

2016 年酒泉市人民医院儿科注射用单磷酸阿糖腺苷的使用情况分析

郑雪玲, 刘 静*, 蔡瑞君, 李 娟
酒泉市人民医院, 甘肃 酒泉 735000

摘要: **目的** 对酒泉市人民医院儿科门诊注射用单磷酸阿糖腺苷的使用情况进行分析, 为临床安全、合理用药提供参考。**方法** 统计酒泉市人民医院 2016 年 8~10 月儿科门诊使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方, 对患儿的年龄、疾病诊断、注射用单磷酸阿糖腺苷的用量、疗程和联合用药等进行统计分析。**结果** 注射用单磷酸阿糖腺苷的使用率高达 59.08%; 使用患儿中, 年龄最小的为 5 d, 最大的 13 岁。以上呼吸道感染使用率最高, 达 46.29%; 使用剂量最低为 0.05 g/d, 最大为 0.3 g/d, 疗程多为 1~3 d; 单用注射用单磷酸阿糖腺苷占 41.25%, 其余均为联合用药, 联合用药比例达 58.75%。**结论** 酒泉市人民医院门诊注射用单磷酸阿糖腺苷的使用存在超适应症用药、用药剂量过大、过度联合用药等问题, 应采取积极措施进行干预。

关键词: 单磷酸阿糖腺苷; 超适应症; 合理用药

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)08 - 1574 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.042

Analysis on usage of Vidarabine Monophosphate for injection in Department of Pediatrics of Jiuquan People's Hospital in 2016

ZHENG Xue-ling, LIU Jing, CAI Rui-jun, LI Juan
Jiuquan People's Hospital, Jiuquan 735000, China

Abstract: Objective To analyze the usage of Vidarabine Monophosphate for injection in outpatient Department of Pediatrics of Jiuquan People's Hospital, and provide reference for clinical safety as well as rational drug use. **Methods** The prescriptions of using Vidarabine Monophosphate for injection in outpatient Department of Pediatrics of Jiuquan People's Hospital from June to August in 2016 were calculated, and children's age, diagnosis, and dosage, course, and combination of Vidarabine Monophosphate for injection were analyzed. **Results** The usage rate of Vidarabine Monophosphate for injection was up to 59.08%. The youngest child was 5 d, and the oldest child was 13 years old. The children with upper respiratory tract infection had the highest utilization rate, which was up to 46.29%. The minimum dose was at 0.05 g/d, and the maximum dose was at 0.3 g/d. Most course of treatment lasted from 1 d to 3 d. Single-use of Vidarabine Monophosphate for injection accounted for 41.25%, and the rest were drug combination with the combination ratio at 58.75%. **Conclusion** The usage of Vidarabine Monophosphate for injection in Jiuquan People's Hospital has presented several problems such as off-label use, excessive dosage of medication, and drug combination overage, thus positive interventions should be taken.

Key words: Vidarabine Monophosphate for injection; off-label use; Analysis

儿童的健康关系到国家的未来, 儿童用药则是关系儿童健康维护的重要因素^[1]。阿糖腺苷为抗脱氧核糖核酸 (DNA) 病毒药, 其药理作用是和病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合, 使其活性降低而抑制 DNA 合成, 具有广谱抗病毒活性^[2], 临床主要用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎和巨细

胞病毒感染^[3]。酒泉市人民医院是甘肃省酒泉市唯一一家三级甲等医院, 儿科为首批确定的市级重点学科, 为嘉酒地区儿科专业领军学科, 肩负着嘉酒地区及周边地区 18 岁以下儿童医疗、保健等工作。该药目前在酒泉市人民医院儿科使用广泛。本研究对酒泉市人民医院 2016 年 8~10 月儿科门诊注射用单

收稿日期: 2017-02-08

作者简介: 郑雪玲, 女, 主治医师, 工作于酒泉市人民医院儿科。Tel: 18793722501 E-mail: 1353021680@qq.com

*通信作者 刘 静, 女, 副主任药师, 工作于酒泉市人民医院药剂科。Tel: 13830156728 E-mail: 27650318@qq.com

磷酸阿糖腺苷的使用情况进行调查分析,旨在提高临床医师对药品安全性的认识,加强门诊处方合理用药评价与管理,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

抽查酒泉市人民医院 2016 年 8~10 月儿科涉及感染性疾病处方共 2 175 张。对患儿的年龄、性别、诊断、用法用量、疗程、联合用药等进行统计分析,评价用药合理性。

1.2 用药合理性的评判标准

参照注射用单磷酸阿糖腺苷药品说明书、《中国医师药师临床用药指南》^[4]及相关疾病的指南及专家共识等^[5-8]进行评判。合理用药判定标准为:(1)适应症符合药品说明书、相关疾病诊疗指南要求的;针对 DNA 病毒治疗的;(2)给药剂量不超过一次 5~10 mg/kg, 1 次/d;(3)联合抗病毒治疗不超过二联的;不存在重复用药情况的。

2 结果

2.1 患儿的年龄分布

共收集处方 2 175 张,使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方有 1 285 张,使用率为 59.08%。使用注射用单磷酸阿糖腺苷的患儿中,年龄最小的为 5 d,最大的 13 岁,年龄分布见表 1。

表 1 患儿的年龄分布

Table 1 Age distribution of children

年龄	例数/例	构成比/%
<1 岁	265	20.62
1~3 岁	685	53.31
4~7 岁	275	21.40
>7 岁	60	4.67

2.2 合理性情况

使用注射用单磷酸阿糖腺苷的 1 285 张处方中,用药合理的仅占 10.51%,不合理处方比例高达 89.49%。主要表现在无适应症用药、给药剂量不合理和联合用药不合理 3 个方面,无适应症用药构成比最大,为 88.33%,其次为给药剂量不合理,构成比为 40.08%,见表 2。

2.3 使用注射用单磷酸阿糖腺苷涉及的疾病分布

使用注射用单磷酸阿糖腺苷的疾病中,以上呼吸道感染使用率最高,达 46.28%,其次为下呼吸道感染,比例为 33.92%。使用注射用单磷酸阿糖腺苷涉及的疾病分布见表 3。

表 2 注射用单磷酸阿糖腺苷使用的合理性

Table 2 Rationality of using Vidarabine Monophosphate for injection

分类	项目	例数/例	构成比/%
合理		135	10.51
不合理	无适应症	1 135	88.33
	给药剂量不合理	515	40.08
	联合用药不合理	220	17.12

表 3 使用注射用单磷酸阿糖腺苷涉及的疾病分布

Table 3 Diseases distribution of using Vidarabine Monophosphate for injection

诊断	例数/例	构成比/%	
上呼吸道感染	820	46.28	
口炎	65	4.59	
	化脓性扁桃体炎、鼻窦炎、	405	28.62
	淋巴结炎、喉炎		
疱疹性咽峡炎	185	13.07	
下呼吸道感染			
支气管炎、支气管肺炎、	480	33.92	
喘息性支气管炎			
传染性单核细胞增多症	85	6.01	
病毒性肠炎、手足口病	165	11.66	
其他(高热惊厥、发热待查)	30	2.14	

2.4 使用注射用单磷酸阿糖腺苷的剂量和疗程

在使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方中,剂量最低为 0.05 g/d,最大为 0.3 g/d,疗程多为 1~3 d。见表 4。

表 4 使用注射用单磷酸阿糖腺苷的剂量和疗程

Table 4 Dose and course of using Vidarabine Monophosphate for injection

年龄	剂量/(g·d ⁻¹)	疗程/d
<1 岁	0.05~0.1	1~2
1~3 岁	0.06~0.18	2~3
4~7 岁	0.1~0.2	2~3
>7 岁	0.15~0.3	2~3

2.5 注射用单磷酸阿糖腺苷的联合用药情况

所有使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方中,单用占 41.25%,其余均为联合用药,联合用药比例达 58.75%,其中三联和四联用药构成比分别为 13.62%、2.86%。见表 5。

表 5 注射用单磷酸阿糖腺苷的联合用药情况

Table 5 Combination of Vidarabine Monophosphate for injection

联用情况	联用药物	例数/例	构成比/%
单用		530	41.25
三联	+重组人干扰素 $\alpha 1b$	15	2.73
	+炎琥宁	465	84.55
	+喜炎平	45	8.18
	+热毒宁	25	4.55
	合计	550	42.80
三联	+炎琥宁+重组人干扰素 $\alpha 1b$	30	17.14
	+喜炎平+重组人干扰素 $\alpha 1b$	105	60.00
	+喜炎平+热毒宁	20	11.43
	+炎琥宁+喜炎平	15	8.57
	+喜炎平+热毒宁	5	2.86
	合计	175	13.62
四联	+炎琥宁+喜炎平+重组人干扰素 $\alpha 1b$	15	50.00
	+炎琥宁+热毒宁+重组人干扰素 $\alpha 1b$	10	33.33
	+热毒宁+喜炎平+重组人干扰素 $\alpha 1b$	5	2.86
	合计	30	2.33

3 讨论

3.1 患儿的年龄分布

儿科门诊病毒性感染的患儿发病年龄在 7 岁以下的占 95.43%，尤以 1~3 岁最多，占 53.31%，符合上呼吸道感染病毒流行病学特点^[9]，该病在幼儿期发病率较高，可能是因为小儿身体免疫力低下、各系统器官组织正处在生长发育期，每个人每年都有数次发病的几率，但学龄儿童的发病率相对偏低。

3.2 注射用单磷酸阿糖腺苷使用的合理性

使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方中，用药合理的仅占 10.51%，不合理处方比例高达 89.49%。其中以无适应症用药所占比例最高，达 88.33%，其次为联合用药不合理和给药剂量不合理。2016 年 4 月国家食品药品监督管理总局发布“国家药品不良反应信息通报（第 70 期）—警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险”，指出：注射用单磷酸阿糖腺苷不良反应的报告数量呈快速增长趋势，严重不良反应报告较多，超适应症用药现象比较突出，14 岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖

腺苷发生不良反应的报告约占 80%；注射用单磷酸阿糖腺苷在使用过程中易发生严重的过敏反应，目前尚无儿童应用本品的安全性和有效性的系统资料研究，用于儿童时要权衡利弊。就酒泉市人民医院的情况而言，使用注射用单磷酸阿糖腺苷的患儿出现不良反应的仅有 5 例，这可能是由于酒泉市人民医院使用注射用单磷酸阿糖腺苷的患儿年龄普遍较小，出现用药不适时不能很好表达，加之临床尚不能将不良反应与疾病本身症状进行很好鉴别，不良反应较成人更难发现和监测。

3.3 使用注射用单磷酸阿糖腺苷涉及的疾病分布

注射用单磷酸阿糖腺苷对 DNA 病毒的疱疹病毒属（如单纯疱疹病毒 I、II 型，水痘-带状疱疹病毒）有较显著的抑制作用，但对肠道病毒、呼吸道合胞病毒等多种 RNA 病毒则无效^[10]。本调查发现使用注射用单磷酸阿糖腺苷的处方中，仅有“口炎”及“传染性单核细胞增多症”具有使用注射用单磷酸阿糖腺苷的相对适应症，其比例仅为 10.6%。更多则用于上、下呼吸道感染，如支气管炎、疱疹性咽峡炎、扁桃体炎等，均存在严重超说明书用药现象。《中国儿童普通感冒规范诊治专家共识（2013 年）》^[5]指出：上呼吸道感染以鼻病毒最常见（30%~50%），其次为冠状病毒（10%~15%）、呼吸道合胞病毒（5%）、副流感病毒（5%）、腺病毒（<5%）和肠道病毒（<5%）等。我国《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识（2014 年版）》^[6]中指出呼吸合胞病毒（RSV）仍然是公认的毛细支气管炎最常见的病原体，占 50%以上，其他病原病毒有副流感病毒，腺病毒、流感病毒。而这些病毒均为 RNA 病毒，不应使用注射用单磷酸阿糖腺苷治疗。

“疱疹性咽峡炎”使用注射用单磷酸阿糖腺苷的比例也很高，达 13.07%。相关研究显示^[11]，疱疹性咽峡炎是由肠道病毒引起的以急性发热和咽峡部疱疹溃疡为特征的疾病，并非由疱疹病毒引起。根据注射用单磷酸阿糖腺苷的作用机制和抗病毒谱，其对柯萨奇病毒、埃可病毒等肠道 RNA 病毒无效^[12]，故疱疹性咽峡炎不应选用注射用单磷酸阿糖腺苷进行抗病毒治疗。医师在临床实践中，需对疱疹性咽峡炎和疱疹性龈口炎进行鉴别，合理选择药物。此外，手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病，引起重症感染的肠道病毒 71 型（EV71）属于 RNA 病毒，对 EV71 感染重症病例临床救治

专家共识(2011年版)中建议“目前尚无确切有效的抗EV71病毒药物,利巴韦林体外试验证实具有抑制EV71复制和部分灭活病毒作用,可考虑使用”,并未建议使用注射用单磷酸阿糖腺苷治疗手足口病^[13]。

3.3 使用注射用单磷酸阿糖腺苷的日剂量、疗程

注射用单磷酸阿糖腺苷成人使用剂量为一次5~10 mg/kg,目前尚无儿童应用该药的安全性和有效性的系统资料研究。国家食品药品监督管理总局已发出药品警示,“注射用单磷酸阿糖腺苷在使用过程中易发生严重的过敏反应,14岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应率较高,所以不推荐使用”。儿童是特殊的用药群体,身体正处于生长发育阶段,各器官发育尚未成熟,具有对疾病的易感性强,应激能力低,对药物反应不敏感等特点,故对药品的用法和用量有其特殊要求^[14]。相关文献表明^[9,15],注射用单磷酸阿糖腺苷在3岁以下儿童中的最大使用量不超过0.1 g,7~14岁儿童最大剂量不得超过0.2 g。本次调查中使用该药的儿童多集中在3岁以下,比例达73.93%,使用剂量在0.05~0.18 g。其中最小的为5 d新生儿,单次剂量给予0.08 g,而最大剂量则给到了0.3 g,相当于一个60 kg成人的初始用量,给药剂量普遍偏大,存在严重安全隐患。由于注射用单磷酸阿糖腺苷在儿童用药方面的研究较少,且儿童患者,尤其是婴幼儿的不良反应较成人更难发现和监测,从用药安全的角度出发,在无明确适应症的情况下不宜使用。

3.4 联合用药情况

儿童肝药酶系统功能不全,药物代谢速率缓慢,半衰期较成人长,容易产生药物蓄积。临床医师用药时应根据患儿年龄、临床表现等具体情况优选有针对性和有效的治疗方案,不提倡联合应用多种相同类别的药物。本次调查中儿科抗病毒联合用药比例高达58.75%,甚至有三联、四联用药,比例达到了15.95%。其中喜炎平注射液与注射用炎琥宁均为穿心莲内酯物的单体或混合物,二者联合使用属于重复用药,其相同成分剂量等备增加,容易导致药物过量,引发不良反应。其次注射用单磷酸阿糖腺苷说明书中明确指出“与干扰素合用可加重不良反应”,本次调查中注射用单磷酸阿糖腺苷与重组人干扰素联合用药比例达21.82%,与炎琥宁、喜炎平三药联合比例达5.45%,存在严重安全隐患。

目前我国儿科用药剂量多凭经验用药,儿科用药指导差异较大,剂型缺乏,国家法律法规对儿童用药支持力度不够,严重影响了儿童用药安全。通过本次调查发现,酒泉市人民医院门诊注射用单磷酸阿糖腺苷的使用存在超适应症用药、用药剂量过大、过度联合用药等问题,存在严重的安全隐患,药剂科临床药理学室采取积极措施进行了以下干预:(1)对该药实施动态监测,及时发布国家预警信息;(2)全院下发“规范注射用单磷酸阿糖腺苷临床使用的通知”;(3)开展专项点评,加强不合理处方的惩处力度;(4)对该药实行控量采购;(5)对存在严重用药问题的医师限制处方权。经过一段时间的管控,酒泉市人民医院门诊注射用单磷酸阿糖腺苷的使用逐渐趋于规范,使用率明显下降,联合用药比例明显下降,合理性明显得到提高。

参考文献

- [1] 冯娟娟,张竞超.我国儿童用药药政法规的规范化探讨[J].中国药房,2014,25(17):1550-1553.
- [2] 朱莉芬,李美珠,钟伟新.单磷酸阿糖腺苷的一般药理研究[J].广东医学,1992,13(1):44-45.
- [3] 周招鹏,胡梦泽.磷酸奥司他韦颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗小儿手足口病的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(9):1427-1429.
- [4] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社.2009:15
- [5] 路权,安淑华,艾涛,等.中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年)[J].中国实用儿科杂志,2013,(9):680-686.
- [6] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组.毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)[J].中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议[J].中华儿科杂志,2012,50(10):743-745.
- [8] 中华医学会儿科学分会感染学组.儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J].中华儿科杂志,2016,54(8):563-568.
- [9] 黄志英,程宝金,林红,等.3483例儿童急性呼吸道感染病毒病原学分析[J].儿科药学杂志,2014,20(8):38-40.
- [10] 袁琳,顾平,米佳丽,等.注射用单磷酸阿糖腺苷在我院儿科门诊的使用情况调查分析[J].儿科药学

- 杂志, 2014, 20(10): 42-44.
- [11] 夏 蝉, 余 坚, 金龙腾, 等. 疱疹性口炎与疱疹性咽峡炎的病原学检测 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(10): 1719-1722.
- [12] 洪秀华, 刘运德. 临床微生物学检验 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 526.
- [13] 刘社兰, 林君芬, 张 静. WHO 手足口病临床管理与公共卫生应对指南第五部分临床特征及病例管理 [J]. 疾病监测, 2013, 28(9): 784-788.
- [14] 丁锦希, 邓 媚, 白庚亮. 美国儿科用药数据保护制度及其对儿童用药安全的影响分析 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(10): 749-752.
- [15] 邓 柳. 基层医院门急诊注射用单磷酸阿糖腺苷不合理使用现状调查 [J]. 海峡药学, 2016, 28(5): 157-158.