

某院门诊奥美拉唑超说明书用药情况调查分析^Δ

蒋 炜^{1*}, 吴晓玲^{2#}, 周敏华², 谢奕丹², 王 艳², 黄光鸿³(1. 广州中医药大学附属广东中西医结合医院, 广东佛山 528000; 2. 广东省中西医结合医院药学部, 广东佛山 528000; 3. 广东省中西医结合医院消化内科, 广东佛山 528000)

中图分类号 R975;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4918-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.06

摘要 目的:调查门诊奥美拉唑超说明书用药情况,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性调查的方法,并用随机数字表法抽取某院门诊2014年6月—2017年5月使用奥美拉唑的处方1 838张,根据最新版药品说明书,判断是否超说明书用药;通过查阅国内外指南、文献和Micromedex数据库等对超说明书用药进行分析。结果:1 838张处方中,超说明书用药处方有1 750张(95.21%),涉及3种类型、13项超说明书用药内容。超说明书用药类型主要为超适应症用药,共1 747张(96.47%)。消化内科和非消化内科超说明书用药发生率、不同级别医师超说明书用药发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。13项超说明书用药内容中,7项有国内外指南、专家共识/建议或文献报道等不同级别的循证医学证据支持,但其中仅有1项被Micromedex的Thomson分级系统收录,其余6项均无任何循证医学证据。结论:该院门诊奥美拉唑超说明书用药现象普遍,部分超说明书用药有证据支持,但各证据质量存在差异。临床应规范说明书应用以避免法律风险,确保患者安全用药。

关键词 门诊;奥美拉唑;超说明书用药;分析

Investigation and Analysis of Off-label Use of Omeprazole in Outpatient Department of a Hospital

JIANG Wei¹, WU Xiaoling², ZHOU Minhua², XIE Yidan², WANG Yan², HUANG Guanghong³(1. Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangdong Foshan 528000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong Foshan 528000, China; 3. Dept. of Gastroenterology, Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong Foshan 528000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the omeprazole off-label use and provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** In retrospective survey, 1 838 omeprazole prescriptions were selected from outpatient department during Jun. 2014 to May 2017 by random number table. According to the latest drug instruction, whether the off-label use or not was determined. Off-label use was determined by reviewing domestic and foreign guidelines, literatures and Micromedex database. **RESULTS:** Among 1 838 prescriptions, there were 1 750 prescriptions of off-label drug use (95.21%), involving 13 items and 3 types of off-label drug use. Main type of off-label drug use was over-indication medication, involving 1 747 prescriptions (96.47%). There was no statistical significance in the incidence of off-label drug use between digestive department and non-digestive department or among physicians at different levels ($P>0.05$). Among 13 items of off-label drug use, 7 items were supported by evidence-based medicine evidence of domestic and foreign guideline, expert consensus/suggestion or literature reports, etc.; among which 1 item of off-label drug use were included in Micromedex grading system and other 6 items had no evidence-based medicine evidence. **CONCLUSIONS:** The phenomenon of omeprazole off-label use is widespread in outpatient department of the hospital, and some off-label drug use are supported by evidences. There are differences in the quality of those evidences. It is suggested to standardize the off-label drug use to avoid legal risks and guarantee the safety of drug use for patients.

KEYWORDS Outpatient department; Omeprazole; Off-label drug use; Analysis

奥美拉唑是第一代质子泵抑制剂(PPI),主要用于消化性溃疡、应激性溃疡、非甾体抗炎药引起的急性胃黏膜损伤、反流性食管炎、卓-艾综合征等疾病的治疗^[1]。但由于临床实践的多样性、试验的局限性和药品说明书

的滞后性,导致超说明书用药现象的存在。在医院处方点评工作中,监测结果显示奥美拉唑使用金额位于全院药品使用金额的前10位,其超说明书用药现象十分普遍。因此,本研究对某院门诊奥美拉唑超说明书用药情况进行调查分析,旨在为其临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

调取某院2014年6月—2017年5月门诊患者使用

^Δ 基金项目:广东省医院药学研究基金项目(No.2016A22)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0757-86288583。

E-mail:m18255003118@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:0757-86288506。E-mail:doctorteacherwxl@163.com

各种奥美拉唑制剂(该院在研究时间段内使用有5个厂家的注射用奥美拉唑钠和2个厂家的奥美拉唑肠溶片)的处方。经计算,采用随机数字表法抽取1 838张处方纳入研究^[2]。剔除标准:①患者要求用药或开药的处方;②急诊处方。

1.2 研究方法

1.2.1 门诊奥美拉唑超说明书用药处方调查 利用Excel 2010软件记录处方中患者的就诊号、科室、姓名、性别、年龄、诊断、开方医师、医师职称、药品名称、剂型、规格、使用剂量、给药途径、给药次数等相关信息,查阅并记录相关的病历,对数据进行采集。

以最新版奥美拉唑药品说明书为依据,由课题小组成员从适应证、给药剂量、给药频次、给药途径、适应人群和疗程6个方面判断是否超说明书用药。说明书中提到“目前尚无儿童用药经验”,若儿童使用奥美拉唑则视为超说明书用药。若同一处方同时存在多种超说明书用药类型,则按照不同类型逐一记录。

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.2 门诊奥美拉唑超说明书用药问题循证医学证据调查 通过检索PubMed、中国知网、万方医学等数据库,查阅国内外相关诊疗指南、专家共识、文献等,并参照Micromedex的Thomson分级系统^[1](该分级系统是用于评价药物用法循证医学证据的常用工具,也是美国医疗保险公司决定“说明书之外的用法”是否报销的重要依据),由课题小组成员共同对超说明书用药处方的用法进行循证医学证据等级评价。Micromedex循证医学证据评价从有效性等级、推荐等级和证据等级3个方面进行详细的描述。有效性等级包括治疗有效(Class I)、证据支持有效(Class II a)、有效性具有争议(Class II b)和治疗无效(Class III)4个等级。推荐等级包括推荐使用(Class I)、大多数情况下推荐使用(Class II a)、在某些情况下推荐使用(Class II b)、不推荐使用(Class III)和不明确(Class indeterminate)5个等级。证据等级包括随机对照试验的荟萃分析,多个、设计良好、大规模的随机临床试验(Category A);结论冲突的随机对照试验的荟萃分析,小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验,非随机研究(Category B);专家意见或共识,个案报道或系列案例(Category C);没有证据(No Evidence)4类^[2]。

2 结果

2.1 超说明书用药处方基本情况

本次调查共纳入处方1 838张,涉及1 838例患者,其中男性809例,女性1 029例;年龄最大99岁,最小3岁,平均年龄(51.54 ± 19.27)岁。其中,超说明书用药处方1 750张,占95.21%,其中超说明书用药类型3种、超说明书用药内容13项。

2.2 超说明书用药类型

本次调查涉及3种超说明书用药类型,其中数量最

多的为超适应证用药,有1 747张处方,构成比为96.47%,详见表1(每张处方可能涉及多种超说明书用药类型;用法用量包括频次、疗程、用药剂量、给药途径)。

表1 门诊患者奥美拉唑超说明书用药类型

Tab 1 Types of omeprazole off-label use in outpatient

超说明书用药类型	超说明书用药处方数	构成比, %
超适应证	1 747	96.47
超适应人群	52	2.87
超用法用量	12	0.66
合计	1 811	100

2.3 不同科室超说明书用药情况比较

消化内科和非消化内科超说明书用药发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 门诊不同科室奥美拉唑超说明书用药情况比较

Tab 2 Comparison of omeprazole off-label use in different departments of outpatient

科室	处方数	超说明书用药处方数	超说明书用药发生率, %	χ^2	P
消化内科	59	56	94.92	0.041	0.841
非消化内科	1 779	1 694	95.22		
合计	1 838	1 750	95.21		

2.4 不同职称医师超说明书用药情况比较

不同职称医师均有超说明书用药现象。不同职称医师超说明书用药发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 不同职称医师的奥美拉唑超说明书用药情况比较

Tab 3 Comparison of omeprazole off-label use among doctors with different professional titles

医师职称	用药处方数	超说明书用药处方数	超说明书用药发生率, %	χ^2	P
主任医师	163	160	98.16	5.466	0.141
副主任医师	685	650	94.89		
主治医师	843	797	94.54		
住院医师	147	143	97.28		
合计	1 838	1 750	95.21		

2.5 超说明书用药的循证医学证据

本次调查的1 838张处方中,有13项超说明书用药内容,7项有国内外指南、专家共识、建议或文献报道等不同级别的循证医学证据支持,但其中仅有1项被Micromedex的Thomson分级系统收录,其余6项无任何循证医学证据。超说明书用药的循证医学证据见表4。

3 讨论

3.1 门诊奥美拉唑超说明书用药情况分析

本调查发现,某院门诊奥美拉唑超说明书用药的发生率高达95.21%;超说明书用药类型主要为超适应证用药,构成比为96.47%;消化内科和非消化内科超说明书用药发生率、不同职称级别医师之间超说明书用药发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),这说明奥美拉唑是否超说明用药与医师职称之间和是否为消化内科并不相关。超说明书用药现象相当普遍,可能原因

表4 超说明书用药的循证医学证据

Tab 4 Evidence-based medicine evidences for off-label drug use

超说明书用药内容	依据	有效性等级	推荐等级	证据强度
①用于消化不良	①《内科学》(第8版) ^[5] ②《中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)》 ^[6]	Class I	Class I	Category B*
②用于预防非甾体抗炎药引起的急性胃黏膜损伤	①《非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议》 ^[5] ②Guidelines for Prevention of NSAID-related Ulcer Complications ^[6]	Class II a	Class II a	Category B
③用于预防激素引起的急性胃黏膜损伤	《质子泵抑制剂临床应用的药学监护》 ^[7]	Class II b	Class II b	Category C
④用于预防抗血小板药物引起的急性胃黏膜损伤	①PPI预防抗血小板药物相关上消化道黏膜损伤的系统综述及Meta分析 ^[8] ②《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版)》 ^[9]	Class II a	Class II a	Category A
⑤用于慢性胃炎	《中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)》 ^[10]	Class II a	Class II a	Category C
⑥用于急性胃炎	《内科学》(第8版) ^[5]	Class II a	Class II b	Category C
⑦用于胃肠型感冒	无	无	无	无
⑧用于高血压	无	无	无	无
⑨用于腹痛查因	无	无	无	无
⑩上呼吸道感染	无	无	无	无
⑪用于静脉滴注的奥美拉唑注射液用于静脉推注	无	无	无	无
⑫每日3次或隔天1次口服给药,每次20 mg	无	无	无	无
⑬用于儿童	《中国国家处方集:化学药品与生物制品卷(儿童版)》 ^[11]	Class II a	Class I	Category C

注:“*”被Micromedex系统收录

Note:“*” the data was included in Micromedex system

为:①药品说明书更新的滞后性。药品注册所需的临床试验往往需要大量的时间和经费,鉴于医药公司的商业属性,使得临床研究迟迟不能开展,因而药品说明书所提供的用药信息滞后于医学研究^[12-14]。②对于特殊人群如孕妇、儿童等,由于伦理学的原因或者临床试验的可行性不强等因素,无法得到充分的循证医学证据,超说明书用药情况更易发生。③医师用药习惯、掌握药品说明书内容以及循证医学证据的多少、用药经验等也是导致超说明书用药的另一重要原因。

3.2 门诊奥美拉唑超说明书用药的循证医学证据调查结果分析

本次调研的13项超说明书用药内容中7项有国内外指南、专家共识/建议或文献报道等不同级别的循证医学证据支持,但其中仅有1项(用于消化不良)被Micromedex的Thomson分级系统收录,其余6项均无任何循证医学证据。

我国目前尚无相关法律对超说明书用法进行明确规定,医务人员进行超说明书用药时存在一定的法律风险。广东省药学会2010年印发的《药品未注册用法专家共识》(以下简称“共识”)中提到,使用“药品未注册用法”应具备以下5个条件:①在影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可代替药品;②用药目的不是试验研究;③有合理的医学实践证据;④经医院药事管理与药物治疗学委员会及医学伦理委员会批准;⑤保护患者的知情权^[15]。因本次调研是回顾性研究,均由医师开具了处方,故本次纳入研究的处方用药目的都不是试验研究,但④、⑤两个条件均不能满足。

3.2.1 有循证医学证据的调查结果分析 7项有循证医学证据的奥美拉唑超说明书用法分别是:用于消化不良、预防非甾体抗炎药引起的急性胃黏膜损伤、预防激素引起的急性胃黏膜损伤、预防抗血小板药物引起的急

性胃黏膜损伤、慢性胃炎、急性胃炎和儿童。除奥美拉唑用于儿童是超适应人群外,其余6项均为超适应证。大部分用法的循证医学证据缺乏大规模、双盲、多中心随机对照研究的结果,循证医学证据等级不高。《非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议》中指出,PPI是预防非甾体抗炎药相关胃肠道损伤的首选药物,对有危险因素的患者可考虑用PPI^[5]。有相关的系统评价文献报道PPI能够有效降低抗血小板药物相关上消化道黏膜溃疡和出血的风险^[8];《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版)》中也推荐,PPI是预防抗血小板药物引起急性胃黏膜损伤的首选药物,对于使用抗血小板药物的高危患者,应给予PPI^[9]。奥美拉唑用于预防抗血小板药物和非甾体抗炎药引起急性胃黏膜损伤的证据等级较高,无合理可替代药品,其超说明书用药对临床有较大的指导意义。对于使用糖皮质激素的人群是否要应用PPI预防胃黏膜损伤,相关指南并没有直接证据。有Meta分析表明,使用糖皮质激素导致消化道溃疡的发生率仅为0.4%~1.8%^[16]。《质子泵抑制剂临床应用的药学监护》中推荐对于给予糖皮质激素(以泼尼松为例)剂量>0.5 mg/(kg·d)的人群,应给予PPI预防胃黏膜损伤;或长期服用维持剂量2.5~15.0 mg/d的人群,应密切关注其胃肠道出血症状,必要时予以PPI^[9]。其超说明书用法的证据级别较低,但无合理可替代药品,对临床有一定的参考价值。依据《内科学》(第8版),以上腹痛、上腹部灼热感为主要症状的功能性消化不良患者,可选择PPI或H₂受体阻滞药^[3];《中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)》中也推荐PPI或H₂受体阻滞药是功能性消化不良患者的首选经验性治疗药物^[7]。奥美拉唑用于功能性消化不良的证据等级较高,有合理可替代药品,故其超说明书用药对临床的指导意义值得商榷,对不能使用

H₂受体阻滞药的患者可考虑用PPI。《中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)》中提到,对于慢性胃炎的患者有胃黏膜糜烂和(或)以反酸、上腹痛等症状为主者,可根据病情或症状严重程度选用PPI或H₂受体阻滞药^[10]。而对于急性胃炎的患者,《内科学》(第8版)中明确提到常用PPI或H₂受体阻滞药促进胃黏膜修复和止血^[3]。奥美拉唑用于慢性胃炎和急性胃炎的证据等级较低并且有合理可替代药品,其超说明书用药的必要性不大。

根据上述共识,建议该院临床药师可制订奥美拉唑合理用药指引并做好相关培训,与医师共同为对临床有指导意义的奥美拉唑超适应证用法向医院药事管理与药物治疗学委员会及医学伦理委员会提交超说明书用药申请;同时应保护患者的知情权,向患者或家属告知超说明书用药的理由、预期效果及可能出现的风险,征得其同意签字后方可使用。

本调研中,有医师为儿童患者开具了奥美拉唑肠溶片或者注射用奥美拉唑钠。有文献报道了儿童使用奥美拉唑的益处,如治疗儿童上消化道出血的效果显著,且安全性较好^[17]。《中国国家处方集·化学药品与生物制品卷(儿童版)》明确给出了儿童使用奥美拉唑的剂量^[11],提示儿童使用奥美拉唑具有一定的循证医学证据,建议针对不同的适应证,查找是否有合理可替代的药品,判断其超说明书用药的必要性。

3.2.2 无循证医学证据的调查结果分析 6项无循证医学证据的奥美拉唑超说明书用法分别是:用于胃肠型感冒、高血压、腹痛查因、上呼吸道感染、每日3次或者隔日1次给药、用于静脉滴注的奥美拉唑钠注射液用于静脉推注。国家食品药品监督管理局只批准该公司生产的奥美拉唑钠给药途径为静脉滴注,因此医师在开处方前应关注药品说明书,不可一概而论。建议医院信息系统完善处方审查功能,对超说明书用药予以提示。对于腹痛查因的患者,用药前必须明确诊断。这些无循证医学证据的超说明书用药是没有必要的,临床上应予以禁止。

4 结语

综上所述,某院门诊奥美拉唑超说明书用药现象普遍,存在一定的法律风险。其产生的原因众多,各项循证医学证据质量存在较大差异,应根据上述共识的5个条件完善其超说明书用药的相关要求,不可一概而论。此外,我国应尽快对超说明书用药建立相关法律法规,在保证医师和患者利益的同时,促进超说明书用药的合理使用。

参考文献

[1] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 今日药学, 2014, 24(12): 841-843.

[2] 张波, 赵彬, 张钰宣, 等. 我院“药品说明书之外的用法”现状调查和探讨[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 655-659.

[3] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 363-364, 398-399.

[4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见: 2015年, 上海[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.

[5] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 81-85.

[6] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications[J]. *The Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 728-738.

[7] 中国医院协会药事管理专业委员会. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护[M]. 2013年版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 117-118.

[8] 吴振婷. PPI预防抗血小板药物相关上消化道黏膜损伤的系统综述及Meta分析[D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[9] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识: 2012更新版[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 264-270.

[10] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见: 2012年, 上海[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16.

[11] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷: 儿童版[M]. 2013年版. 北京: 人民军医出版社, 2013: 141-142.

[12] 刘丽萍, 陈玉玲, 谢进, 等. 关于没有经过许可或药品说明书以外用药问题的探讨[J]. 中国药房, 2008, 19(25): 1935-1937.

[13] Legro RS. Introduction: On-label and off-label drug use in reproductive medicine[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): 581-582.

[14] Grzeskowiak LE, Mol BW. Off-label prescribing in pregnancy—a case of risky business or business as usual? [J]. *Eu J Obstet Gyn RB*, 2015, 187(1): 78-79.

[15] 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.

[16] Dorlo TP, Jager NG, Beijnen JH, et al. Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids[J]. *Ned Tijdsch Geneesk*, 2013, 157(19): A5540.

[17] 李荣焕. 奥美拉唑治疗儿童上消化道出血的临床效果及安全性分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(8): 54-55.

(收稿日期: 2017-07-20 修回日期: 2017-09-27)

(编辑: 晏妮)