

2019 年某部医院超说明书用药现状及管理策略分析

张延华, 朱永红, 刘美仑

武警河北省总队医院 药剂科, 河北 石家庄 050081

摘要: **目的** 调查武警河北省总队医院超药品说明书用药现状, 对存在的安全隐患进行分析, 提出防范建议, 为降低用药风险, 规范管理提供理论依据。**方法** 对本院 2019 年 1~12 月门诊处方、住院医嘱超说明书用药情况进行回顾性统计分析。**结果** 本院超说明书用药主要表现在超适应证、超适应人群和给药途径等方面, 90% 以上超说明书用药有证据支持, 但也有部分超说明书用药没有指南推荐和文献支持, 药品说明书之外的用法值得进一步商榷。**结论** 超药品说明书用药现象客观存在且不可避免, 它涉及到药品有效性、医疗执业风险和安全隐患, 因此制定合理的管理策略, 强化超说明书用药管理的规范化、制度化是当前亟待解决的问题。

关键词: 超说明书用药; 现状调查; 管理策略; 安全隐患; 超适应症

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)05-1061-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.041

Analysis of the current situation of investigation and management strategies for the beyond drug instructions in our hospital in 2019

ZHANG Yan-hua, ZHU Yong-hong, LIU Mei-lun

Department of Pharmacy, General Hospital of Hebei Province of Chinese People's Armed Police Forces, Shijiazhuang 050081, China

Abstract: **Objective** To investigate the current status of the use of beyond the drug instructions, so as to analyze the security hidden danger, which provides the theoretical basis for reducing the risk of drug use and standardizing the management. **Methods** A retrospective statistical analysis was carried out on the prescriptions of outpatient and medical advice in a hospital in 2019. **Results** The main manifestations of off label drug use in the hospital are over indication, over adapted population and route of administration. More than 90% of off label drugs are supported by evidence, but some off label drugs are not recommended by guidelines and supported by literature. The usage of off label drugs is worthy of further discussion. **Conclusion** The phenomenon of off label drug use is objective and inevitable, which involves drug effectiveness, medical practice risk and safety risks. Therefore, it is urgent to formulate reasonable management strategies and strengthen the standardization and institutionalization of off label drug use management.

Key words: off label medication; status survey; management strategy; safety risks; over indication

超说明书用药是指药物的使用方法不在国家药监部门批准的说明书之内, 包括适应证、适应人群、给药剂量、给药途径等与药品说明书不一致和违反药品禁忌证用药等情况。一项对国内 24 家三级甲等医院的超说明书用药调查发现, 超说明书用药情况普遍存在^[1], 但由此产生纠纷时往往给医师带来执业风险, 相关不良事件产生的费用往往不在报销范围之内, 增加患者经济负担^[2]。超说明书用药虽然

客观上有利于发现药物的新疗法和新功效, 在一定程度上促进了临床医学发展^[3], 但存在巨大的法律风险, 同时其安全性、有效性仍有待验证。武警河北省总队医院为三级甲等综合性医院, 服务于广大部队官兵和地方患者。为了进一步规范用药行为, 规避医疗机构和医师执业风险, 笔者对 2019 年本院存在的超说明书用药现象进行相关调查分析和研究, 为临床合理用药提供参考。

收稿日期: 2021-01-07

作者简介: 张延华, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药事管理。E-mail: zhangyhjw@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2019 年 1~12 月本院门诊点评处方 19 926 张、住院医嘱 950 份, 不含麻醉、精神、医疗毒性和放射性药品处方、医嘱。分析点评结果, 登记超说明书用药情况。

1.2 方法

依据药品说明书的适应症、用法用量、适应人群等, 对超说明书用药从科室分布、药品种类、超说明书用药类型进行分析, 依据张波等^[4]收集的《临床用药指南》推荐情况和 Micromedex 循证医学证据有效性等级推荐情况, 检索中国医院数字图书馆 (CHKD) 期刊全文数据库, 时间范围设定 2010 年 1 月至 2020 年 1 月, 检索词为药品名称并且包含超适应证的诊断或用法、剂量, 对本次调查出现的超适应证用药合理性进行分析讨论。

2 结果与分析

2.1 结果统计

门诊处方中有 1 024 份处方存在超说明书用药情况, 占点评处方的 5.14%; 住院医嘱中有 79 份存在此类情况, 占点评医嘱的 8.32%。科室主要为皮肤、妇产、儿科、风湿免疫和心血管内科, 其中皮肤科 34.27%, 儿科 22.48%, 妇产科 18.58%, 风湿免疫为 11.06%, 心血管内科 4.80%, 其他科室 8.80%。

2.2 循证医学证据调查

结果显示涉及超说明书用药药品有 32 种, 其中有循证医学证据支持或《临床用药指南》推荐的超适应症用药情况有 16 种, 占超说明书用药药品总数的 50%, 虽无指南推荐, 但有文献支持报道的其他类型用药情况有 10 种, 占总数的 31.25%。结果见表 1、2。

表 1 超适应症用药品种和有效性等级统计

Table1 The statistics of the drugs beyond instructions and the effectiveness classes

药品名称	超说明书用药内容	有效性等级推荐	《临床用药指南》推荐
普萘洛尔片	偏头痛	Class I	预防偏头痛的可选药物
甲氨蝶呤	类风湿性关节炎	Class I	作为类风湿性关节炎的首选药物, 作为联合治疗的基本药物
沙丁胺醇片	预防流产	Class II a	作为抑制宫缩、治疗早产药物
米非司酮片	子宫肌瘤	Class II a	作为治疗子宫肌瘤的药物
来曲唑	原发不育	Class II a	治疗不孕症的药物以诱导排卵
二甲双胍	多囊卵巢	Class II a	作为治疗高胰岛素血症、胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征的药物
甲氨蝶呤	异位妊娠	Class II a	作为要求保存生育能力的早期异位妊娠的非手术治疗的可选药物
吲哚美辛栓	人流术	Class II a,	作为抑制宫缩、治疗早产的可选药物
酮替芬	荨麻疹	Class II a	推荐作为慢性荨麻疹治疗药物
奥曲肽	胰腺炎	Class II a	推荐作为胰腺炎治疗药物
新斯的明	急性假性结肠梗阻	Class II a	作为急性假性结肠梗阻的治疗药物
沙利度胺片	结节性红斑	Class II a	作为治疗轻型系统性红斑狼疮药物之一
环孢素	系统性红斑狼疮	Class II a	用于治疗重症系统性红斑狼疮
吗替麦考酚酯	系统性红斑狼疮	Class II a	可用于重型系统性红斑狼疮的治疗
环孢素	再生障碍性贫血	Class II b	推荐作为支持治疗纠正血细胞减少程度
西咪替丁注射液	荨麻疹	Class II b	推荐与二代非镇静抗组胺药联合治疗慢性荨麻疹的首选药物

有效性等级推荐包括治疗有效 (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

The recommended effectiveness classes include the effective treatment (Class I), the evidence supported effectiveness (Class II a), the controversial effectiveness (Class II b) and the ineffective treatment (Class III)

3 讨论

3.1 科室分布

皮肤科、妇产科和儿科超说明书用药情况较突出, 其中皮肤科为 34.27%, 主要表现为超适应症用

药, 多为“老药新用”, 由于医学是一门实践科学, 超说明书用药本身是医学探索的一种形式。说明书本身的局限性导致修订总是滞后于医疗实践, 无法完全匹配实践经验总结得来的治疗方法成为不争的

表 2 超说明书用法品种统计及文献检索结果

Table 2 The usages and the literature search results of the drugs beyond instructions

药品名称	诊断	文献数量/篇
非那雄胺	脱发	80
黄体酮注射液	输尿管结石	107
氟尿嘧啶	瘢痕	96
多塞平片	瘙痒症	2
他莫昔芬	原发不育	1
左卡尼汀口服液	弱精症	92
米索前列醇	阴道给药	230
卡前列甲酯栓	舌下含服	75
氯化钾注射液	口服补钾	8
注射用氨溴索	雾化吸入	1 986

事实。妇产科为 18.58%，对于孕产妇这一特殊人群，用药不仅要考虑药物对孕产妇本身的治疗作用，还要保证对胚胎、胎儿及出生的新生儿无直接或间接不利影响。调查发现，住院孕产妇超说明书用药时有发生，但多为依据国内外临床用药指南、卫生部统编教科书或文献报道用药。儿科为 22.48%，主要表现为超适应人群用药，国外综合报道儿科门诊超说明书用药整体发生率为 11%~80%^[5]，全球儿科超说明书用药现象普遍存在^[6]。国内针对儿科超说明书用药研究较少，结果差异较大，为 11.1%~58.25%^[7]。本院儿科超说明书用药发生率为 22.48%，与国内同类报道结论相近，但儿科超适应人群用药是否为合理用药还有待进一步研究。

3.2 原因分布

主要为超适应证用药和超适应人群用药，以及说明书之外的用法和途径，调查结果表明其中以超人群（53.02%）和超适应证（40.95%）用药为主，超适应证用药品种皮肤科多为酮替芬、西咪替丁治疗慢性荨麻疹，沙利度胺治疗结节性红斑，氟尿嘧啶治疗瘢痕等，妇产科多为来曲唑治疗原发不育，二甲双胍治疗多囊卵巢，米非司酮片治疗子宫肌瘤，沙丁胺醇片预防流产；超适应人群用药多为儿童用药，如阿奇霉素，药品说明书（山东罗欣药业集团股份有限公司）明确指出 16 岁以下患者使用本品的安全性尚不清楚。天麻素注射液（昆明制药集团股份有限公司）由于儿童未进行该项试验，因此无可靠文献。由于伦理学药品研发设计中的缺陷，致使大多数药物缺乏儿童、老年人、孕妇等特殊人

群的有效性与安全性数据，说明书中只能注明“尚不明确”或“安全性未知”，导致特殊人群专用药物剂型或规格非常缺乏，只能参照成人适应症、用法、用量。目前我国上市的药品中，90%以上无儿童剂型，由此导致临床不得不选择将成人药物减量用于儿童^[8]。说明书之外的用法和给药途径，多表现为氯化钾注射液口服，米索前列醇片阴道给药，卡前列甲酯栓舌下含服，氨溴索雾化吸入等，卡前列甲酯栓经阴道给药与舌下含服给药都是预防产后出血的有效给药途径，且舌下含服具有给药方便，药物吸收和起效快的优势^[9]，米索前列醇片经阴道给药、舌下含药、口服的流产效果依次下降，不良反应率依次上升，所以，阴道给药和舌下含药值得在临床工作中推广使用^[10]。

3.3 不合理用药

从本次调查结果可以看出，有 50% 的超说明书用药有循证医学证据和《临床用药指南》支持，有 31.25% 的超说明书用药有文献报道支持，也有个别情况，如沙利度胺治疗带状疱疹神经痛，硝苯地平控释片说明书明确一日一次用药，但医生依赖自己的临床经验坚持每日两次口服的用法，虽不超日剂量，但盲目加大给药频次，而研究显示，加大给药频次并不一定会提高疗效，有的反而会使不良反应增加，增加用药风险。

4 管理策略

为防范超说明书用药风险，尤其是个人经验代替循证医学证据的盲目超说明书用药，医院应将超说明书用药纳入药事管理制度中，建立用药评价体系和管理制度，根据证据级别，建立分级管理方案，实行分级管理，医院药学部门对超说明书使用情况进行清查，收集并分级：一级，对于在国外已获批准的适应症或国内有《临床诊疗指南》推荐的品种报药事委员会备案，遵循治疗同意书的流程，实施一般知情同意常规应用，如普奈洛尔治疗偏头痛，甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎等；二级，国内《临床诊疗指南》没有推荐，但有多篇文献报道支持的超说明用药，应记录用药原因；充分评估有效性和安全性证据，签署《药品未注册用法知情同意书》，并在使用过程中对患者进行监测和随访。如来曲唑治疗原发不孕，氟尿嘧啶治疗瘢痕等，应报医院药事管理与药物治疗学委员会讨论评估，通过后备案，用药前应充分告知患者预后情况及可能出现的风险，征得患者的同意，并签署知情同意书后方可使

用;三级,对既无相关诊疗规范,也无文献支持的超说明书用药,或虽有文献报道但未经药事管理与药物治疗学委员会讨论通过的超说明书用药,要积极与医师沟通,及时干预,加强对不规范用药的管理和处罚力度。医院应定期进行超说明书用药合理性专项分析,并对用药情况进行追踪和持续改进。

总之,超说明书用药的存在有其合理性和临床应用价值,但在我国,药品说明书具有明确法律效力,是处理医疗纠纷的主要法律文件,因此医疗机构在正确看待超说明书用药的同时,应制定适合本机构的超说明书用药规范,提高临床对超说明书用药问题的认识,并在实际工作中严格落实,不断完善,在保障患者医疗安全,保护患者权益的同时,规避医院和医务人员的执业风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张 镭, 谭 玲, 王少华, 等. 国内 24 家医疗机构超说明书用药现状调查与分析 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 151-154.
- [2] 郭俊荣, 张 方. 美法两国对超说明书用药监管对策及其借鉴启示 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(1): 46-49.
- [3] 许建辉, 张宏丽, 孙蒙蒙, 等. 我国超说明书用药安全隐患及风险防范建议 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(4): 449-450.
- [4] 张 波, 郑志华, 李大魁, 等. 超药品说明书用药参考 [M]. 北京: 人民军医出版, 2013: 34-36.
- [5] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(9): 552-558.
- [6] 黄 亮, 张伶俐, 曾力楠, 等. 我院超说明书用药管理体系构建的实践与探索 [J]. 中国药房, 2019, 30(1): 1-4.
- [7] 张伶俐, 李幼平, 黄 亮, 等. 四川大学华西第二医院儿科门诊处方超药品说明书用药情况调查 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(10): 1120-1124.
- [8] 刘姗姗. 2014 年某院儿科门诊处方超说明书用药情况调查 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 121-125.
- [9] 王凤梅, 张雪平, 柴丽梅, 等. 卡前列素氨丁三醇子宫体注射联合卡孕栓舌下含服预防剖宫产产后出血的临床观察 [J]. 临床合理用药. 2016, 1(9): 104-106.
- [10] 李春会. 米索前列醇不同给药方式对早期妊娠药物流产的临床效果对比评价 [J]. 海峡药学. 2015, 12(27): 212-213.

[责任编辑 刘东博]