

2014年淄博市中心医院中药注射剂超说明书用药情况分析

司继刚, 郑雪, 赵群

淄博市中心医院 药学部, 山东 淄博 255036

摘要: **目的** 对淄博市中心医院中药注射剂超说明书用药情况进行调查分析, 为临床合理用药提供参考。**方法** 随机抽取2014年淄博市中心医院使用中药注射剂的住院患者病历200份, 对中药注射剂的溶媒选择、用药剂量或浓度、用药疗程、超适应症用药等进行分析评价。**结果** 中药注射剂临床使用广泛。中药注射剂存在一定程度溶媒选择不当、超剂量、超浓度或超疗程用药等超说明书用药的情况, 超说明书用药处方占42%。**结论** 加强处方点评与反馈, 对超说明书用药进行有效干预, 促进中药注射剂的合理使用。

关键词: 中药注射剂; 超说明书; 处方点评

中图分类号: R286

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)06-0718-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.025

Analysis on off-label use of traditional Chinese medicine injection in Central Hospital of Zibo in 2014

SI Ji-gang, ZHENG Xue, ZHAO Qun

Department of Pharmacy, Central Hospital of Zibo, Zibo 255036, China

Abstract: Objective To investigate the off-label use of traditional Chinese medicine (TCM) injection in Central Hospital of Zibo, and to provide reference for reasonable application of TCM injection. **Methods** In-patients (200 cases) using TCM injection in Central Hospital of Zibo in 2014 were randomly extracted, and the selection of solvent, drug dosage or concentration, course of medication, and ultra-indication of TCM injection were analyzed and evaluated. **Results** TCM injection were widely used in Central Hospital of Zibo. There was a certain degree of off-label use of drugs, including unreasonable choice of solvent, ultra-dosage, ultra-concentration, and ultra-course of medication. The prescription of off-label use of TCM injection accounted for 42%. **Conclusion** Prescription comments and feedback should be strengthened, and off-label use of TCM injection should be given effective intervention, to promote rational use of TCM injection.

Key words: traditional Chinese medicine injection; off-label; prescription comment

药品说明书是药品生产企业提供的, 经国家药品监督管理部门批准的, 包含药品的安全性、有效性等重要科学数据、结论及信息, 用以指导安全、合理使用药品的技术性资料, 是判断用药行为是否得当的最具法律效力的文书, 是医师开具处方以及药师审核处方的依据^[1]。但临床上常出现药品的使用与说明书规定不同的情况, 包括超出适应人群及年龄、适应症、用法用量甚至禁忌症范围使用药品的现象即“超说明书用药”。美国研究资料表明, 约有21%处方存在超说明书用药情况, 其中只有27%的处方有药品有效性和安全性的证据^[2]。

中药注射剂是具有中国特色的药物剂型, 已广泛应用于危重疾病的急救及感染性疾病、心脑血管疾病和恶性肿瘤等的治疗, 疗效亦得到临床的广泛认可。但是, 近年来中药注射剂严重不良反应和严重不良事件被频繁报道^[3], 有文献报道中药注射剂所致的不良反应发生率为11.0%^[4]。一般认为, 中药注射剂不良反应、不良事件发生的主要原因在于药品本身问题, 如原料药材、制备工艺、质量标准、热原控制、运输存放等^[5-8]。但是临床应用相关的问题, 如溶媒选择、用法用量、给药途径、给药疗程、合并用药、滴速等也会引起中药注射剂不良反应、不良

收稿日期: 2015-03-08

基金项目: 山东省药学会临床药学竞赛中青年科研资助项目 (Sdpa-ask-2013-01)

作者简介: 司继刚, 硕士, 副主任药师, 研究方向药事管理与临床药学。Tel: (0533)2360358 E-mail: sjg1019@163.com

事件,其超说明书用药所致的安全性问题也引起广泛关注。原卫生部颁布的《医院处方点评管理规范(试行)》^[9]要求对中药注射剂处方进行专项点评,以保障患者用药安全,促进中药注射剂的合理使用。本文对 2014 年淄博市中心医院住院患者中药注射剂超说明书用药情况进行抽样分析点评,并将处方点评的结果向临床科室进行反馈,以促进中药注射剂的合理应用。

1 资料和方法

1.1 资料

淄博市中心医院中药注射剂共有 32 个品种,使用涉及到大多数临床科室。随机抽取 2014 年使用中药注射剂的住院患者病历 200 份。

1.2 方法

对中药注射剂的溶媒选择、用药剂量或浓度、用药疗程、超适应症用药等进行分析评价。分析点评的主要依据为药品说明书、《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》^[10]等。

2 结果

2.1 超说明书用药情况

所抽取的 200 份使用中药注射剂的患者病历,就溶媒选择不当、超用药剂量或超浓度、超用药疗程及超适应症用药者 4 种超说明书用药情况进行统计分析。在 1 份病历中发现上述 1 种超说明书用药情况者称为 1 种缺陷,发现上述 2 种不合理用药情况者称为 2 种缺陷,以此类推。经统计分析共 84 份病历存在中药注射剂用药缺陷,占抽样病历的 42%。其中只存在 1 种缺陷的病历数为 49 份,占抽样病历的 24.50%,占用药缺陷病历的 58.33%,见表 1。

表 1 用药缺陷病历数的分布情况

Table 1 Case distribution of drug defects

用药缺陷 种类数	病历数/例	占用药缺陷病历 比例/%	占总病历 比例/%
1	49	58.33	24.50
2	16	19.05	8.00
3	11	13.10	5.50
4	8	9.52	4.00
总计	84	100.00	42.00

2.2 溶媒选择不当

调查部分病历存在溶媒选择不当的问题,如中医科 1 例患者使用 5%葡萄糖注射液稀释灯盏细辛

注射液,肿瘤科 1 例患者使用复方苦参注射液使用 5%葡萄糖注射液进行稀释。

多数中药注射剂采用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液作为溶媒,查阅淄博市中心医院所有中药注射剂的药品说明书,参考相关药品标准,将其中对溶媒做出要求的中药注射剂品种及适宜溶媒进行整理和总结,共有中药注射剂品种为 32 种(批准文号为“国药准字 Z”),在静脉滴注时可以选择 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液的药物有 21 种,占 65.63%,如注射用丹参多酚酸盐、疏血通注射液、注射用磷酸川芎嗪等;在静脉滴注时仅可选择 5%葡萄糖注射液的药物有 6 种,包括丹参注射液、生脉注射液、参麦注射液、舒血宁注射液、华蟾素注射液、注射用血塞通;仅可选择 0.9%氯化钠注射液的药物有 5 种,包括灯盏细辛注射液、注射用红花黄色素、血必净注射液、复方苦参注射液、鸦胆子油乳注射液,见表 2。

表 2 适宜溶媒的品种分布

Table 2 Species distribution of appropriate solvent

药物适宜溶媒	品种数/种	构成比/%	代表品种
5%葡萄糖注射液	6	18.75	生脉注射液
0.9%氯化钠注射液	5	15.62	灯盏细辛注射液
5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液	21	65.63	疏血通注射液
总计	32	100.00	

2.3 超剂量、超浓度用药

在抽查的 200 份病历,中药注射剂 32 个品种超剂量、超浓度用药的共有 6 个品种。部分病例存在超剂量应用的现象,其说明书规定使用剂量为 100 mg/d,而临床用量常为 150 或 200 mg/d。见表 3。

2.4 超疗程用药

抽取病例中超过规定疗程的药物主要有:注射用红花黄色素、注射用血栓通等,一般情况是患者从入院就开始应用,直至出院才停药,多已超过 1 个疗程的时间,所调查的病例最长连续用药达 27 d。

2.5 超适应症用药

在抽查的 200 份病历中,中药注射剂超适应症用药的共有 8 份,占抽样病历的 4%。如 1 例诊断为呼吸道感染的患者使用了疏血通注射液,病程记录中没有记录使用的原因和理由;1 例胃溃疡患者使用参麦注射液;1 例骨折术后患者使用注射用丹参多酚酸盐皆为超说明书用药,药品说明书中都没

表3 超剂量、超浓度用药的情况

Table 3 Situation of ultra-dosage and ultra-concentration

药品名称	用量(说明书)			剂量过大或浓度过高医嘱举例
	剂量	溶媒	最高浓度	
红花黄色素注射液	100 mg	0.9%氯化钠注射液 250 mL	50 mg/100 mL	150 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL
复方苦参注射液	12 mL	0.9%氯化钠注射液 250 mL	5/100 mL	20 mL+0.9%氯化钠注射液 100 mL 20 mL+0.9%氯化钠注射液 250 mL
生脉注射液	25~60 mL	5%葡萄糖注射液 250~500 mL	25/100 mL	50 mL+5%葡萄糖注射液 150 mL
注射用丹参多酚酸盐	200 mg	0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 250~500 mL	80 mg/100 mL	200 mg+5%葡萄糖注射液 150 mL
参麦注射液	20~100 mg	5%葡萄糖注射液 250~500 mL	40 mg/100 mL	60 mL+5%葡萄糖注射液 100 mL
疏血通注射液	6 mL	0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 250~500 mL	2/100 mL	8 mL+5%葡萄糖注射液 150 mL

有该适应症。

3 讨论

3.1 溶媒选择不当

中药注射剂应严格按照药品说明书的要求选择稀释溶媒,以保持药品较好的溶解度和稳定性,保证配置质量,如溶媒选择不当有可能导致药物稳定性下降、溶解度降低,溶液出现浑浊、微粒增加等性状的改变,也有可能生成其他物质,导致不良反应的发生而影响疗效^[11]。调查部分病历存在溶媒选择不当的问题,如中医科 1 例患者使用 5%葡萄糖注射液稀释灯盏细辛注射液,因灯盏细辛属于弱酸性药物,5%葡萄糖注射液 pH 值较低,灯盏细辛溶解度较差,存在灯盏细辛溶解不完全而使微粒增加或产生沉淀的可能,应按照药品说明书的要求使用 0.9%氯化钠注射液作为溶媒才合理。肿瘤科 1 例患者使用复方苦参注射液使用 5%葡萄糖注射液进行稀释,由于该注射液偏碱性,应以 0.9%氯化钠注射液稀释后缓慢滴注,并避免与 pH 值过低的液体配伍使用,以免影响药物的稳定性。

3.2 超剂量、超浓度用药

中药注射剂如用药剂量过大或溶媒用量过小,会导致药物浓度过高,发生不良反应的几率增加;单位体积中不溶性微粒数也会增加,输液反应的发生率增加^[12]。生脉注射液用于心衰患者,需要限制输血量,建议在减少输液溶媒的同时,相应减少中药注射剂药物用量,否则就会出现药物浓度过高,不良反应发生率增加,心血管科 1 例患者连续注射 6 d 浓度过高生脉注射液(50 mL 生脉注射液稀释于 5%葡萄糖注射液 150 mL 中)后,由于药物浓度高,

刺激性强,引起静脉炎,导致患者的投诉和不满。红花黄色素的主要成分是羟基红花黄色素 A,进入机体后可刺激自身免疫系统而产生过敏反应^[13]。超剂量用药会对机体造成负担,增加肝、肾负担,并可能由于药物浓度过高导致药物蓄积,从而出现身体不适。

3.3 超疗程用药

按照《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》,对长期使用的中药注射剂在每个疗程间要有一定的时间间隔,不建议连续长期用药。大部分中药注射剂作用机制和毒理作用并不明确,如连续用药时间过长,就有可能在体内产生蓄积或药物依赖性^[14]。多数中药注射剂疗程通常在 2 周左右,如注射用丹参多酚酸盐一个疗程为 14 d;红花注射液用于脑血管病 15~20 d 或冠心病 10~14 d;苦碟子注射液 14 d;注射用磷酸川穹嗪 10~15 d;红花黄色素 14 d;复方苦参注射液用量 200 mL 为一个疗程(10 d);雪莲注射液 10 d 为一疗程。

3.4 超适应症用药

超适应症用药是超说明书用药的一种,是指药物治疗范围超出药品说明书适应症或功能主治。孙嘉婧等^[15]报道调查的 2 000 例门诊患者超说明书用药中,超适应症用药占 58 例(2.9%),构成比虽不大,但影响却不容忽视,超适应症用药有时会使医师和患者都承担很大的风险。有些超适应症用药体现了临床医师多年临床经验,如盐酸普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤的治疗^[16];抗哮喘药物硫酸沙丁胺醇用于孕妇先兆流产^[17];丙戊酸钠用药精神分裂症患者的治疗取得良好的效果^[18]等。超适应症用药多没

有循证医学的证据,更容易引起患者的困惑,当治疗效果不佳时,易引发患者投诉,甚至导致医疗纠纷。

药品说明书作为一种技术性规范,在通常情况下,临床使用应遵守药品说明书的要求。对于临床超说明书用药,在政府尚未出台相关法律规定和规范的情况下,从医院内部制度管理和行为管理入手,采取有效合理措施,慎重经验用药和超说明书用药。美国食品药品监督管理局(FDA)“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”,超说明书用药在某些国家是得到政府认可的行为^[19-21]。

中药注射剂成分复杂,随着药品不良反应监测工作在国内的广泛开展,中药注射剂不良反应报道也不断增加,其不良反应发生率高,中药注射剂往往成分复杂,其含有的大分子蛋白及鞣质类物质作为抗原容易引起过敏反应,甚至有些药物本身就具有一定的抗原性,临床使用具有更高的风险性、临床合理用药的基本前提之一是安全^[22],对于过敏性体质的患者应谨慎使用。对于患者病情确实需要超说明书用药,应告知患者用药的必要性,得到患者的认可,并在病历中注明原因和理由。对于可能出现不良反应的超说明书用药,医师应告知可能出现的风险,并在患者表示理解后签署知情同意书,医师还应对治疗过程中出现的不良反应及疗效等进行记录,对于减少医疗纠纷和用药风险大有裨益^[23]。临床药师应做好中药注射剂合理应用中的药学监护工作^[24],加强与临床医护人员交流,加强处方点评与反馈,促进临床安全、有效、经济、合理地应用中中药注射剂。

参考文献

- [1] 药品说明书和标签管理规定 [S]. 2006.
- [2] Jung K, LePendu P, Chen W S, *et al.* Automated detection of off-label drug use [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89324.
- [3] 吴广通, 张夏华, 米 丽. 2009年8月—2012年8月武警上海市总队医院的中药注射剂致不良反应分析 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(5): 787-790.
- [4] 黄家娣, 李 斌, 潘 江. 236例药品不良反应报告分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(5): 452-454.
- [5] 任德权, 张伯礼. 中药注射剂临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 31-34.
- [6] 徐晶鸿, 刘晓羽, 刘 芳. 中药注射剂存在的问题及对策分析 [J]. *中国医药科学*, 2013, 3(7): 185-186, 194.
- [7] 李黎明, 金若敏, 谢家骏, 等. 致敏RBL-2H3细胞在清开灵、痰热清中药注射剂过敏性评价中的应用 [J]. *中草药*, 2015, 46(1): 86-89.
- [8] 李 静, 郑新元, 唐元泰. 关于中药注射剂安全性问题的探讨 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 78-79.
- [9] 医院处方点评管理规范(试行) [S]. 2010.
- [10] 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知 [S]. 2009.
- [11] 王成军, 张圣雨. 某三甲医院361例住院患者中药注射剂用药分析研究 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(11): 1988-1990.
- [12] 汪 炜, 夏忠诚. 老年患者使用中药注射剂安全性分析 [J]. *中国医药*, 2013, 8(2): 259-260.
- [13] 陈依妹, 卢剑萍. 注射用红花黄色素不良反应63例分析 [J]. *海峡药学*, 2009, 21(5): 201.
- [14] 袁珍娥, 郭清文, 朱淑萍, 等. 病区医嘱中中药注射剂不合理应用分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(13): 2980-2981.
- [15] 孙嘉婧, 郑咏池, 任 强, 等. 我院门诊超说明书用药情况分析及管理优化 [J]. *中国药业*, 2014, 23(3): 56-57.
- [16] 李群英. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展 [J]. *中国药师*, 2014, 17(4): 670-672.
- [17] 张乾珍, 雒焕文. 中西医结合治疗早期先兆流产疗效观察 [J]. *西部中医药*, 2012, 25(7): 65-66.
- [18] Horowitz E, Bergman L C, Ashkenazy C, *et al.* Off-label use of sodium valproate for schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92573.
- [19] 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.
- [20] Gilhooley M. Commercial speech and off-label drug uses: what role for wide acceptance, general recognition and research incentives? [J]. *Am J Law Med*, 2011, 37(2/3): 258-277.
- [21] Meadows W A, Hollowell B D. 'Off-label' drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use [J]. *Int J Impot Res*, 2008, 20(2): 135-144.
- [22] 白晓菊. 中药注射剂合理用药基本要素探讨 [J]. *中国现代应用药学杂志*, 2009, 26(10): 826-831.
- [23] 刘昉阳, 王心慧, 陈召红. 超说明书用药问题的相关分析与思考 [J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(3): 123-126.
- [24] 崔 颖, 米 云. 中药注射剂临床合理应用中的药学监护 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(1): 83-85.