

大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查

郭春彦 王晓玲*

首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

【摘要】目的: 回顾性调查 2012 年 4 月~2013 年 3 月北京儿童医院门诊患儿超说明书用药情况, 为了解我国儿科超说明书用药现状和制定超说明书用药政策提供证据, 促进我国儿科临床合理用药。**方法:** 随机抽取我院 2012 年 4 月~2013 年 3 月门诊患儿的处方, 依据药品说明书, 判断其用药医嘱是否超说明书, 分析超说明书用药类型、各年龄段儿童、各类药品超说明书用药情况。**结果:** 共抽取门诊患儿处方 10 716 张, 分析处方用药医嘱 23 909 条, 涉及药品 451 种。按处方数、用药医嘱数、药品总数、基本药物数、非处方药 (OTC) 药品数计, 超说明书用药发生率分别为 53.0%、29.6%、65.0%、67.0%、79.8%。超说明书用药发生率居前三位的年龄段为幼儿期 (29.8%)、学龄前期 (29.5%) 和婴儿期 (29.2%)。超说明书用药类型主要包括无儿童用法用量信息 (61.7%)、给药频次 (12.8%) 和剂量 (11.1%)。**结论:** 我院门诊患儿超说明书用药情况普遍, 反映了药品说明书中儿童用药信息的缺乏, 提示国家亟须出台相关政策规范超说明书用药行为, 保障儿童用药安全。

【关键词】 超说明书用药; 儿科; 门诊; 用药安全

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 B

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.012

A survey of Off-label Drug Use Prescriptions in Outpatient of Beijing Children's Hospital

GUO Chun-yan WANG Xiao-ling. Children's Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100045, China.

【Abstract】Objective: To determine the extent of off-label drug use in outpatient of Beijing Children's Hospital, so as to provide data for getting acquainted with the extent of off-label use in pediatrics in China and developing policy of off-label drug use. **Methods:** The prescription of outpatient were randomly selected from April 2012 to March 2013, and the off-label use was analyzed according to the package inserts in the following aspects, the types of off-label use in different age groups and categories of medicine. **Results:** Of the total 10 716 prescriptions with 23 909 medical advices involving 451 drugs were extracted and analyzed, with incidence rates of off-label drug use accounting for 53.0%、29.6%、65.0%、67.0%、79.8% , respectively. The top 3 age groups with highest incidence rate of off-label drug were infancy(29.8%), pre-school age(29.5%), and babyhood(29.2%). The main categories of off-label drug use were no pediatric information(61.7%), dosing frequency(12.8%), and dosage(11.1%). **Conclusions:** The off-label drug is widespread in outpatient, drug instructions lack pediatric information, it's badly in need of developing relevant legislation, regulations or guidelines to regulate off-label drug use, and ensure the safety of pediatric drug use.

【Keywords】 off-label drug use; pediatrics; outpatient; medication safety

药品说明书是药品生产企业提供的, 经国家食品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]。

* 通讯作者: 王晓玲 E-mail: jq_k@sina.com

超说明书用药 (off-label use) 是指在药品的使用过程中, 其适应证、给药方法或剂量超出药品说明书规定的用法^[2]。儿童用药证据差、风险高是全球面临的严峻问题^[3], 因缺少儿科临床试验, 儿童用药常缺乏证据, 超药品说明书用药情况普遍存在。国外研究^[4-5]表明儿科患者超说明书用药可达 50% ~ 90%。因说明书编写于药品上市前, 其更新和完善常滞后于医学研究和实践, 导致超药品说明书用药的存在有其合理性, 但也存在用药安全隐患和法律风险^[6]。笔者回顾性调查北京儿童医院 2012 年 4 月 ~ 2013 年 3 月的门诊患儿超说明书用药情况, 为了解我国医疗机构儿科超说明书用药现状和为政府决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 处方抽样

本研究随机抽取 2012 年 4 月 ~ 2013 年 3 月, 选取每月的 10 日、15 日、20 日作为抽样日, 对每个抽样日门诊处方按当日门诊量的 2% 随机抽取, 纳入患儿门诊用药医嘱。排除: ①临床诊断栏为“取药”的处方; ②眼科用药和皮肤科局部用药; 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医嘱。

1.2 数据采集

使用 Microsoft Excel 2007 采集以下数据: ①患儿姓名; ②性别; ③年龄 (准确到日龄); ④全部临床诊断; ⑤用药医嘱, 包括药品分类、药品名称、规格、用法、用量、给药频率、基本药物、非处方药 (OTC) 药物。

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批准的最新版药品说明书判断超说明书用药情况。医院自制制剂根据药品监督管理部门批准的说明书判断; 不同厂家同种药品根据其商品说明书判断。

目前, 国内外对超说明书用药类型划分尚无统一标准, 主要涉及的超说明书用药类型有: 未提及儿童用药信息、适应证和禁忌、剂量和给

药频次、年龄及给药途径等^[7]。笔者分别从 4 个方面 (6 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、用量及用法 (给药频次; 给药途径)。对每张处方中每个用药记录逐项判断其是否与药品说明书相符, 若不相符则判断其存在超说明书用药, 记录超说明书用药的类型, 对同一条用药记录中存在的多个超说明书用药类型均做记录。

1.3.2 年龄分段 ① 新生儿期 (0 ~ 28d); ② 婴儿期 (29d ~ 1 岁); ③ 幼儿期 (1 ~ 3 岁); ④ 学龄前期 (3 ~ 6 岁); ⑤ 学龄期 (6 ~ 12 岁); ⑥ 青春期 (12 ~ 18 岁)^[8]。药品说明书中有儿童用法用量, 但实际应用低于说明书限定的使用年龄者, 均视为超年龄用药。

1.3.3 用药剂量 需要依据体重判断超说明书用药或计算给药剂量, 根据年龄以如下公式计算: ① 3 ~ 12 月: 体重 = (月龄 + 9) · 2kg⁻¹; ② 1 ~ 6 岁: 体重 = 年龄 × 2 + 8kg; ③ 7 ~ 12 岁: 体重 = (年龄 × 7 - 5) · 2kg⁻¹。对采用体表面积计算给药量的药品, 采用如下公式换算: 表面积 (m²) = 体重 (kg) × 0.035 + 0.1。给药剂量超出说明书规定剂量判断为超说明书用药。

1.3.4 药品分类 化学药品和生物制品主要依据临床药理学分类。所有中成药均归为中成药组。基本药物以现行《国家基本药物目录》(2012 年版) 为依据; OTC 类药品以国家食品药品监督管理局网站查询结果为依据。

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。但若药品说明书中提及儿童可以使用, 但未标明具体用法用量, 如“儿童用量遵医嘱”、“儿童用量酌减”或“儿童使用前请咨询医师或药师”等情况, 同样作为超说明书用药, 但需标注清楚。

2 结果

2.1 门诊患儿超说明书用药总体情况

共抽取我院 2012 年 3 月 ~ 2013 年 4 月门诊处方 10 716 张, 共包括 23 909 条药品医嘱, 平均每张处方包含 2.2 条药品医嘱。患儿年龄

范围从 0 岁 0 月 11d ~ 17 岁 9 月 6d, 其中男性患儿 6 406 例, 占患儿总数的 59.8%, 包括 14 593 条药品医嘱, 平均每张处方包含 2.3 条药品医嘱; 女性患儿 4 310 例, 占患儿总数的 40.2%, 包括 9 316 条药品医嘱, 平均每张处方包含 2.2 条药品医嘱。

调查共涉及药品 451 种, 其中化药 345 种, 中成药 106 种。纳入 2012 版国家基本药物目录的药品有 109 种, 占药品总数的 24.2%, 其中化药 95 种, 中成药 14 种。OTC 药物 119 种, 占药品总数的 26.4%, 其中化药 71 种, 中成药 48 种。按处方数、用药医嘱数、药品总数、基本药物数、OTC 药品数计, 超说明书用药发生率分别为 53.0%、29.6%、65.0%、67.0%、79.8%。见表 1。

2.2 不同年龄段儿科处方、用药医嘱记录的构成比和超说明书用药发生率

我院各年龄段门诊患儿普遍存在超说明书用药情况, 见表 2。从表 2 可见我院门诊患儿处方中幼儿期和学龄前期处方为主, 分别为 4 696 张和 2 447 张。不同用药医嘱记录的构成情况与处方有不同之处, 以婴儿期和幼儿期用药医嘱

记录为主, 分别为 5 838 条和 10 031 条, 提示婴儿期每张处方的用药医嘱较多, 平均每张 3.2 条。按用药医嘱数计, 超说明书用药发生率居前 3 位的年龄段为青春期 (37.6%)、幼儿期 (29.8%) 和学龄前期 (29.5%)。

2.3 各类药品超说明书用药发生率

门诊患儿各年龄段儿童主要使用的药品种类排名前 6 位的是抗微生物药 (27.1%)、中成药 (25.3%)、呼吸系统用药 (23.8%)、消化系统用药 (4.6%)、镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药 (3.4%) 和激素及影响内分泌药 (2.7%), 约占用药医嘱的 86.9%。这 6 类药品中, 超说明书用药发生率从高到低依次为激素及影响内分泌药 (69.6%)、消化系统用药 (35.7%)、呼吸系统用药 (35.1%)、中成药 (27.1%) 和抗微生物药 (22.4%)。见表 3。从表 3 看出我院各类药品超说明书用药情况与国外门诊患儿超说明书用药调查结果有一定差异。国外超说明书使用最多的药品种类依次为呼吸系统用药、全身抗感染用药及感觉器官用药^[7]。

此次调查的 23 918 条用药医嘱中, 基本药

表 1 我院门诊患儿超说明书用药总体情况

项目	总数	超说明书用药医嘱数	超说明书用药发生率 /%
处方数 / 张	10 716	5 675	53.0
用药医嘱数 / 条	23 909	7 070	29.6
总药品数 / 种	451	293	65.0
基本药物数 / 种	109	72	67.0
OTC 药品数 / 种	119	95	79.8

表 2 我院门诊不同年龄段患儿超说明书用药情况

年龄段	处方			用药医嘱		
	处方数 / 张	超说明书 用药处方数 / 张	超说明书 用药发生率 /%	用药医嘱数 / 条	超说明书 用药数 / 条	超说明书 用药发生率 /%
新生儿期	103	46	44.7	218	51	23.4
婴儿期	1 852	1 327	71.7	5 838	1 705	29.2
幼儿期	4 696	2 357	50.2	10 031	2 991	29.8
学龄前期	2 447	1 150	47.0	4 591	1 354	29.5
学龄期	1 401	680	48.5	2 829	818	28.9
青春期	217	115	53.0	402	151	37.6
合计	10 716	5 675	53.0	23 909	7 070	33.8

表 3 门诊患儿各药品种类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 / %
用药医嘱数居前 6 位的药品种类				
抗微生物药	6 479	26.8	1 451	22.4
中成药	6 053	25.3	1 642	27.1
呼吸系统用药	5 694	23.8	1 996	35.1
消化系统用药	1 111	4.6	397	35.7
镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药	813	3.4	75	9.2
激素及影响内分泌药	644	2.7	449	69.7
基药 / 非基药				
基药	2 354	9.8	1 046	44.4
非基药	21 564	90.2	6 029	28.0
OTC / 处方药				
OTC	3 941	16.5	1 375	34.9
处方药	19 977	83.5	5 699	28.5

物的构成比为 9.8%，其超说明书用药发生率（44.4%）高于非基本药物（28.0%）。非处方药占据用药医嘱总数的 16.5%，其超说明书用药发生率为 34.9%，稍高于处方药的 28.5%。

2.4 各类药品超说明书用药类型

对每一条超说明书用药记录按其与说明书所规定不符的不同情况进行分类计数，7070 条超说明书用药医嘱共包括 7388 项超说明书用药情况，不同超说明书用药类型所占构成比详见表 4，可以看出无儿童用法用量是门诊患儿超说明书用药的主要类型（61.7%），其次为给药频次、剂量和适应证，占超说明书用药类型的 90% 以上，此结果与国外同类研究结果一致^[7]。

表 4 各类药品超说明书用药类型

超说明书用药类型	用药医嘱数 / 条	构成比 / %
无儿童用法用量	4 363	59.1
适应证	782	10.6
年龄	535	7.2
剂量	784	10.6
给药次数	903	12.2
给药途径	21	0.3
合计	7 388	100.0

注：超说明书用药数指至少发生过一种类型超说明书用药情况

3 讨论

3.1 门诊患儿超说明书用药情况普遍

在儿科的临床药物治疗中，超说明书用药非常普遍，主要表现在无儿童用法用量、适应证、年龄、剂量、给药频次、给药途径等方面。张伶俐等^[6]对全球门诊儿童超说明书用药研究中发现门诊患儿超说明书用药发生率为 19% ~ 26%。从我国现行的医疗体制和药品注册时儿科临床试验研究资料的缺乏，我国儿童超说明书用药的情况应该更突出。张蔚^[9]对江苏一家三级甲等综合性医院 2009 年 1 ~ 3 月门诊处方进行抽样调查，超说明书处方占 3.7%，儿科处方占其中 37.65%。王海滢等^[10]对 885 份儿科门诊处方调查发现，处方前 20 位的病种中，感染性疾病超说明书用药比例最高，占 50.0%，其次是呼吸系统疾病。张伶俐等^[11]共抽取儿科处方 2640 张，其处方超说明书用药发生率为 76.59%，用药医嘱超说明书用药发生率为 40.88%。

我院为三级甲等儿童专科医院，本次调查表明我院儿科门诊处方超说明书发生率为 53.0%，这一数值为国内同类研究的平均值，但高于国外门诊患儿的超说明书用药发生率（19% ~ 26%）。我院门诊处方采用电子处方，

平均每张处方包含 2.2 条药品医嘱, 用药医嘱更能准确反映超说明书用药情况。我院用药医嘱超说明书用药发生率为 29.6%, 略低于国内同类研究, 说明我院临床医生较为熟悉药品说明书中儿科用药信息。结合国内外同类研究, 其结果均提示超说明书用药在儿科的普遍性。

3.2 不同年龄超说明书用药情况

通常认为年龄越小, 其超说明书用药发生率越高, 但本次调查反映出新生儿期较低, 婴幼儿到学龄期居中, 青春期相对较高。这可能与本调查局限于门诊处方相关, 调查中抽取的新生儿门诊处方 103 张, 医嘱 218 条, 平均每张处方用药数不足 2 个, 这也说明我院医生对新生儿用药更为谨慎; 其次, 门诊新生儿患者通常病情轻微, 或以体检或保健就诊多见。本次调研青春期患者超说明书用药发生率较高, 分析原因可能有两点: 一是超说明书用药统计标准的不同, 说明书中无 13 ~ 18 岁儿童用法用量信息的, 本次调查均按超说明书用药统计; 二是此年龄段患儿就诊多以心血管、血液、内分泌等专业用药为主, 这些专业用药说明书中缺乏儿童用法用量信息。

3.3 不同类别药物超说明书用药情况

本次调查结果发现, 用药医嘱数居前 6 位的药品种类中激素及影响内分泌药的超说明书用药发生率 (69.7%) 最高, 最低的为抗微生物药 (22.4%)。这一现象符合儿童的用药特点和发病特征, 我院门诊患儿以呼吸道疾病、消化道疾病, 尤其以感染性疾病为主; 就诊患儿年龄段多在 6 岁之内。儿童期感染性疾病发生率高, 容易获得相应的用药信息资料。而儿童的循环系统用药、内分泌系统用药等专业用药, 其药品说明书中大都未标注儿童用法用量, 或儿童用药安全性尚未确立。这些均成为了儿童专业用药安全的风险隐患。

3.4 超说明书用药类型

本调查结果显示, 我院门诊患儿超说明书用药主要类型依次为无儿童用法用量、给药频

次、适应证和剂量。对全球门诊儿童超说明书用药的系统评价结果显示, 无儿童用法用量、剂量和适应证等超说明书用药类型较常见^[6]。我国同类研究结果也显示出无儿童用法用量、适应证和剂量为儿科超说明书用药主要类型^[11]。这些均与本次调查结果相似。

无儿童用法用量药品种类最多的是中成药。我国的传统中药, 有的虽然经过了长期的民间使用, 但基本未进行过临床循证试验。这与其他长期在儿科使用, 但没有经过儿童临床试验的情况基本相同。这类药物, 虽有不少临床经验, 但仍缺乏严谨的临床统计资料, 也就缺乏足够的证据来证明其在儿童人群用药的安全性。

药品说明书中有儿童用法用量(年龄、剂量、给药频次和给药途径)的超说明书用药类型主要为给药频次, 占“有儿童用法用量”超说明书用药的 50% 以上, 这一结果也与国内同类研究结果相似^[11], 这表明即使在儿童专科医院, 临床医师仍不能准确掌握药品说明书中规定的儿童用法用量。在给药频次的超说明书用药中, 涉及药品数量最多的类别是中成药, 例如健儿消食口服液、黄栀花口服液、一捻金胶囊、娃娃宁泡腾片说明书中规定的用法用量均为 1 日 2 次, 而医嘱中大多标注的是 1 日 3 次, 甚至 1 日 4 次。

4 建议

从上述的分析中可以看出, 超说明书用药在儿童疾病临床治疗中是必然存在的, 应客观看待这个问题。目前在我国的临床实践中, 构成我国儿童用药风险的主要因素有无儿童用法用量, 或剂量、给药次数不当。而这些用药风险的存在与我国儿童药品的研究、审批、药品说明书管理政策和医务人员的不当用药行为的监管管理制度的缺乏和不完善以及儿童药品研发技术、药品临床标准治疗指南的缺乏密切相关。

因此, 为保障儿童安全用药, 结合国际经验, 卫生行政部门需要采取措施激励儿童用药的发展, 建立临床合理用药的监管机制; 国家一级医药行业协会与学术团体应正确履行自己的职责, 为政府监管部门制定有关法律法规提供参

考意见, 建议医药相关学术团体以循证医学证据为基础, 根据国内外文献, 从有效性、安全性及推荐级别等方面对超说明书用药的治疗指南建立相关的用药指导原则; 医疗保险部门应严格按照各自的药品报销目录检查、核实医疗机构药品报销清单, 提高基本药物使用率, 同时熟悉药品使用说明书有关内容, 对不合理的和未签署知情同意书的超说明书用药坚决不予报销。其次, 各级医院内部应加强儿童用药专项管理机构、技术人员和制度的建设, 提高儿童用药监测和患者监护人的用药教育水平。

【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定 [局令第 24 号] [EB/OL]. 2006-03-15. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [2] Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V (2003) Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2003, 17(1):125-131.
- [3] 张伶俐, 李幼平. 基于风险与责任, 促进中国儿童合理用药的思考 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 983-984.
- [4] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries[J]. BMJ, 2000, 320(7227): 79-82.
- [5] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(9):5521.
- [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):949-951.
- [7] 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(2): 161-167.
- [8] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集 (化学药品与生物制品卷儿童版) [M]. 北京: 人民军医出版社, 2013.
- [9] 张蔚. 门诊超药品说明书用药的调查分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(2): 186-187.
- [10] 王海滢, 刘芳. 北京大学第三医院儿科门诊超说明书用药调查与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(2): 184-186.
- [11] 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.

部分常用临床医学药学正(误)、宜用(不宜用)的字和术语

荧(萤)光、神经元(原)、糖原(元)、基原(源)、苷(貳)、递(介)质、可(考)的松、溶解(介)、解(介)剖、亚甲蓝(兰)、甲蓝(兰)、松弛(弛)、瓣(办)膜、蔓(漫)延、弥(迷)漫、覆(复)盖、圆(园)形、阑(兰)尾、副(付)作用、蛋(旦)白、针灸(灸)、莨(莨)菪、年龄(令)、末梢(稍)、抗原(元)、横膈(隔)、纵隔(膈)、石蜡(腊)、糜(靡)烂、委靡(糜)、原型(形)排泄、大脑皮质(层)、胞质(浆)、脑(颅)神经、血管(管)、食管(道)、淋巴结(腺)、扁桃体(腺)、红细胞(血球)、中性粒细胞(嗜中性白血球)、嗜酸粒细胞(嗜酸性白细胞)、嗜碱粒细胞(嗜碱性白细胞)、血红蛋白(血红素)、骨骼(骼)、晶体(晶状体)、组胺(组织胺)。抗生(菌)素、维生素 A(甲), 葡萄糖与其他化合物组成复合词时, 简称葡糖, 如葡糖(葡萄糖)醛酸。糖(醣)类、功(机)能、综合征(症、症候群)、并发(合并)症、适应证(症)、禁忌证(症)、辨证(症)论治、淤(郁)血、活血化瘀(淤)、发绀(青紫、紫绀)、水(浮)肿、自身(家)免疫、脱位(骺)、血流(液)动力学、弥散(弥漫、播散)性血管内凝血、噪声(音)、超声(音)、实验室(化验)检查、肾上腺素(能)受体。t_{1/2}(半寿期、半衰期、半减期)。病历或涉及病人姓名时, 不用 × ×, 如: 张某(张 ×, 张 × ×)。用人名构成的名词术语, 如只用单个汉字表示人名时, 则加氏字, 如: 布氏杆菌(布杆菌)。但如用 2 个以上汉字表示人名时, 不加氏字, 如: 革兰染色(革兰氏染色)、革兰阳性细菌(革兰氏阳性细菌)。霍奇金病(何杰金病、何杰金氏病)、剖宫(腹)产、梗死(塞)、梅尼埃(美尼尔)病。解剖学名词的定名原则为部位器官定语在前, 形态、性质定语次之, 动作定语紧靠主格名词: 胆总管(总胆管)、肛提肌(提肛肌)。废弃以人名命名的解剖学名词: 心肌传导(浦顷野)纤维、胆道口(俄狄)括约肌、胆道口(乏特)壶腹。