

# 我院免疫抑制剂超说明书用药情况分析

廖靖萍\*,于西全,宋洪涛\*(南京军区福州总医院药学科,福州 350025)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0276-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.45

**摘要** 目的:提高免疫抑制剂合理用药水平。方法:介绍我院免疫抑制剂超说明书用药现状,主要包括超适应证用药、超适应年龄组用药、超联合用药,并查找相关依据,分析其使用的有效性、安全性和合理性。结果与结论:免疫抑制剂超说明书用药需要有科学、合理的依据,以患者利益为考量,在病情需要且结合了患者知情同意的情况下可以适当合理地超说明书用药,但要定期监测患者血药浓度等实验室指标及不良反应情况,根据临床表现调整用药方案。

**关键词** 免疫抑制剂;超说明书用药;风险;血药浓度;不良反应

## Analysis the Risks of Immunosuppressant Off-label Uses in Our Hospital

LIAO Jingping, YU Xiquan, SONG Hongtao (Dept. of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore how to avoid the risks of immunosuppressant off-label uses. METHODS: The situation of immunosuppressant off-label uses was introduced in our hospital, mainly including over indication drug use, over age drug use, over drug combination. Related reference were checked to analyze the effectiveness, safety and reasonability. RESULTS&CONCLUSIONS: Immunosuppressant off-label use needs scientific and reasonable basis. In consideration of patients' interests and medical necessity, off-label drug use could be carried out appropriately and reasonably in situations where patients are aware of the risks and consent. However, laboratory index, like blood concentration, and adverse reactions should be monitored at regular intervals, therapeutic regimens are supposed to be adjusted based on clinical manifestation.

**KEYWORDS** Immunosuppressant; Off-label drug uses; Risk; Blood concentration; ADR

门诊药房合理布局、各类药品分区存放,药房配备电子扫描枪等都是改善工作环境以减少用药错误的措施<sup>[7]</sup>。药房内药品采用库位码管理,一药一码,调配药师根据库位码提示进行药品调配,待取到药品后再次核对药品名称和库位码,实现双核对,确保取药正确。

医院还可成立合理用药专家组对方点评结果进行汇总分析,形成处方点评报告,对医院的用药情况进行统计分析及超常预警,对不合理处方进行处罚,对不合理用药制订干预措施。

3.2.3 人员方面 药剂科定期举行业务学习,内容包括疾病的治疗指南及进展、特殊药品用法剂量、患者教育、特殊装置药品的使用、药品不良反应监测及报告、临床常用100种药品知识等。还应形成药房每天早交班制度,定期介绍新药知识及差错经验。临床药师参与药学查房,发现不合理用药、药品不良反应等情况及时干预<sup>[8]</sup>。药师向医护人员宣讲新药知识,开展药品法律法规知识的相关培训。

鼓励无惩罚上报制度,鼓励药师自觉上报用药错误,共同讨论和分析用药错误,定期总结,学习处理用药错误的技能,逐步建立一种开放性和非惩罚性的用药安全文化<sup>[9]</sup>。

用药错误在用药过程中普遍存在,影响和威胁患者安全,其发生率高,且不宜察觉,但可以通过有效的管理加以防范。药师应充分发挥药学专业特长,加强与医护患的协作,

发挥其在防范用药错误中的主导作用,最终实现临床用药的合理化、规范化,预防和减少用药错误的发生,促进临床安全合理用药。

## 参考文献

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.医疗机构药事管理规定[S].2011-01-30.
- [2] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals[J].*Am J Hosp Pharm*, 1993, 50(2):305.
- [3] McBride HK, Foureur M. Medication administration errors: understanding the issues[J]. *Aust J Adv Nurs*, 2006, 23(3):33.
- [4] 王桂英.加强医院药房管理,减少用药错误的一点体会[J].*中医药管理杂志*, 2011, 19(9):866.
- [5] 陈宁,王婷,马莉.345例用药错误原因分析及对策[J].*中国药物警戒*, 2015, 12(2):106.
- [6] 杜燕京,王淑玲,封宇飞,等.医院用药错误的成因及防范策略分析[J].*中国药业*, 2015, 24(7):64.
- [7] 黄夏薇,黄丽华.临床用药错误原因及预防的研究进展[J].*护理与康复*, 2015, 14(1):20.
- [8] 王维为,甄建存,史录文.医疗机构用药安全预警探索[J].*中国药房*, 2011, 22(22):2017.
- [9] 张丽,杜淑娴,闫素英,等.构建我院用药安全风险防范体系的实践与思考[J].*中国药房*, 2011, 22(13):1180.

(收稿日期:2015-07-04 修回日期:2015-11-09)

(编辑:陶婷婷)

\* 主管药师。研究方向:药事管理。电话:0591-22859467。E-mail: fjmujingping@163.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:药剂学、临床药学。电话:0591-22859459。E-mail: sohoto@vip.163.com

目前,药品研发速度远跟不上疾病谱的变化,临床医师常根据临床经验的积累和临床验证而进行超说明书用药。超说明书用药又称药品未注册用法(Off-label uses),是指药品使用的适应证、适应人群、给药方法、剂量不在国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的说明书范围之内的用法<sup>[1]</sup>。超说明书用药具有两面性,规范、合理的超说明书用药不仅可以提高疗效,也为临床治疗开辟新的道路;而不合理的超说明书用药不仅增加患者的治疗风险和费用,也会引发医疗纠纷。本文拟对我院免疫抑制剂超说明书用药现象进行介绍,以引发临床医师对免疫抑制剂超说明书用药利弊的思考,促进医院的监督管理,更好地规避免疫抑制剂超说明书用药的风险。

## 1 免疫抑制剂超说明书用药现状

我院现有的免疫抑制剂主要有:(1)霉酚酸酯(MMF):吗替麦考酚酯胶囊(商品名:骁悉)、吗替麦考酚酯分散片(商品

名:素能)、麦考酚钠肠溶片(商品名:米芙);(2)他克莫司(FK506)胶囊:FK506(商品名:普乐可复)、FK506(商品名:中美);(3)环孢素A(CsA)软胶囊:CsA(商品名:新山地明)、CsA(商品名:新赛斯平);(4)西罗莫司片(RAPA,商品名:雷帕鸣);(5)咪唑立宾片(MZR,商品名:布累迪宁);(6)硫唑嘌呤片(AZP);(7)糖皮质激素:醋酸泼尼松片;(8)烷化剂:环磷酰胺。我院免疫抑制剂超说明书用药现象主要包括超适应证用药、超适应年龄组用药、超联合用药。

### 1.1 超适应证用药

我院免疫抑制剂超适应证用药情况见表1。由表1可见,我院免疫抑制剂超适应证用药科室以儿科和肾内科为主,主要用于治疗肾脏相关疾病,药品以MMF、FK506为主。RAPA、MZR超适应证用药主要用于肝脏移植,以RAPA较多见。

1.1.1 免疫抑制剂用于肾脏相关疾病 杨成等<sup>[2]</sup>的研究发现,

表1 免疫抑制剂超适应证用药情况

Tab 1 Unlabelled indications use of immunosuppressant

药品通用名(商品名)	说明书中的适应证	超说明书适应证用药	超说明书用药比, %
吗替麦考酚酯胶囊(骁悉)	适用于接受同种异体肾脏/肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应,与CsA/FK506+皮质类固醇同时应用	儿科用于儿童肾病综合征、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮等;肾内科用于慢性肾炎、狼疮性肾炎等	6.08 1.90
吗替麦考酚酯分散片(素能)	适用于预防同种肾脏移植患者的排斥反应,治疗难治性排斥反应	儿科用于儿童肾病综合征、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮等;肾内科用于慢性肾炎、狼疮性肾炎等;风湿科用于系统性红斑狼疮	77.27 1.52 1.52
麦考酚钠肠溶片(米芙)	适用于与环孢素和皮质类固醇合用,用于预防接受同种异体肾脏移植成年患者急性排斥反应	用于肝脏移植	2.51
FK506(普乐可复)	预防肝脏/肾脏移植术后的移植物排斥反应,及其他免疫抑制剂无法控制的移植物排斥反应	儿科用于儿童肾病综合征、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮等;肾内科门诊用于慢性肾炎、狼疮性肾炎等	2.95 0.24
FK506(中美)	预防肝脏/肾脏移植术后的移植物排斥反应,及其他免疫抑制剂无法控制的移植物排斥反应	肾内科用于慢性肾炎、狼疮性肾炎等	17.31
RAPA(雷帕鸣)	预防接受肾脏移植的患者( $\geq 13$ 岁)移植物排斥反应,建议与环孢素和皮质类固醇联合使用	儿科门诊、肾脏移植随访门诊用于卡波西肉瘤等;用于肝脏移植	2.75 31.76
MZR(布累迪宁)	抑制肾脏移植时的排斥反应	儿科用于儿童肾病综合征、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮等;用于肝脏移植	2.29 0.18

肾病综合征的发病与细胞免疫功能紊乱密切相关,激素、环磷酰胺、环孢素等免疫抑制剂和细胞毒性药物已广泛用于临床治疗。2012年,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)的相关指南建议,免疫抑制治疗首选糖皮质激素+烷化剂方案,不适宜者建议选用钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs),如CsA、FK506。Ostalska-Nowicka D等<sup>[3]</sup>的研究发现,MMF能缓解肾脏疾病患者的蛋白尿症状。康志娟等<sup>[4]</sup>的研究显示,以肾病综合征为临床表现的免疫球蛋白A(IgA)肾病患儿对糖皮质激素耐药时联用MMF疗效较好,治疗3~4个月后患儿蛋白尿症状缓解。

1.1.2 RAPA用于肝脏移植和卡波西肉瘤 美国食品与药物管理局(FDA)曾警告RAPA慎用于肝脏移植患者,其可能增加急性排异、肝动脉栓塞和胆道狭窄的风险,从而导致移植失败。RAPA说明书中警示语也提到其作为免疫抑制剂用于肝/肺移植的安全性和疗效尚未明确,不推荐用于肝/肺移植患者;还可增加感染的机会,引发淋巴瘤及其他恶性肿瘤。但近期也有研究证实RAPA并不增加肝动脉栓塞的发生,且使用RAPA的患者肝动脉栓塞率显著降低<sup>[5-6]</sup>。术后早期转换为RAPA为主的免疫抑制方案,可延缓肝癌并行肝脏移植的患者术后肿瘤的复发并延长其生存期,且不增加急性排异、肝动脉栓塞、胆道和切口等并发症的发生率<sup>[7]</sup>。

对于超米兰标准的肝癌并行肝脏移植的患者,应用RAPA对累积生存率和无瘤生存率无影响,但可改善患者生存预后,延长带瘤生存时间<sup>[8]</sup>。Toso C等<sup>[9]</sup>的回顾性分析纳入2 491例肝癌和12 167例良性肝病并行肝脏移植的患者的生存情况,

研究显示,肝癌患者的RAPA治疗组5年生存率明显高于非RAPA治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且RAPA对肿瘤的复发有一定的抑制作用。

### 1.2 超适应年龄组用药

我院免疫抑制剂超适应年龄组用药1例,CsA(新山地明)说明书中记载其禁用于 $\leq 3$ 岁患儿或 $\leq 18$ 岁风湿性关节炎患者,临床药师将其用于1岁男性肾病综合征患儿,属于超适应年龄组用药,应更换为无适应年龄限制的药品,如FK506。

### 1.3 超联合用药

我院免疫抑制剂超联合用药主要为FK506(普乐可复)+RAPA用于肝/肾脏移植患者。药品说明书中无二者联用的相关记载,该联合用药方案尚未验证肾脏移植患者使用的安全性和有效性;在新发肝脏移植患者中会出现死亡率升高、移植失败和肝动脉血栓,故不推荐;会增加心脏移植患者发生肾功能损害、伤口愈合并发症和胰岛素依赖型移植后糖尿病的风险,故不推荐。但是,移植患者为高危人群,移植成功与否、是否存在并发症有诸多影响因素,尚未有研究证实其相关风险是二者联用直接造成,故该联用方案并未明确禁止。赵晓飞等<sup>[10]</sup>的研究发现,免疫抑制方案RAPA+CNIs可降低急性细胞排斥反应的发生率,而且可通过降低FK506和CsA剂量,从而降低CNIs所致肾毒性;研究还显示,RAPA可提高米兰标准的肝细胞癌并行肝脏移植术患者的术后生存时间、生存率、无瘤生存率,降低移植术后肝癌复发率。

## 2 讨论

## 2.1 超说明书用药行为的必然性

临床用药应遵循药品说明书,但医务人员通过临床实践、专业讨论或权威文献报道获得了药品说明书以外的用法,并在CFDA批准之前进行应用,且更改药品说明书需要制药公司对已上市的药品的安全性、有效性提供大量的数据来进行验证,需要大量的时间和经费,以致诸多说明书的用法滞后于医学实践。基于经费、伦理等方面的考虑,婴儿、儿童、妊娠期妇女等人群很少参加临床试验,以致这类人群的用药信息缺乏,医务人员只能根据经验用药,超说明书用药不可避免且长期存在。

## 2.2 超说明书用药行为的可行性

2.2.1 超说明书用药行为有章可循 《医疗机构药事管理规定》(2011年版)第3章第18条:医疗机构应当遵循有关药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南和药品说明书等合理使用药物。说明药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南与药品说明书具有同等的指导价值,表明药品说明书并非临床用药的唯一参考。目前,由超说明书用药引发的医疗纠纷中,《中国药典》、药品说明书、《临床诊疗指南》、《临床技术操作规程》等是药品合理合法使用的主要参考依据<sup>[1]</sup>。

2.2.2 超说明书用药行为有本可仿 目前,全球有与超说明书用药相关立法的国家共7个,除印度全面禁止外,美国、德国、意大利、荷兰、新西兰和日本6个国家均允许合理的超说明书用药<sup>[2]</sup>。2010年广东省药学会组织专家编写了我国首个《药品未注册用法专家共识》。《赫尔辛基宣言》号召“当无现存有效的预防、诊断和治疗方法治疗患者时,若医师觉得有挽救生命、重新恢复健康和减轻痛苦的希望,在取得患者知情同意的情况下,医师应不受限制地使用尚未经证实的或是新的预防、诊断和治疗措施”。超说明书用药并非史无前例,古今中外均倡导、支持合理的超说明书用药。药品说明书并不能代表医疗水平的前沿,超说明书用药不能等同于不合理用药<sup>[3]</sup>。

## 2.3 如何规避超说明书用药风险

免疫抑制剂超说明书用药方案的制订和调整均应由具有丰富免疫治疗经验或移植专科的医师进行,对所用药物信息进行较全面的了解,对风险效益比进行评估后设计最佳的给药方案,避免用药的随意性。对风险较大的药品应经科室会诊,上报医院药事管理与药物治疗学委员会讨论并通过、备案后才能使用。

免疫抑制剂超说明书用药要有合理的医学证据,如权威的文献数据、专业的治疗指南、专家共识、多年充分的临床试验证明等。用药目的以患者利益为考量,权衡利弊,充分考虑药品的不良反应、注意事项,并制订应急处理预案。医务人员要提前告知患者及家属可能出现的不可预测的风险,并在与患者签署知情同意后,才能对患者进行治疗,确保维护医患双方的利益,避免医疗纠纷。还要考虑患者的病情和体质差异,设计个体化的用药方案,并根据情况调整药物剂量,提高疗效。

## 3 结语

超说明书用药具有一定的合理性、必要性和风险性。为了保障医疗安全,防止不法行医行为,医疗机构需对超说明书用药进行规范化管理,引导临床科学、合理地超说明书用药。

为了规范我院免疫抑制剂处方的开具,规避超说明书用药的风险,为患者提供更有效的治疗方案,建议设立免疫抑制剂处方权,也希望医院药事管理与药物治疗学委员会发放免疫抑制剂超说明书用药的审批意见。对于遵循循证医学,有临床试验和科学证据,以患者利益为考量,无故意欺骗,在病情需要且结合了患者知情同意,为了治病救人而确实需要超说明书合理用药的情况,应予以肯定,但要定期监测患者血药浓度等实验室指标及不良反应情况,根据临床表现及时调整用药方案。

## 参考文献

- [1] 广东省药学会.药品未注册用法专家共识[S].2010-03-18.
- [2] 杨成,何其安,任星峰.肾病综合征与细胞免疫功能紊乱[J].华南国防医学杂志,2014,4(28):400.
- [3] Ostalska-Nowicka D, Malinska A, Silska M, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment efficacy in children with primary and secondary glomerulonephritis[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(6):1 042.
- [4] 康志娟,李志辉,段翠.以肾病综合征为临床表现的儿童IgA肾病的临床研究[J].儿科药学杂志,2014,20(10):14.
- [5] Molinari M, Berman K, Meeberg G, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(2):155.
- [6] McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, et al. Limiting hepatitis cvirus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11):2 379.
- [7] 李涛,申川,谢俊杰.以西罗莫司为主的免疫抑制方案在肝细胞癌肝移植术后的应用[J].外科理论与实践,2014,19(4):301.
- [8] 许世磊,杨卿,汪国营.西罗莫司改善超米兰标准肝细胞癌肝移植患者的生存预后[J].中华肝脏外科手术学电子杂志,2014,3(3):206.
- [9] Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Siro limus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1 237.
- [10] 赵晓飞,臧运金,卢实春.雷帕霉素对符合米兰标准的肝细胞癌肝移植患者生存的影响[J].北京医学,2014,36(9):732.
- [11] 唐蕾,韦炳化,何秋毅,等.超说明书用药的现状及其法律风险[J].中国药房,2014,25(45):4 225.
- [12] 张伶俐,李幼平,曾力楠,等.15国超说明书用药政策的循证评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(4):426.
- [13] 韩吉,梁宇,姜明燕.我院超说明书用药情况分析与管理[J].中国药房,2013,24(14):1 318.

(收稿日期:2015-01-20 修回日期:2015-05-08)

(编辑:陶婷婷)