

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)

象^[1]。超说明书用药在诊疗过程中普遍存在,在儿科住院患者中可高达50%,是引发药物不良事件的高风险因素,应引起医务人员的关注^[2]。本研究就某“三甲”医院门诊超说明书用药情况进行调查分析,旨在控制超说明书用药风险,为合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 调查对象

选取某综合性“三甲”医院2015年6月—2016年6月的门诊处方。排除标准:(1)诊断书写不规范的处方,如“出血待查”“开药”等用语;(2)诊断用药处方,如盐酸利多卡因胶浆、碘普罗胺注射液等。

1.2 抽样方法

本研究采取分层等比例抽样法^[3]计算抽样数量。以公式 $n = Z_{\alpha/2}^2(1-P)/(\epsilon^2P)$ 计算样本量(n 为样本量, P 为总体概率猜测值, $Z_{\alpha/2}$ 为标准正态分布的临界值)。 ϵ 定为20%,当 $\alpha=0.05$ 时, $Z_{\alpha/2}=1.96 \approx 2$,故公式可以表示为: $n = 2^2(1-P)/(0.2^2P)$ 。 $P = (N_1 \times P_1 + N_2 \times P_2 + \dots + N_x \times P_x)/N = 3.2\%$ [N_i 为各层总数(各科室2015年6月—2016年6月处方数); P_i 为各层概率(各科室2015年1—5月超说明书用药率)]时, $n = 2^2(1-P)/(0.2^2P) = 3\ 025$,即所有科室共需要抽取处方3 025张,根据各科室处方构成比计算各科室需抽样处方数。

1.3 超说明书用药判断标准与方法

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,从适应证、给药剂量、适应人群和给药途径等4个方面对每张处方中的每条用药记录进行逐项评价,若与药品说明书不相符则认定其为超说明书用药。记录超说明书用药的类型,并通过Excel 2010软件对药品名称、说明书用法、临床实际用法等进行记录和整理。通过Micromedex数据库的Thomson分级系统查询该院门诊处方所涉及的超说明书用药收录情况,评价其循证医学证据。通过检索中国知网、万方2个中文数据库及PubMed外文数据库,以涉及的具体药品通用名为检索词,文献发表时间截至2015年12月31日,收集具体药品超说明书用药的相关文献,并参考各类疾病发布的最新指南,搜集超说明书用药的有关证据。

2 结果与分析

2.1 超说明书用药类型与疾病诊断

在所抽取的3 025张门诊处方中,有339张处方涉及超说明书用药,占11.2%。超说明书用药类型主要集中在超适应证(88.7%),其次为超给药剂量(6.0%)、超给药途径(3.2%)、超适应人群(2.1%)。超说明书用药疾病诊断前5位分别是:胃食管反流病(GERD)(16.0%),脱发、斑秃(9.4%),耳鸣、突发性耳聋(9.2%),早泄、性功能障碍(9.1%),类风湿性关节炎(8.9%)。上述超说明书用药疾病诊断前5位占全部的疾病种类的52.6%。

2.2 超说明书用药证据类型

339张超说明书用药处方均有循证医学证据支持,证据类型包括美国FDA批准的说明书占1.5%,国际国

内指南占83.8%[含国际指南用法(占11.2%) and 国内指南用法(占72.6%)],专家共识占12.4%,其他依据(文献报道等)占2.4%。超说明书用药证据类型见表1(如同时符合多种证据类型,以较高级别为准计入)。

表1 超说明书用药证据类型

证据类型	药品名称	超说明书用药	处方数	构成比, %
美国FDA批准的说明书	唑来膦酸注射液	用于男性	5	1.5
	盐酸多塞平片	过敏性皮炎瘙痒		
	甲氨蝶呤片	类风湿性关节炎		
	磷酸西格列汀片	2型糖尿病的治疗联合用药		
	醋酸地塞米松片	缓解化疗药物所致呕吐		
	缙沙坦胶囊	心力衰竭		
国际指南用法	前列地尔注射液	20 μg,每日1次		
	布地奈德福莫特罗粉吸入剂	慢性阻塞性肺疾病		
	盐酸帕罗西汀片、盐酸舍曲林片	早泄	38	11.2
	前列地尔注射液	勃起功能障碍		
	柳氮磺吡啶肠溶片	脂溢性脱发、斑秃		
	盐酸多塞平片	荨麻疹	246	72.6
国内指南用法	他克莫司软膏	银屑病		
	吡美莫司乳膏	脂溢性皮炎		
	甲氨蝶呤片	皮炎		
	硫酸羟氯喹片	类风湿性关节炎		
	柳氮磺吡啶肠溶片	类风湿性关节炎		
	沙利度胺片	红斑狼疮		
专家共识	法莫替丁片	荨麻疹		
	缙沙坦胶囊	心力衰竭,每日给药2次		
	泮托拉唑肠溶胶囊	每日给药2次		
	螺内酯片	脂溢性脱发、斑秃		
	炔雌醇环孕酮片	雄激素源性脱发又要求避孕的妇女	42	12.4
	左卡尼汀口服溶液	男性不育		
其他依据(文献报道等)	氯化钾注射液	口服		
	硫酸庆大霉素注射液	灌肠治疗结肠炎	8	2.4
	盐酸消旋山莨菪碱注射液	脂溢性脱发、斑秃		
	琥珀酸亚铁片	脂溢性脱发、斑秃		
	氟尿嘧啶注射液	病理性瘢痕疙瘩		
	白芍总苷胶囊	脂溢性脱发、斑秃		
	维生素E烟酰胺胶囊	糖尿病视神经病变		
	蚓激酶肠溶胶囊	玻璃体混浊		
	来曲唑片	不孕症诱导排卵		
	枸橼酸他莫昔芬片	男性不育、少精		
	氟尿嘧啶注射液	外用治疗尖锐湿疣		
	盐酸小檗碱片	外用治疗小儿湿疹		
制霉菌素片	外用治疗小儿鹅口疮			
硫酸庆大霉素注射液	冲洗封闭治疗痤疮			

2.3 超说明书用药的Micromedex推荐等级和证据强度

有13项超说明书用药已被Micromedex收录,其有效性、推荐等级和证据强度各有不同,详见表2。

2.4 超说明书用药相关的严重的ADR

通过计算机检索中国知网、万方数据库,发现该院有8种超说明书用药药品有文献报道存在严重的ADR,详见表3。

3 讨论

3.1 该院超说明书用药情况分析

表2 超说明书用药的有效性、推荐等级和证据强度

Tab 2 Efficacies, recommendation grade, evidence intensity of off-label drug use

药品名称	临床实际应用	有效性	推荐等级	证据强度
盐酸多塞平片	荨麻疹	IIa	IIb	B
法莫替丁片	荨麻疹	IIa	IIb	B
甲氨蝶呤片	皮炎	IIa	IIb	B
沙利度胺片	红斑狼疮	IIa	IIb	B
他克莫司软膏	银屑病	IIa	IIb	B
吡美莫司乳膏	脂溢性皮炎	IIa	IIb	B
缙沙坦胶囊	心力衰竭 40 mg, bid; 80~160 mg, bid	I	IIa	B
磷酸西格列汀	2型糖尿病的治疗联合用药	IIa	IIb	A
醋酸地塞米松片	缓解化疗药物所致呕吐	IIa	IIa	B
布地奈德福莫特罗粉吸入剂	慢性阻塞性肺疾病	IIa	IIb	B
唑来膦酸注射液	男性	IIa	IIb	B
左卡尼汀口服溶液	男性不育	IIa	IIb	B
枸橼酸他莫昔芬片	男性少精、不育	IIa	IIb	B

表3 超说明书用药相关的严重的ADR

Tab 3 Serious ADR induced by off-label drug use

药品名称	超说明书用药	严重的ADR
快雌醇环丙孕酮片	雌激素源性脱发又要求避孕的妇女	深静脉血栓、肺栓塞
沙利度胺片	红斑狼疮	过敏性休克、冠状动脉痉挛、深静脉血栓、肺栓塞
法莫替丁片	荨麻疹	诱发急性心肌梗死
前列地尔注射液	勃起功能障碍	过敏性休克
盐酸帕罗西汀片	早泄	重度胆汁淤积型黄疸
醋酸地塞米松片	缓解化疗药物所致呕吐	过敏性休克
磷酸西格列汀片	治疗2型糖尿病的联合用药	急性胰腺炎、大疱性类天疱疮、药物疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状(DRESS)综合征、喉水肿、肺水肿
甲氨蝶呤片	类风湿性关节炎、皮炎	骨髓抑制、死亡

GERD 由于发病率逐年增高^[4],而其治疗药物说明书更新较慢,故位列本次调查超说明书用药的首位(16.0%)。质子泵抑制剂(PPI)是治疗GERD的首选药物,《2014年中国胃食管反流病专家共识意见》^[5]指出,在使用一种PPI无效的情况下,可以使用双倍剂量。有些疾病的发病原因极其复杂,如脱发和斑秃,其发病原因包括如遗传因素、应激反应、免疫系统中的自身免疫和变态反应、皮肤屏障及病原体感染等^[6],医师对因治疗所选择的药物多数没有相应适应证。“三甲”医院诊疗疾病范围广,药品目录品规数有限,以脱发、斑秃这类疾病为适应证的药品极少,导致快雌醇环丙孕酮片及柳氮磺吡啶肠溶片等药物在此类疾病治疗中的超说明书用药成为常态。

本研究发现,该院3.2%的超说明书用药为超给药途径用药,分析其原因主要为医院品种有限,供特殊人群使用的特殊剂型匮乏。如专供儿童使用的药品在国内药品市场上严重缺乏,我国市售药品90%以上无儿童剂型^[7]。该院儿科依据《湿疹诊疗指南(2011年)》^[8]将盐酸小檗碱外用治疗小儿湿疹,但该院只有片剂,只能指导患儿家长将其研磨后外用。同样由于缺乏相应剂型,皮肤科在部分疾病的诊疗中将相同成分的片剂或注射剂外用,如将氟尿嘧啶注射液外用治疗尖锐湿疣。

3.2 超说明书用药风险分析

超说明书用药如同一把双刃剑,既存在具有合理性与必要性,但也给患者和医务人员带来一定的风险。

3.2.1 法律风险 有研究表明,全球仅美国、新西兰在法律层面明确规定允许超说明书用药;印度是唯一禁止超说明书用药的国家;其余国家均未从法律层面明确超说明书用药的地位^[9]。超说明书用药在我国也存在较大争议,迄今尚未出台针对超说明书用药问题的法律、法规。2010年3月,广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识》,这是我国第一部由专业协会发布的超说明书用药专家共识。其后,部分学会又陆续发布了《DPP-4抑制剂超药物说明书用法专家共识》《风湿免疫疾病(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)超药品说明书用药专家共识》《超药品说明书用药目录(2015年版)》《超药品说明书用药目录(2016年版)》。这些指南和共识虽然对我国超说明用药具有指导作用,且大多数医务人员认可超说明书用药的合理性^[10],但卫生行政部门和立法机构并未就超说明书用药颁布相关法律、法规。有法律界人士指出,一旦由超说明书用药引起医疗纠纷,《中国药典》《临床诊疗指南》《临床技术操作规范》和药品说明书是责任判定的主要参考依据,指南和专家共识并不一定会被法官采纳,因超说明书用药引发的医疗纠纷多以医院败诉告终^[11]。

3.2.2 不良反应风险 2005年4月—2008年10月,美国FDA共收到硫酸奎尼丁致严重不良事件(永久性肾损害、血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜等,其中2例死亡)共38例次,其中仅有1例次为适应证用药,其余37例次均为超说明书用药^[12]。这是近年来由超说明书用药引起药品不良反应发生风险增加的一个典型案例。通过文献调研发现,该院超说明书用药中有8种药品有报道过严重的ADR,迫切需要引起医务工作者的重视。以柳氮磺吡啶肠溶片为例,调查发现其被该院医师超适应证用于斑秃、类风湿性关节炎的治疗。其说明书明确将磺胺过敏列为禁忌证,而磺胺过敏在口服药中十分常见(5.5%),少数患者会出现重症多形红斑、Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死等致死性不良反应^[13]。但经沟通后发现,部分超说明书用药医师并不了解柳氮磺吡啶肠溶片为磺胺类药物;此外,随着磺胺类药物使用的逐渐减少,年轻的医护人员对磺胺类药物的严重的ADR知晓率极低^[14],有必要对医务人员进行相关培训使其了解柳氮磺吡啶这类磺胺类药物,形成在诊疗过程中询问患者过敏史的良好习惯,降低严重的ADR发生的风险。该院皮肤科超说明书外用氟尿嘧啶注射液治疗尖锐湿疣,在抑制疣体的同时,对机体正常组织细胞有杀伤作用,如操作不当可能会对给药护士和患者造成不必要的损害。而在未向患者告知风险和药师等专业人员指导下让患者自用,显然更不合时宜,故还需谨慎权衡此超说明书用药的利弊。

4 结语

该院大部分超说明书用药均有循证医学证据支持,

我院2013—2015年麻醉药品应用分析

徐美玲*,吴迪#,刘颖,刘玲(重庆市急救医疗中心药剂科,重庆 400014)

中图分类号 R971⁺.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4068-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.10

摘要 目的:评价我院麻醉药品的应用现状及趋势,为麻醉药品的科学管理和合理使用提供参考。方法:对我院2013—2015年麻醉药品的销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)和排序比(B/A)等进行统计、分析。结果:我院麻醉药品销售金额逐年增加,且以注射剂为主。枸橼酸舒芬太尼注射液的销售金额和DDDs在2013—2015年均居首位,盐酸吗啡缓释片和枸橼酸芬太尼注射液的DDDs分列第2、3位。DDC排序前3位的分别是盐酸羟考酮缓释片(40 mg)、注射用盐酸瑞芬太尼(2 mg)和枸橼酸舒芬太尼注射液。枸橼酸舒芬太尼注射液、盐酸吗啡片和盐酸羟考酮缓释片(10 mg)的B/A值接近1.0,其经济效益和社会效益同步性较好。结论:我院麻醉药品的销售金额逐年增加,麻醉药品的使用和管理基本符合相关标准和治疗规范,但在今后的工作中仍需加强管理。

关键词 麻醉药品;销售金额;用药频度;日均费用;合理用药

Analysis of the Utilization of Narcotic Drugs in Our Hospital during 2013-2015

XU Meiling, WU Di, LIU Ying, LIU Ling (Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the current situation and trend of narcotic drugs used in our hospital, and to provide reference for scientific management and rational use of narcotic drugs. METHODS: The utilization of narcotic drugs in our hospital during 2013-2015 was analyzed statistically in terms of consumption sum, DDDs, DDC and B/A, etc. RESULTS: The consumption

但部分超说明书用药的有效性和安全性仅有少量的文献报道,亟需密切关注。医师则应熟悉法律法规,充分考虑药品不良反应、禁忌证和注意事项等,并及时告知患者可能的获益和风险;药师应及时梳理超说明书用药现状,联合相关临床科室进行证据调研,并与药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会讨论,最终向全院发布相对可靠的超说明书用药清单;同时,药事管理与药物治疗学委员会还应定期组织专家对超说明书用药的药品进行有效性和安全性评估,重点监测可致严重的ADR的品种,及时中止不安全、不合理的用法,以保障患者用药安全,降低医疗风险。

参考文献

- [1] 陈永法,黄丽. FDA对超说明书用药促销监管的思考[J]. 中国新药杂志,2013,22(7):743-745,754.
- [2] 张伶俐,李幼平,梁毅,等. 全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(2):176-187.
- [3] 廖晓玲,何秋香,张新琼. 处方评价工作中抽样调查方法探讨[J]. 中国药房,2010,21(9):859-860.
- [4] El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a

- [5] systematic review[J]. *Gut*, 2014, 63(6):871-880.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 中华消化杂志,2014,34(10):649-661.
- [7] 章星琪. 斑秃发病机理探讨[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2015,22(2):144-147.
- [8] 吴世启,王强. 儿童用药现状浅析[J]. 中国药事,2012,26(7):787-789.
- [9] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组. 湿疹诊疗指南:2011年[J]. 中华皮肤科杂志,2011,44(1):5-6.
- [10] 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.
- [11] 杨训,田祥,李阳. 我国医师对超说明书用药认知情况的调查分析[J]. 中国药房,2014,25(20):1829-1831.
- [12] 唐蕾,韦炳华,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):4225-4228.
- [13] Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010[J]. *J Manag Care Pharm*, 2010,16(8):629-639.
- [14] 涂银萍,王晶. 发热门诊患者药物过敏患病率的临床分析[J]. 西南国防医药,2011,21(10):1081-1083.
- [15] 周乐兴. 医护人员对磺胺过敏者慎用药物知晓度的调查分析[J]. 中国药物警戒,2013,10(7):438-443.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-63692230。E-mail:539858387@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-63692256。E-mail:23497067@qq.com

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-03-01)

(编辑:晏妮)