



某三甲妇儿医院抽动障碍超说明书用药回顾性调查分析

林爱云, 宋洪涛, 黄珊

Retrospective investigation and analysis of off-label drug use for tic disorder in a tertiary women's and children's hospital

LIN Aiyun, SONG Hongtao, HUANG Shan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202101023>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新发重大传染病的临床治疗药物应对: 超说明书用药与同情用药

Clinical medication response under new major infectious disease: off-label use and compassionate use

药学实践杂志. 2020, 38(3): 207-210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003035

前列地尔脂微球注射液临床超说明书用药干预分析

Interventional analysis on the off-label drug use of alprostadil lipid microsphere injection

药学实践杂志. 2018, 36(5): 475-478 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.022

质子泵抑制剂临床超适应证使用的医疗大数据分析

Medical big data analysis of the clinical off-label use of proton pump inhibitors

药学实践杂志. 2020, 38(2): 184-188 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201909086

上海常用儿童抗肿瘤药物说明书存在的问题与对策研究

Problems and countermeasures of the package inserts for children's anti-tumor medications in Shanghai

药学实践杂志. 2017, 35(1): 78-81 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.020

某医学中心药师对民众用药安全教育的经验交流

The experience of educating the public in proper use of medications by hospital pharmacists in Taiwan

药学实践杂志. 2018, 36(6): 561-563 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.019

CYP2C19基因多态性对PCI术后患者氯吡格雷血药浓度、血小板抑制率和安全性的影响

Effect of CYP2C19 gene polymorphism on clopidogrel concentration, platelet inhibition rate and safety in patients after PCI

药学实践杂志. 2021, 39(5): 472-475 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202008029



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药事管理 ·

某三甲妇儿医院抽动障碍超说明书用药回顾性调查分析

林爱云¹, 宋洪涛², 黄珊² (1. 厦门市妇幼保健院厦门大学附属妇女儿童医院药学部, 福建 厦门 361001; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福建 福州 350025)

【摘要】 目的 分析某三甲妇儿医院抽动障碍超说明书用药现状, 以促进临床安全合理用药。方法 通过医院信息系统, 抽取该院 2019 年 7 月—2020 年 8 月诊断为抽动障碍的儿科门诊处方, 以 2020 年超说明书用药管理规定为标准, 评定处方的超说明书用药情况。结果 共收集到诊断为抽动障碍的儿科处方 1251 张, 超说明书用药发生率为 29.58%; 超说明书用药的主要类型为超适应证和超年龄; 超说明书用药的主要品种是利培酮片 (47.84%)、阿立哌唑片 (43.78%)。结论 该院儿科门诊抽动障碍超说明书用药比较普遍, 需对超说明书用药进行规范化管理, 保障合理用药。

【关键词】 抽动障碍; 超说明书用药; 用药安全

【中图分类号】 R95 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2021)06-0573-04

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202101023

Retrospective investigation and analysis of off-label drug use for tic disorder in a tertiary women's and children's hospital

LIN Aiyun¹, SONG Hongtao², HUANG Shan² (1. Department of Pharmacy, Women's and Children's Hospital Affiliated to School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361001, China; 2. Department of Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the current situation of off-label drug use for tic disorder in a tertiary maternity and child hospital, so as to promote clinical safe and rational drug use. **Methods** Through the hospital information system, the pediatric outpatient prescriptions diagnosed with tic disorder from July 2019 to August 2020 were selected, and the prescriptions of off-label use was evaluated according to the 2020 off-label drug management regulations. **Results** A total 1251 pediatric prescriptions diagnosed with tic disorder were collected. The incidence of off-label drug use was 29.58%. The main types of off-label were over-indications and over-age. The main varieties of off-label drug use were risperidone tablets (47.84%) and aripiprazole tablets (43.74%). **Conclusion** The off-label use of drug for tic disorder in pediatric outpatient department of our hospital is relatively common, and it is necessary to standardize the management of off-label drug use to ensure rational drug use.

【Key words】 tic disorder; off-label drug use; drug safety

抽动障碍 (tic disorders) 是一种复杂的慢性神经精神障碍, 多起病于儿童或青少年期, 男性明显多于女性。该病以抽动为主要特征, 表现为肌肉运动性抽动, 和/或发声性抽动, 常伴有注意缺陷多动障碍、学习障碍、强迫障碍、睡眠障碍、焦虑和抑郁等^[1-2]。抽动障碍的治疗方式, 主要包括药物治疗和非药物治疗, 治疗方案有显著的个体差异。当单纯的心理治疗效果不理想时, 需加用药物进行干预。目前, 全球范围内尚未有统一的抽动障碍药物治疗方案, 药物选择主要依据有限的研究证据及临床经验^[3-4]。

超说明书用药亦称药品未注册用法, 指的是药品使用的适应证、剂量、疗程、给药方法或用药人群等, 不在药品监督管理部门批准的说明书记载范围内^[5]。超说明书用药可能导致不良事件的发生。据报道, 在英国、法国等欧洲国家的不良事件中, 超说明书用药引起的不良反应占 6%~39%^[6]。然而, 在医疗机构的处方中, 超说明书用药占比可达 20%左右, 在特殊人群中该现象更为普遍^[7]。现对我院诊断为“抽动障碍”的门诊处方超说明书用药情况进行调研分析, 以期更好地保障患者的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院 HIS 系统, 收集 2019 年 7 月—2020 年 8 月诊断“抽动障碍”的儿科门诊处方共 1251 张,

【作者简介】 林爱云, 本科, 药师, 研究方向: 医院药理学, Email: 945347493@qq.com

【通信作者】 宋洪涛, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药事管理与临床药理学, Email: sohoto@vip.163.com

进行统计分析。

1.2 超说明书用药评价标准

以国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书为依据,对处方中每种药品的适应证、适用人群、用法用量、给药途径、禁忌等方面进行分析比较。具体原则补充如下:处方临床诊断可能出现的临床症状,与药品说明书所列适应证相符时,不作为超说明书用药;当药品使用剂量超出说明书规定剂量 $\pm 20\%$ 时,判断为超说明书用药^[8]。再按照患儿年龄、性别等进行分类统计,其中患儿年龄分段:婴幼儿期(0~3岁);学龄前期(4~6岁);学龄期(7~12岁);青少年期(13~18岁)^[8]。参考Micromedex数据库分级标准,超说明书用药指南及临床该疾病的相关用药指南,对抽动障碍的超说明书用药合理性进行分析。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件,卡方检验分析不同年龄段和性别对超说明书用药发生率的影响, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抽取处方及患者基本情况

共抽取抽动障碍儿科处方共1251张,其中男性患儿806张,女性患儿445张,分别占比64.43%和35.57%;超说明书用药处方数男性患儿213张,女性患儿157张,分别占比26.42%和35.28%, P 值为0.15。不同性别患儿,处方超说明书用药发生率无显著差异($P > 0.05$)。发病年龄从0岁至18岁,其中超说明书用药情况婴幼儿0张,学龄前儿童4张,学龄期儿童313张,青少年55张;主要涉及抗精神病药和抗癫痫药。本次调研中所涉及的超说明书药品有5种,其中盐酸硫必利片为超年龄使用,详见表1。

2.2 超说明书用药情况

在诊断为抽动障碍处方中,超说明书用药处方共370张,占总处方的29.58%,抽动障碍所涉及的超说明书药品、类型及用药的构成比见表1。其中超说明书用药处方数较多的药品是利培酮片177张,占比47.84%,阿立哌唑片162张,占比43.78%。超说明书主要类型为超适应证和超年龄。其中盐酸硫必利存在超年龄给药现象,其余药品仅存在超适应证用药现象。不同年龄段之间,处方超说明书用药发生率无显著性差异($P > 0.05$),详见表2。

表1 抽动障碍超说明书药品

名称	规格	适应证	超说明书用药	
			类型	处方数(张)
利培酮片	1 mg	急性精神分裂症	超适应证	177
阿立哌唑片	10 mg	各种精神分裂症	超适应证	162
氯硝西洋片	0.5 mg	控制各种癫痫	超适应证	2
托吡酯片	25 mg	初诊为癫痫的单药治疗	超适应证	1
盐酸硫必利片			超年龄	

表2 不同年龄段患儿超说明书用药发生率

年龄段	处方总数(张)	超说明书用药		P 值
		处方数(张)	发生率(%)	
婴幼儿	2	0	0	
学龄前儿童	20	4	20.00	
学龄期儿童	944	313	33.15	0.21
青少年期	285	55	19.29	
合计	1251	370	29.58	

2.3 各年龄段患儿超说明书用药情况

儿科各年龄抽动障碍患儿超说明书用药具体情况见表2,超说明书用药发生率从高到低依次为学龄期儿童(33.15%)、学龄前期儿童(20.00%)、青少年期儿童(19.29%)、婴幼儿(0.00%)。

2.4 超说明书药品用药依据

查询国内外相关抽动障碍指南,搜索超说明书药品治疗儿童抽动障碍的相关文献报道,汇总2006年后的相关循证指南,结合2020年广东省超说明书用药分级管理规定,对用药进行分析。根据超说明书使用询证医学证据(Micromedex的Thomson分级)对用药依据进行汇总,具体情况见表3。

3 讨论

目前,关于抽动障碍的病因及发病机制尚未阐明,可能是遗传,神经生化代谢,及环境因素共同作用的结果^[9]。每个患者的具体临床表现也存在差异,其治疗方案也不尽相同。

本研究调查结果显示,该院儿科抽动障碍患儿超说明书用药发生率为29.58%,与张伶俐等^[8]对全球门诊儿童超说明书用药现状研究相比偏高,这可能与该病的发病机制复杂,现有药品无法全部覆盖有关。本次调研涉及超说明书药品5种,用药比例各不相同,这主要与患者自身的临床表现和用药证据充分的程度有关。由表2看出,该院抽动障碍患儿以学龄期居多,这可能是由于该年龄段发病率

表3 超说明书用药依据

药品名称	用药依据	证据等级	有效性等级	推荐等级
利培酮片	美国 AACAP 实践参数:儿童和青少年抽动障碍的评估和治疗(2013 版)	A	I	I
阿立哌唑片	欧洲 ESCAP 抽动秽语综合症和其他障碍临床指南(2011 版)	A	I	I
氯硝西洋片	美国 AACAP 实践参数:儿童和青少年抽动障碍的评估和治疗(2013 版)	A	II a	II a
盐酸硫必利片	无有关 7 岁以下儿童的有效证据	D	II b	III
托吡酯片	Dooley JM.儿童抽动障碍	B	II b	II b

较高有关,不同年龄段的超说明书用药发生率无显著差异。男性患儿数约为女性患儿数 2 倍,这与文献报道的男性发病率高于女性相符。但女性患儿与男性患儿的超说明书用药发生率无显著差异,这说明儿科诊治抽动障碍的超说明书用药发生率与性别无关。

本次调查发现,超说明书用药主要类型是超适应症和超年龄。目前,临床上用于治疗抽动障碍的药物,主要用于调节神经递质失衡,包括多巴胺受体阻滞剂、多巴胺系统稳定剂、选择性单胺能拮抗剂,以及抗癫痫药物等^[10]。其中,超说明书应用最多的是利培酮片,这是一种选择性的单胺能拮抗剂。在 Weisman 等^[11]的系统评价中,发现利培酮可以显著改善 6~62 岁患者的抽动障碍症状。在 Waldon 等^[12]的系统评价中,发现利培酮对共患强迫障碍的患者作用显著,其主要不良反应是引起体重增加和镇静作用,还可能引起高泌乳素血症和锥体外系反应。在欧洲,利培酮是抽动障碍治疗的首选推荐,在加拿大及国内,考虑其远期疗效和安全性还未确定,目前仅作为二线用药推荐^[4, 13-14]。阿立哌唑作为新型的非典型抗精神病药,在该院应用也较为普遍。该药可以根据内源性多巴胺受体的活性,调节脑内多巴胺的传递。阿立哌唑已于 2016 年被美国 FDA 批准用于 Tourette 型抽动障碍患者的治疗,但是,在国内仍属于超说明书用药。硫必利是一种苯甲酰胺类抗精神病药,对多巴胺受体 D2 具有选择性拮抗作用,在国内外都被广泛应用于抽动障碍的治疗。但是,目前缺少 7 岁以下儿童的研究证据,医生需谨慎使用。托吡酯和氯硝西洋,作为临床常用的抗癫痫药物,也被用于个别患者的抽动障碍治疗。氯硝西洋已被《美国 AACAP 实践参数:儿童和青少年抽动障碍的评估和治疗(2013 版)》推荐用于抽动障碍的治疗。关于托吡酯用于儿童抽动障碍的治疗,目前还存在争议,尤其需要关注嗜睡,纳差,体重减轻和认知损害等不良反应^[15]。结合表 3 可看出,除托吡酯仍有争议外,该院其他抽动障碍患者的超说明书用药的处方基本合

理,可以从数据库及权威指南找到相关的证据支撑。

由于医学水平的不断进步,药品说明书更新相对的滞后,以及儿童相关临床研究的可行性及伦理学因素等的影响,儿童超说明书用药普遍存在且不可避免,尤其是抽动障碍这类复杂的疾病,超说明书用药现象更加普遍。但是,超说明书用药不同于错误用药,其在临床使用中有一定的合理性与必要性^[16]。我国目前尚没有明确相关法律来管理超说明书用药行为,表明对其临床合理用药尚存缺陷^[17]。为保障患者用药安全及医务人员的合法权益,应参照 2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》,对超说明书用药行为进行规范化管理。要求临床医师超说明书用药,必须有丰富的临床经验和足够的文献证据支撑,并提交医院药事管理与药物治疗学委员会评估备案。与此同时,在超说明书用药之前,医师需明确告知患者药品的风险及可能出现的不良反应,并让其签署知情同意书;临床使用过程中,必须有详细的病程记录并跟踪评价其临床疗效。对于缺乏有效证据以及循证医学依据等级过低的超说明书用药,药师应及时进行干预并拒绝调剂,并反馈给临床科室不得开具该药品。

综上所述,儿科门诊在治疗抽动障碍中超说明书用药现象较为普遍,所用药品部分有循证医学证据支持,但也存在缺少高级别证据支持的用药现象。针对目前存在的超说明书用药现象,临床医生应根据患儿实际情况,谨慎开具超说明书药品;药师也应加强自身专业技能提升,认真审核处方及时干预制止无可靠证据支持的超说明书药品处方,以此来共同保障儿童用药安全,提高医院合理用药水平。

【参考文献】

- [1] LECKMAN J F. Tic disorders[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2012, 344: d7659.
- [2] 元芳芳,康天,陈惠军,等. 儿童注意缺陷多动障碍及其共患病临床分析[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(12): 1152-1154,1158.
- [3] 刘茂昌刘智胜. 儿童抽动障碍药物治疗研究现状[J]. *中华实*

- 用儿科临床杂志, 2020, 35(12): 948-951.
- [4] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识(2017实用版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [5] 广东省药学会. 临床重症与药学超说明书用药专家共识. 2020年5月28日
- [6] MASON J, PIRMOHAMED M, NUNN T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(1): 21-28.
- [7] 林武斌, 陈瑶, 杨剑辉. 某三甲妇儿医院2016年来曲唑门诊超说明书用药回顾性调查分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(24): 2486-2489.
- [8] 张伶俐, 李幼平, 黄亮, 等. 四川大学华西第二医院儿科门诊处方超药品说明书用药情况调查[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(10): 1120-1124.
- [9] 杨春松, 张伶俐, 俞丹, 等. 中国抽动障碍患者基因组学研究现状的循证评价[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(1): 55-58.
- [10] PÁRRAGA H C, HARRIS K M, PÁRRAGA K L, et al. An overview of the treatment of Tourette's disorder and tics[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010, 20(4): 249-262.
- [11] WEISMAN H, QURESHI I A, LECKMAN J F, et al. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders: efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(6): 1162-1171.
- [12] WALDON K, HILL J, TERMINE C, et al. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review[J]. *Behav Neurol*, 2013, 26(4): 265-273.
- [13] ROESSNER V, PLESSSEN K J, ROTHENBERGER A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(4): 173-196.
- [14] PRINGSHEIM T, DOJA A, GORMAN D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy[J]. *Can J Psychiatry*, 2012, 57(3): 133-143.
- [15] YANG C S, ZHANG L L, ZENG L N, et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(5): 344-350.
- [16] FRATTARELLI D A, GALINKIN J L, GREEN T P, et al. Off-label use of drugs in children[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): 563-567.
- [17] 张帆, 邓琴. 对临床超说明书用药的评价和管理实践[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(10): 1141-1143.
- [收稿日期] 2021-01-19 [修回日期] 2021-11-03
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 551 页)

服液的 pH 值变化较大, 发现原因是口服液瓶盖中的胶塞材质为天然橡胶, 天然橡胶塞长时间与药液接触会对药液 pH 值产生影响, 更换为硅胶塞后, 稳定性试验结果显示口服液的 pH 值可保持稳定, 本研究中采用的均为更换后的现行包装。

文献报道^[7] 芒果苷可能受溶液 pH 值和温度的影响而不稳定, 知百安神口服液的稳定性试验结果也证实了这点。从结果可以看出, 芒果苷在水溶液的状态下, 3 个月内含量可稳定在 10% 以内, 超过 3 个月会加速降解。《中国药典》2020 年版对知母含量测定要求是检测芒果苷和知母皂苷 B II 的含量, 但知母皂苷 B II 需要应用蒸发光散射检测器检测, 由于蒸发光散射检测器的检测误差较大, 并不适用于制剂工艺考察。考虑到芒果苷是知百安神口服液的主要成分^[6], 且制剂工艺考察周期并不长(不超过 1 个月), 芒果苷又利于快速便捷检测, 因此, 选择芒果苷作为指标成分, 优化知百安神口服

液的提取工艺, 而利用稳定性考察结果制订制剂的有效期则需考察多种检验因素, 还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] MOUSSAVI S, CHATTERJI S, VERDES E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 851-858.
- [2] 牟慧琴. 《金匱要略》百合病探析[J]. *甘肃中医学院学报*, 2003, 20(1): 1-2.
- [3] 吴炫静. 抑郁症的中医辨证治疗研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2008: 15-23.
- [4] 李竞, 高淑怡, 王振华, 等. 百合知母汤防治精神神经性疾病的述评[J]. *北方药学*, 2012, 9(6): 27-29.
- [5] 沈群. 中药研究中的正交设计问题[J]. *数理医药学杂志*, 2011, 24(1): 19-20.
- [6] 夏天一, 张凤, 李志文, 等. 知百安神口服液的质量标准改进研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(7): 880-883.
- [7] 陈毅平, 牛晓静, 陈双英. 芒果苷的稳定性及其影响因素[J]. *华西药理学杂志*, 2008, 23(3): 359-361.
- [收稿日期] 2020-09-14 [修回日期] 2021-03-16
[本文编辑] 李睿曼