

# 我院2013—2014年静脉药物超说明书用药分析

施芳红<sup>1\*</sup>, 李浩<sup>2</sup>, 王怡<sup>1</sup>, 李肖玲<sup>1</sup>, 刘晓琰<sup>1#</sup>(1.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127; 2.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科, 上海 200127)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4060-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.10

**摘要** 目的:为减少因超说明书用药引起的不良事件,促进静脉药物临床合理应用提供参考。方法:对上海交通大学医学院附属仁济医院2013年7月—2014年6月42个病区静脉用药医嘱进行审核,对超说明书用药情况进行分析,主要统计超剂量用药和超浓度用药(包括浓度过高和过低)。结果:不合理用药医嘱共计622条,其中超说明书用药60条,占不合理医嘱的9.6%。超说明书用药中,最多的是用药浓度过高,共40例(占超说明书用药的66.7%);其次是超剂量用药,17例(占超说明书用药的28.3%);用药浓度过低3例(占超说明书用药的5.0%)。结论:静脉用药调配中心药师通过与医师的沟通,可对以上发现的不合理医嘱(包括超说明书用药)拒绝调配或要求医师根据说明书修改后再行调配,以减少超说明书用药情况的发生,从而促进临床合理用药。

**关键词** 静脉药物;超说明书用药;不合理用药

## Analysis of Off-label Use of Intravenous Drugs from 2013 to 2014 in Our Hospital

SHI Fang-hong<sup>1</sup>, LI Hao<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, LI Xiao-ling<sup>1</sup>, LIU Xiao-yan<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide a reference for reducing adverse events due to off-label use of drugs and promoting rational use of intravenous drugs in Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. METHODS: The prescriptions of intravenous drugs in 42 wards of our hospital from Jul. 2013 to Jun. 2014 were reviewed, and then off-label use of drugs were analyzed, where statistics was made mainly to drug overdose, the use of drugs at the concentration beyond the standards (including concentrations too high and too low) and associated conditions. RESULTS: There were 622 irrational prescriptions, including 60 concerning off-label use of drugs, accounting for 9.6% of irrational prescriptions, in which 40 were involved with the concentration which was too high, accounting for the highest percentage (66.7% of prescriptions related to off-label use of drugs), 17 were related to drug overdose (28.3% thereof), and 3 were in relation to the concentration which was too low (5.0% thereof). CONCLUSIONS: Pharmacy intravenous admixture service may, through the communication between the pharmacist and the doctor, refuse to make up the above-mentioned prescription which was found to be irrational (including that involving in off-label use of drugs) or make up such prescription after it is modified according to the requirements as specified in the label to reduce the occurrence of off-label use of drugs so as to promote rational drug use.

**KEYWORD** Intravenous drugs; Off-label use of drugs; Irrational drug use

药品超说明书使用也称药品未注册用法,是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。药品超说明书使用的具体含义包括给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前,我国超说明书用药行为包括扩大适应证用药、超剂量用药、改变用药方法和给药途径、超适用人群用药4类<sup>[1]</sup>。上海交通大学医学院附属仁济医院(以下简称“我院”)静脉用药调配中心(PIVAS)目前承担全院42个病区的静脉用药长期医

嘱的调配,PIVAS对于静脉药物的集中调配不仅可以减少药品的污染,保证输液质量,还可以降低医师处方差错,减少不良反应的发生<sup>[2-3]</sup>。目前有超说明书用药相关立法的国家只有7个,它们分别是美国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度和日本。中国尚缺乏相关法律的支持,但结合临床长期应用以及说明书本身的局限,超说明书用药有些是可取的,有些则是不合理的<sup>[4]</sup>。本文主要通过对我院PIVAS的超说明书用药进行总结分析,集中点评相关案例,一旦发现不合理的超说明书用

因素及病因分析[J].中国计划生育学杂志,2009,17(6):354.  
[7] 吕晓丽,阎琳,邹菊贤,等.生殖道感染与不孕不育的关系[J].国际检验医学杂志,2014,35(7):835.

[8] 邹荔.达英-35结合药物促排卵治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J].中国妇幼保健,2010,25(7):895.  
[9] Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, et al. Follitropin-a (Gonal-F) versus follitropin-b (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference?[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4): 1522.

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、临床药理学。电话: 021-68383125。E-mail: shifanghong120@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、临床药理学。电话: 021-58752345。E-mail: lxy\_abc@hotmail.com

(收稿日期: 2014-08-12 修回日期: 2015-05-04)  
(编辑: 晏妮)

药,第一时间与相关临床科室进行沟通,根据说明书及相关经验要求修改或撤销医嘱,发挥药师在超说明书用药中的相关作用,促进合理用药,减少不良事件的发生。

## 1 资料与方法

对我院2013年7月—2014年6月42个病区的长期静脉用药医嘱进行分析,参考药品说明书和《处方管理办法》《药品说明书和标签管理规定》《256种注射液配伍变化检索表》以及中国知网等,对超说明书用药情况进行综合分析。

## 2 结果与分析

2013年7月—2014年6月,我院PIVAS共计审核发现不合理医嘱622条,其中超说明书用药60条,占不合理医嘱的9.6%。审核发现的超说明书用药主要包括超剂量用药和超浓度用药(包括浓度过高或过低),具体见表1。

表1 静脉药物超说明书用药情况

Tab 1 Off-label use of intravenous drugs

超说明书用药类别	医嘱数	构成比,%	涉及药物(不合理医嘱数)
超剂量用药	17	28.3	天普洛安(4)、左卡尼汀(3)、甲磺酸加贝酯(2)、维生素K <sub>1</sub> (2)、法舒地尔(1)、前列地尔(1)、依替米星(1)、疏血通(1)、帕尼培南/倍他米隆(1)、奥沙利铂(1)
药物浓度过高	40	66.7	氯化钾(28)、万古霉素(3)、左氧氟沙星(3)、马来酸桂哌齐特(2)、长春西汀(1)、泮托拉唑(1)、阿奇霉素(1)、葡萄糖酸钙(1)
药物浓度过低	3	5.0	蔗糖铁(2)、泮托拉唑(1)
合计	60	100	

### 2.1 超剂量用药

临床上一些医师在使用药物时,常常出现超剂量用药的情况,有些是必须的,而有些是没有必要的。长期超剂量用药,会使机体在代谢过量药物过程中出现毒副作用。我院PIVAS收集2013年7月—2014年6月的超说明书用药,其中出现超剂量用药17例,占超说明书用药的28.3%,占全年不合理医嘱的2.7%。其中,中药注射剂、抗菌药物及维生素类药物的发生情况比较普遍。下面对有代表性的相关案例进行阐述。

维生素K<sub>1</sub>注射液是用于治疗维生素K缺乏引起的各种出血症,但是维生素K<sub>1</sub>注射液使用过程中,其给药速度不得超过1 mg/min。2004年1月1日—2011年5月31日,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有维生素K<sub>1</sub>注射液不良反应/事件报告8 146例,其中严重病例893例。临床不合理用药的情况主要包括超适应证用药、给药途径不当、速度过快以及超剂量用药。据该病例报告分析显示,临床中存在超剂量使用情况。893例严重不良反应/事件病例中日剂量超过40 mg的62例(占6.9%)。根据说明书中相关规定,维生素K<sub>1</sub>每次10 mg,每日1~2次,24 h内总量不超过40 mg。我院2013年12月15日发现一例女性患者,48岁,临床诊断为胆管恶性肿瘤,医师开具处方0.9%氯化钠注射液(NS)250 ml+维生素K<sub>1</sub> 60 mg。该医嘱超过说明书中规定的最大剂量。药师通过说明书及相关不良反应报告,及时与相关医师进行沟通,医师及时修改医嘱,改为NS 250 ml+维生素K<sub>1</sub> 40 mg,医嘱通过药师再次审核后,进行调配。

中药注射剂的超说明书用药普遍存在,由于中药注射剂成分复杂,且临床长期使用过程中没有严格按照说明书的相关规定执行,因此存在很大的安全隐患<sup>[6]</sup>。我院2014年1月7日发现一例男性患者,55岁,临床诊断为颅内动脉瘤,医师开

具处方5%葡萄糖注射液(GS)250 ml+疏血通20 ml,PIVAS药师接到处方后,查阅说明书中相关规定:疏血通静脉滴注,每日6 ml或遵医嘱,加于5%GS或NS 250~500 ml中缓缓滴注。由于疏血通说明书中规定可以遵医嘱,因此医师可以根据病情适当调整剂量,且曾有文献报道<sup>[6]</sup>每日使用8 ml治疗急性脑梗死,疗效显著。而我院医嘱每日使用20 ml,超过说明书中规定剂量2.3倍。药师审核分析该医嘱后觉得剂量偏大,可能引起不良反应,经与相关科室电话沟通后,剂量修改至说明书中规定范围后,再进行调配。

抗菌药物在住院患者中广泛使用,也存在很多不合理现象,的情况,包括药物选择、给药时间、疗程、用法用量等多个方面。抗菌药物的合理使用,可以更好地为治愈疾病提供保障<sup>[7]</sup>。帕尼培南/倍他米隆是碳青霉烯类广谱抗菌药物,临床有效率和细菌学有效率均>80%;对于重症患者,以及青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类抗菌药物无效的患者有效率也高达80%<sup>[8]</sup>。我院2014年4月22日发现一例女性患者,53岁,临床诊断为肾病,医师开具处方NS 250 ml+帕尼培南/倍他米隆3 g,分2次给药。说明书中规定通常每日1 g,分2次给药,每次静脉滴注30 min以上,对重症或难治性的感染患者,可增至每日2 g。药师收到处方后,发现该处方超过说明书中规定的最大剂量,因此直接与相关科室医师沟通,得知该患者属于重症感染,因此需加大剂量,以获得更好疗效。药师与医师进行沟通后,为了患者的安全考虑,且由于帕尼培南/倍他米隆本身具有很强的抗菌活性,最终将医嘱修改为NS 250 ml+帕尼培南/倍他米隆2 g,分2次给药,即1 g,bid,修改医嘱后给予调配。

### 2.2 药物浓度过高

有些药物本身具有一定刺激性,应在说明书规定的浓度范围内使用,输注时药物浓度过高,会增加其刺激性,极易导致患者静脉炎的发生。药物浓度过高使用往往体现在抗菌药物以及电解质上。

万古霉素主要用于耐药革兰阳性菌所致的严重感染,特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCNS)、肠球菌属及耐药青霉素肺炎链球菌所致感染<sup>[9]</sup>。万古霉素的使用需要严格监测血药浓度,静脉滴注过快会导致红人综合征<sup>[10]</sup>,主要表现为面部、颈躯干红斑性充血、瘙痒等)、低血压等不良反应。药物浓度过高,且溶剂体积过小,可能导致单位时间内进入血管的药物浓度过高,引起不良反应。万古霉素说明书中规定配制方法为在含有本品0.5 g的小瓶中加入10 ml注射用水溶解,再以至少100 ml的NS或5%GS稀释,静脉滴注时间在60 min以上。由于其滴注速度的要求,因此其滴注浓度不应超过5 mg/ml。我院2014年4月28日发现一例男性患者,32岁,临床诊断为脑出血。医师开具处方,NS 100 ml+万古霉素1.0 g(2瓶)。药师接到相关医嘱后,遵照说明书规定以及长期调配该类药物的经验,于是与该科室开具处方的相关医师进行沟通询问,为了避免药物滴注过快、浓度过高引起不良反应,医师将医嘱修改为NS 250 ml+万古霉素1.0 g。

钾离子是细胞内液中含量最高的阳离子,且主要呈结合状态,直接参与细胞内的代谢活动,钾离子浓度过高可致体内电解质紊乱,引起高钾血症,甚至引起心脏功能异常或停搏。静脉补充氯化钾注射液是改善患者水、电解质的有效方法,但是补钾过程中会引起患者疼痛或放射痛。有研究表明,

输注氯化钾注射液时钾离子浓度、滴速、持续时间、剂量与患者的疼痛呈现正相关<sup>[11]</sup>。结合临床实际以及说明书中的规定:将10%氯化钾注射液10~15 ml(1~1.5支)加入到5%GS 500 ml中静脉滴注。即氯化钾的浓度不宜超过0.3%。由于我院PIVAS对于氯化钾注射液超浓度坚持执行拒配原则,因此2013年7月—2014年6月间发现的氯化钾超说明书医嘱28条,占总超说明书不合理用药的46.7%。我院2013年7月31日发现一例男性患者,46岁,临床诊断为心脏病,医师开具处方10%GS 500 ml+门冬氨酸钾镁10 ml(2支)+10%氯化钾注射液15 ml(1.5 g)。由于氯化钾属于高浓度电解质,且是高危药品,因此其使用也严格按照说明书的规定,500 ml溶液中不超过15 ml,250 ml溶液中不超过7.5 ml,100 ml溶液中不超过3 ml。第1个医嘱中因门冬氨酸钾镁中含有钾离子,其中10 ml门冬氨酸钾镁中含有103.3 mg钾离子,因此医嘱中的钾离子浓度约为0.34%,超过0.3%。药师接到此医嘱后,直接与相关科室医师进行沟通,医嘱修改后再进行调配。

### 2.3 药物浓度过低

药物浓度既不宜过高,也不宜过低。药物浓度过低不仅会对药物本身性质产生影响,而且可能降低药物疗效。有些药物浓度过低时,会使药物性质不稳定,最终产生颗粒,影响药物输注效果且可能增加不良反应。

蔗糖铁是用于治疗缺铁性贫血的有效药物,静脉滴注蔗糖铁可能会引起过敏反应和静脉炎<sup>[12]</sup>。蔗糖铁为多核氢氧化铁-蔗糖复合物,其稳定性受多种因素影响,与溶剂、浓度均有关,浓度过低会导致本品分解,因此浓度不宜过低。而且蔗糖铁说明书中规定1 ml本品最多只能稀释到20 ml NS中,稀释液配制好后立即使用。我院2013年11月9日发现一例男性患者,62岁,临床诊断为膀胱恶性肿瘤,医师开具处方NS 500 ml+蔗糖铁10 ml(2支)。审方药师进行审核,发现其浓度过低,与相关科室医师进行沟通,建议其将溶剂修改成100 ml,相关科室积极配合,将医嘱修改后进行调配。

### 3 讨论

通过对我院PIVAS发现的超说明书用药不合理医嘱进行分析可以发现,我院超说明书用药主要为超剂量用药和超浓度用药。其中,超剂量用药情况发生具有一定分散性,但是仍以中药制剂、抗菌药物等较为多见。浓度过高的情况在整个超说明书用药中所占比例最高,其中这类药物主要以抗菌药物和电解质为主,万古霉素、左氧氟沙星、阿奇霉素、氯化钾等都有发生,值得一提的是,这类不合理医嘱中,氯化钾浓度过高发生比较普遍。抗菌药物浓度过高会引起药物对血管的刺激性加大,导致静脉炎。而浓度过低主要会引起药物分解、降低疗效或增加不良反应,这类情况在整个超说明书用药中较为少见,但也应该引起重视。因此,我院PIVAS对于常见的超说明书用药情况进行总结,一旦发现超说明书用药的情况,及时与相关医师沟通,对于可能引起不良反应或降低药效的情况,严格要求执行说明书中的相关规定,促进合理用药。

静脉药物超说明书用药的情况普遍存在,而超说明书用药缺乏法律依据且容易引起医疗纠纷,很多医院的药师很少干预超说明书用药,导致超说明书用药的比例占总医嘱数的14.3%,其中不合理的占63.3%,这一现象增加了医师和药师承担法律责任的风险<sup>[13]</sup>。

我院医师下达处方至PIVAS后必须经过药师审核,审核

通过后方可调配、发药,以减少不合理用药。根据《处方管理办法》及我院实际工作需要,我院制定了适合全院使用的超说明书使用管理规定。我院PIVAS对常见的药物剂量、用法以及相关注意事项均进行了总结、整理,并且及时与临床相关科室进行沟通。凡是说明书中对药物最大剂量、最大浓度、最低浓度等有相关规定的,严格按照说明书中的要求进行操作。医嘱下达至PIVAS后,负责审方的药师先审核医嘱的合理性,包括溶剂、用法用量、配伍禁忌、人为输入错误等,及时电话沟通相关科室,询问该医嘱的具体使用情况,对于任何一条有问题的医嘱,药师拒绝调配,待医师做相应修改后,再行调配。

我院PIVAS在对全院病区长期医嘱的审核中发现超说明书用药60条,通过药师与临床相关科室的积极沟通,医师积极配合修改医嘱,修改后的医嘱再经药师审核后给予调配。由于超说明书用药在临床治疗中广泛存在且具有一定的合理性,因此对于临床符合治疗规范的超说明书用药,可以有条件使用<sup>[14]</sup>。对于临床确实需要超说明书用药的情况,我院规定必须同患者签署《超说明书知情同意书》且需交医务部和药剂科备案,并告知医师和相关科室。

### 参考文献

- [1] 陈永法,黄丽.我国超说明书用药现象探析[J].中国药房,2013,24(13):1162.
- [2] 杨燕,周晓燕,赵培西,等.我院静脉药物配置中心常见不合理处方分析[J].中国药房,2011,22(42):3966.
- [3] 张晓乐,赵蕊,黄志文,等.静脉药物配置中心与现代医院药学[J].中国药学杂志,2004,39(1):70.
- [4] 刘皈阳,王心慧,陈召红.超说明书用药问题的相关分析与思考[J].中国药物应用与监测,2013,10(3):123.
- [5] 王利杰,权晓晓,崔李平,等.1559例中药注射剂医嘱用药合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(2):132.
- [6] 叶军强,鲍贤俊.大剂量疏血通注射液治疗急性脑梗死32例[J].医药导报,2006,25(5):436.
- [7] 何作瑜,吴光樑,张文娟,等.住院病历抗菌药物的不合理使用情况及分析[J].中国伤残医学,2014,22(1):20.
- [8] 谢奇恩,林福林,庞素秋.碳青霉烯类抗生菌的研究进展[J].北方药学,2011,8(2):51.
- [9] 唐文明.万古霉素致不良反应42例文献分析[J].抗感染药学,2013,10(4):313.
- [10] 白娟,文爱东.万古霉素静脉滴注致红人综合征不良反应1例[J].抗感染药学,2014,11(2):164.
- [11] 辛萍,杨光.改善静脉补钾刺激疼痛的研究[J].中外医疗,2010,29(15):13.
- [12] 汤素华,俞淑颖,黄岚.蔗糖铁治疗肾性贫血致不良反应及护理[J].海峡药学,2012,24(2):261.
- [13] 陈迹,闫波,李桂荣,等.对住院医嘱静脉药物超说明书用药分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(13):1118.
- [14] 刘利军,肖龙华,李睿,等.超说明书用药认识问题及管理对策研究[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(4):361.

(收稿日期:2014-07-29 修回日期:2014-10-13)

(编辑:晏妮)