

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.028

2016年至2017年某院儿科住院患儿超说明书用药调查分析

成美,凌柏[△],卞海林,彭伟,缪阳,张婷

(江苏省盐城市第一人民医院药学部,江苏盐城 224001)

摘要:目的 促进儿童合理用药。方法 随机抽取某院2016年7月至2017年6月儿科住院患儿病历300份,参照最新版药品说明书、中国国家处方集(2013年儿童版)等,对超说明书用药情况进行统计与分析。结果 住院患儿超说明书用药病例占比83.33%,其中用药医嘱超说明书用药占比33.57%;儿童阶段(2~11岁)发生超说明书用药的患儿占比及超说明书用药医嘱占比均居第1,分别为55.60%和55.41%;婴幼儿阶段(28d至23个月)超说明书用药的比例及超说明书用药医嘱占比分别为34.00%和31.53%;超说明书用药发生率较高的疾病有肺炎、急性支气管炎、急性咽炎;超说明书用药类型排名前5名的为未提及儿童用药信息(35.46%)、超适应症(23.10%)、超适应人群(9.74%)、疗程不当(7.37%)、给药剂量不当(6.49%)。发生超说明书用药的药品种类排名前3的为抗菌药物(16.49%)、呼吸系统药物(13.46%)、中药制剂(12.66%)。结论 该院儿科住院患儿超说明书用药情况较普遍,其结果可能为患儿病情起到治疗作用,但也可能导致不良反应,甚至引起医疗纠纷。临床药师需加大循证医学证据收集力度,分析超说明书用药导致患儿发生的不良反应,保障患儿用药安全、有效,同时降低医务人员的法律风险。

关键词:超说明书用药;儿科;住院;合理用药;安全用药

中图分类号:R969.3;R985

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)17-0089-04

Investigation and Analysis of Off-Label Drug Use for Hospitalized Children in the Department of Pediatrics in a Hospital from 2016 to 2017

Cheng Mei, Ling Bo, Bian Hailin, Peng Wei, Miao Yang, Zhang Ting

(Department of Pharmacy, Yancheng First People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China 224001)

Abstract: Objective To promote the rational drug use for children. **Methods** Totally 300 medical records of hospitalized children in the Department of Pediatrics in a hospital from July 2016 to June 2017 were randomly selected, and off-label drug use was statistically analyzed referring to the latest version of the drug instructions, China's National Prescription Collection (2013 Children's Edition). **Results** The off-label drug use for hospitalized children accounted for 83.00%, among them, the off-label drug use of medication orders accounted for 33.57%. The proportion of children (aged 2 to 11) with off-label drug use and the proportion of medication orders were the number one, which was 55.60% and 55.41%. Secondly, for infants and children (28 d - 23 months), the proportion of off-label drug use and the proportion of medication orders were 34.00% and 31.53%. The diseases with high incidence rates of off-label drug use were pneumonia, acute bronchitis, acute pharyngitis. The top 5 types of off-label drug use were no mention of

第一作者:成美,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0515-88508706(电子信箱)88332319@qq.com。

[△]通信作者:凌柏,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理和临床药学,(电子信箱)1079014431@qq.com。

出,建议国家卫生行政部门加强对基层医院特别是民营医院的日常监管。加强对基层卫生机构医师、药师、护师的儿科使用药物专项培训,开展常态化的专项处方点评,提高儿科合理用药水平,保障儿童用药安全。

参考文献:

- [1] 倪吉志,李丽曼. 我院儿科门诊处方用药分析[J]. 中国现代药物应用,2009,3(18):92.
- [2] 黎清耀,曾秋月,刘经飘. 我院儿科门诊处方用药情况分析[J]. 临床合理用药杂志,2014,1(20):86-87.
- [3] 李慧. 我院儿科门诊用药情况分析与评价[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(21):31-32.
- [4] 佟德恩. 我院儿科门诊处方点评结果及用药合理性的分析[J]. 中国现代药物应用,2012,6(9):130-131.
- [5] 黄立新. 我院儿科门诊处方点评及用药合理性分析[J]. 中国医药导报,2015,12(35):111-114.
- [6] 张丽学. 抗菌药物在儿科治疗上呼吸道感染中的应用分析[J]. 求医问药(学术版),2013,11(4):267.
- [7] 杨婷蓉,严建飞. 小儿急性上呼吸道感染630例抗菌药物应用现状分析[J]. 中国乡村医药,2006,13(5):27-28.
- [8] 王霞,张碧丽. 不同方案治疗儿童急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 海南医学,2014,25(5):645-647.
- [9] 刘春枝,李观定,张东晓. 门诊儿科抗生素用药合理性调查分析[J]. 今日药学,2009,19(2):31-33.
- [10] 王灵波. 我院儿科用药合理性分析[J]. 中国现代应用药学杂志,2007,24(7):671.
- [11] 尹荣华,岳峰梅. 医院儿科门诊抗菌药物处方用药合理性分析[J]. 齐鲁药事,2009,28(9):558-559.
- [12] 孙安修. 医疗纠纷用药利弊分析——氨基糖苷类药用药纠纷分析[J]. 中国医刊,2009,44(10):59-61.
- [13] 杨秋敏. 浅谈糖皮质激素的合理使用[J]. 实用医技杂志,2007,14(22):2995-2997.

(收稿日期:2017-04-10;修回日期:2017-12-12)

children's information (35.46%), super-indication (23.10%), super-adaptation (9.74%), improper course of treatment (7.37%) and improper dosage (6.49%). The top 3 drugs with off-label drug use in the drug category were antimicrobial agents (16.49%), respiratory system drugs (13.46%) and traditional Chinese medicine preparation (12.66%). **Conclusion** The off-label drug use of hospitalized children in the Department of Pediatrics is common, the results may play a therapeutic role for the condition of children, but also may lead to adverse reactions, and even cause medical disputes. Clinical pharmacists should strengthen evidence-based medical evidence collection, analyze adverse reactions caused by off-label drug use, ensure the safety and effectiveness of medication for children, and reduce the legal risks of medical staff.

Key words: off-label drug use; Department of Pediatrics; hospitalization; rational drug use; safe medication

超说明书用药又称超范围用药,是指临床实际使用药品的适应证、给药方法或剂量不在具有法律效力的说明书之内的用法,不仅关系到使用药品有效性,更易导致不良反应的发生^[1],同时存在法律风险^[2]。有调查显示,约24.5%的医疗机构存在超说明书用药情况,其中以儿童用药发生率最高^[3]。由于儿科的临床试验较少,药品说明书关于儿童用药信息相对较缺乏或不能及时更新。同时,儿童为特殊用药人群,有自身代谢特点,临床用药时超说明书用药发生率高^[4]。本研究中通过对某院儿科住院患儿医嘱进行超说明书用药调查分析,以促进儿童用药安全、合理。现报道如下。

1 资料与方法

随机抽取某院2016年7月至2017年6月的儿科住院患儿病历,取病历号末位为“5”的病历,共收集300

份。收集病历中患儿及药品相关信息,包括患儿年龄、性别、诊断、使用药品品种数、超说明书用药药品及类型等,参照国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书、中国国家处方集(2013年儿童版)、相关文献、超说明书用药专家共识等,主要从适应证、年龄、给药剂量、给药频次、给药途径和禁忌证等方面对每个用药记录进行评价。采用Excel 2007软件进行统计、分析。

2 结果与分析

2.1 统计结果

儿科住院患儿超说明书用药情况普遍,300例患儿涉及用药医嘱记录2258条,其中超说明书用药250例(83.33%),共758条(33.57%)用药医嘱。统计结果见表1至表4。

表1 住院患儿超说明书用药年龄分布

年龄	超说明书用药患儿(n=250)				超说明书用药医嘱(n=758)			
	病例数	用药例数	发生率(%)	构成比(%)	医嘱数(条)	医嘱数(条)	发生率(%)	构成比(%)
新生儿(0~27 d)	17	17	100.00	6.80	118	80	67.80	10.55
婴幼儿(28 d至23个月)	105	85	80.95	34.00	833	239	28.69	31.53
儿童(2~11岁)	166	139	83.73	55.60	1211	420	34.68	55.41
青少年(12~18岁)	12	9	75.00	3.60	96	19	19.79	2.51

表2 住院患儿排名前10不同疾病超说明书用药情况

疾病分类	病例总数	用药[例(%)]	疾病分类	病例总数	用药[例(%)]
肺炎	60	60(100.00)	支气管炎	15	15(100.00)
急性支气管炎	31	27(87.10)	心肌损害	16	15(93.75)
病毒性肺炎	28	27(96.43)	急性上呼吸道感染	16	14(87.50)
肺炎支原体感染	21	17(80.95)	支气管肺炎	16	14(87.50)
急性咽炎	17	17(100.00)	胃肠道功能紊乱	12	9(75.00)

注:同一患儿可能存在2种以上疾病。

表3 住院患儿超说明书用药类型分布[条(%), n=801]

类型	医嘱	类型	医嘱
未提及儿童用药信息	284(35.46)	给药途径不当	41(5.12)
超适应证	185(23.10)	配伍不当	3(0.37)
超适应人群	78(9.74)	重复用药	3(0.37)
疗程不当	59(7.37)	选药不当	1(0.12)
给药剂量不当	52(6.49)	给药方法不当	1(0.12)
给药频次不当	49(6.12)	禁忌证用药	1(0.12)
溶剂不当	44(5.49)		

注:同一条医嘱可能存在2种以上超说明书用药情况。

2.2 分析

2.2.1 建立超说明书用药管理制度

医院规定临床科室如有超说明书用药必须上报超说明书用药申请,而儿科提交的申请数量少之又少。由表1可见,住院患儿超说明书用药比例高达83.33%,用药医嘱超说明书用药比例达33.57%,与文献[5]报道一致。超说明书用药在儿科非常普遍,其主要原因有说明书中儿童用药信息缺乏、儿童用药规格及剂型缺

乏、药品说明书更新慢等。儿童机体各器官尚未发育成熟,肝、肾功能较差,其疾病状态、对药物的反应能力都存在差异。儿科用药风险较大,且超说明书用药比例高,故患儿在用药过程中的安全性应引起关注。

2.2.2 各年龄阶段均易发生超说明书用药

由表2可知,儿童及婴幼儿阶段为高发年龄段;青

表4 超说明书用药药品种类分布[条(%), n=758]

药品种类	医嘱	药品种类	医嘱
抗菌药物	125(16.49)	激素类	31(4.09)
呼吸系统药物	102(13.46)	消化系统药物	30(3.96)
中药制剂	96(12.66)	抗组胺和抗过敏药	21(2.77)
抗病毒药	82(10.82)	抗炎酶类	19(2.51)
电解质、营养及维生素类	64(8.44)	解热镇痛药	18(2.37)
神经系统药物	54(7.12)	血液系统药物	18(2.37)
利尿剂	42(5.54)	心血管系统药物	14(1.85)
保肝药	41(5.41)	解痉药	1(0.13)

少年随着年龄增大,免疫力增强,住院率大大减少;新生儿患儿较多来自本院产科转入,病例数也较少,但新生儿超说明书用药情况也较突出,超说明书用药患儿及用药医嘱发生率分别为100.00%和67.8%。张伶俐等^[6]曾报道,超说明书用药患儿发生率前3的有新生儿(99.34%)、婴幼儿(98.84%)、青少年(97.50%),超说明书用药医嘱发生率前3的有青少年(83.56%)、儿童(80.58%)、新生儿(78.52%)。可见,超说明书用药各年龄段发生率不一致,可能与医院所接受患儿、患儿病种、抽样情况等有关。

2.2.3 呼吸系统疫病超说明书用药病例占多数

调查发现,不管是超说明书用药病例数,还是超说明书用药发生率,肺炎均排在第1位。其他超说明书用药疾病主要为支气管炎、急性支气管炎、急性咽炎、病毒性脑炎,大多数为呼吸系统疾病。儿童呼吸系统疾病是一种常见病、多发病,尤其肺炎起病急、病情重、进展快,是威胁小儿健康甚至生命的疾病^[7],因此肺炎住院患儿较多,超说明书用药发生率也相对较多。

2.2.4 超说明书用药类型

本研究中,超说明书用药类型主要为未提及儿童用药信息、超适应证、超适应人群。张伶俐等^[6]曾报道,主要超说明书用药类型为未提及儿童用药信息(29.41%)、超适应证(18.35%)、剂量(17.61%)。对全球门诊儿童超说明用药的系统评价结果显示,无儿童用法用量、剂量和适应证等超说明书用药类型较常见^[8]。李亚芸等^[9]也曾报道超说明书用药类型排名靠前的为超给药频次(39.33%)、超适应证(33.01%)和超适宜人群(18.00%)。与本调查结果均类似。使用未提及儿童用药信息的药品、超适应证用药等均会成为患儿用药的安全隐患,应引起重视。

未提及儿童用药信息:是指说明书中无儿童用法用量、用药适应证、缺少用药年龄段儿童信息。调查发现,注射用头孢地嗪、甲硫氨酸维B₁注射液等均未提及儿童用药信息。又如一些中药制剂,注射用丹参、贞芪扶正颗粒、复方丹参滴丸等也无相关儿童用药信息。大部分药品都未进行儿童用药试验,且无可靠参考文献,部分

有临床经验,但缺乏临床统计资料,则最终会导致用药风险增加。

超适应证:如患儿诊断急性化脓性扁桃体炎、上呼吸道感染、软组织感染、癫痫等,选择甲硫氨酸维B₁注射液治疗,但该药主要用于肝脏疾病;地塞米松临床用于退热;患儿心肌酶谱指标正常,无指征使用磷酸肌酸钠;患儿无气喘,诊断急性支气管炎,无指征使用孟鲁斯特咀嚼片,该药用于哮喘的预防和长期治疗及过敏性鼻炎;多种呼吸道疾病普遍使用盐酸西替利嗪糖浆、氯雷他定糖浆等抗组胺类药,原因可能为患儿由于过敏导致呼吸道疾病,减轻患儿鼻塞流涕症状,显著降低早期过敏反应,而该药品说明书适用于过敏性鼻炎、荨麻疹、皮肤瘙痒等。

超适应人群:如患儿2岁、4岁等使用双氯芬酸钠栓,该剂型不适用于儿童;患儿,4个月,口服塞来昔布片,该药说明书中仅用于2岁以上儿童;新生儿使用诺氟沙星滴眼液,该药为氟喹诺酮类外用药,药品说明书提示一般不用于婴幼儿,虽为外用药,但易可进入全身血液循环,可能对新生儿产生不良反应;患儿,1岁,口服孟鲁司特咀嚼片,该药说明书中无2岁以下婴幼儿的用药信息,2岁以下患儿牙齿未完全生长,使用咀嚼片可能会产生危险;患儿,5个月,诊断先天性胆道闭锁术后、急性胆管炎,医嘱予奥硝唑氯化钠注射液,药品说明书注明3岁以下不用,中国国家处方集(儿童版)也注明儿童慎用,建议3岁以下儿童不用;患儿,7个月,选用喜炎平注射液不适宜,药品说明书规定1岁以下儿童禁用。

溶剂不当:如小儿电解质补给注射液作为脂溶性维生素(I)、丙戊酸钠注射液等药物的溶剂,该注射液中含有氯化钠等电解质,易产生盐析而增加微粒,应尽量避免作为溶剂使用,且药品说明书中提示用于补充热能和体液,未提及用于溶剂;喜炎平为中药注射剂,选择小儿电解质补给注射液作溶剂,中药注射剂成分复杂,与溶剂配伍后可能会出现主药结构改变、pH变化等现象,如选择溶剂不当,更易增加药品不良反应(ADR)的发生率,且药品说明书规定严禁与其他药物在同一容器内混合使用。

重复用药:如患儿诊断急性咽炎,予热毒宁、利巴韦林、单磷酸阿糖腺苷注射液三联抗病毒治疗。抗病毒药物在儿科被广泛使用,不合理问题也随之较突出,调查发现,抗病毒药物联用现象较普遍。利巴韦林对普通感冒无疗效,仅用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎,无适应证用药反而会增加ADR发生率。且Alomar^[10]研究多种药品治疗可能增加ADR的风险。

疗程不当:如患儿诊断上呼吸道感染、支气管炎,热毒宁注射液使用超过3~5d,药品说明书注明上呼吸道感染疗程为3d,急性气管-支气管炎疗程为5d。利巴

韦林粉针使用10 d,药品说明书提示疗程为3~7 d。

给药频次不当:如利巴韦林粉针药品说明书要求每日2次静脉滴注,而医嘱予每日1次给药。

给药途径不当:如重组人干扰素a2b、盐酸氨溴索注射液雾化治疗;甲钴胺注射液静脉滴注,药品说明书规定肌内注射或静脉注射。

给药剂量不当:如热毒宁注射液给药剂量小,以及阿莫西林钠克拉维酸钾、肺宁颗粒等均存在给药剂量大的现象。

其他:也有部分超说明书为临床公认的有效方法,如盐酸氨溴索注射液用于雾化吸入,具有起效快、浓度高、吸收完全、ADR小等特点,已被广泛使用^[11];如部分超说明书,药品说明书中未注明可用,如注射用头孢西丁钠、美罗培南药品说明书示3个月以内婴儿不宜使用,中国国家处方集(儿童版)中却均注明了新生儿的使用剂量。

2.2.5 超说明书用药较多的药品种类

本调查结果显示,抗菌药物、呼吸系统药物、中药制剂为发生超说明书用药较多的药品种类,与相关报道类似^[12-13]。国外超说明书使用最多的药品种类依次为呼吸系统用药、全身抗感染用药及感觉器官用药^[14]。儿科收治患儿大多为呼吸系统疾病,如肺炎、支气管炎等,均需使用抗菌药物、呼吸系统药物、中药制剂,药品使用率与超说明书用药发生率成正比。

抗菌药物超说明书用药主要体现在头孢地嗪钠未提及儿童用药信息、阿莫西林钠克拉维酸钾给药频次不当、头孢哌酮钠他唑巴坦钠疗程不当等。国家食品药品监督管理总局(2015年药品不良反应信息通报第69期)报道了注射用头孢硫脒引起过敏性休克及儿童用药风险的不良反应,其中严重报告中48%的患儿存在用法用量超说明书现象。

中药制剂,尤其是中药注射剂如热毒宁、喜炎平注射液等,作为抗感染类和抗病毒类中药,适用于儿童常见的上呼吸道感染、支气管炎、扁桃体炎。较多患儿在治疗过程中除了选用中药注射剂外,还会同时选用一些清热解毒、祛痰止咳的口服中成药。但部分中药注射剂在疗程、年龄和给药剂量上有规定,如部分口服中成药未规定儿童用法用量,均会导致儿科超说明书用药。且多数临床医师认为中药制剂药效较化学药弱,毒副作用相对较少,致使大多儿童选用中药制剂对症治疗,患儿家长也更愿意接受^[15]。而中药制剂成分复杂,缺乏临床试验信息,安全性不能保证,尤其近年来中药注射剂导致严重ADR的发生,故对于儿童特殊人群,应谨慎使用中药制剂。

3 结语

综上所述,儿童临床研究资料信息缺乏,超说明书用药可为患儿病情的缓解起到治疗效果,也有可能带来严重的ADR,从而导致医疗纠纷。因此,必须做到规范

管理,避免药物滥用,降低用药风险。目前,医疗机构所参照的超说明书用药规范仅限于广东省药学会于2010年3月发布的《药品未注册用法专家共识》^[16]。希望政府职能部门早日制订超说明书用药指南,出台相关管理原则及规范性文件,督促生产企业及时更新药品说明书等,以达到保障患儿用药安全有效,同时降低医务人员法律风险。同时,临床药师的作用也很关键,在超说明书用药方面,不仅需加大力度收集循证医学证据,且需收集由于超说明书用药导致患儿发生ADR的数据,及时和临床沟通,以保障儿童用药安全。

参考文献:

- [1] Egual T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(1): 55-63.
- [2] 王芳. 药品说明书引发医患争执的思考[J]. 中国药师, 2007, 10(4): 402-403.
- [3] 黄丽, 陈永法. 儿科超说明书用药行为影响因素研究综述[J]. 现代商贸工业, 2013, 24(6): 160-162.
- [4] Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital[J]. Int J Risk Saf Med, 2015, 27(1): 45-53.
- [5] 张伶俐, 李幼平, 梁毅, 等. 全球住院儿童超说明书用药的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 176-187.
- [6] 张伶俐, 李幼平, 胡蝶, 等. 四川大学华西第二医院2010年儿科住院患儿超说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 161-167.
- [7] 李虹. 小儿肺炎与小儿感冒的鉴别诊断及预防[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5): 46-47.
- [8] 黄亮, 申向黎, 陈力, 等. 正确认识并有效规范超说明书用药行为[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(11): 949-951.
- [9] 李亚芸, 贾巍, 腾亮. 新疆某“三甲”医院儿科住院患儿超说明书用药情况调查与分析[J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4493-4495.
- [10] Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article)[J]. Saudi Pharm J, 2014, 22(2): 83-94.
- [11] 刘景春, 李萍. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(36): 3384-3385.
- [12] 郭春彦, 王晓玲. 大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(2): 52-54.
- [13] 刘姗姗. 2014年某院儿科门诊处方超说明书用药情况调查[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 121-123.
- [14] 张伶俐, 李幼平, 梁毅, 等. 全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 305-313.
- [15] 唐蕾, 韦炳华, 何秋毅, 等. 超说明书用药的现状及其法律风险[J]. 中国药房, 2014, 25(45): 4225-4227.
- [16] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-04-02)