

2018年河南省人民医院重组人干扰素- α 在儿童中的超说明书用药分析

贾海盼¹, 左兴盛¹, 付中华¹, 于东升², 孟宪丽^{1*}

1. 河南省人民医院 郑州大学人民医院 药学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院 中医药学部, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 调查河南省人民医院重组人干扰素- α (INF- α) 在儿童患者群体的超说明书使用情况, 为临床合理使用提供理论依据。**方法** 抽取河南省人民医院 2018 年 1 月—2018 年 12 月使用 INF- α 的门诊处方, 对 18 岁以下的患者进行疾病和用药情况分析。**结果** 共抽取患者 747 例, 其中 INF- α 1b 514 例, INF- α 2b 233 例, 超说明书类型主要有超给药途径给药, 超适应症以及超剂量用药, 其中超适应症处方数 684 例, 占 91.56%; 其次是超给药途径和超剂量给药, 处方数分别为 583、24 例, 构成比分别为 78.05%、3.21%。**结论** INF- α 在儿科的使用多数属于超说明书使用, 应规范该药的使用流程和加强使用管理, 并告知患者签订知情同意书。

关键词: 重组人干扰素- α ; 儿童; 超说明书用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3452-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.055

Analysis on off-label use of recombinant human interferon- α on children in Henan Provincial People's Hospital in 2018

JIA Hai-pan¹, ZUO Xing-sheng¹, FU Zhong-hua¹, YU Dongsheng², MENG Xian-li¹

1. Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the off-label use of recombinant human interferon (INF)- α in children, and to provide theoretical basis for the rational use of recombinant human INF- α in clinical practice. **Methods** The outpatient prescriptions of INF- α were used from January 2018 to December 2018, and the information on diseases and medication for patients under 18 years old were analyzed. **Results** A total of 747 patients were selected, including 514 cases of INF- α 1b and 233 cases of INF- α 2b. The off-label types of INF- α included ultra-indication, ultra-dosage, and ultra-administration route. There were 684 cases of ultra-indication prescriptions of INF- α , accounting for 91.56%. The number of prescription of ultra-administration route and ultra-dosage of recombinant human interferon- α were 583 and 24, accounting for 78.05% and 3.21%. **Conclusion** In the clinical practice, most of the use of recombinant human interferon are administered beyond the routine medical standards. The use process of INF- α should be managed and standardized. And the patients should be informed to sign the informed consent form.

Key words: recombinant human interferon- α ; children; off-label use

干扰素 (INF) 是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的蛋白质, 是机体天然免疫的关键组成部分。已有 3 个亚型被批准为药品在临床使用, 分别为 INF- α 1b、INF- α 2a 和 INF- α 2b, 目前均为基因重组产品^[1]。国外使用的 INF- α 主要是 INF- α 2a 和 INF- α 2b, 其基因来源于西方白种人。国内使用的 INF- α 主要是 INF- α 1b, 其基因由我国

侯云德院士于 1982 年从健康中国人脐血白细胞中获得^[2]。说明书规定的适应症主要是皮下或肌肉注射用于治疗病毒性疾病和某些恶性肿瘤, 但是临床将该药压缩雾化用于儿科呼吸系统病毒感染, 肌肉注射用于肠道感染以及传染性单核细胞增多症等, 而目前我国并没有专属的 INF- α 雾化剂型, 该类超说明书用药存在安全隐患。超说明书用药是指药品

收稿日期: 2019-08-30

作者简介: 贾海盼, 硕士, 主管药师, 研究方向为处方审核。E-mail: haipanjia@163.com

*通信作者 孟宪丽, 本科, 副主任药师, 研究方向为药学服务。E-mail: m20181107@126.com

使用的剂量、适用人群、适应症、给药途径等不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法^[3]。儿童超说明书用药情况普遍,各国报道的住院儿童超说明书用药发生率为15%~71%^[4],门诊儿童为11%~52%^[5]。相比说明书内用药,超说明书用药存在安全隐患和法律风险。河南省人民医院是华中地区一所大型的三级甲等综合医院,年门诊量达130万人次,其中儿科门诊量接近6万人次,占比接近5%,儿童患者身体免疫系统发育尚不完善,容易诱发感染性疾病,而IFN- α 作为一种广谱药物的免疫调节剂,在本院临床上广泛用于治疗多种儿童病毒性疾病,在使用过程中,IFN- α 的用法用量以及适应症、疗程等仍不规范,本文通过调查分析2018年河南省人民医院IFN- α 在儿童患者中的用药情况,以期了解IFN- α 的超说明书用药情况与合理性,为规范IFN- α 的临床使用提供参考。

1 资料与方法

利用美康合理用药点评系统,抽取河南省人民医院2018年1月1日—2018年12月31日儿童患者使用IFN- α 的处方,根据国家食品药品监督管理局颁布的最新版药品说明书,从给药途径、适应症、用量、频次等方面进行超说明书用药分析。

2 结果

2.1 一般情况

共抽出符合条件的门诊处方747例,其中6岁以下的患者685例,占92%,最小年龄2个月,最大年龄18岁,男性患者355例,女性患者392例,男女比例0.91:1,科室分布主要是儿科门诊和儿童重症监护门诊。

2.2 超说明书用药情况

747例处方中,IFN- α 1b 514例,IFN- α 2b 233例,主要超说明书类型包括超给药途径、超适应症

以及超剂量使用,其中,超给药途径处方数583张,占78.05%,其次是超适应症处方684张,占91.56%,超剂量处方24张,占比最少(3.21%)。见表1。

表1 IFN- α 超说明书用药情况

Table 1 Off-label use of IFN- α

超说明书类型	IFN- α 1b	IFN- α 2b	处方数	构成比/%
超给药途径	400	183	583	78.05
超适应症	478	206	684	91.56
超剂量	24	0	24	3.21

2.2.1 超给药途径情况 IFN- α 1b和IFN- α 2b药品说明书中均显示该药的主要给药途径是皮下注射、肌肉注射或病灶注射^[8-9],抽取的747例门诊处方中,统计结果显示IFN- α 1b用于压缩雾化吸入的有400例,IFN- α 2b用于压缩雾化吸入的有183例,构成比分别为68.61%、31.39%,见表2。

表2 IFN- α 超给药途径

Table 2 Ultra-administration route of IFN- α

药品名称	超给药途径	处方数	构成比/%
IFN- α 1b	雾化吸入	400	68.61
IFN- α 2b	雾化吸入	183	31.39

2.2.2 超适应症情况 参考最新版药品说明书,IFN- α 1b被批准用于治疗慢性乙型肝炎、丙型肝炎和毛细胞白血病,同时又临床试验证明用于带状疱疹、尖锐湿疣、流行性出血热和小儿呼吸道合胞病毒肺炎。IFN- α 2b被批准用于慢性病毒性肝炎(乙肝、丙肝)尖锐湿疣、毛细胞性白血病、粒细胞性白血病^[6-7]。抽取的747例儿童处方中,适应症处方共计684例,其中IFN- α 1b 478例,IFN- α 2b 206例,构成比分别为69.88%、30.11%,见表3。

表3 IFN- α 超适应症使用情况

Table 3 Ultra-indication use of IFN- α

药品名称	超适应症	处方数	构成比/%
IFN- α 1b	传染性单核细胞增多症,发热待查上呼吸道感染,急性扁桃体炎,疱疹性咽峡炎,支气管炎	478	69.88
IFN- α 2b	急性上呼吸道感染,支气管哮喘,高热惊厥,急性喉炎,支气管炎,疱疹性咽峡炎,手足口病,毛细支气管炎,急性扁桃体炎	206	30.11

2.2.3 超剂量用药情况 参考最新版的药品说明书,IFN- α 1b用于黑色素瘤推荐剂量,30~50 μ g,

每日或隔日注射,通过对514例IFN- α 1b处方的分析,超剂量使用的剂量为60 μ g,共抽查到处方24例。

3 讨论

3.1 超给药途径

本研究中 747 例患儿中, 583 例采用压缩雾化吸入的给药途径, 超说明书使用比例达到 78.05%, 其中 2015 年《重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识》中指出雾化吸入 IFN- α 1b 可以使药物直接作用于呼吸道黏膜, 安全性较好, 且操作简单。雾化吸入 IFN- α 1b 对呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染有显著疗效^[8]。目前国内并没有 IFN- α 的雾化剂型, 注射剂用于雾化给药在安全方面仍存在隐患, 由于注射剂无法满足雾化药品的有效粒径, 容易引起不良反应, 2019 年版雾化吸入疗法合理用药专家共识中指出: 非雾化制剂不推荐用于雾化吸入治疗包括药物: 抗病毒药物、干扰素、以及传统的“呼三联”, 该药物雾化使用没有充分安全性依据, 尤其用于儿童时, 剂量、疗程均无统一规范^[10]。两项多中心临床研究表明雾化吸入 IFN- α 对于 2 岁以下的毛细支气管炎患儿未见任何不良反应, 但需要特别指出的是某些 IFN- α 制剂含有的某些辅料成分对肺部有损伤, 不适合雾化吸入^[11-12]。尽管雾化吸入 IFN- α 可以有效缓解儿童呼吸系统疾病, 但是儿童群体特殊的药动学特点, 不建议非雾化剂型, 用于儿童雾化使用, 鉴于本院这种现状, 建议针对不同的患者采取个体化方案, 必须使用之前和家属做好沟通, 以免引起医疗纠纷。

3.2 超适应症

此次的研究中, IFN- α 的超适应症处方占比为 91.56%, 是超说明书中最多的类型, IFN- α 作为免疫增强剂, 本身就会存在过度使用的隐患, 国内使用的 IFN- α 1b 基因是由我国侯云德院士于 1982 年从健康中国人脐血白细胞中获得, 但是 IFN- α 2b 是国外使用的主要干扰素类型, 其基因来源于西方白种人^[2]。参考最新版药品说明书, IFN- α 1b 被批准用于治疗慢性乙型肝炎、丙型肝炎和毛细胞白血病, 同时又临床试验证明用于带状疱疹、尖锐湿疣、流行性出血热和小儿呼吸道合胞病毒肺炎; IFN- α 2b 被批准用于慢性病毒性肝炎 (乙肝、丙肝) 尖锐湿疣、毛细胞性白血病、粒细胞性白血病。通过对 2018 年 IFN- α 的儿童处方回顾性分析, IFN- α 1b 用于儿童呼吸道感染性疾病的占比远远高于 IFN- α 2b, 参考 2018 版 IFN- α 在儿科的临床应用专家共识, 共识中指出 IFN- α 无论是雾化吸入还是肌肉注射均可以用于儿童毛细支气管炎、病毒性肺炎、小儿疱疹性

咽峡炎手足口病、儿童人类疱疹病毒感染性相关疾病的治疗^[9]; 2015 版重组人 IFN- α 1b 在儿科的临床应用专家共识中指出 IFN- α 1b 可以用于儿童传染性单核细胞增多症^[8]。陈志敏等^[13]研究指出 IFN- α 1b 雾化治疗小儿呼吸道病毒感染疗效确切, 治疗期间无任何不良反应, 治疗安全性极高, 值得进行临床推广应用。

3.3 超剂量

通过对本院 IFN- α 的剂量用法分析, 发现 IFN- α 1b 存在超剂量的处方, 但是比例并不高, 主要是针对儿童黑色素瘤, 说明书中明确标识肿瘤的剂量: 皮下或肌肉注射 30~50 μ g。每日或隔日注射, 视病情可以延长疗程的使用^[7]。剂量在一定范围内和疗效可能成正比, 但是超出最大有效剂量的用法可能会增加不良反应发生率, 且疗效不会增加。邝绍樑等^[14]在不同剂量 IFN- α 1b 雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效研究中发现给予干扰素治疗的患儿痊愈率均显著高于对照组, 可以肯定干扰素临床抗病毒的治疗效果。但是高低剂量组的临床治疗效果差异不明显, 说明增加药物剂量并不能明显提高疗效, 低剂量干扰素治疗也可取得同样效果。

通过对河南省人民医院 2018 年 IFN- α 的处方回顾性分析, 发现本院 IFN- α 的使用存在较大比例的超说明书现象, 超说明书的流程并不完善, IFN- α 作为免疫增强剂在临床上存在过度使用的情况, 但是目前并没有明确的标准和方案来规范, 尤其是儿童呼吸系统疾病, 多数是病毒感染引起, 对症治疗和护理更重要, 合并有细菌感染的建议使用抗菌药物, IFN- α 不合理使用可以引起一系列不良反应, 常见不良反应为头痛、发热、肌肉酸痛, 较为特殊的不良反应为严重呼吸困难, 急性左心衰竭、休克以及迟发性变态反应^[15]。鉴于上述情况, 为了保证本院儿童患者的用药安全, 降低用药隐患, 需要加强与临床的沟通反馈, 同时, 住院儿科患者 IFN- α 的医嘱情况是下一步需要分析的内容, 该药的用药规范需要加强管理, 且规范化的超说明书的流程急需建立。

参考文献

- [1] Pestka S, Krause C D, Walter M R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors [J]. *Immunol Rev*, 2010, 202: 8-32.
- [2] 高凌云. 重组人干扰素 α 局部治疗及临床应用进展 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(7): 767-768.

- [3] Stafford R S. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1427-1429.
- [4] 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.
- [5] 张伶俐, 李幼平, 胡 蝶, 等. 四川大学华西第二医院2010 年儿科住院患儿超说明书用药情况调查 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 161-167.
- [6] 安徽安科生物工程(集团)股份有限公司. 重组人干扰素- α 2b 注射液 [Z]. 2015-12-01.
- [7] 北京三元基因药业股份有限公司. 重组人干扰素 α 1b 注射液 [Z]. 2016-03-01.
- [8] 张国成, 尚云晓. 《重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识》解读 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1220-1222.
- [9] 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1301-1308.
- [10] 中华医学会临床药学分会, 《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识 (2019 年版) [J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.
- [11] 尚云晓, 黄 英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素- α 1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844.
- [12] 赵德育, 刘红霞, 刘 峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 2b 治疗小儿毛细支气管炎有效性和安全性的随机对照多中心研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1095-1100.
- [13] 陈志敏, 马房柱, 赖志芳. 重组人干扰素- α 1b 雾化治疗小儿呼吸道病毒感染疗效及安全性分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(31): 3929.
- [14] 邝绍樑, 潘学军, 尹少燕. 不同剂量重组人干扰素- α 1b 雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效及不良反应分析 [J]. 临床医学工程, 2018, 25(4): 456.
- [15] Rachmawati H, Merika A, Ningrum R A, *et al*. Evaluation of adverse effects of mutein forms of recombinant human interferon alpha-2b in female swiss webster mice [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 943687.