

1.71 倍,表明将 SLB 制备成脂肪乳在大鼠体内具有缓释作用。SLB 脂肪乳在肝脏中的 T_e 为 0.223,比 SLB 注射液高 1.89 倍, R_{te} 为 1.890;脂肪乳在肝脏中的 AUC 是注射液的 2.04 倍。本文结果表明,SLB 脂肪乳有一定的肝脏靶向性,更好地发挥其对肝硬化、急慢性肝炎和代谢中毒性肝损伤的治疗作用。

参考文献:

[1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2010 版 (一部). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 76.
 [2] BANDOPADHYAY M. Components of silybum marianum [J].

Indian J Chem, 1992, 10(2): 10-12.
 [3] 于乐成, 顾长海. 水飞蓟素药理学效应研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(8): 493-494.
 [4] 张蓬华, 梁俊, 张静, 等. 水飞蓟宾脂肪乳的制备、性质及体外释药研究[J]. 中国药师, 2014, 17(4): 568-571.
 [5] 全东琴, 崔光华, 董华进, 等. 醋酸地塞米松静注乳剂的抗炎活性及动物组织分布研究[J]. 中国药学期刊, 2002, 37(8): 591-594.
 [6] 陈永顺, 吴珍. 水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学及组织分布[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 128-131.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-06-04 修回日期:2015-09-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.014

• 论著 •

2014 年我院儿科门诊超说明书用药情况调查

何艳玲, 祁俊华 (广州市妇女儿童医疗中心, 广东广州 510623)

[摘要] 目的: 回顾性分析广州市妇女儿童医疗中心 2014 年儿科门诊超说明书用药情况, 为规范超说明书用药提供参考。方法: 分层随机抽取我院 2014 年 1-12 月儿科专科门诊处方, 根据药品说明书, 分析超说明书用药类型以及超说明书用药与年龄、科室、药品种类的关系。结果: 共抽取 2 366 张处方, 分析用药医嘱 7 060 条。按处方数目、用药医嘱条数、药品种类统计, 超说明书用药统计结果分别为 1 835 张(77.56%)、3 651 条(51.71%)和 338 种(80.48%)。超说明书用药类型主要是未提及儿童用药信息(34.76%)和超适应症(27.57%); 超说明书用药年龄段主要在新生儿期(56.94%)和学龄前期(54.11%); 超说明书用药科室主要在心血管科(68.97%)和肾内科(53.58%); 超说明书用药药品种类主要是泌尿系统和生殖系统用药(97.66%)以及心血管系统用药(93.01%)。结论: 我院儿科专科门诊超说明书用药情况普遍, 需要进一步规范超说明书用药行为, 促进儿童合理用药。

[关键词] 儿科; 门诊; 超说明书用药; 合理用药

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0037-05

The Survey of Off-Label Drug Use Prescriptions in Pediatric Outpatient Department in 2014

He Yanling, Qi Junhua (Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangdong Guangzhou 510623, China)

[Abstract] **Objective:** Retrospectively investigate the off-label drug use prescriptions in pediatrics outpatient department of Guangzhou Women and Children's Medical Center in 2014, so as to provide reference for standardizing off-label drug use. **Methods:** The prescriptions of pediatrics outpatient department were randomly selected from January to December in 2014. According to the drug instruction, the off-label drug use was analyzed in types of off-label use and its relationships with different age groups, outpatient departments and categories of medicine. **Results:** A total of 2,366 prescriptions were selected, involving 7,060 medical orders. Of all sample prescriptions, the statistical results of off-label drug use were 1,835 prescriptions (77.56%), 3,651 medical orders (51.71%) and 338 kinds of drug categories (80.48%). The main types of off-label drug use were "without child medication information" (34.76%) and "out of indications" (27.57%). The rate in different age groups were mainly infants (56.94%) and preschool (54.11%). The main departments were cardiology (68.97%) and nephrology (53.58%). The main drug categories were urinary and reproductive system drugs (97.66%) and cardiovascular system drugs (93.01%). **Conclusion:** The off-label drug use is widespread in pediatrics outpatient department. It is necessary to standard off-label drug use to improve children rational drug use.

[Keywords] pediatric; outpatient department; off-label drug use; rational drug use

超说明书用药(off-label drug use)又称“药品未注册用法”、“说明书外用”等,是指药品使用时适应证、给药方法、剂量或疗程不在药品监督管理部门批准的药品说明书之内的用法。随着医学实践的不断发展,常在用药过程中发现药品新的用途。由于药品说明书更新相对较慢,超说明书用药现象在实际应用中不可避免。虽然超说明书用药具有一定的合理性,但是在临床的使用不受法律保护,存在一定的风险。儿童的疾病种类、临床表现、对药物和致病因素的反应均与成人有很大的差异,所以这一特殊人群未经许可和超说明书用药可能更容易增加用药风险^[1]。目前,已有张伶俐等^[2]、Luedtke K E 等^[3]、Carton L 等^[4]、崔丽^[5]对国内外儿童超说明书用药现状进行了分析研究,结果显示儿科门诊超说明书用药的情况普遍存在,但不同国家和地区对于超说明书用药发生率不同。广州市妇女儿童中心是卫生部三级甲等医院,拥有多个国家级、省级重点儿童临床专科,其儿童专科医疗水平在华南地区享有一定的知名度,对儿童门诊用药情况调查将会为国内外儿童超说明书研究提供有参考意义的资料。

1 资料和方法

1.1 处方抽样

从医院信息系统中随机抽取 2014 年 1-12 月儿科门诊处方,每月随机抽取 2 天作为抽样日,排除不适宜处方后,将处方按流水号编号排序,确定各科室处方数比例,以等比例在各科室中随机抽取相应数量的处方。抽样日和处方排序号由 Microsoft Excel 2010 表中编辑公式随机生成。

1.2 样本量的确定

采用公式 $n = Z\alpha^2 / d^2 (pq)$ 计算本研究所需的样本量,其中 $Z\alpha$ 为检验水准 α 下的正态临界值, p 为超说明书发生率估计值, $q = 1 - p$, d 为容许误差。上述公式中, $\alpha = 0.05$, $p = 50\%$, n 可取得最大值,容许误差 $d = 2\%$,则有 $Z\alpha = 1.96$, $q = 50\%$,计算得样本量 $n = 2\ 401$ 。

1.3 不适宜处方排除标准

缴费后又退费的处方;临床诊断仅为“查体”、“体检”、“要求开药”及“足月儿”等处方;药用器械等非药品处方;中成药外洗方(板蓝根粉、大飞扬粉、地胆头粉、忍冬藤粉)医嘱;只有溶媒的处方(0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液及灭菌注射用水等)。

1.4 处方数据提取

(1)就诊流水号;(2)处方科别;(3)患儿姓名;(4)性别;(5)出生日期(根据就诊日期和出生日期计算就诊时的年龄);(6)体质量;(7)临床诊断;(8)用药医嘱,包括药品名称(包括商品名称)、剂量、给药频率和途径。

1.5 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,分别从 6 个方面(7 项指标)对每条医嘱逐项与药品说明书进行核对判断:(1)用药人群(是否有儿童用药信息);(2)年龄;(3)适应证;(4)用法(给药途径、给药频次);(5)用量(剂量范围 $\pm 20\%$)^[6];(6)禁忌证。由于目前国内外对超说明书用药类型尚无统一的划分标准,结合同类研究的划分标准及我院实际情况进行设定。

1.5.1 有关儿童用药信息 药品说明书未提及儿童用药,即视为超说明书用药。若提及儿童可用,但用法用量需“遵医嘱”或标明“儿童用量酌减”、“剂量可随病情的严重程度做适当调整”及“儿童用药请咨询医师或药师”等,不视为超说明书用药(包括未提及儿童用药信息、年龄、给药频次、用药剂量等)。当说明书中有相应年龄段儿童的用量信息时,则判断是否为“超剂量用药”;若超出说明书规定的年龄段,则视为“未提及儿童用药信息”,两者不重复统计。

1.5.2 剂量 设定处方药品的用药剂量超出药品说明书所规定的剂量范围 $\pm 20\%$ ^[6]之外者,视为超剂量用药。皮肤科外用用药如软膏剂说明书中用法用量为“适量”,处方中此种药物剂量不视为超剂量用药。

本次未能确定生产厂家的药品,采用双标准判断:即该药的使用符合本院通用名称相同且规格一致的任一厂家的药品说明书,则不视为超说明书用药。

1.6 统计学方法

收集到的超说明书用药资料,分别从超说明书用药比例、类型、年龄段、药品种类进行分析统计。统计分析应用 SPSS 16.0 软件,采用 χ^2 分割法两两比较不同年龄段的发生率。

2 结果

2.1 超说明书用药总体情况

本研究共抽取 2014 年儿科专科门诊处方 2 401 张,包括 7 270 条用药医嘱。排除不符合标准的处方 35 张,最终纳入 2 366 张处方,包含用药医嘱 7 060 条,平均每张处方包含 2.98 条用药医嘱。见表 1。

表 1 2014 年儿科门诊超说明书用药总体情况

统计项目	总数	超说明书用药	发生率/%
患儿处方/张	2 366	1 835	77.56
用药医嘱/条	7 060	3 651	51.71
药品种类/种	420	338	80.48
平均用药医嘱/条	2.98	1.99	-

注:超说明书用药指至少存在 1 种超说明书用药类型。

2.2 超说明书用药类型分布

超说明书用药类型最主要的是未提及儿童用药信息, 构成比为 34.76%, 其次是超适应证和超剂量用药, 分别占 27.57% 和 16.92%。这三种超说明书用药类型分布比例共计近 80%。见表 2。

表 2 2014 年儿科专科门诊超说明书用药类型

类型	超说明书用药医嘱条数	构成比/%
未提及儿童用药信息	1 654	34.76
超适应证用药	1 312	27.57
超剂量用药	805	16.92
超给药频次	605	12.71
超年龄用药	343	7.21
超给药途径	19	0.40
超禁忌证	21	0.44
合计	4 759	100

注: 同一用药医嘱可能同时存在多种超说明书用药类型。

2.3 各年龄段患儿超说明书用药发生率

各年龄段患儿均存在超说明书用药现象。按抽查处方数目计, 发生率位于前 3 位的分别是学龄前期 (82.85%)、幼儿期 (79.60%) 和婴儿期 (79.02%)。按用药医嘱条目计, 发生率位于前 3 位的依次为新生儿期

(56.94%)、学龄前期 (54.11%) 和婴儿期 (52.64%)。见表 3。

采用 χ^2 分割法, 调整检验水准 $\alpha' = \alpha / [m(m-1)/2 + 1] = 0.003$ (m 为待比较率的个数^[7], 此处为 $m = 6$), 进行两两比较的结果显示: 以超说明书用药处方统计, 仅学龄期和幼儿期 ($P < 0.003$)、学龄期和学龄前期 ($P < 0.003$) 两组发生率比较差异有统计学意义; 以超说明书用药医嘱统计, 仅学龄前期和幼儿期 ($P < 0.003$)、学龄期和学龄前期 ($P < 0.003$) 两组发生率比较差异有统计学意义。

2.4 各儿科门诊科室超说明书用药情况

儿科各门诊科室均存在超说明书用药的情况。按抽查处方数目计, 发生率位于前 3 位的科室分别是心血管科 (93.85%)、肾内科 (88.12%) 和血液科 (80.99%)。按用药医嘱条目计, 发生率位于前 3 位的科室则依次是心血管科 (68.97%)、神经康复科 (57.19%) 和肾内科 (53.58%)。无论是从患儿处方还是用药医嘱计算, 心血管科和肾内科均进入了超说明书用药发生率的前 3 位, 可能与该科室诊治疾病的用药结构有关, 可分别针对心血管科和肾内科进行专项调查。见表 4。

表 3 2014 年儿科专科门诊各年龄段患儿超说明书用药情况

年龄段	用药处方			用药医嘱		
	超说明书用药处方数/张	总处方数/张	构成比/%	超说明书用药医嘱数/条	总医嘱数/条	构成比/%
新生儿期	62	87	71.26	82	144	56.94
婴儿期	354	448	79.02	639	1 214	52.64
幼儿期	433	544	79.60	860	1 804	47.67
学龄前期	488	589	82.85	1 061	1 961	54.11
学龄期	425	597	71.19	866	1 650	52.48
青春期	73	101	72.28	143	287	49.83
合计	1 835	2 366	77.56	3 651	7 060	51.71

表 4 2014 年各儿科专科门诊科室超说明书用药情况

科室	用药处方			用药医嘱		
	超说明书用药处方数/张	总处方数/张	发生率/%	超说明书用药医嘱数/条	总医嘱数/条	发生率/%
神经康复科	442	560	78.93	867	1 516	57.19
免疫科	376	488	77.05	698	1 658	42.10
肾内科	371	421	88.12	809	1 510	53.58
血液科	196	242	80.99	367	728	50.41
心血管科	183	195	93.85	420	609	68.97
内分泌科	150	289	51.90	334	727	45.94
新生儿科	117	171	68.42	156	312	50.00
合计	1 835	2 366	77.56	3 651	7 060	51.71

2.5 各类药品超说明书用药情况

儿科专科门诊超说明书用药现象,发生率前 3 位的药品种类依次为泌尿和生殖系统用药(128 条,97.66%)、心血管系统用药(143 条,93.01%)以及影响血液和造血系统用药(156 条,81.41%)。这 3 类药品用药医嘱总数共 427 条,约占全部用药医嘱数的 6.05%,样本量较小。各个药品种类的超说明书用药类型亦不相同。泌尿和生殖系统用药,主要为未提及儿童用药信息和超适应症;心血管系统用药,主要为未提及儿童用药信息和超适应症;影响血液和造血系统药,主要为超适应症和超给药频次。

3 讨论

各个研究均显示超说明书用药在儿科门诊的普遍性。国外研究报道儿科门诊超说明书用药整体发生率介于 10.5%~80.0%^[8-9]。本次研究结果显示,儿童超说明书用药发生率 77.56%,使用药品的超说明书用药率达 80.48%,与国内张伶俐等^[10]以及刘晓玲等^[11]研究结果相似。

3.1 超说明书用药类型

我院超说明书用药的类型中,“未提及儿童用药信息”、“超适应症用药”和“超剂量用药”比例近 80.00%,前两者的构成比与张伶俐等^[10]结果一致,而“超剂量用药”则较低,这很可能与本研究设置的“超剂量用药”判断标准有关。

“未提及儿童用药信息”类型在本研究中占 34.76%,其中超过 1/3 的药品说明书为儿童用药信息不全,如仅标明儿童用药剂量而不区分年龄段或儿童用药年龄段不全,如奥卡西平(曲莱,适用于 5 岁及 5 岁以上儿童)等情况。除此之外,药品说明书对儿童用药年龄段的定义不同,将大于 14 岁或 12 岁的青春期儿童视为成年人,如复方氨酚甲麻口服液(缺少 14~18 岁儿童用药信息)等,也影响了判断结果。我院规定儿童年龄为 0~18 岁,这对超说明书用药的判断结果产生一定的影响。

“超适应症用药”类型占 27.57%,主要是临床医师根据国外研究和文献推荐改变用药适应症,但其中有部分用药情况无相关资料支持,应视为不合理用药。如布洛芬混悬滴剂,说明书规定用于婴幼儿的退热,缓解由感冒、流感等引起的轻度头痛、咽痛及牙痛等,临床上被用于治疗抽动症和左下肢活动障碍。在此后的深入研究中,应注意判断“超适应症用药”的合理性。

“超剂量用药”类型占 16.92%。使用原因大多是根据文献报道,尚有部分是因为医师对说明书信息掌握不全所致。如阿奇霉素干混悬剂(希舒美),规定儿童用药剂量根据体质量、不同感染情况,用药剂量有不同,但临床用药多采用一种依据,影响剂量准确性。此外,尚

有“超禁忌证用药”情况,如雷公藤多苷片(儿童禁用)用于儿童;硫酸羟氯喹片(纷乐,儿童禁用)用于儿童等。所以,应加强对医生的用药宣教,将有助于提高用药合理性。

3.2 超说明书用药年龄段

本研究中,学龄前期的处方和用药医嘱的超说明书用药发生率均较高,新生儿期用药医嘱的超说明书用药发生率最高,青春期超说明书用药发生率相对较低,可能与本次抽样人群年龄分布有关。我院儿科门诊患儿就诊年龄主要在 28 d~12 岁之间,且样本中各年龄段的构成比不同,其中新生儿期和青春期的患儿比例很低,两者处方比例占 8%左右,可能影响了统计结果,以后可针对这两个年龄段进行超说明书用药的专项调查,完善这方面的数据。

3.3 超说明书用药科室

心血管科发生超说明书用药的处方和医嘱均最高,分别为 93.85%和 68.97%,其次为肾内科(88.12%和 53.58%),说明这两个科室超说明书用药情况最突出,这可能与儿童疾病分布特点和用药特性有关。由于相关疾病、用药的研究较少,说明书明确提供的内容更少,所以在临床使用过程中,超说明书用药情况更易发生。此外,因临床诊断描述过于简单而判断为超说明书用药情况也占有一定比例,可能影响了统计结果。如肾内科诊断“(难治性、原发性)肾病综合征”,未描述是否存在呼吸道感染的相关症状如咳嗽、发热等,使用愈酚伪麻口服溶液和肺力咳合剂等,均判断为超适应症用药。

3.4 超说明书用药的药品种类

根据药品种类统计,超说明书用药发生率居前 3 位的是泌尿和生殖系统用药、心血管系统用药和影响血液和造血系统用药。样本量偏小,结果很可能与实际存在偏差。

本研究抽取的门诊处方样本数量,与同类研究相比,分布情况仍有差异。我院收治患儿的年龄段分布可能对不同年龄段超说明书用药的研究造成统计结果偏倚。泌尿生殖系统用药、心血管系统用药和影响血液和造血系统用药三类药物的用药医嘱样本量非常小,统计结果与实际情况或存在不一致性。此外,由于水平差异,研究人员在判断超说明书用药情况时,可能存在判断差异。为了减少这些偏倚和误差,需要多中心研究、重新设计统计学方案和更大的样本量,以调查儿科超说明书的具体情况。

参考文献:

- [1] 李慧,叶小飞,郭小晶,等. 儿童未经许可和超说明书用药现状分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 523-527.
- [2] 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.

- [3] LUEDTKE K E, BUCK M L. Evaluation of off-label prescribing at a children's rehabilitation center [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2014, 19(4): 296-301.
- [4] CARTON L, COTTENCIN O, LAPEYRE-MESTRE M, et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(23): 3280-3297.
- [5] 崔丽. 儿科门诊超说明书用药调查及危险因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(10): 1398-1400.
- [6] PALMARO A, BISSUEL R, RENAUD N, et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients [J]. Pediatrics, 2015, 135(1): 49-58.
- [7] 张伶俐, 李幼平, 胡蝶, 等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科住院患儿超药品说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 161-167.
- [8] KIMLAND E, ODLIND V. Off-label drug use in pediatric patients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5): 796-801.
- [9] MAGALHÃES J, RODRIGUES A T, ROQUE F, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(1): 1-13.
- [10] 张伶俐, 李幼平, 黄亮, 等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科门诊患儿超药品说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 267-273.
- [11] 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, 18(1): 116-118.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-12-03 修回日期:2016-01-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.015

• 论著 •

上海市儿童医院婴幼儿流行性感冒常用口服药剂型及用药依从性调查

吉庸¹, 顾申枫¹, 袁刚², 蔡成², 宋之君², 颜崇兵², 陈一欢² (1. 上海市静安区中心医院, 复旦大学附属华山医院静安分院, 上海 200040; 2. 上海市儿童医院, 上海 200062)

[摘要] 目的: 调查婴幼儿流行性感冒口服药的剂型和剂量在上海市儿童医院儿科门诊治疗中的使用情况, 阐明开发儿科用药专用剂型以及开展儿科剂型临床研究的必要性。方法: 通过调查上海市儿童医院儿科门诊 2014 年 10 月至 12 月婴幼儿流行性感冒 0~3 岁儿童处方情况, 分析相关药物剂型与剂量存在的问题。结果: 用于儿科门诊婴幼儿流行性感冒的专用口服药剂型少, 儿科口服药在使用剂型和剂量上存在缺陷, 家长给孩子调配药品困难, 儿童服用口服药物的依从性差。结论: 政府和医药企业应加强开展儿科用药剂型的研究, 在合适条件下改变药物的规格和用药剂型剂量, 解决家长配药困难和儿童用药依从性差等问题。

[关键词] 儿科; 婴幼儿; 药物; 剂型; 调查分析

[中图分类号] R725.1; R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0041-04

Investigation of Commonly Used Oral Administration Dosage Forms and Medication Compliance for Influenza in Children's Hospital of Shanghai

Ji Yong¹, Gu Shenfeng¹, Qiu Gang², Cai Cheng², Song Zhijun², Yan Chongbin², Chen Yihuan² (1. Jing'an District Centre Hospital of Shanghai, Huashan Hospital Fudan University Jing'an Branch, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200062, China)

[Abstract] Objective: To investigate the dosage forms and doses of infants influenza oral medicines in the treatment of pediatric usage in Children's Hospital of Shanghai, and to clarify the necessity to develop the special formulations of pediatric drug and to carry out the clinical study of the pediatric dosage form. Methods: By investigating the prescription situation of 0 to 3 years old children of pediatric influenza in Children's Hospital of Shanghai from October to December, 2014, we analyzed the existing problems of the related drug dosage forms and the dose. Results: The dosage forms of oral medications for pediatric influenza only were very little. There were defects in the dosage forms and dose of using pediatric oral medications, such as to cause the difficulty for the parents to dispense drugs to their children and the oral medications compliance for children was poor. Conclusion: Government and pharmaceutical enterprises should strengthen the study of pediatric drug dosage forms, modify the drug specifications and use dosage under the right conditions, in order to resolve the problems of parents drug dispensing and the poor drug compliance for children.

[Keywords] pediatrics; infants; drug; dosage forms; investigate and analyze

作者简介: 吉庸 (1976.10~), 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: myjy@163.com。

通讯作者: 顾申枫 (1973.04~), 女, 大学本科, 主任医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: shenfenggu@hotmail.com。