

## Artikel Asli/*Original Article*

# Penggunaan Ubat-ubatan Tidak Berlesen dan Luar Label di Kalangan Pesakit Dewasa di Unit Rawatan Rapi, Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia (Unlicensed and Off-labelled Use of Medicines Among Adult Patients in Intensive Care Unit, Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre)

NURFATIN MOHID, TUAN MAZLELAA TUAN MAHMOOD, LAU CHEE LAN, RAHA ABDUL RAHMAN & NORAIIDA MOHAMED SHAH

### ABSTRAK

*Penggunaan ubat-ubatan tidak berlesen dan luar label di kalangan orang dewasa jarang dilaporkan dengan penyelidikan yang lebih terhad berbanding kanak-kanak. Kajian ini dijalankan untuk mencirikan penggunaan ubat-ubatan tidak berlesen dan luar label di kalangan pesakit dewasa unit rawatan rapi (ICU) di Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia. Data berkaitan ubat-ubatan yang dipreskrib kepada pesakit-pesakit dikumpulkan dari rekod perubatan pesakit dan klasifikasi setiap ubat sama ada tidak berlesen atau luar label ditetapkan. Seramai 49 (73.1%) dan 20 (29.9%) pesakit daripada sejumlah 67 pesakit menerima sekurang-kurangnya satu ubat tidak berlesen atau luar label, setiap satunya. Sebab utama penggunaan ubat luar label adalah frekuensi pendosan yang lebih tinggi berbanding frekuensi pendosan yang dilesenkan (29.6%). Penggunaan ubat tanpa lesen dan luar label yang paling kerap masing-masing adalah tablet amlodipine (5.8%) dan injeksi metoclopramide (11.1%). Tempoh penginapan di ICU merupakan prediktor yang signifikan untuk penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen (OR 1.219; 95% CI 1.022-1.456;  $p = 0.028$ ), manakala bilangan ubat-ubatan yang dipreskrib merupakan prediktor yang signifikan untuk penggunaan ubat-ubatan luar label (OR 1.130; 95% CI 1.010-1.263;  $p = 0.032$ ). Penggunaan ubat-ubatan tidak berlesen yang lebih kerap berbanding ubat-ubatan luar label di kalangan pesakit dewasa di ICU menunjukkan perlunya lebih banyak penyelidikan dijalankan memandangkan keadaan pesakit yang kritikal.*

*Kata kunci: Pesakit dewasa; Unit Rawatan Rapi (ICU); Malaysia; luar label; tanpa lesen*

### ABSTRACT

*The use of medicines in unlicensed and off-label manner for adults is less common with limited research compared to children. This research was carried out to characterise unlicensed and off-label use of medicines in adult intensive care patients of a hospital in Malaysia. Data on medications prescribed to patients were collected from the patients' medical records and the unlicensed and off-label status for each medicine were determined. Forty nine (73.1%) and 20 (29.9%) patients from a total of 67 patients received at least one medicine in an unlicensed and off-label manner, respectively. The most common reason for off-label use of medicines was higher than the licensed dosing frequency (29.6%). The most common unlicensed and off-label medicine used was amlodipine tablet (5.8%) and IV metoclopramide (11.1%), respectively. Length of stay in the ICU was a significant predictor for unlicensed use of medicines (OR 1.219; 95% CI 1.022-1.456;  $p = 0.028$ ) and number of medication prescribed was a significant predictor for off-labelled use of medicines (OR 1.130; 95% CI 1.010-1.263;  $p = 0.032$ ). There was substantial prescribing of unlicensed medicines compared to off-label medicines in the adult ICU highlighting the need for more research to be carried out considering the critical condition of the patients.*

*Keywords: Adults; Intensive Care Unit; Malaysia; Off-Label; Unlicensed*

## PENDAHULUAN

Di Malaysia, Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) bertanggungjawab untuk keselamatan, keberkesanan dan kualiti semua ubat yang dipasarkan di negara ini. Beberapa proses pendaftaran produk wajib dilaksanakan bagi memastikan ubat-ubatan mematuhi syarat yang ditetapkan. Jaminan Kualiti dan fungsi operasi PBKD dilakukan oleh

Agensi Kawal Selia Farmaseutikal Kebangsaan (Hussain 2008).

Penggunaan ubat tanpa lesen didefinisikan sebagai penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen produk atau kebenaran pemasaran (marketing authorisation). Penggunaan ubat-ubatan luar label didefinisikan sebagai penggunaan ubat-ubatan berlesen diluar terma lesen produk tersebut berkaitan dos, indikasi, umur, laluan administrasi dan

penggunaan ubat kontraindikasi (Turner et al. 1997). Penggunaan ubat-ubatan tidak berlesen atau luar label biasa dilaporkan di unit rawatan rapi neonatal atau pediatrik. Walau bagaimanapun, kajian dalam bidang ini di kalangan pesakit dewasa di ICU adalah agak terhad. Satu kajian di ICU di Middlesex Hospital, United Kingdom telah mendapati 90% daripada pesakit dewasa menerima ubat tanpa lesen (Goldsmith & Shulman 2002).

Ramai pesakit yang dimasukkan ke ICU tidak boleh mengambil ubat-ubatan secara oral kerana masalah untuk menelan akibat intubasi, ubat pelali yang mendalam atau kerana penyakit mereka. Oleh itu, pesakit lebih cenderung untuk diberi ubat-ubatan yang tidak berlesen disebabkan oleh pengubahsuaian kepada ubat-ubatan termasuk menghancurkan tablet serta pembukaan kapsul dan rekonstitusi semula dalam sediaan cecair untuk diadministrasi menggunakan tiub pemakanan. Administrasi yang salah boleh menyebabkan tiub pemakanan tersumbat, pengurangan keberkesanan ubat, peningkatan kesan mudarat, atau interaksi ubat dan ketidakserasian dengan formula nutrisi (Emami et al. 2012; Williams 2008).

Kajian ini dijalankan untuk mengenal pasti tahap penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen atau luar label di kalangan pesakit-pesakit dewasa di ICU. Pengenalpastian ubat-ubatan yang biasa digunakan tanpa lesen atau luar label dan prediktor-prediktor terbabit penting untuk penyelidikan lanjut dalam bidang ini.

## KAEDAH KAJIAN

Penyelidikan ini telah diluluskan oleh Jawatankuasa Etika Penyelidikan PPUKM (UKM 1.5.3.5/244/NF-027-14). Borang keizinan pesakit tidak diperlukan kerana kajian yang dijalankan berbentuk audit ke atas ubat-ubatan yang dipreskrib.

Semua ubat-ubatan yang dipreskrib kepada pesakit-pesakit berumur  $\geq 18$  tahun di ICU, PPUKM disaring berdasarkan rekod perubatan pesakit pada setiap hari Khamis dan Jumaat dari September 2014 hingga November 2014.

Data setiap pesakit dari rekod perubatan pesakit seperti nombor pendaftaran, umur, jantina, berat badan, ketinggian dan tarikh kemasukan dan discaj direkodkan. Ubat-ubatan beserta laluan administrasi, bentuk dos, frekuensi dan dos yang dipreskrib diperoleh daripada carta ubat-ubatan pesakit.

Status perlesenan setiap ubat dianalisa menggunakan pangkalan data yang disediakan oleh Agensi Kawal Selia Farmaseutikal Kebangsaan, Kementerian Kesihatan Malaysia (KKM). Pangkalan data dalam talian ini terdiri daripada senarai ubat-ubatan yang berdaftar dengan penguatkuasa perlesenan (PBKD, KKM) dan digunakan untuk menyemak status perlesenan setiap ubat (Agensi Kawal Selia Farmaseutikal Kebangsaan). Seterusnya, bentuk dos ubat yang diadministrasi disemak dengan jururawat bertugas untuk menentukan sekiranya tablet

dihancurkan atau kapsul dibuka dan direkonstitusi semula sebagai sediaan cecair. Sesuatu ubat itu diklasifikasikan sebagai tidak berlesen sekiranya ia dimodifikasi daripada sediaan asal yang berlesen (contoh sediaan ekstemporanus) (Turner et al. 1997).

Status luar label setiap ubat yang dipreskrib ditentukan berdasarkan risalah maklumat produk yang diperoleh daripada Jabatan Farmasi di PPUKM. Sesuatu ubat itu diklasifikasikan sebagai luar label disebabkan yang berikut, [adaptasi daripada Turner et al. (1997)]: 1) dikontra indikasi di kalangan kanak-kanak pada semua peringkat umur, 2) penggunaan luar label berdasarkan indikasi, 3) penggunaan luar label berdasarkan umur, 4) penggunaan luar label berdasarkan laluan administrasi, 5) lebih rendah daripada dos yang dilesenkan, 6) lebih tinggi daripada dos yang dilesenkan, 7) lebih rendah daripada frekuensi yang dilesenkan, dan 8) lebih tinggi daripada frekuensi yang dilesenkan.

Umur, etnik, jantina, Indeks Jisim Badan (BMI), tempoh tinggal di ICU dan bilangan ubat-ubatan yang diterima dinilai sebagai prediktor-prediktor yang bermungkinan bagi penggunaan ubat tanpa lesen dan luar label.

Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA) digunakan untuk menganalisa data deskriptif. Perisian statistik (SPSS® Version 22.0) digunakan untuk analisis regresi logistik binari dan deskriptif.

## HASIL KAJIAN

Data demografi bagi 67 pesakit dibentangkan dalam Rajah 1. Sebanyak 671 item dipreskrib kepada pesakit-pesakit dewasa di ICU. Empat puluh sembilan pesakit (73.1%) menerima sekurang-kurangnya satu ubat tanpa lesen manakala 20 pesakit (29.9%) menerima sekurang-kurangnya satu ubat secara luar label. Sebanyak 189 (28.2%) item yang dipreskrib tanpa lesen dan 27 (4.0%) item dipreskrib luar label. Penggunaan ubat-ubatan pada frekuensi yang lebih tinggi daripada frekuensi yang dilesen merupakan sebab utama penggunaan ubat-ubatan luar label [8 daripada 27 item yang dipreskrib (29.6%. Rajah 2)].

Ubat-ubatan yang tidak berlesen yang paling kerap digunakan adalah tablet amlodipin (5.8%;  $n = 11$ ) diikuti dengan tablet parasetamol dan tablet asid folik (5.3%;  $n = 10$  untuk kedua-duanya) disebabkan oleh tablet yang dihancurkan dan kapsul dibuka dan diformulasi semula sebagai sediaan cecair. Ubat-ubatan yang paling kerap digunakan secara luar label adalah IV metoklopramida dan inhaler dos meter (IDM) ipratropium bromida + fenoterol hidrobromida (11.1%;  $n = 3$  untuk kedua-duanya), diikuti dengan IDM salbutamol, IV cefuroxim, IV cefoperazon, dan IV frusemida (7.4%;  $n = 2$  setiap satunya).

Tempoh tinggal di ICU (OR 1.219; 95% CI 1.022-1.456;  $p = 0.028$ ) dan bilangan ubat-ubatan yang dipreskrib (OR 1.130; 95% CI 1.010-1.263;  $p = 0.032$ ) masing-masing merupakan prediktor signifikan untuk penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen dan luar label.

JADUAL 1. Data demografi subjek kajian

Ciri-ciri	n (%)
Jantina	
Lelaki	41 (61.2)
Perempuan	26 (38.8)
Etnik	
Melayu	33 (49.3)
Cina	25 (37.3)
India	4 (6.0)
Lain-lain	5 (7.5)
Umur (tahun; purata ± SP)	51.81 ± 19.37
Indeks Jisim badan (kg/m <sup>2</sup> ± SP)	25.23 ± 8.91
Purata tempoh tinggal di ICU (hari; purata ± SP)	6.55 (4.391)
Bilangan ubat yang diterima pesakit (purata ± SP)	10.22 ± 5.31

JADUAL 2. Ciri-ciri ubat-ubatan yang digunakan tanpa lesen dan luar label

Ciri-ciri	n (%)
Bilangan ubat-ubatan yang digunakan tanpa lesen	189 (28.0)
Tiada	18 (26.87)
1 – 3	30 (44.78)
4 – 6	11 (16.4)
7 – 9	4 (6.0)
10 – 12	3 (4.5)
13 – 15	0 (0.0)
16 – 18	0 (0.0)
19 – 21	1 (1.5)
Bilangan ubat-ubatan yang digunakan luar label	27 (4.0)
Tiada	47 (70.1)
1	14 (20.9)
2	5 (7.5)
3	1 (1.5)
Kategori ubat-ubatan yang digunakan secara luar label; luar label disebabkan oleh:	
Kontraindikasi	0 (0.0)
Indikasi	0 (0.0)
Umur	0 (0.0)
lalu administrasi	0 (0.0)
dos yang lebih rendah berbanding dos yang dilesenkan	5 (18.5)
dos yang lebih tinggi berbanding dos yang dilesenkan	7 (25.9)
frekuensi yang lebih rendah berbanding frekuensi yang dilesenkan	7 (25.9)
frekuensi yang lebih tinggi berbanding frekuensi yang dilesenkan	9 (33.3)
Bil. pesakit dengan sekurang-kurangnya 1 ubat tanpa lesen	49 (73.1)
Bil. pesakit dengan sekurang-kurangnya 1 ubat luar label	20 (29.9)

## PERBINCANGAN

Pesakit dewasa didapati lebih cenderung untuk menerima sekurang-kurangnya satu ubat tanpa lesen berbanding luar label. Kebanyakan ubat-ubatan yang digunakan di kalangan orang dewasa merupakan tablet atau kapsul dan bukan cecair oral. Memandangkan pesakit-pesakit di ICU tidak dapat mengambil ubat-ubatan secara oral, kebanyakan ubat-ubat oral diadministrasi melalui tiub nasogastrik (NG). Tablet selalunya dihancurkan dan kapsul dibuka dan direkonstitusi sebagai sediaan cecair sebelum administrasi melalui NG (Nissen et al. 2009). Tiub pemakanan enteral digunakan untuk pemakanan pesakit-pesakit kritikal yang tidak boleh makan. Kesilapan mungkin berlaku sekiranya ubat-ubatan oral diberikan secara enteral kepada pesakit. Emami et al. (2012) menjalankan penyelidikan ke atas pesakit lelaki berumur 53 tahun di ICU dengan pernafasan mekanikal dan tiub pemakanan NG. Ubat-ubatan oral dihancurkan dan dilarutkan menggunakan air paip dan diberikan kepada pesakit melalui tiub NG. Pelbagai kesilapan didapati semasa administrasi termasuk pemilihan bentuk dos, kaedah administrasi ubat oral, interaksi ubat dan ketidakserasian dengan formula pemakanan. Kesilapan-kesilapan ini boleh meningkatkan risiko potensi kesan mudarat ubat dan mengurangkan kesan ubat yang boleh membawa kepada kegagalan rawatan (Emami et al. 2012). Walau bagaimanapun, kesilapan seperti ini tidak dikaji kerana ia di luar skop kajian ini.

Hampir tiga perempat pesakit dalam kajian ini menerima sekurang-kurangnya satu ubat tanpa lesen dan hampir satu pertiga menerima sekurang-kurangnya satu ubat luar label. Goldsmith dan Shulman (2002) melaporkan 90% pesakit ICU di Middlesex Hospital, United Kingdom menerima ubat-ubatan secara tanpa lesen. Kajian seterusnya oleh Lat et al. (2011) berkaitan penggunaan ubat-ubatan luar label di kalangan pesakit-pesakit ICU di 37 ICU di Amerika Syarikat melaporkan 97% pesakit menerima sekurang-kurangnya satu ubat secara luar label. Ianya lebih tinggi berbanding dapatan kajian ini yang mungkin disebabkan oleh kaedah dan penggunaan rujukan yang berbeza dalam mengklasifikasi sesuatu ubat sebagai luar label.

Penyebab penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen dalam kajian ini adalah sediaan ekstemporanus. Kajian ke atas 97 hospital di Queensland mengenalpasti sejumlah 73 ubat-ubatan yang berbeza yang dimodifikasi di tepi katil secara utamanya dengan menghancurkan pelbagai ubat-ubatan tablet bersama, di mana 88% adalah untuk pesakit-pesakit dewasa yang tidak dapat menelan bentuk dos pepejal (Nissen et al. 2009), serupa dengan ciri-ciri pesakit di ICU dalam kajian ini.

Tablet amlodipin dan parasetamol merupakan di antara ubat-ubatan yang kerap dihancurkan dan dicampur dengan air untuk diadministrasi menerusi tiub NG. Terdapat sediaan cecair alternatif yang sesuai (contohnya sirap nifedipin dan sirap parasetamol). Pendosa amlodipin sehari sekali mungkin lebih digemari berbanding nifedipin yang perlu

diberi dua kali sehari walaupun mempunyai keberkesanan yang serupa untuk penyakit darah tinggi (Cappuccio et al. 1993). Tablet parasetamol juga dilaporkan sebagai ubat yang paling kerap dimodifikasi di hospital-hospital di Queensland walaupun terdapat sediaan cecair (Nissen et al. 2009). Ini mungkin disebabkan isipadu yang lebih banyak yang diperlukan iaitu 20 mL untuk sirap parasetamol 250 mg/5 mL berbanding isipadu yang lebih kecil sekiranya tablet parasetamol 500mg dihancurkan.

Pesakit-pesakit yang tinggal dengan lebih lama di wad jauh lebih cenderung untuk menerima sekurang-kurangnya satu ubat tanpa lesen, dapatan yang serupa seperti yang dijalankan di kalangan kanak-kanak yang dilaporkan di dalam literatur (Moulis et al. 2018). Tidak ada hubungan yang signifikan didapati untuk prediktor-prediktor yang lain. Bilangan ubat-ubatan yang dipreskrib dikaitkan dengan signifikan dengan penggunaan ubat-ubatan secara luar label, seperti yang dilaporkan oleh Lee et al. (2013) di kalangan pesakit kanak-kanak di ICU di Malaysia.

Pengumpulan data kajian ini hanya dijalankan pada setiap hari Khamis dan Jumaat sepanjang tempoh kajian di satu wad sahaja. Oleh yang demikian, kajian ini tidak semestinya menggambarkan keadaan sebenar penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen dan luar label di kalangan pesakit-pesakit dewasa di ICU PPUKM dan hospital-hospital lain. Kesan mudarat daripada kaedah penskriban ini juga tidak disiasat dalam kajian ini.

## KESIMPULAN

Kajian ini mendapati penggunaan ubat-ubatan tanpa lesen yang kerap di kalangan pesakit dewasa di ICU PPUKM disebabkan oleh sediaan ektemporanus (terutama sekali tablet yang dihancurkan dan kapsul dibuka). Terdapat keperluan untuk syarikat-syarikat farmaseutikal membuat formulasi yang lebih sesuai bagi ubat-ubatan yang kerap dimodifikasi seperti tablet amlodipin bagi memastikan keselamatan dan keberkesanan ubat-ubatan yang dipreskrib kepada pesakit-pesakit yang kritikal. Pesakit-pesakit yang tinggal lebih lama di ICU dan menerima lebih banyak ubat-ubatan mungkin memerlukan pemantauan yang lebih rapi memandangkan mereka masing-masing lebih cenderung untuk mendapat ubat-ubatan tanpa lesen dan luar label.

## PENGHARGAAN

Ucapan terima kasih kepada kakitangan di ICU dan Jabatan Farmasi, PPUKM di atas sokongan yang diberikan bagi menjayakan kajian ini.

## RUJUKAN

- Agensi Kawal Selia Farmaseutikal Kebangsaan (NPRA), Kementerian Kesihatan Malaysia. [13 February 2017]; <http://np.ra.moh.gov.my/index.php/2016-08-02-06-37-27/notification-search>
- Cappuccio, F.P., Markandu, N.D., Singer, D.R., Crane, M., Carney, C. & MacGregor G.A. 1993. Double-blind comparison between nifedipine and amlodipine for the treatment of essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 7: 365-368.
- Emami, S., Hamishehkar, H., Asgharian, P. & Mahmoodpoor A. 2012. Errors of oral medication administration in a patient with enteral feeding tube. *Journal of Pharmacy Practice* 1: 37-40.
- Goldsmith, C. & Shulman, R. 2002. Unlicensed drug use on ICU. *Critical Care* 6: 226.
- Hussain, S.H. 2008. Drug control and formulary management in Malaysia. *Value in Health* 11: 158-159.
- Lat, I., Micek, S., Janzen, J., Cohen, H. & Olsen, K. 2011. Off-label medication use in adult critical care patients. *Journal of Critical Care* 26: 89-94.
- Lee, J.L., Redzuan, A.M. & Shah N.M. 2013. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *International Journal of Clinical Pharmacy* 35: 1025-1029.
- Moulis, F., Durrieu, G. & Lapeyre-Mestre M. 2018. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. doi: 10.1016/j.therap.2018.02.002. [Epub ahead of print]
- Nissen, L.M., Haywood, A. & Steadman K.J. 2009. Solid medication dosage form modification at the bedside and in the pharmacy of Queensland Hospitals. *Journal of Pharmacy Practice & Research* 39: 129-134.
- Turner, S., Nunn, A. & Choonara, I. 1997. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paediatric & Perinatal Drug Therapy* 1: 52-55.
- Williams, N.T. 2008. Medication administration through enteral feeding tubes. *American Journal of Health System Pharmacy* 15: 2347-2357.

Nurfatin Mohid  
Tuan Mazlelaa Tuan Mahmood  
Lau Chee Lan  
Raha Abdul Rahman  
Noraida Mohamed Shah  
Fakulti Farmasi  
Universiti Kebangsaan Malaysia  
Jalan Raja Muda Abdul Aziz  
50300 Kuala Lumpur, Malaysia

Pengarang untuk dihubungi: Noraida Mohamed Shah  
Alamat E-mel: [noraida\\_mshah@ukm.edu.my](mailto:noraida_mshah@ukm.edu.my)

Tel: +603-9289 8038  
Faks: +603-2698 3271

Diterima: Julai 2017  
Diterima untuk diterbitkan: Jun 2018