议停止使用甲氧氯普胺，因为该药已不再适用	129	26.9
给药处方错误 例如，用“患者知道的剂量”而不是实际剂量来描述剂量	95	19.8
药物遗漏 例如，遗漏他汀类药物治疗	60	12.5
剂量不正确 例如，因开始血液透析而调整万古霉素的剂量	43	9.0
药物使用问题 例如，患者无法吞咽处方药	38	7.9
需要对患者进行监测 例如，建议在使用非甾体抗炎药（NSAID）治疗期间监测肾功能	35	7.3
重复治疗 例如，同时使用氨氯地平和巴尼地平	29	6.1
其他 例如，没有空腹服用甲状腺治疗药物	25	5.2
过敏或禁忌症 例如，未将Brugada综合征登记为禁忌症	15	3.1
副作用 例如，环丙沙星的副作用导致肌酸激酶（CK）水平升高	6	1.3
药物相互作用 例如，人工检查药物与大麻素的相互作用	4	0.8
总计	479	100

图1. 24小时内跟进的临床药师建议类型（n=479）



节省的成本总额为8659.54欧元（C）。成本-效益比为正9.7（B+C/A）。

讨论

本研究表明，在全院范围内由临床药师进行用药医嘱审

核，平均每例患者发现1.1个pDRP。无指征用药和遗漏药物是常见的DRP，因此最常见的建议是停药和开始用药。这些干预措施除了提高用药安全外，还显示出9.7的正成本-效益比。

据我们所知，这是第一项证明在大学医院开展全院范围内用药医嘱审核对各年龄段患者用药安全有利的研究。在荷

表4. 24小时内跟进的药物相关问题的严重程度^[20] (附临床实例)

类别		总计			
		例数	(%)	例数	(%)
	无错误			45	9.4
A	客观环境或条件可能引发错误 例如, 在抗生素治疗结束日期尚不清楚时省略结束日期。医生后续使用便签登记结束日期	45	9.4		
	有错误, 无患者伤害			327	68.3
B	错误发生但未累及患者 例如: 开具两种肠外营养, 但只给患者使用了一种	102	21.3		
C	错误累及患者但没有造成伤害 例如, 患者可以口服质子泵抑制剂而选择静脉注射	127	26.5		
D	错误累及患者需要进行监测以确保患者不被伤害, 或需通过干预阻止伤害发生 例如, 由于肾功能受损, 需要对左乙拉西坦进行治疗药物监测	98	20.5		
	有错误, 有患者伤害			107	22.3
E	错误造成患者暂时性伤害并需要进行治疗或干预 例如, 急性肾衰竭患者持续服用二甲双胍、ACE抑制剂和螺内酯	81	16.9		
F	错误造成患者暂时性伤害并需要住院或延长住院时间 例如, 过量使用低分子量肝素	19	4		
G	错误造成患者永久性伤害 例如, 心房颤动患者未进行抗凝治疗	6	1.3		
H	错误发生并导致患者需要治疗挽救生命 例如, ICCU患者未进行抗真菌治疗	1	0.2		
	有错误, 患者死亡				
I	错误发生导致患者死亡	0	0		
	合计			479	100

兰, 曾有临床药师在外科和神经科病房^[9]、内科病房^[6]和重症监护病房^[5]进行了用药医嘱审核的效果研究。在这些研究中, 23%~76%的用药医嘱审核发现了pDRP^[5,6,9], 这与我们的研究结果(50%)一致。此外, Zaal等人^[9]和Bosma等人^[5,6]也同样发现停药或开始用药是最常见的用药建议。与我们的实验设计不同的是, 这些研究主要针对特定病房。我们的pDRP发现率和最常给出的建议也与之之前世界范围内其他医院临床药师开展的全院整合研究结果一致^[11,12,25-27]。

有关剂量调整和重复药物治疗的信号大多由CDSS生成, 因此在本研究中较少报告。在我们的研究中给药处方错误的数量较高, 这可能表明医生需要接受更多培训以掌握适当的处方技能, 或者处方系统可能无法直观地防止这类错误的发生。Ronan等人^[11]也发现了开具处方操作方面的不足, 其中给药处方错误占DRP的15%。

最常见的与DRP相关的药物是全身用抗生素(15.9%)、酸相关疾病药物(7.7%)、镇痛药(7.7%)和抗血栓药

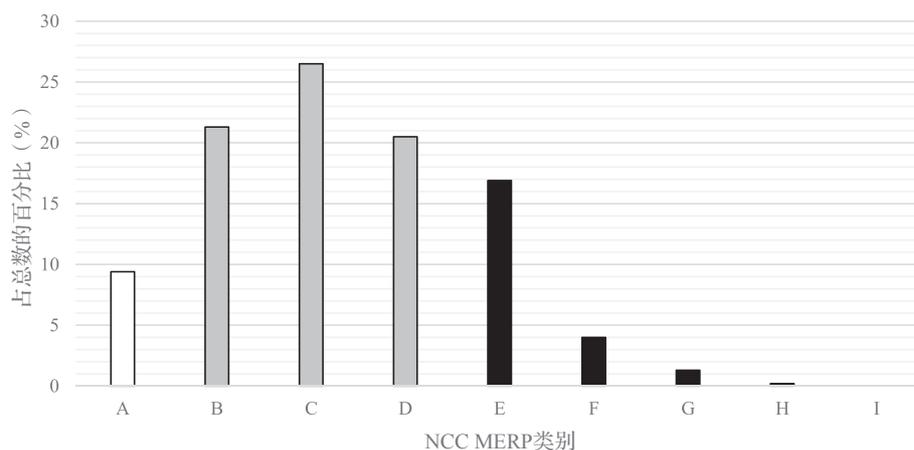
(6.7%)。这与文献^[11,12,25,26,28]的研究结果一致。

大多数建议的干预措施(67.7%)都在24小时内得到了主治医生的跟进。这与以往研究中的接受率(56~88.5%)一致^[5,6,9,11,28-30]。然而, 在文献中, 接受干预的时间从24小时到72小时不等。

每次用药医嘱审核所花费的平均时间为8.9分钟。Bosma等人^[6]在2008年的研究描述了每例患者平均花费50分钟。然而, 该时间还包括实际参与医生查房的时间, 而本研究只记录了进行用药医嘱审核所花费的实际时间。不过, 即使用于医嘱审核的平均时间延长五倍, 成本-效益比仍为正值。

如果进行用药医嘱审核的时间有限, 那么从有用药错误风险的患者开始是明智之举。我们的数据显示, 如果患者年龄更大、处方药物数量更多, 且不是直接在入院后进行医嘱审核, 药师发现pDRP的频率更高。虽然这不在本研究的范围之内, 但在未来的研究中, 预先识别出需要进行用药医嘱审核的高危患者将是有意義的。这将有利于成本-效益比, 更

图2. 24小时内跟进的药物相关问题的严重程度^[20]。白色：无错误，灰色：有错误、无患者伤害，黑色：有错误、有患者伤害



重要的是，高危患者将得到必要的关注，而且医院药师的工作量也会保持相对稳定。为了进一步减少工作量，还需要优化CDSS以便能够对药物治疗遗漏和无指征药物治疗发出信号。

本研究的优势之一是在全院范围内实施用药医嘱审核，因此纳入了所有年龄段和合并症的患者。另一个优点是只报告了基于用药医嘱审核的pDRP，而不是CDSS检测出的pDRP。因为CDSS的使用已相当普遍，通过这种方式，我们研究了临床药师的额外价值。此外，我们还发现，在全院范围内实施用药医嘱审核具有正成本-效益比，这对医院的政策制定者来说是一个重要因素。为了降低过度治疗的成本，我们建议聚焦在高价药物上，因为10%的药物占了75%的节省成本。

这项研究有几个局限性。首先，我们每个病房收集了五个连续工作日这样一个相对较短时间的数据。因此，无法考虑开具处方人员发现DRP的学习曲线。其次，只有药师发现了DRP并分析了DRP的严重程度，而医生可能会对DRP的影响作出不同的评价。此外，也没有考虑患者对DRP的看法，例如对生活质量的影响。我们建议，今后的研究应重点关注从患者的视角看用药医嘱审核对生活质量的影响。第三，本研究未将间接成本和机会成本纳入成本-效益分析。我们相信，将这些成本纳入成本-效益分析仍将得出正成本-效益比。最后，这是一项在大学医院进行的单中心研究，考虑到其他医院的情况，该结果在解释时需谨慎。不过，我们的结

果可以在荷兰推广，因为所有医院都使用基于荷兰国家药物数据库G-standard的CDSS。由于在我们的研究中发现了许多相关的DRP，因此我们鼓励医院药师在全院范围内实施用药医嘱审核。

结论

临床药师在全院范围内进行用药医嘱审核具有正成本-效益比，有利于发现DRP并主要通过减少过度治疗来解决DRP。

翻译：胡松（武汉市第一医院）

审译：黄欣（山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院）

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01323-1>.

Acknowledgements We thank C. Bethlehem, M. R. B. S. Crombag, M. H. M. Diekstra, L. M. A. Favie, R. B. Flint, C. J. van der Hoeven, M. B. Mulder, E. J. Ruijgrok, M. J. Rutten- van Kranenburg, I. H. van der Sijs, N. S. Vermeer, B. C. M. de Winter and B. C. M. Witjes for conducting the medication reviews.

Funding No funding was received.

Conflicts of interest The authors declare no conflicts of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

参考文献

- Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) study. *Front Pharmacol*. 2018;9:350.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err is human: building a safer health system*, 1st ed. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; ISBN 0-309-06837-1, 2000.
- van den Bemt PM, Egberts TC, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf*. 2000;22(4):321–33.
- Choi I, Lee SM, Flynn L, et al. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Soc Adm Pharm*. 2016;12(3):428–37.
- Bosma BE, van den Bemt P, Melief P, et al. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: clinical and financial impact. *Neth J Med*. 2018;76(3):115–24.
- Bosma L, Jansman FG, Franken AM, et al. Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):31–8.
- Drovandi A, Robertson K, Tucker M, et al. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1139–48.
- Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1474–81.
- Zaal RJ, Jansen MM, Duisenberg-van EM, et al. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):753–62.
- Kovacova B, DuriZova A. Drug-related problems identified by pharmacist-led medication review in Slovak hospitalised patients. *Pharmazie*. 2016;71(9):548–51.
- Ronan S, Shannon N, Cooke K, et al. The role of the clinical pharmacist in an Irish University Teaching Hospital: a mixed-methods study. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):1–15.
- Rychlickova J, Saloun J, Gregorova J. Evaluation of clinical pharmacists' interventions in the Czech Republic. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):766–73.
- American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Standards of practice for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014;34(8):794–7.
- Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:1–69.
- Renaudin P, Boyer L, Esteve MA, et al. Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1660–73.
- Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care*. 2010;14(5):1–11.
- Lee H, Ryu K, Sohn Y, et al. Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2019;47(9):1243–50.
- The definition of drug-related problems: Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE); 2009 <http://www.pcne.org/sig/drpd/drug-related-problems.php> Accessed 20 Jul 2021.
- Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199–208.
- Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2611–6.
- Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, et al. Implementation and pharmaco-economic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(9):784–90.
- Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals: a microcosting study. *Value Health*. 2012;15(6):868–75.
- Centraal Bureau voor de Statistiek. <https://opendata.cbs.nl/statline/?dl=3F0E#/CBS/nl/dataset/70936ned/table?ts=1605603531033>. Accessed 20 Jul 2021.
- Zorginstituut Nederland, medicijnkosten 2020. <https://www.medicijnkosten.nl/>. Accessed 20 Jul 2021.
- Fernandez-Llamazares CM, Pozas M, Feal B, et al. Profile of prescribing errors detected by clinical pharmacists in paediatric hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(4):638–46.
- Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):251–9.
- Virani A, Crown N. The impact of a clinical pharmacist on patient and economic outcomes in a child and adolescent mental health unit. *Can J Hosp Pharm*. 2003;56(3):158–62.
- Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP(c) website observatory. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(1):32–40.
- Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(4):911–8.
- Dale MA, Copeland R, Barton R. Prescribing errors on medical wards and the impact of clinical pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2003;11(1):19–24.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



药物适宜性审查的成本-效果：方法学研究

Erinn D'hulster¹ · Charlotte Quintens^{2,3} · Raf Bisschops^{4,5} · Rik Willems^{6,7} · Willy E. Peetermans^{8,9} · Jan Y. Verbakel^{1,10} · Jeroen Luyten¹

Received: 12 August 2021 / Accepted: 10 November 2021 / Published online: 11 January 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：医院不适宜处方导致的药品不良事件会给医院、支付方和患者等造成巨大且可避免的医疗和经济负担。鲁汶大学医院实施了一项基于临床规则、由药师主导的药物审查服务，即“药物适宜性审查”（CMA）。CMA可以有效减少潜在的不适宜处方。**目的：**研究集中临床药学服务是否具有成本-效果优势。**方法：**我们针对三种严重程度不同的药品不良事件选择了三条CMA临床规则，并开展了成本-效果分析：A）持续使用阿片类药物引起的便秘，B）酮咯酸引起的胃肠道出血，C）药物引起的尖端扭转型室性心动过速。我们为每条临床规则制定了决策树，且考虑了干预成本以及与药品不良事件发生相关的总成本。结果以增量成本-效果比的形式报告，表现为每次避免药品不良事件的增量成本。**结果：**应用临床规则来避免持续使用阿片类药物引起的便秘和酮咯酸引起的胃肠道出血可以节省成本。实施药物审查以避免药物引起的尖端扭转型室性心动过速，每次可节约8,846欧元。**结论：**我们的研究有力地表明，对于针对（非常）常见的药品不良事件的临床规则而言，CMA是值得投资的，因为只需有限的费用就能避免这些不良事件。未来需要进一步研究来评估全面CMA。本研究所提出的模型可能有助于在个体药品不良事件层面上，对其他针对不适宜处方的集中临床药学服务进行成本-效果分析。

关键词：药学 · 成本-效果 · 医院 · 药品不良事件 · 不适宜处方 · 技术评估

Erinn D'hulster and Charlotte Quintens are shared first authors as they made equal contributions to the conception of the work, the analysis and interpretation of data and to the writing of the manuscript.

Isabel Spriet and Jeroen Luyten are shared last authors.

✉ Erinn D'hulster
erinn.dhulster@kuleuven.be

- ¹ Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Kapucijnenvoer 7, Unit H, B-3000 Leuven, Belgium
- ² Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium
- ³ Pharmacy Department, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium
- ⁴ Department of Translational Research in Gastrointestinal Diseases (TARGID), KU Leuven, Leuven, Belgium
- ⁵ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁶ Department of Cardiovascular Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium

⁷ Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium

⁸ Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven, Belgium

⁹ Department of General Internal Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

¹⁰ Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

对实践的影响

- 本研究首次提出在个体药品不良事件层面对集中临床药学干预进行成本-效果分析的实用方法。而且，该方法被应用于“药物适宜性审查”（CMA）中针对不同严重程度药品不良事件的三项临床规则。CMA是由鲁汶大学医院设计和实施的一项基于临床规则、由药师主导的药物审查服务。
- 我们的结果表明，CMA可能在针对（非常）常见药品不良事件、可以用合理成本避免的、被高度接受的临床规则中占主导地位。
- 所提出的模型可能有助于对其他集中临床药学服务进行成本-效果分析，以帮助政策制定者更好地了解和控制与预防药品不良事件相关的医疗保健费用。

引言

从临床和经济学角度来看，高发性的处方错误已被公认为是一个主要问题^[1]。处方错误可能导致药品不良事件（adverse drug events, ADE），其与住院时间延长、药物相关的入院和费用增加有关^[2,3]。据估计，在医院环境中发生的一例ADE平均治疗费用在970欧元至2,900欧元之间，这主要是由住院时间延长导致的^[4-6]。针对处方过程的干预措施可显著减少不适宜处方和ADE，从而减少不必要的医疗保健支出^[1,3,7,8]。

在鲁汶大学医院，一项名为“药物适宜性审查”（Check of Medication Appropriateness, CMA）的临床验证服务旨在减少全院范围内潜在的不适宜处方^[9]。CMA是一项药师主导的集中式药物审查服务，包括基于临床决策规则的潜在ADE筛查。CMA由临床药师执行，他们为医生提供有针对性的建议^[9-11]。既往研究表明了这种方法的有效性，可以显著减少潜在的不适宜处方^[10,11]。

鉴于医疗保健费用的预算压力和现有预算的合理支出，除了CMA的有效性临床证据外，还需要审查其投资回报。系统综述已经表明，药师干预有助于为各种环境下的医疗保健

节省大量费用。然而，在大多数研究中，经济结局大多不是主要结局衡量标准，导致缺乏关于成本-效果的高质量证据^[1,12]。此外，研究设计、结局测量、环境和医疗保健系统的差异限制了这些结果的普适性^[1]。

既往研究仅计算了部分成本-效果估值^[7,13]。Vermeulen等仅考虑了与临床决策支持系统（clinical decision support system, CDSS）干预相关的成本^[13]。Gallagher等通过同时考虑干预成本和与住院时间延长相关的成本，研究了结构化药师审查服务的成本-效果^[7]。然而，ADE的治疗通常也与高成本的诊断和治疗（药物）干预有关^[14,15]。根据ADE的性质，总费用及住院时间可能会有很大差异。例如，某些类型的ADE（例如心律失常事件和肾功能不全）和某些药物类别（例如心血管类和影响凝血的药物）的管理成本高昂^[14]。Bordet等已经得出结论，仅有一部分ADE成本很高，这表明干预措施可以优先关注特定的ADE，以降低经济成本^[14]。因此，CMA的成本-效果需要针对特定ADE的个体临床规则进行评估。

研究目的

我们的目的是提出一种实用的方法，对个体ADE层面的集中临床药学干预措施进行成本-效果分析（cost-effectiveness analyses, CEA），并调查CMA是否具有成本-效果优势。

伦理审查

经机构和/或国家研究委员会（比利时鲁汶研究大学医院伦理委员会；S61615）的批准（2018年6月）。

方法

研究设计和场所

该CEA是在鲁汶大学医院（一家拥有1995张床位的学术三级中心）进行的，同时还对CMA的有效性进行了中断时间序列分析。镇痛剂和抗菌药处方的中断时间序列分析的详细信息已在他处发表^[10,11]。

CMA由83条临床规则组成，从电子健康记录中筛选可用信息，以识别存在潜在不适宜处方和ADE风险的患者。临床

规则警报汇总在工作清单上, 然后由经过培训的临床药师进行审查。与临床相关警报的药物治疗建议直接通过电子健康记录添加注释提供给治疗医生。药师提出建议后48h内通过审查电子健康记录对建议的接受程度进行评估。药物审查是集中进行的, 即由医院中央药房的药师进行, 而不是在病房进行。目前提供了相当于0.6个全职人员 (full-time equivalent, FTE) 服务的资金。

研究人群

CMA是一项针对全院范围非危重病人的临床服务。为了阐述所提出的CEA方法, 我们从严重程度不同的ADE临床规则中选择了三条 (表1)。这一选择是通过多种方法确定的, 基于警报和推荐频率、关于ADE发生率的文献数据的可用性、特定ADE导致的资源消耗和总成本, 以及内部多学科专家组的共识会议。严重程度的分类也得到了多学科专家组的验证。因此, 本研究的目标人群仅限于符合这三项CMA规则之一的住院患者。这些患者接受临床药师进行的药物审查, 不考虑进一步的排除标准。

经济评价

模型

由于CMA试图避免的ADE具有急性特征, 因此选择决策树作为模型结构。为每个临床规则构建一个决策树, 以比较使用或不使用CMA的医疗护理。

临床数据来源

决策树中的转换概率没有任何参考, 是基于Quintens等人进行的中断时间序列分析期间收集的数据, 以评估CMA的有效性^[10,11]。然而, 这些数据仅限于临床规则警报的数量、建议数量以及医生的接受率。特别是对于此CEA, 这些数据是在2019年收集的。决策树的每个特定路径发生ADE的概率 (由参考的转移概率表示) 基于结构化的文献搜索 (图1)。概率根据一般人群中常用的药物剂量进行估计。对于临床规则C, 药物引起的尖端扭转型室性心动过速 (Torsade de Pointes, TdP) 的发生率非常依赖于药物本身。由于近21%的规则C建

议是针对接受左氧氟沙星治疗的高危住院患者制定的, 因此决策树中药物引起的TdP发生率是基于与左氧氟沙星相关的发生率 (即0.2%)^[16]。由一位胃肠病专家 (RB) 验证临床规则A和B, 一位心脏病专家 (RW) 验证临床规则C, 并对ADE发生的概率和最终决策树进行验证。

成本数据来源

本CEA的基本情况是从医疗保健支付者的角度进行的, 捕获了与干预和ADE发生相关的资源消耗和单位成本 (补充信息1, 表S1)。

考虑的主要成本组成部分是执行CMA的药师雇用成本。我们是根据医院一名全职药师 (1 FTE) 每年的平均工资74,500欧元计算该成本组成部分。由于执行包含83条临床规则的CMA仅投入0.6个FTE, 因此使用了每年44,700欧元的工资成本。平均而言, 药师在2019年每天验证100个临床规则警报。根据2019年的总工作日 (即304天), 计算出每个临床规则警报的相应工资成本为1.47欧元。根据临床规则警报的数量和药师对每个特定临床规则的建议数量, 计算三项临床规则中每个建议的工资成本。

第二部分包括因药师建议而产生的费用 (例如, 为临床规则A确定的患者开始使用泻药, 为临床规则B确定的患者开始使用质子泵抑制剂, 或对有TdP风险的患者进行新的心电图监测)。

第三个主要组成部分是与ADE相关的成本。由于ADE的发生没有记录, 因此ADE发生后的资源使用信息来自结构化文献检索。本分析只考虑主要用于临床实践的资源。明确的资源量清单由胃肠病学家 (RB) 对临床规则A和B进行验证, 并由心脏病专家 (RW) 对临床规则C进行验证。然后将这种资源使用与其相应的单位成本相乘, 以获得总成本。从医疗保健支付者的角度来看, 基于文献结果, 与ADE相关的成本显示为截至出院后28天 (临床规则B) 或最长6个月 (临床规则A和C) 的住院医疗保健总费用和出院后成本。

本分析忽略了与干预相关的开发成本 (即开发CMA工具的信息技术专家的人力成本以及开发临床规则和培训药师进行药物审查的药师人力成本), 因为本研究的目的是提出一

表1. 选取三条CMA临床规则来说明所提出CEA方法的可行性

算法	目标ADE ^a	ADE _c 严重程度	ADE频率	CMA建议
临床规则A	筛选接受阿片类药物治疗且未服用泻药的情况下至少连续3天没有排便的住院患者 ^[34]	轻度	60% ^[35,36]	建议服用泻药
临床规则B	筛选在没有PPI或H2RA处方的情况下使用酮咯酸超过48小时 ^[37]	中度	1.45% ^[37]	建议改用口服NSAID治疗(如布洛芬)/其他静脉注射NSAID治疗(如双氯芬酸)或开始使用PPI/H2RA或停止NSAID治疗
临床规则C	筛选药物引起的QTc延长: 开具一种或多种与QTc延长相关的药物的处方, 如Cre-diblemeds的QT药物清单(清单1: 具有已知QTc延长和TdP风险的药物)以及报告的QTc延长[即QTc ≥ 450 ms(男性)或QTc ≥ 470 ms(女性)] ^[38-40]	严重且可能致命	0.2% ^[41,6]	建议进行随访ECG检查和/或重新评估治疗, 并能停止使用延长QTc的药物

ADE, 药品不良事件; CMA, 药物适宜性检查; ECG, 心电图; H2RA, 组胺-2受体拮抗剂; IV, 静脉注射; NSAID, 非甾体抗炎药; PPI, 质子泵抑制剂; UGIB, 上消化道出血; TdP, 尖端扭转型室性心动过速

^a 由于使用阿片类药物、酮咯酸和QTc延长药物还可能致其他药品不良事件的发生, 但有些在本分析中未予以考虑

^b 由于临床规则C的建议中有近21%是为使用左氧氟沙星治疗的高风险住院患者制定的, 因此药物引起的TdP发生率是基于与左氧氟沙星相关的发生率

种实用的方法，对已使用的临床药学服务进行经济评价。设备成本也被排除在外，例如医院药师执行CMA服务所使用的计算机成本，因为这项成本微不足道。与医生审查建议并批准或拒绝建议的后续时间相关的成本也没有被考虑在内，因为专家估计这种审查仅需要不到5分钟。

从社会角度进行了额外的分析。这个角度另外还包含了生产力损失（补充信息1，表S2）。

对于决策树中的每个路径，均计算给定患者遵循该特定路径的概率以及相应的成本（补充信息1，表S3）。成本以欧元（€）表示，采用2019年比利时公共市场价格。有关上述成本组成部分的计算详情，请参阅补充信息1（补充方法）。

结局衡量

主要研究结果以每项临床规则的增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）的形式报告，表示为避免一个ADE所需的增量成本^[17-19]。对于规则C，无法从社会角度计算ICER值，因为无法找到TdP患者的缺勤数据（补充信息1，表S2a、b）。

敏感性分析

首先，进行单向敏感性分析（one-way sensitivity analysis, OWSA）以探究哪些参数是各种ICER值的主要驱动因素。将一个参数的值改变为其给定值的80%~120%（除非该参数值不能超过其给定值的100%）。OWSA的结果以龙卷风图的形式展示。

其次，由于一般人群中缺乏（药物引起的）TdP发病率的明确性，因此进行了情景分析，对健康风险的乐观和悲观情景进行了审查。在此分析中，根据文献检索，发病率采用了比OWSA更为极端的值。在乐观情景下，参数“与药物相关的TdP-不接受建议/无CMA”和“风险TdP-接受建议”同时变为健康风险方面的最佳情况值，即分别为0.015%和0.005%，而其他参数保持不变。在悲观情景中，参数“与药物相关TdP-不接受建议/无CMA”和“风险TdP-接受建议”同时设置为健康风险方面的最坏情况值，即分别为10%和0.015%，而其他参数保持不变^[16,20,21]。

最后，进行概率敏感性分析，用概率分布代替输入数据的确定值。假设所有输入参数遵循均匀分布（a,b），其中a=给定参数值的80%，b=给定参数值的120%（如果参数不能超过该值，则为100%）。通过从这些统计分布中抽取500个随机样本，可以提供估计值的“云”，并在ICER散点图上以图形方式显示。

结果

基础情况分析

从医疗保健支付方的角度来看，2019年在全医院范围内应用临床规则A，为337例高危住院患者队列节省了27,651.82欧元的成本。因此，临床规则A对应于每避免一例持续使用阿片类药物引起的便秘，ICER为301.22欧元（表2）。

对于临床规则B，每避免一例酮咯酸引起的上消化道出血（upper gastrointestinal bleeding, UGIB），ICER为3669.46欧元。对于2019年根据临床规则B确定的131例高危住院患者队列，通过在CMA中执行此规则，除了今年避免1.36例UGIB之外，还节省了4995.23欧元（表2）。

对于规则C，每避免一例药物引起的TdP的ICER为8,846.13欧元。2019年确定的420例高危住院患者队列费用为4655.72欧元，今年避免了0.53例TdP病例（表2）。

附加分析

从社会角度来看，根据临床规则A和B，分别计算出每避免一例持续性便秘节省488.35欧元和每避免一例UGIB节省4461.39欧元的ICER值（表2）。

敏感性分析

龙卷风图显示，规则A的ICER对6个月持续阿片类药物引起的便秘的总医疗费用最敏感。如果该参数在其给定值的80%至120%之间波动，则每避免一例持续使用阿片类药物引起的便秘的ICER在-230.26欧元到-372.18欧元之间。酮咯酸引起的UGIB28天的总医疗费用是临床规则B模型中最具影响力的参数。同样，该参数在其确定值的80%至120%之间变化，

◀ **图1. a** 决策树分析模型和转移概率。临床规则A：在2019年，为阿片类药物引起的便秘高危患者提供了582项建议，无法评估其中245项建议的接受程度，因此本次分析仅考虑了其余337项建议。有31项（9.2%）建议未被接受。306例（90.8%）患者接受了建议并开始使用渗透性泻药治疗。CMA，药物适宜性检查。**b** 决策树分析模型和转移概率。临床规则B：在2019年，临床药师针对酮咯酸临床规则制定了152项推荐，其中21项无法评估接受程度的建议在本次CEA中被忽略。其余131项建议中，有22项（16.8%）未被采纳。因此，有109项建议（83.2%）被接受。其中38人停止了酮咯酸治疗。分别有56项和7项建议将治疗分别改为口服布洛芬和静脉注射双氯芬酸。除酮咯酸治疗外，还有8项建议启动了PPI。CMA，药物适宜性检查；H2RA，组胺2受体拮抗剂；PPI，质子泵抑制剂；UGIB，上消化道出血。**c** 决策树分析模型和转移概率。临床规则C：药师在2019年为有TdP风险的患者制定了524项建议。由于无法跟进接受情况，104项建议被排除在本次经济评价之外。420项建议中有143条（34%）未被接受。因此，其余277项（66%）建议被接受。更具体地说，其中90项停止了QT延长药物的处方，187项在48小时内进行了新的心电图检查。CMA，药物适宜性检查；ECG，心电图；TdP，尖端扭转型室性心动过速

物引起的TdP的ICER值在13,905.37欧元至5546.62欧元之间（图2）。

在情景分析的乐观情景下，根据TdP发生率，发现每避免一例药物引起的TdP的ICER值为350,345.42欧元。悲观情景分析显示，每避免一例药物引起的TdP的ICER值为9,765.04欧元。

以ICER散点图表示的概率敏感性分析表明，对于临床规则A和B，所有点估计值都指向东南象限（即成本节约）。临床规则C的ICER散点图显示了东北象限的点估计云，其95%CI为8910.48~9542.20欧元（即效果更好但成本更高）（补充信息2）。

讨论

本研究表明，针对非常常见的ADE（频率 $>1/10$ ；例如阿片类药物引起的便秘）和常见的ADE（频率 $\geq 1/100$ ；例如酮咯酸引起的UGIB）的临床规则具有较高的建议接受率、采纳建议的成本较低。我们的集中式CMA方法很可能会占主导地位，为患者带来更好的健康结局，并降低付费方的成本。针对不常见的ADE（频率 $\geq 1/1000$ ；例如TdP）的临床规则，通过向医生提供建议（例如，进行新的心电图检查）需要相当

高的成本，且其接受率较低，很可能不会节省成本。

结构化药物审查服务的成本-效果已在其他研究中得到评估^[7,22]。与我们的研究相似，一项研究证明CDSS支持的结构化药师审查与常规药学监护相比具有成本-效果^[7]。类似的由医生主导的干预与常规医院护理相比没有成本-效果，这使得作者得出结论，与医生相比，雇用药师进行此类药物治疗审查可能是一种更具成本-效果的方法^[22]。这两项研究仅包括与实施干预措施相关的费用和住院病人每天的成本。然而，他们没有考虑因建议而产生的成本（例如开始新的药物治疗、进行新的心电图检查、需要进行血液采样）以及当ADE实际发生时所需的其他治疗或检查的成本^[7,22]。

阿片类药物引起的便秘的6个月平均医疗费用相对较高，为354.81欧元。这与其他文献报道的成本估算一致，范围在203欧元到475欧元之间^[22,23]。住院UGIB的28天总医疗费用估计为每位患者3429.20欧元。所包括的资源使用主要基于Campbell等人的研究，该研究调查了英国因急性UGIB发作的门诊患者相关的医疗费用。作者报告称，每位患者的总费用为3,219.50欧元（2850.85英镑；SE 225.15英镑）。此外，他们报告28天内总死亡率为4.5%^[24]。然而，多项报告已经提示住院患者发生UGIB相关的死亡率更高^[25]。为了估计社会护理成本，根据Marmo等人的研究，我们的分析将死亡率设定为更高，报告住院非静脉曲张性UGIB患者的死亡率为8.9%^[26]。最后，心肺复苏成功的TdP患者住院6个月的医疗费用估计为11,176.03欧元，这与van Alem等人计算的骤停造成的费用一致^[27]。

不同的研究已经指出，额外的住院时间是ADE额外医疗成本背后的主要成本驱动因素^[4-6,14]。这一发现在我们对临床规则B的研究中得到了证实。然而，对于规则A，作为出院后护理的一部分，就诊全科医生被确定为主要的成本驱动因素。对于规则C，一些高风险住院患者安装植入式心脏复律除颤器是最大的成本组成部分（补充信息1）。

对于临床规则C，从支付方的角度来看，提供CMA需要花费成本。由于避免的ADE增量没有表达与结局相关的价值概念，因此需要进一步研究来确定临床规则C的成本是否会被健康效果的价值所抵消。确定性ICER值当然需要细化，正

表2. 结果

$$ICER = \frac{\text{年增量成本}}{\text{年增量效果}}$$

	医疗保健支付方角度		社会角度	
临床规则A	$\frac{\text{节省€27,651.82}}{\text{避免91.80ADEs}^a}$	$\frac{\text{节省€301.22}}{\text{避免ADE}^a}$	$\frac{\text{节省€44,830.35}}{\text{避免91.80ADEs}^a}$	$\frac{\text{节省€448.35}}{\text{避免ADE}^a}$
临床规则B	$\frac{\text{节省€4,995.23}}{\text{避免1.36ADEs}^a}$	$\frac{\text{节省€3,669.46}}{\text{避免ADE}^a}$	$\frac{\text{节省€6073.28}}{\text{避免1.36ADEs}^a}$	$\frac{\text{节省€4461.39}}{\text{避免ADE}^a}$
临床规则C	$\frac{\text{花费€4655.72}}{\text{避免0.53ADEs}^a}$	$\frac{\text{花费€8846.13}}{\text{避免ADE}^a}$		

ADE, 药品不良事件; ICER, 增量成本效果比

^a ADE临床规则A: 持续性阿片类药物引起的便秘; ADE临床规则B: 酮咯酸引起的上消化道出血; ADE临床规则C: 延长QTc药物引起的尖端扭转型室性心动过速



图2. 敏感性分析-龙卷风图。CMA, 药物适宜性检查; CPR, 心肺复苏术; ECG, 心电图; ICER, 增量成本-效果比; PPI, 质子泵抑制

剂; UGIB, 上消化道出血; TdP, 尖端扭转型室速

如对该规则进行的敏感性分析所揭示的不稳定性所证明的那样。事实上, 在计算ICER时影响最大的参数——药物引起TdP的风险——在当前文献中存在不确定性。在情景分析中, ICER的符号从乐观情景中的正值变为悲观情景中的负值。进行阈值分析以确定参数“与药物相关TdP的风险-建议不接受/无CMA”的临界值, 因为这是计算临床规则C的ICER时最有影响力的变量。该分析显示0.36%是结论发生变化的该参数的阈值, 而所有其他变量均设置为其基本情况值。当所给药相关的TdP的发生率小于0.36%时, 应用临床规则C需要花费成本。对于TdP风险为0.36%或更高的药物(例如抗心律失常药物), 应用临床规则C将会节省成本。这一观察结果再次表明, 有关该规则的决策不应仅基于确定性分析的结果。未来的一个考虑因素可能是将临床规则C从CMA转移到独立的CDSS模块。通过这种方式, 可以在实际处方开具时生成自动警报, 而无需药师干预。在进行情景分析时, 药师的

工资成本设定为0欧元, 所有其他参数保持固定, 计算出每次避免药物引起的TdP的ICER为12.02欧元。然而, 应该考虑到自动警报的接受度可能较低, 这可能会影响ADE的实际发生率。

我们的研究有一些局限性。首先, 从文献中检索ADE发生的概率和相关资源使用情况。有关资源使用的信息仅基于在比利时境外进行的几项研究, 这些国家对ADE的医疗保健可能有所不同。但是, 这三条临床规则的临床数据来源和成本数据来源均经过专家验证。然而, 在进行临床药学服务的CEA时, 值得赞扬的是, 通过在常规临床实践中使用经过验证的方法来检测ADE, 记录有关ADE实际发生率和治疗的真实数据, 但这需要大量人力。其次, 没有考虑CMA的开发成本。然而, 我们的目的是调查一项正在运行的CMA服务的成本效果。CMA完全集成到商业化的医院信息系统(Klinisch Werkstation®, Nexuzhealth, 比利时)中, 该系统目前已在33

家其他比利时医疗机构中使用。通过这种方式，CMA可以轻松转移到使用相同医院信息系统的医院，而不必投入整个开发成本。第三，我们的结果的国际通用性可能受到限制，因为单位和员工成本是使用比利时参考价格估算的，并且成本计算是基于比利时的常规实践。然而，这种逐步法可以作为一个模型来执行CEA，用于类似的国际临床药学服务。接下来，为了计算雇用药师审查特定临床规则警报的成本，假设每种类型的临床规则花费相同的时间。由于规则的复杂性，某些规则可能会花费更多时间。然而，做出这样的假设是因为CMA仅由在不同药物治疗领域具有专业知识的训练有素的临床药师使用标准化流程图执行，使他们能够有效地审查每个临床规则警报。此外，本研究仅评估了83条临床规则中的3条。因此，建议在进一步的研究中调查所有临床规则，以深入了解CMA的整体成本-效果。

结论

我们的CEA分析表明，CMA可能在针对（非常）常见ADE的高度接受的临床规则中占据主导地位，这些ADE可以在合理成本下避免。进一步的研究应该评估完整的CMA。所提出的模型可能有助于对其他集中临床药学服务进行CEA，以帮助政策制定者更好地了解和控制与预防ADE相关的医疗保健成本。

翻译：李 景（武汉大学人民医院）

审译：左笑丛（中南大学湘雅三医院）

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01356-6>.

Acknowledgements We are very grateful for the dedicated work of the IT department in the development of the CMA service.

Funding This study was supported by internal funding. IS is supported by the Clinical Research Fund of the University Hospitals Leuven. RW and RB are supported as postdoctoral clinical researcher by the Fund for Scientific Research Flanders.

Conflicts of interest RW reports research funding from Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic; speakers and consultancy fees from Daichi Sankyo, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Boston Scientific, Biotronik, Abbott, Microport. RB reports research funding from Fujifilm, Pentax and Medtronic; speakers and consultancy fees from Fujifilm, Pentax, Medtronic, Norgine, CDx diagnostics, Ipsen. None of these are relevant for the content of this paper.

参考文献

1. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:37–46. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S108047>.
2. Guchelaar HJ, Colen HBB, Kalmeijer MD, et al. Medication errors: hospital pharmacist perspective. *Drugs*. 2005;65(13):1735–46. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565130-00001>.
3. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379–407. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00003>.
4. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals—a microcosting study. *Value Health*. 2012;15(6):868–75. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.007>.
5. Hoonhout LHF, de Bruijne MC, Wagner C, et al. Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010;33(10):853–64. <https://doi.org/10.2165/11536800-000000000-00000>.
6. Hug BL, Keohane C, Seger DL, et al. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2012;38(3):120–6. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(12\)38016-1](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(12)38016-1).
7. Gallagher J, O’Sullivan D, McCarthy S, et al. Structured pharmacist review of medication in older hospitalised patients: a cost-effectiveness analysis. *Drugs Aging*. 2016;33(4):285–94. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0348-3>.
8. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955–64. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.955>.
9. Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, et al. Development and implementation of “check of medication appropriateness” (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0748-5>.
10. Quintens C, De Coster J, Van der Linden L, et al. Impact of check of medication appropriateness (CMA) in optimizing analgesic prescribing: an interrupted time series analysis. *Eur J Pain*. 2021;25(3):704–13. <https://doi.org/10.1002/ejp.1705>.
11. Quintens C, Peetermans WE, Lagrou K, et al. The effectiveness of Check of Medication Appropriateness for antimicrobial stewardship: an interrupted time series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;dkab364. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab364>.
12. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic

- review of recent literature. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:1101–14. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0008-9>.
13. Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inform.* 2014;83(8):572–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.05.003>.
 14. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56(12):935–41. <https://doi.org/10.1007/s002280000260>.
 15. Rottenkolber D, Schmiel S, Rottenkolber M, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(6):626–34. <https://doi.org/10.1002/pds.2118>.
 16. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;13:142(15):e214–e233. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000905>.
 17. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2119–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.018>.
 18. Kodera S, Kiyosue A, Ando J, et al. Cost-effectiveness analysis of cardiovascular disease treatment in Japan. *Int Heart J.* 2017;58(6):847–52. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-365>.
 19. Dervaux B. Stakes and methods in economic evaluation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(2):141–2. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.01.002>.
 20. Warnier MJ, Rutten FH, Souverein PC, et al. Are ECG monitoring recommendations before prescription of QT-prolonging drugs applied in daily practice? The example of haloperidol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(7):701–8. <https://doi.org/10.1002/pds.3792>.
 21. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, et al. Incidence of Torsade de Pointes in a tertiary hospital population. *Int J Cardiol.* 2017;243:511–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.072>.
 22. O'Brien GL, O'Mahony D, Gillespie P, et al. Cost-effectiveness analysis of a physician-implemented medication screening tool in older hospitalised patients in Ireland. *Drugs Aging.* 2018;35(8):751–62. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0564-0>.
 23. Singh G, Lingala V, Wang H, et al. Use of health care resources and cost of care for adults with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1053–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.04.019>.
 24. Campbell HE, Stokes EA, Bargo D, et al. Costs and quality of life associated with acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: cohort analysis of patients in a cluster randomised trial. *BMJ Open.* 2015;5(4): e007230. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007230>.
 25. Haddad FG, El Imad T, Nassani N, et al. In-hospital acute upper gastrointestinal bleeding: what is the scope of the problem? *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11(12):561–72. <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i12.561>.
 26. Marmo R, Koch M, Cipoletta L, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(5):741–9.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.009>.
 27. van Alem AP, Dijkgraaf MGW, Tijssen JGP, et al. Health system costs of out-of-hospital cardiac arrest in relation to time to shock. *Circulation.* 2004;110(14):1967–73. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143150.13727.19>.
 28. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, et al. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. *South Med J.* 2007;100(11):1085–90. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318157ec8f>.
 29. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60(2):209–18. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132>.
 30. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am.* 2000;84(5):1183–208. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70282-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70282-0).
 31. Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1262–75. <https://doi.org/10.1111/apt.13642>.
 32. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>. Accessed December 2020.
 33. Taylor RR, Guest JF. The cost-effectiveness of macrogol 3350 compared to lactulose in the treatment of adults suffering from chronic constipation in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):302–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04191.x>.
 34. Farmer AD, Bruckner Holt C, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(3):203–12. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30008-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30008-6).
 35. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American gastroenterological association institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology.* 2019;156(1):218–26. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.016>.
 36. Mesía R, Virizuela Echaburu JA, Gómez J, et al. Opioid-induced constipation in oncological patients: new strategies of management. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(12):91. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0686-6>.
 37. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1592–601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>.
 38. Woosley RL, Romero KA. QTdrugs List, December 2015, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. <http://www.crediblemeds.org>. Accessed December 2020.
 39. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, et al. A smart algorithm for the prevention and risk management of QTc prolongation based on the optimized RISQ-PATH model. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2824–35. <https://doi.org/10.1111/bcp.13740>.
 40. Vandenberg B, Vandael E, Robyns R, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6): e003264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



全科临床药师提供多药治疗和慢性病药物审查的实践标准：一项共识研究

Katie Earle-Payne^{1,2} · Paul Forsyth³ · Chris F. Johnson³ · Heather Harrison³ · Susan Robertson¹ · Anita E. Weidmann⁴

Received: 5 October 2021 / Accepted: 15 February 2022 / Published online: 23 March 2022

© The Author(s) 2022

摘要

背景：英国的全科医学正在经历一场危机，加强多学科合作是一个潜在的解决方案。苏格兰新的全科医生执业合同中鼓励了这一点，并包括了一种新的由全科临床药师（GPCPs）提供的药物治疗服务。作为这项服务的一部分，药物治疗的药物审查（包括多药治疗和慢性病药物审查）实践标准缺乏共识。**目的：**确定并验证由GPCPs进行的多药治疗和慢性病药物审查（三级药物治疗服务）的实践标准。**方法：**采用了两阶段混合方法的共识方法论。第一阶段：由提供药物治疗服务的GPCPs（n=4）和临床药师管理者（n=2）组成的专家组使用改进的名义群体法来制定潜在的标准。第二阶段：两轮德尔菲调查法，涉及具有≥1年全科医学工作经验的GPCPs（n=159）。**结果：**专家组确定了44个多药治疗和慢性病药物审查的潜在实践标准。全科临床药师在德尔菲调查阶段表示，44项标准可用于实践。实践标准涵盖了七个主要类别：技能、环境、资格、品质和行为、知识、过程和经验。**结论：**实践中的全科临床药师表明，专家组确定的标准对于当前的实践以及提供多药治疗和慢性病药物审查是可接受并且有效的。将这些标准应用于实践可能有助于全科临床药师和全科医生为患者提供公平的照护。

关键词：慢性病药物审查 · 药学实践 · 多药审查 · 初级护理 · 实践标准

✉ Katie Earle-Payne
Katie.Earle-Payne@ggc.scot.nhs.uk

Anita E. Weidmann
anita.weidmann@uibk.ac.at
https://www.uibk.ac.at/pharmazie/klinische-pharmazie/weidmann/

¹ NHS Greater Glasgow & Clyde, Renfrew Health and Social Care Centre, 10 Ferry Road, Renfrew PA4 8RU, United Kingdom

² School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University, Sir Ian Wood Building, Robert Gordon University, Garthdee Road, Aberdeen, United Kingdom

³ NHS Greater Glasgow & Clyde, Clarkston Court, 56 Busby Road, Glasgow G76 7AT, United Kingdom

⁴ Faculty of Chemistry and Pharmacy, University Innsbruck, Innrain 80-82, Innrain 52c., 6020 Innsbruck, Austria

对实践的影响

- 本研究确定并验证了全科临床药师进行多药治疗和慢性病药物审查的实践标准。
- 这些标准涵盖了七个主要范畴：技能、环境、资格、品质和行为、知识、过程和经验，经全科临床药师指出这些都适用于现行执业情况。
- 利益相关者可以将这些使用标准作为进一步发展和调整服务和专业标准的平台。

引言

世界各地的医疗保健服务正在发展，在全球范围内，欧洲、北美和澳大拉西亚的药学多学科工作也在发生变化。人们更加强调借助药师作为药物专家的知识和技能，以优化多药治疗和共病患者的护理和结局^[1-4]。设在全科医疗诊所的药师，重点为接受慢性疾病药物治疗的患者提供一系列干预措施，这在许多国家变得越来越普遍^[5]。

在英国，全科医生的招聘危机是有充分记录的^[6-8]。这在一定程度上是由于人口老龄化以及复杂的需求、医疗保健的进步、不断增加的工作量、需求和压力，这些都影响了以患者为中心的护理^[8-10]。以上这些，都使全科医生离开国民健康服务（National Health Service, NHS）、他们的职业和患者^[9,11]。因此，有必要纠正这些压力，以实现更好的工作与生活平衡，使全科医生能够履行个人责任和满足个人需求^[11,12]。

在英国，药师与全科医生在全科医学领域合作了20多年，以改善患者护理和结局，最近还释放了全科医生的时间和精力^[5,12-17]。因此，有动力招募更多的药师到全科诊所，帮助全科医生继续提供患者服务^[18,19]。自2018年苏格兰引入新的全科医疗服务（General Medical Services, GMS）合同以来，苏格兰对全科临床药师（General Practice Clinical Pharmacists, GPCPs）的需求变得更加紧迫^[19]。该合同包括由GPCPs提供的新的三级药物治疗服务，旨在优化患者护理并释放全科医生的能力。一级服务——“核心”服务——包括授权所有处方申请、即时出院通知、门诊通知、药品安全审查和监测高风险药品。二级服务——“额外高级”服务——包括药品品种 ≥ 5 的药物审查和高风险药物问题。三级服务——“额外专家”服务——包括多药治疗审查和治疗慢性疼痛、心衰、糖尿病等的专科诊所^[19]。

全科医疗服务合同明确规定了提供一级和二级服务的要求，然而，三级服务需要对如何提供服务进行定义，以确保服务的一致性。实现这一目标的方法之一是制定一套药师必须满足的标准，以执行这些任务。标准是一种陈述或声明，它提供一个通用框架，并描述了如何提供安全有效的服务，从而为药师改进和塑造服务提供支持^[19]。

英国、北美和澳大拉西亚的国家组织提供了几套针对药学专业人员的标准。在国际上，国际药学联合会（International Pharmaceutical Federation, FIP）在2012年发布了《全球药师能力框架》，为全球许多药学监管机构制定国家标准提供了基础^[20-23]。在英国，药政总局和皇家药学会发布了安全和有效的药学服务标准^[24-27]，英格兰研究生药学教育中心和苏格兰国家医疗服务体系教育中心发布了GPCPs标准和GPCPs能力框架^[28,29]。所有这些标准都有共同的主题，如以患者为中心、良好的沟通、多学科工作、专业精神和提出担忧的问题。虽然英国和其他地方的标准已经定义了一系列专业临床药学服务标准和能力，但加拿大的一项研究是唯一一个考虑并开展了全科药师能力的研究^[30-38]。然而，这项研究并没有确定的提供药物审查的实践标准，因此需要在这一领域进行更多的研究。

目的

确定并验证由GPCPs进行的多药治疗和慢性病药物审查（三级药物治疗服务）的实践标准。

伦理审查

这项研究于2019年12月20日获得了Robert Gordon大学药学与生命科学研究委员会的伦理批准，批准号为#S225。

方法

设计方案

两阶段共识研究。第一阶段采用改良的名义群体法（Nominal Group Technique, NGT），通过专家组建立多药治疗或慢性病药物审查的实践标准并达成共识。第二阶段，根据德尔菲研究开展和报告指南（Conducting and Reporting of Delphi Studies, CREDES）（补充资料1）^[39]，采用两轮德尔菲调查问卷，以获得更广泛的GPCPs劳动力共识，并验证标准。

背景

英国国家医疗服务体系是一个由纳税人资助的医疗保健

系统。NHS Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC) 健康委员会为不同城市地区的120万人口提供医疗服务, 包括260种全科医疗服务。NHSGGC涵盖了6个卫生和社会保健伙伴关系 (Health and Social Care Partnerships, HSCPs), 并在2020年雇佣了159名全科临床药师在全科诊所工作。

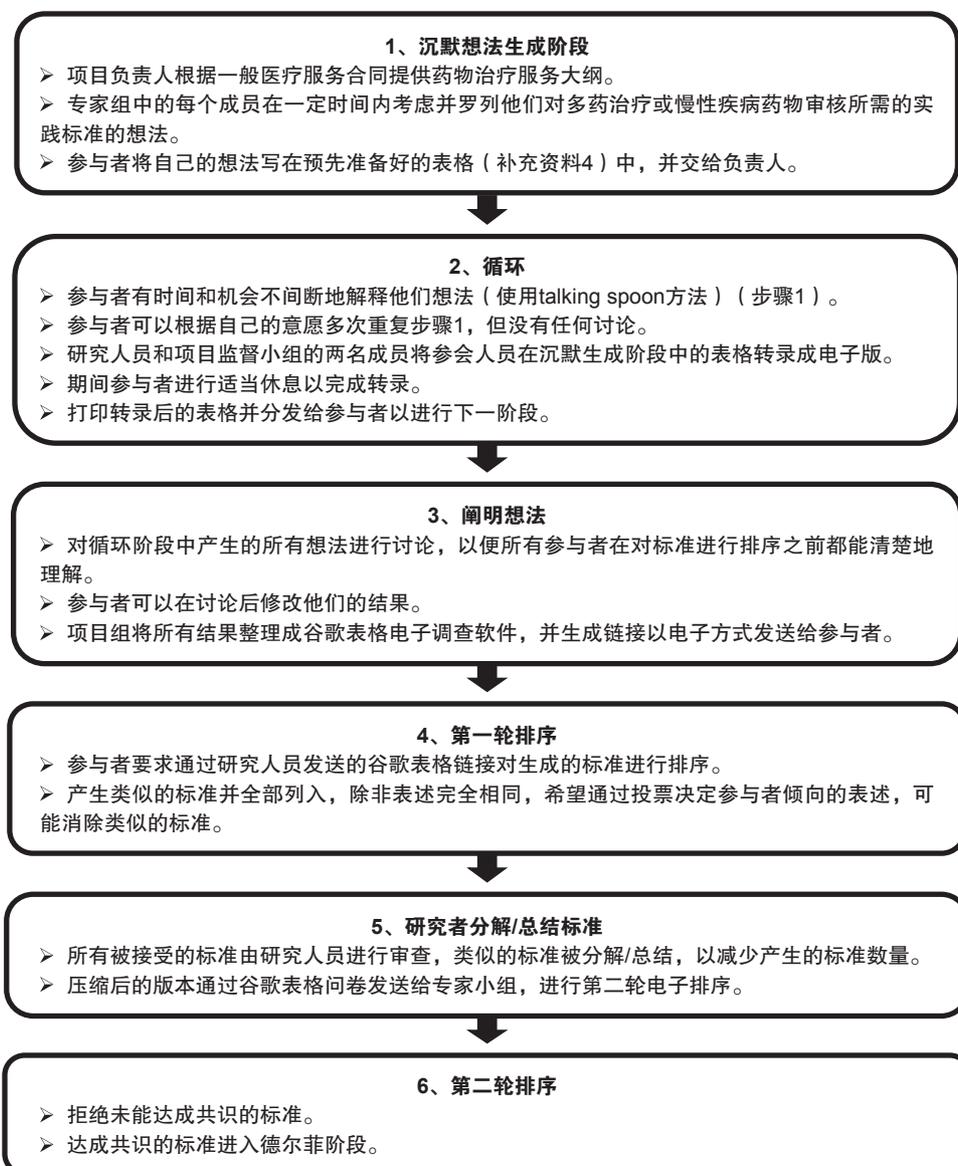
第一阶段: 改良名义群体法

使用改良的名义群体法, 如图1。从符合以下入选标准的经验丰富的GPCPs中招募了一个专家组: 有 ≥ 4 年定期经营诊所的经验, 定期开处方, 以及负责提供服务的首席临床药

师。所有人都被邀请参加。为了减少偏见, 合著者被排除在参与研究之外。在2020年1月, HSCP首席临床药师向159名全科临床药师发送了一封研究招募邮件。两周后, 我们发送了一封提醒电子邮件, 鼓励大家参与。采用了有目的的抽样, 以确保小组的经验足够多样化, 以确保结果的有效性^[40]。NGT是由作者 (KEP、PF、CJ和HH) 促成的。

资料生成 共识方法 (如NGT) 经常用于医疗保健研究中的结构化想法生成和达成协议, 尤其是当人们对该主题知之甚少, 并且在平等参与的情况下寻求该领域专家的意见时^[41,42]。传统的NGT是一种结构化的面对面方法, 涉及四个

图1. 改良的名义群体法过程



关键阶段——想法生成、循环、阐明想法和投票/排序^[43,44]。

本研究采用了一种改良的名义群体法，专家组在面对面沉默想法生成、循环和阐明想法后应用电子投票/排序（图1，第1~3阶段）。然后，在第一轮和第二轮排序之间，将类似的生成标准总结为单一标准。由主要作者（KEP）开发了沉默想法生成阶段的标准化数据收集表格，改良后的NGT过程由KEP和两个合著者（PF和CJ）试用。

数据分析 每个参与者在面对面会议期间产生的标准被填入电子谷歌表格问卷，并发送给每位参与者进行排序；涉及两轮排序（图1），并使用Likert 5分量表（“强烈同意”、“同意”、“中立”、“不同意”和“强烈不同意”）。共识中有≥80%的参与者同意（“强烈同意”或“同意”）则接受该标准。当参与者选择“强烈不同意”或“不同意”时，该标准就会被拒绝。在第二轮达成共识的标准进入德尔菲阶段。

第二阶段：德尔菲

在文献中，德尔菲问卷法允许广泛参与和匿名，通常使用两轮。因为进行德尔菲问卷法大于两轮会导致参与者疲劳和退出^[44,45]，因此本研究进行了两轮德尔菲调查。第一轮由KEP、PF和一位全科执业临床药师通过收集改良后的NGT提供信息。

所有有经验的全科临床药师（≥1年初级保健经验）都被邀请参加，这是为了能够达成广泛和相关的共识。采用方便抽样的方法。为了减少偏见，合著者被排除在参与研究之外。通过HSCP首席临床药师在第一轮（2020年3月）和第二轮（2020年9月，由于新冠肺炎大流行有所延迟）向所有159名全科临床药师发送了研究招募电子邮件。电子邮件概述了这项研究，提供了在线Webropol问卷的链接，并要求参与者在2周内完成。在完成问卷调查之前，征求参与者的同意。

资料分析 参与者使用Likert 5分量表对所提出的纳入标准进行了评分（见上文）。NGT和共识研究的共识设定各不相同，最常见的引用范围在70~90%之间^[44-48]。共识被视为≥70%的同意（同意/强烈同意——标准被接受）或不同意（不同

意/强烈不同意——标准被拒绝）。在第二轮测试之前，达成共识的标准（≥70%同意或不同意）被删除。第二轮会议的结果也采用了同样的方法进行了分析。

结果

人口统计学

NGT专家组由四名GPCPs和两名首席临床药师组成，所有参与者均为女性。年龄中位数为42岁（37~53），全科医学工作经验的中位数为13年（7~20）。所有人都有经营一系列常规诊所的经验（多药治疗、呼吸系统、疼痛、高血压、心脏病、糖尿病），其中目前有67%（n=4）提供面向患者的服务。所有人都有额外的研究生资格，并且都是独立的开处方者。

德尔菲阶段分别获得了59名（37%）和86名（54%）在NHS GGC执业的GPCPs对第一轮和第二轮的应答（表1）。第一轮和第二轮的受访者特征相似。他们年龄相仿，大多数是女性，获得了研究生资格，且具有开处方资格。在这两组中，有经营诊所经验的GPCPs比例相似。在第二轮试验中，较少的临床医生报告他们目前开展药物审查。

标准生成

第一阶段：改良的名义群体法

专家组最初在沉默想法生成和循环阶段生成了121个标

表1. 德尔菲阶段，受访者特征

特征	第一轮 (n=59)	第二轮 (n=86)
年龄，中位数（范围）岁	39（26–60）	38（25–63）
性别，女性，n（%）	51（86）	77（90）
研究生资格		
独立处方，n（%） ^a	53（90）	71（83）
硕士，n（%）	19（32）	23（27）
临床文凭，n（%）	13（22）	25（29）
临床认证，n（%）	7（12）	10（12）
以前经营诊所的经验，n（%）	52（88）	74（86）
目前经营诊所的经验，n（%）	36（61）	24（28）
初级保健经验，中位数（范围）年	6（1–22）	4（1–23）

^a 独立处方是一种额外的专业资格，允许英国药师开具处方。

表2. NGT阶段第二轮排序 (n=6) 和德尔菲阶段第二轮 (n=86) 期间产生的实践标准

实践标准	NGT	德尔菲
技能		
1. 展示以患者为中心的方法 (使患者参与与其护理相关的决策并确保患者理解其护理计划的能力)	●	●
2. 展示对患者的整体观 ¹	●	●
3. 展示良好的聆听技巧	●	●
4. 展示管理复杂患者的能力	●	●
5. 表现出一种理解, 即有时在这一点上没有任何改变是合适的, “种下种子” 为未来做准备	●	●
6. 展示评估和平衡开处方或处方精简的伤害风险和获益的能力	●	●
7. 当药物发生变化时, 表现出有效的安全网能力 ²	●	●*
8. 展示对非药物干预的指示 ³ 的理解, 这通常与药物干预一样重要	●	●
9. 展示激励方法有助于在大多数慢性疾病中鼓励自我管理和生活方式的改变	●	●
10. 展示解释与疾病相关检测结果的能力 (如心电图、肺活量测定、血液)	●	●
11. 表现出良好的时间管理能力——能够在约定的时间范围内工作	●	●
环境		
12. 有同行支持——每个人都有一个除了知识技能框架之外的导师	●	●
13. 有支持人员/专家网络来询问您是否需要建议, 包括多学科支持、其他药师和全科医生的同行支持	●	●
14. 参加专家领域的同行评审。与同行或其他在特定临床领域具有专业知识的临床医生讨论病例, 以审查能力和实践, 并确保与同行保持一致	●	●
15. 有可以寻求建议的导师/顾问	●	●
16. 具有实践经验支持, 并获得其他处方者的支持, 以确保处方服务和患者用药处方变更的可持续性	●	●
17. 有足够的时间进行全面的药物治疗审查	●	●*
18. 必要时可与患者重复预约	●	●
19. 如果合适, 能够在患者家中进行审查, 即最适合患者的地方	◆	
20. 皇家药学会会员是可选的, 但作为开放的指导支持和临床信息可能是有利的		
资格		
21. 合格的独立开处方者, 在他们开处方的领域具有最新的知识和开处方能力	●	●
22. 根据个人职业道路 (如临床或GPCPs框架) 具有相关的研究生资格	●	●*
23. 已完成咨询技能培训[NES (NHS苏格兰国家教育和培训委员会) 和录像, 包括反馈]	●	●
24. 已完成NES临床检查课程 (以及与临床领域相关的高级课程)	●	●
25. 已完成NES沟通课程	●	●
26. 已完成自杀预防培训	●	●*
27. 已完成行为技能培训	●	●*
品质和行为		
28. 表现出自我意识、自我激励和独立工作的能力; 了解自己的局限性, 以及何时 (以及何地) 寻求帮助	●	●
29. 利用个人优势展示有效的团队合作	●	●
30. 对自己的行为负责	●	●
31. 表现出对适当质疑问题的自信 (例如行为、处方、患者护理等)	●	●
32. 诚实	●	●
33. 展示领导能力 (例如, 诊所发展/患者护理)	●	●
知识		
34. 了解更广泛团队中的角色、团队如何运作以及在个人全科医生执业结构和系统中工作的能力	●	●
35. 了解当地和国家的处方和指南	●	●
36. 了解新的/正在进行的证据	●	●
37. 对支持临床实践的资源有很好的了解	●	●

表2. (接上表)

实践标准	NGT	德尔菲
38. 了解简短的干预措施	●	●
过程		
39. 通过对特定标准的自我反省/审核, 展示质量改进的证据。每年或每两年间隔一次	●	●
40. 作为个人和同行, 展示反思和持续评估的证据	●	●
41. 进行重大事件分析		
42. 在整个过程中生成清晰的文档	●	●
43. 定期对处方进行自我反省	◆	
44. 如果无法在截止日期前完成, 需要通知	◆	
经验		
45. 具有相关临床评估和检查经验并运用相关技能	●	●
46. 有经营诊所的经验	●	●*
47. 有治疗领域的病例管理经验	●	●*

* 德尔菲第一轮中没有达成共识, 但在第二轮中达成共识的标准。

● 达成共识, 在NGT阶段支持率 $\geq 80\%$, 且在德尔菲阶段支持率 $\geq 70\%$ 。

◆ 在NGT阶段没有达成共识。

— 新的标准与现有的药师实践标准相比发现。

— 仅与英国相关的标准以及对这些标准的进一步阐明见补充文件3。

¹ 整体观点: 观察患者的整体健康状况, 包括他们的身体心理、社会和精神健康状况。

² 安全网: 在初级保健咨询期间提供给患者或其照护人员的信息, 关于如果他们的病情未能改善、变化或他们对未来的健康有进一步担忧应采取的行动。

³ 指示: 帮助患者了解、获取和导航能够改善他们健康状况的服务。

准。阐明想法和第一轮排序拒绝了25项标准: 13项是由于重复; 8项与药物审查“时间”有关; 4项与管理有关(补充资料2)。其余96项标准被分解/总结为七类, 共47项标准(图1, 表2)。在47项标准中: 11项(23%)与“技能”有关, 9项(19%)与“环境”有关, 7项(15%)与“资格”有关, 6项(13%)与“过程”有关, 5项(11%)与“品质和行为”有关, 3项(6%)与“经验”有关。第二轮排序导致3项标准未达成共识被拒绝, 其中2项与“过程”有关, 1项与“环境”有关。最后, 达成共识的44个标准进入德尔菲阶段。

第二阶段: 德尔菲

第一轮由59名(37%)GPCPs完成, 第二轮由86名(54%)GPCPs完成。第二轮会议达成了共识, 专家小组提出的44项标准全部被接受(表2)。

“技能”是最大的类别, 有11个标准。这些研究集中在但不限于, 在进行三级药物审查时采取以患者为中心的整体观点, 以及在开处方和处方精简时, 展示出管理复杂患

者和平衡伤害风险和获益的能力。还强调了指示和非药物干预、以及解释相关条件下的检测结果的能力和良好的时间管理。

“环境”是第二大类别(n=8)。这些标准主要集中在两个领域, 即来自药师和更广泛的多学科团队对所有GPCPs的同行支持和的指导。其次, 实践中的支持文化“允许进行全面的药物审查”, 包括实践中重复预约的可行性和在“最适合患者”的环境中进行审查的能力, 例如患者家中。

“资格”类别(n=7)表明, 执行三级药物审查的GPCPs应是有资格的独立处方者, 具有最新的知识, 是合格的处方者。参与者一致认为, GPCPs应具有相关的研究生资格, 并接受适当的额外培训, 如咨询、沟通和相关临床检查技能培训、自杀预防培训和行为技能培训。

“品质和行为”标准(n=6)侧重于GPCPs展示自我意识、自我激励和独立工作的能力, 但意识到自己的局限性, 可适当寻求帮助。展示良好的团队合作和利用个别多学科团队成员的优势和知识也被认为是重要的。

“知识”标准 (n=5) 强调了认可GPCPs在更广泛的全科医疗和医疗保健团队中的作用, 以及在不同的全科医疗结构和系统中工作能力的重要性。了解当地/国家处方、指南和资源, 以支持临床实践。然而, 以“过程” (n=4) 为导向的标准侧重于质量改进, 通过自我反省和执行检查并保持良好的记录, 可促进GPCPs服务和个人发展。最后, “经验”标准 (n=3) 集中于药师为提供有效和高效的服务所应具备的相关经验, 例如GPCPs在临床评估和检查、运营诊所和管理病例量方面具有相关经验。

讨论

关键发现

这项研究确定并验证了44项在全科医疗中进行多药治疗和慢性病药物审查的实践标准。专家小组确定的44个标准都达成了共识, 并被德尔菲参与者接受, 他们是经验丰富的GPCPs, 有望提供这些药物审查。

这些标准涵盖七个主要类别: 技能、环境、资格、品质和行为、知识、过程和经验, 并侧重于良好的沟通和以患者为中心, 具有管理复杂患者的能力、领导力和团队合作能力以及独立工作的能力。还确定了新的标准, 特别是全科医疗中复杂的多药治疗和慢性病药物审查。

优点

据作者所知, 这是第一项确定和验证实践标准的研究, 从而使全科医疗中的多药治疗和慢性病药物审查标准化。NGT建议小组最多有七名参与者^[41]。NGT的六名参与者目标样本足够小, 可以进行近距离的面对面讨论, 但也足够大, 可以包括广泛的专业知识。专家组 (NGT) 生成的所有标准都被GPCPs (德尔菲) 接受, 这增加了本研究的有效性。参与者的口统计数据与最近的苏格兰全科医生劳动力调查^[14]相当, 但更高比例 (83%~90%) 的受访者是开处方者, 这可能是由于近年来进一步鼓励独立处方者资格, 以及要求更有经验的药师参与。另一个优势是, 这项研究是在具有类似管理结构、处方和临床指南的单一地区卫生委员会药学院

队内进行的。

局限性

德尔菲的应答率为37% (n=59) (第1轮) 和54% (n=86) (第2轮) 可能被认为较低, 但可与先前的研究相比较^[34,41]。这项研究是在新冠肺炎疫情期间进行的, 该大流行影响了参与。与第一轮 (69%) 相比, 第二轮 (32%) 药师报告的当前经营诊所的比例较低, 这是因为在疫情最严重的时候, 经常取消常规诊所, 而第二轮是在此期间进行的。另一个潜在的局限性是, 这项研究没有包括非药理学利益相关者, 即全科医生、执业护士、政策制定者, 但未来的研究应该考虑包括这些关键利益相关者。NGT采用了有目的的抽样, 结果形成了一个全女性小组, 德尔菲采用了方便抽样。这些因素可能引入了潜在的偏见, 然而, NGT参与者在全科诊所的工作时长中位数为13年, 提供定期诊疗, 他们的大多数标准都被全科执业临床药师接受。

说明

对政策和实践有诸多影响。在我们的研究中产生的标准与FIP、美国临床药学院、加拿大和澳大利亚以及英国和加拿大当地研究发布的标准相似, 这些研究为从事初级保健工作的药师制定的标准侧重于与药物相关需求相关的患者护理^[20-23,38]。他们列举了以患者为中心、有效沟通、跨学科合作、专业精神和最新知识^[21-24,38]。

然而, 本研究所确定的一些标准与上述不同, 这可能是由于本研究专注于确定在全科医疗中进行多药治疗和慢性病药物审查的特定实践标准。标准的“资格”和“知识”类别要求进行药物审查的药师必须是合格的开具处方者, 并完成特定的临床检查、评估和技能课程以及自杀预防培训。独立的处方资格允许药师在审查时更改患者的药物, 从而确保及时和无缝的护理。尽管这些技能与英国的医疗相关, 但在其他医疗系统中有可能并不适用。技能部分还确定了其他沟通标准, 包括: 使用激励技巧、简短的干预措施, 以及理解有时没有改变是合适的, “播下种子”, 为未来的改变做准备可能同样重要。

苏格兰政府在药学监护方面的卓越政策与北美和澳大拉西亚的类似政策密切一致^[1–4]。这些政策侧重于利用药师的专业知识，使他们能够完全融入多学科团队，以优化处方质量，并帮助患者及其健康提供最佳治疗结局^[1–4]。对高级药师队伍的需求是明确的，有必要将制定的标准纳入药师顾问课程，以帮助成功实施综合多学科工作，实现地方、国家和国际愿景^[1–4,49–51]。

北美和英国的研究表明，有几个因素影响药师在多学科团队中承担新职责和角色的能力^[52–57]。这在一定程度上是由于缺乏明确的角色，在同行、管理和支持结构方面的差距阻碍了最佳的多学科整合，以及一些医疗同事对药师的培训和能力感到焦虑^[6,57]。然而，最近的证据表明，适当使用胜任力框架可以提高药师的绩效^[58]。因此，GPCPs标准的制定可以通过确保提供一致性和连贯性，为进一步最大化药师诊所的绩效和有效性提供所需的第一步。

进一步研究

需要进一步开展工作，吸引从初级保健提供者、政策制定者、教育机构到全科医疗多学科团队成员等关键利益相关方参与进来，以确保全科医疗标准的一致性和维护。此外，我们需要通过评估和提供必要的环境和专业条件，为这些标准和其他标准建立最佳的实施程序，以证明这些标准，并与国家批准的高级药师实践能力框架建立联系^[29,32]。此外，还需要进行研究来探索如何标准化这些审查所需的时间资源，因为在这方面没有达成共识。最后，政策制定者和专业机构可以利用它来确定和考虑适用于专家实践领域的核心标准和专家标准。

结论

本研究确定了全科医疗中多药治疗和慢性病药物审查的实践标准。确定的标准涵盖七类：技能、环境、资格、品质和行为、知识、过程和经验。同样，与英国和国际上药师的其他标准一样，这些标准专注于良好的沟通和以患者为中心，具有管理复杂患者的能力、领导力、团队合作以及独立

工作的能力。还确定了一些新的标准，特别针对全科医疗中的多药治疗和慢性病药物审查。

GPCPs标准的制定可能有助于最大限度地提高药学服务的性能和效率，并确保所提供服务的的一致性和连贯性。还需进一步的研究，让关键利益相关者参与进来，以确保标准在全科医疗中的一致性与维护。

翻译：王景浩、刘燕燕（暨南大学附属第一医院）

审译：张明伟（湖北省第三人民医院）

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01387-7>.

Acknowledgements We would like thank all the primary care pharmacists who participated in this study.

Funding No funding was received for conducting this research.

Conflicts of interest All authors declare that they have no conflicts of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

参考文献

1. Canadian Pharmacists Association. Blueprint for pharmacy: designing the future together 2008. https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/pharmacy-in-canada/blueprint/Blueprint%20Implementation%20Plan_FINAL%20-%20March%202010.pdf. Accessed 3 Mar 2021.

2. American College of Clinical Pharmacy. A vision of pharmacy's future roles, responsibilities, and manpower needs in the United States. *Pharmacotherapy*. 2000;20:991–1020.
3. Jorgenson D, Penm J, MacKinnon N. Future vision for the pharmacy profession. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150:355–8.
4. Pharmaceutical Society of Australia Ltd. Pharmacists in 2023: for patients, for our profession, for Australia health system 2019. <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2019/02/Pharmacists-In-2023-digital.pdf>. Accessed 5 May 2020.
5. Tan E, Stewart K, Elliott R. Pharmacist services provided in general practice clinics: a systematic review and meta-analysis. *Res Soc Adm Pharm*. 2014;10:608–22.
6. Nelson P, Bradley F, Martindale A, et al. Skill-mix change in general practice: a qualitative comparison of three 'new' non-medical roles in English primary care. *Br J Gen Pract*. 2019;69:489–98.
7. Baird B. Is general practice in crisis? Big election questions. The Kings Fund 2017. <https://www.kingsfund.org.uk/publications/articles/big-election-questions-gp-crisis>. Accessed 8 July 2021.
8. Maskrey M, Johnson C, Cormack J, et al. Releasing GP capacity with pharmacy prescribing support and new ways of working: a prospective observational cohort study. *B J Gen Pract*. 2018;68:735–42.
9. Doran N, Fox F, Rodham K, et al. Lost to the NHS: a mixed methods study of why GPs leave practice early in England. *Br J Gen Pract*. 2016;66:128–35.
10. Lachish S, Svirko E, Goldacre MJ, et al. Factors associated with less than-full-time working in medical practice: results of surveys of five cohorts of UK doctors, 10 years after graduation. *Hum Resour Health*. 2016;14:62.
11. Norman R, Hall JP. The desire and capability of Australian general practitioners to change their working hours. *Med J Aust*. 2014;200:399–402.
12. Lowrie R, Lloyd S, Mcconnachie A, et al. A cluster randomised controlled trial of a pharmacist-led collaborative intervention to improve statin prescribing and attainment of cholesterol targets in primary care. *PLoS ONE*. 2014;9:e113370.
13. Johnson C, Thomson A. Prescribing support pharmacists support appropriate benzodiazepine and Z-drug reduction 2008/2009—experiences from North Glasgow. *Clin Pharm*. 2010;3(Suppl):S5–6.
14. Stewart D, MacLure K, Newham R, et al. A cross-section survey of pharmacy workforce in general practice in Scotland. *Fam Pract*. 2019;37:206–12.
15. Hunt V, Anderson D, Lowrie R, et al. A non-randomised controlled pilot study of clinical pharmacist collaborative intervention for community dwelling patients with COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28:38.
16. Mackie CA, Lawson DH, Campbell A, et al. A randomised controlled trial of medication review in patients receiving polypharmacy in a general practice setting. *Pharm J*. 1999;263:R7.
17. Scottish Government. Primary care investment: three-year funding to support front-line community care. 2015. <https://www.wired.gov.net/wg/news.nsf/articles/Primary+care+investment+25062015171200>. Accessed 9 July 2021.
18. NHS England. More than 400 pharmacists to be recruited to GP surgeries by next year. 2015. <https://www.england.nhs.uk/2015/11/pharmacists-recruited/>. Accessed 1 May 2021.
19. The Scottish Government. The 2018 general medical services contract in Scotland. Edinburgh. 2017. <https://www.bma.org.uk/what-we-do/committees/general-practitioners-committee/scottish-general-practitioners-committee>. Accessed 1 May 2021.
20. International Pharmaceutical Federation. Pharmacy education taskforce. A global competency framework 2012. https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf. Accessed 1 May 2021.
21. Pharmaceutical Society of Australia. National competency standards framework for pharmacists in Australia 2016. <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/06/National-Competency-Standards-Framework-for-Pharmacists-in-Australia-2016-PDF-2mb.pdf>. Accessed 7 July 2021.
22. Pharmaceutical Society of Australia. Professional practice standards. 2017. <https://my.psa.org.au/s/article/Professional-Practice-Standards>. Accessed 7 July 2021.
23. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities. Professional competencies for Canadian pharmacists at entry to practice 2014. <https://napra.ca/pharmacists/professional-competencies-canadian-pharmacists-entry-practice-2014>. Accessed 20 July 2021.
24. General Pharmaceutical Council. Standards for pharmacy professionals 2017. https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/standards_for_pharmacy_professionals_may_2017_0.pdf. Accessed 10 July 2021.
25. Royal Pharmaceutical Society. A competency framework for all prescribers 2016. <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Professional%20standards/Prescribing%20competency%20framework/prescribing-competency-framework.pdf?ver=2019-02-13-163215-030>. Accessed 10 July 2021.
26. Royal Pharmaceutical Society. The RPS Advanced Pharmacy framework (APF) 2013. <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Frameworks/RPS%20Advanced%20Pharmacy%20Framework.pdf>. Accessed 1 May 2021.
27. Pharmaceutical Society of Northern Ireland. THE CODE Professional standards of conduct, ethics and performance for pharmacists in Northern Ireland 2016. <https://www.psni.org.uk/wp-content/uploads/2012/09/22504-PSNI-Code-of-Practice-Book-final.pdf>. Accessed 1 May 2021.
28. Centre for Pharmacy Post Graduate Education. Developing clinical pharmacists in general practice. The national learning pathway 2016. https://www.cppe.ac.uk/wizard/files/developing_career/cppe%20hec%20general%20practice%20pharmacists%20learning%20pathway%203rd%20edition.pdf. Accessed 1 May 2021.
29. National Education for Scotland. General practice clinical pharmacist competency & capability framework—a user's manual 2016. https://nesvleprdstore.blob.core.windows.net/nesndpvlec/msprdblob/43cfd66-9ea5-46df-b806-11886ecdb1ef_2016-09-02%20Competency%20framework%20for%20pharmacists%20final.pdf?sv=2018-03-28&sr=b&sig=0ZRYeUq7Z613cic%2BGKYrFII08%2BO4n48Z94VxL2GRzFE%3D&st=2022-02-11T22%3A13%3A06Z&se=2022-02-11T23%3A18%3A06Z&sp=r. Accessed 1 May 2021. NES turas portal access required.
30. Forsyth P, Warren A, Thomson C, et al. A competency framework for clinical pharmacists and heart failure. *Int J Pharm Pract*. 2018;27:424–35.
31. Carrington C, Weir J, Smith P. The development of a competency framework for pharmacists providing cancer services. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:168–78.
32. Murphy L, Chang F, Dattani S, et al. A pharmacist framework for implementation of the Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain. *Can Pharm J (Ott)*. 2019;152:35–44.
33. Raymond C, Wazny L, Sood A. Standards of clinical practice for renal pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66:369–74.
34. Boullata J, Holcombe B, Gervasio J, et al. Standardized competencies for parenteral nutrition order review and parenteral nutrition preparation, including compounding. *The ASPEN Model. Nutr Clin Pract*. 2016;31:548–55.
35. Mackler E, Segal E, Muluneh B, et al. 2018 Haematology/Oncology Pharmacist Association best practice for management of oral

- oncolytic therapy: pharmacy practice standard. *J Oncol Pract.* 2019;15:e346–55.
36. Rollins C, Durfee S, Holcombe B, et al. Standards of practice for nutrition support pharmacists American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) task force for revision of nutrition support pharmacist standards: 2008. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:189–94.
 37. Tucker A, Ybarra J, Bingham A, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) standards of practice for nutrition support pharmacists. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:139–46.
 38. Kennie-Kaulbach N, Farrell B, Ward N, et al. Pharmacist provision of primary health care: a modified Delphi validation of pharmacists' competencies. *BMC Fam Pract.* 2012;13:1–9.
 39. Junger S, Payne SA, Brine J, et al. Guidance on Conducting and REporting DELphi Studies (CREDES) in palliative care: recommendations based on a methodological systematic review. *J Palliat Med.* 2017;31:684–706.
 40. Palinkas L, Horwitz S, Green C, et al. Purposeful sampling for qualitative data collection and analysis in mixed method implementation research. *Adm Policy Ment Health.* 2015;42:533–44.
 41. McMillan S, King M, Tully M. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:655–626.
 42. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Br Med J.* 1995;311:376–80.
 43. Perry J, Linsley S. The use of nominal group technique as an evaluative tool in the teaching and summative assessment of the inter-personal skills of student mental health nurses. *Nurse Educ Today.* 2006;26:346–53.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation Briefs No. 7. Gaining consensus among stakeholders through the nominal group technique. <https://www.cdc.gov/healthyyouth/evaluation/pdf/brief7.pdf>. Accessed 9 July 2021.
 45. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, et al. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systemic review. *PLoS ONE.* 2011;6:e20476.
 46. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:401–9.
 47. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval.* 2007;12:1–8.
 48. Foth T, Efstathiou N, Vanderspank-Wright B, et al. The use of Delphi and Nominal Group Technique in nursing education: a review. *Int J Nurs Stud.* 2016;60:112–20.
 49. Neville L, Swift J. Measuring the impact of the advanced practitioner role: a practical approach. *J Nurs Manag.* 2012;20:382–9.
 50. Bates I, Bader L, Galbraith K. A global survey on trends in advanced practice and specialisation in the pharmacy workforce. *Int J Pharm Pract.* 2020;28:173–81.
 51. Lawler J, MacIaine K, Leary A. Workforce experience of the implementation of an advanced clinical practice framework in England: a mixed methods evaluation. *Hum Resour Health.* 2020;18:96.
 52. Rosenthal M, Austin Z, Tsuyuki RT. Are pharmacists the ultimate barrier to pharmacy practice change? *CPI.* 2010;143:37–42.
 53. Fisher J, Kinnear M, Reid F, et al. What supports hospital pharmacist prescribing in Scotland?—a mixed methods, exploratory sequential study. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14:488–97.
 54. Zhou M, Desborough J, Parkinson A, et al. Barriers to pharmacist prescribing: a scoping review comparing the UK, New Zealand, Canadian and Australian experiences. *Int J Pharm Pract.* 2019;27:479–89.
 55. Rosenthal MM, Austin Z, Farrell J, et al. Overcoming our nature and nurture. *CPI.* 2017;150:5–7.
 56. Maddox C, Halsall D, Hall J, et al. Factors influencing nurse and pharmacist willingness to take or not take responsibility for non-medical prescribing. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12:41–55.
 57. Rokib T. Pharmacist led care in General Practice (PLAGE) Study. Pharmacy Research UK. <https://pharmacyresearchuk.org/wp-content/uploads/2017/01/Pharmacist-led-care-in-General-Practice.pdf>. Accessed 8 Mar 2021.
 58. Udoh A, Bruno-Tomé A, Ketut Ernawati D, et al. The effectiveness and impact on performance of pharmacy-related competency development frameworks: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17:1697–718.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



峰-谷两点法预测万古霉素AUC的临床验证

Liming Wang³ · Xiaolan Lin² · Ling Wang¹ · Hong Ye¹ · Yuxing Lin¹ · Junshan Ruan¹ · Songqing Shi³

Received: 5 June 2022 / Accepted: 13 August 2022 / Published online: 22 September 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

摘要

背景: 指南建议将药时曲线下面积/最低抑菌浓度 (AUC/MIC) 作为万古霉素治疗药物监测 (TDM) 的靶目标。与传统方法相比, 采用峰-谷两点法计算万古霉素AUC更为简便, 但是该方法的可行性以及AUC/MIC的靶值尚未在中国患者中验证。

目的: 分别将谷浓度和AUC (通过峰-谷两点法计算) 作为万古霉素TDM靶目标, 对比两种方法在中国老年患者 (年龄>60岁) 中的临床疗效。

方法: 根据TDM方法将患者分为实验组和对照组。对照组以谷浓度 (目标范围15~20 mg/L) 作为TDM靶目标; 实验组采用斯坦福大学研发的峰-谷两点法计算万古霉素AUC (目标AUC/MIC \geq 400) 作为靶目标。通过临床症状、实验室检验指标、细菌学检查评估两组的临床疗效及肾功能。

结果: 共389例患者满足纳入标准, 基于排除标准其中189例被排除, 最终共纳入200例患者, 其中实验组80例, 对照组120例。两组分别以AUC和谷浓度作为万古霉素TDM监测靶目标。患者平均年龄69.8 \pm 7.1岁。主要检出的革兰氏阳性菌为金黄色葡萄球菌 (34%)。两组均未出现万古霉素相关肾毒性。实验组对万古霉素治疗有良好反应的患者占比为90% (72/80), 显著高于对照组73.3% (88/120), $P=0.0039$ 。

结论: 通过峰-谷两点法可计算得到万古霉素的AUC, 将AUC/MIC \geq 400作为中国老年患者万古霉素TDM的靶值可兼顾有效性和安全性。

关键词: 药时曲线下面积 · 中国人 · 中国老年患者 · 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 · 最低抑菌浓度 · 药代动力学 · 治疗药物监测 · 万古霉素

Liming Wang and Xiaolan Lin have contributed equally to this work and should be considered co-first authors.

✉ Junshan Ruan
ruanjunshan@163.com

✉ Songqing Shi
summertwzyyx@163.com

¹ Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, No. 134 Dongjie Road, Fuzhou 350001, Fujian, China

² Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian, China

³ Department of Intensive Medicine, Fujian Provincial Hospital, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, No. 134 Dongjie Road, Fuzhou 350001, Fujian, China

有意义的观点

- 最新版指南建议将AUC/MIC比值作为万古霉素的PK/PD靶值。
- 峰-谷两点法可以更快地确定万古霉素的AUC，且能获得与传统AUC法相似的有效结果。

引言

万古霉素是糖肽类抗生素，通过靶向肽聚糖杀死细菌^[1]，被广泛应用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）引起的感染，常作为最后一道防线。万古霉素作为浓度依赖性抗菌药物，其抗菌活性与血药浓度或药时曲线下面积（area under the time-curve, AUC）密切相关^[2,3]。万古霉素治疗窗较窄，给药应个体化。万古霉素浓度过低时，可能导致不能有效杀灭病原菌，甚至诱导细菌产生耐药性^[4]；万古霉素浓度过高时，则可能导致患者出现耳毒性、肾毒性等严重不良反应^[5]。

根据流行病学调查，老年患者感染MRSA的风险增加，其发生率是年轻患者的五倍^[6]。由于老年患者肾功能减退、表观分布容积增大等特点，老年患者万古霉素临床给药方案难度增加^[7]。目前可以通过治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）调整万古霉素的剂量，以确保临床用药的有效性和安全性。

目前，临床将万古霉素稳态谷浓度作为TDM靶目标以调整其用药剂量^[8]。但是，这种方法耗时较长，需要五个半衰期（40~50小时）才能达到目标谷浓度，无法较快地调整剂量从而影响预后^[9]。研究表明，与稳态谷浓度相比，将AUC/MIC（最低抑菌浓度） ≥ 400 作为TDM靶值更能准确判断治疗效果^[10,11]。获取AUC一般通过多个采样点计算（吸收阶段至少2~3个采样点，峰值浓度附近至少3个采样点，消除阶段至少3~5个采样点）^[12]。斯坦福大学研发了一种仅使用峰、谷浓度预测万古霉素AUC的方法（两点法）^[10]。

一项在欧洲人群中进行的随机对照研究评估了万古霉素治疗的临床疗效和药代动力学结果的关系。该试验对比了兩

点法和谷浓度法，并确定了万古霉素AUC/MIC和临床治愈率之间的关系^[13]。目前尚缺乏中国患者的相关研究。尤其是在老年患者中，仍需研究评估这两种方法在临床的有效性和安全性。在2019年12月，我院开始试点万古霉素TDM两点法。这项研究比较了万古霉素TDM的两点法和谷浓度法的临床疗效。

目的

分别将谷浓度和通过峰-谷两点法计算得到的AUC作为万古霉素TDM靶目标，对比两种方法在中国老年患者（年龄 >60 岁）中的临床疗效。

伦理审查

本研究经福建省立医院机构审查委员会批准（批准文号K2022-03-087，批准日期2022年3月1日）。

方法

研究对象

该研究是一项回顾性队列研究，评估了2020年1月至2021年4月在福建省立医院接受万古霉素治疗的患者。根据万古霉素TDM方法，将患者分为实验组（两点法）或对照组（谷浓度法）。

对照组为万古霉素血药谷浓度为15~20 mg/L的患者，实验组为万古霉素AUC/MIC ≥ 400 的患者。将近似峰浓度、近似谷浓度输入斯坦福大学公式计算AUC。近似峰浓度、近似谷浓度分别是在第二次给药后半小时和第三次给药前半小时的万古霉素血药浓度。本研究的纳入标准：（1）患者年龄超过60岁；（2）患者因确诊或疑似MRSA、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus, MRCNS）、肠球菌和其他耐药阳性细菌感染而接受万古霉素的治疗；（3）患者血培养结果为万古霉素敏感；（4）患者接受万古霉素治疗 ≥ 3 天，万古霉素血药浓度达到稳态；（5）对照组万古霉素血药谷浓度为15~20 mg/L，实验组AUC/MIC ≥ 400 。本研究的排除标准：（1）患者数据不完

整；(2) 患者接受血液透析或血液超滤等肾脏替代治疗；
(3) 患者肾功能不稳，即48小时内血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 从基线水平突然增加 ≥ 0.5 mg/dL或SCr百分比升高 $\geq 50\%$ ；
(4) 患者在研究期间中断或停止万古霉素治疗。

万古霉素给药方案

注射用盐酸万古霉素 (Eli Lilly and Company, USA) 0.5 g 或1 g溶解于100 mL或250 mL生理盐水 (0.9%NS) 或5%葡萄糖溶液 (D5W)，每12 h或8 h给药一次，静脉滴注时间持续1 h。

数据收集

从病历中收集以下数据：年龄、性别、万古霉素血药浓度、病原微生物学检查、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶 (glutamyl transpeptidase, GTT)、总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板、中性粒细胞、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、SrCr、C-反应蛋白 (c-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和体温。记录患者感染类型及并发症。

实验组的AUC计算

将万古霉素峰浓度和谷浓度以及达到这些浓度所需时间代入以下公式，计算万古霉素AUC。

公式1：利用万古霉素血药的近似峰、谷浓度计算万古霉素消除速率常数 (k_e) 和半衰期 ($t_{1/2}$)。

$$k_e = \frac{\ln \frac{C_1}{C_2}}{t_2 - t_1}, t_{1/2} = 0.693/k_e$$

k_e ，消除速率常数； $t_{1/2}$ ，消除半衰期； C_1 ，万古霉素近似峰浓度； C_2 ，万古霉素近似谷浓度； t_1 ，从开始注射万古霉素到抽血测量 C_1 的时间； t_2 ，从开始注射万古霉素到抽血测量 C_2 的时间。

公式2：校正近似峰、谷浓度，以获得真实的峰、谷浓度。

$$C_{max} = \frac{C_1}{e^{-k \Delta t}}, C_{min} = C_{max} \times e^{-k_e \times (t_{au} - t)}$$

C_{min} ，最低或谷浓度； C_{max} ，最高或峰浓度； t_{au} ，给药间隔； Δt ，时间间隔。

公式3：计算输注过程中的AUC (AUC_{inf})、消除过程中的AUC (AUC_{elim}) 和 AUC_{0-24} 。

$$AUC_{inf} = t \times \frac{(C_{max} + C_{min})}{2}$$

$$AUC_{elim} = \frac{(C_{max} + C_{min})}{k_e}$$

$$AUC_{0-24} = (AUC_{inf} + AUC_{elim}) \times \frac{24}{t_{au}}$$

AUC，血药浓度-时间曲线下面积； AUC_{0-24} ，24小时血药浓度-时间曲线下面积。

万古霉素的治疗效果评估

根据医生对患者临床症状、实验室检查值和细菌学应答的记录评估万古霉素的疗效^[14]。实验室指标包括白细胞、中性粒细胞计数、CRP和PCT。万古霉素治疗反应良好是指：病原菌被彻底杀灭、临床症状好转、实验室检查结果改善；万古霉素治疗反应不佳是指：细菌培养持续阳性或临床症状无改善或实验室检查结果无改善。

样本量计算

根据万古霉素临床疗效计算样本量。基于万古霉素两点法TDM组相对于对照组的60%应答率具有更好的临床应答，预先计算样本量为120名受试者 (每组60名受试者)^[13]。先验效能分析考虑患者失访率20%、显著性水平5%、效能80%。

统计学分析

采用Microsoft EXCEL软件进行数据录入，SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 (standard deviation, SD) 表示。符合正态分布的数据采用进行两独立样本t检验。

表1. 患者的人口统计学和临床特征

项目	实验组 (n=80)	对照组 (n=120)	P值
年龄, 岁	71.5±7.8	68.6±7.3	0.43
男/女, 例	64/16	80/40	0.053
革兰氏阳性菌			
金黄色葡萄球菌, 例 (%)	24 (30)	44 (36.7)	0.33
头状葡萄球菌, 例 (%)	8 (10)	8 (6.7)	0.39
表皮葡萄球菌, 例 (%)	8 (10)	16 (13.3)	0.48
粪肠球菌, 例 (%)	8 (10)	8 (6.7)	0.39
实验室检验			
丙氨酸氨基转移酶 (单位/L)	58.35±13.73	89.40±42.94	0.45
天冬氨酸转氨酶 (单位/L)	52.85±8.92	78.03±35.44	0.56
碱性磷酸酶 (单位/L)	130.02±12.01	162.44±21.47	0.42
谷氨酰转肽酶 (单位/L)	110.50±19.85	134.9±26.83	0.23
总蛋白 (g/L)	60.50±2.22	62.07±1.794	0.28
白蛋白 (g/L)	31.65±1.24	33.6±1.16	0.16
球蛋白 (g/L)	28.85±1.79	30.90±1.50	0.21
总胆红素 (umol/L)	24.18±5.26	16.44±2.02	0.29
白细胞计数 (10 ⁹ /L)	17.87±6.73	10.84±1.18	0.32
血红蛋白 (g/L)	79.35±3.30	91.16±3.26	0.46
血小板 (10 ⁹ /L)	186.40±15.55	243.67±26.21	0.24
中性粒细胞 (10 ⁹ /L)	5.75±2.37	6.03±2.94	0.27
C-反应蛋白 (mg/L)	86.34±13.65	91.95±20.45	0.19
降钙素原 (ng/mL)	2.73±1.67	2.48±1.04	0.26
体温 (°C)	38.69±1.12	38.27±0.92	0.26
治疗类型			
经验性, 例 (%)	32 (40)	44 (36.7)	0.66
目标性, 例 (%)	48 (60)	76 (63.3)	–
感染类型			
肺, 例 (%)	25 (31.3)	32 (26.7)	0.48
皮肤和软组织, 例 (%)	21 (26.3)	26 (21.7)	0.45
骨关节, 例 (%)	5 (26.3)	16 (13.3)	0.11
发热性中性粒细胞减少症, 例 (%)	6 (7.5)	10 (8.3)	0.83
腹部、盆腔、胸腔内, 例 (%)	7 (8.8)	12 (10.0)	0.77
菌血症, 例 (%)	5 (6.3)	8 (6.7)	0.91
中枢神经系统, 例 (%)	2 (2.5)	5 (4.2)	0.70
心内膜炎、心血管植入物, 例 (%)	3 (3.8)	4 (3.3)	1.00
其他	6 (7.5)	7 (5.8)	0.64
万古霉素浓度			
近似谷浓度 (mg/L)	18.14±7.43	17.06±1.45	0.13
近似峰浓度 (mg/L)	33.21±11.13	–	–
并发症			
心脑血管疾病, 例 (%)	49	71	0.77
糖尿病, 例 (%)	18	22	0.47
慢性阻塞性肺病, 例 (%)	16	18	0.36
肿瘤, 例 (%)	4	8	0.77

表2. 患者肾功能

项目	实验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血尿素氮 (mmol/L)	6.09±1.05	6.02±1.06 ^a	6.12±0.94 ^b	5.92±1.25 ^a
血清肌酐 (mg/dL)	1.24±0.13	1.31±0.15 ^a	1.22±0.18 ^b	1.19±0.22 ^a

a: 同一组在万古霉素治疗前后的比较, $P>0.05$; b: 两组治疗前的比较, $P>0.05$

非正态分布数据采用秩和检验。分类变量数据的比较采用卡方检验。当 $P<0.05$ 时被认为差异有统计学意义。

结果

患者人口统计学和临床特征

共有389例患者符合纳入标准, 其中189例符合排除标准。在最终纳入研究的200例患者中, 实验组的80例患者以两点AUC作为TDM靶目标; 对照组的120例患者以谷浓度作为TDM靶目标。患者平均年龄 69.8 ± 7.1 岁, 男性144例(72%)。在万古霉素治疗前, 两组患者人口统计学及临床特征的差异无统计学意义($P>0.05$)。最常见的革兰氏阳性菌为金黄色葡萄球菌($n=68$, 34%), 主要的感染类型为肺部感染(28.5%)和皮肤软组织感染(23.5%)。实验组中万古霉素的平均近似谷浓度和峰浓度分别为18.14 mg/L和33.21 mg/L,

表4. 实验组与对照组的临床疗效比较

分类	实验组	对照组	P值	RR (95%CI)
	(n=80, %)	(n=120, %)		
反应良好, (%)	72 (90)	88 (73.3)	0.0039	1.23
反应不佳, (%)	8 (10)	32 (26.7)		[1.08, 1.40]

a: 同一组在万古霉素治疗前后的比较, $P>0.05$; b: 两组治疗前的比较, $P>0.05$

对照组平均近似谷浓度为17.06 mg/L。具体见表1。

万古霉素对肾功能的影响

万古霉素治疗前后的SrCr和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)均在医院检测的正常范围(SrCr 2.1~7.1 mmol/L, BUN 40~135 μ mol/L)。同组内、实验组与对照组之间在万古霉素治疗前后的差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组均未观察到万古霉素相关的肾毒性或耳毒性(详见表2)。

万古霉素的治疗效果

万古霉素治疗后, 实验组和对照组临床症状改善比率分别为100% (80/80)和93.3% (112/120); 实验组检验指标和细菌学检验改善的患者占比均高于对照组(表3), 但上述差异均无统计学意义($P>0.05$)。实验组对万古霉素治疗有良好反应的患者占比(90%, 72/80)显著高于对照组(73.3%,

表3. 实验组和对照组万古霉素治疗效果

项目	实验组 (n=80)	对照组 (n=120)	P值
临床疗效			
临床症状改善, 例 (%)	80 (100)	112 (93.3)	0.061
体温下降, 例 (%)	76 (95)	108 (90)	0.202
实验室检查值正常的病例			
WBC ($10^9/L$), 例 (%)	73 (91.3)	104 (86.7)	0.320
中性粒细胞, 例 (%)	72 (90)	96 (80)	0.059
CRP (mg/L), 例 (%)	79 (99)	112 (93.3)	0.089
PCT (ng/mL), 例 (%)	76 (95)	108 (90)	0.202
细菌学检验			
培养阴性, 例 (%)	76 (95)	112 (93.3)	0.584

WBC, 白细胞计数; CRP, C-反应蛋白; PCT, 降钙素原

88/120), 差异具有统计学意义 ($P=0.0039$), 详见表4。

讨论

万古霉素被广泛用于治疗MRSA导致的感染^[15,16], 但因该药具有治疗窗窄、个体差异大、肾毒性和耳毒性等特点, 故建议在用药过程中进行TDM^[17,18]。但选择谷浓度15~20 mg/L还是AUC/MIC ≥ 400 作为监测肾毒性的靶值一直存在争议。肾毒性是指SCr增加0.5 mg/dL或比基线增加50%或急性肾损伤1期 (SCr增加 ≥ 0.3 mg/dL或基线SCr的1.5倍)^[2,8,19]。在本研究中, 基于谷浓度的TDM给药方案未出现SrCr增加 ≥ 0.5 mg/L的情况, 说明谷浓度范围在15~20 mg/L时, 出现肾毒性的可能性很低, 在AUC/MIC ≥ 400 的患者中也同样如此。然而, 目前尚不明确更高的谷浓度或AUC/MIC靶值是否会对肾功能产生影响, 亟需更多的研究验证不同范围时该药的肾毒性风险。

考虑到临床实践的可行性, 常以万古霉素谷浓度 (15~20 mg/L) 替代AUC/MIC作为TDM靶目标^[9], 但可能会导致不必要的较高浓度, 从而增加肾毒性的发生风险^[2,8]。最新的指南建议将AUC/MIC作为万古霉素PK/PD靶目标^[19]。

优化和建立万古霉素TDM是一项重要的药学服务, 目前已经提出了不同的方法来获得万古霉素AUC值。本研究采用峰-谷两点法计算万古霉素的AUC, 该方法使用简单, 在纳入该研究的患者中, AUC/MIC ≥ 400 与治疗的有效性和安全性有关。与基于谷浓度的TDM方法相比, 以AUC/MIC作为TDM靶目标时更多患者达到了良好反应。

在基于价值的医疗环境中, 成本支出至关重要。尽管本研究未对其经济性进行研究, 但与传统的AUC测定方法 (六点法) 相比, 两点AUC法采样点更少。与基于谷浓度的TDM相比, AUC/MIC法不需要在万古霉素达到稳态浓度后采样监测, 操作更简便、省时。

本研究有以下局限性: (1) 采用两种TDM方法对万古霉素的临床疗效进行了回顾性研究, 需要随机对照试验以证实本结论; (2) 仅收集并评估了肾毒性和耳毒性 (两者均与万古霉素血药浓度密切相关) 的安全性数据; (3) 研究对象的数量和性别分布存在显著差异; (4) 两点法仅在中国老年

患者中进行了评估。尽管本研究表明临床医生可以考虑采用两点法指导和监测万古霉素用药, 但该方法仍需在老年组的大样本研究中进行验证。

结论

在临床实践中, 通过峰浓度和谷浓度两点法计算得到万古霉素AUC切实可行。在中国老年患者的治疗中, 将AUC/MIC ≥ 400 作为TDM靶目标具有有效性和安全性。

翻译: 李琴, 顾雨芹, 于红 (上海市第一人民医院)

审译: 宋红萍, 关鑫磊 (武汉市第四医院)

Acknowledgements None.

Funding This study was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province, China (Grant No. 2020J011094).

Conflicts of interest Authors declare no conflicts of interest.

参考文献

1. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci.* 2020;29(3):654–69.
2. Oda K, Jono H, Nosaka K, et al. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4): 106109.
3. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, et al. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):401–7.
4. Kabbara WK, El-Khoury G, Chamas NR. Prospective evaluation of vancomycin therapeutic usage and trough levels monitoring. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(11):978–84.
5. Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, et al. Vancomycin area under the curve and acute kidney injury: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1881–7.
6. Suchánková H, Lečbychová K, Strojil J, et al. Individualized dosing of vancomycin in geriatric patients. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2020;69(4):172–80.
7. Barber KE, Bell AM, Stover KR, et al. Intravenous vancomycin dosing in the elderly: a focus on clinical issues and practical application. *Drugs Aging.* 2016;33(12):845–54.
8. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, et al. A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01293-e1317.
9. Lee BV, Fong G, Bolaris M, et al. Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC and Bayesian AUC dosing for vancomycin. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1346.e1-1346.e7.

10. Meng L, Wong T, Huang S, et al. Conversion from vancomycin trough concentration-guided dosing to area under the curve-guided dosing using two sample measurements in adults: implementation at an Academic Medical Center. *Pharmacotherapy*. 2019;39(4):433–42.
11. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, et al. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9.
12. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, et al. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):401–7.
13. Al-Sulaiti FK, Nader AM, Saad MO, et al. Clinical and pharmacokinetic outcomes of peak-trough-based versus trough-based vancomycin therapeutic drug monitoring approaches: a pragmatic randomized controlled trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(5):639–52.
14. Shah DN, Bhatt NS, Welch JK, et al. Defining acute renal dysfunction as a criterion for the severity of *Clostridium difficile* infection in patients with community-onset vs hospital-onset infection. *J Hosp Infect*. 2013;83(4):294–9.
15. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb Drug Resist*. 2018;24(5):590–606.
16. Lodise TP, Drusano G. Vancomycin area under the curve-guided dosing and monitoring for adult and pediatric patients with suspected or documented serious methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infections: putting the safety of our patients first. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1497–501.
17. Cusumano JA, Klinker KP, Huttner A, et al. Towards precision medicine: Therapeutic drug monitoring-guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(14):1104–12.
18. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(1):82–98.
19. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1361–4.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.



在二级和急诊监护环境中对老年衰弱患者实施药物优化： 一项基于随机对照试验和非随机研究的系统评价

Dima Saeed¹ · Gillian Carter² · Carole Parsons¹

Received: 9 July 2021 / Accepted: 9 November 2021 / Published online: 20 November 2021
© The Author(s) 2021

摘要

背景：衰弱是一种生理系统面对应激源时储备和抵抗力下降的老年综合征。通常认为与多重用药、不适宜处方和不良临床结局有关。**目的：**筛选和评价在二级或急诊环境中对65岁及以上衰弱老年患者进行药物优化干预措施的随机对照试验（RCT）和非随机研究。**方法：**在7个电子数据库和3个临床试验注册网站中进行文献检索，检索时间从建库时间到2021年10月。所有类型的干预研究均被纳入。由两名研究者独立筛选文献、提取文献数据，采用偏移风险评估工具对纳入文献进行质量评估。**结果：**共纳入3项随机对照研究，其中两篇采用处方精简作为干预措施，一篇采用综合老年评估。所有研究结果都报道了通过干预，处方的合理性明显提高。一项研究调查了干预措施对临床结局的影响，包括住院情况、跌倒、骨折、生活质量和死亡率，并报告这些结局没有显著差异，但每月药物费用显著降低。有两篇研究质量被判定为“有一定风险”，还有一篇研究质量被判定为存在“高风险”。**结论：**本系统评价表明药物优化干预措施可改善老年衰弱住院患者的用药合理性。然而，该研究强调了在老年衰弱住院患者中实施药物优化对处方质量和临床结局指标的影响尚缺乏高质量证据。因此需要高质量的研究来进一步验证。

关键词：衰弱 · 老年衰弱 · 药物优化 · 用药审查 · 二级监护 · 系统评价

对实践的影响

- 药物优化是安全、可行且有效的干预措施，可改善老年衰弱住院患者处方用药的合理性。
- 应使用经过验证的工具对住院的老年患者进行衰弱筛

查，以便根据患者的发病情况、监护目标和预期寿命采取有效的干预措施。

- 应定期对老年衰弱患者进行用药审查，以评估药物是否能带来持续的净收益或净损害。

背景

衰弱是一种综合征，其特征是多个生理系统累积性衰退以及身体面对内部和外部应激源的储备和抵抗力下降，即任何微小的应激或轻微的疾病都可能引发健康状况的急剧变化^[1-3]。

✉ Carole Parsons
c.parsons@qub.ac.uk

¹ School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast, UK

² School of Nursing and Midwifery, Queen's University Belfast, Belfast, UK

衰弱表型 (Frailty phenotype, FP) 和衰弱指数 (Frailty index, FI) 是两种主要的衰弱模型^[3-5]。FP根据握力、行动迟缓、体力活动少、自觉疲惫和不明原因体重减轻五项标准中的三项或更多来确定衰弱程度^[6]。FI将衰弱定义为与年龄相关的累积性健康缺陷, 包括生理、心理和社交功能的缺陷^[7]。在全世界年龄 ≥ 50 岁的人口中有四分之一患有衰弱^[8]。衰弱与跌倒、住院治疗和死亡等不良临床结局有关^[1,2,9,10]。

多重用药 (同时使用多种药物) 和潜在不适当处方 (potentially inappropriate prescribing, PIP) 在衰弱的老年患者中普遍存在, 与健壮的老年人相比, 他们更可能遭遇更严重、更频繁的与药物相关的不良结局^[10-14]。PIP包括“用药过度”(在无适应证的情况下使用药物)、“用药不当”(使用不正确的药物、剂量或给药途径)^[15,16]和“用药不足”(遗漏临床上适用于预防疾病的潜在获益药物)^[17-20]。还提及开具潜在不适当用药 (potentially inappropriate medications, PIM), 定义为疗效不确定并可能导致严重药物不良反应、过高发病率和死亡率的药物^[15,21,22]。

急诊入院为审查和优化衰弱老年人的用药提供了宝贵的机会, 并可根据个人的病情、监护目标和预期寿命减少PIM^[11]。药物优化是“一种以人为本的安全有效用药方法, 以确保人们从药物中获得可能的最佳结局”^[23]。定期对衰弱患者进行用药审查可以评估药物是否带来持续的净收益或净损害^[11,24,25]。用药审查的定义是通过患者的药物治疗进行系统性和结构性评估, 找出与药物相关的问题, 然后更改处方从而优化药物使用^[26,27]。对衰弱群体有针对性地处方精简是优化用药的一项重要内容。处方精简被定义为处理和停止不适当用药的过程。它包括停药、减少用药剂量和频率^[28-32]。最近的一项系统评价表明, 在所有类型的医疗环境中, 对老年衰弱患者处方精简可显著减少处方药物和PIM的数量^[33]。然而, 在住院衰弱的老年患者中, 几乎没有研究检查药物优化干预在二级和急性监护环境中的影响。

目的

本系统评价旨在识别并评估在二级或急诊监护环境中, 对65岁及以上衰弱患者实施药物优化干预的研究, 并识别此

类研究与药物优化相关的药物和患者有关的结局指标。

方法

本系统评价按照PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020指南^[34] (补充材料1) 进行。本研究方案已在国际系统评价前瞻性注册中心 (PROSPERO) 注册 (注册号: CRD42019156623)^[35]。本研究进一步分析和讨论之前提出的初步研究结果^[36]。

文献检索

我们进行了全面的文献检索, 确定了符合条件的研究以及正在进行或已完成的临床试验, 研究内容均以英语发表, 检索时间从建库起至2021年10月13日。共检索了7个电子数据库和3个临床试验注册网站: Medline、Scopus、Embase、Web of Science、International Pharmaceutical Abstracts、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature Plus (CINAHL Plus)、Cochrane Library、Cochrane Central Register of Controlled Trials、ClinicalTrials.gov、International Clinical Trials Registry Platform and Research Registry。根据检索的数据库, 使用的检索词包括关键词、医学主题词表 (medical subject headings, MeSH) 和EMTREE词表 (Elsevier生命科学词库)。在贝尔法斯特女王大学学科图书管理员的协助下, 对检索词进行了开发和完善 (检索策略详见补充材料2)。此外, 我们还对符合条件的研究的参考文献目录进行了人工检索以查找数据库检索过程中可能遗漏的其他合适文章。

研究选择和纳入标准

旨在优化老年衰弱住院患者 (年龄 ≥ 65 岁) 用药的各类干预研究均可纳入本研究。本研究的纳入标准以患者、干预、对照、结局 (population, intervention, comparator, outcome, PICO) 框架为指导^[37], 如表1所示。

被诊断为衰弱前期的患者不符合纳入条件。衰弱前期是

表1. 纳入标准

患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 65岁及以上二级或急诊监护环境的老年衰弱患者 ● 使用任何现有的衰弱评估工具诊断为衰弱
干预	<ul style="list-style-type: none"> ● 干预措施与“药物优化”、“药物管理”、“药学监护”、“用药审查”或“处方精简”相关 ● 由任何医疗保健专业人员，包括老年病医生、药师、护士或多学科团队提供的干预措施
对照	<ul style="list-style-type: none"> ● 衰弱的老年患者（年龄≥65岁）接受： <ul style="list-style-type: none"> a. 日常监护（患者在日常实践中通常接受的监护）或 b. 没有接受监护（没有干预措施）
结局	<ul style="list-style-type: none"> ● 药物的任何变化（剂量、频率、剂型、停药或开始用药的次数） ● 处方的合理性 ● 药物不良反应 ● 死亡 ● 生活质量 ● 跌倒或反复跌倒 ● 骨折 ● 残疾 ● 药物费用和/或医疗保健使用费用（即再入院和住院时间）
研究设计	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有类型的随机对照试验（RCT） ● 非随机研究（NRS）

衰弱前的一种早期可逆风险状态^[38]，可通过FP模型确定，即存在五项表型标准中的一项或两项^[6]。此外，多部分干预研究也被排除，因为无法确定报告的结局是由干预措施的哪一部分造成的。

研究选择

删除重复文章后，由研究人员（DS）对文章标题和摘要进行初步评估；不符合纳入标准的研究被排除在外。两名研究人员（DS和CP）独立查看所有可能符合条件的文章全文，以确定其是否符合纳入标准。两位研究人员讨论了他们的结果，如果无法就纳入或排除某项研究达成共识，则咨询第三位研究人员（GC）。我们制作了PRISMA 2020流程图以展示筛选过程以及纳入和排除研究的原因^[34]。

数据提取

数据提取由两位研究人员（DS和CP）以Cochrane数据收集表为模板独立完成^[39]。如果出现差异，则咨询第三位研究者（GC）。如果数据缺失，则与研究作者取得联系。

质量评估

两位研究人员（DS和CP）使用Cochrane协作的RCT偏倚风险（ROB 2.0）工具独立评估了每项研究的偏倚风险^[40]。如有分歧，则以协商一致的方式解决，必要时还会征求第三位研究者（GC）的意见。

结果

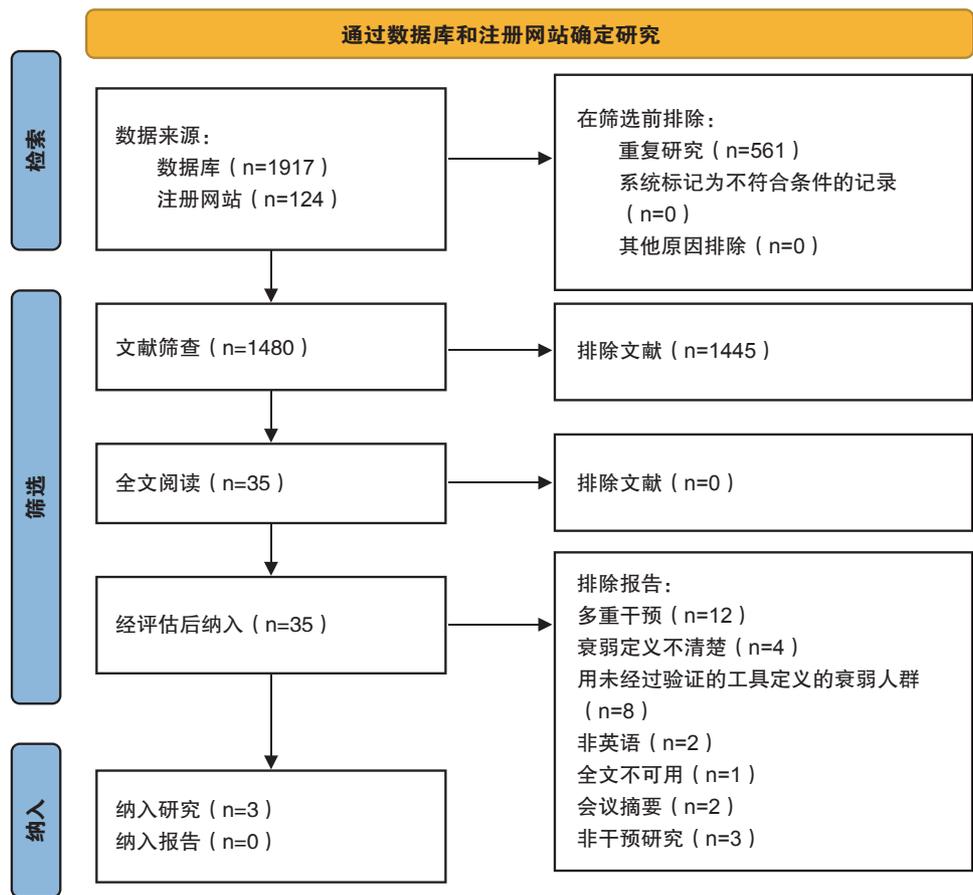
文献筛选

共检索到2041篇文章。去除重复文献后，根据标题和摘要筛选出1480篇文章；评估了35篇文章的全文以确定其是否符合要求。其中3篇RCT被认为符合纳入条件^[41-43]。对纳入研究的参考文献进行人工检索后未发现其他研究。图1总结了研究的筛选过程和排除原因，补充材料3提供了完整的排除研究清单和排除原因。

纳入研究特征

表2总结了纳入研究的特征。由于纳入研究的异质性，无法进行荟萃分析，进行了叙述性总结。

图1. 系统评价和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA 2020) 流程图



研究人群

三项纳入的研究共招募了1133例住院患者（平均样本量为378例，范围为130~845例）。Curtin等人明确以生命末期的衰弱患者为研究对象，并使用了“惊讶”问题，即临床医生表示“如果患者在未来一年内死亡，他或她也不会感到惊讶”^[44]，以此来表示患者的一年预期寿命^[43]。

干预特点

纳入研究的干预措施由多学科团队 (n=2)^[41,42]或医生 (n=1)^[43]实施。两项研究的处方简化干预使用了特定的明确工具；其中一项^[42]使用了老年人处方筛选工具 (Screening Tool of Older Person's Prescriptions, STOPP) 标准^[20]，另一项^[43]使用了STOPPFrail标准^[45]。第三项研究根据已发布的指南和退伍军人事务 (Veterans Affairs, VA) 医院标准，即通过综合用药审查来评估次优处方的各个方面 (过度使用、滥用和

使用不足)，并结合使用了隐性和显性PIM筛查工具^[41]，包括用药适当性指数 (Medication Appropriateness Index, MAI)^[46]、Beers标准^[47]和用药不足评估工具^[48]进行处方的评估和管理。

干预效果：结局指标

所有纳入的研究都报告了处方合理性方面显著改善^[41-43]。所纳入的研究采用了不同的结局指标衡量处方合理性，包括处方药物数量 (n=1)^[43]和PIM停药率 (n=1)^[42]。第三项研究报告了几项结局指标，涵盖了次优处方的各个方面，包括不必要药物的数量、MAI评分、根据Beers标准开具的PIM数量以及漏开药物的疾病数量^[41] (表1)。有两项研究报告了特定药物类别处方的变化情况；其中一项报告了抗精神病药物处方的变化情况，发现相对于对照组患者，干预组患者停用抗精神病药物的频率更高，但差异没有统计学意义^[43]。第二

表2. 纳入在二级和急诊监护环境中对老年衰弱患者实施药物优化影响研究的特征 (发表于2004~2020年)

研究 (国家)	样本量 (受试者年龄)	衰弱评估	干预提供者 (随访期)	干预措施描述	结局测量及发现
Schmader等人, 2004 (美国) ^[41]	834例 (≥75岁)	1. 衰弱患者符合下列两项或以上标准的: a. 不能进行一项或多项基本的日常生活活动 b. 在过去三个月内中风 c. 有跌倒病史 d. 行走困难 e. 营养不良 f. 痴呆 g. 抑郁 h. 在过去三个月内有一次或多多次非计划入院 i. 长期卧床 j. 失禁	核心团队包括一名老年病专家、社会工作者、护士和药师 (12个月)	干预组: 根据公布的指南和VA标准对住院老人进行评估和管理 对照组: 常规监护	1. 次优处方; 不必要使用药物的数量、不合理的处方和药物使用不足 a. 与对照组相比, 干预组不必要使用药物的减少数量从基线到出院期间显著增加; 变化差异为-0.5, 95% CI (-0.7至-0.4) ($P<0.0001$) b. 与对照组相比, 干预组MAI评分从基线到出院期间显著改善; 变化差异为-5.4, 95% CI (-6.5至-4.3) ($P<0.0001$) c. 与对照组相比, 干预组PIM数量 (如Beers标准所示) 减少从基线到出院期间显著增加; 变化差异为-0.1, 95% CI (0.2至-0.01) ($P=0.03$) d. 与对照组相比, 干预组在基线到出院期间遗漏药物的情况显著改善; 变化差异为-0.3, 95% CI (-0.5至-0.1) ($P<0.0001$)
Dalleur等人, 2014 (比利时) ^[42]	158例 (≥75岁)	1. ISAR评分≥2/6 (以下每一项得一分) a. 在日常生活活动中需要帮助 b. 这种需求的增加与目前的疾病有关 c. 记忆问题 d. 视力明显改变 e. 过去6个月的有住院史 f. 每天在家使用三种或三种以上的药物	IGCT由护士、老年病专家、营养师、职业治疗师、物理治疗师、言语治疗师和心理学家组成 (12个月)	干预组: 除了标准的老年医学建议外, IGCT向病房医生提出STOPP建议 对照组: 标准监护, 包括IGCT老年病专家的常规用药审查, 采用隐性方法 (即不使用明确工具)。	2. 药物不良反应 a. 干预组各类型药物不良反应发生率均高于对照组; RR=1.85, 95% CI (1.40-2.45) ($P=0.0001$) b. 干预组与对照组的严重药物不良反应无显著差异; RR=1.03, 95% CI (0.55-1.95) ($P=0.93$) 1. 入院至出院期间停用 (或纠正剂量相关或持续期间相关 PIM) PIM的比例 (根据出院证) a. 干预组PIM停药率 (39.7%) 显著高于对照组 (19.3%); OR=2.75, 95% CI (1.22-6.24) ($P=0.013$) b. 干预组至少有一项药物治疗改善的患者比例明显高于对照组 (25.7% vs 13.9%) ($P=0.034$)

表2. (接上表)

研究 (国家)	样本量 (受试者年龄)	衰弱评估	干预提供者 (随访期)	干预措施描述	结局测量及发现
Curtin等人, 2020 (爱尔兰) ^[43]	130例 (≥75岁)	1. 严重衰弱 a. CFS评分为7分或以上 b. 预期寿命不到一年	医生 (3个月)	干预组: 常规药学监护辅 以个体化的STOPP/Frail 指导的处方精简计划 对照组: 常规药学监护	<p>结局测量及发现</p> <p>1. 长期处方药数量从基线到随访3个月后的平均变化情况</p> <p>a. 与对照组相比, 干预组3个月后长期处方药的数量显著减少, MD=2.25±0.54; 95% CI (1.18-3.32) ($P<0.001$)</p> <p>2. 住院情况</p> <p>a. 干预组和对照组的急诊就诊次数无明显差异; RR=0.60 95% CI (0.15-2.41) ($P=0.72$)</p> <p>b. 两组之间非计划入院人数无明显差异; RR=1.80, 95% CI (0.64-5.08) ($P=0.27$)</p> <p>3. 干预组和对照组的跌倒次数无明显差异; RR=0.90, 95% CI (0.48-1.69) ($P=0.75$)</p> <p>4. 干预组和对照组的非椎体骨折数量无明显差异; RR=0.23, 95% CI (0.03-1.95) ($P=0.18$)</p> <p>5. 受试者生活质量改变</p> <p>a. 根据ICECAP-O, 干预组和对照组参与者的生活质量无明显差异; MD=-0.09, 95% CI (0.04-0.21) ($P=0.17$)</p> <p>b. 根据QUALIDEM, 干预组和对照组参与者的生活质量无明显差异; MD=0.37, 95% CI (-2.03-1.19) ($P=0.60$)</p> <p>6. 干预组和对照组的死亡率无明显差异; RR=0.67, 95% CI (0.35-1.27) ($P=0.22$)</p> <p>7. 处方精简有助于节省药品费用; 与对照组相比, 干预组在3个月随访时每月药费的平均变化明显较高; MD=\$61.74±\$26.60, 95% CI (8.95-114.53) ($P=0.02$)</p>

CFS, 临床衰弱程度量表; CI, 置信区间; ISAR, 风险老年人识别; IGCP, 老年病住院咨询小组; MAI, 用药适当性指数; OR, 比值比; PIM, 潜在不适当用药; QUALIDEM, 痴呆症生活质量量表; RR, 相对风险比; STOPP, 老年人处方筛选工具; VA, 退伍军人事务

项研究报告了苯二氮卓类药物、抗血小板药物、阿片类药物、β-受体阻滞剂、三环类抗抑郁药和神经抑制剂等最常停用药物类别的PIM停药率，发现干预组的停药率高于对照组。然而，仅报告了苯二氮卓类药物的P值（ $P=0.0063$ ）^[42]。

Schmader等人调查了用药审查和优化对药物不良反应（adverse drug reactions, ADR）的影响，结果发现干预组所有ADR（一般和严重ADR）的数量明显高于对照组。然而，干预组和对照组在严重ADR发生风险方面差异没有统计学意义。

Curtin等人概述了处方精简对老年衰弱患者出院后健康相关结局指标的影响，包括生活质量（quality of life, QoL）、死亡率、跌倒和骨折、计划外医疗复查和住院情况（非入院的急诊就诊、计划外入院）。干预组和对照组差异没有统计学意义（表2）。不过，作者认为这项研究可能不足以说明结局指标的差异^[43]。

Curtin等人^[43]调查了处方简化对药物成本的影响，得出处方简化有助于节省药物成本；在3个月的随访中，干预组每月节省的平均药物成本显著高于对照组。

质量评估

使用ROB 2.0对方合理性相关结局指标的偏倚风险进行

了评估；结果见图2。在纳入的研究中，有两项被判定为“有一定风险”^[41,43]，一项被判定为“高风险”^[42]。一项研究因为随机化过程缺少分配隐藏而被判定为“有一定风险”^[42]。所纳入的研究均未报告足够的分析细节，因此无法估算析效效果（意向性分析）；所有三项研究在“偏离既定干预措施的偏倚”方面均被判定为“有一定风险”。Curtin等人（2020年）在ClinicalTrials.gov上进行了注册；数据按照计划书进行分析，该研究在“选择性报告结果”方面被判定为“低风险”^[43]。另外两项研究被认为在该领域“有一定风险”^[41,42]。

讨论

主要发现

本研究强调了在药物优化对二级和急诊监护环境中老年衰弱住院患者疗效的影响方面缺乏证据；本研究也仅纳入了三项研究。这与之前的研究结果一致，之前的研究结果提示缺乏旨在改善老年人使用多重用药的干预研究^[49,50]。由于老年衰弱患者起病急、预期寿命相对较短、在完成纳入和数据收集之前就已出院、出院后难以进行随访以及缺乏参与兴趣等原因，在急诊环境中纳入患者往往具有挑战性^[51]。

图2. 偏倚风险总结：回顾随机对照试验中作者对每个条目的偏倚风险判断。
 (+) 低风险偏倚；(-) 高风险偏倚；
 (?) 有一定风险

	随机化过程偏倚	偏离既定干预措施偏倚	研究数据缺失偏倚	结局测量偏倚	选择性报告偏倚	总体偏倚
Schmader等人, 2004	+	?	+	+	?	?
Dalleur等人, 2014	?	?	+	+	?	-
Curtin等人, 2020	+	?	+	+	+	?



尽管人们已认识到对老年人进行衰弱筛查和评估的重要性^[52-55]，但在本研究的摘要筛选和全文筛选阶段，仍有许多文章因未使用经过验证的衰弱诊断工具而被排除在外。目前有多种有效、简单、快速的评估工具可用于急诊监护环境的衰弱诊断^[56-60]，包括临床衰弱量表^[61]、PRISMA 7^[62]和埃德蒙顿衰弱量表^[63]。然而，由于对衰弱的定义缺乏共识，以及衰弱评估工具之间缺乏一致性，这些工具的广泛应用受到了阻碍^[52,64]。

我们的系统评价评估了药物优化对老年衰弱患者处方的影响，研究发现药物优化通过减少PIM的数量来改善处方开具情况。之前的一项Cochrane系统评价报告称，在所有类型的医疗环境中，为改善老年人处方的合理性而采取的干预措施（尽管并非专门针对衰弱老年人）对方合理性的影响有所改善^[50]。最近的一项RCT系统评价和荟萃分析发现，针对居住在养老院或护理院的老年人，不同类型的药物优化干预措施均可以显著改善用药合理性，具体表现为PIM数量和MAI分数的减少^[65]。

纳入的两项研究报道了处方精简降低了老年衰弱患者使用的常规药物和PIM的数量^[42,43]，其中一项报告称，处方精简并未对住院率或死亡率产生不利影响^[43]。这与最近一项关于在所有类型的医疗环境中为老年衰弱人群进行处方精简的系统评价所报告的结果类似，该研究证明了处方精简在减少处方药物数量和PIM数量方面的可行性、安全性、耐受性和有效性^[33]。这些研究结果也与其他几项系统评价的结果一致，这些研究报告了在初级和二级医疗机构以及社区居住的老年人中处方精简的影响^[66-68]。

Schmader等人研究了药品优化干预措施对PIP各方面的影响，包括处方不足^[41]，另外两项研究的重点是减少处方药的数量，而不涉及用药不足^[42,43]。这与Cochrane关于在任何医疗环境中改善老年人多药合用的干预措施的研究结果一致，该研究强调，尽管在老年人中普遍存在用药不足的情况^[17,19,20,69]，且用药不足与发病率、致残率、医疗利用率、成本和死亡率的增加这些负面健康结局有关^[18]，但目前缺乏用药不足的研究证据^[50]。

我们的研究还评估了药物优化干预对临床结局指标的

影响，包括跌倒、骨折、住院情况、生活质量和死亡率。Curtin等人的研究对这些结局指标进行评估，结果显示任何结局指标均无显著差异，但该研究并不足以评估任何一项临床结局指标^[43]。以往在不同临床环境下进行的回顾性研究评估了不同类型的药物优化干预措施对老年患者的影响，但证据有限，无法就其对临床结局指标的影响得出有力结论；同样，大多数研究也不足以发现显著差异^[50,65,66,70-73]。这一差距可以通过专门设计评估临床结局指标的、有充分证据支持的研究来弥补。最近，一项关于药师干预老年人的系统评价发现，在35项纳入的研究中，有3项RCT研究足以体现临床结局指标的差异。这些RCT研究发现，药师对老年人进行干预与减少出院后的患者到医院就诊次数之间存在重要联系^[74]。

为了满足老年患者，尤其是衰弱患者的需求，满足他们保持独立和健康的生活方式，医疗保健系统面临着越来越大的经济压力^[75,76]。因此，需要成本-效益数据来提升成功实施药物优化服务的机会，并确保资源的有效利用。本研究的一项纳入研究探讨了处方精简对用药成本的影响，结果表明用药成本显著降低^[43]。这与之前在不同医疗环境（包括疗养院、中级和急诊监护环境）进行的系统评价和干预性研究的结果一致，这些研究发现，对老年人进行用药审查和处方精简可节省大量成本并降低用药费用^[33,77-86]。然而，药物优化的成本-效益仍不明确，许多研究都强调有关这些干预措施的经济影响的证据不足^[87-89]。

优势与不足

这是第一篇专门研究药物优化对住院老年衰弱患者处方和临床结局影响的系统评价。已有多篇系统评价研究了药物优化干预措施对不同医疗环境中老年患者的PIM和临床结局的影响。然而，所纳入的研究并未明确针对衰弱患者使用有效的衰弱评估工具^[33,50,65,66,70,90,91]。本系统评价的另一个优势是采用了严格的方法学；对大型数据库和试验注册网站进行了全面检索，以保证纳入所有类型的研究和正在进行的研究，并由两名研究者独立筛选所有检索到的研究。不过，在解释本系统评价的结果时必须承认存在一些局限性。仅纳

入以英语发表的研究可能会导致语言偏差。由于干预类型和结局测量存在明显的异质性，因此无法进行荟萃分析，而且由于纳入的研究数量有限，无法按干预类型对疗效做出可靠的结论。此外，由于纳入的研究数量少、质量低，因此应谨慎对待所提交的叙述性研究；还有，没有一项纳入研究的偏倚被判定为“低风险”，一项研究的偏倚被判定为“高风险”。

未来研究方向

药物优化是一种安全、可行且有效的方法，可改善急诊监护环境中处方的合理性。我们需要开展高质量的研究以概述对住院老年衰弱患者进行药物优化的成本-效益和影响。此外，还应实施有助于识别医院中的衰弱患者并将这些患者纳入临床试验的策略。

结论

这篇系统评价强调，药物优化对老年衰弱住院患者处方质量和临床结局影响的证据很少且质量不高，这限制了我们的可靠结论的能力。研究表明，药物优化措施可以改善老年衰弱住院患者处方的合理性。然而，尽管这些干预措施对衰弱患者临床结局的影响尚不明确，但在急诊环境中实施这些干预措施似乎是安全可行的。

翻译：苏娜、刘颖（四川大学华西医院）

审译：梁淑红（郑州大学第一附属医院）

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01354-8>.

Acknowledgements The authors would like to thank the Queen's University Belfast subject librarian, Angela Thompson, for her invaluable contribution in developing the search strategy.

Funding The authors received no specific funding for this work.

Data availability Data derived from sources in the public domain. All data were obtained from published papers.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest that are relevant to the content of this article.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

参考文献

1. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. 2010;11(5):547–63.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;56(3):M146–57.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rickett MO, Rockwood K. Frailty in older people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
4. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433–41.
5. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med*. 2015;13(1):6–8.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57.
7. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722–7.
8. O'Caioimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 2021;50(1):96–104.
9. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, et al. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(5):356–64.
10. Bennett A, Gnjjidic D, Gillett M, et al. Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study. *Drugs Aging*. 2014;31(3):225–32.
11. Hilmer SN, Gnjjidic D. Prescribing for frail older people. *Aust Prescr*. 2017;40(5):174–8.
12. Moulis F, Moulis G, Balardy L, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):259–61.
13. Herr M, Sirven N, Grondin H, et al. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.

14. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-Year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):624–8.
15. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5).
16. Curtin D, Gallagher PF, Denis O, et al. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10(6):259–61.
17. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–8.
18. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):463–75.
19. Lombardi F, Paoletti L, Carrieri B, et al. Underprescription of medications in older adults: causes, consequences and solutions—a narrative review. *Eur Geriatr Med.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00471-x>.
20. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72–83.
21. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):437–52.
22. Tosato M, Landi F, Martone AM, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing.* 2014;43(6):767–73.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/resources/medicines-optimisation-the-safe-and-effective-use-of-medicines-to-enable-the-best-possible-outcomes-pdf-51041805253>. Accessed on 24.04.2021
24. Hilmer SN, Gnjjidic D, Le Couteur DG. Thinking through the medication list—appropriate prescribing and deprescribing in robust and frail older patients. *Aust Fam Phys.* 2012;41(12):924–8.
25. Récoché I, Lebaudy C, Cool C, et al. Potentially inappropriate prescribing in a population of frail elderly people. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):113–9.
26. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *CDSR.* 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008986.pub3>.
27. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1199–208.
28. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827–34.
29. McGrath K, Hajjar ER, Kumar C, et al. Deprescribing: a simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract.* 2017;66(7):436–45.
30. Bembem NM. Deprescribing: an application to medication management in older adults. *Pharmacotherapy.* 2016;36(7):774–80.
31. Dowden A. Deprescribing: reducing inappropriate polypharmacy. *Prescriber.* 2017;28(2):45–9.
32. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, et al. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1254–68.
33. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):258.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;10(1):1–15.
35. Saeed D, Gillian C, Parsons C. Interventions to improve medicines optimisation in frail older patients in secondary and acute care settings: protocol. PROSPERO 2019 CRD42019156623. https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42019156623. Accessed 25 January 2021.
36. Saeed D, Carter G, Parsons C. A systematic review of interventions to improve medicines optimisation in frail older patients in secondary and acute care settings. *Int J Pharm Pract.* 2021;29(SUPPL. 1):i22–3.
37. Thomas J, Kneale D, McKenzie JE, et al. Chapter 2: determining the scope of the review and the questions it will address. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Accessed 22.04.2021
38. Sezgin D, Liew A, O'Donovan MR, et al. Pre-frailty as a multi-dimensional construct: a systematic review of definitions in the scientific literature. *Geriatr Nurs (Minneapolis).* 2020;41(2):139–46.
39. Cochrane Developmental, Psychosocial and learning problems data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs. Cochrane 2021. Available from <https://dplp.cochrane.org/data-extraction-forms>. Accessed 22.04.2021
40. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1–8.
41. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med.* 2004;116(6):394–401.
42. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging.* 2014;31(4):291–8.
43. Curtin D, Jennings E, Daunt R, et al. Deprescribing in older people approaching end of life: a randomized controlled trial using STOPPFrail Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(4):762–9.
44. White N, Kupeli N, Vickerstaff V, et al. How accurate is the “Surprise Question” at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017;15(1)
45. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening tool of older persons prescriptions in frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600–7.
46. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045–51.
47. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531–6.
48. Jeffery S, Ruby CM, Twesky J, et al. Effect of an interdisciplinary team on suboptimal prescribing in a long-term care facility. *Consult Pharm.* 1999; <http://www.epistemonikos.org/documents/32bc2cf9b5cfec703b6f4e04497f5146cf4581ce>
49. Ryan R, Santesso N, Lowe D, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *CDSR.* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007768.pub3>.
50. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *CDSR.* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
51. McMurdo ME, Roberts H, Parker S, et al. Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age Ageing.* 2011;40(6):659–65.

52. van Abellan Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(1):29–37.
53. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–7.
54. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744–7.
55. Woolford SJ, Aggarwal P, Sheikh CJ, et al. Frailty, multimorbidity and polypharmacy. *Medicines*. 2021;49(3):166–72.
56. Hoffmann S, Wiben A, Kruse M, et al. Predictive validity of PRISMA-7 as a screening instrument for frailty in a hospital setting. *BMJ Open*. 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038768>.
57. Perna S, Francis MDA, Bologna C, et al. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr*. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0382-3>.
58. Basic D, Shanley C. Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *J Aging Health*. 2015;27(4):670–85.
59. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical frailty scale in an acute medicine unit: a simple tool that predicts length of stay. *Can Geriatr J*. 2016;19(2):34–9.
60. Church S, Rogers E, Rockwood K, et al. A scoping review of the clinical frailty scale. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):393. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01801-7>.
61. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–95.
62. Hébert R, Durand PJ, Dubuc N, et al. PRISMA: a new model of integrated service delivery for the frail older people in Canada. *Int J Integr Care*. 2003;3(1):1–8.
63. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526–9.
64. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(1):25–38.
65. Almutairi H, Stafford A, Etherton-Beer C, et al. Optimisation of medications used in residential aged care facilities: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):1–19.
66. Thillainadesan J, Gnjdic D, Green S, et al. Impact of deprescribing interventions in older hospitalised patients on prescribing and clinical outcomes: a systematic review of randomised trials. *Drugs Aging*. 2018;35(4):303–19.
67. Thio SL, Nam J, Van Driel ML, et al. Effects of discontinuation of chronic medication in primary care: a systematic review of deprescribing trials. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):e663–72.
68. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):1–13.
69. San-José A, Agustí A, Vidal X, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr*. 2015;15(1):1–9.
70. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, et al. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *CDSR*. 2016;2(2):37–43.
71. Renaudin P, Boyer L, Esteve MA, et al. Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1660–73.
72. Aprahamian I, Biella MM, Aricó Vano, de Almeida G, et al. Polypharmacy but not potential inappropriate prescription was associated with frailty in older adults from a middle-income country outpatient clinic. *J Frailty Aging*. 2018;7(2):108–12.
73. Tecklenborg S, Byrne C, Cahir C, et al. Interventions to reduce adverse drug event-related outcomes in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(2):91–8.
74. Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K, et al. Clinical pharmacy services in older inpatients: an evidence-based review. *Drugs Aging*. 2020;37(3):161–74.
75. Iacobucci G. A service under pressure. *BMJ*. 2017;356:i6691.
76. Robertson R, Wenzel L, Thompson J, et al. Understanding NHS financial pressures: how are they affecting patient care? King's Fund. 2017. Available from https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_summary/Understanding%20NHS%20financial%20pressures%20-%20report%20summary.pdf. Accessed 25.04.2021
77. Roberts MS, Stokes JA, King MA, et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(3):257–65.
78. Saeed D, Miller R, Darcy C, et al. Service evaluation of the medicines optimisation in older people (MOOP) service for frail older patients in the acute care setting. *Int J Pharm Pract*. 2020 (Suppl_1) 4–43
79. Pope G, Wall N, Peters CM, et al. Specialist medication review does not benefit short-term outcomes and net costs in continuing-care patients. *Age Ageing*. 2011;40(3):307–12.
80. Furniss L, Burns A, Craig SKL, et al. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000;176:563–7.
81. Crotty M, Halbert J, Rowett D, et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing*. 2004;33(6):612–7.
82. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, et al. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1658–65.
83. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2012;379(9823):1310–9.
84. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón L, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):599–610.
85. Gallagher J, O'Sullivan D, McCarthy S, et al. Structured pharmacist review of medication in older hospitalised patients: a cost-effectiveness analysis. *Drugs Aging*. 2016;33(4):285–94.
86. Miller R, Darcy CM, Friel ABM, et al. Consultant pharmacist case management of older people in intermediate care: a new innovative model Article. *Eur J Pers Cent Healthc*. 2016;4(1):46–52.
87. Faria R, Barbieri M, Light K, et al. The economics of medicines optimization: policy developments, remaining challenges and research priorities. *Br Med Bull*. 2014;111(1):45–61.
88. Loh ZWR, Cheen MHH, Wee HL. Humanistic and economic outcomes of pharmacist-provided medication review in the community-dwelling elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):621–33.
89. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, et al. Pharmacist-led medication review in community settings: an overview of systematic reviews. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(4):661–85.
90. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013;30(5):285–307.

91. Riordan DO, Walsh KA, Galvin R, et al. The effect of pharmacist-led interventions in optimising prescribing in older adults in primary care: a systematic review. *SAGE Open Med.* 2016; 10.1177%2F2050312116652568

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



欧美儿科超说明书用药的监管面临的挑战和可能的解决方案

儿科超说明书用药监管框架的比较分析

Benedetta Guidi¹ · Andrea Parziale² · Luca Nocco³ · Aniello Maiese⁴ · Raffaele La Russa⁵ · Marco Di Paolo⁴ · Emanuela Turillazzi⁴

Received: 8 March 2021 / Accepted: 24 June 2021 / Published online: 8 September 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：超药品说明书用药在儿科用药中普遍存在。研究发现，至少三分之一的住院儿童和高达90%的重症监护室新生儿存在超说明书处方用药的情况。此外，由于缺乏儿科用药安全性和有效性的数据，有时可能会增加药物不良反应的风险。**目的：**本文旨在（a）总结欧盟和美国现有儿科药物开发和超说明书使用监管框架的主要差异，（b）提出潜在的解决方案以供进一步讨论。**结论：**本文所选研究的辖区有相关政策旨在限制超说明书处方，但实施水平普遍较低，包括在儿科领域内。根据进一步的研究，我们建议采取可能的协调一致的国际合作行动和倡议来填补这一缺陷。特别是，监管机构和儿科学会可以通过加强制药企业开发儿科药物的激励措施、提高儿科医生关于超说明书用药的认识以及增强患者和家属的用药意识来降低超说明书用药的发生。

关键词：伦理和法律影响 · 欧盟 · 超说明书用药 · 非专利药物 · 儿科人群 · 美国

引言

超说明书（off-label, OL）用药是一个全球性的问题，它与向儿童提供最佳安全药物的挑战有关^[1]。儿科人群通常不

能参与金标准的临床试验。例如父母的担忧等都可能限制儿童参与临床试验^[2]。因此，儿童的用药处方通常是基于对成年人临床试验的“外推”使用，这也是欧盟和美国的一项既定政策^[3]。

因此，在缺乏明确批准儿科用药的情况下，儿科医生可能根据不同的药物剂型、用药剂量或给药途径，给儿童开经成人试验和获批的药物^[4]。在许多治疗领域，OL的使用率估计超过50%，可能对儿童无效甚至危险^[5]。2018年的一项系统综述证实，儿科超说明书用药仍然十分普遍^[6]。同样，Hoon等人^[7]报告称，尽管最近为完善儿科用药的证据和药物审批做出了努力，但美国办公室医生为儿童开具全身OL药物的比率仍在增加。此外，OL在新生儿和儿科重症监护室以及肿瘤科的使用似乎比社区医疗更为普遍^[8]。

Benedetta Guidi and Andrea Parziale have contributed equally to this work.

✉ Benedetta Guidi
benedettaguidi@virgilio.it

- 1 Clinical and Translational Science Research Department, University of Pisa, Via Roma 55 1, 56124 Pisa, Italy
- 2 Eurac Research, Bolzano, Italy
- 3 Sant'Anna School of Advanced Studies, Pisa, Italy
- 4 Legal Medicine Section, University of Pisa, Pisa, Italy
- 5 University of Rome La Sapienza, Rome, Italy

欧盟和美国对儿科OL药物的使用采取了不同的监管要求。本文回顾了这些监管机构为推广儿科医药产品和限制向未成年人开具OL处方所做的努力。我们旨在找出监管体系中的主要差距，并提出潜在的解决方案，以供进一步讨论。

欧盟监管框架

欧盟颁布《儿科药品管理条例》（第1901/2006号）旨在“促进儿科医药产品的开发和可及性”，并规定了制药公司的义务和激励措施。在提交药品上市许可（marketing authorization, MA）申请前，制药公司必须与欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）儿科委员会达成“儿科研究计划”（pediatric investigation plan, PIP）协议。如果PIP得到履行，则药品的专利保护期增加6个月。

欧盟法院指出，在欧盟法律中，“没有任何规定禁止医生将药品用于已获得上市许可的适应证以外的其他适应证”^[9]。

然而，法令2001/83第87条禁止OL用药的推广。此外，上市许可持有人（marketing authorization holders, MAH）必须报告OL使用过程中的不良事件（adverse events, AEs）（法令2010/84）。如果（a）制药公司隐瞒了已知的AEs信息（警告缺陷），并且（b）可以“合理预期”OL使用，那么制药公司可能会对OL使用造成的损害承担责任（法令85/374——产品责任法令第6条）。在欧盟，OL产品责任（product liability, PL）诉讼很少见（见表1）。

欧盟各成员国对OL使用的监管

在欧盟，OL处方主要在国家层面进行监管（见表1）。2017年欧盟委员会的一项研究将欧盟成员国分为两大类^[4]：

1. 有监管和报销政策的国家（法国、匈牙利、意大利、立陶宛、荷兰、西班牙和瑞典）；
2. 仅有报销政策的国家（德国、希腊）。

我们的比较研究集中在第1类（见表1）。虽然报销政策可能会间接影响OL使用^[9]，但我们主要研究直接针对OL使用的法规。

法国

继Mediator事件（2010~2011年）之后^[10]，法律No.2011-2012建立了一个独特的OL用药监测系统[临时使用建议（*Recommandations temporaires d'utilisations*, RTUs）]。如果数据显示风险获益比可能有利，法国药品管理局可能会对OL处方的授权药物发布“临时使用建议（Temporary Recommendations For Use, RTUs）”[《公共健康法规》（*Code de Santé Publique*, CSP），条款L.5121-12-1]。RTUs对OL用药提出了建议，如剂量学、治疗时间和目标人群等，还包括一份详细说明MAH报告义务的监测协议。

在RTUs范围之外，如果符合“已获得或验证的医学知识”，则允许开具OL处方^[11]。但医生必须明确告知患者该处方为OL处方（CSP，条款L.5121-12-1，Ⅲ）。如果患者年龄小于18岁，医生必须获得法定代理人的知情同意（informed consent, IC），并考虑未成年人的意愿（CSP，条款R.4127-42）。

最后，医生必须报告AEs（CSP，条款L.5121-25）。尽管未报告严重AEs属于刑事犯罪（CSP，条款R.5421-1）（见表1），但漏报仍是一个重大问题^[12]。

意大利

意大利关于OL处方的立法出台于1998年Di Bella案之后^[13]。第94/1998号法律（Di Bella法）仅允许在以下情况下开具OL处方：

- （a）在个别情况下，由医生直接负责；
- （b）在获得患者的IC之后；
- （c）如果医生认为患者不能使用已批准的相关适应证的药物进行有效治疗；
- （d）基于国际公认的科学出版物，报告了有关该OL处方的使用情况。

第244/2007号法律规定，除非完成的Ⅱ期试验显示出有利的结果，否则医生不能开具OL药物（第2条第348款）。

尽管没有明确要求医生说明其开具的OL处方的管理法规，但医生应该告知患者OL处方的治疗风险和获益^[13]（见表1）。如果患者年龄小于18岁，医生需获得父母的IC（第219/2017号法律），并根据其辨别能力考虑未成年人的意愿。最

表1. 儿科超说明书处方的监管框架比较分析

对制药业的影响	对临床实践的影响
欧盟	
儿科药物开发	临床证明
提交PIP的义务:	没有明确的欧盟立法。参见下面的国家法律
若未履行PIP, 则成人适应证的MA会被驳回。	IC采集
若履行PIP, 则专利保护期延长6个月。如果药物是孤儿药, 则再提供2年的市场独占权。	没有明确的欧盟立法。参见下面的国家法律
OL处方	AER
禁止推广OL处方	没有明确的欧盟立法。参见下面的国家法律
要求报告OL处方使用中的不良事件	实施层面
如果可以“合理预期” OL处方使用有害且具风险则存在潜在PL	参见下面的国家法律
实施层面	
除儿童特有疾病和罕见疾病外, 儿科药物开发有所改善	
OL推广禁令执行较差	
PL诉讼很少	
法国	
儿科药物开发	临床证明
参见上面的欧盟部分	必须有已经验证的医学知识支持OL处方
OL使用	IC采集
OL处方的PL案例诉讼	医生必须向患者披露处方的OL使用状态
RTUs协议详细说明了MAH的报告义务	如果患者年龄小于18岁, 医生应取得父母的IC并考虑未成年人的意愿
RTUs可能包括MAH延长MA的承诺	AER
实施层面	医生必须报告AEs
很少发布RTUs	实施层面
没有延长MA的承诺	尽管有民事医疗事故的例子, 但医生可能无法满足要求 AEs报告不足
意大利	
参见上面的欧盟部分	临床证明
	医生必须根据有利的 II 期试验结果开具OL处方
	IC采集
	没有要求医生披露处方OL状态的法律
	如果患者年龄小于18岁, 医生应取得父母的IC并考虑未成年人的意愿
	AER
	医生必须报告AEs
	实施层面
	儿科OL处方并非都有足够的证据支持 AEs报告不足
美国	
儿科药物开发	临床证明
提交PSP的义务	OL处方的使用必须得到科学支持
专利保护期延长6个月	IC采集
OL使用	没有法律要求向患者披露处方的OL状态
MAH不能推广OL处方的使用	各州的同意年龄各不相同
如果 (a) 制造商提倡使用OL处方, (b) 风险已知, 则对未发出警告负有产品责任	AER
实施层面	AER是自愿的
儿科药物开发有所改善, 但OL处方使用仍然普遍	实施层面
强烈反对OL推广	在特定情况下, 儿科患者面临无明确支撑证据的OL使用 AEs报告不足

后，医生必须报告AEs（2015年4月30日卫生部法令第22条第2款）。然而，不报告AEs不会受到制裁。因此，现在漏报AEs是一个重大问题^[14]。

尽管有针对不合规OL处方的司法诉讼案例的报道^[13]，但这这对儿科开具OL处方似乎影响很小。

美国经验

美国儿科立法主要包括《儿科研究公平法案》（Pediatric Research Equity Act, PREA）和《最佳儿童药物法案》（Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA）。前者要求制药公司的所有新产品向FDA提交儿科研究计划。后者为自愿同意FDA进行儿科研究的公司增加了6个月的额外药品专利权（见表1）。

此类立法显著增加了儿科相关研究，但却对减少儿童OL处方的影响很小^[15]，儿科OL处方仍然很常见。这其中的一个潜在原因是儿科法规侧重于新药的开发。因此，他们没有充分的激励机制将儿科超说明书用药部分补充到说明书中^[15]。另一个潜在的原因是，对儿童进行研究仍然具有挑战性^[15]。

美国法律禁止对OL处方进行推广。特别是，如果制药企业（a）宣传儿科OL处方的使用，（b）隐瞒与此类使用相关的已

知副作用的信息，则可能会因“未发出警告”被追究责任^[16]。

也有针对儿科医生开具证明有害的OL处方的诉讼^[17]。法院明确规定医生：

1. 可以为任何有科学依据的用途开具上市药品，而不论药物使用是否超出说明书写明的适应证；
2. 没有义务告知患者处方的OL状态^[18]；
3. 如果患者是未成年人，则必须获得父母的IC。而美国州未成年人的同意年龄差异很大^[19]。

然而，并非所有的儿科OL处方都有足够的证据支撑^[20]，AEs漏报仍然是现存的一大问题^[21]。

儿科OL用药的挑战和潜在解决方案

本文选定研究的司法管辖区的共同目标是通过（i）促进批准用于儿童的药物开发和（ii）制定合法使用OL药物的要求来限制OL用药。本部分指出了可能会影响各个策略的主要挑战，并提出了潜在的解决方案以供进一步讨论（表2）。

儿科医学立法

目前欧盟和美国的儿科法规未能有效激励儿童特定疾病

表2. 建议举措

制药企业

鼓励开发治疗儿童特有疾病的药物

监管机构在儿童相关研究方面的最佳激励政策和监管机构对平台试验的接受
成立专门的公共研究资金、改进儿科研究基础设施、建立公私合作伙伴关系

激励非专利药物的再利用

由非营利/学术实体牵头制定再利用框架

宣传活动强调（a）商业机会和（b）未能监测和研究儿科OL用药的法律风险

医生

改善获取科学信息的途径

FDA和EMA一致认可的OL用药清单

关于儿科非专利药物超说明书使用的建议和专项公共研究资金

提供特定培训

儿科学会和专家机构为儿科医生开发的学习模块包括：

OL处方的良好临床实践及危害

获取父母的IC并适当考虑孩子的意愿

AEs报告

患者和家长

提高公众意识

监管机构和儿科学会针对患者和家长联合开展宣传活动，介绍OL用药的获益和风险

的药物开发。监管机构可以通过多项措施来解决这一问题，如（a）针对临床试验中招募儿童存在的困难，（b）为开发儿童特定疾病药物的公司提供相应的激励政策。

针对（a）项，监管机构可以向申办者和研究者提供儿科研究的最佳政策。此外，监管机构对研究技术的创新尽可能提供政策帮助。其中特别有希望的是平台试验，它可以直接有效地比较不同治疗组与常用对照组之间的差异^[22]。

在（b）项中，欧盟委员会正在考虑引入新的奖励机制，例如可转让的优先审查凭证^[23]。然而，美国优先审查凭证制度（FD&C法案第529节）的经验表明，单凭这样的措施可能还不足以解决问题。因此，要解决市场失灵，可能需要采取一种自上而下的方法，包括成立专门的公共研究资金^[24]，加强儿科研究基础设施以及建立公私合作伙伴关系。

与此相关的一个市场失灵是儿童非专利药品的OL使用问题。此类药品不再受知识产权所保护，因此，行业对其正在研究^[7]。为鼓励行业将此类OL用途列入说明书而制定的专门的激励措施并未达到预期效果（例如，在欧盟通过《儿科法规》第30条规定的“儿科用途营销授权”计划）。或者，由非营利组织或学术组织牵头的再利用框架，例如欧盟委员会2019年关于患者安全和及时获得药品的专家组提出的再利用框架，可能会有所帮助^[25]。

按照这些思路，欧盟和美国的共同合作将带来双重好处。首先，知识的交流将为EMA和FDA提供大量数据，以制定合理的政策建议。其次，联合示范立法提案将有助于协调全球儿科药物的开发，减轻从事儿科业务的制药公司的药物开发和管理成本。

儿科学会还可以开展相应的宣传活动，鼓励制药公司改善儿科OL用药并申请MA延期。这些举措可以突出：

1. 研究儿科OL用药和申请“儿科”MAs的商业机遇；
2. 因未能监测和通报的与儿科OL用药相关的风险而导致PL风险。

OL监管

事实上，有证据表明，无论采用何种政策模式，不遵守规定的现象在儿科实践中普遍存在。这表明，不遵守规定的

原因是实际原因而不是法律原因，特别是（a）儿科医生缺乏科学信息和专门培训，（b）患者和家长不了解OL用药。

针对（a），首先，FDA和EMA可根据EAP和AAP关于儿科OL用药的政策联合声明，分别发布美国和欧盟公认的OL用药清单^[26]。这些清单可以由特定的儿科专家组管理，接受监管机构和儿科学会共同的科学支持。

其次，根据既定的医疗用途，医生将特别获益于FDA和EMA关于儿童非专利产品超说明书的使用建议^[27]。专门的公共研究资金也有助于提高对非专利产品安全性的认识^[28]。

第三，国际组织和国家儿科学会在教学方面的努力可能会发挥作用。欧盟和各国儿科学会及专家机构可面向儿科医生或教授开发学习模块：

1. OL处方的良好临床实践及危害；
2. 如何在适当考虑子女意愿的情况下获得父母的IC；
3. 如何合适地报告不良事件。

联邦和州级的儿科学会和专家机构可以在美国推广类似的培训计划。这些模块可以在儿科培训项目中实施。

最后，针对（b），监管机构和儿科学会可以联合开展宣传活动，教育公众，特别是儿童和家长，使其了解OL用药的获益和风险。

结论

超说明书用药在儿童尤其是幼儿中非常普遍。从我们的研究可以看出，不同的监管模式对应的执行水平较低，其中造成障碍更多的是实际问题而非法律问题。包括监管机构在内的利益相关者的国际合作可以为OL用药的协调指导提供坚实的基础。协调一致的行动可确保儿童获得安全、有效和优质的药品和处方的权利。仍需进一步的研究来详细说明所提出的解决方案。

翻译：李明（贵州医科大学附属医院）

审译：王卓（海军军医大学第一附属医院/上海长海医院）

Acknowledgements The Authors are grateful to the anonymous reviewers for their helpful remarks.

Funding No specific funding was received.

Conflicts of interest The authors declare that there is no conflict of interest.

参考文献

1. Lenk C. Off-label drug use in paediatrics: a world-wide problem. *Curr Drug Targets*. 2012;13(7):878–84.
2. Russo C, Stout L, House T, Santana VM. Barriers and facilitators of clinical trial enrollment in a network of community-based pediatric oncology clinics. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28023.
3. Schiavone S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Trabace L, Turillazzi E. Personalized medicine in the paediatric population: the balance between pharmacogenetic progress and bioethics. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):253–62.
4. European Commission. Study on off-label use of medicinal products in the European Union.
5. Bruxelles. 2017. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf.
6. Carpenter D, Gonzalez D, Retsch-Bogart G, Sleath B, Wilfond B. Methodological and ethical issues in pediatric medication safety research. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170195.
7. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label medication use in children, more common than we think: a systematic review of the literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):776–83.
8. Hoon D, Taylor MT, Kapadia P, Gerhard T, Strom BL, Horton DB. Trends in off-label drug use in ambulatory settings: 2006–2015. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20190896.
9. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Exp Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703–18.
10. Court of Justice of the EU, 11th June 2015, case T-452/14, Laboratoires CTRS v Commission, EU:T:2015:373, para 79.
11. Einbinder F. Mass torts: dispute resolution in France and the United States: the Vioxx and mediator cases compared. *Wash L Rev*. 2020;29(3):575–647.
12. Laude A, Mathieu B, Tabuteau D. *Droit de la santé*. PUF, 2007, n. 410.
13. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux [Improving adverse drug reaction reporting by general practitioners through clinical research assistants visits]. *Thérapie*. 2017;72(3):351–5.
14. Guidi B, Nocco, L. The debate concerning the off-label prescriptions of drugs: a comparison between Italian and US law. *Op. J*, 2011, 1. Available from: <http://www.opiniojurisincomparatione.org/opinio/article/view/43>.
15. Ferrajolo C, Capuano A, Trifirò G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001–2012. *Exp Opin Drug Saf*. 2014;13(Suppl 1):S9–20.
16. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussièrès JF. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(4):316–28.
17. Ausness RC. There's danger here, chérie: liability for the promotion and marketing of drugs and medical devices for off-label uses. *Brook L Rev*. 2008;73:1253–326.
18. Liability and off-label prescriptions. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(2):43–4.
19. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications. *Virtual Mentor*. 2012;14(7):576–81.
20. McNary A. Consent to treatment of minors. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(3–4):43–5.
21. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of off-label prescribing in the pediatric intensive care unit and prioritizing future research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(3):186–96.
22. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
23. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20(1):572.
24. European Commission, Inception Impact Assessment, https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules_en.
25. Donato Bonifazi: CVBF as EPTRI Coordinator, 06 January 2021, https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules/F1411106_en.
26. Christine Dawson: European Social Insurance Platform: ESIP, 06 January 2021, https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules/F1408716_en.
27. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European academy of paediatrics and the European society for developmental perinatal and pediatric pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;199(5):839–47.
28. Marika V. FRANCE: Secrétariat général des Affaires européennes, 06 January 2021 https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules/F1407901_en.
29. Rita K. Prescrire, 2021. https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules/F1403036_en.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Reprinted from articles originally published in English in *International Journal of Clinical Pharmacy* Volume 44 Issue 1-6 © 2022 Springer Nature Limited

This translation is © 2023 by Shanghai Springer Nature Information Consulting Service Co., Ltd. BJ Branch. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement.

Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.



RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China
ying.ding@cn.springer.com
www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China