

新生儿常见超说明书用药的合理性探讨

侯齐书, 叶继锋*, 朱光辉, 王增寿(温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 分析新生儿科常见超说明书用药的合理性, 为保障新生儿安全合理用药提供依据。方法 收集 2016 年 8 月—2017 年 7 月新生儿科住院患儿用药医嘱, 对其中常见的超说明书用药情况进行合理性分析与评价。结果 超说明书用药的存在不可避免, 应根据循证医学证据强度对超说明书用药合理性进行评价。结论 临床药师应参与药物超说明书用药的规范化管理, 积极寻找医学证据, 为临床医师提供科学合理的用药参考。

关键词: 新生儿; 超说明书用药; 用药合理性

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)05-0760-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.029

引用本文: 侯齐书, 叶继锋, 朱光辉, 等. 新生儿常见超说明书用药的合理性探讨[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 760-763.

Discussion on the Rationality of Common Off-label Use in Neonates

HOU Qishu, YE Jifeng*, ZHU Guanghui, WANG Zengshou(*The 2nd Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the rationality of common off-label use in neonates, and to provide a reference for neonates safety and rational administration. **METHODS** Medication orders in neonatal department were collected from August 2016 to July 2017, and the rationality of common off-label use evaluated. **RESULTS** Off-label use was inevitably, which should be evaluated on the basis of analysis on the presence of evidence-based. **CONCLUSION** Clinical pharmacists shall participate in the standard management of off-label use, seek medical evidence actively, and provide scientific and reasonable suggestions to clinicians.

KEY WORDS: neonate; off-label use; rationality of administration

药品说明书是载明药品安全性、有效性等重要信息的法定文件, 是指导临床医师开具处方、合理安全用药的重要依据。药品说明书需在药物上市前完成编写, 并通过审核批准, 其更新和完善常滞后于医学研究, 因此超说明书用药的情况并不少见, 是一个全球性的现象^[1-3]。由于儿童用药品种少、规格少、剂型少, 儿童临床试验开展困难, 使得儿童患者更是成为超说明书用药的“重灾区”。而新生儿由于其不同于其他年龄组患儿的疾病谱及药动学特点, 更是药物研究的“盲点”^[4]。从全球范围的调查结果来看, 无论是门诊患儿还是住院患儿中, 新生儿的超说明书用药发生率均高于其他年龄组^[1-2]。

超说明书用药并不意味着不合理用药、违法

用药或试验性用药^[5], 部分超说明书用药是经过广泛临床观察, 并且有文献和循证医学证据支持的, 在临床中有时甚至会成为挽救生命的唯一手段。笔者根据多年的儿科临床药师经验, 对新生儿科住院医嘱中出现的超说明书用药情况进行汇总分析, 寻找医学证据, 对证据来源实行 1~5 级分级管理^[6], 并给予循证评价。

1 资料与方法

从温州医科大学附属第二医院电子病历系统中收集 2016 年 8 月—2017 年 7 月新生儿科住院患儿用药医嘱, 结合医院信息系统和临床实际情况, 对常见的超说明书用药情况进行合理性的分析与评价。

基金项目: 温州市公益性科技计划项目(Y20170698)

作者简介: 侯齐书, 男, 药师 Tel: (0577)88002062 E-mail: houthis1126@163.com *通信作者: 叶继锋, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0577)88002062 E-mail: yjf1206@163.com

2 超说明书用药情况分析与评价

2.1 地塞米松、孟鲁司特用于早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)

BPD 是早产儿常见呼吸系统疾病,多见于<28 周的早产儿。<28 周的早产儿出生时肺刚脱离小管期进入囊泡期,肺泡需经过 4~6 周才能发育,因此早产儿出生后比足月儿需要接受更多氧疗,常暴露于机械通气、高浓度氧、炎症损伤等不利环境之中^[7]。由于炎症损伤是发生 BPD 的关键环节,而糖皮质激素具有抗炎作用,能够减轻支气管及肺水肿,促进肺抗氧化酶及肺表面活性物质的生成,迅速改善肺功能,有助于撤离呼吸机,减少 BPD 的发生率。

“欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南”^[8]建议,对机械通气 1~2 周后仍不能拔管的患儿可给予短疗程的低剂量地塞米松(<0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)递减治疗,以促进拔管,减少 BPD 的发生(A 级证据)。实用新生儿学^[9]推荐地塞米松按 0.15, 0.1, 0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量递减, q12h, 每剂用 3 d。近年来有研究表明糖皮质激素会增加脑瘫风险^[10]。但 BPD 本身也与神经系统不良预后相关,发生 BPD 风险越大,激素治疗越有可能利大于弊^[11]。因此,尽管地塞米松用于早产儿 BPD 治疗的超说明书应用证据级别判定为 1 级,可使用级,但地塞米松的应用仍应根据患儿个体情况,综合评估治疗的风险/收益比后决定。

有研究发现 BPD 早产儿的气道分泌物和尿中半胱氨酰白三烯增高^[12-13]。为了明确白三烯受体拮抗剂孟鲁司特能否用于早产儿 BPD 的治疗,德国 Rupprecht^[14]等研究证实,孟鲁司特能显著降低严重 BPD 患儿的死亡率和机械通气时间。然而,另一项研究表明^[15],孟鲁司特对早产儿中、重度 BPD 的发生率无明显改善。2 个研究的结果不一致,且涉及的样本例数小,孟鲁司特在早产儿 BPD 治疗中超说明书应用的证据级别判定为 3 级,可以采用级,还有待进一步大规模的临床研究来揭示。

2.2 西地那非、前列地尔用于新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension in newborns, PPHN)

目前有关肺动脉高压的研究机制最主要的是内皮素途径、一氧化氮途径及前列环素途径在内的三大途径,各大医药公司也针对这三大经典途径研发出相应的靶向治疗药物。西地那非作用于

一氧化氮途径,通过抑制磷酸二酯酶-5,细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)浓度增高,提高一氧化氮在肺组织中的含量,促进血管平滑肌舒张,降低肺血管阻力。前列环素衍生物通过与细胞膜上前列环素受体结合,激活腺苷酸环化酶(AC),增加环磷酸腺苷(cAMP)含量,促进肺动脉平滑肌舒张并抑制平滑肌细胞增殖^[16]。

美国“小儿肺动脉高压指南”^[17]和我国“新生儿肺动脉高压诊治专家共识”^[18]均推荐西地那非、前列环素衍生物(依前列醇、伊洛前列素、曲前列地尔)用于新生儿 PPHN 治疗(B 级证据)。广东省药学会发布的《药品超说明书用药目录》^[19]亦支持西地那非该超说明书适应证的应用。西地那非用于新生儿 PPHN 治疗的超说明书应用证据级别判定为 1 级,可使用级。西地那非 1 岁以下患儿的用量为 0.5~1 mg·kg⁻¹,每日 3 次,口服。

前列地尔是前列腺素 E1,不是前列环素类似物^[20]。尽管已有动物实验证实前列地尔可降低肺动脉高压模型大鼠平均肺动脉压^[21]。国内亦有学者的随机对照研究表明前列地尔对于 PPHN 疗效显著,安全性高^[22]。但考虑涉及的样本量小,文献可靠性不高,故前列地尔用于新生儿 PPHN 超说明书应用证据级别判定为 3 级,可以采用级,临床应用时应谨慎,有待更多的循证依据。

2.3 吲哚美辛、布洛芬用于动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)

动脉导管是胎儿循环的重要通路,胎儿出生后,胎儿血液循环向成人血液循环转化,动脉导管退化。早产儿因动脉导管壁发育不成熟,生后往往未能及时关闭。动脉导管的开放,导致左向右分流增加,最终导致左房、左室增大,肺动脉压、右室压力负荷增加,脉压差增宽等。

目前认为 PDA 发生机制与高前列腺素 E 水平和低氧状态相关^[23]。吲哚美辛、布洛芬均属于环氧化酶抑制剂,通过抑制前列腺素合成,降低血中前列腺素水平,促进动脉导管平滑肌收缩,使管腔缩小,进而闭合。早在 2006 年,美国 FDA 已批准吲哚美辛和布洛芬用于早产儿 PDA 治疗,国外吲哚美辛和布洛芬说明书中已增加 PDA 的适应症,但国内说明书中目前尚无此适应证。因此布洛芬、吲哚美辛用于新生儿 PDA 超说明书应用证据级别判定为 1 级,可使用级。根据我国早产儿管理指南^[24]:布洛芬用法为首剂 10 mg·kg⁻¹,第

二、三剂 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每剂间隔 24 h；吡哌美辛用法为首剂 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，第二、三剂 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每剂间隔 12~24 h。

2.4 普萘洛尔、噻吗洛尔用于婴幼儿血管瘤

多中心大样本 RCT 研究^[25]证实口服普萘洛尔对血管瘤治疗迅速有效，患者耐受性良好，已经替代激素成为治疗血管瘤的一线药物。“欧洲婴幼儿血管瘤治疗建议”^[26]和“我国口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识”^[27]均推荐首选口服普萘洛尔用于治疗婴幼儿血管瘤，初始剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，逐渐增至 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程为 0.5~1 年。普萘洛尔口服溶液(HemangeolTM)2013 年已获得 FDA 批准上市，成为首个用于婴幼儿血管瘤的治疗药物。因此，口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤超说明书应用证据级别判定为 1 级，可使用级。

尽管欧洲婴幼儿血管瘤治疗建议也对外用疗法进行推荐，但噻吗洛尔和普萘洛尔的外用还缺乏大规模临床研究，国外文献^[28]采用的是 0.5%噻吗洛尔凝胶，目前国内没有此制剂，临床上往往采用噻吗洛尔滴眼液外敷治疗，尽管国内有相关应用的文献报道^[29-30]，但样本量小，且未随机分组，故噻吗洛尔滴眼液外用治疗婴幼儿血管瘤超说明书应用证据级别判定为 4 级，不建议应用。

2.5 红霉素用于改善新生儿喂养不耐受

近年来不少研究指出，红霉素具有促胃动力作用，可用于改善新生儿喂养不耐受。研究表明红霉素是一种胃动素激动剂，通过特殊的分子结构“促动内脂”结合并激活胆碱能神经元上的胃动素受体和胃肠道上段胃动素平滑肌受体产生促动力效应^[31]。

尽管红霉素用于新生儿喂养不耐受没有规范的指南或共识推荐，但张志群^[32]等 meta 分析研究表明，在多个 RCT 研究中，对于胎龄 32 周以上的早产儿，小剂量($3 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)红霉素可显著缩短达到全肠内喂养时间，促胃肠动力作用显著。因此，红霉素用于新生儿喂养不耐受超说明书应用证据级别判定为 1 级，但对于最佳使用剂量目前尚未统一，还需大量文献证据验证。

2.6 益生菌制剂用于新生儿高胆红素血症

胆红素的代谢中大部分结合胆红素在肠道细菌作用下分解成胆红素原，绝大部分成为粪胆原随粪便排出，小部分在结肠被吸收，形成肠肝循

环。与成人相比，新生儿肠道内无菌，不能将结合胆红素还原成胆红素原类化合物排出，易导致高胆红素血症。益生菌能够调节、完善肠道菌群，有助于将结合胆红素分解为胆红素原排出体外，从而减少肠肝循环。因此，临床上往往将其用于新生儿高胆红素血症的辅助治疗。益生菌儿科临床应用询证指南^[33]提出，益生菌可用于新生儿高胆红素血症，超说明书应用证据级别判定为 1 级，推荐证据等级 A 级有枯草杆菌二联活菌颗粒、双歧杆菌三联活菌散剂。

2.7 锌用于急性腹泻

由于急性腹泻时大便丢失锌增加、负锌平衡、组织锌减少，造成锌大量丢失。而锌对肠黏膜有重要作用，缺锌可导致肠绒毛萎缩以及肠道双糖酶活性下降，补锌能加速肠黏膜再生，并且能增加刷状缘酶水平^[34]。因此补锌治疗有助于改善腹泻病患儿的临床预后，减少腹泻病复发。

根据“儿童腹泻病诊断治疗专家共识”^[35]建议，急性腹泻患儿能进食后应予以补锌治疗，<6 个月的患儿，每天补锌 10 mg，疗程 10~14 d。张元明等^[36] meta 分析亦证实补锌治疗对小儿腹泻病的临床疗效显著。但文献均为国内研究，方法学质量不高，因此，补锌在腹泻病中超说明书应用证据级别判定为 2 级，建议使用级，其在临床上推广仍需国内外、高质量 RCT 研究来支持。

3 结论

随着儿科医学实践的不断发展，药物在临床应用不断有新的发现与经验积累，新的指南和专家共识等循证医学证据的不断出现，超说明书用药有其必要性和合理性。根据我国“超说明书用药专家共识”^[6]规定，合理的超说明书用药必须有充分的文献报道、循证医学研究结果等证据，并将循证医学证据按证据强度划分为 5 个等级，临床药师面对儿科常见的超说明书用药，可发挥专长，寻找可靠的循证医学证据对其合理性进行评价和分析，从而保障儿童的合理、安全用药，减少医疗纠纷，规避医师和药师的执业风险。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] ZHANG L L, LI Y P, LIANG Y, et al. Off-label drug use in outpatient children: a systematic review [J]. Chin J Evid-based Med, 2012, 12(3): 305-313.

- [3] BANGA V, MALLADA A, KANNAN S, et al. Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children [J]. *Int J Risk Saf Med*, 2014, 26(2): 61-70.
- [4] AGPSTINO R, PIETRAVALLE A. Drugs and newborn [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(Suppl 3): 43-45.
- [5] 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.
- [6] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103.
- [7] GRONECK P, SPEER C P. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1995, 73(1): 1-3.
- [8] SWEET D G, CAMIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update [J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 107-125.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 421.
- [10] DOYLE L W, EHRENKRANZ RA, HALLIDAY H L. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 13(5): CD001145.
- [11] DOYLE L W, HALLIDAY H L, EHRENKRANZ R A, et al. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(6): 1258-1260.
- [12] MIRRO R, ARMSTEAD W, LEFFLER C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Dis Child*, 1990, 144(2): 160-161.
- [13] DAVIDSON D, DRAFTA D, WILENS B A. Elevated urinary leukotriene E4 in chronic lung disease of extreme prematurity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(3 Pt 1): 841-845.
- [14] RUPPRECHT T, RUPPRECHT C, HARMS D, et al. Leukotriene receptor blockade as a life-saving treatment in severe bronchopulmonary dysplasia [J]. *Respiration*, 2014, 88(4): 285-290.
- [15] KIM S B, LEE J H, LEE J, et al. The efficacy and safety of Montelukast sodium in the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(9): 347-353.
- [16] QI J G. Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Chin J Evid Based Pediatr(中国循证儿科杂志)*, 2006, 1(1): 46-56.
- [17] ABMAN S H, HANSMANN G, ARCHER S L. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the american heart association and american thoracic society [J]. *Circulation*, 2015, 132(21): 2037-2099.
- [18] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3): 163-168.
- [19] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2016年版)[J]. *今日药学*, 2016, 26(6): 369-383.
- [20] HU D Y, JIN Z C. To standardize the screening, diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension (no abstract) [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2007, 35(11): 977-978.
- [21] HE J F, GU G M, YANG L M. Use of alprostadil for the treatment of pulmonary hypertension in rats: variations in histopathology and vessel structure [J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res(中国组织工程研究)*, 2015, 19(40): 6455-6459.
- [22] LIU Y, YI M, DUAN W. Clinical observation of alprostadil in neonatal persistent pulmonary hypertension [J]. *J Pediatric Pharm(儿科药理学杂志)*, 2015, 21(12): 22-24.
- [23] 李淑敏, 谢子昂, 杨英伟. 早产儿动脉导管未闭的诊疗进展 [J]. *河北医药*, 2013, 35(7): 1072-1074.
- [24] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 44(3): 188-191.
- [25] MARQUELING A L, OZA V, FRIEDEN I J, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review [J]. *Pediatric dermatology*, 2013, 30(2): 182-191.
- [26] HOEGER P H, HARPER J I, BASELGA E. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 855-865.
- [27] ZHENG J W, WANG X K, QIN Z P, et al. Chinese experts consensus on the use of oral propranolol for treatment of infantile hemangiomas [J]. *Shanghai J Stomatol(上海口腔医学)*, 2016, 25(3): 257-260.
- [28] CHAN H, MCKAY C, ADAMS S. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(6): 1739-1747.
- [29] LI L, SONG L, WANG S C. The clinical observation of timolol maleate ophthalmic solution of 125 cases of infantile hemangioma [J]. *Chin J Dermatovenereol(中国皮肤性病学杂志)*, 2016, 30(1): 36-38.
- [30] ZHAO H X, GUO G R, LIU G X, et al. Timolol eye drops in treatment of infantile hemangioma [J]. *New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2016, 35(11): 788-790.
- [31] WEBER F H, RICHARDS R D. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(4): 485-490.
- [32] ZHANG Z Q, LI H P, ZHU J X. Intravenous low-dose erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin J Evid Based Pediatr(中国循证儿科杂志)*, 2009, 4(3): 280-288.
- [33] 中华预防医学会微生物分会儿科学组. 益生菌儿科临床应用询证指南[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(2): 81-90.
- [34] 中华医学会儿科学分会消化学组. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(7): 483-488.
- [35] 中华医学会儿科学分会消化学组. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(8): 634-636.
- [36] ZHANG Y M, TAN R H, ZOU Z Q. Zinc combined with folic acid in treating pediatric diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin J Microecol(中国微生物学杂志)*, 2017, 29(10): 1145-1149.

收稿日期: 2017-10-24
(本文责编: 蔡珊珊)