

抗高血压药说明书中儿童用药信息调查与分析

丁维靖, 贾晨虹, 陈则纱, 赵宜乐, 赵德运, 张古英* (河北省儿童医院, 石家庄 050031)

摘要:目的 调查分析抗高血压药说明书中儿童用药信息情况,为临床合理用药提供参考。方法 收集整理473份抗高血压药说明书。依据《药品说明书和标签管理规定》等建立抗高血压药儿童用药剂量和用药指导信息情况的判定标准,分析抗高血压药说明书的儿童用药信息标注情况。结果 抗高血压药说明书中儿童用药剂量有标示占55.18%,模糊标示占5.50%,无标示占39.32%;说明书中儿童用药指导情况有标示占31.50%,模糊标示占28.54%,无标示占39.96%。结论 抗高血压药说明书中儿童用药信息标示率低,用药信息不足,儿童用药仍具有一定风险。

关键词:抗高血压药;儿童;说明书;用药信息

doi:10.11669/epj.2024.08.011 中图分类号:R972 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)08-0745-05

Investigation and Analysis of Medical Information of Anti-Hypertensive Drugs Instructions in Children

DING Weijing, JIA Chenhong, CHEN Zesha, ZHAO Yile, ZHAO Deyun, ZHANG Guying* (Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate and analyze the medical information of anti-hypertensive drugs instructions in children and provide reference for clinical rational drug. **METHODS** A total of 473 instructions of anti-hypertensive drugs were collected. The determine standards for the dosage and medical information guidance of anti-hypertensive drugs in children were established according to Provisions on the Administration of Drug Instructions and Labels, and then the labeling of medical information in children was analyzed. **RESULTS** The dosage of anti-hypertensive drugs in children was labeled 55.18%, vaguely labeled 5.50% and unlabeled 39.32%, and then the medical guidance information of anti-hypertensive drugs in children was labeled 31.50%, vaguely labeled 28.54% and unlabeled 39.96%. **CONCLUSION** The information labeling rate of anti-hypertensive drugs in children is low, the medical information is insufficient, and there is still a certain risk of medication in children.

KEY WORDS: anti-hypertensive drug; children; insruction; medical information

随着生活条件和生活方式的不断丰富,高血压逐渐呈现出“年轻化”的趋势,儿童高血压患病率逐年升高。根据2010年全国学生体质调研报告,我国中小学生的高血压患病率为14.5%,男生高于女生(16.1% vs 12.9%)^[1]。儿童高血压的诊断标准有:《2018年国家卫生行业儿童血压标准(行业标准)》《2018年中国高血压防治指南儿童血压标准(指南标准)》《2016年国际儿童血压参考值(国际标准)》和《2017年美国儿科协会血压参考值(美国标准)》。有研究^[2]显示,我国儿童高血压检出率分别由1991年57%、89%、44%和81%增长至2015年的128%、205%、131%和178%。儿童时期的血压升高可以加速成年早期或中期的心血管重构,并显著增加成人期动脉硬化发生的风险^[3-4],若不及时干预可发展为成人高血压,故在发生儿童高血压的早

期,建议对于生活方式干预无效的持续性高血压或症状性高血压,及时进行药物治疗。药品说明书包含药品安全性和有效性的重要信息,是临床医师开具处方、药师调剂药品的重要依据^[5]。而有关抗高血压药物说明书内容的研究,仅有文献^[6-7]等调查分析了老年人用药信息的标示情况,Huang等^[8]调查分析了妊娠妇女的用药标示情况,均未对抗高血压药物说明书中儿童用药信息进行调查分析。儿童的身体器官发育尚不成熟,其生理动态发育特征会影响药物的体内过程,因此儿童对药品的种类和用法用量都有其更加严格的要求。

本研究首次针对常用的抗高血压药,调查分析其说明书中儿童的用药信息,旨在为临床医师提供更多抗高血压药的儿科用药信息,促进临床合理用药。

基金项目:河北省2022年度医学科学研究课题计划项目资助(20220780)

作者简介:丁维靖,女,硕士研究生,主管药师
研究方向:药物分析学
Tel:(0311)85911417

研究方向:药物分析学

* **通讯作者:**张古英,女,本科,主任药师

研究方向:药剂学

1 资料与方法

通过医院信息系统(HIS)、药智网数据库以及四川美康合理用药信息支持系统(MCDEX)收集、整理儿童常用的不同类别抗高血压药的

说明书473份,均为最新修订版本,包括相同成分不同生产企业或相同成分不同剂型的药品说明书,不同类别抗高血压药的剂型及数量见表1。

表1 儿童常用不同类别抗高血压药的剂型及数量

类别	数量/种						
	普通片	胶囊	滴丸	缓释片	控释片	分散片	注射剂
CCB	氨氯地平	61					
	左旋氨氯地平	13					
	硝苯地平	69	4	1	28	3	
ACEI	卡托普利	103	1	1	1		4
	贝那普利	6	1				
ARB	氯沙坦	10	4				
	缬沙坦	3	11			5	
利尿剂	呋塞米	20					27
	氢氯噻嗪	20					
β-受体阻滞剂	阿替洛尔	19					
	美托洛尔	10			9		
	普萘洛尔	29			2		1
α-受体阻滞剂	哌唑嗪	7					

注:CCB-钙通道阻滞剂;ACEI-血管紧张素转化酶抑制剂;ARB-血管紧张素II受体拮抗剂。

依据《药品说明书和标签管理规定》《医疗机构药事管理规定》《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》等规定,对其说明书中儿童用药的标示信息进行分析整理,包括儿童用药剂量和儿童用药指导信息情况。儿童用药指导信息情况主要是指

说明书中儿童用药这部分信息,即儿童由于生长发育的关系而对于该药品在药理、毒理或药动学方面与成人的差异,并写明可否应用本品及用药注意事项。同时建立抗高血压药儿童用药剂量和用药指导信息情况的判定标准,见表2。

表2 抗高血压药说明书儿童用药信息标示情况判定标准

判定结果	判定标准	
	儿童用药剂量	儿童用药指导信息
有标示	说明书中儿童用药剂量按年龄或按体质量计算	①儿童禁用:说明书中明确标示儿童禁用 ②不推荐使用:不推荐使用或不宜使用 ③可使用并标示注意事项:标明儿童药代动力学特征或标示药代动力学特征与成人相似、明确标示儿童可能出现的不良反应等信息
模糊标示	①基于体质量的剂量与成人相当或低于后者 ②有推荐用量却又标明剂量与种族、年龄、性别无关	未标明药动学特征、仅在药物过量或不良反应中提及也未明确最大使用剂量等信息
无标示	儿童用量未作明确标示	①尚未证实儿童用药的安全性和有效性 ②未进行该项实验且无可靠参考文献 ③尚无儿童使用临床资料

2 结果

2.1 说明书中儿童用药剂量标示情况

根据本研究所确定的儿童用药剂量判定标准,473份抗高血压药说明书的标示情况见表3。

抗高血压药儿童用药剂量有标示占55.18%,模糊标示占5.50%,无标示占39.32%。

2.2 说明书中儿童用药指导信息标示情况

根据本研究所确定的儿童用药指导信息判定标准,473份抗高血压药说明书的标示情况见表4。抗高血压药儿童用药指导情况有标示占31.50%,模

糊标示占28.54%,无标示占39.96%。

2.3 抗高血压药物的规格与剂量

氨氯地平、卡托普利、氯沙坦、呋塞米、氢氯噻嗪、阿替洛尔、普萘洛尔和哌唑嗪的有明确的儿童用药剂量见表5。

3 讨论

3.1 儿童抗高血压药的适应症及药物选择

根据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》,儿童高血压的药物治疗原则是从小剂量、

表3 抗高血压药说明书中儿童用药剂量标示情况

药名	标示		
	有标示[份(%)]	模糊标示[份(%)]	无标示[份(%)]
氨氯地平	36(59.02)	0(0.00)	25(40.98)
左氨氯地平	0(0.00)	0(0.00)	13(100.00)
硝苯地平	0(0.00)	0(0.00)	105(100.00)
卡托普利	93(84.55)	11(10.00)	6(5.45)
贝那普利	0(0.00)	0(0.00)	7(100.00)
氯沙坦	12(85.71)	0(0.00)	2(14.29)
缬沙坦	0(0.00)	15(78.95)	4(21.05)
呋塞米	47(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
氢氯噻嗪	20(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿替洛尔	18(94.74)	0(0.00)	1(5.26)
美托洛尔	0(0.00)	0(0.00)	19(100.00)
普萘洛尔	28(87.50)	0(0.00)	4(12.50)
哌唑嗪	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
总数	261(55.18)	26(5.50)	186(39.32)

表4 抗高血压药说明书中儿童用药指导标示情况

药名	标示		
	有标示[份(%)]	模糊标示[份(%)]	无标示[份(%)]
氨氯地平	36(59.02)	0(0.00)	25(40.98)
左氨氯地平	0(0.00)	0(0.00)	13(100.00)
硝苯地平	13(12.38)	0(0.00)	92(87.62)
卡托普利	0(0.00)	108(98.18)	2(1.82)
贝那普利	5(71.43)	0(0.00)	2(28.57)
氯沙坦	12(85.71)	0(0.00)	2(14.29)
缬沙坦	0(0.00)	0(0.00)	19(100.00)
呋塞米	47(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
氢氯噻嗪	0(0.00)	20(100.00)	0(0.00)
阿替洛尔	0(0.00)	0(0.00)	19(100.00)
美托洛尔	0(0.00)	7(36.84)	12(63.16)
普萘洛尔	29(90.63)	0(0.00)	3(9.37)
哌唑嗪	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
总数	149(31.50)	135(28.54)	189(39.96)

表5 抗高血压药说明书中标示的儿童用药规格

药名	规格/mg	儿童用量	备注
氨氯地平	2.5 5 10	本品(2.5 mg ~ 5 mg · d ⁻¹)对6~17岁儿童患者有效,6至17岁儿童高血压患者应用本品的推荐剂量为2.5 mg至5 mg,每日一次	尚无儿童患者每日应用本品5 mg以上剂量的研究。尚无本品对6岁以下儿童患者的血压影响资料。
卡托普利	12.5 25 37.5	按体质量0.3 mg · kg ⁻¹ ,每日3次,必要时,每隔8~24 h增加0.3 mg · kg ⁻¹ ,求得最低有效量	无
氯沙坦	50 100	对于能吞咽片剂,体质量在≥20 kg至<50 kg的病人,推荐剂量为每天一次25 mg。最大剂量可以增加到每天一次50 mg。对于体质量>50 kg的病人,起始剂量为每天一次50 mg。最大剂量可以增加到每天一次100 mg	在儿童患者中,尚未对给药剂量>1.4 mg · kg ⁻¹ (或超过100 mg)进行研究
呋塞米	20 40	起始按体质量2 mg · kg ⁻¹ ,口服,必要时每4~6 h追加1~2 mg · kg ⁻¹	新生儿应延长用药间隔
氢氯噻嗪	10 25	每日按体质量1~2 mg · kg ⁻¹ 或按体表面积30~60 mg · m ⁻² ,分1~2次服用,并按疗效调整剂量。小于6个月的婴儿剂量可达每日3 mg · kg ⁻¹	慎用于有黄疸的婴儿
阿替洛尔	12.5 25 50 100	用于儿童应从小剂量开始0.25~0.5 mg · kg ⁻¹ ,每日二次。注意监测心率和血压	无
普萘洛尔	10	一般按体质量每日0.5~1.0 mg · kg ⁻¹ ,分次口服。	无
哌唑嗪	1	7岁以下每次0.25 mg,每日2~3次;7~12岁每次0.5 mg,每日2~3次,按疗效调整剂量(原研药)	7岁以下开始0.01 mg · kg ⁻¹ ,逐渐增加至0.02~0.04 mg · kg ⁻¹ ,一日2~3次,均按疗效调整剂量(仿制药)

单一用药开始,个体化调整治疗方案和治疗时限。其备注中明确标示:儿童用药目前主要参考药品说明书,有儿童用药说明的可以采用,没有的则不推荐使用。故对抗高血压药说明书中儿童用药信息进行调查分析非常必要。

目前我国经国家药品监督管理局批准的儿童降压药品种有限,具体如下:①血管紧张素转化酶抑制剂:是最常使用的儿童降压药之一,被批准的儿童用药仅有卡托普利。在对儿童用药研究当中,卡托普利刺激性干咳和血管性水肿等不良反应均较成人少见,因此其在儿科用药中具有最高的安全性^[9];②血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂:目前我国尚无被批准的儿童用药,但氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦已经通过美国FDA批准用于儿

童降压治疗;③钙通道阻滞剂:在我国被批准可用于儿童的只有氨氯地平。短效硝苯地平作为第一代二氢吡啶类CCB,因缺乏大量的儿童临床研究数据,尚不能证实其安全性和有效性,但硝苯地平在儿童高血压的临床治疗中使用率较高;④利尿剂:被批准的儿童用药有氨苯蝶啶、氯噻酮、氢氯噻嗪、呋塞米;根据《高血压合理用药指南(第2版)》,利尿剂通常作为二线抗高血压药或与其他类型药物联合使用,解决水钠潴留及用于肾脏病引起的继发性高血压;⑤肾上腺受体阻滞剂:被批准的儿童用药有β-受体阻滞剂普萘洛尔、阿替洛尔及α-受体阻滞剂哌唑嗪;根据2017年美国儿科学会《儿童青少年高血压筛查和管理的临床实践指南》,对于改善生活方式失败的青少年及儿童高

血压患者,推荐使用 ACEI, ARB, 长效 CCB 或噻嗪类利尿剂进行治疗(B 级, 中等推荐);在同时合并慢性肾脏疾病、蛋白尿的儿童高血压患者推荐使用 ACEI 或 ARB 进行治疗(B 级, 强推荐)。与其他药物相比, β -受体阻滞剂不良反应相对较多,且缺乏改善预后的证据,因此不推荐作为儿童高血压的初始治疗药物。而 α 受体阻滞剂一般也不作为一线降压药物。本文调查研究的 13 种抗高血压药物囊括了市面上常用的抗高血压药物品种,能够反映抗高血压药儿童用药信息的标示情况。

3.2 儿童用药剂量

3.2.1 儿童用药剂量标示率较低 本研究显示,39.32% 的抗高血压药说明书未标明儿童用药剂量。氨氯地平、卡托普利、氯沙坦、呋塞米、氢氯噻嗪、阿替洛尔、普萘洛尔及哌唑嗪的说明书中儿童用药剂量的标示率分别为 59.02%、84.55%、85.71%、100.00%、100.00%、94.74%、87.50%、100.00%,而左氨氯地平、硝苯地平、缬沙坦、贝那普利和美托洛尔说明书中没有标示儿童用药剂量。调查分析的 105 份硝苯地平说明书均没有儿童用药剂量,且硝苯地平因缺乏儿童临床试验数据,不推荐用于儿童患者,但实际临床中硝苯地平用于儿童则较为常见,需引起临床医师和药师的关注。

3.2.2 不同厂家药品规格相差较大 由表 5 可见,不同厂家的同一种药品有多种规格,如阿替洛尔含有 12.5、25、50、100 mg 四种规格,而儿童的用药剂量为 0.25 ~ 0.5 mg · kg⁻¹,若 1 名体质量为 20 kg 的患儿,一次使用量最大为 10 mg,若使用规格为 50 mg 的阿替洛尔,一次使用五分之一片,很难准确分取药品。《卫生部办公厅关于加强孕产妇及儿童临床用药管理的通知》中要求:建立孕产妇及儿童药物遴选制度,按照药品监督管理部门批准并公布的药品通用名称严格选用、购进药物。医疗机构药事管理与药物治疗学委员会要定期对本机构药品供应目录中孕产妇及儿童药物进行评估,尽可能购进儿童专用药品和剂型。故在医院采购药品时,应严格考虑自己医院的实际情况,选择合适的剂型和规格。同时,生产企业也应该针对儿童患者本身的生理特点,尽早研制出适合儿童的抗高血压药的剂型和规格。

3.3 儿童用药指导信息

3.3.1 儿童用药指导信息情况标示率较低 本次调查的抗高血压药说明书中,儿童用药指导信

息标示率低于三分之一。很多企业在儿童用药方面信息缺失,“尚不明确”“尚未证实儿童用药的安全性和有效性”“未进行该项实验且无可靠参考文献”“尚无儿童使用临床资料”“儿童使用本品经验有限”等表明药物缺乏科学的临床实验数据,其安全性和有效性无法确定,很大程度上限制了儿童高血压患者的药物选择,同时增加了超说明书用药的风险。

3.3.2 不良反应和药动学参数的模糊标示 卡托普利、氢氯噻嗪和美托洛尔在儿童用药指导信息方面存在模糊标示的情况。卡托普利仅提示基于体质量通常与成人相当或低于后者,造成临床医师在使用时无法准确估算其用量,只能凭借经验用药。氢氯噻嗪仅在用药年龄上有所标注,其可用于 6 个月以下的婴儿,但是慎用于有黄疸的婴儿,因本类药可使血胆红素升高,除此之外,并无其他儿童用药指导信息。美托洛尔仅在儿童误服过量的表现和救治措施方面有所记载,其他无标示。以上药物均无详细的药动学参数,也对儿童给药方案的制定造成了困扰。因此,国家应鼓励开展儿童用药临床试验研究,建立中国儿童药动学数据库^[10],保证儿童安全用药。

3.4 原研药与仿制药儿童用药信息的差异

仿制药及其原研药说明书之间的差异很容易在使用过程中被部分医务工作者或患者忽视,导致用药不合理^[11]。因此我们分析了仿制药与原研药之间的差异。由于仿制药居多,我们通过网站 Medlive (<http://drugs.medlive.cn/drugref/index.do>) 筛查了 473 份说明书中的原研药说明书,共筛查出原研药说明书 18 份,占比 3.80%。比较分析原研药与仿制药说明书中儿童用药信息发现:部分仿制药的儿童用药剂量与原研药不同,如哌唑嗪片,原研药说明书按年龄计算药物用量,仿制药说明书以体质量来计算药物用量;部分仿制药无儿童用药剂量,而原研药说明书中明确标明儿童用药剂量,如普萘洛尔片;部分仿制药在儿童适用年龄、药物的体内过程、出现药物不良反应救治及药物血流动力学方面较原研药缺失,如氨氯地平片和卡托普利片。因此相关企业应该自觉加强药品说明书的修订,及时补充临床试验数据,并确保信息真实有效,保证临床用药安全。

3.5 抗高血压药说明书中儿童用药信息的思考

抗高血压药说明书在儿童用药信息方面标示率低可能的原因包括高血压在成人患者中发病率较

高,儿童患者占比较少;儿童作为特殊人群,临床研究数据相对缺乏。但随着生活水平的提升,生活环境的不断变化,儿童高血压的比率逐年升高,抗高血压药越来越多地应用于儿童,故对抗高血压药的说明书要求也逐渐严格。说明书中儿童用药信息标示不完善严重影响用药的安全性,因此我们可以从监管部门、生产企业以及医疗机构三个方面进行改善:①建立全国儿童不良反应监测中心,实现数据共享,促进企业更新说明书;②鼓励有条件的生产企业进行抗高血压药的儿童临床试验研究;③医疗机构加强对抗高血压药儿童疗效的观察并进行安全性监测,记录药物使用中存在的问题及时上报并反映给生产企业。

4 结论

本次调查研究的473份抗高血压药说明书基本囊括了市面上儿童常用的抗高血压药品种,能够反映抗高血压药说明书在儿童用药信息中标示率低、用药信息不足的情况,儿童临床用药仍然具有一定的安全风险。我们在鼓励生产企业进行更多儿童临床试验研究的情况下,希望监管部门能够重视说明书中儿童用药这一区域,临床医师在结合病人的实际情况下按照规范合理使用抗高血压药,为儿童患者创造更加安全的用药环境。

REFERENCES

[1] DONG B, MA J, WANG H J, *et al.* The association of overweight and obesity with blood pressure among Chinese children and adolescents[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(6): 437-444.
[2] MA S J, YANG L, ZHAO M, *et al.* The change trend of blood pressure level and hypertension detection rate in Chinese children

and adolescents from 1991 to 2015[J]. *Chin J Hypertens* (中华流行病学杂志), 2020, 41(2): 178-183.
[3] CHEN X L, WANG Y F. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Circulation*, 2008, 117(25): 3171-3180.
[4] CHU C, LIAO Y Y, HE M J, *et al.* Blood Pressure Trajectories From Childhood to Youth and Arterial Stiffness in Adulthood: A 30-Year Longitudinal Follow-Up Study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1-10.
[5] LIU Y J, MIAO J W, CHEN J Y, *et al.* Investigation and Analysis of Deficiency Information Use in Specific Populations in Package Inserts[J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2011, 25(8): 747-750.
[6] ZHANG J, CHEN Y C. Investigation and Analysis of Drug Information for the Elderly in Package Insert of Common Oral Anti-hypertensive Drugs in Our Hospital[J]. *J Chin Pharm* (中国药房), 2015, 29: 4153-4155.
[7] ZHOU Y P, GUO M M, XIE N Z, *et al.* Investigation and analysis for the treatment of elderly hypertension drugs[R]. 2018 Annual Meeting and Academic Seminar of Pharmaceutical Management Committee of Chinese Pharmaceutical Society(2018年中国药学会药事管理专业委员会年会暨学术研讨会), Jinan: 2018.
[8] HUANG J W. Analysis of drug information on pregnant women in 259 package inserts of anti-hypertensive drugs[J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2014, 34(12): 1027-1029.
[9] YANG Y D, DONG B, WANG S, *et al.* Prevalence of high blood pressure subtypes and its associations with BMI in Chinese children: a national cross-sectional survey [J]. *BMC Public Health*, 2017, 17:598.
[10] WANG X C, WANG X L, XIE X H, *et al.* Analysis of information for children in package inserts of medication commonly used in pediatrics of 15 hospitals[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2015, 50(16): 1446-1450.
[11] SHAO H, WU X, CHEN H, *et al.* Assessment of Drug Labelling among Centralized Procurement of Generic Drugs in China: from a Drug Safety Perspective[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2022, 57(20): 1771-1775.

(收稿日期:2023-08-14)