

我院住院患儿超说明书用药情况调查^Δ

陶兴茹*,裴保方,段彦彦,刘晓玲,陈海燕,曹松山(郑州市儿童医院药学部,郑州 450053)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3622-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.06

摘要 目的:为制定超说明书用药政策提供基线数据。方法:随机抽取我院2013年出院患儿病历3 600份,依据药品说明书判断其用药医嘱是否超说明书,分析各超说明书用药类型、各年龄段儿童及各类药品超说明书用药情况。结果:共纳入住院患儿3 268例,分析用药医嘱35 523条,涉及药品468种。按患儿、用药医嘱与药品品种计,超说明书用药发生率分别为91.34%、35.72%和48.72%。超说明书用药类型主要包括使用未提及儿童用药信息的药品(74.21%)、超给药途径(8.12%)及超年龄(7.33%)3类。超说明书用药发生率居前3位的年龄段为青少年(42.42%)、新生儿(37.97%)和婴幼儿(35.48%)。用药医嘱数居前4位的超说明书用药品种为抗感染药物(23.65%),电解质、酸碱平衡及营养药(12.21%),呼吸系统用药(36.84%)及心血管系统用药(63.21%)。结论:我院住院患儿超说明书用药现象较常见。亟需政府制定相关法律、法规或指南以规范超说明书用药行为,确保儿童用药安全。

关键词 超说明书用药;住院患儿;合理用药

Investigation on Off-label Drug Use in Hospitalized Children of Our Hospital

TAO Xing-ru, PEI Bao-fang, DUAN Yan-yan, LIU Xiao-ling, CHEN Hai-yan, CAO Song-shan (Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide baseline data for the formulation of the strategy for medical institutions in China. METHODS: 3 600 discharged medical records were randomly collected from our hospital in 2013. According to drug package inserts, the judgment was carried out about whether off-label drug use existed in medical orders. The types of off-label drug use, off-label drug use of children in different age groups and of various drugs were all analyzed. RESULTS: A total of 3 268 hospitalized children were included, and 35 523 medical orders were analyzed, involving 468 types. Based on children, medical orders and drug types, the incidence of off-label drug use were 91.34%, 35.72% and 48.72%, respectively. The types of off-label drug use mainly included pediatric medication information (74.21%), exceeding route of administration (8.12%) and overage (8.45%). The top 3 age groups with respect to the incidence of off-label drug use were adolescents (42.42%), neonate (37.97%) and infant (35.48%). Top 4 drugs of off-label use in the list of medical orders were anti-infective drugs (23.65%), electrolytic, drugs for acid-base balance and nutrition (12.21%), drugs for respiratory system (36.84%) and cardiovascular drugs (63.21%). CONCLUSIONS: The off-label drug use of hospitalized children is common in our hospital. It is urgent to develop related laws and regulations or guidelines to regulate off-label drug use in order to ensure the safety of pediatric drug use.

KEYWORDS Off-label drug use; Hospitalized children; Rational drug use

- 者中应用的疗效及安全性[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(5):481.
- [2] 冉东川. 他汀类药物的临床应用进展[D]. 重庆:重庆医科大学, 2012.
- [3] 钱彦华, 蒋潇, 方甜甜, 等. 3种他汀类药物治疗冠心病的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2014(9):146
- [4] 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药物临床研究指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 1988, 4(4):245.
- [5] 方振威, 魏国义. 我院他汀类药物治疗费用分析[J]. 中国药房, 2013, 24(34):3 169.
- [6] 廖蓉, 李兵, 宋宝难, 等. 他汀治疗对冠心病患者血管内皮功能影响及其预后[J]. 中国医刊, 2012, 47(9):57.
- [7] 米小龙, 冯巧爱. 不同他汀类药物对高血压并高脂血症患者动脉早期病变的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(12):1 427.
- [8] 陈淑蕙, 董敬远, 李纳新. 瑞舒伐他汀钙和阿托伐他汀钙治疗颈动脉硬化化的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(8):98.
- [9] Meqa JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(20):2 221.
- [10] 杜书章, 岳晓红, 张晓坚. 三种用药方案治疗老年高胆固醇血症成本-效果分析[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(12):86. (收稿日期:2015-03-16 修回日期:2015-07-06) (编辑:胡晓霖)
- Δ 基金项目:常州四药临床药学科研基金立项科研项目(No. CZSYJJ13016)
* 药师, 硕士. 研究方向:临床药学. 电话:0371-85519795. E-mail:taoxr2010@sina.cn

药品作为一种特殊的商品,经过严格的审批后才被批准上市。然而药品上市后,由于临床治疗的需求,医师在处方药品时常常出现超药品说明书用药的情况。超说明书用药是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法^[1]。由于已上市药品的注册用法可能未包括目前最佳的治疗方案,无法满足临床治疗的需求,临床医师可能会选择超说明书用药,使患者获得当前最佳治疗,导致超说明书用药不可避免。有研究显示,国外住院患儿超说明书用药发生率最高达71%^[2],超说明书用药现象普遍存在,特别是在儿童用药中发生率较高。但超说明书用药的安全性和有效性尚缺乏研究证据,故用药风险较高。本研究通过对我院2013年住院医嘱进行调查,统计并分析超说明书用药情况,以期政府制定超说明书用药政策提供基线数据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从我院2013年1—12月出院患儿的全部病历中每月随机抽取300份,对其长期用药医嘱进行调查。排除:(1)资料不完整的病历及医嘱;(2)患儿自备药医嘱;(3)0.9%氯化钠注射液、5%/10%葡萄糖注射液及灭菌注射用水医嘱。

1.2 标准

1.2.1 超说明书用药判断标准 根据原国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的最新版药品说明书判断患儿各条用药医嘱超说明书情况。开零、协定处方药品,根据其原药品说明书判断;不同厂家同种药品,由于本研究未能获得药品商品名,故采用双标准判断,即该药使用符合我院同通用名任一厂家说明书则不判断为超说明书用药。

目前,国内外对超说明书用药类型划分尚无统一标准,主要研究类型有未提及儿童用药信息、适应证和禁忌证、剂量和疗程、年龄及给药途径^[2]。本研究分别从4个方面,采用以下7项指标判断各条用药医嘱超说明书情况:用药人群(未提及儿童用药信息、年龄)、适应证、用量[剂量和剂量范围($\pm 20\%$)]^[3]及用法(给药次数、给药途径、疗程)。

未提及儿童用药信息指无儿童用法用量信息、无儿童相关禁忌信息、缺少用药年龄段儿童信息或缺少用药适应证儿童信息。若说明书中提及儿童可以使用,但用法用量需“遵医嘱”或“儿童使用前请咨询医师或药师”不判断为超说明书用药。剂量超说明书指用药剂量超出说明书规定范围。由于儿童用药一般按体质量计算剂量,且缺乏儿童用药剂型,故除采用剂量判断超说明书用药情况外,另设定剂量范围($\pm 20\%$)标准。每条用药医嘱的判断结果均经过双人复核。

1.2.2 年龄分段 根据人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)指南,按患儿入院年龄分为4个年龄段:新生儿(0~27 d)、婴幼儿(28 d~23月)、儿童(2~11岁)、青少年(12~18岁)^[4]。

1.3 方法

1.3.1 数据采集 使用Microsoft Excel 2007采集以下数据:①病历号;②入院时间;③科室;④入院年龄;⑤性别;⑥体质量;⑦全部入院诊断;⑧全部出院诊断;⑨用药医嘱,包括医嘱类型、药品名称、剂量、给药次数、给药途径、疗程、溶剂。必要时补充查询病程记录、实验室检查指标等。

1.3.2 统计分析 按超说明书用药类型、年龄段和药品种类分类分析患儿超说明书用药情况。

2 结果

2.1 住院患儿纳入情况及超说明书用药发生率

抽取我院2013年1—12月出院患儿病历3600份,共纳入患儿3268例,分析其用药医嘱35523条,人均用药医嘱10.87条,涉及468种药品。按患儿、用药医嘱、药品计,超说明书用药发生率分别为91.34%、35.72%和48.72%。住院患儿纳入情况及超说明书用药发生率见表1。

表1 住院患儿纳入情况及超说明书用药发生率

Tab 1 The incidence of off-label drug use and hospitalized children into the situation

类别	纳入数据	超说明书用药	构成比,%
患儿,例	3 268	2 985	91.34
用药医嘱,条	35 523	12 689	35.72
药品,种	468	228	48.72

2.2 超说明书用药类型

我院主要超说明书用药类型为使用未提及儿童用药信息的药品、超给药途径、超年龄,这3种类型约占超说明书用药所有类型的90%,与国内外研究^[2,5]有所不同。其中,使用未提及儿童用药信息的药品中,发生率居前三位的为心血管系统用药(23.17%)、消化系统用药(15.62%)、抗感染药物(15.02%);超给药途径用药中,发生率居前三位的为呼吸系统用药(53.64%)、激素类药物(31.74%)、消化系统用药(5.23%);超年龄用药中,发生率居前三位的为呼吸系统用药(64.26%)、中成药(18.61%)、抗感染药物(6.98%)。住院患儿超说明书用药类型、数量及构成比见表2(表中,每条用药医嘱可能涉及多种超说明书用药类型,故合计数大于超说明书用药医嘱数)。

表2 住院患儿超说明书用药类型数量及构成比

Tab 2 The type, number and constitution ratio of off-label drug use of hospitalized children

超说明书用药类型	超说明书用药医嘱,条	构成比,%
使用未提及儿童用药信息的药品	9 868	74.21
超给药途径	1 080	8.12
超年龄	975	7.33
超给药频次	640	4.81
超用量	574	4.32
超适应证	140	1.05
超疗程	21	0.16
合计	13 298	100

2.3 各年龄段儿童超说明书用药发生率

超说明书用药在我院各年龄段住院患儿中均较常见。按用药医嘱计,超说明书用药发生率居前2位者为青少年(42.42%)与新生儿(37.97%)。我院住院患儿超说明书用药发生率从高至低依次为青少年、新生儿、婴幼儿与儿童。而国内外各研究报道的年龄段与超说明书用药发生率高低关系不太一致^[3,5],分别有研究报道新生儿^[6]、儿童^[7]及青少年^[8]超说明书用药发生率居首位。各国超说明书用药情况存在差异,因而研究我国超说明书用药现状可为政府制订超说明书用药政策提供基线数据。我院2013年住院患儿各年龄段超说明书用药发生率见表3(表中N表示所属项总例数)。

2.4 各类药品超说明书用药发生率

我院住院患儿主要使用的药品为抗感染药物(21.42%),电解质、酸碱平衡及营养药(17.89%),呼吸系统用药(13.56%),心血管系统用药(9.87%)及消化系统用药(8.46%),占用药医嘱的70%以上。超说明书用药医嘱比例居前三位的药品为心

血管系统用药(63.21%)、神经系统用药(52.26%)及消化系统用药(51.46%)。提示超说明书用药发生率高低与药品使用量不成正比关系,可能与使用药品种类相关。住院患儿使用各药品种类超说明书用药发生率见表4。

表3 住院患儿各年龄段超说明书用药发生率

Tab 3 The incidence of off-label drug use in different age groups of hospitalized children

年龄段	超说明书用药患儿数		超说明书用药医嘱数	
	n/N	发生率, %	n/N	发生率, %
青少年(12~18岁)	38/40	95.00	196/462	42.42
新生儿(0~27 d)	251/277	90.61	1 010/2 660	37.97
婴幼儿(28 d~23月)	1 845/1 954	94.42	6 969/19 643	35.48
儿童(2~11岁)	851/997	85.36	4 514/12 758	35.38
合计	2 985/3 268	91.34	12 689/35 523	35.72

表4 住院患儿使用各药品种类超说明书用药发生率

Tab 4 The incidence of off-label drug use in various species of drugs of hospitalized children

药品类别	用药医嘱		超说明书用药医嘱	
	数量,条	构成比, %	数量,条	构成比, %
抗感染药物	6 758	21.42	1 598	23.65
电解质、酸碱平衡及营养药	6 432	17.89	785	12.21
呼吸系统用药	4 563	13.56	1 681	36.84
心血管系统用药	3 396	9.87	2 147	63.21
消化系统用药	3 097	8.46	1 594	51.46
中成药	2 837	7.43	923	32.52
激素类药物	2 232	6.35	1 055	47.26
神经系统用药	2 185	4.98	1 142	52.26
血液和造血系统用药	1 181	4.21	357	30.23
泌尿系统用药	776	1.79	44	5.68
抗肿瘤药及免疫调节剂	642	1.62	105	16.29
酶及辅酶	572	1.49	572	100
皮肤科用药	348	0.83	335	96.23
其他	504	0.14	352	69.84
合计	35 523	100	12 689	35.72

3 讨论

3.1 我院超说明书用药现象较常见

调查结果显示,超说明书用药在我院住院患儿中普遍存在,我院91.34%的住院患儿发生过超说明书用药,35.72%的用药医嘱为超说明书用药,48.72%的药品发生超说明书用药,发生率低于国内有关研究报道^[5]。有研究报道,不同国家超说明书用药发生率有所差异^[2]。可能由于不同的判断标准、调查人群及调查地区等多种因素影响了超说明书用药的发生率。

另一方面,由于药品说明书是基于药品大规模上市前的儿科临床试验结果,较少更新,而临床医学的发展领先于说明书的更新,因此超说明书用药行为不可避免(尤其在特殊人群^[6])。目前,我国对超说明书用药问题越来越重视,2010年3月广东省药学会印发的《药品未注册用法专家共识》定义了“药品未注册用法”,并对使用“药品未注册用法”条件、依据及知情同意等作出规定^[10]。由张波等主编、2013年3月出版的《超药品说明书用药参考》列出了各主要药品说明书之外的用法,按照循证医学的要求,列举了证据等级和文献来源,但对儿童超说明书用药的情况描述较少。目前尚无由卫生行政部门制定的相关文件或法律、法规用以规范超说明书用药行为。因此,亟需政府出台相关法律、法规或指南以规范药品的超说明书使用。

3.2 超说明书用药类型

调查结果显示,我院住院患儿主要的超说明书用药类型为使用未提及儿童用药信息的药品、超给药途径和超年龄。张伶俐等^[2]对全球住院患儿超说明书用药的系统评价结果显示,设有未提及儿童用药信息分类的研究中,该类超说明书用药构成比最大;未设有该项分类的研究中,超剂量和超年龄为最常见的超说明书用药类型。曾雪花等^[11]研究显示,超说明书用药主要在低龄儿童中多见,主要表现为年龄和给药方式超范围。本研究超给药途径排在第2位,超年龄用药排在第3位,与以上文献报道略有差异。超给药途径用药主要为一些肌内注射、静脉注射剂和口服药物用于局部用药,如利巴韦林、地塞米松和干扰素用于雾化给药,制霉菌素片用于鹅口疮患儿口腔涂抹治疗等。

临床药师要对以上超说明书用药现象特别是超给药途径用药进行总结分析,向临床医师公布分析结果,建议临床医师严格按照各药品的适应证、适应人群和正确的给药途径给药,避免用药风险。当医师因医疗创新确需要超说明书用药时,应提供权威的文献依据,并经药事委员会审核同意备案,使用时与患者签署知情同意书。如果超说明书用药时出现药品不良反应,应及时分析原因,并通知相关病区,减少和防止因超说明书用药导致不良反应的重复发生。药师在发药的过程中,超说明书用药存在严重违反“用法、用量和注意事项”之规定时,也应当依法拒绝调配,及时与处方医师沟通,请处方医师重新开具合理处方,认真把好合理用药关。

临床上儿童超说明书用药较常见且情况复杂,应制定相应的法律、法规和指导原则来进一步规范超说明书用药,建立健全良好的医疗管理制度,及时修订更新药品说明书,以指导儿科临床合理用药。2014年5月,国家卫生和计划生育委员会发布的《关于保障儿童用药的若干意见》指出,为进一步做好保障儿童用药工作,针对国外已上市的但国内缺乏且临床急需的儿童适宜品种、剂型、规格加快申报审评进度,建立鼓励研发创新机制,鼓励开展儿童用药临床试验。这在很大程度上能激励企业研发儿童专用药品,鼓励医院及科研单位收集儿童用药的相关信息,加强和推进儿童临床试验研究,促进儿童用药的安全及合理化。

儿科临床医师在选择药品时应尽量选择有儿童用法用量的药物,无儿童用法用量的药物最好根据用药后的反应调整给药剂量。临床药师要向临床医师公布超说明书现状,也要积极协助医师为患儿制订最佳治疗方案,保障儿童用药安全。

参考文献

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2 006.
- [2] 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.
- [3] Chalumeau M, Tréluyer IM, Salanave B, et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based pediatricians[J]. *Arch Dis Child*, 2000, 83(6): 502.
- [4] Food and Drug Administration, HHS. Guidance for Industry E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population[J]. *Fed Regist*, 2000, 65(242): 78 493.

抗菌药物专项整治前后我院AECOPD患者抗菌药物应用分析

邓秀碧*, 谢洪先#, 夏庆弟, 何松(重庆市璧山区人民医院, 重庆 402760)

中图分类号 R978.1;R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3625-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.07

摘要 目的:为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法:抽取我院呼吸科抗菌药物专项整治前(2013年9月—2014年4月)、后(2014年5—12月)收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者住院病历各73份和88份,对比分析抗菌药物的使用情况,评价AECOPD患者药品使用的合理性。结果:开展抗菌药物专项整治活动后,我院AECOPD患者的抗菌药物使用强度从217.74下降至91.58,联合使用抗菌药物率由67.12%下降至6.82%,无理由更换抗菌药物率由15.07%下降至0,患者住院时间由(10.21±3.44)d缩短至(7.13±3.14)d,医疗总费用由(6 117.73±1 164.52)元减少至(4 574.82±997.28)元,药费和抗菌药费所占百分比分别由(61.83±11.49)%和(28.84±9.55)%下降至(43.52±9.97)%和(20.07±6.43)%,各项指标比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),且临床治疗效果未受影响。结论:开展抗菌药物专项整治可有效提高抗菌药物的合理使用率,增强抗菌药物的针对性,节约患者的医疗成本。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;抗菌药物专项整治;合理用药

Comparative Analysis of Antimicrobial Drugs Application in AECOPD Patients in Our Hospital before and after the Special Rectification Activities

DENG Xiu-bi, XIE Hong-xian, XIA Qing-di, HE Song (Chongqing Bishan District People's Hospital, Chongqing 402760, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the rational application of antimicrobial drugs. METHODS: Medical records of all acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) hospitalized patients were collected from respiration department of our hospital during Sept. 2013 to Apr. 2014 and May 2014 to Dec. 2014, 73 and 88 cases respectively. The application of antimicrobial drug was analyzed comparatively, and the rationality of drug use in AECOPD patients was evaluated. RESULTS: After the special rectification activities, the antimicrobial use intensity dropped from 217.74 to 91.58; drug combination rate dropped from 67.12% to 6.82%; no reason to change the antimicrobials conditions dropped from 15.07% to 0; hospital stay shortened from (10.21±3.44) d to (7.13±3.14) d; the total cost of medical treatment dropped from (6 117.73±1 164.52) yuan to (4 574.82±997.28) yuan; percentage of medicine expenses and antimicrobial drug expenses dropped from (61.83±11.49)% and (28.84±9.55)% to (43.52±9.97)% and (20.07±6.43)%, respectively; there was statistical significance ($P<0.05$), and the clinical treatment effect were uninfluenced. CONCLUSIONS: The special rectification activities of antimicrobial drugs could effectively improve the rational application of antimicrobial drugs and enhance the efficacy of antimicrobial drugs and decrease the cost of drug use.

KEYWORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Special rectification activities; Rational drug use

[5] 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.

[6] 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(4): 293.

[7] Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, et al. Off-label and un-Licensed drug prescribing in three paediatric

wards in Finland and review of the international literature [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(3): 277.

[8] Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(13/14): 218.

[9] 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.

[10] 广东省药学会. 药品未注册用法专家共识[S]. 2010-03-18.

[11] 曾雪花, 周炳丰. 住院儿科药品说明书之外用药的调查分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 113.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 023-41411905。E-mail: Dxb13752860191@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 023-41411838。E-mail: 405459396@qq.com

(收稿日期: 2014-08-14 修回日期: 2014-10-20)

(编辑: 晏妮)