

万古霉素具有耳肾毒性等不良反应,尤其儿科患者联合应用氨基糖苷类抗菌药物时更应该谨慎^[4]。统计结果显示,不良反应发生率平均值为 15.24%,有的患儿肝肾功能指标水平明显降低,说明发生不良反应具有普遍性,提示新生儿使用万古霉素存在安全性隐患,需要结合 PK/PD、肾功能、听力、体质量等指标密切观察患儿的疾病状态,有针对性地及时调整用药方案。

参考文献:

- [1] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children; executive summary [J]. Clinical infectious disease, 2011, 52(3): 285-292.
- [2] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-572.
- [3] 曹彬, 陈佰义, 陈楠, 等. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中国传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.
- [4] LESTNER J M, HILL L F, HEATH P T, et al. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence [J]. Current opinion in infectious diseases, 2016, 29(3): 237-247.
- [5] 秦嫣然, 刘成军. 万古霉素血药浓度监测的临床意义及应用[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(5): 54-58.
- [6] 徐进, 许静, 李燕, 等. 新生儿的万古霉素血药浓度监测及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(9): 1200-1203.
- [7] 张海霞, 彭翠英, 杨智, 等. 新生儿 213 例万古霉素血药浓度与不良反应分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(10): 786-788.
- [8] 张丽娟, 陈璐, 边原. 39 例新生儿万古霉素血药浓度监测与用药分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(3): 264-268.
- [9] 李际红. 万古霉素在革兰阳性菌感染新生儿中血药浓度的监测与应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(7): 911-912.
- [10] 罗德凤, 祁兢晶, 邹振红. 我院重症感染新生儿应用万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2041-2043.
- [11] 唐晓辉. 新生儿万古霉素血药浓度监测与不良反应分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4): 61-64.
- [12] 胡晓, 王林海, 熊辉, 等. 某院 2015 年新生儿万古霉素血药浓度的监测及应用分析[J]. 湖北医药学院学报, 2016, 35(6): 553-556.
- [13] 唐莲, 王三南, 李静静, 等. 万古霉素治疗新生儿败血症的血药浓度监测和疗效分析[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(1): 25-28.
- [14] 曹卫红. 万古霉素治疗新生儿败血症血药浓度监测及应用分析[J]. 青岛医药卫生, 2016, 48(2): 124-126.
- [15] 李志玲, 徐峰, 胡文娟, 等. 新生儿万古霉素低谷浓度和高谷浓度肾毒性的比较[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(1): 29-33.
- [16] 陶兴茹, 陈海燕. 新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4067-4069.
- [17] 郭雪松, 肖凤. 新生儿万古霉素血药浓度与不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 414-416.
- [18] 王丹. 新生儿万古霉素血药浓度监测与用药结果观察[J]. 海峡药学, 2017, 29(4): 229-231.
- [19] 吕声霞, 鲁国洲, 黄新武. 新生儿万古霉素血药浓度与不良反应的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(21): 148-150.
- [20] 莫晓乡, 周家福. 三种方法测定万古霉素血药浓度比较分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(7): 42-44.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-06-08 修回日期:2018-08-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.014

· 论著 ·

重庆市某三甲儿童医院基本药物说明书的调查与分析

赵谭静, 何翠瑶 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要]目的:通过对重庆市某三甲儿童医院的基本药物说明书进行调查,了解该院药品说明书存在的问题,为进一步规范儿童药品说明书提供参考。**方法:**收集该院使用的全部基本药物的说明书,分别按剂型、涉外及国产、中药及西药对说明书中关于儿童用药标注情况进行统计分析。**结果:**共调查 310 份药品说明书,其中儿童用药项缺失的 159 份,占 51.29%;不同剂型的药品说明书中儿童用药标注情况存在一定差异,其中注射制剂及口服制剂的药品说明书儿童用药缺项率分别 52.50% 及 47.15%;涉外药品较国产药物的说明书中儿童用药标注率高;儿童用法用量缺失是说明书存在的最主要问题,口服西药及中成药的说明书中儿童用药用量缺失率分别为 49.45%、62.50%。**结论:**临床用于儿童的药品说明书中关于儿童用药项内容缺失情况严重,说明书中信息不完整以及标注内容不规范等问题需要进一步修正。

[关键词]药品说明书;儿童;规范用药

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0042-04

作者简介:赵谭静(1984.11-),女,大学本科,药师,主要从事儿科门诊药房处方审核与调配工作,E-mail:15265591@qq.com。

通讯作者:何翠瑶(1979.11-),女,硕士,主管药师,主要从事儿科抗感染临床药学工作,E-mail:cuiyaohe@hospital.cqmu.edu.cn。

Instructions of Essential Drugs in a Grade III Level A Children's Hospital in Chongqing

Zhao Tanjing, He Cuiyao (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Objective: To analyze the problems existing in the instructions through investigation of instructions of essential drugs in a Grade III Level A children's hospital in Chongqing, and to provide references for further standardization of children's drug instructions. **Methods:** Instructions for all essential drugs used in the hospital were collected. Statistical analysis was conducted on dosage form, foreign and domestic drugs, children's medication labeling in traditional Chinese medicine and western medicine instructions. **Results:** A total of 310 pieces of drug instructions were investigated, among which 159 (51.29%) with deficiency of children's medication items. There were some differences in the labeling of children's medication in the drug instructions for different dosage forms, among which the deficiency rate of children's medication in the drug instructions of injection and oral preparation were respectively 52.50% and 47.15%. The labeling rate of children's medication in the instructions of foreign drugs was higher than that of domestic drugs. The deficiency of children's usage and dosage was the main problem in the instructions, the deficiency rate of children's medication in the drug instructions of oral western medicine and traditional Chinese patent medicine were respectively 49.45% and 62.50%. **Conclusion:** There is a serious lack of children's medication items in the clinical drug instructions for children, and many problems such as incomplete information and non-standard labeling content in the instructions need to be further corrected.

[Keywords] drug instructions; children; standardized medication

儿童处于生长发育期,是一个特殊的用药群体,并非缩小的成人,儿童用药不能简单等同于成人^[1]。药品说明书作为国家批准的法定文书,包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息,是医药人员、患者合理用药的重要依据^[2]。药品说明书对于儿童用药起着举足轻重的作用,儿童用药信息的缺失以及内容不规范,在一定程度上影响着儿童药品不良反应,甚至可能导致儿童用药错误,给儿童造成巨大伤害^[3]。本文通过对重庆市某三甲儿童医院在库药品说明书进行调查,统计并分析该院在临床使用的药品其说明书所存在问题,以期促进儿童用药说明书内容的完善与规范,对保障儿童用药安全有效起到参考借鉴意义。

1 资料和方法

1.1 资料来源

应用医院信息系统,调取重庆市某三甲儿童医院全部在库药品及供应商名单,选择其中基本药物名单作为研究对象。根据名单上的通用名、商品名及生产企业名称找到相应药品说明书,未查找到药品说明书的药品,由该药品生产企业提供药品说明书原件。

1.2 方法

参考《药品说明书和标签管理规定》《化学药品和生物制品说明书规范细则》《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则》等相关法律法规^[4-6],调查该院基本药物药品说明书中关于儿童用药标注情况,分别从剂型、涉外及国产、中药及西药进行分类,利用 Excel 统计表对相关数据进行归纳分析。

2 结果

2.1 不同剂型药品的说明书中儿童用药项标注情况

共调查 310 份在库药品的说明书,其中有儿童用药项标注的 135 份,占 43.55%;儿童用药项标注不明确的

16 份,占 5.16%;说明书中儿童用药项缺失 159 份,占 51.29%。根据不同给药途径进行统计分析,不同剂型的药品说明书标注内容有差异,其中注射剂为品种最多的剂型,其说明书中儿童用药标注率为 43.12%,儿童用药标注不明确占 4.38%,儿童用药项目缺失占 52.50%;最常用的口服剂型的说明书中有儿童用药标注的仅占 47.15%,儿童用药项目缺失高达 47.15%;儿童用药项目标注相对较高的为雾化吸入剂型,标注率为 50.00%,皮肤及其他外用制剂的儿童用药标注比例较低,分别为 11.11% 及 25.00%。见表 1。

表 1 不同剂型药品说明书中有关儿童用药项调查结果

种类	说明书/份	儿童用药标注情况/份(%)		
		有	不明确	无
注射剂	160	69(43.12)	7(4.38)	84(52.50)
口服剂	123	58(47.15)	7(5.70)	58(47.15)
雾化吸入剂	10	5(50.00)	1(10.00)	4(40.00)
皮肤外用制剂	9	1(11.11)	1(11.11)	7(77.78)
其他外用制剂	8	2(25.00)	0(0.00)	6(75.00)
合计	310	135(43.55)	16(5.16)	159(51.29)

注:若说明书中标明儿童慎用、儿童遵医嘱以及儿童用法用量尚不明确等模糊语句认定为儿童用药项标注不明确

2.2 国产、涉外药品说明书中儿童用药项标注情况

对比国产与涉外药品说明书中儿童用药的相关内容标注情况:国产药品说明书共 233 份,其中有儿童适应证的 79 份,占 33.91%,有儿童用法用量 46 份,占 19.74%,有儿童药动学参数的 0 份,有药理毒理作用的 18 份,占 7.73%,有用药相关信息的 30 份,占 12.88%;77 份涉外药品说明书在儿童适应证、儿童用法用量、儿童药动学参数、药理毒理作用、用药相关信息这几方面的标注比例均高于国产药品说明书,分别为 67.53%、54.55%、3.90%、22.08% 及 48.05%。见表 2。

表 2 国产及涉外药品说明书中有关儿童用药项调查结果

种类	说明书/份	说明书中相关内容标注情况/份(%)				
		儿童适应证	儿童用法用量	儿童药动学参数	药理毒理作用	其他用药相关信息
国产药品	233	79(33.91)	46(19.74)	0(0.00)	18(7.73)	30(12.88)
涉外药品	77	52(67.53)	42(54.55)	3(3.90)	17(22.08)	37(48.05)

注:涉外药品包含进口药、外资企业和中外合资企业生产的药品;其他用药相关信息包括说明书中注意事项、不良反应、禁忌证等

2.3 西药、中成药的口服制剂说明书中儿童用法用量项标注情况

123 份口服药品说明书中西药 91 份,中药 32 份。西药有儿童用法用量标注说明书 46 份(50.55%),其中按体质量或体表面积计算给药剂量的 24 份,占 26.37%;按年龄计算给药剂量的 10 份,占 10.99%;笼统剂量的有 8 份,占 8.79%;用法用量模糊有 4 份,占 4.40%。中成药有儿童用法用量标注说明书 12 份(37.50%),给药剂量以按年龄计算为主,共 10 份,占 31.25%。见表 3。

表 3 西药及中成药口服制剂儿童用法用量项的标注结果

种类	说明书/份	儿童用法用量缺失	有儿童用药剂量信息/份(%)			
			笼统剂量	按体质量或体表面积	按年龄	模糊
西药	91	45(49.45)	8(8.79)	24(26.37)	10(10.99)	4(4.40)
中成药	32	20(62.50)	0(0.00)	2(6.25)	10(31.25)	0(0.00)

注:模糊为说明书标注儿童使用剂量不超过多少,或遵医嘱,或儿童酌减等

3 讨论

3.1 药品说明书中儿童用药标注情况

共调查 310 种基本药物说明书,其中一半以上没有儿童用药项标注,与文献^[7-8]报道基本一致,还有一些说明书虽然标注有儿童用药相关内容,但使用“未明确”“儿童慎用”等模糊语句,实际上对儿童用药无指导意义。不同剂型的药品说明书中儿童用药标注情况存在一定差异,其中雾化吸入剂的儿童用药标注率为 50.00%,相对较高,而注射及口服这两个主要给药途径的药品说明书的儿童用药缺项率分别 52.50% 及 47.15%,皮肤及其他外用制剂的儿童用药项缺失率更高。本研究结果表明,重庆市某三甲儿童医院使用的药品无论何种剂型其说明书中儿童用药项缺失严重,与药品市场中的儿科药品品种、规格和剂型严重缺乏存在一定关系;另一方面也反映了儿童用药大多数为超说明书用药,儿童用药安全性无法得到保障。

3.2 药品说明书中儿童用药相关内容标注情况

对说明书中涉及儿童用药相对重要的标注内容进一步分析,说明书中关于儿童适应证、儿童用法用量、儿童药动学参数、药理毒理学参数、用药相关信息这几方面的标注情况,国产药品的标注比例分别为 33.91%、19.74%、0.00%、7.73% 及 12.88%,而涉外药品分别为 67.53%、54.55%、3.90%、22.08% 及 48.05%。以上数

据表明,药品说明书中对儿童用药具有重要参考价值的相关内容标注普遍不足,特别是绝大部分药品说明书中无儿童的适应证和用法用量。药品说明书中的适应证和用法用量是临床医师、药师指导患儿安全、合理用药的最重要根据,由于这些内容缺失,超出说明书的儿童用药存在巨大的用药风险,包括增加不良反应及医疗纠纷。在 310 份说明书中明确标注出儿童药物代谢动力学的说明书只有 3 份,占总共调查量的 0.97%,儿童药理毒理学的标注率也非常低,还有部分药品说明书中的药物代谢动力学及药理毒理学参数的研究数据来自成年人。儿童作为一种特殊群体,对药物的吸收、分布、代谢和排泄过程和成年人相比差别明显,儿童用药数据由成年人的药物代谢动力学数据推导出来,导致儿童用药成人化,可能出现药效降低或者药物过量的情况,无法保障儿童用药安全性和有效性。此外,本研究发现,310 份在库说明书中只有 67 份标注了与儿童用药相关的其他信息,如“注意事项”“不良反应”“禁忌”,但标注含糊或者不够,存在“尚不明确”这样的表述。说明书撰写的法规或规范当中均要求列入“禁忌”和“不良反应”项目,同时《非处方药说明书规范细则》和《中药、天然药物处方药说明书内容书写要求》都针对儿童用药需要注意的内容有清楚的规定,在说明书“注意事项”项下说明。

此外,我院使用的涉外药品说明书中儿童用药信息完整性明显高于国产药品,其主要原因是我国儿童临床试验的开展相对比较落后,无专项法律保障儿童参加药物药理学、药效学、毒理学等相关试验,导致临床试验难度大、儿童受试者招募困难、成分复杂的儿童中成药的研究困难等。相比之下,欧美日等发达国家通过加快儿童药品法律法规的确立,确定了一些药物应用于儿童的疗效与安全性,使儿童可以享受与成人一样的经新药临床试验后获得循证医学数据进行安全、有效治疗疾病的权益^[9]。

3.3 说明书中有关儿童用法用量标注问题的分析

用法用量是药品说明书的重中之重,直接关系到临床用药的有效性和安全性。在我们调查的 310 份说明书中,不足一半标注有儿童用法用量,尤其是口服药品存在诸多问题,分别对 91 份口服西药和 32 份口服中成药的说明书中的用法用量进行分析,西药组仅 50.55% 的说明书标注了用法用量,26.37% 按体质量或体表面积给药,10.99% 按年龄给药,8.79% 笼统标注儿童单一剂量,4.40% 说明书中用法用量含糊不清;中成药组仅 37.50% 的说明书标注了用法用量,剂量主要是按年龄、按体质量或体表面积计算,分别为 31.25% 及 6.25%。我院口服中成药的用法用量项标注率明显低于口服西药,主要原因在于中成药的成分复杂,儿童临床研究更为困难。

在给药方式上两者也存在区别,口服西药约有 1/3 是按照体质量或体表面积来计算剂量的,然而口服中成药约有 1/3 的说明书用法用量是按照年龄来计算剂量的。如果按照年龄给药,同样年龄的儿童的身高及体质

量可能存在很大差异,会导致血药浓度的不同,因此会对药物的疗效和安全性产生影响。除此之外,因为大众对于“岁”的理解有认知上的不一致,对于年龄阶段的区分也没有统一的标准,如果用不一样的方式区分年龄,实际上可能会相差 12 个月左右,这样推算出儿童的用药剂量,将会造成剂量上的偏差,特别是对于年龄小于 3 岁的儿童影响更大。若是按照患儿的体质量或体表面积给药,相比按照年龄来计算给药可能更加准确,但是近年来越来越多的肥胖儿童,按照实际体质量给药就会达到甚至超出成年人的服药剂量,而儿童的生理器官并没有发育健全,比起成人更加容易出现药物的毒副作用。因此,儿童用药剂量迫切需要有规范、统一的标准。此外,还有些儿童专用药品用法用量没有按照年龄段或体质量进行区分,以及用法用量上标注为一些模糊不清的词句,如“最大剂量不超过多少”或“儿童遵医嘱”“儿童酌减”等,实际上对儿童用法用量并没有实际指导意义。

“口服”为儿童内服药品的常见表达方式,但说明书中的用法用量表达不符合儿童用药特点或表达含糊。婴幼儿及小年龄段儿童的生理特点决定片剂、胶囊剂、丸剂等不能像成年人那样直接吞服,这类药品说明书中标出“口服”与这个年龄段儿童用药特性并不相符合,使得患儿父母不能正确理解和应用,甚至存在用药安全隐患。对于小年龄段的儿童使用颗粒剂或者液体制剂,如何进行单剂量分次服用,说明书应该有明确的描述。

此外,口服药品说明书中的服用时间、具体服用方法、使用疗程等不明确。服药的具体时间会影响药物的疗效与安全,饭前还是饭后服药有很大的不同,有一些药物需要相对合理的时间间隔才能保证药效持续。如口服药品说明书用法用量中,通常只有一日几次,然而缺乏饭前还是饭后服用的详细提示;有些有饭前还是饭后服用的提示,却并没有详细的时间间隔。很多药品没有标明疗程,导致医师或患者不清楚合理的用药疗程。婴幼儿自主服用药物困难,对这部分患儿在使用药物时有哪些注意事项,如药物是否可以和糖水或牛奶等一起服用,婴幼儿要强调不应该强行灌服等相关细节问题极少被提及。

3.4 药品说明书存在的其他问题

本研究调查 310 份在库药品说明书,还发现以下一些问题:儿童药物的过量处理标注十分不足,只有 34 份(10.97%)药品说明书中具体标明了药品服用过量的处理;有关儿童用药列项标准不统一,“儿童用药”项在一些说明书是单独列出,一些是在“注意事项”中说明,而一些相关规定对于“儿童用药”事项在说明书如何罗列没有统一标准;说明书中“用法用量”与“儿童用药”不一致或者前后矛盾,比如在用法用量项目中规定了儿童的用法用量,却又在儿童用药项目中标出尚不明确或未进行该项试验且并没有可靠的参考文献;对于一些适合婴幼儿特点的液体口服制剂,没有提供用来准确量取剂

量的装置,一些喷雾剂也没有定量装置。

综上所述,重庆市某三甲儿童医院药品说明书存在较多问题,而儿童用药信息的缺失、不完整以及标注内容不规范是主要的问题。儿童药品说明书存在的这些问题会直接影响患儿合理使用药品,特别是说明书中儿童用药信息的缺失导致儿童的超说明书用药,不仅在中国大陆地区,而且在全世界都是普遍存在的现象,这种情况引起公众越来越多的关注^[10-12]。虽然我国在促进儿童用药研发生产、加快审评审批、鼓励临床试验等多个环节相继出台了相关政策,但是我国儿童临床用药的形势不容乐观^[13]。因此,相关部门应该制定统一标准,药品审批部门应严格审批药品说明书中儿童用药信息标注情况,提高上市药品的规范度,规避用药风险,确保儿童用药安全。

参考文献:

- [1] 孙利华, 尚阳, 唐密. 中国儿童用药存在的问题及对策研究[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 597-607.
- [2] 郭品, 李惠英, 任丹阳, 等. JCI 标准下儿童医院常用药品说明书的调查和分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(5): 47-49.
- [3] 李洪燕, 刘恩梅, 谢晓红. 464 例儿童药品不良反应/事件特点及其超说明书用药情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(2): 29-33.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[S]. 局令第 24 号. 2006-03-15.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[S]. 国食药监注[2006]202 号. 2006-05-10.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知[S]. 国食药监注[2006]283 号. 2006-06-22.
- [7] 叶茜璐, 方玉婷, 史天陆, 等. 安徽省立医院药品说明书中儿童用药信息标注情况调查分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 131-134.
- [8] 张丹, 李根, 陈夏静, 等. 我院儿童适用药品的说明书标注信息的调查与分析[J]. 中国药房, 2015, 26(22): 3153-3156.
- [9] 陈颖, 鲁爽. 研发儿科人群用药策略的借鉴和审评思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2366-2375.
- [10] 梅枚, 王立波, 刘恩梅, 等. 中国儿童超说明书用药管理现状及认知度的横断面调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(4): 289-294.
- [11] ZHANG L L, LI Y P, LIANG Y, et al. Off-label drug use in hospitalized children: a systematic review [J]. Chin J Evid-Based Med, 2012, 12(2): 176-187.
- [12] 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.
- [13] 王雪韵, 苏巍巍, 丁宏, 等. 我国儿童药品在临床使用中存在的问题及对策分析[J]. 中国药房, 2019, 30(2): 149-153.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-03-13 修回日期:2019-05-27)