

我院门诊2013年7—12月超说明书用药及典型处方分析

王 健*,陈燕华#(南京大学医学院附属鼓楼医院药学部,南京 210008)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1041-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.12

摘要 目的:为门诊合理用药提供参考。方法:利用华软门诊信息审方系统,从2013年7—12月660 708张处方中筛选出超说明书用药处方,查找现有期刊文献、处方集,对典型处方进行分析。结果:超说明书用药处方1 420张,占0.21%。其中,盐酸氟西汀胶囊用于早泄、勃起功能障碍,螺内酯片用于痤疮、脂溢性皮炎、雄激素源性脱发,胰激肽原酶肠溶片用于男性不育症,阿司匹林肠溶片、盐酸二甲双胍片、枸橼酸西地那非片用于不孕症,均属于超适应证用药。甲硝唑片阴道内给药属于超剂型用药。结论:我院门诊超说明书用药均有一定科学理论、临床试验证据的支持,但考虑其药品不良反应和使用风险,是否能推广使用仍需要更多临床研究。

关键词 超说明书用药;处方分析;合理用药

Analysis of Outpatient Typical Prescriptions of Off-label Drug Use in Our Hospital from Jul. to Dec. 2013

WANG Jian, CHEN Yan-hua (Dept. of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the rational drug use in outpatient department. **METHODS:** Using SIOP software (Jssinsoft outpatient information system), the prescriptions of off-label drug use were selected from 660 708 prescriptions during Jul. to Dec. 2013. The typical prescriptions were analyzed by searching the current periodicals and formulary. **RESULTS:** There were 1 420 prescriptions of off-label drug use, accounting for 0.21%. Fluoxetine hydrochloride capsule, Spironolactone tablet, Pancreatic kininogenase enteric-coated tablet, Aspirin enteric-coated tablet, Sildenafil citrate tablet and Metformin hydrochloride tablet were used beyond the indications. Metronidazole tablets with intravaginal administration belonged to drug use beyond dosage forms. **CONCLUSIONS:** Off-label drug use in outpatient department of our hospital all depended on scientific theories and clinical trials. Considering about ADR and the use of risk, whether it can be promoted still need more clinical research.

KEYWORDS Off-label drug use; Analysis of prescription; Rational drug use

抗菌药物医师偏重于使用头孢克洛干混悬剂,但给药剂量上稍有不妥,考虑儿童服药的顺应性较差,往往给予一个总的剂量,如每日2次,每次0.25 g,而头孢克洛属于 β -内酰胺类药物,是时间依赖性抗菌药物,应一日多次给药。头孢克洛的常规给药时间是6~8 h,所以应每日3~4次分开服用。头孢克洛服用后大部分以原形经肾从尿中排出,单次给予一个较大剂量,不但不能使抗菌效果加强,反而加重患儿的肾脏负担。阿奇霉素干混悬剂也是用于呼吸道感染的另一主要抗菌药物,因其属大环内酯类抗菌药物,医师也严格控制其使用量,一般不超过3 d使用,以防造成二重感染。对于儿童禁用慎用的喹诺酮类和氨基苷类抗菌药物未见儿科使用,我院儿科医师对抗菌药物的选择也是比较慎重的^[5]。

4 讨论

小儿身体机能相对成年人较弱,特别是肝肾功能发育还不完善,而药物的消除方式主要是通过肝肾,所以加强对药物使用的监督,促进药物合理使用是药师在药学工作中应该担当的责任。譬如处方实时点评就能及时发现不合理处方,并及时联系医师修改,防止不合理用药的发生,以避免对患儿造

成伤害。将不合理用药问题由事后预防变为事前干预,让不合理用药处方难成事实^[6]。我院也已经着手开属儿科专项处方点评工作,通过发现和总结处方用药的不合理问题,及时与医师沟通,提高用药的合理性。

药师应严格把握审方环节,及时给予提醒和干预,提高患儿服药的有效性和安全性,增强儿童用药的顺应性,为不同体质的儿童制订个体化用药方案,增加用药追踪,了解用药史,降低ADR的发生率。

参考文献

- [1] 楚建杰,徐芳琴,王艳华,等.某院儿科门诊患者用药情况调查分析[J].药物流行病学杂志,2013,22(9):497.
- [2] 卫生部.医院处方点评管理规范:试行[S].2010-02-10.
- [3] 卫生部.全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[S].2011-04-18.
- [4] 叶静,郑继标,郑勋.儿科门诊处方点评前后合格率及服务效果分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(6):1.
- [5] 樊新涛.我院门诊儿科处方抗菌药物合理性使用情况分析[J].中国现代药物应用,2013,7(17):137.
- [6] 林培玉.儿科处方点评中的问题与对策综述[J].中国医药科学,2013,3(21):161.

* 药师。研究方向:临床合理用药。电话:025-83106666-60127。E-mail:wangjiannjmu@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:合理用药、不良反应监测。电话:025-83106666-55703。E-mail:lovemechen@sina.com

(收稿日期:2014-07-26 修回日期:2014-12-12)

(编辑:李珊珊)

药品说明书是药品生产企业印制并提供的,包含药理学、毒理学、药理学、医学等关于药品安全性、有效性等重要科学数据和结论的,用以指导临床正确使用药品的技术性资料^[1];是判断用药行为是否得当最具法律效力的依据^[2]。超药品说明书用药是指临床所用药物超出药品说明书所规定的剂量、年龄、给药方式、适应证和禁忌证等范围,也称超范围用药^[3]。根据我院相关规定,临床科室如需超说明书用药,由科室主任向我院药事管理委员会提交申请,经专家论证,通过药事管理委员会批准方可使用,未经论证通过而擅自超说明书用药的情况属医师个人行为,须承担相关责任。本文通过搜集我院门诊2013年7-12月处方,统计并分析其中超药品说明书用药典型处方,讨论超说明书用药的合理性与安全性。

1 资料与方法

利用华软门诊信息系统(SIOP)提取门诊处方,并且查阅药品说明书、期刊文献及《中国国家处方集》,对2013年7-12月660 708张处方进行筛选并将在适应证、用法用量、给药方式等方面存在超说明书用药情况的处方进行统计分析。针对超说明书用药处方,通过联系处方医师和电话随访患者获知,患者对超说明书用药已知情同意,部分签署知情同意书,其余均达成口头协议。审方药师将超说明书用药处方保留并要求医师签字确认以明确责任。

2 结果

2.1 超说明书用药处方比例

2013年7-12月门诊总处方数660 708张,其中超说明书用药处方1 420张,占0.21%。各月份超说明书用药处方分布情况见表1。

表1 2013年7-12月超说明书用药处方分布情况

Tab 1 Distribution of off-label drug use prescription from Jul. to Dec. in 2013

月份	总处方,张	超说明书处方,张	百分比,%
7月	105 343	261	0.25
8月	99 100	231	0.23
9月	106 184	232	0.22
10月	108 514	286	0.26
11月	117 014	231	0.20
12月	124 553	179	0.14
合计	660 708	1 420	0.21

2.2 超说明书用药情况

在2013年7-12月门诊处方中,超说明书用药处方数达1 420张,共统计到7种药品存在超说明书用药情况。其中,盐酸氟西汀胶囊、螺内酯片、胰激肽原酶肠溶片、盐酸二甲双胍片、枸橼酸西地那非片、阿司匹林肠溶片属于超适应证用药,甲硝唑片阴道内给药属于超剂型用药。具体超说明书用药处方情况见表2。

3 典型处方分析

本次调查药品为门诊药品范畴,经审方软件筛选超说明书用药处方,发现6种药品为超适应证用药,1种药品为超剂型给药。通过查阅文献,讨论其合理性与安全性。

3.1 盐酸氟西汀用于早泄、勃起功能障碍

病例1:男性患者,27岁,诊断为“早泄”,医嘱予盐酸氟西汀胶囊 20 mg, po, qd。病例2:男性患者,21岁,诊断为“勃起功能障碍”,医嘱予盐酸氟西汀胶囊 20 mg, po, qd;还少胶囊,每次5粒, po, bid。分析:早泄的治疗方法很多,近年来有较多

表2 超说明书用药处方情况

Tab 2 The prescriptions of off-label drug use

药品通用名	处方数量,张	百分比,%
盐酸氟西汀胶囊	173	0.026 2
螺内酯片	268	0.040 6
胰激肽原酶肠溶片	371	0.056 2
甲硝唑片	468	0.070 8
盐酸二甲双胍片	129	0.019 5
枸橼酸西地那非片	5	0.000 7
阿司匹林肠溶片	6	0.000 9
合计	1 420	0.214 9

报道认为使用选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI)治疗早泄疗效明显^[4]。笔者查阅相关资料,发现氟西汀作为SSRI能有效地抑制5-HT的再摄取,提高中枢神经系统内5-HT的浓度,显著延长射精潜伏时间。且在用药后1周内即产生明显效果,而氟西汀抗抑郁作用常在用药后2~3周才有效果,说明氟西汀治疗早泄的作用是中枢神经系统5-HT再摄取抑制作用的直接结果,而与抗抑郁作用无关。除了中枢神经系统作用外, Mousarizadeh K等^[5]通过实验证明了氟西汀对输精管等组织的钙通道有阻滞作用而能抑制输精管的收缩。Seo KK等^[6]认为,体内一定浓度的氟西汀能对抗肾上腺素引起的输精管收缩作用,从而延缓射精。笔者认为,氟西汀在治疗男性早泄方面经临床证实有效,然而其本身为抗抑郁药,美国食品和药品管理局(FDA)指出所有抗抑郁药都有增加年轻人自杀可能性的风险,因此关注其药品不良反应(ADR)尤为重要。故临床使用时应与患者充分沟通,并做好随访工作。

3.2 螺内酯用于痤疮、脂溢性皮炎、雄激素源性脱发

病例1:男性患者,21岁,诊断为“痤疮”,医嘱予螺内酯片 20 mg, po, tid;新癍片 2片, po, tid;盐酸米诺环素胶囊 50 mg, po, bid;克痒隆酮凝胶,外用。病例2:女性患者,18岁,诊断为“雄激素源性脱发”,医嘱予螺内酯片 20 mg, po, tid;百令胶囊 5粒, po, tid;养血生发胶囊 4粒, po, bid。分析:螺内酯是一种非特异性醛固酮受体拮抗药,作为传统利尿药,临床常用于治疗醛固酮增多的顽固性水肿。根据说明书,其有抗雄激素样作用的ADR。现临床经常利用其抗雄激素的特点,治疗由于雄激素水平增高刺激皮脂腺分泌增多而引起的痤疮、脂溢性皮炎、皮脂溢出症、雄激素源性脱发等^[7]。尽管如此,仍有文献报道,醛固酮使用过程中有致男性乳房发育的案例。故笔者不建议将螺内酯常规用于痤疮、脂溢性皮炎等,临床使用时应充分考虑患者年龄、生理条件,权衡利弊,并告知患者用药风险及做好随访。

3.3 胰激肽原酶用于男性不育症

病例1:男性患者,35岁,诊断为“不育症”,医嘱予胰激肽原酶肠溶片 120单位, po, tid。分析:男性不育的原因之一是精液液化异常从而影响精子活力。精囊分泌的精液凝固蛋白和纤维连接蛋白是凝固精液的主要物质。有研究发现,胰激肽原酶可以水解精浆凝固蛋白,促精液液化,提高精子活力,可作为治疗精液液化异常的新靶向药物^[8]。笔者认为,胰激肽原酶在治疗剂量内ADR少,安全性高,在治疗男性不育症中疗效确切。

3.4 阿司匹林用于不孕症

病例1:女性患者,27岁,诊断为“不孕症”,医嘱予阿司匹林肠溶片 100 mg, po, qd。分析:目前,对不孕症患者治疗的成功率较低,尤其是对免疫性不孕症的治疗和辅助生殖技术

(ART)的妊娠率较低运用。然而,通过应用辅助药物能明显改善子宫内条件,提高体外受精(IVF)的妊娠率,其中应用最多的是阿司匹林^[9]。有研究发现,在辅助生殖技术中,加用低剂量阿司匹林治疗,不影响临床促排卵结果和胚胎质量,可以显著增加子宫内厚度,改善其容受性,从而使胚胎种植率和临床妊娠率提高,流产率下降^[10]。然而,阿司匹林在生殖医学中的相关研究主要集中在临床试验,对生殖免疫和内分泌的影响尚不明确。笔者认为,阿司匹林用于不孕症患者尚有很多争议,需进一步的研究明确其对母胎的安全性和对胚胎着床的作用,且长期使用有引起消化道出血的风险,在女性不孕症中的应用值得商榷。

3.5 二甲双胍用于不孕症、多囊卵巢综合征

病例1:女性患者,28岁,诊断为“多囊卵巢综合征”,医嘱予盐酸二甲双胍 500 mg, po, tid。分析:多囊卵巢综合征(PCOS)是以高雄激素血症、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和长期无排卵为特征的妇科常见的内分泌代谢性疾病。二甲双胍通过增加外周组织对葡萄糖的利用,加速无氧酵解,减少肝糖原增生,抑制或减缓肠壁对葡萄糖的吸收,改善外周组织的胰岛素抵抗。研究发现,PCOS患者进行促排卵治疗前,联合服用二甲双胍和炔雌醇环丙孕酮片,经过3个月的治疗能有效地改善患者内分泌紊乱,恢复月经,提高排卵率和妊娠率^[11]。因二甲双胍治疗不孕症的依据是改善胰岛素抵抗,进而改善内分泌紊乱而起作用,笔者以为,临床应充分告知患者服药理由及注意事项,做好血糖监测,提高患者服药依从性。

3.6 枸橼酸西地那非用于不孕症

病例1:女性患者,28岁,诊断为“不孕症”,医嘱予枸橼酸西地那非 50 mg, 阴道内用, qd。分析:枸橼酸西地那非为治疗男性勃起功能障碍的常用口服药,其通过抑制磷酸二酯酶的活性来提高组织中的环磷酸鸟苷,使阴茎海绵体平滑肌和阴茎小动脉平滑肌松弛,增加组织局部血流,达到治疗男性勃起功能障碍的目的。根据枸橼酸西地那非片的作用机制,近年来有学者将其应用于子宫内生长不良的辅助生育治疗中。美国 Sher G 等^[12]对 105 例子宫内生长不良的患者给予枸橼酸西地那非片阴道用药,每次 25 mg, 每天 4 次,排卵前用药 3~10 d。结果显示,70% 的患者子宫内生长有明显改善,可以提高 IVF 的成功率。国内刘炜培等^[13]对比了西地那非口服和阴道给药的临床效果,结果阴道用药组(7/20)比口服组(0/20)的周期妊娠率高,但两组用药前后的子宫内厚度无差异。其作用机制未经阐明,可能需要更多的研究及更大的样本量来支持。笔者认为,西地那非阴道内给药用于治疗不孕症缺乏足够依据,国外虽有临床试验,但存在人种差异,国内则缺乏足够临床证据支持,故如有必要使用,应充分权衡利弊,做好随访,及时评估用药效果。

3.7 甲硝唑片阴道内给药

病例1:女性患者,诊断为“细菌性阴道炎”,医嘱予甲硝唑片 0.2 g, 阴道内给药, qn。病例2:女性患者,诊断为“宫颈炎”,医嘱予甲硝唑片 0.2 g, 阴道内给药, qd;保妇康栓 1 粒, 阴道内给药, qn。分析:甲硝唑对阴道滴虫有直接杀灭作用,是治疗滴虫病的特效药。口服后可出现于阴道分泌物、精液和尿液中,故对女性和男性泌尿生殖道滴虫感染都有良好疗效。然而大多妇科医师习惯于阴道内用甲硝唑片剂。根据资料,甲硝唑在乙醇中略溶,在水中微溶。甲硝唑片阴道给药是局部用药,应该考虑药物的溶出度,使其充分接触病变部位,才可能保证疗效。笔者认为,甲硝唑片阴道给药存在剂型不合理,po 给药方式优于阴道内

给药,阴道给药使用栓剂、洗剂或阴道泡腾片更好。

4 讨论

本次调查门诊超说明书用药处方中,主要为超适应症用药及超剂型用药,笔者均可找到相关科学依据。众所周知,药品说明书更新其滞后性,医学发展日新月异,许多新的用法源于临床实践,因此超说明书用药具有合理性与必要性。然而,超说明书用药必须根据合理的科学理论、专家意见或临床试验结果,并且完全出于患者利益考虑,患者知情同意。本文超说明书用药案例中,部分依据来源于科学理论、临床试验,部分是凭借医师临床经验及约定俗成的治疗方法。医师在采用说明书外用法时应当非常慎重,且告知患者超说明书用药可能引起的 ADR 及对策;药师在审方过程中及时与医师、患者沟通,确保临床用药准确安全;同时,国家应出台相关规章,规范超说明书用药行为。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006-06-01.
- [2] 邵蓉,蒋正华,黄泰康.医疗机构涉药人员执业风险防范与规避[J].中国药房,2007,18(28):2163.
- [3] 王书杰,张新春,王丽萍,等.PASS系统医嘱处置对临床合理用药的影响[J].中国药师,2006,9(2):166.
- [4] 潘寿华,谢立平.氟西汀治疗早泄的效果观察[J].临床泌尿外科杂志,2004,19(7):400.
- [5] Mousatzadeh K, Ghafourifar P, Sadegh-inejad H. Calcium channel blocking activity of thioridazine, clomipramine and fluoxetine in isolated rat vas deferens: A relative potency measurement study[J]. *J Urol*, 2002, 168(6):2716.
- [6] Seo KK, Kim SC, Lee MY. Comparison of peripheral inhibitory effects of clomipramine with selective serotonin reuptake inhibitors on contraction of vas deferens: In vitro and in vivo studies[J]. *J Urol*, 2001, 165(6):2110.
- [7] 方红贤.螺内酯治疗皮肤病 578 例分析[J].同济大学学报:医学版,2001,22(6):49.
- [8] 周蓉.胰激肽原酶促精液液化效果的评价[D].武汉:华中科技大学,2009.
- [9] Frattarelli JL, Millel BT, Scott RT, et al. Adjuvant therapy enhances endometrial receptivity in patients undergoing assisted reproduction[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12(6):722.
- [10] 郭玉琪,刘义,丁玉莲,等.小剂量阿司匹林在诱发排卵中对子宫内组织形态学的影响[J].生殖医学杂志,2002,11(4):203.
- [11] 赵军招,叶碧绿,林金菊,等.二甲双胍在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的应用[J].中华妇产科杂志,2003,38(9):545.
- [12] Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization: IVF after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(5):1073.
- [13] 刘炜培,张羽虹,陈红梅.万艾可治疗子宫内生长不良不孕症[J].中国优生与遗传杂志,2004,12(3):126.

(收稿日期:2014-05-01 修回日期:2014-08-26)

(编辑:李珊珊)