

新生儿科住院患者超说明书用药分析

刘明玉, 张四喜, 宋燕青* (吉林大学第一医院, 长春 130021)

摘要 目的: 调查吉林大学第一医院 2014 年 10 月-2015 年 9 月新生儿科 300 例住院患者超说明书用药情况, 为开展新生儿科药学服务, 促进新生儿合理用药提供依据。方法: 调取我院新生儿科 2014 年 10 月-2015 年 9 月期间共 4225 名住院患者, 随机抽取 300 名病例, 根据药品说明书及相关文献, 判断医嘱是否存在超说明书用药, 对患儿基本信息、药物使用情况及超说明书用药情况进行统计与分析。结果: 抽取的 300 名新生儿病例, 共纳入 5793 条医嘱, 涉及 145 种药品。按患儿人数、用药医嘱条数进行统计, 超说明书用药发生率分别为 99.7%、59.2%。超说明书用药类型主要包括未提及新生儿用药信息 (68.5%)、超剂量 (24.5%)、超适用人群 (3.1%)、超禁忌证 (1.91%)、超频次 (1.1%)、超适应证 (0.93%)。结论: 我院新生儿住院患者超说明书用药现象较常见, 一方面反映了药品说明书中新生儿用药信息严重缺乏, 针对新生儿的药品太少, 应当引起相关部门的重视; 另一方面提示医师要严格把握说明书规定的适应证、用法用量、禁忌证, 减少超说明书用药, 保障新生儿安全用药和规避医师职业风险。

关键词: 超说明书用药; 新生儿科; 住院患儿; 用药分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0404-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.019

Analysis of Off-label Drug Use of Inpatients of Neonatology Department

Liu Mingyu, Zhang Sixi, Song Yanqing* (The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract Objective: To survey the situation of off-label drug use of 300 inpatients in the neonatology department of the First Hospital of Jilin University from October, 2014 to September, 2015 in order to provide references for carrying out pharmacy service and improving the rational drug use in the neonatology department. **Methods:** 300 were randomly selected from a total of 4225 inpatients in the neonatology department from October, 2014 to September, 2015. Whether off-label drug use existed in the prescriptions was determined by the package inserts and related documents. The basic information of patients, usage of drugs and off-label drug use were analyzed. **Results:** There were 5793 prescriptions and 145 drugs in total. The rate of off-label drug use was 99.7% and 59.2% respectively according to the number of inpatients and the number of prescriptions. The kinds of off-label drug use consisted of neonatal drug information without being mentioned (68.5%), overdose (24.5%), super applicable population (3.1%), over contraindications (1.91%), over frequency (1.1%) and over indications (0.93%). **Conclusion:** Off-label drug use in the neonatology department of our hospital was common, indicating serious lack of neonatal medication information in the package inserts. On the other hand, doctors should be reminded to strictly follow the indications, usage and contraindications stipulated in the package inserts so as

to reduce the off-label drug use, to ensure the medication safety of newborns and to avoid occupational risks of doctors.

Keywords: off-label drug use; neonatology department; inpatients; medication analysis

药品说明书是药品生产企业提供的,经国家药品监督管理部门批准的,包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息的用以指导安全、合理使用药品的技术性资料^[1]。超说明书用药(irregular usage of prescription)又称药品未注册用法(off-label drug use),是指药品使用的适应症、给药方法或剂量超出药品监督管理部门批准的说明书范围的用药行为^[2]。超说明书用药不论在国内还是国外都已经成为临床上相当普遍的现象。有研究^[3-4]显示,约20%的医疗机构存在超说明书用药问题。新生儿作为特殊群体,缺少临床试验,用药证据差,超说明书用药情况普遍^[5]。虽然超药品说明书用药有其合理性,但也存在用药安全隐患和法律风险^[6]。本文通过对我院新生儿科近一年的300名住院患者用药医嘱进行回顾性调查,统计并分析其中的超药品说明书用药情况,为促进新生儿安全合理用药、进一步规范超说明书用药行为提供依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象

从我院HIS系统中调取2014年10月至2015年9月新生儿科住院患者病历4225例,随机抽取其中的300例。去除未用药品的患者1名,共得到5793条用药医嘱。

1.2 数据采集

统计抽取患者的基本情况,包括患儿的姓名、性别、日龄、体重、疾病或症状和药物的使用情况。查阅药品说明书及相关文献,掌握超说明书使用情况。

1.3 判断超说明书用药的标准

新生儿科超说明书用药主要包括超适应症、超给药剂量、超适用人群、超禁忌证、未提及新生儿用药信息等。

1) 超适应症用药:药品说明书上规定的适应

证与临床诊断或疾病可能出现的症状及其治疗相符时,均认为符合说明书要求。判断以症状作为临床诊断的处方时,严格限定用药应符合主诉症状的治疗,否则视为超说明书用药^[7]。

2) 超给药剂量:给药剂量超出说明书规定剂量的 $\pm 20\%$,判断为超给药剂量^[8],如说明书中提及可予儿童使用却无明确用量,如“儿童用量酌减”“儿童用量遵医嘱”等,不算为超给药剂量^[9]。

3) 超适用人群:患儿年龄不符合说明书限定的适用年龄,判断为超适用人群。

4) 超禁忌证:临床诊断中有符合药品说明书“禁忌证”项下标示的内容,均为超禁忌证。

5) 超给药频次:按说明书中的给药频次给药,如与说明书不符则判为超给药频次。

6) 未提及新生儿用药信息:药品说明书中未提及可用于新生儿,且说明书中任何项目均未出现新生儿用药信息,或说明书中儿童用药信息项标示为“用药信息不详”“不推荐使用”“新生儿安全性尚不清楚”“小儿应用缺乏研究”“未进行该项试验且无可靠参考文献”,均判定为未提及新生儿用药信息。

2 结果

2.1 超说明书用药情况

在抽取的300例新生儿科住院患者中,男性176人,女性124人,超说明书用药情况见表1。

2.2 超说明书用药类型及构成比

在3429条超说明书用药医嘱中,部分医嘱有多种超说明书用药类型,累计3551条医嘱。超说明书用药类型及构成比见表2;其中未提及儿童用药信息情况占比最高,详见表3。

2.3 不同药品类别超说明书用药情况

将全部医嘱涉及的药品按药理作用分类统计,共有12类。具体情况见表4。

表1 我院新生儿科超说明书用药总体情况

性别	患儿数 / 人	超说明书用药 / 人	超说明书用药发生率 / %	医嘱总条数 / 条	超说明书医嘱条数 / 条	超说明书医嘱条数所占比率 / %
男	176	175	99.4	3345	2042	61.0
女	124	124	100	2448	1387	56.7
合计	300	299	99.7	5793	3429	59.2

表2 超说明书用药类型及构成比

类型	超说明书医嘱条数 / 条	构成比 / %
超适应证	33	0.93
超剂量	870	24.50
超适用人群	109	3.10
超给药频次	39	1.10
超禁忌证	68	1.91
未提及新生儿用药信息	2432	68.50
合计	3551	100.00

表3 未提及新生儿用药信息的主要类型及构成比

类型	医嘱条数 / 条	构成比 / %
未进行该项试验且无可靠参考文献	1734	71.3
用药信息不详	312	12.8
新生儿安全性尚不清楚	277	11.4
小儿应用缺乏研究	86	3.5
不推荐使用	23	0.9
合计	2432	100.0

表4 不同类别药物超说明书使用情况

药品类别	医嘱总条数 / 条	超说明书用药医嘱条数 / 条	发生率 / %
心血管系统用药	276	276	100.0
免疫系统用药	35	34	97.1
血液系统用药	745	718	96.4
眼科用药	93	85	91.4

续表 4

药品类别	医嘱总条数 / 条	超说明书用药医嘱条数 / 条	发生率 / %
代谢及内分泌系统用药	126	103	81.7
泌尿系统用药	85	67	78.8
抗感染用药	623	362	62.9
电解质、酸碱平衡及营养药	2753	1567	56.9
神经系统用药	267	82	34.1
呼吸系统用药	111	29	26.1
消化系统用药	634	69	10.9
其他	45	37	82.2
合计	5793	3429	59.2

2.4 一种药品具有两种以上超说明书用药的情况 两种或者两种以上超说明书使用情况，具体见表5。
在统计医嘱超说明书用药时，发现一条医嘱有

表 5 同一种药品超说明书用药情况

药理分类	药品名称	医嘱总条数	超说明书类型及超说明书用药条数
抗感染药	注射用哌拉西林钠他唑巴坦	246	新生儿安全性尚不清楚 246; 超剂量 11
	注射用甲硝唑磷酸二钠	36	用药信息不详 36; 超禁忌证 19
	氟康唑注射液	20	超给药频次 11; 超剂量 2
	注射用头孢西丁钠	14	超适用人群 14; 超剂量 1
	注射用盐酸万古霉素	11	超给药频次 4; 超适应证 2
心血管系统用药	注射用磷酸肌酸钠	87	未进行该项试验且无可靠参考文献 87; 超适应证 7
	多巴酚丁胺注射液	63	小儿应用缺乏研究 63; 超适应证 6; 超剂量 15
代谢及内分泌系统用药	地塞米松注射液	83	用药信息不详 83; 超禁忌证 49
神经系统用药	注射用小牛血去蛋白提取物	75	未进行该项试验且无可靠参考文献 75; 超适应证 6; 超剂量 3
呼吸系统用药	吸入用布地奈德混悬液	28	超给药频次 7; 超适应证 3
眼科用药	左氧氟沙星滴眼剂	9	用药信息不详 9; 超适应证 4
血液系统用药	酚磺乙胺注射液	6	未提及儿童用药信息 6; 超给药频次 2

2.5 使用频率较高且超说明书用药次数较多的药品情况

在超说明书用药的3429条医嘱中,排名前十位的药品用药医嘱共2740条,占79.9%,这些是超

说明书使用的典型药物,详见表6。

2.6 “用法用量”项

在涉及的145种药品中,说明书中标注了新生儿用法用量的有80种,见表7。

表6 使用频率较高且超说明书用药次数较多的药品使用情况

药品名称	药理作用	医嘱条数	超说明书医嘱条数	发生率/%
多种微量元素注射液(II)	电解质、酸碱平衡及营养药	1025	1025	100
转化糖电解质注射液	电解质、酸碱平衡及营养药	463	463	100
维生素K1注射液	血液系统用药	417	404	96.9
肝素钠注射液	血液系统用药	261	261	100
注射用哌拉西林钠他唑巴坦	抗感染药	246	246	100
酪酸梭菌活菌散	消化系统用药	97	24	24.7
注射用磷酸肌酸钠	心血管系统用药	87	87	100
地塞米松注射液	代谢及内分泌系统用药	83	83	100
注射用小牛血去蛋白提取物	神经系统用药	75	75	100
复方托吡卡胺滴眼液	眼科用药	72	72	100
合计		2826	2740	

表7 标注有新生儿用法用量的药品类别分布

药品类别	品种数	所占药品比例/%
电解质、酸碱平衡及营养药	31	21.4
抗感染药	16	11.0
呼吸系统用药	7	4.8
消化系统用药	7	4.8
代谢及内分泌系统用药	4	2.76
泌尿系统用药	4	2.76
血液系统用药	4	2.76
眼科用药	2	1.4
免疫系统用药	2	1.4
神经系统用药	1	0.7
心血管系统用药	1	0.7
其他药物	1	0.7
合计	80	55.2

3 讨论

3.1 我院新生儿科超说明书用药现象较常见

从表1可看出,在调查的300名患者中,超说明书用药发生率为99.7%;在5793条医嘱中,3429条医嘱超说明书用药,发生率为59.2%,与国内外相关研究结果^[10]非常接近(14%~66%)。结合国内外同类研究,提示超说明书用药在新生儿科的普遍性。说明书自身缺陷,是导致新生儿科超说明书用药现象较常见的主要原因,张兰华等^[11]对我国截至2010年7月底的药物注册信息调查结果显示:仅2.27%的药品注册信息中明确标注小儿或儿童。在我国现行医疗体制下,医生对超说明书用药重视程度不够,缺乏相应的制度和法规对医生进行约束,且药师在处方审核与药物治疗中的作用不强,我国关于儿童使用的药品品种规格较国外少,导致我国超说明书用药情况更突出^[12]。

3.2 超说明书用药类型分析

从表2可知,超禁忌证用药发生率为1.91%,涉及地塞米松注射液和注射用甲硝唑磷酸二钠两种药物。地塞米松作为长效糖皮质激素类药物,对糖代谢影响较大,可增加糖异生,抑制外周组织对葡萄糖的摄取和利用,易引起血糖升高^[13]。地塞米松注射液的说明书中明确指出电解质代谢异常患者一般不宜使用。注射用甲硝唑磷酸二钠说明书中明确指出血液病患者禁用。而这两种药物在我院禁忌新生患儿中出现了使用情况。

超适用人群用药发生率为3.1%,涉及注射用头孢西丁钠和复方托吡卡胺滴眼液两种药物。注射用头孢西丁钠说明书中指出3个月以内婴儿不宜使用。复方托吡卡胺滴眼液说明书指出由于残余调节力的存在,不适合12岁以下少年儿童散瞳;有文献^[14]报道,对于年龄12周岁以下的儿童使用复方托吡卡胺滴眼液效果不佳。但是注射用头孢西丁钠和复方托吡卡胺滴眼液仍应用于新生儿,超说明书医嘱条数分别为14条和72条。

3.3 不同药品类别超说明书用药分析

从表4可知,在不同药品类别超说明书用药中,超说明书用药发生率位居前三位的是心血管系统用药、免疫系统用药及血液系统用药。心血管系统用药超说明书发生率最高,达到100%,与何艳玲等^[15]报道接近。其涉及药品主要有注射用磷酸肌酸钠、盐酸多巴酚丁胺注射液、盐酸多巴胺注射液

和多巴酚丁胺注射液。经询问医生了解到,考虑患儿呼吸道感染时可能会对患儿心脏造成一定损伤,且心肌酶确有异常,因此常给予磷酸肌酸钠保护心肌细胞^[16]。而盐酸多巴酚丁胺注射液、盐酸多巴胺注射液和多巴酚丁胺注射液对于儿童用药标注为“小儿应用缺乏研究”。以上表明新生儿在心血管系统用药缺乏研究,应引起重视。

3.4 对于一种药品具有两种以上超说明书用药的药品分析

由表5可见,有10种药品具有两种超说明书用药情形,有2种药品具有三种超说明书用药情形。例如:注射用磷酸肌酸钠说明书适应症指明在心脏手术时加入心脏停搏液中以保护心肌和缺血状态下的心肌代谢异常,但并未提及新生儿的用法用量,且未进行该项实验,而临床常用于治疗儿童病毒性感染所致心肌损伤及心肌炎^[17-18]。氟康唑注射液总医嘱条数是20条,超频次却有11条。氟康唑注射液说明书中指明“氟康唑自新生儿体内排出缓慢,不大于2周的患儿剂量可按年长小儿,但应每72小时给药一次;出生后3~4周的患儿,给予相同剂量,每48小时给药一次。”但是氟康唑注射液在我院新生儿中给药频次却是每日一次。也有相关文献^[19]报道,氟康唑注射液应用于儿童存在不合理性,应引起临床医生的高度重视。有些药品,例如注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠和注射用小牛血去蛋白提取物其药品本身就缺少新生儿用药信息,未对新生儿进行临床试验,即超剂量应用于新生儿,这使新生儿用药的安全性更加得不到保障。

3.5 对使用频率较高且超说明书用药次数较多药品的分析

本次调查为新生儿科,患儿以早产儿、极低体重出生儿较多,所以电解质、酸碱平衡及营养药应用比例较高。由表6可知,其中最重要的是多种微量元素注射液(Ⅱ)的使用,其说明书中显示“未进行该项试验且无可靠参考文献”,属于未提及新生儿用药信息、未有相关文献表明其新生儿应用的用法用量及安全性。维生素K1和酪酸梭菌活菌散的超说明书发生率分别为96.9%和24.7%,超说明书的类型均为超剂量。其余药品超说明书发生率为100%,除复方托吡卡胺滴眼液是超适用人群用药外,剩下的所有药品均未提及新

生儿用药信息。因此使用这些药品用于新生儿时因没有可靠的依据,用药安全性得不到保证,给医患双方都带来了风险。

3.6 “用法用量”项的分析

“用法用量”项是药品说明书的核心部分,直接关系到临床用药的安全与疗效。由表7可知,在我院新生儿科常用的145种品说明书中,标注有“新生儿用法用量”的为80种(占55.2%),与文献报道相接近(68.4%)^[20]。新生儿用药的用法与用量信息主要标注在“用法用量”和“儿童用药”两个项目中;个别标注在“注意事项”“禁忌”等项目中。有“儿童用药”项的药品说明书中,部分新生儿用药的用法、用量标示不明确,如使用“儿童用量酌减”“遵医嘱”或“慎用”等含糊语句,无法准确判断剂量,影响了新生儿的用药安全^[21]。

3.7 对降低新生儿科医师执业风险的建议

为更好地引导、管理超说明书用药,降低临床医师的执业风险,当医师超说明书用药时,应做到:①了解药品的法定适应证;②只有在无合适的药物可选或特殊人群用药时,才可超说明书用药;③掌握超说明书用药的文献和循证医学证据,预先评估安全性和有效性;④如果缺乏相关的文献或指南,医生应与临床药师、临床药理学家等专业学者进行讨论;⑤告知患儿家属超说明书用药的原因及可能导致的风险,并获得家长的知情同意书;⑥在患者病历中记录相关情况;⑦必须对药效、不良反应等进行严密监控和评估;⑧定期向相关机构报告超说明书用药的不良反^[22]。

4 结语

药品说明书并不能代表医疗的前沿水平,因此超说明书用药不能等同于不合理用药^[23]。我院新生儿科超说明书用药较为普遍,一方面反映了药品说明书中新生儿用药信息严重缺失,需要生产、科研等相关医药工作者共同努力,加强儿童儿药的开发和临床试验研究,对新生儿用药进行密切监测,促进和规范患儿药物的临床试验;另一方面新生儿科医师超说明书用药的执业风险很高,国家应制订相关法律法规或指南,规范超说明书用药行为,特别是重点规范那些使用频率高且超说明书用药次数多的用药行为,既规避医师的执业风险,同时保障患儿治疗的安全与有效。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第24号药品说明书和标签管理规定[S]. 2006.
- [2] 陈孝, 黄志军, 侯连兵, 等. 关于印发“药品未注册用法专家共识通知”[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.
- [3] 付海尔, 李瑜. 药品说明书之外的用法在临床的应用[J]. 中国医药指南, 2009, 15(7): 80-82.
- [4] 刘艺平, 彭洋, 徐萍, 等. 超说明书用药的利弊思考[J]. 中国药学, 2013, 11(1): 76-77.
- [5] 刘晓玲, 裴保方, 陈海燕, 等. 郑州市儿童医院2013年门诊处方超说明书用药情况调查[J]. 中国药师, 2015, (1): 116-118.
- [6] 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): 949-950.
- [7] 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.
- [8] Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, et al. Off-label and Unlicensed Drug Use Among French Office Based Pediatricians[J]. Arch Dis Child, 2000, 83: 502-505.
- [9] 吴惠珍, 董占军. 儿科住院医嘱超说明书用药调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(2): 34-37.
- [10] 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.
- [11] 张兰华, 魏萍. 我国儿科专用药注册现状分析及其对策[J]. 解放军药学报, 2011, 27(2): 178-180.
- [12] 闫荟羽, 徐静波, 张文锐, 等. 儿科住院患者超说明书用药情况[J]. 医药导报, 2017, 36(7): 835-837.
- [13] 司继刚. 地塞米松注射液临床应用安全性分析评价[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(22): 1972-1975.
- [14] 冯丽华. 复方托吡卡胺滴眼液在近视儿童散瞳验光中的应用效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(3): 456-457.
- [15] 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.
- [16] 刘娟娟, 杜玲, 魏润新. 我院儿科住院患者超药品说明书用药情况调查与分析[J]. 中国药物评价, 2017, 34(3): 231-233.
- [17] 王霞, 刘爽. 磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎疗效

- 观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 811-812.
- [18] 韩晟, 樊迪, 胡春阳, 等. 注射用磷酸肌酸钠心肌保护的疗效和经济性评价[J]. 药品评价, 2016, 13(24): 8-11.
- [19] 林荣芳, 黄品芳, 方素君, 等. 基于合理用药调研指标及儿童药物利用指数的儿科合理用药情况调研[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(7): 867-870.
- [20] 唐红波, 庄太凤, 王芳, 等. 2010-2013年我院新生儿重症监护病房用药分析[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(5): 44-47.
- [21] 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.
- [22] 菅凌燕, 何晓静, 汪珊. 国内外超说明书用药的现状及其启示[J]. 中华医院管理杂志, 2015, 31(1): 46-49.
- [23] 史强, 王晓玲, 王巍, 等. 新生儿内科住院患儿超说明书用药情况分析[J]. 中国药房, 2014, (14): 1265-1267.
- (收稿日期 2017年7月19日 编辑 郑丽娥)