

# 盐酸氨溴索注射剂超说明书用药的多中心调查研究<sup>△</sup>

曾英彤<sup>1\*</sup>, 林璐<sup>1</sup>, 赖莎<sup>2</sup>, 温预关<sup>3</sup>, 钱文璟<sup>4</sup>, 陈峦峦<sup>5</sup>, 蒋大义<sup>6</sup>, 蔡庆群<sup>7</sup>, 高翔<sup>8</sup>, 郑丹微<sup>9</sup>, 何志超<sup>10</sup>, 杨敏<sup>1#</sup>  
(1.广东省人民医院/广东省医学科学院药学部, 广州 510080; 2.广东药科大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 3.广州市惠爱医院药学部, 广州 510370; 4.深圳市第二人民医院药学部, 广东深圳 518035; 5.广州医科大学附属第三医院药学部, 广州 510150; 6.深圳市人民医院药学部, 广东深圳 518020; 7.广州中医药大学第一附属医院药学部, 广州 510405; 8.中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 9.中山大学附属第三医院药剂科, 广州 510630; 10.中山大学附属孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510235)

中图分类号 R974;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4060-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.08

**摘要** 目的:了解盐酸氨溴索注射剂超说明书用药总体情况,为进一步循证评价临床超说明书用药的合理性和规范化管理提供参考。方法:纳入广东省10家医院2014年4月—2015年3月使用盐酸氨溴索注射剂的住院患者的用药医嘱,以药品说明书为标准,统计各类科室用药情况,分析超途径与超剂量用药的发生率,计算各类科室处方日剂量(PDD)和药物利用指数(DUI),评估超剂量用药程度。结果:共纳入使用盐酸氨溴索注射剂的患者761 821人·天,各类科室均存在超说明书用药现象,超说明书用药发生率为62.10%。其中,超途径用药的发生率为40.51%,主要为雾化吸入给药,发生率最高的科室为妇产科(92.70%);超剂量用药的发生率为36.30%,发生率最高的科室为心胸外科(85.36%)。PDD超出说明书规定的有心胸外科、重症监护病房、外科、心血管内科、急诊科、内科和儿科。结论:盐酸氨溴索注射剂超说明书用药现象普遍,有效性、安全性和必要性仍存在争议,需要设计多中心随机对照前瞻试验进行论证。

**关键词** 氨溴索;超说明书用药;多中心;调查研究

## Multi-center Survey on Off-label Drug Use of Ambroxol Hydrochloride Injection

ZENG Yingtong<sup>1</sup>, LIN Lu<sup>1</sup>, LAI Sha<sup>2</sup>, WEN Yuguan<sup>3</sup>, QIAN Wenjing<sup>4</sup>, CHEN Luanluan<sup>5</sup>, JIANG Dayi<sup>6</sup>, CAI Qingqun<sup>7</sup>, GAO Xiang<sup>8</sup>, ZHENG Danwei<sup>9</sup>, HE Zhichao<sup>10</sup>, YANG Min<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 3. Dept. of Pharmacy, Guangzhou Hui'ai Hospital, Guangzhou 510370, China; 4. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035, China; 5. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China; 6. Dept. of Pharmacy, Shenzhen People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518020, China; 7. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 8. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 9. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 10. Dept. of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510235, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate off-label drug use of Ambroxol hydrochloride injection, and to provide reference for further evidence-based evaluation on rationality and standardized management of off-label drug use. METHODS: All medical orders for inpatients receiving Ambroxol hydrochloride injection were selected from 10 hospitals of Guangdong province during Apr. 2014 to Mar. 2015. Situation of drug use in different categories of departments was summarized, the incidence of off-label administration route and off-label dosage were analyzed; according to drug package inserts, prescription daily dose (PDD) and drug utilization index (DUI) were calculated for each category of department, and the degree of off-label dosage was evaluated. RESULTS: A total of 761 821 person·day who used Ambroxol hydrochloride injection was included. Off-label drug use occurred in each category of departments, and the incidence of off-label drug use was 62.10%. The incidence of off-label administration route was 40.51%, mainly atomization inhalation; the incidence of it was the highest in gynecology and obstetrics department (92.70%). The incidence of off-label dosage was 36.30%, and the incidence of it was the highest in cardiothoracic surgery department (85.36%). Departments whose PDDs were higher than the

<sup>△</sup> 基金项目:广州市科技计划项目(No.201509010012)

\* 主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:020-83827812。E-mail:etonzeng@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:020-83827812。E-mail:mnmyang@aliyun.com

drug package inserts were cardiothoracic surgery department, ICU, surgical department, cardiovascular medicine department, emergency department, department of internal medicine and pediatrics department. CONCLUSIONS: Off-label drug use of Ambroxol hydrochloride injection is common, and the effectiveness, safety and necessity remain controversial, which need to be proved by multi-center randomized controlled prospective trial.

**KEYWORDS** Ambroxol; Off-label drug use; Multi-center; Survey

超说明书用药,即药品未注册用法,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<sup>[1-2]</sup>。由于临床药物治疗研究的快速发展和药品说明书内容的相对滞后,超说明书用药普遍存在。然而,美国近年一项大样本调查研究却显示,在21%的门诊超说明书处方中,有73%是缺乏循证医学证据的<sup>[3]</sup>。据统计,目前全球仅7个国家对超说明书用药有相关立法,而我国迄今尚未针对超说明书用药问题出台相应法律法规<sup>[4]</sup>。2010年3月,广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识》<sup>[2]</sup>,虽不具备法律效力,却是我国探索超说明书用药规范迈出的一大步。

氨溴索是溴己新在人体内的活性代谢物,因其能促进痰液中的黏多糖蛋白纤维断裂,促进黏痰溶解排出,临床上常用其盐酸盐作为黏痰溶解剂,可用于伴有痰液分泌不正常或排痰功能不良的肺部疾病、婴儿呼吸窘迫综合征(IRDS)的治疗以及手术后肺部并发症的预防。近年来研究发现,氨溴索还有抗氧化、抗炎和黏膜保护等药理作用<sup>[5]</sup>,不同的给药剂量和途径下其临床作用也有所差异<sup>[6-7]</sup>。随着氨溴索的新药理作用机制不断被证实,其超说明书用药的现象也普遍存在。本研究回顾性调查分析了广东省10家医院住院患者盐酸氨溴索注射剂超说明书用药情况,旨在为循证评价临床超说明书用药的合理性和规范化管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 调查对象

本调查研究纳入广东省人民医院、广东药科大学附属第一医院、广州市惠爱医院、深圳市第二人民医院、广州医科大学附属第三医院、深圳市人民医院、广州中医药大学第一附属医院、中山大学附属第一医院、中山大学附属第三医院和中山大学附属孙逸仙纪念医院共10家医院2014年4月1日—2015年3月31日使用盐酸氨溴索注射剂的住院患者的用药医嘱。排除标准:(1)年龄<1岁的患者;(2)资料不完整者。

### 1.2 超说明书用药判断标准

氨溴索注射剂不同厂家的最新版说明书在适应证、用法用量、给药途径和适用人群上大致相同。根据盐酸氨溴索注射剂的特点和临床应用情况,主要从给药途径和用药剂量两个方面来评价其超说明书用药情况。

超途径用药指药品的给药途径超出说明书规定的范围<sup>[8]</sup>。按药品说明书规定,盐酸氨溴索注射剂仅适用于静脉给药,其他给药途径均为超途径用药。

超剂量用药指药品在说明书规定的用药途径下,用

药剂量超出说明书规定的范围<sup>[8]</sup>。按药品说明书规定,成人及≥12岁儿童盐酸氨溴索注射剂最大日剂量为90 mg,6~11岁儿童为45 mg,2~5岁儿童为22.5 mg,<2岁儿童为15 mg,凡超过说明书规定最大日剂量的用法均为超剂量用药。另外,药品说明书还规定新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)的日剂量根据患儿的体质量计算(30 mg/kg)。考虑回顾性研究难以获得患儿体质量,故本研究排除年龄<1岁(即可能因NRDS使用盐酸氨溴索注射剂)的患儿病例。

### 1.3 数据采集

由各医院收集以下数据:患者病历号、姓名、性别、年龄、科室、医嘱日期、用药天数、药品名称、规格、单次剂量、给药频次、日剂量、给药途径、出院主要诊断。数据采用Excel 2010软件录入。

### 1.4 方法

统计各医院、各科室的用药情况,分析不同医院和科室盐酸氨溴索注射剂超途径用药与超剂量用药的发生率,计算处方日剂量(Prescribed daily dose, PDD)和药物利用指数(Drug utilization index, DUI),评估超剂量用药程度。

限定日剂量(Defined daily dose, DDD),是用于主要治疗目的的成人每日平均维持剂量。DDD不是实际给药剂量,而仅是一个衡量用药量的技术测量单位,DDD值一般由世界卫生组织(World Health Organization, WHO)规定,或参考说明书的规定剂量。PDD是从有代表性处方样本中得出的日平均处方剂量,可用作论证DDD合理性的另一种衡量单位, $PDD = \text{药物总消耗量} / (\text{用药总人数} \cdot \text{总天数})$ 。DUI可用于评价用药剂量的合理性, $DUI = \text{药品总限定日剂量数} / (\text{用药总人数} \cdot \text{总天数}) = PDD / DDD$ 。DUI<1说明患者用药PDD<DDD,即实际用药剂量未超过规定剂量;DUI>1说明患者用药PDD>DDD,数值越大说明超出规定剂量的程度越严重<sup>[8]</sup>。由于DDD和DUI规定用于成人用药的分析,韩璐等<sup>[9]</sup>提出了儿童限定日剂量(Children defined daily dose, cDDD)和儿童药物利用指数(Children drug utilization index, cDUI),原理同成人DDD和DUI,在儿童用药的分析中具有可行性。

因WHO的ACT/DDD目录中暂未收录盐酸氨溴索注射剂的DDD,故本研究采用说明书中规定的不同年龄段患者的最大日剂量替代DDD,并对PDD和DUI进行分层描述。

## 2 结果

## 2.1 盐酸氨溴索注射剂使用情况

本研究共纳入10家医院使用盐酸氨溴索注射剂的患者761 821人·天,超说明书用药发生率为62.10%。其中,超途径用药的有308 594人·天,占40.51%;超剂量用药的有164 504人·天,占21.59%;说明书规定范围内用法用量的有288 723人·天,占37.90%。

## 2.2 各类科室盐酸氨溴索注射剂超途径用药发生情况

由于各医院科室设置差异大,为方便多中心数据的统计,根据氨溴索的临床应用特点,将同类科室合并成12类:重症监护室(ICU)、儿科、妇产科、呼吸科、急诊科、内科、外科、五官科、心血管内科、心胸外科、肿瘤科、综合科。各类科室均存在超说明书用药现象。

调查结果显示,盐酸氨溴索注射剂超途径用药发生率达40.51%,雾化吸入为主要的超说明书给药途径,占96.96%;其他超说明书给药途径还包括导管内注入(1.52%)、气管滴入(1.35%)、微量泵泵入气管(0.07%)、呼吸机用(0.06%)和湿化用(0.01%)等。12类科室中,超途径用药发生率>50%的科室有3类,分别为妇产科(92.70%)、五官科(62.82%)和外科(50.25%),详见表1。

表1 各类科室盐酸氨溴索注射剂超途径用药发生情况  
Tab 1 The incidence of off-label administration route of Ambroxol hydrochloride injection in each category of department

科室	总用药数,人·天	超途径用药数,人·天	超途径用药发生率, %
妇产科	15 392	14 269	92.70
五官科	23 029	14 466	62.82
外科	231 374	116 260	50.25
综合科	77 614	37 349	48.12
心胸外科	91 763	38 352	41.79
肿瘤科	24 035	9 665	40.21
内科	110 374	39 245	35.56
急诊科	14 418	4 704	32.63
心血管内科	38 805	11 007	28.36
ICU	43 987	11 559	26.28
呼吸科	75 239	10 480	13.93
儿科	15 791	1 238	7.84
合计	761 821	308 594	40.51

## 2.3 各类科室盐酸氨溴索注射剂超剂量用药发生情况

调查结果显示,在说明书规定的用药途径下,多中心盐酸氨溴索注射剂超剂量用药发生率为36.30%,最高用药剂量达2 010 mg/d。各类科室均存在超剂量用药现象。12类科室中,超说明书剂量用药发生率最高的科室为心胸外科(85.36%);发生率40%~50%的科室有3类,分别为ICU(47.88%)、外科(42.74%)和急诊科(40.45%),详见表2。

## 2.4 各类科室盐酸氨溴索注射剂超剂量用药程度

调查结果显示,各年龄段患者均有超剂量用药现象,且在低龄儿童中超剂量用药程度更大。盐酸氨溴索注射剂的平均PDD超出DDD的科室有心胸外科、ICU、外科、心血管内科和急诊科等。由于说明书规定各年龄段用量不同,以下分年龄段统计超剂量用药程

度,详见表3。

表2 各类科室盐酸氨溴索注射剂超剂量用药发生情况  
Tab 2 The incidence of off-label dosage of Ambroxol hydrochloride injection in each category of department

科室	总用药数,人·天	超剂量用药数,人·天	超剂量用药发生率, %
心胸外科	53 411	45 592	85.36
ICU	32 428	15 525	47.88
外科	115 114	49 198	42.74
急诊科	11 315	4 577	40.45
五官科	8 563	2 493	29.11
综合科	40 265	9 538	23.69
内科	71 129	16 256	22.85
心血管内科	27 798	5 513	19.83
呼吸科	63 158	11 787	18.66
儿科	14 553	2 261	15.54
妇产科	1 123	168	14.96
肿瘤科	14 370	1 596	11.11
合计	453 227	164 504	36.30

表3 各类科室盐酸氨溴索注射剂的PDD和DUI  
Tab 3 PDD and DUI of Ambroxol hydrochloride injection in each category of department

科室	年龄,岁	DDD,mg	PDD,mg	DUI
心胸外科	≥12	90	273.93	3.04
	6~11	45	79.19	1.76
	2~5	22.5	76.86	3.42
ICU	1	15	67.22	4.48
	≥12	90	172.31	1.91
	6~11	45	99.41	2.21
外科	2~5	22.5	72.96	3.24
	1	15	56.79	3.79
	≥12	90	122.48	1.36
心血管内科	6~11	45	74.81	1.66
	2~5	22.5	26.33	1.17
	1	15	18.69	1.25
急诊科	≥12	90	121.42	1.35
	6~11	45	74.74	1.66
	2~5	22.5	32.78	1.46
综合科	1	15	28.27	1.88
	≥12	90	107.32	1.19
	6~11	45	89.48	0.99
内科	2~5	22.5	6.00	0.27
	1	15	28.27	1.88
	≥12	90	86.12	0.96
呼吸科	6~11	45	66.87	1.49
	2~5	22.5	21.56	0.96
	≥12	90	81.42	0.90
五官科	≥12	90	78.87	0.88
	6~11	45	28.93	0.64
	2~5	22.5	19.13	0.85
肿瘤科	1	15	13.83	0.92
	≥12	90	61.23	0.68
	2~5	22.5	23.00	1.02
妇产科	1	15	15.00	1.00
	≥12	90	60.66	0.67
	6~11	45	30.81	0.34
儿科	2~5	22.5	19.50	0.87
	1	15	16.29	1.09
	≥12	90	124.92	1.39
合计	6~11	45	52.26	1.16
	2~5	22.5	32.73	1.45
	1	15	28.83	1.92

由表3可见, ≥12岁的患者中,心胸外科患者的PDD最高,是说明书规定的3倍多, DUI为3.04;其次为ICU(1.91)、外科(1.36)、心血管内科(1.35)和急诊科(1.19)。6~11岁的患儿中, ICU患儿的PDD最高,是说明书规定的2倍多, DUI为2.21;其次为心胸外科(1.76)、外科(1.66)、心血管内科(1.66)和内科(1.49)。2~5岁的患儿中, DUI>3的科室为心胸外科(3.42)和ICU(3.24), DUI>1的科室有心血管内科(1.46)、外科(1.17)和肿瘤科(1.02)。1岁患儿中, DUI>4的科室为心胸外科(4.48), DUI>3的科室为ICU(3.79), DUI>1的科室有外科(1.25)、心血管内科(1.88)和儿科(1.09)。

本次调研结果显示,盐酸氨溴索注射剂的超剂量用药主要发生在心胸外科,发生率及超剂量程度均显著高出总体平均水平。

### 3 讨论

#### 3.1 盐酸氨溴索注射剂超途径用药普遍存在的原因

本研究中盐酸氨溴索注射剂超说明书用药总发生率达62.10%,超途径用药发生率为40.51%(其中雾化吸入占超途径用药的96.96%),在各类科室中均普遍存在,发生率排在前3位的是妇产科、五官科和外科。超途径用药发生率最高的科室为妇产科,发生率达92.70%,主要用于妊娠期妇女的呼吸系统疾病,可能考虑到局部用药可以直接作用于靶部位,可减少总用药量和血药浓度,从而减少对胎儿的影响。五官科超途径用药的发生率为62.82%,仅次于妇产科,可能与收治患者的疾病负担有关,鼻咽部、咽鼓管等也有类似肺泡表面活性物质,雾化吸入氨溴索可以使药物在这些靶部位聚集,增加表面活性物质的分泌,降低黏性分泌物的黏滞性,阻止这些部位黏液团块的形成,促进黏液排出<sup>[10-11]</sup>。外科超途径用药的发生率为50.25%,排在第3位,但雾化吸入人·天数最多,主要用于上腹部、胸部、咽喉部、食道和甲状腺等手术肺部并发症的防治。超途径用药发生率最低的科室为儿科,仅为7.84%,可能是由于患儿的治疗配合度较低,使用雾化吸入的依从性反而不如静脉注射,直接静脉给药更适合低龄儿童的治疗。

目前,德国已有吸入用盐酸氨溴索溶液剂型用于临床,而我国尚未上市。雾化吸入后盐酸氨溴索会在肺部聚集,并直接作用于气道表面的靶组织而发挥作用,且可从气道黏膜和肺部直接吸收,迅速发挥药理作用;而且雾化吸入能避免肝脏首关效应,给予较小的剂量就可以与静脉注射途径达到相似的临床疗效<sup>[12-17]</sup>。国内临床研究发现,盐酸氨溴索注射剂用于雾化吸入可以缩短肺部疾病临床症状的消失时间及患者的住院时间,降低不良反应的发生率,患者易于接受,且配合度提高,对治疗有积极的影响<sup>[7,18-19]</sup>。对比国内盐酸氨溴索注射剂和德国吸入用盐酸氨溴索溶液的说明书发现,两者成分非常相似,差别仅为后者含苯扎氯铵而前者没有、前者使用注射用水作为溶剂而后者使用纯净水,其余成分

包括盐酸氨溴索、一水柠檬酸、二水磷酸氢二钠和氯化钠等均相同。

虽然在吸入用盐酸氨溴索剂型缺位的情况下,临床上普遍将盐酸氨溴索注射剂用于雾化吸入,但说明书并不支持,且仍存在给药剂量和安全性问题。虽然临床观察到氨溴索的安全性较高,但仍有盐酸氨溴索注射剂雾化吸入给药致相关不良反应的报道,如呼吸困难<sup>[20]</sup>、皮疹<sup>[21]</sup>、口咽部及胃肠道不适<sup>[22]</sup>等。楼洪刚等<sup>[23]</sup>纳入国内13个研究进行了氨溴索雾化吸入治疗肺炎的系统评价,分析结果显示与对照组比较,氨溴索雾化吸入在提高临床总有效率、改善症状体征以及缩短住院时间方面均显示出一定的优势,但纳入的临床研究质量普遍较低,且缺乏安全性研究资料,因此对盐酸氨溴索注射剂雾化吸入的有效性和安全性尚不能得出肯定结论。李立荣<sup>[24]</sup>的研究发现,雾化吸入15 mg和30 mg氨溴索对慢性支气管炎患者均有良好的治疗效果,大剂量氨溴索的疗效优于小剂量;而刘建芳<sup>[25]</sup>的研究得出不同结论:雾化吸入15 mg和30 mg氨溴索治疗后总有效率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。氨溴索雾化吸入的给药剂量、雾化浓度和疗程并不统一,因此它们之间是否存在交互作用仍需进一步研究。

#### 3.2 盐酸氨溴索注射剂超剂量用药特点

本研究表明,盐酸氨溴索注射剂的超剂量用药主要发生在心胸外科围术期,发生率及程度显著高于总体平均水平;其次为ICU和外科,用药目的也以心胸、上腹部(食管手术围术期防治肺部并发症)为主。

近年来研究发现,大剂量氨溴索在预防肺部并发症时效果更佳<sup>[6,26-27]</sup>。盐酸氨溴索注射剂1 g/d在胸部手术围术期可发挥肺保护作用,且患者的耐受性良好<sup>[28]</sup>。《胸外科围术期肺部并发症防治专家共识》(2009年版)中指出,作为呼吸道清洁药物,一般情况下氨溴索术前使用剂量为90 mg/d,对存在高危因素的患者推荐剂量为1 g/d<sup>[29]</sup>。陈渊等<sup>[30]</sup>和苏娜等<sup>[31]</sup>的系统评价显示,与安慰剂或空白对照组相比,盐酸氨溴索注射剂能降低术后肺部并发症的发生率,改善术后呼吸系统症状,但纳入文献质量不高,也未对氨溴索不同给药剂量和给药途径进行亚组分析。万思慧等<sup>[32]</sup>对氨溴索防治术后肺部并发症的疗效及安全性进行的系统评价结果显示,围术期应用氨溴索的疗效及安全性较好,术后肺部并发症的发生率显著降低,还能缩短术后抗菌药物使用时间和患者住院时间,但氨溴索高剂量组(>900 mg/d)的肺部并发症发生率并不低于中、低剂量组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,围术期使用大剂量氨溴索的必要性仍有待商榷,需要设计良好的多中心随机对照前瞻性试验进行论证;氨溴索药品说明书也尚未明确大剂量应用的适应证,需在取得患者知情同意的情况下谨慎使用。

#### 3.3 盐酸氨溴索注射剂超剂量用药程度

超说明书用药发生率反映了各类科室超说明书用药的普遍性,PDD和DUI反映了超剂量用药的程度。本

研究超剂量用药发生率与DUI基本平行,在 $\geq 12$ 岁的患者中,超剂量发生率最高的是心胸外科(85.36%),其DUI也最高(3.04),平均实际处方日剂量约300 mg/d,最高用药日剂量达2 010 mg/d;其他年龄段也多以心胸外科和ICU的超剂量发生率和DUI较高。因此,对盐酸氨溴索注射剂的超剂量用药的进一步分析可集中在心胸外科和ICU、针对心胸手术患者的围术期用药开展。

### 3.4 本研究的局限性

本研究为多中心回顾性调查,以2014年4月—2015年3月广东省10家医院使用盐酸氨溴索注射剂的住院患者为调查对象,结果仅反映该地区盐酸氨溴索注射剂超说明书用药情况,不能代表其他地区。研究的超说明书用药类型仅包含超途径和超剂量两类当前最突出的用药现象,其他超说明书现象尚需进一步多角度临床观察。此外,本研究结论尚需不同地区、不同级别医疗机构的调查数据进行补充。

## 4 结语

盐酸氨溴索注射剂在多中心调查研究的10家医院中超途径用药和超剂量用药现象普遍。超途径用药以雾化吸入给药为主,各类科室均有分布,但其有效性和安全性仍有待更多的循证证据验证。超剂量用药主要集中在心胸外科,用于围术期肺部并发症的防治,但大剂量使用的必要性仍存在争议,需要设计多中心随机对照前瞻性试验进行论证。

## 参考文献

[1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2006-2008.

[2] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. *今日药学*, 2010, 20(4): 1-3.

[3] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1021-1026.

[4] 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): 426-435.

[5] 梁笛, 王桂芳. 化痰药物氨溴索的非化痰作用研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38(6): 553-555.

[6] 董硕. 不同剂量盐酸氨溴索对开胸手术围术期肺保护作用的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.

[7] 雷光萍, 陈汝婷. 盐酸氨溴索不同给药途径对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(24): 40-41.

[8] 周婧, 陈文颖, 劳海燕, 等. 广东省人民医院2012年住院患者盐酸氨溴索注射剂超说明书用药情况调查[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(9): 1030-1037.

[9] 韩璐, 曾力楠, 郭远超, 等. 329例汶川地震妇女儿童伤病员药物利用分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(3): 265-272.

[10] 申琪, 丁玲, 严道南. 分泌性中耳炎咽鼓管表面活性物质研究进展[J]. *光明中医*, 2011, 26(9): 1947-1948.

[11] van Heerbeek N, Ingels KJ, Rijkers GT, et al. Therapeutic improvement of Eustachian tube function: a review[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002, 27(1): 50-56.

[12] Zhang SJ, Jiang JX, Ren QQ, et al. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 775(1): 138-148.

[13] Ren YC, Wang L, He HB, et al. Pulmonary selectivity and local pharmacokinetics of ambroxol hydrochloride dry powder inhalation in rat[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(5): 1797-1803.

[14] Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, et al. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(4): 453-463.

[15] Sablotzki A, Starzmann W, Scheubel R, et al. Selective pulmonary vasodilation with inhaled aerosolized milrinone in heart transplant candidates[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(10): 1076-1082.

[16] Howarth PH. Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy? [J]. *J Aerosol Med*, 2001, 14(Suppl 1): S27-S34.

[17] Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus[J]. *J Cyst Fibros*, 2009, 8(5): 295-315.

[18] 杨伟钦, 许德超, 白丽燕. 氨溴索不同给药途径佐治婴幼儿肺炎的疗效比较[J]. *儿科药学杂志*, 2005, 11(1): 31-32.

[19] 卢海崧, 张伟华, 刘亚民. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床分析[J]. *中外医疗*, 2009, 28(22): 1-2.

[20] 王明丽, 谢陶吟, 许建平. 注射用氨溴索雾化吸入致呼吸困难1例分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(40): 3791-3792.

[21] 邢丽娟. 雾化吸入盐酸氨溴索过敏1例报告[J]. *山东医药*, 2010, 50(18): 16.

[22] 时海洋. 雾化吸入氨溴索在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用与安全性评价[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[23] 楼洪刚, 刘芳, 翟所迪. 氨溴索雾化吸入治疗肺炎的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(6): 421-429.

[24] 李立荣. 氨溴索不同剂量雾化吸入治疗慢性支气管炎的临床疗效分析[J]. *医学信息*, 2013, 26(6): 702.

[25] 刘建芳. 氨溴索不同剂量雾化吸入治疗慢性支气管炎临床疗效分析[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(23): 40-41.

[26] 曹金钟, 王静, 姚丽花, 等. 大剂量氨溴索对肺保护作用的国内研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2014(11): 2060-2063.

[27] Ma YT, Tian YP, Shi HW, et al. Effects of high dose ambroxol on lung injury induced by paraquat in rats[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2007, 25

# 某“三甲”医院2015—2016年超说明书用药调查分析

张翠翠\*, 张 镭, 陆 进\*(中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4065-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.09

**摘要** 目的:控制超说明书用药风险,为合理用药提供参考。方法:采用分层等比例抽样法抽取某“三甲”医院2015年6月—2016年6月门诊处方,根据国家食品药品监督管理总局发布的最新版药品说明书,筛查出全部超说明书用药处方并进行统计。依据Micromedex工具及相关文献报道、指南,分析超说明书用药的类型、疾病诊断、证据来源及级别,以及相关的严重的药品不良反应(ADR)。结果:在抽取的3 025张门诊处方中,11.2%(339张)的处方涉及超说明书用药,包括超适应证(88.7%)、超给药剂量(6.0%)、超给药途径(3.2%)和超适应人群(2.1%);涉及疾病诊断以胃食管反流病为主(16.0%)。证据主要来源于美国FDA批准的说明书(1.5%)、国际国内指南(83.8%)、专家共识(12.4%)和其他(文献报道等)(2.4%)。13项超说明书用药用法已被Micromedex收录,推荐等级、证据强度各有不同。8种超说明书用药药品有致严重的ADR的报道。结论:该院门诊超说明书用药均有循证医学证据支持,但证据质量有差异。在实践中,医师、药师还应充分权衡超说明书用药利弊。

**关键词** 超说明书用药;药品不良反应;风险

## Investigation and Analysis of Off-label Drug Use in a Third Grade Class A Hospital during 2015-2016

ZHANG Cuicui, ZHANG Lei, LU Jin (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To control the risk of off-label drug use, and to provide reference for rational drug use. METHODS: Outpatient prescriptions were selected by stratified equal proportion sampling method from a third grade class A hospital during Jun. 2015-Jun. 2016. According to the latest edition of drug instruction issued by CFDA, the off-label prescriptions were screened and analyzed statistically. According to Micromedex tools and literatures report, guidelines, off-label drug use and related severe ADR were analyzed. RESULTS: Of 3 025 outpatient prescriptions, 11.2% of prescriptions (339 pieces) were considered as off-label prescriptions, including without indication (88.7%), over dose (6.0%), beyond route of administration (3.2%) and beyond adapt-to-the-crowd (2.1%). Gastroesophageal reflux was the main diagnosis (16.0%). 1.5% of off-label drug use were supported by FDA-approved labels, 83.8% of them were supported by international and national guidelines, 12.4% of them were supported by expert consensus, and 2.4% of them were supported by other literature report. Thirteen items of off-label drug use had been included in Micromedex, recommendation grade and evidence intensity of which varied. Eight drugs of off-label drug use were reported to result in serious ADR. CONCLUSIONS: All off-label drug use in outpatient department of this hospital is supported by evidence-based medical evidence. But the quality of evidence varies. In the practice, physicians and pharmacists should balance the benefit and risk of off-labeled drug use carefully.

**KEYWORDS** Off-label drug use; ADR; Risk

1992年,美国医院药师协会明确了超说明书用药的含义:药品使用的适应证、给药方法或剂量在美国FDA

批准的药品说明书之外的用法,包括临床诊断、用法用量、适应人群、配伍禁忌、注意事项等与说明书不符的现

- (9):523-526.
- [28] Refai M, Brunelli AF, Xiumé F, *et al.* Short-term perioperative treatment with ambroxol reduces pulmonary complications and hospital costs after pulmonary lobectomy: a randomized trial[J]. *Euro J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(3):469-473.
- [29] 中国医师协会胸外科医师分会,“胸外科围手术期肺部并发症”研讨会.胸外科围术期肺部并发症防治专家共

- 识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2009, 25(4):217-218.
- [30] 陈渊,马彬,杨克虎,等.围术期使用盐酸氨溴索对肺保护作用的评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(5):558-564.
- [31] 苏娜,吴斌,卢静,等.使用氨溴索对于术后肺保护效果的评价[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(14):1154-1157.
- [32] 万思慧,张文静,陈礼治,等.氨溴索防治术后肺部并发症的疗效及安全性的直接和间接比较[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(3):161-168.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-84205246。E-mail:157263217@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药物利用研究与评价。电话:010-84205559。E-mail:Lujin07091@sina.com

(收稿日期:2017-04-03 修回日期:2017-06-17)

(编辑:晏 妮)