

门诊药房超说明书处方315张用药情况分析

林琳*(浙江省台州医院,浙江台州 317000)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0878-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.06

摘要 目的:了解我院门诊药房超说明书用药情况,促进临床合理用药。方法:2013年6月,每天随机分层抽取门诊处方100张,以药品说明书为依据,比较处方中的适应证、适应人群、给药剂量、给药频次、给药途径、禁忌证与说明书的相符性,不符者即为超说明书用药处方。结果:共抽取3 000张处方,占6月总处方数的3.35%。超说明书用药处方315张,占抽取总处方的10.5%。按类型分类居前3位分别是给药频次(57.5%)、给药途径(26.7%)及适应人群(6.7%);按科室分类居前3位分别是小儿内科(67.6%)、皮肤科(14.9%)及耳鼻咽喉科(2.9%)。超说明书用药中,医护人员不规范操作占85.7%;无大量临床研究数据支持、循证医学证据不足占15.9%;有多中心大样本的循证医学证据支持的超说明书用药占1.9%。结论:超说明书用药情况较复杂,为了保障患者及医院的合法权益,提高用药安全,医院应构建相应的管理制度,规范超说明书用药程序。

关键词 门诊药房;超说明书用药;处方分析;合理用药

Analysis of Off-label Drug Use in 315 Outpatient Prescriptions

LIN Lin(Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Taizhou 317000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate off-label drug use in outpatient pharmacy of our hospital, and to promote rational drug use clinically. METHODS: During Jun. 2013, 100 outpatient prescriptions were randomly collected every day; according to drug package inserts, the conformance of indication, intended population, drug dosage, DDDs, route of administration and the contraindication in the prescriptions to package inserts were compared, and those inconsistent with package inserts were regarded as off-label drug use. RESULTS: A total of 3 000 prescriptions were collected, accounting for 3.35% of all prescriptions in June. There were 315 prescriptions of off-label drug use, accounting for 10.5% of included prescriptions; sorted by medication type, DDDs (57.5%), route of administration (26.7%) and intended population (6.7%) occupied the top 3 places in the list of off-label drug use; sorted by hospital department, the department of pediatric internal medicine (67.6%), dermatology department (14.9%) and otorhinolaryngology department (2.9%) occupied the top 3 places in the list of off-label use. Among them, 85.7% off-label drug use was non-standard operation of medical staff; 15.9% lacked of a large number of clinical data to support and evidence-based medicine; 1.9% off-label drug use had multicenter and large-scale evidence-based medicine to support. CONCLUSIONS: Due to complex situation of off-label drug use, in order to protect the legitimate rights and interests of patients and hospital, improve medication safety, the hospital should build corresponding management system and normalize the off-label use program.

KEYWORDS Outpatient pharmacy; Off-label drug use; Prescription analysis; Rational drug use

是其昂贵的药价限制了大规模的临床应用,广泛的推广仍需时日。

3.2 AUD的临床应用

AUD的计算是参照抗菌药物使用强度计算方式,其计算方法为:抗菌药物消耗量(累计DDD数) \times 100/同期收治患者人天数。它表示平均每天每百人所消耗抗菌药物的DDD数,用以测算住院人群暴露于抗菌药物的广度、强度。本研究中AUD的计算是以总孕天数为分母,目的是表示单一患者整个孕期内宫缩抑制剂的AUD,给药时间越长、种类越多或次数越多,强度越大,预示着该孕妇暴露于与宫缩抑制剂不良反应有关的危险因素越多。有研究显示,宫缩抑制剂并不能很好地改善新生儿结局,并且母体不良反应发生率高^[9],因此合理控制宫缩抑制剂的AUD,有助于维护患者的安全用药利益;但AUD是否与母婴结局存在一定的规律,仍需深入研究。

我院AUD从2009年的4.00 DDDs/100人/天上升至2012年的4.63 DDDs/100人/天,增长了15.8%,提示宫缩抑制剂的AUD逐年增大。然而,目前仍没有可供参考的合理AUD范

围,譬如抗菌药物专项整治中要求抗菌药物AUD不超过40 DDDs/100人/天。故亟需各级卫生部门及医疗机构的协作合作和加强管理,在宫缩抑制剂临床应用引入DDD和AUD等分析单位,并制订合理的AUD范围,指导宫缩抑制剂的临床规范用药,提高宫缩抑制剂临床合理应用水平,保障患者合法权益和用药安全。

参考文献

- [1] 程兴,徐梁,秦舒,等.宫缩抑制剂用于治疗早产的循证评价[J].现代妇产科进展,2009,18(6):466.
- [2] Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012,39(1):77.
- [3] 史桂玲,张惠娟,孙秀颖,等.我院住院患者2008—2010年抗菌药物使用强度分析[J].中国药房,2012,23(6):510.
- [4] Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, et al. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012,25(12):2 778.

(收稿日期:2013-11-30 修回日期:2014-01-20)

*药师。研究方向:门诊药房管理。电话:0576-85199127。E-mail:linlin9@enzemed.com

药品说明书包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,在临床药物治疗过程中发挥着不可或缺的作用,是医师开具处方和药师审核处方的法律依据^[1]。但是,在临床治疗中却常常出现超出药品说明书中规定的适应证、用法用量等情况。超说明书用药是指临床实际使用药品的适应证、给药方法或剂量不在具有法律效力的说明书规定之内,包括年龄、给药剂量、适应人群、适应证、用药方法或给药途径等与药品说明书中用法不同的情况,又称超范围用药、药品未注册用药或药品说明书之外的用法。目前,国外对超说明书用药有相关的定义和政策,如1992年美国医院药师协会(ASHP)明确药品说明书之外用法的含义为适应证、给药方法或剂量在FDA批准的药品说明书之外的用法^[2]。一方面超说明书用药在临床实践中是客观存在的,其中部分情况有其必要性和合理依据支持;另一方面超说明书用药也会引发一系列问题,如增加患者的用药风险,侵犯患者利益,易引发医患矛盾和医疗纠纷等。本文就我院门诊药房2013年6月抽样处方中超说明书用药情况进行统计与分析,为促进临床合理用药、保障患者用药安全提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方抽样

2013年6月,每天随机分层抽取门诊处方100张,包括专家门诊和普通门诊各科各类处方。排除麻醉药品和精神药品专用处方、方便门诊慢性病等专门开药处方。共抽取处方3 000张,占6月总处方的3.35%。

1.2 数据提取

抽取处方中以下数据:①年龄;②性别;③体质量;④就诊科室;⑤临床诊断;⑥用药情况,包括药品名称、规格、剂量、给药频率、给药途径。

1.3 超说明书用药的判断标准

根据国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的最新版药品说明书判断患者超说明书情况。医院自制制剂根据药品监督管理部门批准的说明书判断。

1.4 超说明书用药判断方法

根据药品说明书对纳入处方进行筛查,从适应证、适应人群、给药剂量、给药频次、给药途径和禁忌证等六方面,对每张处方逐项判断是否与药品说明书相符。

2 结果与分析

有315张处方出现超说明书用药,占抽取总处方的10.5%。

2.1 超说明书用药按类型分类

超说明书用药按类型分类统计结果见表1。

由表1可见,我院2013年6月抽取处方中超说明书用药主要表现在给药频次(57.5%)、给药途径(26.7%)、适应人群(6.7%)和适应证(5.4%)方面。

给药频次的超说明书用药情况主要为儿童用药中的抗生素使用频次,此类用药情况处方共175张,占有给药频次超说明书用药处方的96.7%。如头孢菌素类药物、红霉素等时间依赖性抗菌药物,原则上应该每日多次给药,但考虑到依从性、经济性以及患儿家长接受度等各方面原因,门诊儿童多次静脉给药有很大困难,因此常每日1次给药。

给药途径超说明书主要集中在外用药品上,如制霉菌素片和氯化可的松注射液加入外用制剂混合均匀后外用、滴眼剂用于滴耳、眼膏用于涂抹皮肤等。

表1 超说明书用药按类型分类统计

Tab 1 Types of off-label drug use sorted by medication type

超说明书类型	处方张数	比例, %
给药频次	181	57.5
给药途径	84	26.7
适应人群	21	6.7
适应证	17	5.4
给药剂量	13	4.1
禁忌证	7	2.2
其他	5	1.6

注:处方中既涉及到给药频次又涉及到适应人群超说明书用药11张,既涉及到给药途径又涉及到禁忌证超说明书用药2张。其他指中成药溶媒超说明书

note: 11 prescriptions of off-label drug use involve both DDDs and intended population; 2 prescriptions of off-label drug use involve both route of administration and contraindication. Others means the Chinese patent medicine solvent off-label use

适应人群的超说明书用药主要为未提及儿童用药信息的情况,如阿奇霉素用于2岁以下儿童、孟鲁司特咀嚼片用于6个月以下婴儿等。因为在药物临床试验过程中,基于研究风险、伦理学要求、应用范围窄带来的经济效益不够大等多种因素限制,试验对象大多数是成年人,儿童很少参与临床试验,所以药品在儿童(或某年龄段儿童)缺乏临床试验,或缺乏某一剂量疗程、给药途径等研究,因而导致儿童用药信息相对匮乏。

适应证超说明书用药共17张,占超说明书用药总处方的5.4%,如托瑞米芬用于男性乳房发育、硝苯地平含服用于泌尿系统结石、螺内酯用于治疗痤疮等。此类用药类型数量不多,但涉及面较广,包括多个科室多个病种。

2.2 超说明书用药按科室分类

超说明书用药按科室分类统计结果见表2。

表2 超说明书用药按科室分类统计

Tab 2 Types of off-label drug use sorted by hospital departments

超说明书科室	处方张数	比例, %
小儿内科	213	67.6
皮肤科	47	14.9
耳鼻咽喉科	9	2.9
小儿外科	8	2.5
泌尿外科	7	2.2
呼吸内科	6	1.9
消化内科	5	1.6
神经内科	5	1.6
其他	15	4.8

由表2可见,小儿内科超说明书用药情况构成比最高,占67.6%,包括“2.1”项中所述的抗生素给药频次、未提及用药信息情况,以及氨溴索注射液用于雾化吸入、双歧三联活菌散剂治疗新生儿黄疸、颠茄合剂和消旋山莨菪碱治疗儿童遗尿等。例如,盐酸氨溴索注射液说明书用法只有静脉输注的给药途径,但实际医嘱为儿童雾化吸入。而雾化吸入因溶液中含有的辅料对气道有过敏反应,可导致患者支气管收缩,从而增加呼吸困难的发生几率^[3]。所以此类超说明书给药途径用药是非常不可取的。此外,小儿外科超说明书用药处方共8张,如噻吗洛尔治疗儿童血管瘤等。总体来说,儿科超说明书用药的原因,一方面是因为市场上供应儿童用药品种短缺,另一方面由于很多药品无法进行儿童临床试验从而导致说明书

缺乏儿童使用信息,临床医师往往根据药品在成人中的使用情况凭经验“酌减”。此外,儿童在药物的代谢、排泄和耐受性方面较差,其药动学和药效学与成人也有较大差别,因此超说明书用药安全性更需重视。基于目前儿童在超说明书用药上的客观现状,医院相关的职能部门应当针对儿童群体的特殊性制订有针对性的规范制度,如搜集所有儿童超说明书用药情况并根据实际操作性以及权威文献指南等进行超说明书用药等级分类,为儿科医师及药师提供参考;增加人员加大对儿童用药的药品不良反应数据的收集汇总分析以便及时发现问題;制作专门针对儿童家长的关于超说明书用药的告知书。而药师在审方时,应充分发挥药师的药学专业技能,尤其对医师不了解、不重视的超说明书用药部分,如药物剂型不适宜掰开使用、有同类其他适宜可替代药品存在、剂量严重无依据等超说明书用药情况等都应拒绝调剂。

皮肤科、耳鼻咽喉科按科室分类居第2、3位,分别占超说明书用药总处方的14.9%、2.9%,两者都集中在外用制剂的使用上。如红霉素眼膏用于涂鼻,而注意事项中明确陈述避免接触其他黏膜(如口鼻等)。此类超说明书用药虽然有存在的合理性,如许多制剂尤其外用制剂在市场上无供应或供应不足,医师为了满足临床治疗需要,退而求其次只能使用其他剂型代替。但是,某些医师药学知识欠缺,对药品剂型的特异性认识不足,会导致不利于患者治疗、甚至造成一定伤害的后果。如许多外用制剂的溶剂是不同的,滴耳剂一般多为乙醇、水、甘油的混合溶剂,且常加入溶菌酶、玻璃酸酶等,以淡化分泌物,促进药物分散;而滴眼剂多以水为溶剂,渗透性差,停留时间短,不利于药物分散,且滴眼剂无菌要求高,价格较贵,因此不适合滴耳^[4]。

3 讨论

超说明书用药情况较复杂,包括药物在临床治疗中的迅速发展,特殊人群缺乏临床试验、药品信息匮乏、药品说明书更新滞后、药品匮乏无替代品、药品市场利益性、执业行为不规范等。医学作为实践性很强的科学,具有复杂性及进展性等特点,以说明书作为诊疗规范有时也会限制医师合理的诊疗活动。如阿司匹林和戊酸雌二醇在辅助生育技术中运用:目前这两类药物尽管在说明书中为妊娠期禁用,但在辅助生育技术已有实际运用。查阅相关文献,如丁卫等^[5]的报道,低剂量的阿司匹林可以治疗胎儿宫内发育迟缓、重度妊高征、复发性流产,在辅助生殖治疗中能有效地提高胚胎种植率,增加患者的临床妊娠率。张敏等^[6]也报道了戊酸雌二醇对体外受精-胚胎移植妊娠结局的积极影响。此外,超说明书用药可能存在无大量临床研究数据支持的情况,也没有获得药品监管部门批准,不具有法律效力,并且还存在着部分医护人员不规范操作等问題。所以超说明书用药不仅增加了患者的治疗风险,也会加剧医疗纠纷,使医院和医护人员承担更大的风险。例如,中成药注射液溶媒选用超说明书范围。由于许多中成药处方为西医医师所开,他们对中药药性、适应证、配伍禁忌、不良反应等缺乏足够的了解和重视,有时仅凭经验使用中成药,以致造成药品的超说明书用药。中药注射剂若溶媒选择不当,会导致不溶性微粒增加,可引起严重不良反应,具有很大的危害性。如舒血宁注射液说明书表述与葡萄糖溶液配伍,因为舒血宁的主要成分为银杏叶提取物,当使用氯化钠溶液作为溶媒时,由于氯化钠为电解质溶液,容易与中药成分发生沉淀,故不推荐使用^[7]。

在我院315例超说明书用药中,由于各种原因致使医护人员不规范操作的为270例,占85.7%;无大量临床研究数据支持、循证医学证据不足的情况有50例,占15.9%;其中11例处方既涉及不规范操作又涉及循证医学证据不足情况。另外,有多中心大样本的循证医学证据支持的超说明书用药为6例,占1.9%。

对于临床上普遍认为合理,参考的文献资料以大样本、多中心的循证医学证据为基础等符合诊疗规范的超说明书用药,对挽救患者生命、推动医疗进步与创新发挥着一定作用。而不合理的超说明书用药不仅增加患者的治疗风险,也会增加医务人员的职业风险。为了保障患者及医院的合法权益,提高用药安全,医院应构建相应的管理制度,规范医师、药师行为。排除不合理、非必要的超说明书用药,并通过规范超说明书用药程序,与患者签署《超说明书用药知情同意书》等方式降低用药风险,减少医疗纠纷^[8]。

而我们药师作为处方审核的主体,应对处方严格把关,对超说明书用药行为进行谨慎审核和处理。做好超说明书用药的不良反应监测工作。对于超说明书用药存在严重违反“用法、用量和注意事项”之规定,即便是在已经签署《超说明书用药知情同意书》等符合医院相关管理规定的情况下,也应拒绝调配,请开方医师重新开具合理处方,认真把好合理用药关,以规避风险,确保患者用药安全。例如,医师由于没有专业的药学背景,对同一药物不同剂型的用药效果和后果不甚了解。我院妇科门诊中曾经有几位医师采用多西环素片阴塞给药的情况,由于片剂在阴道中崩解慢、生物利用度低,因此达不到治疗效果,且错误的给药途径也容易导致细菌耐药。此外,我院又有同类药品阴道给药剂型。所以针对此类处方,我院由临床药师牵头组织对妇科医师进行培训,再结合门诊调剂药师认真审方,发现此类处方都能做到拒绝调配,请医师重新开具。经过严格把关,目前上述超说明书用药情况已基本杜绝。

超说明书用药情况难以避免,又存在较大用药风险。所以如何规范化管理、规范化用药以及规范化审核,是医疗机构以及医师、药师都必须面对的问题。药师在超说明书用药中作为处方审核方,理应也必须制订以及实施有效的可操作流程,发挥严格谨慎审方作用,把好合理用药关,同时也减少药师的工作风险。例如对所有超说明书用药进行登记,药事管理部门定期汇总分析,对临床诊疗指南及循证医学证据等权威资料中能提提供合理依据的超说明书用药在医务部备案,作为药师审方时的参考资料。对于备案外的超说明书用药情况,药师可以拒绝调配,退回处方医师处;对于其他药物在说明书用法范围内可以替代该超说明书用药者,药师也应拒绝调配;药师在发药交代中必须就超说明书用药情况对患者或家属再次做到告知,并根据超说明书的危险程度、偏离标准操作程度等来决定是否再次签署药师告知知情同意书。只有减少不合理的超说明书用药,规范有意义的超说明书用药,才能使得超说明书用药既满足临床用药的合理需求,又做到安全、有效。

参考文献

- [1] 陈永法,黄丽.我国超说明书用药现象探析[J].中国药房,2013,24(13):1162.
- [2] American Society of Hospital Pharmacists.ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J].Am J Hosp Pharm,1992,49(8):2006.

临床药师在呼吸内科干预抗生素应用的效果评价

曾晓丹^{1*}, 贺兼斌²(1. 怀化市第一人民医院临床药学研究室, 湖南 怀化 418000; 2. 怀化市第一人民医院呼吸内科, 湖南 怀化 418000)

中图分类号 R978.1; R969.3; R192.8

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)10-0881-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.07

摘要 目的: 评价临床药师在呼吸内科干预抗生素应用的效果。方法: 选择2010年6月—2013年6月到我院呼吸内科住院使用抗生素的患者为研究对象, 分为对照组(无临床药师派驻)与干预组(派驻临床药师, 对临床用药进行监管), 每月分别从两组使用抗生素的出院病例中随机抽取30份病历为研究对象, 每组病例110份, 分别予以评价抗生素使用强度(AUD)及合理性、抗生素不良反应、抗生素成本效益。结果: 对照组与干预组抗生素AUD分别为230 DDDs/100人/天、170 DDDs/100人/天, 联用率分别为28.47%、11.17%, 使用合理率分别为71.98%、93.69%, 副作用发生率分别为10.72%、2.07%, 平均住院时间分别为(17.15±4.27)d、(11.47±3.46)d, 抗生素疗程分别为(14.31±4.52)d、(9.19±3.23)d, 抗生素费用分别为(7 348.19±1 047.25)元、(4 612.14±931.57)元。结论: 临床药师在呼吸内科进行干预后, 抗生素使用更加合理, 副作用减少。

关键词 临床药师; 抗生素; 呼吸内科; 合理用药

Interventional Effects of Clinical Pharmacists against Antibiotics Use in Department of Respiratory Medicine

ZENG Xiao-dan¹, HE Jian-bin²(1. Laboratory of Clinical Pharmacy, Huaihua Municipal First People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China; 2. Dept. of Respiration Medicine, Huaihua Municipal First People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of clinical pharmacists intervening in antibiotics use in department of respiratory medicine. METHODS: The patients who used antibiotics and admitted in respiratory department of our hospital during Jun. 2010—Jun. 2013 were studied and divided into control group (no clinical pharmacists accredited) and intervention group (clinical pharmacists accredited to supervise the clinical drug use). 30 discharged patients who used antibiotics were randomly collected from each group every month respectively, with 110 cases in each group. The AUD and rationality of antibiotics, the antibiotics-induced ADR, the cost of antibiotics were evaluated, respectively. RESULTS: The AUD of control group and intervention groups were 230 DDDs/100 persons/day and 170 DDDs/100 persons/day, respectively. The rates of combined use of antibiotics were 28.47% and 11.17%; reasonable rates were 71.98% and 93.69%, respectively. The incidences of side effects were 10.72% and 2.07%, respectively; average hospitalization stay were (17.15±4.27)d and (11.47±3.46)d, respectively. The treatment course of antibiotics were (14.31±4.52) d and (9.19±3.23) d, respectively. Antibiotics costs were (7 348.19±1 047.25) yuan and (4 612.14±931.57) yuan, respectively. CONCLUSIONS: After the intervention of clinical pharmacist in department of respiratory medicine, there is more rational use of antibiotics and less side effects.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Antibiotics; Department of respiratory medicine; Rational drug use

抗生素是目前各医院特别是基层医院使用最广泛的药物,也是药源性疾病的主要因素,是药物滥用的主要体现^[1]。呼吸内科的住院患者大部分为感染性疾病患者,因此呼吸内科是医院使用抗生素的主要科室。目前,医院药学正从过去的供应保障型向药学服务型转变^[2],药师参与合理用药是临床药学工作的核心内容^[3]。我院从2010年开始设立专职呼吸专业临床药师,参与临床药物治疗工作、药品不良反应报告收集

整理、抗菌药物等药物合理应用指导的工作。从临床药师工作开展以来,呼吸内科抗生素的使用更加规范、有效,明显减少了不良反应的发生,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院呼吸内科分为2个病区(一、二病区),每个病区额定床位48张,两个病区收治病种、患者数量无差异。我院于2010

- [3] 刘辽,蒋丹,贾萍,等. 门急诊“超说明书”用药处方点分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 178.
- [4] 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): 1318.
- [5] 丁卫,刘嘉茵,钱云,等. 低剂量阿司匹林在辅助生育技术中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2003, 12(3): 156.

- [6] 张敏,邱耀芳,孙波澜,等. 黄体中期补充戊酸雌二醇对IVF-ET结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(9): 707.
- [7] 袁畅. 抗生素类药物溶媒的合理选择[J]. 中国药事, 2009, 23(6): 581.
- [8] 葛饮南,邵蓉,谢金平. 医院“超说明书用药”管理与应对流程初探[J]. 中国药事, 2013, 27(5): 544.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0745-2383797。E-mail: 995351856@qq.com

(收稿日期: 2013-07-18 修回日期: 2014-01-13)