8家“三甲”儿童/妇幼医院门急诊口服铁剂处方调研Δ

李荣荣*，刘　倩，王婷谕，孙燕燕#（天津市儿童医院/天津大学儿童医院药剂科，天津　300134）

中图分类号　R952　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2831-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.03

摘　要　目的　了解我国儿科临床口服铁剂的应用现状及存在的问题，为儿童口服铁剂的合理应用提供参考。**方法**　通过调研全国六大行政区域内8家“三甲”儿童/妇幼医院2021年1—6月含口服铁剂的全部门急诊处方（儿童患者），对处方中涉及的患儿基本信息、口服铁剂品种、联合用药情况、临床诊断、超说明书用药情况等进行统计分析。**结果**　本研究共调研门急诊处方20 988张，涉及12种口服铁剂。其中，第3代口服铁剂处方数（14 038张，占66.89%）最多，剂型以口服溶液剂为主；年龄范围在1～＜3岁患儿的处方数（8 532张，占40.65%）最多；处方中与口服铁剂联用的药物多为维生素类（5 577张，占26.57%）；临床诊断为铁缺乏/缺铁性贫血以外其他疾病或症状的处方超过一半（11 210张，占53.41%）；超说明书用药处方共13 615张（占64.87%），主要为超适应证用药（10 923张，占52.04%）和超用法用量用药（6 393张，占30.46%）；禁忌证用药处方共163张（占0.78%）。**结论**　我国“三甲”儿童/妇幼医院儿科临床中口服铁剂品种和剂型的选择较为合理，但超说明书用药问题仍有待解决。相关部门和各医疗机构应予以重视并采取措施共同促进口服铁剂在儿科临床合理应用。

关键词　口服铁剂；儿童；超说明书用药；处方分析

Investigation of the prescriptions of outpatient/emergency oral iron supplements in 8 children's/maternity and children's hospitals of third-grade class A

LI Rongrong, LIU Qian, WANG Tingyu, SUN Yanyan (Dept. of Pharmacy, Tianjin Children's Hospital/Tianjin University Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate clinical situation and problems of oral iron supplements in pediatrics department of China, and to provide reference for rational application of oral iron supplements in children. **METHODS** Through surveying the prescriptions of outpatient/emergency oral iron supplements (pediatric patients) in 8 children's/maternity and children's hospitals of third-grade class A from six administrative regions of China, the information of the prescriptions was analyzed statistically in terms of general information of children, the types of oral iron supplements, drug combination, clinical diagnosis, off-label drug use. **RESULTS** A total of 20 988 outpatient/emergency prescriptions were investigated, involving 12 kinds of oral iron supplements. Among them, the third generation of oral iron supplements ranked first (14 038 prescriptions, 66.89%), and the dosage form was mainly oral solution. Children aged 1-<3 years old accounted for the largest proportion (8 532 prescriptions, 40.65%). Most of the drugs prescribed in combination with oral iron supplements were vitamins (5 577 prescriptions, 26.57%). More than half of the prescriptions (11 210 prescriptions, 53.41%) were for diseases or symptoms other than iron deficiency/iron deficiency anemia. There were a total of 13 615 prescriptions (64.87%) of off-label drug use, mainly manifesting as super-indications (10 923 prescriptions, 52.04%) and super-usage and dosage (6 393 prescriptions, 30.46%). There were 163 prescriptions beyond contraindications (0.78%). **CONCLUSIONS** The varieties and dosage forms of oral iron supplements in pediatrics are comparatively reasonable in children's/maternity and children's hospitals of third-grade class A in China, but the problem of off-label drug use still needs to be solved. The relevant departments and medical institutions should pay attention and take measures to promote the rational use of oral iron supplements in pediatrics.

KEYWORDS　oral iron supplements; children; off-label drug use; prescription analysis

铁缺乏（iron deficiency, ID）和缺铁性贫血（iron-deficiency anemia, IDA）是儿童期最为常见且严重威胁健康的营养性疾病。2008年全球数据显示，我国学龄前儿童IDA患病率为20%～39.9%[1]。研究显示，2016—2020年我国儿童IDA患病率降至16.8%，但婴幼儿及部分地区儿童IDA患病率仍较高[2]。口服补铁是控制和降低儿童ID和IDA患病率的主要措施，但口服铁剂种类较多，部分口服铁剂缺少儿童临床试验数据和用药信息，且口服铁剂在儿科临床中的规范用药和处方审核均缺乏权威依据。为全面了解我国儿科临床口服铁剂的

Δ **基金项目**　福棠儿童医学发展研究中心药学专业委员会课题（No.FTSCR-2022-01）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：儿科临床药学。电话：022-87787242。E-mail：lirongronghh@163.com

通信作者　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：药事管理。电话：022-87787305。E-mail：syytjcn@sina.com

应用现状及存在的问题，本课题组对全国六大行政区域内8家“三甲”儿童/妇幼医院的门急诊口服铁剂处方进行调研，以期为制定儿科口服铁剂的合理使用方案和处方审核规范提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

为了能够准确、全面地调研我国儿科临床口服铁剂应用现状，本研究在全国范围内遴选参与调研的“三甲”儿童/妇幼医院。遴选条件：(1)月门急诊量（儿童患者）在20 000人次以上；(2)医院门诊药房配备2种及以上口服铁剂；(3)医院具有可满足处方分析要求的信息系统。按照上述标准，最终遴选出来自华北、华东、中南、西南、东北、西北六大行政区域的8家“三甲”儿童/妇幼医院，分别为天津市儿童医院、内蒙古自治区妇幼保健院、江西省儿童医院、河南省儿童医院、广州市妇女儿童医疗中心、重庆医科大学附属儿童医院、长春市儿童医院、西安交通大学附属儿童医院。

1.2 分析方法

为了解近期口服铁剂儿科临床应用情况，本研究首先汇总遴选出8家“三甲”儿童/妇幼医院2021年1－6月涉及口服铁剂的全部门急诊处方，然后采用Excel 2016软件对处方中涉及的患儿基本信息、口服铁剂品种、联合用药情况、临床诊断、超说明书用药情况等进行统计分析。结果以频数、占比、百分率描述。其中，处方占比（%）＝使用该药品处方数/被调研处方总数×100%，处方百分率（%）＝该药品超说明书用药处方数/使用该药品处方数×100%。

2 结果

2.1 使用口服铁剂患儿的科室分布

本研究共汇总8家“三甲”儿童/妇幼医院2021年1－6月涉及口服铁剂的门急诊处方20 988张。其中，内科门诊涉及口服铁剂的处方（4 732张，占22.55%）最多，其次为营养保健科（4 461张，占21.26%）、儿童咨询门诊（3 062张，占14.59%）、外科（1 565张，占7.46%）、早教科（1 485张，占7.08%）、特需专家门诊（1 386张，占6.60%）和血液科（1 123张，占5.35%）等。

2.2 使用口服铁剂患儿的年龄和性别分布

调研的处方中，1～＜3岁年龄段患儿的处方数（8 532张，占40.65%）最多，其次分别为＜1岁（婴儿，5 912张，占28.17%）、3～＜7岁（学龄前期儿童，3 591张，占17.11%）、7～＜12岁（学龄期儿童，2 036张，占9.70%）和12～18岁（青春期儿童，917张，占4.37%）年龄段患儿。性别方面，男性患儿的处方数为12 927张（占61.59%），女性患儿的处方数为8 061张（占38.41%）。

2.3 口服铁剂的品种使用情况

调研的处方共涉及12个口服铁剂品种。其中，以右旋糖酐铁口服溶液的处方数（7 873张，占37.51%）最多，其次为复方锌铁钙口服溶液（5 615张，占26.75%）等，详见表1。12个品种涉及的铁剂成分有7种，其中以第3代口服铁剂的处方数（14 038张，占66.89%）最多，其次为第2代口服铁剂（6 941张，占33.07%）。12个品种涉及的剂型有5种，其中以口服溶液剂的处方数（19 285张，占91.89%）最多，其次为颗粒剂（1 183张，占5.64%）。

表1 8家“三甲”儿童/妇幼医院口服铁剂品种使用情况

序号	药品通用名	铁剂成分	分类	处方数/张	占比/%
1	右旋糖酐铁口服溶液	右旋糖酐铁	第3代	7 873	37.51
2	复方锌铁钙口服溶液	葡萄糖酸亚铁	第2代	5 615	26.75
3	蛋白琥珀酸铁口服溶液(1)	蛋白琥珀酸铁	第3代	4 537	21.62
4	蛋白琥珀酸铁口服溶液(2)	蛋白琥珀酸铁	第3代	1 180	5.62
5	二维亚铁颗粒	富马酸亚铁	第2代	1 109	5.28
6	右旋糖酐铁分散片	右旋糖酐铁	第3代	245	1.17
7	小儿复方四维亚铁散	富马酸亚铁	第2代	137	0.65
8	多糖铁复合物胶囊	多糖铁复合物	第3代	119	0.57
9	多维铁口服溶液	甘油磷酸铁	第2代	80	0.38
10	右旋糖酐铁颗粒	右旋糖酐铁	第3代	74	0.35
11	右旋糖酐铁片	右旋糖酐铁	第3代	10	0.05
12	复方硫酸亚铁叶酸片	硫酸亚铁	第1代	9	0.04
合计				20 988	100

2.4 口服铁剂处方联合用药情况

在调研的处方中，联合用药处方有7 555张（占36.00%），主要以联用1种（4 427张，占21.09%）或2种（2 192张，占10.44%）药物为主。其中，联用维生素类药物的处方数（5 577张，占26.57%）最多，其次为健脾胃类或益气生血类中成药（1 838张，占8.76%）、微量元素补充剂（1 377张，占6.56%）、微生态制剂（576张，占2.74%）等。

2.5 口服铁剂处方的临床诊断分布

在调研的处方中，临床诊断为ID或IDA的处方共5 010张（占23.87%）。临床诊断为IDA合并其他疾病或症状的处方共4 768张（22.占72%），其中临床诊断为IDA合并营养性疾病的处方（2 039张，占9.72%）最多，其次为IDA合并呼吸系统感染性疾病（891张，占4.25%）、IDA合并消化系统疾病（715张，占3.41%）等，详见表2。此外，临床诊断为ID或IDA以外其他疾病或症状的处方共11 210张（占53.41%）。

2.6 口服铁剂处方超说明书用药情况

在调研的处方中，超说明书用药处方共13 615张（占64.87%），详见表3。其中，超适应证用药处方共10 923张（占52.04%），以复方锌铁钙口服溶液超适应证用药处方百分率（4 265/5 615，75.96%）最高，详见表4。超用法用量用药处方共6 393张（占30.46%），处方百分率为30.57%，详见表5。由于二维亚铁颗粒、右旋糖酐铁片、多糖铁复合物胶囊说明书中未标注明确的儿童用法用量，因此涉及这3个药品的处方（1 238张，占5.90%）全部视为超用法用量用药处方。排除涉及上述3个药品的处方，超用法用量用药处方中超给药剂量处方有678张（占3.23%），超给药频次处方有4 751张（占22.64%）。

表2　8家“三甲”儿童/妇幼医院临床诊断为IDA合并其他疾病或症状的口服铁剂处方（处方数≥100张）

疾病/系统	IDA合并诊断	处方数/张	占比/%
营养性疾病	维生素缺乏症(维生素D缺乏症等)	733	3.49
	佝偻症	463	2.21
	微量元素缺乏症(钙缺乏、锌缺乏等)	354	1.69
	发育落后(发育指标延迟等)	256	1.22
	营养不良(蛋白质-能量营养不良等)	233	1.11
呼吸系统感染性疾病	上呼吸道感染、支气管炎等	891	4.25
消化系统疾病	消化不良、食欲减退等	715	3.41
先天储铁不足	早产儿/双胎儿/低出生体质量儿	652	3.11
血液系统疾病	血小板增多症、粒细胞减少症等	221	1.05
	地中海贫血	187	0.89
	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	101	0.48
变态反应性疾病	食物过敏、乳蛋白过敏等	214	1.02
	湿疹、特应性皮炎等	204	0.97
神经精神性疾病	注意缺陷与多动障碍、抽动障碍等	342	1.63
失血性疾病	月经过多、消化道出血等	239	1.14
骨骼肌肉系统疾病	先天性髋关节发育不良等	130	0.62
内分泌疾病	矮小症等	120	0.57
肾脏疾病	慢性肾脏病、慢性肾衰竭等	106	0.51
心血管系统疾病	先天性心脏病等	102	0.49

表3　8家“三甲”儿童/妇幼医院口服铁剂处方超说明书用药情况

序号	药品通用名	超说明书用药处方数/张	使用该药品处方数/张	处方百分率/%
1	二维亚铁颗粒	1 109	1 109	100
2	多糖铁复合物胶囊	119	119	100
3	右旋糖酐铁片	10	10	100
4	多维铁口服溶液	80	80	100
5	复方硫酸亚铁叶酸片	9	9	100
6	蛋白琥珀酸铁口服溶液(1)	3 468	4 537	76.44
7	复方锌铁钙口服溶液	4 270	5 615	76.05
8	蛋白琥珀酸铁口服溶液(2)	810	1 180	68.64
9	右旋糖酐铁口服溶液	3 582	7 873	45.50
10	小儿复方四维亚铁散	62	137	45.26
11	右旋糖酐铁分散片	76	245	31.02
12	右旋糖酐铁颗粒	20	74	27.03
合计		13 615	20 988	64.87

表4　8家“三甲”儿童/妇幼医院口服铁剂处方超适应证用药情况

序号	药品通用名	超适应证用药处方数/张	使用该药品处方数/张	处方百分率/%
1	复方锌铁钙口服溶液	4 265	5 615	75.96
2	多维铁口服溶液	49	80	61.25
3	蛋白琥珀酸铁口服溶液(2)	602	1 180	51.02
4	右旋糖酐铁口服溶液	3 539	7 873	44.95
5	蛋白琥珀酸铁口服溶液(1)	1 971	4 537	43.44
6	小儿复方四维亚铁散	53	137	38.69
7	多糖铁复合物胶囊	38	119	31.93
8	右旋糖酐铁分散片	74	245	30.20
9	右旋糖酐铁片	3	10	30.00
10	二维亚铁颗粒	308	1 109	27.77
11	右旋糖酐铁颗粒	20	74	27.03
12	复方硫酸亚铁叶酸片	1	9	11.11
合计		10 923	20 988	52.04

2.7　口服铁剂处方禁忌证用药情况

在调研的处方中，禁忌证用药处方共163张（占0.78%）。其中，蛋白琥珀酸铁口服溶液（1）的禁忌证用药处方百分率最高（137/4 537，3.02%）；其主要禁忌证为“对乳蛋白过敏”，对应的处方有107张。除“对乳蛋白过敏”外，禁忌证用药处方中涉及的禁忌证还有地中海贫血、溶血性贫血、铁血黄素沉着症等。

表5　8家“三甲”儿童/妇幼医院口服铁剂处方超用法用量用药情况

序号	药品通用名	超用法用量用药处方数/张	使用该药品处方数/张	处方百分率/%
1	二维亚铁颗粒	1 109	1 109	100
2	多糖铁复合物胶囊	119	119	100
3	右旋糖酐铁片	10	10	100
4	复方硫酸亚铁叶酸片	9	9	100
5	多维铁口服溶液	80	80	100
6	蛋白琥珀酸铁口服溶液(1)	3 132	4 537	69.03
7	蛋白琥珀酸铁口服溶液(2)	576	1 180	48.81
8	复方锌铁钙口服溶液	1 294	5 615	23.05
9	小儿复方四维亚铁散	12	137	8.76
10	右旋糖酐铁分散片	2	245	0.82
11	右旋糖酐铁口服溶液	50	7 873	0.64
合计		6 393	20 914	30.57

3　讨论

有研究表明，不同口服铁剂的有效性和安全性存在差异[3-4]。有些亚铁盐（如硫酸亚铁、富马酸亚铁等）的不良反应较大。而第3代及一些新型的口服铁剂如蛋白琥珀酸铁、右旋糖酐铁等显示出较好的疗效和较低的不良反应发生率，更适合在儿科临床应用。基于对规格和分剂量等因素的考虑，低年龄组儿童更适合使用液体剂型。本研究显示，儿童患者口服铁剂品种和剂型的选择较为合理，但在本次调研处方中有接近三分之二的处方存在超说明书用药情况。其中以超适应证处方占比最大，其次为超用法用量用药处方。此外，还有少量处方存在禁忌证用药情况。

3.1　超适应证用药

在超适应证用药处方中，未注明诊断的处方（1 535张，占7.31%）均为不合理处方。临床诊断为早产儿/双胎儿/低出生体质量儿的处方有1 163张（占5.54%）。现有共识为这类超适应证用药情况提供了文献支持，推荐纯母乳喂养的早产儿、低出生体质量儿和足月儿分别从2～4周龄和4～6月龄后开始给予口服补铁[5]。该共识还提到，贫血高发地区儿童也应使用口服铁剂预防ID和IDA的发生[5]。在其他超适应证用药处方中，临床诊断为营养性疾病（佝偻症/维生素D缺乏症、微量元素缺乏症等）的处方（2 130张，占10.15%）最多，其次为骨骼肌肉系统疾病（1 286张，占6.13%）、呼吸系统感染性疾病（1 200张，占5.72%）、消化系统疾病（1 143张，占5.45%）等。这些诊断可能与IDA病因、症状、临床体征或合并疾病等相关[5-6]。临床上对于这些符合诊断表现、结合相关病史和实验室检查拟诊断为IDA的患儿，可直接使用口服铁剂开始诊断性治疗[7]。因此，医师开具此类超适应证用药处方可能是出于“诊断性治疗”的目的，或是在确诊IDA之后未及时添加诊断，亦或是认为铁剂的补充作为这类患儿的辅助治疗可能使其获益等。

有证据显示，儿童血清铁蛋白水平与25-羟基维生素D（维生素D在体内的主要存在形式）水平呈显著正相关，25-羟基维生素D水平较低（＜50 nmol/L）的儿童缺铁的风险可增加98%[8]；但也有学者的看法不尽相同[9]。另有研究表明，血清锌与血清铁水平呈显著正相关，锌缺乏亦是导致儿童IDA的重要因素[10]。研究者还发现，反复感染、消化不良或反复腹泻可能导致和加重ID或IDA，而ID亦是儿童发生反复呼吸道感染、消化功能异常的高危因素[6,11-12]。然而，目前尚无口服铁剂用于非缺铁儿童维生素D缺乏症、锌缺乏症、骨折/扭伤、呼吸道感染、消化不良或腹泻等辅助治疗的相关推荐，也无确切证据表明这类患儿需要使用口服铁剂预防ID或IDA。因此，笔者认为在存在ID或IDA高危因素、症状、临床体征或可疑相关合并疾病但并未明确是否存在ID或IDA时，临床上应尽量避免经验性应用口服铁剂。盲目或过量使用口服铁剂可产生多种不良反应，甚至造成铁过载，导致肝硬化、心肌功能受损等不良后果。

3.2 超用法用量用药

本研究中，二维亚铁颗粒、右旋糖酐铁片和多糖铁复合物胶囊说明书中未标注儿童用法用量，其所涉及处方全部归为超用法用量处方。其中，二维亚铁颗粒和右旋糖酐铁片处方均来自同一家医院，且该医院只有这2个口服铁剂品种。笔者查阅了富马酸亚铁颗粒（国内批准文号15个）、右旋糖酐铁口服溶液/颗粒/分散片、多糖铁复合物胶囊（进口）说明书中的儿童用药信息，发现在相同通用名铁剂说明书中大多可以找到这类处方的剂量使用依据，但医师开具其中部分处方（41张，占0.20%）时未充分考虑儿童患者分剂量等问题。

其他超用法用量用药处方主要为超给药频次用药处方。复方硫酸亚铁叶酸片和多维铁口服溶液说明书中标注的儿童用药频次分别为每日3次和每日2次，本研究统计到使用这2个药品的处方给药频次均为每日1次。蛋白琥珀酸铁口服溶液（1）、蛋白琥珀酸铁口服溶液（2）说明书中标注的儿童用药频次均为每日2次，本研究统计到这2个药品给药频次为每日1次的处方百分率分别为64.34%和39.66%。此类处方的开具可能是由于医师对于各年龄段儿童用法用量的知晓程度不够，或参照了指南/共识而非说明书中的剂量推荐。有证据显示，口服铁剂小剂量给药或间歇给药在降低不良反应发生率的同时，也可达到补铁的效果[13-14]。瑞士儿童血液学工作组推荐使用Fe^{2+}或Fe^{3+}制剂分别按每日2～3 mg/kg和3～5 mg/kg补铁，分1～2次服用[6]。我国相关共识提到铁缺乏症儿童可按1～2 mg/kg补铁，每周1～2次或每日1次，以提高患儿的耐受性和依从性[5]。

3.3 禁忌证用药

蛋白琥珀酸铁口服溶液（1）说明书“禁忌证”下标注有“乳蛋白过敏禁用”，本研究中存在该禁忌证用药情况的处方全部来自同一家医院。牛奶蛋白过敏多见于婴幼儿，是指机体对牛奶中的1种或多种乳蛋白做出的一系列异常免疫反应。重度牛奶蛋白过敏患儿往往伴有低蛋白性贫血或IDA等[15]，若使用蛋白琥珀酸铁纠正贫血存在发生严重过敏反应的风险。此类禁忌证用药处方的开具可能是由于个别医师欠缺对药品信息的了解，或应患儿家属要求开具一些非患儿本人使用的药物等。

绝大部分口服铁剂说明书中都会标注“非缺铁性贫血（溶血性贫血、地中海贫血）、铁血黄素沉着症禁用”。溶血性贫血包括地中海贫血。由于长期慢性溶血和反复输血治疗等，中间型和重型地中海贫血患儿往往存在铁负荷过重的问题；而轻型地中海贫血患儿一般不需要输血治疗，铁沉积风险相对较小[16]。特发性肺含铁血黄素沉着症特征性表现之一为IDA，有研究表明补充铁剂对纠正贫血有一定效果[17]。医师开具此类禁忌证用药处方极有可能是考虑到患者可能同时存在铁缺乏问题（诊断中注明或未注明）。对于这种看似矛盾却共存的状态该如何处理，目前尚未形成共识。此类患儿补铁造成铁过载的风险较高，临床中若需纠正其铁缺乏状态，应谨慎评估、严密监测。

3.4 针对超说明书用药和禁忌证用药的对策建议

根据《中国儿科超说明书用药专家共识》，应从多角度应对儿科超说明书用药问题。笔者呼吁相应部门制定诊疗指南或专家共识以完善药品说明书中儿童用药信息，加强医师、药师培训并进行患者教育。对于本研究发现的口服铁剂处方超说明书和禁忌证用药情况，笔者还建议：（1）医疗机构积极制定规范的超说明书用药流程，建设和维护智能审方系统，对铁剂处方进行前置审核，对于绝对禁忌证进行直接拦截（如蛋白琥珀酸铁——“乳蛋白过敏”），对于超说明书和相对禁忌证用药设置弹出警示对话框（如口服铁剂——“地中海贫血”）等；（2）医师应规范处方行为，开具铁剂时充分考虑适应证、禁忌证、患儿耐受性和分剂量等问题，并清晰准确地描述疾病诊断；（3）药师应规范审方，加强科普宣教以增进公众对口服铁剂使用的了解和认知；（4）医务工作者应积极检索追踪相关文献和参与儿童药物临床研究，为超说明书用药提供依据。

综上所述，目前我国“三甲”儿童/妇幼医院儿科临床中口服铁剂品种和剂型的选择较为合理，但其超说明书用药情况仍普遍存在。笔者建议医疗机构积极制定超说明书用药流程，建设和维护智能审方系统，加强医师、药师培训；同时，建议国家出台更多的激励政策，鼓励开展儿童用药试验和儿科临床应用现状调研，为积累更多的临床用药依据打下基础。通过多部门共同配合，既给儿科医师提供合理合法超说明书使用口服铁剂的空间，又降低其不合理用药发生率。

（下转第2844页）