388-390.
[8] 夏东亚, 郭涛, 陈岩, 等. 高效液相色谱法测定头孢他啶血药浓度[J]. 解放军药学学报, 2007, 23(1): 41-43.
[9] 梁健成, 王芳芳, 黄义昆, 等. HPLC 法测定微泵给药后头孢他啶血药浓度[J]. 中国药师, 2008, 11(11): 1293-1294.
[10] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1175.
[11] Clinical and Laboratory Standards Insititute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (27th Edition) [S/OL]. [2017-01]. www. clsi. org.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2017-08-17 修回日期:2017-10-25)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 10. 011

· 论著 ·

某院 2016 年儿外科门诊超说明书用药现状分析

高华[1,2], 邓宁[1], 孙维红[1,2], 陆铖[1], 项艳曾[1], 张茜[1], 文友民[1](1. 宁夏医科大学总医院, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学药学院, 宁夏银川 750004)

[摘要] **目的:**回顾性调查宁夏医科大学总医院儿外科门诊超说明书用药情况, 分析超说明书用药发生原因, 为了解我国儿科超说明书用药现状和制订相关政策提供基线数据。**方法:**抽取该院儿外科 2016 年门诊处方, 按照说明书从适应证、禁忌证、用法、用量、用药人群 5 个方面 6 个指标综合判断超说明书用药情况, 分析超说明书用药发生原因。**结果:**共分析 762 张处方, 涉及用药医嘱 810 条, 按用药医嘱计超说明书用药发生率为 30. 12%; 超说明书用药各类型中"未提及儿童用药信息"比例最高(36. 07%); 各年龄段中婴幼儿的超说明书用药发生率较高(50. 47%); 超说明书用药前 3 位分别是抗肿瘤药和免疫调节药(75. 24%)、神经系统用药(63. 41%)、消化道及代谢用药(7. 14%)。**结论:**我院小儿外科门诊存在着超说明书用药现象, 临床药师应对儿童用药进行密切关注及合理干预。急需国家出台相关法律法规或指南, 规范超说明书用药行为, 促进儿童药物临床试验提供更多用药数据, 保障儿童用药安全和规避医师职业风险。

[关键词] 超说明书用药; 小儿外科; 门诊; 用药安全
[中图分类号] R969. 3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2018)10-0035-04

Off-Label Drug Use in Pediatric Surgery Outpatients in Our Hospital in 2016

Gao Hua[1,2], Deng Ning[1], Sun Weihong[1,2], Lu Cheng[1], Xiang Yanzeng[1], Zhang Xi[1], Wen Youmin[1](1. *General Hospital of Ningxia Medical University*, *Ningxia Yinchuan* 750004, *China*; 2. *School of Pharmacy*, *Ningxia Medical University*, *Ningxia Yinchuan* 750004, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To retrospectively investigate the off-label drug use in pediatric surgery outpatients in General Hospital of Ningxia Medical University, and to analyze the causes of off-label drug use, so as to provide baseline data for understanding the current status of pediatric off-label drug use and formulating relevant policies. **Methods**: Prescriptions in pediatric surgery outpatients in our hospital from Jan. to Dec. 2016 were collected. Off-label drug use was comprehensively judged from the indications, contraindications, usage, dosage and drug use population. And causes of off-label drug use were analyzed. **Results**: Totally 762 prescriptions were analyzed, and 810 medical orders were involved, the incidence of off-label drug use was 30. 12%. "No information on children's medication" was the most common off-label drug use types (36. 07%). The incidence of off-label drug use for infants was higher than other age groups (50. 47%). The top 3 drugs of off-label drug use were respectively antineoplastic and immunomodulatory drugs (75. 24%), neurological drugs (63. 41%), digestive tract and metabolic drugs (7. 14%). **Conclusion**: Off-label use in pediatric surgery outpatients has been noted in our hospital, clinical pharmacists should monitor pediatric medication closely and intervene it reasonably. It's badly in need of developing relevant legislation, regulations or guidelines to regulate off-label drug use, providing more evidence by conducting clinical trials on pediatric drugs, so as to avoid clinicians' professional risk and ensure the safety of pediatric drug use.
[**Keywords**] off-label use; pediatric surgery; outpatients; drug use safety

超说明书用药(off-label drug use)也称"药品未注册用法", 是指药品使用的适应证、适用人群、剂量、给药途径等不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法[1-2]。儿童药物临床试验基础薄弱、数据少、用药证据缺乏等, 导致儿科超说明书用药现象普遍存在[3-4]。儿童作为高风险用药人群, 超说明书用药存在着更大的医

基金项目:宁夏重点研发(科技惠民)项目, 编号 2016KJHM72。
作者简介:高华(1982. 06-), 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学与循证药学工作, E-mail: gaohualike@ 163. com。
通讯作者:孙维红(1966. 04-), 女, 大学本科, 主任药师, 主要从事医院用药错误管理体系构建研究, E-mail: 84902162@ qq. com。

疗风险,迫切需要政府层面的法律法规或者管理指南来规范超说明书用药行为,以保障患儿用药安全、保护医师权益。目前国内有关儿科超说明书用药研究主要集中在发达地区,且纳入的研究多未区分儿内科与儿外科[4];由于儿童内科疾病多以药物治疗为主,儿童外科疾病多以手术治疗为主,药物治疗则为辅,且国内尚无儿外科超说明书用药情况的资料,儿童超说明书用药发生的差异是否与科室不同有关尚不清楚。本研究回顾性分析宁夏医科大学总医院小儿外科门诊处方,以了解宁夏地区综合医院儿外科门诊超说明书用药情况,为研究国内儿科超说明书用药提供基线数据。

1　资料和方法

1.1　调查对象

宁夏医科大学总医院是宁夏规模最大、医疗技术最先进的三级甲等综合医院,实际开放床位 3 684 张。我院小儿外科是集小儿普通外科、小儿泌尿外科、小儿肿瘤外科及新生儿外科为一体的综合科室,设有 62 张床位,年门诊量约 12 000 人次,年处方量约 700 张。本研究回顾性调查 2016 年 1-12 月我院小儿外科门诊全部处方共 798 张,排除年龄>18 岁和用药医嘱为 0.9% 氯化钠注射液、5% 及 10% 葡萄糖注射液及灭菌注射用水的处方 36 张,纳入处方 762 张。

1.2　标准

1.2.1　*超说明书用药的判断标准*　目前我国没有统一的超说明书用药类型划分标准,主要涉及适应证、剂量、给药途径、未提及儿童用药信息、年龄等。本研究参考多篇文献[3-10],根据国家药品食品监督管理局(CFDA)批准的最新版药品说明书,从适应证、禁忌证、用法(给药途径、给药频次)、用量(给药剂量)、用药人群(未提及儿童用药信息)5 个方面 6 个指标判断超说明书用药情况。

具体判断标准:如处方上的诊断与药物的适应证不符,即判断为超适应证用药;如出现禁忌证,则判为禁忌证用药;按照说明书规定核对药物的给药途径,与说明书不符则判为超给药途径用药;给药频次与说明书不符即判为超给药频次;由于无法获知患儿准确体质量,故根据患儿的年龄估算体质量,再根据估算值计算用药剂量,因计算的用药剂量可能与医生问诊获得的体质量得出的医嘱剂量有差异,故超给药剂量按超出说明书规定范围的±20% 计[10];未提及儿童用药信息指药品说明书中未注明儿童用药安全性和有效性信息的,但不包括说明书中提及"儿童用量酌减""遵医嘱"或"儿童使用前请咨询医师或药师"的情况。如果同一条医嘱出现不止 1 种类型的超说明书用药情况,则按照对应的类型逐一记录。为了提高判定的准确性,每张处方由 1 名药学专业硕士研究生判断后,再经 1 名相关专业临床药师和 1 名专门从事处方点评的高年资药师双人复核。

根据患儿年龄计算体质量公式如下,3~12 个月患儿体质量(kg)=(月龄+9)/2;1~6 岁患儿体质量(kg)=年龄×2+8;7~12 岁患儿体质量(kg)=(年龄×7-5)/2[11]。

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》[12],将患儿分为 4 个年龄段:新生儿(0~27 天);婴幼儿(28 天~23 个月);儿童(2~11 岁);青少年(12~18 岁)。

1.2.3　*药品分类*　依据世界卫生组织的 ATC 分类系统将药品分类,当遇到多个 ATC 编码的药品,依据其说明书主要适应证进行分类;药品无 ATC 编码时,按 ATC 分类原则及其说明书主要适应证分类。

1.3　数据采集及分析

1.3.1　*数据采集*　利用 Microsoft Excel 2010 采集处方号及处方日期;性别;年龄(月龄、日龄);临床诊断;用药医嘱,包括药品通用名称、给药剂量、给药频次以及给药途径数据。

1.3.2　*统计学方法*　各年龄段超说明书用药发生率的比较应用 SPSS 17.0 软件进行 χ^2 检验,并利用 Review Manager 5.3 软件进行单个率的 Meta 分析,比较宁夏医科大学总医院与其他医疗机构超说明书用药发生率。

2　结果

2.1　纳入处方情况及超说明书用药发生率

762 张处方中男 406 例,女 356 例,共含用药医嘱 810 条,平均每张处方含有 1.06 条医嘱。按处方计,有 242 张处方发生超说明书用药,发生率为 31.76%;按用药医嘱计,有 244 条发生超说明书用药,发生率为 30.12%。

对我院儿外科门诊按用药医嘱计超说明书用药情况与其他医疗机构[5-9]儿科(未区分儿内/儿外科)门诊超说明书用药数据对比,进行 Meta 分析得到图 1 所示森林图,从图中可知结果间存在异质性(I^2 = 100%, P < 0.01),采用随机效应模型,超说明书用药发生合并率为 0.46(95% *CI* 0.32~0.60)。说明其他各医疗机构间儿科超说明书用药发生率情况差异较大,我院儿外科门诊超说明书用药发生率低于平均水平。

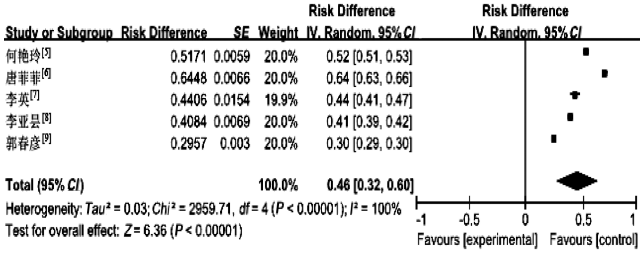

图 1　不同医疗机构儿科门诊超说明书用药发生率

2.2　超说明书用药类型

对超说明书用药医嘱按适应证、未提及儿童用药信息、给药剂量、给药频次、给药途径、禁忌证进行分类统计,计算各类型超说明书用药的构成比。见表 1。结果显示,超说明书用药各类型构成比中,未提及儿童用药信息最高,适应证和给药途径相当,给药频次和给药剂量较低,所有医嘱中均未发生超禁忌证用药。

2.3　各年龄段超说明书用药发生率

不同年龄段超说明书用药例数及其发生率见表 2。

新生儿组和青少年组未发现超说明书用药,按用药医嘱计婴幼儿和儿童期超说明书用药发生率为 50.47% 和 7.87%,差异有统计学意义($\chi^2=82.273$, $P<0.05$)。

2.4 不同种类药物超说明书用药发生率

依据 WHO 的 ATC 分类系统对药品分类,2016 年 1–12 月我院小儿外科门诊主要使用的是抗感染药物、抗肿瘤和免疫机能调节药物,占用药医嘱的 76.55%。超说明书用药前 3 位的分别是抗肿瘤药和免疫机能调节药(75.24%)、神经系统用药(63.41%)、消化道及代谢用药(7.14%)。见表 3。

表 1 超说明书用药类型分布情况

超说明书用药类型	超说明书用药医嘱/条	构成比/%
适应证	68	27.87
未提及儿童用药信息	88	36.07
给药剂量	10	4.10
给药频次	6	2.46
给药途径	72	29.51
禁忌证	0	0
合计	244	100

表 2 2016 年我院小儿外科门诊不同年龄段超说明书用药情况

年龄段	处方			用药医嘱		
	处方张数	超说明书用药处方张数	超说明书用药发生率/%	用药医嘱条数	超说明书用药医嘱条数	超说明书用药发生率/%
新生儿	0	0	0	0	0	0
婴幼儿	414	214	51.69	428	216	50.47
儿童期	322	28	8.70	356	28	7.87
青少年	26	0	0	26	0	0
合计	762	242	31.76	810	244	30.12

表 3 2016 年我院小儿外科门诊各类药品超说明书用药发生率

药物类别	用药医嘱/条	构成比/%	超说明书用药医嘱/条	超说明书用药发生率/%
消化道及代谢用药	28	3.46	2	7.14
心血管系统用药	4	0.49	0	0
皮肤病用药	2	0.25	0	0
生殖泌尿系统用药和性激素	48	5.93	3	6.25
全身抗感染药	410	50.62	29	7.07
抗肿瘤药和免疫调节药	210	25.93	158	75.24
神经系统用药	82	10.12	52	63.41
感觉器官用药	4	0.49	0	0
非性激素和胰岛素类的激素	2	0.25	0	0
其他	20	0.25	0	0
合计	810	100	244	30.12

3 讨论

3.1 超说明书发生率

一项对国内 24 家三级甲等医院的超说明书用药调查发现,超说明书用药普遍存在[13]。本研究结果显示,按用药医嘱计 2016 年宁夏医科大学总医院小儿外科门诊超说明书用药发生率(30.12%)较其他医疗机构儿科(未区分儿内、儿外科)超说明书用药发生率(46%)低,但纳入的研究异质性较大。按异质性来源,一般可将异质性分为临床异质性和统计学异质性[14]。在超说明书用药发生率的 Meta 分析中,研究对象均为近 5 年报道不同地区三级甲等医院儿科门诊超说明书按医嘱计的发生率,均采用了随机抽样的方法,研究超说明书用药标准和各研究样本量接近,故考虑为统计学异质性,其异质性无法通过临床异质性排除,故采用了随机效应模型合并效应量。宁夏医科大学总医院超说明书用药发生率较低,分析可能与以下因素有关:(1)研究仅调查了该院小儿外科,就诊患儿基本为术后复查患儿,病情严重或复杂的患儿大多收住入院进行治疗,导致门诊处方用药较为简单,而其他研究纳入的为儿科(未区分儿内、儿外科)病情相对复杂的患儿,用药的种类较多,增加了超说明书用药的风险;(2)该院儿科配备了专职临床药师,与医、护组成治疗团队,对医嘱进行审核、参与临床合理用药;(3)该院施行“总药师”制度,在门诊、急诊、住院部等药房各选拔 1 名学历高、职称高、业务水平较好的药师担任“总药师”,对处方进行审核,发现问题处方时主动干预,及时与医生沟通;(4)该院由专人负责处方点评工作,每月随机抽取一定数量处方,进行合理性评价,医务处会对不合理处方进行相应地处罚。

3.2 超说明书用药类型

本研究结果显示,宁夏医科大学总医院小儿外科门诊超说明书用药各类型中“未提及儿童用药信息”构成比最高,与文献[3]报道的情况类似,这与目前国内外儿童用药制剂少、说明书中儿童用药信息不全或缺乏有关。此外,超说明书用药类型中给药途径的构成比也相对较高,这可能与药品说明书更新慢、内容滞后有关。例如盐酸平阳霉素说明书中只提及了肌内注射、动脉内注射和静脉内注射,本研究发现在治疗患儿血管瘤时,处方中给药途径多采用盐酸平阳霉素 8 mg+灭菌注射用水 2 mL 皮下注射。尽管有文献报道[15-17]此用法能取得较好疗效,但其应用主要集中于国内,应用剂量和用法缺乏统一标准,如果发生局部组织坏死、过敏性休克等

严重不良反应时,患者仍可通过超说明书用药提起诉讼,处方医师也会因此而卷入医疗官司中,所以如何规范超说明书用药行为迫在眉睫。2015 年 6 月中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组发布的《超说明书用药专家共识》及 2016 年 3 月中华医学会儿科学分会临床药理学组发布的《中国儿科超说明书用药专家共识》,对超说明书用药管理有非常重要的指导意义。如能有政府层面的法律法规,将会更大程度地保障患者用药安全,规避医疗机构和医务人员的执业风险。

3.3　不同年龄分组的分析

由于宁夏医科大学总医院有独立的新生儿科和小儿内科,来小儿外科门诊就诊的新生儿多为先天食道闭锁、肠闭锁、先天肛门闭锁、先天性巨结肠等疾病患儿,这些疾病一般不需要开门诊处方;年龄>14 岁的青少年,根据所患疾病不同往往分流到其他外科。因此,小儿外科门诊这两个年龄组就诊人数较少且处方较少,未发现超说明书用药。婴幼儿组超说明书用药发生率较高(50.46%),提示药师应对此年龄段人群用药进行重点关注和干预,保障其用药安全。

3.4　不同种类药物超说明书发生率

宁夏医科大学总医院小儿外科门诊使用的主要药物种类为全身用抗感染药、抗肿瘤药和免疫机能调节药,超说明书用药发生率最高的为抗肿瘤药和免疫机能调节药,例如隶属于此类的咪喹莫特乳膏,几乎应用于全部门诊血管瘤患儿的局部治疗,由于没有儿童用药相关信息,研究中均判为了超说明书用药,这样就大大增加了此类药物超说明书用药的发生率。再次提示我们由于缺乏儿童临床研究资料,说明书中儿童用药信息缺乏或不全,儿童用药安全性难以保障,急需国家出台相关法律法规以促进和规范我国药物临床试验,为儿童用药提供更多高质量证据。

3.5　本研究的局限性

本研究仅调查了宁夏医科大学总医院小儿外科门诊超说明书用药情况,新生儿及青少年处方较少,研究结果不能代表其他地区、其他级别医院,仅为我国医疗机构小儿外科门诊患儿超说明书用药情况提供参考。由于儿童用药的特殊性,仍需要不同地区医院进一步研究,评估超说明书用药的安全性。研究亦未对超说明书用药的合理性进行评价,这有待运用大量循证药学证据深入探讨。

4　结语

目前,临床实践中超说明书用药不可避免,需要国家建立公认的评价体系对超说明书用药证据的可靠性进行评价,并逐步制订相关的法律法规以规范超说明书用药行为。儿童是用药的高风险人群,超说明书用药存在着更大的医疗风险,临床药师在工作中应对这部分人群用药重点关注。药品说明书内容滞后、更新缓慢,儿童用药信息严重缺乏,需要从药品研发、审批、生产到监管、使用的各个环节采取措施,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 [S]. Am J Hosp Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.

[2] 崔学艳, 时银萍, 时海燕, 等. 超说明书用药管理及药学服务模式探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 751-754.

[3] 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.

[4] 李亚昙, 贾琳, 滕亮. 国内外儿科超说明书用药近况的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(23): 2114-2119.

[5] 何艳玲, 祁俊华. 2014 年我院儿科门诊超说明书用药情况调查[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(5): 37-41.

[6] 唐菲菲, 范惠霞, 赵宇燕. 山西省儿童医院儿科门诊超说明书用药调查分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(12): 1717-1721.

[7] 李英, 黄琳, 于芝颖, 等. 北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(10): 1218-1222.

[8] 李亚昙, 阿衣古丽·玉努斯, 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.

[9] 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): 50-55.

[10] CHALUMEAU M, TRELUYER J M, SALANAVE B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians [J]. Arch Dis Child, 2000, 83(6): 502-505.

[11] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 302-305.

[12] H DRUG ADMINISTRATION. International Conference on Harmonisation; guidance on E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population; availability. Notice [J]. Federal register, 2000, 65(242): 78493.

[13] 张镭, 谭玲, 王少华, 等. 国内 24 家医疗机构超说明书用药现状调查与分析[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 151-154.

[14] 周波, 陈欣, 时景璞, 等. 率的 Meta 分析及软件实现[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(8): 1009-1016.

[15] 刘征宇, 薛雷, 袁尉力, 等. 平阳霉素治疗口腔颌面部血管瘤 98 例疗效观察[J]. 中国实用口腔科杂志, 2012, 5(10): 623-625.

[16] 王晓晖, 张书峰, 孟庆磊, 等. 平阳霉素局部注射与口服普萘洛尔治疗颜面部血管瘤疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(24): 73-75.

[17] 段绪伟, 李伟. 平阳霉素注射治疗血管瘤 80 例临床分析[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(4): 656-657.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-08-21　修回日期:2017-10-12)

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。