

我院儿科门诊超说明书用药调查^Δ

李亚晏^{1,2*}, 阿衣古丽·玉努斯², 滕亮^{3#}(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学第二附属医院药剂科, 乌鲁木齐 830028; 3.新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R985;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4476-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.04

摘要 目的:为促进儿科安全合理用药提供基线数据。方法:采用分层随机抽样法,抽取新疆医科大学第二附属医院2014年3月—2015年2月期间的儿科门诊处方,依据药品说明书内容,判断是否存在超说明书用药行为,对超说明书用药类型、患儿不同年龄段及各类药品之间的关系进行分析。结果:共抽取儿科门诊处方2 400张,分析处方用药记录5 115条,涉及用药品种171种。按照处方数、用药记录数和用药品种数分别计算,超说明书用药发生率分别为:59.08%、40.87%、80.70%。超说明书用药类型主要包括:超给药频次(43.03%)、超给药剂量(29.55%)、超适应证(18.83%)。门诊处方超说明书用药发生率居前2位的年龄段为:婴儿(67.58%)、青少年(63.10%)。超说明书用药发生率居前4位的药物种类为:外用药(55.56%)、神经系统用药(54.12%)、呼吸系统用药(48.95%)、营养类药物(48.09%)。结论:儿科门诊处方中超说明书用药现象较为普遍。

关键词 超说明书用药;儿科;门诊

Investigation of Off-label Drug Use in Pediatric Outpatient Department of Our Hospital

LI Ya-tan^{1,2}, Ayiguli·Yunusi², TENG Liang³(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide baseline data of safe and rational drug use in pediatrics. METHODS: The pediatrics outpatient prescriptions were randomly selected from pediatric department of The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University during Mar. 2014-Feb. 2015. The behavior of off-label drug use was determined according to the content of drug instruction. The type of off-label drug use, the relationship of different age groups with various drugs were analyzed. RESULTS: A total of 2400 outpatient prescriptions were collected from pediatric department, 5115 medication records were analyzed, involving 171 kinds of drugs. By the number of prescriptions, medication records and drug types, the incidence of off-label drug use were 59.08%, 40.87% and 80.70%, respectively. The main categories of drug off-label use were off-label dosing frequency (43.03%), off-label dosage (29.55%) and off-label indication (18.83%). The incidence of off-label drug use in infants and adolescents ranked the top 2 places, being 67.58%, 63.01%. The top-four drugs in the list of the incidence of off-label drug use were drugs for external use (55.56%), drugs for nerve system (54.12%), drugs for respiratory system (48.95%) and nutritional agents (48.09%). CONCLUSIONS: The phenomenon of drug off-label use is widespread in pediatric outpatient prescriptions.

KEYWORDS Off-label drug use; Pediatric department; Outpatient department

超说明书用药,是指药品使用的适应证、给药方法或给药剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用药,在国内外都已成为临床上较为普遍的用药现象^[1]。而药品说明书是临床治疗用药决策的重要依据,是判断用药行为是否得当的法律依据。所以,一旦因为超药品说明书用药发生药品不良反应,医务人员必须依法承担相应的法律责任。基于医学伦理学方面的考虑,临床试验中的试验对象一般都为成年人,

针对儿童的试验数据少之又少,这使得药品上市前往往缺乏儿童人群方面安全性和有效性的数据资料。在医学不断发展、药品市场日益广阔以及医疗行为局限性等多方面因素制约的临床治疗过程中,难免会出现越来越多的儿童超说明书用药现象。国外对此进行的研究表明,患儿超说明书用药发生率可达50%~90%^[2]。本研究将回顾性调查新疆医科大学第二附属医院(以下简称“我院”)的儿科门诊处方,针对门诊患儿的超说明书用药情况进行调查分析,为促进儿童安全合理用药,以及进一步开展超说明书用药相关研究提供基线数据^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用分层随机法抽取我院2014年3月—2015年2

Δ 基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(No.XYDCX201447)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0991-4609038。

E-mail:bingdong_lyt@126.com

通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:药剂学、药事管理。E-mail:tl750212@126.com

月的儿科门诊处方,每月随机抽样200份,在抽取处方的过程中,排除:(1)临床诊断为“开药”“取药”等不正规处方;(2)非药品处方;(3)0.9%氯化钠注射液,5%、10%葡萄糖注射液及灭菌注射用水等处方。最终抽取2400份处方纳入本次调查。

1.2 抽样方法

采用公式 $n = (Z_{\alpha/2}/\delta)^2 \cdot \pi(1-\pi)$ 计算样本量, π 取 50%, δ 取 2%, α 取 0.05, 计算得到共需抽取儿科门诊处方 2400 张, 平均回顾性分层随机抽取各月 200 张处方。

1.3 标准

1.3.1 超说明书用药判断标准 根据国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的最新版药品说明书对各条患儿用药记录超说明书情况进行判断。考虑到同一通用名药物的不同厂家所印制的说明书可能存在差异,而回顾性调查中无法明确药品的具体厂家,故采用双标准判断,即药品符合同一通用名的任一厂家说明书,则不判断为超说明书用药^[4]。

目前,国内外对超说明书用药类型的划分尚无统一标准,研究类型主要涉及到:未提及儿童用药信息、适应证和禁忌证、用药剂量和给药频次、年龄及给药途径等。本研究分别从4个方面(含6项指标)对各条患儿超说明书用药记录进行分析:用药人群(未提及儿童用药信息、年龄)、适应证、用量、用法(给药频次、给药途径)。对所抽取的每张处方中的每条用药记录逐项判断其与药品说明书的相符性,对同一条用药记录中所存在的多个超说明书用药类型均做记录。

1.3.2 年龄分段与给药剂量 根据《中国国家处方集》(2010版),按患儿入院年龄将其分为5个年龄段:新生儿(0~28d)、婴儿(28d~12月)、幼儿(1~3周岁)、儿童(4~11岁)、青少年(12~18岁)。

依据患儿体重质量计算应给予的用药剂量,以此判断超剂量给药情况。根据年龄以如下公式计算体质量:

$$\textcircled{1} 1\sim 6\text{个月:体质量(kg)} = 3 \times (\text{出生时体质量}) + \text{月龄} \times 0.6$$

$$\textcircled{2} 7\sim 12\text{个月:体质量(kg)} = 3 \times (\text{出生时体质量}) + \text{月龄} \times 0.5$$

$$\textcircled{3} 1\sim 6\text{岁:体质量(kg)} = \text{年龄} \times 2 + 8$$

$$\textcircled{4} 7\sim 12\text{岁:体质量(kg)} = (\text{年龄} \times 7 - 5) / 2$$

1.4 数据采集与统计学方法

1.4.1 数据采集 使用Microsoft Office Excel采集以下数据:

①处方时间;②处方号;③年龄(月、日龄);④性别;⑤体质量;⑥全部临床诊断;⑦用药记录,包括药品名称(商品名和通用名)、剂量、给药次数、给药途径等。

1.4.2 统计学方法 采用SPSS 16.0软件^[6],按照超药品说明书用药类型、年龄段、药品种类分析患儿超说明书用药情况,采用 χ^2 检验比较超药品说明书用药发生率。

2 结果

2.1 超说明书用药发生率

共抽取我院2014年3月—2015年2月儿科门诊处方2400张,其中男性患儿1321例,女性患儿1079例,共包括5115条用药记录,平均每张处方包含2.13条用药记录,共涉及药品171种。按处方数、用药记录数、药品品种数计,超说明书用药发生率分别为59.08%、40.87%、80.70%。抽样量及超说明书用药发生率见表1。

2.2 超说明书用药类型

分析所抽取门诊处方的具体内容,统计各超说明书用药

表1 抽样量及超说明书用药发生率

Tab 1 Total sample of prescriptions and the incidence of off-label drug use

项目	处方,张	用药记录,条	药品种类,种
抽样总量	2400	5115	171
超说明书用药	1418	2089	138
超说明书用药发生率,%	59.08	40.84	80.70

类型构成比。主要的超说明书用药类型依次为:超给药频次、超给药剂量、超适应证,这3项总和占超说明书用药的90%以上,提示在用药监管中需加强这几方面的用药指导。儿科门诊超说明书用药类型见表2。

表2 儿科门诊超说明书用药类型

Tab 2 The main categories of off-label drug use in pediatric outpatient prescriptions

超说明书用药类型	超说明书用药记录,条	构成比,%
超适宜人群	167	7.36
超适应证	427	18.83
超给药途径	28	1.23
超给药频次	976	43.03
超给药剂量	670	29.55

2.3 各年龄段患儿超说明书用药发生率

全院各年龄段的患儿门诊处方普遍存在超说明书用药现象。按处方计,发生率居前2位的年龄段为婴儿(67.58%)和青少年(63.10%);按用药记录计,发生率居前2位的年龄段为儿童(45.12%)和婴儿(44.11%)。婴儿发生超说明书用药现象极为普遍,各年龄段患儿的超说明书用药发生率差异有统计学意义($P=0.000$)。不同年龄段处方、用药记录的构成比和超说明书用药发生率见表3。

表3 不同年龄段处方、用药记录的构成比和超说明书用药发生率

Tab 3 Constituent ratio of prescriptions and medical records in different age groups and the incidence of off-label drug use

年龄段	处方				用药记录			
	总数,张	构成比,%	超说明书用药处方,张	发生率,%	总数,条	构成比,%	超说明书用药记录,条	发生率,%
新生儿	102	4.25	13	12.75	199	3.89	15	7.54
婴儿	620	25.83	419	67.58	1367	26.73	603	44.11
幼儿	571	23.79	331	57.97	1341	26.22	500	37.29
儿童	1023	42.63	602	58.85	1988	38.87	897	45.12
青少年	84	3.50	53	63.10	220	4.29	74	33.64
χ^2			109.991				124.214	
P			0.000				0.000	

2.4 各类药品超说明书用药情况

我院2014年3月—2015年2月儿科门诊处方中,主要使用的药品类别为中成药、抗微生物药、营养类药物、呼吸系统用药及神经系统用药,约占用药医嘱的94%。其中,超说明书用药发生率居前4位的药品分别为:外用(55.56%)、神经系统用药(54.12%)、呼吸系统用药(48.95%)、营养类药物(48.09%)。将使用医嘱数较少的归为其他类,考虑基数过小,可能存在偏差,所以不作比较。从数据中发现,我院儿科门诊处方不同种类药物的超说明书用药发生率的不同,可能与患儿患病种类及药品种类选择有关。在各类药品超说明书用药中,超给药频次和超给药剂量现象尤为突出,提示儿科医师应

加强儿童药物用法用量的学习。不同种类药物超说明书用药情况见表4。

表4 不同种类药物超说明书用药情况

Tab 4 The off-label use of different types of drugs

药物种类	用药记录,条	构成比,%	超说明书用药记录,条	超说明书用药发生率,%	χ^2	P
中成药	2 160	42.23	767	35.51	93.367	0.000
抗微生物药	1 398	27.33	559	39.99		
营养类药物	470	9.19	226	48.09		
呼吸系统用药	429	8.39	210	48.95		
神经系统用药	340	6.65	184	54.12		
消化系统用药	175	3.42	74	42.29		
外用药	63	1.23	35	55.56		
抗变态反应药	38	0.74	18	47.37		
激素类药物	28	0.55	5	17.86		
其他	14	0.27	11	78.57		

3 讨论

3.1 儿科门诊超说明书用药较为普遍

在儿科医疗实践中,由于患儿病情较为复杂,如果医师仅仅依据药品说明书的规定用药,患儿可能享受不到临床实践的新成果,甚至有可能无药可用。因此,超说明书用药已经成为我院治疗儿科某些疾病的重要手段和主要组成部分,而在目前我国医患关系日益紧张的背景下,超说明书用药可能面临着一定的安全隐患和执业风险,所以有必要对国家相关的法律法规和我院的儿科超说明书用药情况进行梳理。

本研究共随机分层抽取我院2014年3月—2015年2月全年2 400张儿科门诊处方。从不同月份抽取,减少了因疾病季节性因素导致的抽样误差,较好地代表了一年中儿科门诊用药情况。研究结果显示:儿科门诊处方超说明书用药发生率为59.08%,与国内同类研究相符。超说明书用药类型依次为:超给药频次、超给药剂量、超适应证、超适宜人群及超给药途径。针对超给药途径发生率较小的结果,向儿科医师咨询所得结果为,临床中开具电子处方时一般会有合理用药软件进行提示,且调剂药师会针对儿科处方进行审核,当发现用药途径不符时,会与儿科医师沟通并反馈,对错误用法及时纠正,从而减少了此类超说明书用药现象^[9]。临床出现的儿科超说明书用药现象如此普遍,并不代表其有效性或安全性缺乏科学依据。儿童用药信息相对匮乏、药品说明书相对滞后都可能成为发生超说明书用药的重要原因。虽然部分学者认为儿科药品说明书之外的用法,如果是根据合理的科学理论、专家意见或是临床试验获得的,是为了患儿的利益考虑,不存在欺骗行为是合理用法,但考虑到临床医师采用药品说明书以外的用法或用量,一旦治疗中出现药品不良反应/事件,就可能引起医疗纠纷,保险公司也可能不予报销^[7]。因此,临床医师面对患儿用药,应非常慎重的考虑是否选择超说明书用药。

3.2 儿科超说明书用药类型具体分析

3.2.1 超给药频次用药 头孢克肟颗粒在门诊患儿细菌感染性疾病治疗中应用较多,该药说明书中明确指出,给药次数为bid,而临床存在tid的超说明书用药现象。时间依赖性抗菌药物应按照规定的使用频次进行给药,超给药次数的用法可能导致血药浓度过高而产生不良反应。

头孢西丁钠注射液用于呼吸道感染、泌尿系统感染及皮肤软组织等部位的感染,说明书中要求静脉滴注时以每次13.3~26.7 mg/kg, q6 h或每次20~40 mg/kg, q8 h给药,而临

床上普遍存在q12 h的给药次数。经多次与儿科医师交流,反映出针对患儿每日3~4次给予注射剂的情况使患儿及家长使用不方便,导致依从性下降。建议临床医师加大对患儿家长的宣传,使其了解半衰期较短的时间依赖性抗菌药物在减少用药次数后会血药浓度无法达到有效治疗范围,影响治疗效果,提高其用药依从性。

3.2.2 超剂量给药 对乙酰氨基酚溶液主要用于小儿感冒所致的发热症状,说明书中严格要求各年龄段患儿按计量服用药物,但本次调查中发现单次剂量普遍偏高,过量的对乙酰氨基酚可能导致小儿肝功能异常^[9],应按照规定剂量用药。

儿童用药的药理、毒理及药动学方面都与成人有差异。不同的给药剂量会得到不同的药物效应,如果剂量偏小,可能无法产生应有的治疗效果,只有最小有效量才能反映一定的药物效应;剂量过大,则会引起毒性反应,造成不良后果。

3.2.3 中成药使用不规范 本次调查中发现,部分中成药的使用存在超给药剂量、超适宜人群等多方面问题。如:热毒宁注射液说明书中要求该药用于3岁以上儿童的上呼吸道感染及支气管炎等,而临床多次出现用于3岁以下患儿的用药记录,且用药剂量与3岁以上儿童用量一样。

儿童使用中成药时,应首选儿童专用药并按要求使用,尽量首选口服药而非注射剂。在使用非儿童专用中成药制剂时,应确保其安全性及有效性,根据儿童特殊的生长发育特点,减量使用。一般情况下,在没有明确指定用药剂量时,3岁以下服1/4成人剂量,3~5岁可服1/3成人剂量,5~10岁可服1/2成人剂量,10岁以上接近成人剂量。同时,根据治疗效果,尽可能缩短用药疗程,及时减量或停药。

3.3 针对超说明书用药现象的分析及防范措施

超说明书用药现象普遍发生,分析原因为:(1)临床医学的不断进步,导致药物在临床使用过程中产生新的发现和积累经验,而药品说明书的缓慢更新速度往往跟不上科研的发展进度,因此有可能导致药品说明书内容滞后;(2)不同厂家对同种药品的说明书存在些许差异,可能导致临床医师对这些药品的使用范围产生不确定;(3)儿科用药的特殊性及患儿存在个体差异性,临床医师在选择药物时会不得已使用超说明书的药品进行经验治疗。本研究显示,我院门诊儿科超说明书用药现象较为普遍,也存在超给药频次、超给药剂量、超适应证、超适宜人群及超给药途径等问题。但本调查只针对了门诊儿科用药,在此研究基础上,笔者将总结经验继续调查儿科住院医嘱中存在的超说明书用药现象,并加以比较,以期得到更为完整的调查结果。

用药安全是保障医疗安全的重要部分,而超说明书用药的普遍想象在医药行业中意见不一,虽然大多数医务人员认为超说明书用药存在合理性,但仍有不少医药界人士认为在规范严格的管理制度之前应该禁止超说明书用药的行为^[9]。而当前,临床医师在面对临床治疗与法律两难的超说明书用药选择之时,应建立良好的行为规范降低医疗风险,如:(1)无合理的可替代药品用于患儿病症时可考虑超说明书用药;(2)临床医师应当充分提高本专业水平,熟悉及掌握药品说明书中内容;(3)患儿及其监护人应享有超说明书用药知情权,被告知其用药依据、预后效果及可能存在的不良反应,经知情同意后后方可使用;(4)医师应摆正从医态度,以患儿的利益为主,保障患儿合理用药;(5)必须超说明书用药时,应有大量合理

我院2012—2014年第二类精神药品使用分析

曾 婷*(重庆市第六人民医院,重庆 400060)

中图分类号 R971⁺.4;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4479-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.05

摘要 目的:为第二类精神药品的合理使用提供参考。方法:对我院2012—2014年使用的第二类精神药品用量、销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)进行统计分析,评估我院第二类精神药品使用的趋势以及用药结构的合理性。结果:我院2012—2014年使用的第二类精神药品有9个品种,其中口服剂5种,注射剂4种。2012—2014年第二类精神药品销售总金额分别为22 551.33、31 489.95、57 742.87元,2013和2014年增长率分别为39.64%和83.37%。用量逐年递增,其中艾司唑仑片用量最大,连续3年排第1位,且3年DDDs均排第1位;苯巴比妥片DDC值最小。结论:我院2012—2014年第二类精神药品以口服药物为主,结构合理。使用数量和金额逐年增长,增长幅度较为合理。

关键词 第二类精神药品;销售金额;用药频度;日均费用

Analysis of the Application of Type II Psychotropic Drugs in Our Hospital during 2012-2014 ZENG Ting(Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational application of type II psychotropic drugs. METHODS: The application of type II psychotropic drugs in our hospital during 2012-2014 was analyzed statistically in respects of consumption sum, consumption amount, DDDs, DDC, etc. The trend of the application of type II psychotropic drugs and the reasonability of medication structure were evaluated in our hospital. RESULTS: 9 type II psychotropic drugs were used in our hospital during 2012-2014, including 5 oral preparations and 4 injections. The consumption sum of drugs during 2012-2014 were 22 551.33 yuan, 31 489.95 yuan and 57 742.87 yuan, increasing by 39.64% in 2013 and 83.37% in 2014. The number of type II psychotropic drugs increased year by year, and the amount of estazolam was the largest and took up the first place in 3 years. DDDs of estazolam also occupied the first place in the list of DDDs. DDC of Phenobarbital tablet was the smallest. CONCLUSIONS: Type II psychotropic drugs mainly are oral drugs and reasonable in structure in our hospital during 2012-2014. The consumption sum and amount of type II psychotropic drugs increase reasonably year by year.

KEYWORDS Type II psychotropic drug; Consumption sum; DDDs; DDC

精神药品是作用于中枢神经系统,使之兴奋或抑制,连续使用能产生依赖性的药物。根据对人体依赖程度和危害程

的医学实践证据、会诊意见及临床研究报道作为支持^[10],保证患儿的利益大于可能出现的不良反应。药事管理及药物治疗委员会应具备协调及指导整个医院合理用药的能力,科学管理临床出现的超说明书用药现象。同时,临床药师应针对合理用药大力开展临床药学工作,运用药物知识及用药信息资料,及时向临床医师反馈最新的给药方案,对不必要的超说明书用药现象进行总结及干预,避免不必要的药品不良反应及医疗纠纷的发生。医疗机构应加强临床医师及药师的合理用药培训力度,使其充分了解到超药品说明书用药将会给患儿及自身带来的各种风险,尽可能地提供适合于儿童的药物及剂型,以保障患儿用药安全、有效、经济。

参考文献

- [1] NLM. MeSH NLM Controlled Vocabulary[S]. 2011-03-15.
- [2] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(9): 5 521.
- [3] 张伶俐,李幼平,梁毅,等.全球住院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(2):176.

- [4] 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.
- [5] Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Outside the Hospital[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(2): 291.
- [6] 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):50.
- [7] 杨训,田祥,李阳.我国医师对超说明书用药认知情况的调查分析[J].中国药房,2014,25(20):1 829.
- [8] 王淑珍,高珊,刘燕敏.31例小儿药物性肝损伤的临床特点分析[J].中华肝脏病杂志,2012,20(3):193.
- [9] 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):4 225.
- [10] 刘辽,蒋丹,贾萍,等.门急诊“超说明书”用药处方点评分析[J].中国药物警戒,2013,10(3):178.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-61929161。E-mail:5318212@qq.com

(收稿日期:2015-04-14 修回日期:2015-07-30)
(编辑:晏妮)