

我院辅助治疗药物临床使用管理模式的建立[△]

杨 静*,郑 磊,陈 莉,宋 超(山东省交通医院药学部,济南 250031)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3545-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.24

摘要 目的:规范辅助治疗药物的临床使用。方法:建立我院辅助治疗药物的临床使用管理模式,统计管理工作开展前后辅助治疗用药的销售金额及不合理用药情况,评估管理效果。结果:我院建立的辅助治疗药物的管理模式包括确定辅助治疗药物目录、建立管理制度并确立其使用基本原则;再借助各药物用量排名并充分利用循证医学证据等进行用药点评;制定辅助治疗药物不合理用药(超适应证、超剂量、超疗程)等情况的分类处置原则等。经过1年多的管理实践,我院辅助治疗药物使用日益规范,辅助治疗药物占全部药品销售金额由管理前(2014年8月—2015年7月)的20.90%降至管理后(2015年8月—2016年7月)的15.99%(降低约5%);与2015年8月比较,2016年8月在93个辅助治疗药物中有48个品种销售金额降幅超过15%,不合理用药现象明显减少。结论:我院建立的辅助治疗药物临床使用管理模式有效促进了临床合理用药、降低了医疗费用。

关键词 辅助治疗用药;临床使用;管理模式;合理用药;循证医学证据;超说明书用药

Establishment of Clinical Use Management Mode of Adjuvant Therapy Drugs in Our Hospital

YANG Jing, ZHENG Lei, CHEN Li, SONG Chao (Dept. of Pharmacy, Shandong Traffic Hospital, Jinan 250031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To standardize the clinical use of adjuvant therapy drugs. METHODS: To establish the clinical use management mode of adjuvant therapy drugs in our hospital and summarize the usage amount and irrational drug use of adjuvant therapy drugs before and after implementing the management, and the management effect was assessed. RESULTS: The management mode of adjuvant treatment drugs in our hospital included ensuring the directory for adjuvant therapy drugs, establishing the management system and ensuring its basic principles, then conducting drug use review with the ranking of drug dosages and making full use of evidence-based medical evidence, as well as developing principle of classification disposal for the irrational drug use (off-indications, overdose, ultra treatment) of adjuvant therapy drugs. After more than one year of management practice, the use of adjuvant therapy drugs in our hospital is increasingly standardized. The sales amount of adjuvant therapy drugs to all drugs was reduced from 20.90% before management (Aug. 2014-Jul. 2015) to 15.99% (reduced by 5%) after management (Aug. 2015-Jul. 2016). Compared with Aug. 2015, the sales amount of 48 varieties in the 93 adjuvant therapy drugs was dropped more than 15% in Aug. 2016, and irrational drug use decreased obviously. CONCLUSIONS: The established management mode of adjuvant therapy drugs in our hospital has effectively improved clinical rational drug use and reduced medical costs.

KEYWORDS Adjuvant therapy drugs; Clinical use; Management mode; Rational drug use; Evidence-based medical evidence; Off-label use

辅助治疗用药根据美国国立医学图书馆PubMed的医学主题词表(MeSH)定义为:可通过影响主要治疗药物的吸收、作用机制、代谢以增加其疗效的药物或有助于调节机体功能紊乱的预防用药;临床常用于肿瘤、肝病、脑部损伤以及心脑血管等疾病的辅助治疗^[1-2]。目前国内对其仍无统一定义,一般将增强组织代谢类、维生素类、肠内外营养类、神经营养类、免疫调节类、活血化瘀中药类归为辅助治疗药物^[3]。2015年国务院办公厅在《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》(国

办发[2015]7号文)中明确要求重点跟踪监控辅助治疗用药、减少不合理用药。因此,各公立医院相继开展了辅助治疗药物管理工作,各省也出台了一些目录清单,如云南省卫生和计划生育委员会发布辅助治疗药物目录122种^[4]。但辅助治疗药物种类繁多、定义模糊,有些药物在特定疾病方面是治疗用药,而在另一些疾病中又为辅助治疗用药,具有双重性。部分医院相关辅助治疗用药的工作开展目前仍处于探索阶段,而我院近两年在此项工作上获得了一定的经验,现将我院辅助治疗药物临床使用管理模式的建立及管理效果情况介绍如下。

1 我院辅助治疗药物临床使用管理模式

2015年我院成立以分管院长为组长的监管小组,确

[△] 基金项目:山东省交通科技创新计划“基于循证医学证据的辅助治疗药物管理系统的构建”(No.2016B61)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药房管理。电话:0531-85953277-6460。E-mail:sdsjtyyjklyx@163.com

定了医务部与药学部共同协作的管理组织,并制定发布了我院《临床辅助治疗用药监督管理办法》(以下简称《办法》)。管理模式要点如下:(1)根据《办法》中的分类标准,确定我院辅助治疗药物品种共计93种。(2)对上述品种每季度进行排名及动态监测,对其中异常增长(连续2个月销售额增幅超过30%)的品种及销售金额排名前10位的辅助治疗药物进行重点监控。(3)临床药师每周利用合理用药管理系统,调取使用上述重点监测药物的病例进行用药合理性分析,对其中不合理用药与责任医师进行沟通,然后汇总提交医务部进行公示并进行专项考核,其中涉及严重不合理用药的责任医师,会将该事件纳入其绩效考核中;而连续出现3次及以上不合理用药者,会暂停其处方权3个月,并经合理用药考试合格后方可重新授权。药事管理与药物治疗学委员会则每季度对辅助治疗药物的使用情况及典型不合理病例进行专题汇报。(4)通过药学区和信息科合作开发的“辅助治疗药物管理平台”,监管小组利用信息化平台实现全部临床科室监管,对全部各科用药进行动态监测和定期分析,包括对各科用药金额排名连续2个月均在前10位和异常增长的辅助治疗药物进行提取和初筛,初筛后的结果再由临床药师进行合理性分析,然后每季度由药学区主任将分析结果逐一反馈至科室并给予用药建议,以真正促进临床辅助治疗药物的合理使用。

我院辅助治疗药物临床使用管理模式见图1。

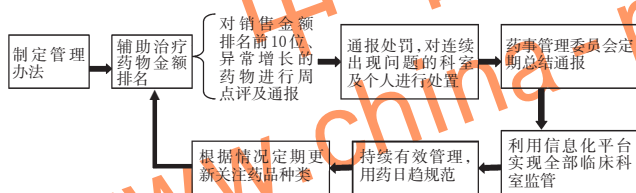


图1 我院辅助治疗药物的临床使用管理模式

Fig 1 Clinical use management mode of adjuvant therapy drugs in our hospital

2 辅助治疗药物使用基本原则的制定

确定辅助治疗药物使用的基本原则是保证合理用药和进行辅助治疗药物科学管理的前提和关键点,此项工作主要由临床药师及临床专家确定。说明书具有第一法律依据的地位,因此辅助治疗药物的使用以药品说明书为主要评价标准。但随着医学的发展、循证医学证据的累积,如何应对说明书滞后问题、规范使用合理的超说明书用法也是临床需关注的问题。因此对超说明书用法,我院还参照2010年版《临床用药须知》和《中国国家处方集》、各专业疾病治疗指南、UpToDate数据库(数据库地址为<http://www.uptodate.com/online>)、PubMed、中国知网、万方医学网和维普数据库检索有关文献及牛津循证医学中心提出的证据分级系统(OCEMB)来评价是否有循证医学证据支持^[5-6]。其中用药评价标准文献

检索证据等级为:指南>Meta分析>高质量随机对照试验(RCT)>专家共识>其他。若未检索到证据者即为不合理用药;有证据支持但说明书中未记载,则按我院超说明书用药规定进行分级备案管理,即A、B、C三级:A级为有指南、处方集等权威资料支持且广泛应用的用法;B级为有大量高质量文献(如专家共识)支持的用法;C级为有一般文献支持,但文献质量不高的用法。A级可正常使用;B、C级需在无一线用药或一线药物疗效不佳时使用,且需签订知情同意。

在点评用药合理性时,主要项目包括:用药指征、用药剂量、给药频次、配伍情况、用药禁忌、疗程控制、联合用药等。因病种不同或同一病种但严重程度不同时治疗方案不同,且很多药物未注明明确的疗程,因此疗程控制与联合用药较难评价其合理性。但辅助治疗用药应遵守“安全、有效、经济、适当”的基本原则,因此,在一般情况下,每种辅助治疗药物临床应用时间不得超过说明书规定的疗程(最短天数);如说明书没有规定疗程,则1个疗程不得超过7d量;此外,药理作用相同的辅助治疗药物不得联用。但病情较重、确需使用时,使用疗程超过上述规定或联用2种及以上辅助用药时需有明确的用药指征,并由专家组进行评估。

3 辅助治疗药物使用的分类处置原则

3.1 严格控制超适应证用药

对适应证明确且价格昂贵的药物,若随意扩大其适应证则需严格进行绩效处罚。如单唾液酸四己糖神经节苷脂适应证为血管性或外伤性中枢神经系统损伤及帕金森病,价格昂贵,不可随意用于外周神经营养治疗^[7]。

对药理作用较广泛的药物,应严格按照说明书推荐的适应证用药;在用于经循证医学证明的其他适应证时,应在无其他首选药物可用时再使用,并纳入超说明书用药管理。如谷胱甘肽具有活化氧化还原系统、解毒作用等生理活性,我院还将其用于糖尿病、肾病综合征的抗氧化应激治疗。虽经检索后发现谷胱甘肽可用于糖尿病并发症中的抗氧化应激治疗,尤其是糖尿病神经病变^[8],但需注意其说明书中未注明该适应证,且在2013年版《中国2型糖尿病防治指南》中提及抗氧化应激治疗常用药为硫辛酸^[9]。因此,我院已将谷胱甘肽用于糖尿病神经病变进行超说明书备案(列为B级),且也不再常规用于糖尿病及肾病患者的抗氧化辅助治疗。

中成药注射剂因药理作用广泛而常见超适应证用药情况,应尤其注意。如苦碟子注射液说明书批准功能主治为“用于瘀血闭阻的胸痹,证见胸闷、心痛、口苦、舌暗红或存瘀斑等”,临床应严格按照其适应证辨证用药,对于无上述瘀血症状的活血化瘀治疗即归为不合理用药。如我院1名患者诊断为“手开放性外伤”,用疏血通

注射液以活血止痛,但患者为青年男性(18岁),无胸痹等症状,因此该用药指征不足。而某些药物仅有动物实验证明其具有广泛的药理作用,但经临床试验后批准的适应症却较少。如疏血通注射液虽经动物实验证明具有延长凝血时间、降低血小板聚集、增加股动脉血流量及缩短血浆优球蛋白溶解时间的作用,但说明书仅批准其适应症为“用于瘀血阻络所致的中风中经络急性期,症见半身不遂、口舌歪斜、言语蹇塞;急性期脑梗塞见上述证候者”。我院临床常将其用于心肌梗死、丹毒、外伤、心脏神经官能症等,用药指征不足,但检索后发现较多临床试验及文献报道该药用于心血管相关疾病的治疗且疗效较好^[10-11]。因此,经我院专家小组综合评价后建议:除严重心脑血管瘀阻性疾病外,不可将该药用于以活血化瘀为目的的预防性使用。

3.2 严格控制用药最短疗程

中成药注射剂多见超疗程用药现象。中成药注射剂因其成分复杂,不良反应报道较多,且多数临床试验数据有限,检索后得到的高质量文献较少,尤其RCT数据有限,因此对说明书中规定有具体疗程的需按疗程给药。我院在调查中发现的常见超疗程使用药物如复方苦参注射液、注射用血栓通(冻干)、注射用血栓通(冻干)和苦碟子注射液等。另外,对于不同适应症而疗程不同的药物,需严格按照适应症确定疗程。如奥拉西坦用于神经功能缺失的治疗推荐疗程为2周,用于记忆与智能障碍的治疗时一般疗程为3周,若患者用药超2周,应确定其是否存在记忆与智能障碍。

对于无明确疗程规定的辅助治疗药物,按照我院《办法》规定,其使用应不超过7d;确需延长疗程时需有明确指征。如小儿电解质补给注射液在我院主要用于发热或腹泻等儿童以补充热能和体液,该药每100 mL含葡萄糖3.75 g、氯化钠0.225 g,价格较贵,应避免滥用,对于仅发热但无腹泻或电解质紊乱以及饮食正常的儿童,使用疗程不得超过7 d。

3.3 严格控制无指征高剂量用药

对于安全性较高的药物,不可无指征随意加大单次给药剂量。如水溶性维生素,虽然加大用量不易发生危险,但不可一次性大量静脉注射,而应评估患者营养状况,在一般情况下按照说明书推荐剂量给药,且用量过多时会被迅速排出体外,造成浪费。另如单唾液酸四己糖神经节苷脂,其推荐剂量为一般每日20~40 mg,急性期可每日100 mg;只在用于帕金森病时首剂量500~1 000 mg,第2日起每日200 mg。但在我院临床常见在患者病情稳定期时仍给予每日80~120 mg的病例。该药药理作用虽随剂量增加而增强,且安全性较高,但检索文献时未发现近期有高剂量推荐证据,只有几例重症患者用药研究且文献较陈旧,加之价格较贵,故我院严

格控制其高剂量使用,规定应根据患者情况个体化给药。

3.4 特别注意特殊人群的用药安全

应注意肝肾功异常、高龄患者用药安全。例如肾功能异常患者使用奥拉西坦存在用药风险,确需使用时建议使用剂量应低于4 g/次。高龄患者存在肾功能生理性减退现象,用药风险高,不可无指征提高其用药剂量。如苦碟子注射液推荐剂量为每次10~40 mL,但高龄患者日使用量应不超过20 mL。

3.5 严格掌握联合用药指征

应严格控制同类辅助治疗药物的联合使用,使用时必须有严格的用药指征,如免疫增强剂的联用(薄芝糖肽与胸腺肽、胸腺五肽等)。我院临床还常见脑代谢促进药的联用,如单唾液酸四己糖神经节苷脂、胞磷胆碱与脑蛋白水解物等联用。建议对无明显神经功能缺失或记忆障碍患者,尽量减少辅助治疗药物的联用;必须联用时,应记录病程。对于某些含复合成分的药物使用时应特别注意,避免同种、同类药物不必要的叠加使用。如谷红注射液为乙酰谷酰氨与红花提取物的复合制剂,具有活血化瘀及神经营养作用,因此非重症患者使用此制剂时不宜再同时联用其他活血化瘀药物及促智药^[12-13]。

4 结果

经过1年多的持续监控管理,我院辅助治疗药物临床使用趋于合理。至2016年8月,我院93个辅助治疗药物中48个品种使用金额与2015年8月同期相比明显下降(降幅超过15%)。其中降幅前10位的品种中最高降幅达50.00%,平均降幅达26.50%,以心肌营养、神经营养、肠内外营养及活血化瘀类药物降幅最大。辅助治疗药物占全部药物销售金额由管理前(2014年8月—2015年7月)的20.90%(2 036.34/9 744.46万元)降至管理后(2015年8月—2016年7月)的15.99%(1 725.51/10 785.42万元),降低约5%,不但降低了患者的药费支出,同时还促进了临床合理规范用药。销售金额降幅前10位的辅助治疗药物见表1。

表1 我院销售金额降幅前10位的辅助治疗药物

Tab 1 Adjuvant therapy drugs within the top 10 dropping sales amount in our hospital

序号	品种	剂型	药品分类	销售金额,元		金额降幅,%
				2015年8月	2016年8月	
1	银杏达莫	注射液	活血化瘀类	28 697	14 347	50.00
2	黄芪	注射液	补益药	7 573	3 787	50.00
3	注射用丹参	注射用灭菌粉末	活血化瘀类	10 521	5 276	49.85
4	ω-3鱼油脂肪乳	注射液	肠外营养类	4 869	2 806	42.38
5	苦碟子	注射液	活血化瘀类	15 035	8 806	41.43
6	复方三维B	注射用灭菌粉末	神经营养类	23 909	15 952	33.28
7	复方苦参	注射液	解毒凉血药	40 594	28 363	30.13
8	血栓通	注射用灭菌粉末	活血化瘀类	57 001	40 875	28.29
9	中长效脂肪乳	注射液	肠外营养类	8 950	6 431	28.15
10	脑蛋白水解物	注射用灭菌粉末	神经营养类	38 642	28 564	26.08

5 讨论

5.1 辅助治疗药物管理经验总结

国外在辅助药物治疗方面多注重疗效评价,如在PubMed上,以“辅助用药”为MeSH词搜索,多为不同药物的疗效对比,涉及具体管理方面的相关文献报道较少。根据有关数据统计,全球销售额排前10名的药品多为抗肿瘤药物、糖尿病治疗用药、支气管扩张剂吸入剂等^[4];而根据全国合理用药监测网统计报告反馈,我国销售金额排前10位的药品却以活血化瘀中成药注射剂、单唾液酸四己糖神经节苷脂等脑神经营养药居多。

虽然国内外疾病病种分布不尽相同,但我国已有传统的中医治疗体系,故对中药的用药评价及规范化管理工作的重要性也日渐突显。为此,我院开展了上述专项整治活动。经过1年的有效管理,我院辅助治疗药物的临床使用趋于合理。而在整体的管理监控中,医疗行政管理部门与药学部门的密切配合是管理行之有效的保证,临床药师应以说明书为评价标准基础并全面结合循证医学证据来进行用药评价是该项工作持续开展的关键要素。而下一步我院将有针对性地对增量异常的品种进行监控,特别是对个别专科品种在使用中的合理性进行重点分析,以点到面,切实将辅助治疗药物临床使用监管落到实处。信息化支持在辅助治疗药物管理中也发挥着重要作用,目前我院拟进一步更新辅助治疗药物管理平台,建立辅助治疗药物常用药物数据库,以更好地利用信息化技术进行合理用药管理。

5.2 存在的问题及工作计划

目前我院存在的主要问题为中成药注射剂的合理使用仍需科学对待,深入分析,药学部应积极开展中药注射剂不良反应研究工作、制订中药处方点评实施要点,尤其是对活血化瘀类中药注射剂等的使用需进一步规范。另外,疗效评价工作和最佳治疗药物的科学选择需进一步关注。目前同类辅助治疗药物品种繁多,如何科学地对同类药物的疗效及安全性进行比较,并结合药物经济学进行综合评价,是今后工作的重点内容。如评价神经节苷脂类药与脑蛋白水解物在脑出血治疗中的实际价值,应以治疗前后神经功能缺损评分等为评价主要标准,才能真正合理地指导临床选择辅助治疗药物。

参考文献

- [1] U.S. National Library of Medicine. *Adjuvants, pharmaceutical*[EB/OL]. [2016-06-27]. <http://www.ncbi.nlm.gov/mesh/68000277>.
- [2] 王丽,蔡德芳,陈勇,等.辅助用药分类方法探索[J].中国药师,2015,18(12):2156-2159.
- [3] 梅清华,兰树敏,范翠琼,等.辅助治疗药物范围界定探讨[C]//中国药学会第四届临床药学实践案例分享与合理用药学术研讨会论文集.北京:中国药学会,2011.
- [4] 云南省卫生和计划生育委员会.云南省卫生计生委关于进一步加强医疗机构注射用辅助治疗药品使用管理的通知[S]. 2015-09-28.
- [5] 司富强,丁国武,韦当,等.四种循证医学数据库比较分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(5):612-615.
- [6] Atkins D,Briss PA,Eccles M,et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II :pilot study of a new system[J]. *BMC Health Serv Res*,2005,5(1):25.
- [7] 中华医学会创伤学分会神经损伤专业组.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠盐注射液:治疗脑、脊髓损伤患者的专家共识[J].中华创伤杂志,2010,26(1):6-8.
- [8] 汪晓霞,朗宁,刘思颖,等.谷胱甘肽对2型糖尿病周围神经病变患者血清氧化应激指标及感觉神经传导速度的影响[J].中国医师进修杂志,2011,34(13):14-16.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J].中华糖尿病杂志,2014,88(8):26-48.
- [10] 汪涛.疏血通注射液治疗急性非ST段抬高型心肌梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(4):409-410.
- [11] 侯珊珊.疏血通注射液的临床应用进展[J].中国药房,2010,21(44):4217-4219.
- [12] 王琰,陈志斌,袁昆雄,等.谷红注射液与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中华老年医学杂志,2007,26(1):60-62.
- [13] 何晓玮,范晓萍,钟涛,等.谷红注射液治疗急性脑梗死总有效率和安全性的meta分析[J].中华中医药学刊,2014,32(11):2602-2605.
- [14] 田恬.盘点2015年全球畅销药物Top10[J].科技导报,2016(11):14-20.

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-05-03)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅