

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.006

# 我院患儿超药品说明书用药调查及风险因素分析\*

孙梅,董育珠,罗则华,李文军,罗沈强,杜倩<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第三医院·捷尔医院,重庆 401120)

**摘要:**目的 促进儿童群体的安全、合理用药。方法 随机抽取医院2019年3月至2020年2月的门急诊患儿处方3188张,涉及患儿2744例,分析处方用药医嘱7217条,涉及药品320种。按相应药品说明书,从适应症、禁忌证、用法用量、用药人群角度综合判断患儿超药品说明书的用药情况。结果 超药品说明书用药发生率,按总处方数、总用药条数计分别为70.46%和45.43%;类型主要包括超剂量(30.31%)、超年龄(26.71%)和超给药频次(26.57%);各年龄组患儿、各就诊科室及各疾病类型间均有显著差异( $P < 0.001$ );超药品说明书用药条数发生率按药理学分类居前的4位的分别为皮肤科用药、耳鼻喉科用药、中成药、消化系统用药;超药品说明书用药风险,非基本药物显著高于基本药物( $P < 0.0001$ ,  $OR = 0.595$ ),非处方药显著高于处方药( $P < 0.0001$ ,  $OR = 2.412$ ),男性患儿高于女性患儿( $P = 0.0251$ ,  $OR = 1.122$ ),皮肤科( $P < 0.0001$ ,  $OR = 4.360$ )、泌尿科( $P < 0.0001$ ,  $OR = 4.804$ )、眼科( $P < 0.0001$ ,  $OR = 3.104$ )和耳鼻喉科( $P < 0.0001$ ,  $OR = 1.967$ )显著高于儿科。结论 该院门急诊患儿超药品说明书用药形势严峻,应通过制定相关法律和指南,促进制药企业研发儿童群体的新药,提高临床医师和药师执业水平等途径规范儿童群体的超药品说明书用药,保障其安全、合理用药。

**关键词:**超药品说明书用药;门急诊;患儿;处方分析;风险因素;合理用药

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0020-05

## Survey and Risk Factors Analysis on the Off-Label Drug Use in Children in Our Hospital

SUN Mei, DONG Yuzhu, LUO Zehua, LI Wenjun, LUO Shenqiang, DU Qian

(The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University · Gener Hospital, Chongqing, China 401120)

**Abstract:** Objective To promote safe and rational drug use in children. Methods A total of 3 188 prescriptions for outpatient and emergency children in our hospital from March 2019 to February 2020 were randomly selected, involving 2 744 children. A total of 7 217 medical orders involving 320 kinds of drugs in the prescriptions were analyzed. According to the corresponding drug manuals, the medication situation of the children's off-label drug use was comprehensively judged from the indications, contraindications, usage and dosage and the drug users. Results According to the total number of prescriptions and the total number of drugs, the incidence rates of off-label drug use were 70.46% and 45.43%, respectively. The main types of off-label drug use were overdose (30.31%), overn age (26.71%) and excessive administration frequency (26.57%). There was a significant difference in the incidence of off-label drug use among all age-groups of children, departments and disease types ( $P < 0.001$ ). According to pharmacological classification, the top four drugs with high incidence rate of off-label drug use were dermatologic agents, otorhinolaryngological drugs, Chinese patent drugs and digestive system drugs. The off-label drug use risk of non-essential drugs were significantly higher than that of essential drugs ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 0.595$ ), that of the over-the-counter (OTC) drugs was significantly higher than that of the prescription drugs

\*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2020MSXM055]。

第一作者:孙梅,女,在读硕士研究生,药师,研究方向为儿科合理用药,(电子信箱)1540319861@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:杜倩,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为儿科合理用药,(电子信箱)duqian@hospital.cqmu.edu.cn。

- [2] 林淑芳,赖名淦,杨葵香. PDCA持续质量改进在门诊药房高危药品管理中的应用价值[J]. 中国药物经济学,2019,14(3):106-110.
- [3] 周晨霞,朱丹荔,朱杨杨,等. 品管圈活动在持续改进门诊药房的药品养护及其质量管理中的效果评价[J]. 抗感染药学,2018,15(8):1398-1403.
- [4] 李杨华,周祖萍. 品管圈用于提高门诊西药房药品质量管理实践[J]. 中国药业,2015,24(11):60-62.
- [5] 胡忠. PDCA在基层医院影像科影像质量管理中的应用[J]. 影像研究与医学应用,2020,4(16):232-233.
- [6] 李妍. PDCA循环模式在医院药品不良反应管理中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(23):173-174.
- [7] 陈靖,吴珠芳,陈素梅. PDCA循环管理体系在医院消毒中心管理中的应用价值研究[J]. 中国医药科学,2020,10(13):175-177.
- [8] 周建超,马伟峰,张晴,等. 基于Excel自动生成设计在药品采购计划制定中的应用[J]. 中国合理用药探索,2019,16(1):150-152.
- [9] 刘彩虹,吴卫兵. 利用Vlookup函数制订药品采购计划[J]. 中国药事,2015,29(3):333-338.
- [10] 马天红,黄孙娟,吴燕,等. 药品分类采购在药品库存管理中的应用[J]. 中医药管理杂志,2019,27(16):110-111.
- [11] 彭海莹,李波. 高低限量在库存管理中的操作方法及探讨[J]. 广东药学院学报,2003,19(4):344-345.
- [12] 张志勇. 浅析智慧物流技术在药品储运中的应用[J]. 信息系统工程,2020(3):131-133.
- [13] 陈坦. 基于物流一体化平台的医院药品流通管理系统设计[J]. 生命科学仪器,2020,18(3):99-104.
- [14] 林燕,廖颖芳,童丽萍,等. PDCA管理循环在提高药品库存周转率的应用探讨[J]. 药品评价,2017,14(4):22-23.

(收稿日期:2020-09-11;修回日期:2021-04-20)

( $P < 0.0001$ ,  $OR = 2.412$ ), that of girls was higher than that of boys ( $P = 0.0251$ ,  $OR = 1.122$ ), that in the Department of Dermatology ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 4.360$ ), Department of Urology ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 4.804$ ), Department of Ophthalmology ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 3.104$ ) and Department of Otolaryngology ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 1.967$ ) were significantly higher than that in the Department of Pediatrics.

**Conclusion** The situation of off-label drug use in children in the outpatient and emergency department in our hospital is severe. We should establish relevant laws and guidelines, promote pharmaceutical enterprises to develop new drugs for children and strengthen the practice level of clinicians and pharmacists, so as to standardize the off-label drug use in children and ensure their rational and safe drug use.

**Key words:** off-label drug use; outpatient and emergency department; children; prescription analysis; risk factors; rational drug use

超药品说明书用药包括超出药品的使用年龄、剂量、剂型、给药途径或适应证等方面<sup>[1]</sup>。儿童作为特殊人群,常被排除在临床试验受试者外,因此药品说明书常缺乏该群体的用药信息,故普遍存在超药品说明书用药情况<sup>[2]</sup>。欧洲儿童超药品说明书用药发生率为50%~90%,我国为11.1%~58.25%,较之略低<sup>[3]</sup>。对此,美国食品和药物管理局(FDA)提出必须重视儿童的超药品说明书用药<sup>[4]</sup>。为进一步明确儿童超药品说明书用药情况与风险因素,本研究中回顾性分析了本院3188张门诊患儿处方的超药品说明书用药情况,以保障儿童群体安全合理用药。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据提取

采用美康合理用药软件(PASS)分析。按2%等间隔抽取2019年3月1日至2020年2月28日所有门诊患儿( $\leq 14$ 岁)的电子处方,共3188张。提取以下信息:年龄(1岁以下患儿须准确到日龄);性别;临床诊断;用药情况,包括药品名称、剂量、给药频次、给药途径等。并分类记录处方中的药品。

### 1.2 超药品说明书判断标准

采用国家药品监督管理局批准的药品说明书核查处方用药情况。目前,国际上尚未统一超药品说明书用药类型。本研究中从适应证、禁忌证、用法、用量<sup>[5]</sup>、用药人群(未提及儿童用药信息、年龄)等方面综合判断。

适应证/禁忌证标准<sup>[6]</sup>:患儿处方诊断不符合说明书注明的适应证范围,或出现药品说明书“禁忌证”项下标示的内容。

用法标准:给药频次或给药途径与药品说明书不一致。

用药剂量标准:单次给药剂量低于药品说明书标注的最小剂量或高于其标注的最大剂量。患儿用药常根据体质量确定,若处方未记录患儿体质量,则根据公式计算其标准体质量,若给药剂量超出药品说明书剂量 $\pm 20\%$ ,则判断为超药品说明书用药<sup>[6]</sup>。体质量(kg)计算公式<sup>[7]</sup>,3~12月龄为(月龄+9)/2;1~6岁为年龄 $\times 2 + 8$ ;7~12岁为(年龄 $\times 7 - 5$ )/2。对于需根据体表面积计算给药剂量的药品,体表面积( $m^2$ )=体质量(kg) $\times 0.035 + 0.1$ <sup>[8]</sup>。

用药人群标准:“未提及儿童用药信息”,是指药品

说明书的所有内容均未提及儿童用药信息,但若其中提及“儿童用药遵医嘱”或“儿童患者使用前请咨询医师或药师”,则认为可酌情使用,不属超药品说明书用药。“超年龄”是指药品说明书未提及可予儿童使用,或有儿童的用药信息,但实际应用者的使用年龄低于说明书的限定<sup>[9]</sup>。

### 1.3 药物分类划分标准

所有中成药归为中成药组,其他药品依据《新编药理学(第17版)》中的临床药理作用分类;依据现行《国家基本药物目录》(2018年版)和《国家基本药物重庆市补充药物目录》(2013年版)划分为基本药物、非基本药物;依据国家药品监督管理局官方网站划分为处方药、非处方(OTC)药。

### 1.4 统计学处理

采用R 3.6.0统计学软件分析。以是否发生超药品说明书用药为因变量,基本药物、OTC药、患儿性别、患儿年龄、药理作用分类为自变量,建立Logistic回归模型,分析各因素与超药品说明书用药情况的风险程度<sup>[10]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

共提取处方3118张,涉及患儿2744例。超药品说明书用药发生率按处方数计为70.46%,按用药条数计为45.43%。男性患儿超药品说明书用药条数占比显著高于女性患儿( $P = 0.02$ )。各年龄组患儿、各就诊科室及各疾病类型的超药品说明书用药条数占比均有显著差异( $P < 0.001$ ),前两者分别以新生儿组(0~27d)患儿及儿科就诊患儿占比最高。患儿就诊科室中皮肤科占比较低,但该科患儿超药品说明书用药条数占比最高。疾病分类中,呼吸系统疾病占比最高,而整形美容类疾病超药品说明书用药条数占比最高。详见表1。按科室、疾病分类时,由于同一患儿存在就诊不同科室和患多种疾病的情况,计算所得总例数大于2744例。科室类型中的“其他”是指用药条数和处方数少于70的16个科室,包括口腔科、骨科、整形美容激光门诊、呼吸内科、妇科、内分泌科、消化内科、癫痫专病门诊、神经内科、肿瘤科门诊、普外科、甲状腺疾病门诊、风湿免疫科门诊、心内科、血透中心、血液科门诊。疾病类别中的“其他”是指用药条数少于100的13种疾病,包括口腔类疾病、感染性疾病、血液系统疾病、外伤性疾病、神经系统疾病、泌

尿系统疾病、内分泌系统疾病、发热待查、循环系统疾病、营养类疾病、肿瘤类疾病、代谢性疾病、妇科类疾病。

表1 门急诊患儿超药品说明书用药基本信息

Tab. 1 Basic information of off-label drug use in children in the outpatient and emergency department

| 项目             | 分布<br>[例(%)] | 处方数<br>[张(%)] | 超药品说明书用药<br>处方数发生率(%) | 用药条数<br>[条(%)] | 超药品说明书用药条数 |        |
|----------------|--------------|---------------|-----------------------|----------------|------------|--------|
|                |              |               |                       |                | 占比<br>(%)  | P值     |
| 性别             |              |               |                       |                |            |        |
| 男              | 1584(57.73)  | 1800(57.73)   | 71.44                 | 4237(58.71)    | 46.94      | 0.02   |
| 女              | 1160(42.27)  | 1318(42.27)   | 69.12                 | 2980(41.29)    | 43.29      |        |
| 年龄             |              |               |                       |                |            |        |
| 新生儿(0~27 d)    | 59(2.15)     | 61(1.96)      | 86.89                 | 92(1.27)       | 79.35      | <0.001 |
| 婴幼儿(28 d至23个月) | 766(27.92)   | 911(29.22)    | 68.39                 | 2164(29.98)    | 41.64      |        |
| 儿童(2~11岁)      | 1617(58.93)  | 1822(58.43)   | 69.05                 | 4233(58.65)    | 44.01      |        |
| 青少年(12~18岁)    | 302(11.01)   | 324(10.39)    | 81.17                 | 728(10.09)     | 60.71      |        |
| 科室类型           |              |               |                       |                |            |        |
| 儿科             | 1907(65.96)  | 2104(67.48)   | 67.97                 | 5289(73.29)    | 40.01      | <0.001 |
| 耳鼻喉科           | 246(8.51)    | 254(8.15)     | 81.50                 | 535(7.41)      | 53.08      |        |
| 皮肤科门诊          | 235(8.13)    | 241(7.73)     | 96.27                 | 508(7.04)      | 76.18      |        |
| 眼科             | 196(6.78)    | 200(6.41)     | 71.00                 | 327(4.53)      | 60.86      |        |
| 急诊科            | 72(2.49)     | 75(2.41)      | 44.00                 | 140(1.94)      | 33.57      |        |
| 泌尿科            | 71(2.46)     | 73(2.34)      | 91.78                 | 195(2.70)      | 70.77      |        |
| 其他             | 164(5.67)    | 171(5.48)     | 50.29                 | 223(3.09)      | 48.43      |        |
| 疾病类别           |              |               |                       |                |            |        |
| 呼吸系统疾病         | 1234(43.13)  | 1433(45.96)   | 63.78                 | 3841(53.22)    | 34.50      |        |
| 消化系统疾病         | 392(13.7)    | 407(13.05)    | 77.89                 | 891(12.35)     | 51.40      |        |
| 皮肤类疾病          | 306(10.7)    | 317(10.17)    | 83.28                 | 622(8.62)      | 66.40      |        |
| 耳鼻喉类疾病         | 294(10.28)   | 304(9.75)     | 81.91                 | 645(8.94)      | 53.95      |        |
| 眼科类疾病          | 218(7.62)    | 225(7.22)     | 71.11                 | 378(5.24)      | 58.99      |        |
| 整形美容类疾病        | 97(3.39)     | 100(3.21)     | 91.00                 | 310(4.30)      | 72.90      |        |
| 免疫性疾病          | 70(2.45)     | 70(2.25)      | 78.57                 | 135(1.87)      | 65.19      |        |
| 其他             | 250(8.74)    | 262(8.40)     | 56.11                 | 395(5.47)      | 50.13      |        |

## 2.2 药品分类

处方中共涉及320种药品,数量排名前7位大类药理分类(非表2中药理学分类)药物共占总用药医嘱的81.88%,其中超药品说明书用药条数占比居前4位的分别为皮肤科用药、耳鼻喉科用药、中成药、消化系统用药。详见表2。表中“其他”是指用药条数少于300的10种药理学分类,包括抗变态反应药物、麻醉药及其辅助用药、营养类药物、生物制品、激素及影响内分泌药、神经系统用药、循环系统用药、影响免疫功能的药物、抗肿瘤药、抗痛风药。

## 2.3 用药类型

共有3279条超药品说明书用药,涉及用药类型9523条,排名居前3位的类型为超剂量、超年龄、超给药频次,合计占83.59%。且以皮肤科用药的占比最高。详见表3。表中“其他”是指用药条数少于100的7个药理分类,包括生物制品、激素及影响内分泌药、神经系统用药、循环系统用药、影响免疫功能的药物、抗肿瘤药、抗痛风药。

## 2.4 风险因素分析

结果见表4。表中“其他”是指用药条数或处方数少

表2 门急诊患儿超药品说明书用药分类

Tab. 2 Types of off-label drug use in children in the outpatient and emergency department

| 项目             | 药品种数<br>[种(%)] | 用药条数<br>[条(%)] | 超药品说明书用药条数  |                 |
|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------------|
|                |                |                | 说明书<br>用药条数 | 占比<br>(%)<br>P值 |
| 基本药物           | 173(54.06)     | 4341(60.15)    | 1688        | 38.89           |
| 非基本药物          | 147(45.94)     | 2876(39.85)    | 1591        | 55.32           |
| 处方类型           |                |                |             |                 |
| 非处方药           | 84(26.25)      | 2056(28.49)    | 1219        | 59.29           |
| 处方药            | 236(73.75)     | 5161(71.51)    | 2060        | 39.91           |
| 药理学            |                |                |             |                 |
| 中成药            | 48(15.00)      | 1273(17.64)    | 957         | 75.18           |
| 分类             |                |                |             |                 |
| 皮肤科药物          | 36(11.25)      | 552(7.65)      | 521         | 94.38           |
| 眼科药物           | 32(10.00)      | 327(4.53)      | 206         | 63.00           |
| 抗微生物药          | 30(9.38)       | 733(10.16)     | 138         | 18.83           |
| 消化系统药物         | 29(9.06)       | 557(7.72)      | 365         | 65.53           |
| 呼吸系统药物         | 27(8.44)       | 1497(20.74)    | 349         | 23.31           |
| 调节水、电解质及酸碱平衡药物 | 15(4.69)       | 778(10.78)     | 15          | 1.93            |
| 解热镇痛、抗炎、抗风湿药物  | 14(4.38)       | 519(7.19)      | 195         | 37.57           |
| 耳鼻喉科药物         | 14(4.38)       | 323(4.48)      | 244         | 75.54           |
| 其他             | 75(23.44)      | 658(9.12)      | 289         | 43.92           |

表3 门急诊患儿超药品说明书用药类型及药品分类

Tab. 3 Types of off-label drug use and drug classification in children in the outpatient and emergency department

| 类型    | 条数<br>(条) | 构成比<br>(%) | 药理学类别[药物类别(%)]  |                 |                    |
|-------|-----------|------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|       |           |            | 第1位             | 第2位             | 第3位                |
| 超剂量   | 2886      | 30.31      | 皮肤科用药(93.66)    | 营养类药物(82.14)    | 中成药(72.58)         |
| 超年龄   | 2544      | 26.71      | 皮肤科用药(85.87)    | 中成药(73.13)      | 耳鼻喉科用药(60.37)      |
| 超给药频次 | 2530      | 26.57      | 皮肤科用药(88.77)    | 中成药(71.72)      | 耳鼻喉科用药(65.94)      |
| 未提及儿童 | 1143      | 12.00      | 耳鼻喉科用药(43.65)   | 中成药(40.46)      | 消化系统用药(33.21)      |
| 用药信息  |           |            |                 |                 |                    |
| 超适应症  | 348       | 3.65       | 消化系统用药(16.88)   | 抗变态反应药物(12.75)  | 营养类药物(11.43)       |
| 超给药途径 | 64        | 0.67       | 麻醉药及其辅助用药(5.26) | 抗微生物药(2.18)     | 耳鼻喉科用药(1.86)       |
| 超禁忌证  | 8         | 0.08       | 其他(2.61)        | 麻醉药及其辅助用药(1.32) | 解热镇痛、抗炎、抗风湿药(0.39) |

于70的16个科室,包括口腔科、骨科、整形美容激光门诊、呼吸内科、妇科、内分泌科、消化内科、癫痫专病门诊、神经内科、肿瘤科门诊、普外科、甲状腺疾病门诊、风湿免疫科门诊、心内科、血透中心、血液科门诊。

## 3 讨论

### 3.1 超药品说明书用药基本情况

与国内同类研究相比<sup>[11-13]</sup>,我院患儿超药品说明书用药发生率已处于较高水平<sup>[14]</sup>,且与国外文献<sup>[15]</sup>的调查结果一致。提示我院患儿超药品说明书用药形势严峻,应引起高度重视。本研究中,男性患儿超药品说明书用药发生率显著高于女性患儿( $P < 0.05$ ),与张伶俐等<sup>[5]</sup>的研究结果不一致,分析可能与不同地区患儿性别构成比不同有关。新生儿组的超药品说明书用药发生率高于其余患儿年龄组( $P < 0.05$ ),表明超药品说明书用药发



表 4 门诊急诊患儿超药品说明书用药风险因素分析

Tab. 4 Risk factors of off-label drug use in children in the outpatient and emergency department

| 项目   |                 | 用药条数<br>(条) | 超说明书用药 |       | OR 值               | P 值                |
|------|-----------------|-------------|--------|-------|--------------------|--------------------|
|      |                 |             | 条数     | 占比(%) | (95% CI)           |                    |
| 基本药物 | 基本药物            | 4 341       | 1 688  | 38.89 | 0.595(0.537,0.659) | <0.000 1           |
|      | 非基本药物           | 2 876       | 1 591  | 55.32 | 1(ref)             |                    |
| 处方类型 | 非处方药            | 2 056       | 1 219  | 59.29 | 2.412(2.160,2.695) | <0.000 1           |
|      | 处方药             | 5 161       | 2 060  | 39.91 | 1(ref)             |                    |
| 性别   | 男               | 4 237       | 1 989  | 46.94 | 1.122(1.015,1.242) | 0.025 1            |
|      | 女               | 2 980       | 1 290  | 43.29 | 1(ref)             |                    |
| 年龄   | 新生儿(0~27 天)     | 92          | 73     | 79.35 | 1(ref)             |                    |
|      | 婴幼儿(28 天至 23 月) | 2 164       | 901    | 41.64 | 0.201(0.116,0.334) | <0.000 1           |
|      | 儿童(2~11 岁)      | 4 233       | 1 863  | 44.01 | 0.164(0.094,0.271) | <0.000 1           |
|      | 青少年(12~18 岁)    | 728         | 442    | 60.71 | 0.281(0.158,0.480) | <0.000 1           |
|      | 科室分类            | 皮肤科门诊       | 508    | 387   | 76.18              | 4.360(3.500,5.465) |
|      | 泌尿科             | 195         | 138    | 70.77 | 4.804(3.490,6.693) | <0.000 1           |
|      | 眼科              | 327         | 199    | 60.86 | 3.104(2.448,3.947) | <0.000 1           |
|      | 耳鼻咽喉科           | 535         | 284    | 53.08 | 1.967(1.624,2.382) | <0.000 1           |
|      | 儿科              | 5 289       | 2 116  | 40.01 | 1(ref)             |                    |
|      | 急诊              | 140         | 47     | 33.57 | 0.749(0.505,1.098) | 0.144 4            |
|      | 其他              | 223         | 108    | 48.43 | 1.302(0.972,1.741) | 0.076 1            |

注:ref 为参照。

Note: ref is short for reference.

生率年龄分组与用药占比无关,但考虑新生儿组占比与其余患儿年龄组差异较大,可能与真实世界的情况有差异,还需进一步扩大样本量验证。在药物临床试验中,基于医学伦理学的考虑,儿童群体(特别是新生儿群体)不作为试验的对象,制药企业无法对新生儿用药的安全性、合理性进行有效评估<sup>[16]</sup>,由此造成新生儿组超药品说明书用药情况高发。本研究中超药品说明书用药发生率最低年龄组为婴幼儿组,与国外研究<sup>[14]</sup>结果略有差异。超药品说明书用药发生率排名居前 2 位的科室为皮肤科、泌尿科,疾病分类与科室分类情况一致,与国内同类研究<sup>[17]</sup>调查结果一致。吴佳佳<sup>[18]</sup>曾报道,2016 年儿童用药安全调查报告白皮书提到,中国 6 000 多家制药企业中,仅 10 余家为专业的儿童制药企业。且国产药物的批文中儿童药物占比仅 2%,这直接造成我国儿童群体专科用药信息太少<sup>[19]</sup>,警示儿童群体用药剂型和规格较缺乏,形势已非常严峻。

本研究中,非基本药物的超药品说明书用药发生率显著高于基本药物( $P < 0.05$ )。通常,医师对此类药物的用法掌握更准确。而非基本药物的临床试验时间远短于基本药物,安全性、用药信息不如基本药物完整,造成其超药品说明书用药发生率高。OTC 药的超药品说明书用药发生率也显著高于处方药( $P < 0.05$ )。OTC 药虽是非医疗专业人员也能安全使用的药物,但其药品说明书

的内容老旧、不能及时更新,也易造成其超药品说明书用药高发。在药理学分类中,超药品说明书用药条数占比最高的为呼吸系统用药,而超药品说明书用药发生率排名居前 4 位的药理学分类为皮肤科用药、耳鼻喉科用药、中成药、消化系统用药,表明超药品说明书用药发生率与药物的用量高低无关。与国外研究结果<sup>[14]</sup>存在一定差异。提示该结果存在地域差异。另外,各药理学分类的用药占比符合儿童的用药特点和发病特征,如我院患儿以呼吸道疾病、消化道疾病为主,儿童期感染性疾病发生率高,易获得相应的用药信息资料。而儿童皮肤科、耳鼻喉科等专科药品的药品说明书中基本未阐述儿童群体用药的用法用量,或儿童用药安全性尚未确立。故丁酸氢化可的松乳膏、地奈德乳膏等皮肤科药物的药品说明书中均未见儿童用法用量,其中地奈德乳膏长期使用还会影响儿童的生长发育,这些均为儿童用药的安全隐患,同时再次提示医院急需加强监管及规范医师对患儿的专科用药。

### 3.2 超药品说明书的用药类型

本院患儿超药品说明书用药类型主要为超剂量、超年龄、超给药频次,且主要涉及的药理学分类为皮肤科用药、中成药、耳鼻喉科用药。与全球门诊儿童超药品说明书用药系统评价结果<sup>[14]</sup>比较略有差异。推测是由于国内外医疗环境及判断标准不同所致。超药品说明书用药高发类型为超剂量用药,主要由于在患儿的临床药物治疗中,频频发生临床医师只能根据经验用药或将成人药物减量用于患儿的情况,但这种治疗方法非常缺乏科学依据(又称“孤儿治疗”<sup>[20]</sup>),人为分割药片所得的剂量很难确定是否达到患儿需要的治疗剂量,且更易造成药物过量(导致药品不良反应增加)、减量(导致药物无效)等结果<sup>[21]</sup>。患儿正处于生长发育阶段,机体的各器官尚未发育成熟,肝肾功能情况未知<sup>[22]</sup>,对其进行超药品说明书用药,极易出现药品不良反应及药源性相关疾病。GORE 等<sup>[4]</sup>通过文献检索汇总数据证实,超药品说明书用药与药品不良反应之间存在显著关联。现已有国外研究数据表明,60%~67%的药品不良反应与超药品说明书用药相关<sup>[23-24]</sup>,因此,我院更应重视超药品说明书用药可能给患儿带来的风险和危害问题。

### 3.3 超药品说明书用药风险因素

根据风险因素分析结果可知,超药品说明书用药发生率的风险程度,非基本药物明显高于基本药物,OTC 药明显高于处方药,男性患儿明显高于女性患儿,新生儿组患儿明显高于其余年龄组患儿,皮肤科、泌尿科明显高于其他科室。这些研究结果可为我国儿童的超药品说明书用药提供参考依据。但本文仍有不足之处,如仅为回顾性分析,研究对象范围过窄,故所得结果仅能反映我院患儿超药品说明书用药情况,不能代表其他地

区、医疗机构情况。科室风险因素分类中,急诊科分类无显著差异,造成该结果与真实结果不同。为了进一步探索儿童超药品说明书用药的规律,为该群体用药提出建设性意见,还需联合不同地区的医疗机构扩大样本量做进一步研究以验证。

### 3.4 小结

药品说明书内容陈旧与医学实践不断发展的矛盾,是导致超药品说明书用药的主要原因<sup>[25]</sup>。如今,国际各国均专为儿童群体的安全用药做了相应保障——如美国通过30年的发展,已成功建立一套系统的儿童用药安全的保障体系;欧洲药品管理局(EMA)中设有专门的儿科专家委员会<sup>[26]</sup>;英国于2005年发布了第1版《英国国家儿童处方集》;世界卫生组织(WHO)也发布了第1版《WHO儿童示范处方集》。至此,我国理应出台相关法规或指南,建立健全医疗机构规章制度,为切实保障儿童群体的安全合理用药做准备。具体措施可通过建立全国儿童药物临床试验协作网,开展多中心研究<sup>[27]</sup>,或建立全国儿童群体的药品不良反应主动监测系统,积累大数据分析其用药风险<sup>[28]</sup>。还可加强对临床医师和药师进行儿童安全用药知识的科普教育,在保障儿童用药安全的同时,规避医师的医疗责任风险。需特别指出,推动药物治疗学的发展,拓展药物的使用范围,在某种程度上是对目前不完善的药品审批制度的补充。应辩证看待超药品说明书用药,正视其在临床治疗活动中发挥的积极作用,扬长避短,确保临床用药的有效性和安全性。

### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会临床药理学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016,54(2):101-103.
- [2] 常瑛,杨励,李思维,等. 西北妇女儿童医院2017年儿科门诊处方超说明书用药情况调研[J]. 临床医学研究与实践, 2019,4(7):102-103.
- [3] CONROY S, CHOONARA I, IMPICCIATORE P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries[J]. BMJ, 2000,320(7227):79-82.
- [4] GORE R, CHUGH PK, TRIPATHI CD, et al. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications[J]. Current Clinical Pharmacology, 2017,12(1):18-25.
- [5] 张伶俐,李幼平,黄亮,等. 四川大学华西第二医院2010年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012,12(3):267-273.
- [6] DROGOU F, NETBOUITE A, GIAI J, et al. Off-label drug prescriptions in French general practice: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2019,9(4):e026076.
- [7] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:302-305.
- [8] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社,2011:959.
- [9] ZHANG L, LI Y, LIU Y, et al. Pediatric off-label drug use in

China: risk factors and management strategies[J]. J Evid Based Med, 2013,6(1):4-18.

- [10] 孙振球. 医学统计学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2010:279.
- [11] 高华,白烁毅,邓宁,等. 宁夏医科大学总医院2017年儿内科门诊患儿超说明书用药情况调查与分析[J]. 中国医药导报, 2018,15(27):164-167.
- [12] 李亚晔,滕亮. 我院儿科门诊超说明书用药调查[J]. 中国药房, 2015,26(32):4476-4479.
- [13] 张翠翠,张镭,陆进. 某“三甲”医院2015-2016年超说明书用药调查分析[J]. 中国药房, 2017,28(29):4065-4068.
- [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] MOULIS F, DURRIEU G, LAPEYRE - MESTRE M. Off-label and unlicensed drug use in children population[J]. Therapie, 2018,73(2):135-149.
- [16] 中华医学会儿科学分会临床药理学组,吴晔,王丽. 2012年全国儿童新药临床试验学术研讨会会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 2013,51(6):408.
- [17] 王萍,张伟侠. 某院门诊超说明书用药处方的调查分析[J]. 医学综述, 2019,25(16):3321-3324.
- [18] 吴佳佳. 儿童要用儿童药[J]. 决策探索:上半月, 2017(9):32-33.
- [19] 饶春明. 我国重组药物质量控制技术体系的建立和应用研究[J]. 中国药理学杂志, 2016,51(13):1057-1066.
- [20] LAVAN M, BYRN SR, KNIPP G, et al. Pediatric Formulations: Knowledge Gaps Limiting the Expedited Preclinical to Clinical Translation in Children[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(2):73.
- [21] 范启睿,谷鹏鹏. 儿科用药药物不良反应发生及防治的调查研究[J]. 中国社区医师, 2015,31(28):12.
- [22] SAGE DP, KULCZAR C, ROTH W, et al. Persistent pharmacokinetic challenges to pediatric drug development[J]. Frontiers in Genetics, 2014,5:281.
- [23] MASCOLO A, SCAVONE C, BERTINI M, et al. Safety of Anti-cancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020,11:621.
- [24] 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]. The International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2015,27(1):45-53.
- [25] 宋乐乐,邢蓉. 儿科超说明书用药的问题与对策[J]. 中国药房, 2016,27(2):262-264.
- [26] 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 第四届全国儿科临床药理学术会议暨中国儿童超说明书用药的现状与对策研讨会会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 2014,52(9):719-720.
- [27] 刘恩梅,陆权. 聚焦儿童安全合理用药[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(1):6-8.
- [28] 杨丽华,廖建湘,姜德春,等. 中华医学会儿科学分会儿科临床药理学组的历史沿革[J]. 中华儿科杂志, 2015,53(4):252-253.

(收稿日期:2021-03-28)