

氯硝西洋超说明书用药处方调查及循证评价

王超¹, 秦寅鹏¹, 张新然¹, 董运茁¹, 肖莹¹, 卜一珊¹, 张弋¹, 张蓓¹, 章袁^{1*}, 彭新冬²

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 中国人民解放军 95829 部队医院, 湖北 武汉 430012

摘要: **目的** 对天津市第一中心医院门诊患者氯硝西洋超说明书用药进行真实世界调研, 并对超说明书用药证据情况进行循证评价, 为临床提供严谨的循证证据提高临床合理用药。**方法** 通过信息系统提取天津市第一中心医院 2020 年 1 月—2024 年 7 月门诊患者开具氯硝西洋处方的资料信息。依据氯硝西洋片原研药品说明书中批准相关适应证对判定超说明书用药情况进行统计。根据统计结果, 查阅 Micromedex[®]系统、广东省药学会发布的《超说明书用药目录 2024 版》等对已收录的适应证进行超说明书用药的合理性评价。若系统中尚未收录某种超说明书用法, 则针对这种超说明书用药适应证完成相关证据检索, 进行循证评价。**结果** 研究最终纳入使用氯硝西洋的门诊患者超说明书用药处方 4 340 张, 全部为超适应证用药, 主要超适应证包括睡眠障碍、睡眠障碍合并焦虑、焦虑症等。超说明书用药的证据依据均为指南/专家共识与系统评价 (SR)/荟萃分析 (Meta), 经质量评价后发现, 虽然证据质量大部分为中到高等质量, 但在推荐意见中多数作为二线治疗方案或辅助用药, 因此临床应用氯硝西洋时需要谨慎评估。**结论** 本院门诊患者的氯硝西洋超适应证用药的比例过高, 超说明书用药参考指南/专家共识以及 SR/Meta 时也需要谨慎的辨别证据质量的高低, 综合评估患者的获益和风险, 对患者谨慎用药, 防止药物滥用的情况发生。

关键词: 氯硝西洋; 超说明书用药; 循证评价; 睡眠障碍; 睡眠障碍合并焦虑; 焦虑症

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2948-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.036

Prescription investigation and evidence-based evaluation on off-label uses of clonazepam

WANG Chao¹, QIN Yinpeng¹, ZHANG Xinran¹, DONG Yunzhuo¹, XIAO Ying¹, BU Yishan¹, ZHANG Yi¹, ZHANG Bei¹, ZHANG Yuan¹, PENG Xindong²

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. People's Liberation Army Hospital No. 95829, Wuhan 430012, China

Abstract: Objective The objective is to conduct a real-world survey on the off-label use of clonazepam in Tianjin First Central Hospital outpatient clinic and perform an evidence-based evaluation of such usage, aiming to provide rigorous evidence for improving clinical rational drug use. **Methods** The data of clonazepam prescription for outpatients in Tianjin First Central Hospital from January 2020 to July 2024 were extracted through the information system. The off-label use of clonazepam tablets was determined according to the relevant indications approved in the drug instructions. According to the statistical results, the rationality of off-label drug use was evaluated by referring to the Micromedex[®] system and the “Off-label Drug Catalog 2024 edition” issued by Guangdong Pharmaceutical Society. If some off-label use is not included in the system, the relevant evidence search is completed for this indication of off-label use, and evidence-based evaluation is carried out. **Results** In this study, a total of 4 340 off-label drug prescriptions for outpatients using clonazepam were ultimately included, all of which pertained to indication off-label use, primarily encompassing insomnia, insomnia combined with anxiety, and anxiety. The evidence of off-label drug use was solely derived from guidelines, expert consensus, and systematic reviews/Meta-analyses. The quality evaluation indicated that while the majority of the evidence was of moderate to high quality, it should be note that most of the recommendations were primarily utilized as second-line treatment or

收稿日期: 2024-07-11

基金项目: 天津药学会青年科研项目 (TJYX2023-06)

作者简介: 王超, 研究方向为循证药学、药物经济学、临床药学。E-mail: chaochaoxys@sina.com

*通信作者: 章袁, 副主任药师, 研究方向为临床药学、神经系统疾病用药。E-mail: zhangyuan0089@126.com

adjuvant medications. Therefore, the clinical use of clonazepam should be carefully assessed. **Conclusion** The prevalence of off-label clonazepam use among outpatients in our hospital is substantial. When considering off-label drug utilization based on guidelines/expert consensus, or SR/Meta-analyses, it is crucial to meticulously assess the quality of evidence and comprehensively evaluate the benefits and risks for patients. Prescribing medications cautiously is essential in order to mitigate potential for drug abuse.

Key words: clonazepam; off-label drug use; evidence-based evaluation; sleep disorders; sleep disorders combined with anxiety; anxiety disorder

氯硝西洋是苯二氮草类药物,作用机理是通过抑制中枢神经系统中的 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体,从而增强神经元之间的抑制作用,从而使神经元兴奋性降低^[1],可用于控制各型癫痫,尤适用于失神发作、婴儿痉挛症、肌阵挛性发作、运动不能性发作及 Lennox-Gastaut 综合征等^[2],此外还可应用于成人惊恐障碍[美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准适应证]^[3]。在临床上,氯硝西洋的超说明书用药情况较为普遍^[4-5],超说明书用药的使用不当可能使患者产生依赖性,为医患双方带来潜在的法律和医疗风险。目前,氯硝西洋超说明书使用在我国精神专科较少的专门研究数据,许多超说明书用药相关循证学评价也较少^[6]。因此,进行氯硝西洋超说明书用药的真实世界调研,并对超说明书用药证据情况进行循证评价,为临床提供严谨的循证证据,有利于管理与了解氯硝西洋超说明书用药现状,提供临床合理用药。

1 材料和方法

1.1 材料

通过信息系统提取天津市第一中心医院 2020 年 1 月—2024 年 7 月开具的氯硝西洋处方的门诊患者的信息资料。

1.2 方法

1.2.1 氯硝西洋超说明书用药情况 以国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的 2022 年 1 月 21 日以后修改版的氯硝西洋片药品说明书^[2]为依据,整理并记录天津市第一中心医院氯硝西洋超说明书用药情况。并确定超说明书用药的类型:是否超适应证、有无超剂量、是否超适用人群、有无超给药途径等类型。

1.2.2 超说明书用药循证评价 首先查询氯硝西洋片原研药品说明书^[3]中是否有批准相关的内容,查阅参考欧、美、日等国家的氯硝西洋批准信息作为参考^[7-8]。若已经列入原研药说明书,而中国版的说明书中并未收录可不必进行证据等级和有效性等级的判定直接引用。若原研药说明书中未批准相关的适应证,查阅 Micromedex[®]系统、广东省药学会

发布的《超说明书用药目录 2024 版》^[9],对照超说明书用药的收录结果,若已有收录则直接引用有效性等级、推荐等级、证据等级,进行超说明书用药的合理性评价。针对上述说明书以及系统中尚未收录的超说明书用药情况,首先检索证据包括临床指南/专家共识、系统评价/Meta 分析,如若没有上述证据,则进一步检索随机对照试验 (RCT)、队列研究、病例对照研究等,并对相关的证据进行质量评价,进行循证证据评价研究^[10]。

1.2.3 证据检索 证据检索的数据库包括指南数据库: Guidelines International Network (GIN)、Trip database (TRIP)、The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 文献数据库: PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)。纳入标准:所有使用氯硝西洋超说明书用药的研究(根据真实世界的研究结果确定相关的超说明书用药检索关键词),研究类型:指南/专家共识、系统评价/Meta 分析以及 RCT 等。排除标准:未公开发表或仅有摘要的文献,无法获取全文的文献,文献综述,重复发表的文献。由 2 名研究者进行文献的阅读筛选,意见不一致时请第 3 名研究者进行研判。

1.2.4 质量评价 AGREE II 工具^[11]用于评价指南/专家共识、AMSTAR-2 工具^[12]用于评价系统评价/Meta 分析、Cochrane 偏倚风险评估工具 RoB (risk of bias)^[13]用于评价 RCT,评价过程由 2 名研究者独立进行评价,意见不一致时请第 3 名研究者进行研判。

2 结果

2.1 氯硝西洋超说明书用药情况

本次研究最终纳入使用氯硝西洋的门诊患者 4 340 处方张,超说明书用药处方 3 755 张(86.52%),超说明书用药情况全部表现为超适应证用药,主要超适应证包括睡眠障碍(35.18%)、睡眠障碍合并焦虑(28.20%)、睡眠障碍合并焦虑抑郁(12.65%)等。

2.2 超说明书用药目前国内外证据收录情况

针对 3.1 项下统计的结果,查阅国外原研药说

说明书^[3]、欧、美、日等国家的氯硝西洋批准信息^[7-8]、Micromedex®系统收录结果以及广东省药学会发布的《超说明书用药目录（2024 版）》^[9]收录情况。结果发现，美国 FDA 已经批准氯硝西洋药品说明书中新增 1 项适应证“惊恐障碍”，此外广东省药学会

发布的目录以及 Micromedex®系统中也对此适应证做了收录。除此之外，本院门诊处方所统计的超适应证中，仅 Micromedex®系统收录了“口灼综合征”（I 级推荐，A 级质量），其余适应证以上列举的证据体系中均未收录，见表 1。

表 1 门诊患者氯硝西洋超适应证用药比例与 Micromedex®系统收录结果

Table 1 Proportion of outpatients with clonazepam overindication and Micromedex® system inclusion results

超适应证	处方数 (n=3 755)	构成比/%	有效性等级	推荐等级	证据等级
睡眠障碍	1 321	35.18	—	—	—
睡眠障碍合并焦虑	1 059	28.20	—	—	—
睡眠障碍合并焦虑抑郁	475	12.65	—	—	—
焦虑	282	7.51	—	—	—
焦虑抑郁	203	5.41	—	—	—
抑郁	142	3.78	—	—	—
面部痉挛	60	1.60	—	—	—
不宁腿综合征	58	1.54	—	—	—
耳鸣	49	1.30	—	—	—
肌张力障碍	29	0.77	—	—	—
震颤	23	0.61	—	—	—
双向障碍	18	0.48	—	—	—
神经性疼痛	18	0.48	—	—	—
躁狂	15	0.40	—	—	—
镇静	2	0.05	—	—	—
口灼综合征	1	0.03	I	Class I	Category A

—代表 Micromedex 系统中对相应的超说明书用药情况未做收录。

— Indicates that the corresponding off-label drug use is not included in the Micromedex system.

2.3 证据检索结果

针对未收录的适应证，利用“氯硝西洋”“睡眠障碍”“失眠”“焦虑”“抑郁”“面部痉挛”“不宁腿综合征”“耳鸣”“肌张力障碍”“震颤”“双向障碍”“神经疼痛”“躁狂”“镇静”“clonazepam”“insomnia”“anxiety”“depression”“hemifacial spasm”“restless legs syndrome”“tinnitus”“dystonia”“bipolar disorder”“neuropathic pain”“mania”“sedation”检索指南数据库、系统评价以及文献数据库，共检索到有 1 502 篇指南/共识以及 SR/Meta 分析。根据纳入/排除标准进行筛选，最终有 48 篇研究纳入本研究，其中包括 25 篇指南/共识，23 篇 SR/meta 分析，见图 1。

2.4 超适应证用药情况

共有 7 篇指南/共识以及 1 篇 SR/Meta 分析推荐氯硝西洋可用于睡眠障碍的治疗，并可用于治疗浅睡眠障碍快速动眼睡眠行为障碍（RBD）。在治疗过程中由于苯二氮草类药物极易形成依赖性（超过一半的患者）成人患者不建议使用苯二氮草类药物

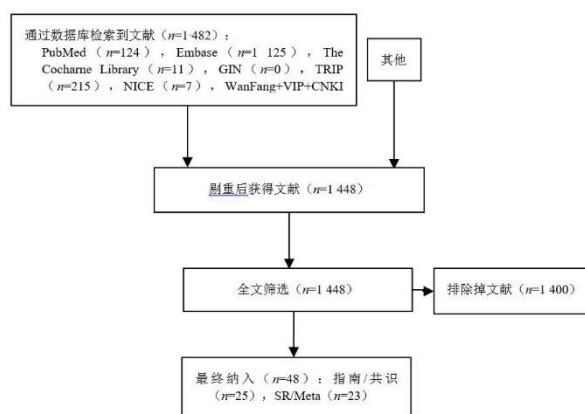


图 1 文献检索/筛选/纳入文献流程图

Fig. 1 Document retrieval/screening/inclusion of document flow charts

超过 4 周，通常更多地使用半衰期短的苯二氮草类药物，而效果持续时间较长的苯二氮草类药物（包括氯硝西洋等）是维持治疗和治疗清晨失眠症的选择^[14-21]。

氯硝西洋应用于睡眠障碍伴抑郁焦虑的证据较少,仅纳入有 1 篇指南/共识^[22],该共识指出苯二氮草类药物(包括氯硝西洋等),对失眠伴焦虑患者疗效较好。而失眠伴抑郁首选选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)/5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)/小剂量米氮平等抗抑郁药物。失眠伴抑郁焦虑的药物治疗建议在治疗之前先区分抑郁和焦虑的主次,先针对主要问题进行治疗,如果无法区分抑郁、焦虑的主次,建议根据具体情况采用苯二氮草类药物、抗焦虑/抑郁药物联合治疗。共有 6 篇指南/共识以及 6 篇 SR/Meta 分析推荐了氯硝西洋可用于焦虑的治疗,苯二氮草类药物(包括氯硝西洋)可短期用于暂时缓解焦虑,包括社交焦虑(二线治疗方案),推荐剂量为 0.5~0.6 mg/d^[23-34]。对于抑郁以及焦虑伴抑郁的治疗,目前仅有 2 篇高质量的 SR/Meta 分析相应的适应证^[25-26],证据指出氯硝西洋可以被考虑用于治疗焦虑性抑郁症,目前还没有强有力证据表明比抗抑郁药是更有优势。对于焦虑伴抑郁,氯硝西洋+抗抑郁药与抗抑郁相比可能具有更好的疗效^[26]。

对于不宁腿综合征的治疗,长期治疗的最佳实践方案包括左旋多巴和氯硝西洋(非一线治疗选择),同时对于合并浅睡眠障碍快速动眼睡眠行为障碍的不宁腿患者,推荐使用多巴胺受体激动剂治疗,或者联合使用氯硝西洋。另外,对于妊娠期难治性不宁腿患者,建议评估难治性因素,考虑夜间

服用低剂量氯硝西洋 0.25~1.00 mg 进行治疗^[27-31]。

苯二氮草类药物(包括氯硝西洋)治疗主观性耳鸣缺乏强有力的证据基础,由于严重的不良反应,这些药物需要谨慎使用^[32-34]。苯二氮草类药物特别是氯硝西洋和地西洋,被认为对轻度肌张力障碍治疗有效,氯硝西洋也可改善眼睑痉挛和肌张力障碍舞蹈症,但对于面部痉挛患者不推荐使用氯硝西洋^[35-39]。有 4 篇指南指出,氯硝西洋可作为治疗震颤的二线药物,起始剂量为 0.5 mg/d,平均有效剂量为 1.5~2.0 mg/d,需警惕不良反应的发生^[40-43]。对于双向情感障碍,苯二氮草类药物如地西洋/氯硝西洋等可作为推荐用药^[44]。2 篇 SR/Meta 指出对中枢神经性疼痛和纤维肌痛,抗癫痫药物(氯硝西洋、苯妥英钠等)没有证据证明其具有一定的治疗效果^[45-46]。目前的证据推荐氯硝西洋对急性躁动期狂躁状态的治疗是有效的^[47-51]。

2.5 证据质量评价结果

AGREE II 评价指南/专家共识结果显示,纳入的 25 篇指南/共识整体方法学质量较好,评价结果见表 2。从方法学质量来看,纳入的指南/共识的整体方法学质量较高。指南/共识的总体推荐级别较高,其中 A 级 19 篇、B 级 5 篇、C 级仅 2 篇。从领域来看,所有领域中,“范围和目的”领域得分率最高,“严谨性”领域得分率最低。AMSTAR 2 评价结果显示,23 篇 SR/Meta 分析质量大部分为中等质量,仅有 5 篇为高等质量,见表 3。

表 2 指南/共识 AGREE II 质量评价结果

Table 2 Quality evaluation results of Guidelines/Consensus AGREE II

指南信息		评价结果得分率/%						AGREE II 推荐级别	
适应证	文献	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	编辑独立性	得分率≥60% 的领域数	推荐级别
睡眠障碍	Drager 等 ^[14]	100.0	77.8	81.3	83.3	77.1	83.3	6	A
	Howell 等 ^[16]	100.0	83.3	85.4	88.9	75.0	95.8	6	A
	Holder 等 ^[17]	83.3	61.1	60.4	75.0	62.5	83.3	6	A
	Wilson 等 ^[18]	100.0	83.3	84.4	86.1	75.0	91.7	6	A
	Liu 等 ^[19]	97.2	72.2	79.2	83.3	77.1	83.3	6	A
	Pinto 等 ^[20]	86.1	61.1	72.9	83.3	72.9	66.7	6	A
	Bloom 等 ^[21]	91.7	66.7	80.2	83.3	77.1	70.8	6	A
失眠伴焦虑 抑郁	王玉平等 ^[22]	91.7	72.2	54.2	83.3	75.0	54.2	5	B
焦虑	马宁等 ^[24]	75.0	66.7	39.6	83.3	66.7	54.2	4	B
	Andrews 等 ^[52]	97.2	94.4	94.8	94.4	81.3	95.8	6	A
	Lim 等 ^[53]	94.4	97.2	86.5	94.4	81.3	75.0	6	A
	Baldwin 等 ^[54]	100.0	94.4	86.5	94.4	79.2	100.0	6	A
	Bandelow 等 ^[55]	91.7	80.6	65.6	83.3	75.0	91.7	6	A
	Schneier 等 ^[56]	91.7	66.7	64.6	83.3	66.7	66.7	6	A
	宿长军等 ^[28]	83.3	77.8	78.1	88.9	72.9	75.0	6	A
不宁腿	Garcia-Borreguero 等 ^[30]	86.1	72.2	78.1	86.1	77.1	91.7	6	A

表 2 (续)

指南信息		评价结果得分率/%						AGREE II 推荐级别	
适应证	文献	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	编辑独立性	得分率≥60% 的领域数	推荐级别
耳鸣	Mazurek 等 ^[32]	100.0	91.7	60.4	86.1	68.8	79.2	6	A
	BSA ^[33]	100.0	94.4	71.9	83.3	68.8	70.8	6	A
肌张力障碍	万新华等 ^[35]	83.3	58.3	56.3	69.4	54.2	50.0	2	C
	Ferreira 等 ^[38]	91.7	61.1	54.2	61.1	60.4	41.7	4	B
震颤	薛峥等 ^[40]	80.6	69.4	56.3	83.3	77.1	58.3	5	B
	唐北沙等 ^[41]	88.9	66.7	56.3	83.3	77.1	58.3	4	B
	Pal ^[42]	52.8	47.2	38.5	69.4	47.9	16.7	1	C
	Zesiewicz 等 ^[43]	91.7	69.4	69.8	75.0	75.0	91.7	6	A
双相	Goodwin 等 ^[44]	100.0	80.6	83.3	86.1	81.3	91.7	6	A
躁狂	Goodwin 等 ^[44]	100.0	80.6	83.3	86.1	81.3	91.7	6	A

表 3 纳入 SR/Meta 质量评价
Table 3 SR/Meta quality assessment

适应证	文献	评价内容								
		A	B	C	D	E	F	G	H	I
睡眠障碍	Kwaśny 等 ^[15]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Stimpfl 等 ^[23]	是	否	是	是	是	是	否	是	否
焦虑	Williams 等 ^[57]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
	Shinfuku 等 ^[58]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Dobson 等 ^[59]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Ipser 等 ^[60]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
焦虑伴抑郁	Blanco 等 ^[61]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Furukawa 等 ^[26]	是	否	是	是	是	是	否	是	否
抑郁	Benasi 等 ^[25]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
不宁腿	Riccardi 等 ^[27]	是	是	是	是	是	是	否	是	否
	Carlos 等 ^[29]	是	是	是	是	是	是	是	未纳入任 何文献	一
耳鸣	Aurora 等 ^[31]	是	否	是	是	是	是	否	否	是
	Jufas 等 ^[34]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
肌张力障碍	Bergman 等 ^[36]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
	van den Heuvel 等 ^[37]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
神经疼痛	Balash 等 ^[39]	是	否	是	是	否	否	否	否	是
	Do 等 ^[45]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
	Wiffen 等 ^[46]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
躁狂	Lappas 等 ^[47]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Zaman 等 ^[48]	是	否	是	否	否	否	否	是	是
	Dundar 等 ^[49]	是	否	是	是	是	是	否	是	是
	Gillies 等 ^[50]	是	是	是	是	是	是	否	是	是
	Curtin 等 ^[51]	是	否	是	是	是	是	否	是	否

A-研究问题和纳入标准是否包括了 PICO 部分; B-是否声明在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法; 对于与研究方案不一致处是否进行说明; C-系统评价作者在纳入文献时是否说明纳入研究的类型; D-系统评价作者是否采用了全面的检索策略; E-是否采用双人重复式文献选择; F-是否采用双人重复式数据提取; G-系统评价作者是否提供了排除文献清单并说明其原因; H-系统评价作者是否详细地描述了纳入的研究; I-系统评价作者是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险。

A-Do the research questions and inclusion criteria include a PICO component; B-Is it stated that the research methodology for the systematic review was determined prior to the implementation of the systematic review; Are any inconsistencies with the study protocol explained; C-Did the authors of the systematic review indicate the types of studies included when they included the literature; D-Did the authors adopt a comprehensive search strategy; E-Is double copy selection used; F-Is two-person duplicate data extraction used; G-Did the authors of the systematic review provide a list of excluded references and explain their reasons; H-Did the authors of the systematic review describe the included studies in detail; I-Did the authors use appropriate tools to assess the risk of bias in each included study.

3 讨论

苯二氮䓬类药物以其抗焦虑、镇静、抗惊厥和肌肉松弛等作用,以及起效快、疗效好、安全性高、价格低廉等特性,迅速取代苯巴比妥类药物抢占精神药品的大半市场,成为精神科临床使用最广泛的药物之一^[62]。氯硝西泮作为一种强效的苯二氮䓬类药物最初于 1975 年起在美国上市,其抗癫痫作用大约是地西泮的 20 倍^[1],一经上市得到了广泛的应用。在我国氯硝西泮为国家特殊管理的第二类精神药品,使用不当或长期连续使用可能产生依赖性^[5],应规范其使用。此外氯硝西泮的超说明书用药情况也较为普遍^[4],同时超说明书用药相关循证证据也较少。在对本院门诊患者超说明书用药的横断面调查中发现,氯硝西泮超说明书用药的情况均为超适应证用药,主要的超适应证包括睡眠障碍、睡眠障碍合并焦虑、睡眠障碍合并焦虑抑郁、焦虑、焦虑抑郁等,这与国内的其他精神专科的研究相似^[5]。在所有门诊患者统计的超适应证用药中仅有“口灼综合征”被 Micromedex®系统收录,其余均未收录,因此对目前的超适应证用药的证据进行必要的循证评价十分重要。

在关于“睡眠障碍”的 7 篇指南^[14,16-21]质量较好,均为 A 级推荐,证据质量较高,降级的模块主要在“参与人员”以及“应用性”模块,纳入的关于“睡眠障碍”的 1 篇 SR/Meta^[15]虽然整体质量为中等,降级的因素为超过 1 个非关键条目不符合,因此总体的证据质量高。虽然证据整体的质量较高,但是指南中关于氯硝西泮的推荐意见的证据质量以及推荐级别都较低且局限,因此在氯硝西泮应用于“睡眠障碍”适应证时应该全面评估患者情况,谨慎应用。氯硝西泮应用于“睡眠障碍伴抑郁焦虑”的证据仅纳入有 1 篇中文专家共识^[22],且推荐级别为 B 级,降级的主要因素为“严谨性”以及“编辑独立性”模块,这造成了推荐意见的不可靠性增加,可信度存疑,因此在应用时需要谨慎,期待进一步的研究。

纳入“焦虑”症状的 6 篇指南/共识^[24,52-55],其中有 5 篇 A 级推荐,1 篇中文专家共识^[24]为非循证基础的研究因此证据质量较低。5 篇纳入的 SR/Meta 分析整体的证据质量为中等,但降级的原因是超过 1 个非关键条目不符合,因此整体的证据质量可靠,且相关的推荐意见或研究结果均指出氯硝西泮在缓解焦虑方面具有积极的效果。因此,结合证据整

体的质量以及推荐强度,氯硝西泮可作为治疗“焦虑”的有效手段。对于“抑郁”和“焦虑伴抑郁”的研究,仅有 2 篇 SR/Meta 分析纳入^[25-26],2 篇研究整体的证据质量较低,其中 1 篇的质量等级更是为低级^[26],其降级的主要原因是纳入文章的偏倚风险以及异质性对研究结局的影响未进行评估,造成了结果的不可信。另外,研究结果也指出氯硝西泮可以被考虑用于治疗焦虑性抑郁症,但目前还没有强有力的证据表明比抗抑郁药是更有优势。

对于“不宁腿综合征”的治疗,2 篇指南/共识证据质量较高,推荐级别均为 A 级,3 篇 SR/Meta 分析中,其中 1 篇 SR/Meta 分析因未能纳入符合标准的 RCT 未进行定量分析,剩余 2 篇整体质量为中到高级。长期治疗的最佳实践方案也包括多巴胺受体激动剂和氯硝西泮(非一线治疗选择),结合证据质量和推荐意见,因此在应用氯硝西泮作为“不宁腿综合征”治疗时可作为二线选择方案^[27-31]。

对于“耳鸣”的研究包含 2 篇指南^[32-33],推荐级别均为 A 级,1 篇 SR/Meta 分析^[34],证据质量低,降级的主要原因为该 SR/Meta 分析并未进行定量结果的分析,这造成了结果无法定量。虽然指南整体的质量为 A 级推荐但是指南指出氯硝西泮治疗耳鸣缺乏强有力的证据基础,这些药物应仅作为具有严格适应证的桥接药物使用。因此结合证据整体的质量和推荐意见,氯硝西泮治疗“耳鸣”时应该全面评估患者的获益和风险谨慎用药。

对于“肌张力障碍”氯硝西泮可能对轻度肌张力障碍治疗有效(缺乏对照研究)指南证据质量为 A 级推荐和 C 级推荐^[35,38],同时 1 篇 SR/Meta 指出氯硝西泮治疗可改善眼睑痉挛和肌张力障碍舞蹈症^[39],整体质量为低级,但对于面部痉挛未有指南/共识以及 SR/Meta 给出推荐意见,目前检索到 1 篇 RCT,结果显示氯硝西泮并没有优势^[63],因此氯硝西泮治疗“肌张力障碍”时证据强度并不高。

有 4 篇指南的推荐意见指出^[40-43],氯硝西泮可作为治疗“震颤”的二线药物,但是指南的整体的推荐级别较低,分别为 B 级到 C 级。降级的主要原因为“严谨性”和“编辑独立性”2 个模块得分低,且治疗震颤的推荐意见的证据质量和推荐强度也都较低(II 级推荐, C 级证据)^[41]。氯硝西泮具有潜在的滥用风险,且在突然停药后可产生戒断症状,因此需谨慎选择氯硝西泮作为“震颤”治疗的二线药物。

对于“双向情感障碍”，苯二氮䓬类药物如地西泮、劳拉西泮和氯硝西泮更合适，通常可以产生足够的镇静作用^[44]且指南推荐级别为A级，因此可应用氯硝西泮治疗“双向情感障碍”。2篇SR/Meta指出对中枢神经性疼痛和纤维肌痛等“神经疼痛”，氯硝西泮并不具备优势，2篇研究的整体证据质量较高，因此可以推测氯硝西泮在治疗“神经疼痛”尤其是“中枢神经性疼痛”和“纤维肌痛”方面并不具备优势^[45-46]。虽然目前的指南推荐氯硝西泮对急性躁动的狂躁状态的辅助治疗是在优先镇静的情况下是有效的，且指南的推荐级别为A级^[44]。但是纳入的5篇SR/Meta分析的质量为低、中、高级均有，且结果不一致。因此对于氯硝西泮治疗“急性躁狂”的疗效可能并不具有优势，应该谨慎应用。

综上，本院门诊患者的氯硝西泮超适应证用药的比例过高，主要原因是药品说明书更新滞后，不能满足临床治疗需求。但是超说明书用药参考指南、专家共识以及SR/Meta分析等证据时也需要谨慎的辨别证据质量的高低，综合评估患者的获益和风险，对患者谨慎用药，防止药物滥用的情况发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dokkedal-Silva V, Berro L F, Galduróz J C F, et al. Clonazepam: Indications, side effects, and potential for nonmedical use [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2019, 27(5): 279-289.
- [2] 药品说明书-氯硝西泮片（江苏恩华药业股份有限公司）[EB/OL]. [2024-07-11]. <https://db.yaozh.com/instruct/28196292.html>.
- [3] Clonazepam [EB/OL]. [2024-07-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017533s059lbl.pdf.
- [4] Gor K A, Shah K N, Joshi P B, et al. Off-label drugs use in neurology outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital [J]. *Perspect Clin Res*, 2020, 11(1): 31-36.
- [5] 朱利芳, 王来海, 陈永新, 等. 某院精神科门诊氯硝西泮超说明书用药现状分析 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(4): 231-234.
- [6] 宋文利. 超药品说明书用药的风险与防范管理措施分析 [J]. *中国医药*, 2019, 14(8): 1245-1247.
- [7] Clonazepam tablet [EB/OL]. [2024-07-11]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=acbbe0e8-5098-4785-943b-8bdb5ff17fab>.
- [8] Clonazepam tablet [EB/OL]. [2024-07-11]. <https://www.drugs.com/cdi/clonazepam-tablets.html>.
- [9] 关于发布《超药品说明书用药目录（2024年版）》的通知 [EB/OL]. (2024-06-13) [2022-07-11]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/3066.html>.
- [10] 邱凯锋, 何志超, 陈泽鹏, 等. 《超说明书用药循证评价规范》团体标准解读 [J]. *今日药学*, 2021, 31(11): 811-814.
- [11] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(4): 316-319.
- [12] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14-18.
- [13] 朱涛, 刘津池, 刘畅, 等. 整群随机试验和交叉试验倚倚风险评价工具 RoB2.0(2021 修订版)解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(7): 842-852.
- [14] Drager L F, Assis M, Bacelar A F R, et al. 2023 Guidelines on the diagnosis and treatment of insomnia in adults - Brazilian Sleep Association [J]. *Sleep Sci*, 2023, 16(Suppl 2): 507-549.
- [15] Kwaśny A, Włodarczyk A, Dywel A, et al. Residual insomnia in major depressive disorder: A systematic review [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1190415.
- [16] Howell M, Avidan A Y, Foldvary-Schaefer N, et al. Management of REM sleep behavior disorder: An American Academy of Sleep medicine clinical practice guideline [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(4): 759-768.
- [17] Holder S, Narula N S. Common sleep disorders in adults: Diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(4): 397-405.
- [18] Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(8): 923-947.
- [19] Liu C F, Wang T, Zhan S Q, et al. Management recommendations on sleep disturbance of patients with Parkinson's disease [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(24): 2976-2985.
- [20] Pinto L R Jr, Alves R C, Caixeta E, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4): 666-675.
- [21] Bloom H G, Ahmed I, Alessi C A, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(5): 761-789.
- [22] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与

- 行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(8): 564-574.
- [23] Stimpfl J N, Mills J A, Strawn J R. Pharmacologic predictors of benzodiazepine response trajectory in anxiety disorders: A Bayesian hierarchical modeling meta-analysis [J]. *CNS Spectr*, 2023, 28(1): 53-60.
- [24] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 广泛性焦虑障碍基层诊疗指南(2021 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1232-1241.
- [25] Benasi G, Guidi J, Offidani E, *et al.* Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: A systematic review [J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(2): 65-74.
- [26] Furukawa T A, Streiner D L, Young L T. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study [J]. *J Affect Disord*, 2001, 65(2): 173-177.
- [27] Riccardi S, Ferri R, Garbaza C, *et al.* Pharmacological responsiveness of periodic limb movements in patients with restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(4): 811-822.
- [28] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会. 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(13): 908-925.
- [29] Carlos K, Prado G F, Teixeira C D, *et al.* Benzodiazepines for restless legs syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD006939.
- [30] Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber M H, *et al.* The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(7): 675-684.
- [31] Aurora R N, Kristo D A, Bista S R, *et al.* Update to the AASM Clinical Practice Guideline: "The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: Practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses" [J]. *Sleep*, 2012, 35(8): 1037.
- [32] Mazurek B, Hesse G, Dobel C, *et al.* Chronic tinnitus [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(13): 219-225.
- [33] Practice Guidance-Tinnitus in adults [EB/OL]. [2024-07-11]. <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2023/10/OD104-95-BSA-practice-guidance-Tinnitus-in-adults-Publication-Nov-2021-1.pdf>.
- [34] Jufas N E, Wood R. The use of benzodiazepines for tinnitus: Systematic review [J]. *J Laryngol Otol*, 2015, 129 (Suppl 3): S14-S22.
- [35] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 中国神经科学学会神经毒素分会, 等. 肌张力障碍治疗中国专家共识 [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 53(11): 868-874.
- [36] Bergman H, Bhoopathi P S, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD000205.
- [37] van den Heuvel C N A M, Tijssen M A J, van de Warrenburg B P C, *et al.* The symptomatic treatment of acquired dystonia: A systematic review [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3(6): 548-558.
- [38] Ferreira J J, Costa J, Coelho M, *et al.* The management of cervical dystonia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(2): 129-140.
- [39] Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: Evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options [J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(6): 361-370.
- [40] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 特发性震颤基层诊疗指南(2021 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(10): 1030-1036.
- [41] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国原发性震颤的诊断和治疗指南(2020) [J]. 中华神经科杂志, 2020, 52(12): 987-995.
- [42] Pal P K. Guidelines for management of essential tremor [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2011, 14(Suppl 1): S25-S28.
- [43] Zesiewicz T A, Elble R J, Louis E D, *et al.* Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2011, 77(19): 1752-1755.
- [44] Goodwin G M, Haddad P M, Ferrier I N, *et al.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(6): 495-553.
- [45] Do T M, Unis G D, Kattar N, *et al.* Neuromodulators for atypical facial pain and neuralgias: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(6): 1235-1253.
- [46] Wiffen P J, Derry S, Moore R A, *et al.* Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - An overview of Cochrane reviews [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(11): CD010567.
- [47] Lappas A S, Helfer B, Henke-Ciążyńska K, *et al.*

- Antimanic efficacy, tolerability, and acceptability of clonazepam: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5801.
- [48] Zaman H, Sampson S, Beck A, *et al.* Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(5): 966-969.
- [49] Dunder Y, Greenhalgh J, Richardson M, *et al.* Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31(4): 268-285.
- [50] Gillies D, Sampson S, Beck A, *et al.* Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 30(4): CD003079.
- [51] Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: A Bayesian meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2004, 78(3): 201-208.
- [52] Andrews G, Bell C, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder [J]. *Aust NZ J Psychiat*, 2018, 52(12): 1109-1172.
- [53] Lim L, Chan H N, Chew P H, *et al.* Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety disorders [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56(6): 310-315.
- [54] Baldwin D S, Anderson I M, Nutt D J, *et al.* Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(5): 403-439.
- [55] Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care [J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2012, 16(3): 77-84.
- [56] Schneier F R. Pharmacotherapy of social anxiety disorder [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4): 615-625.
- [57] Williams T, McCaul M, Schwarzer G, *et al.* Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis *Acta Neuropsychiatr* [J]. 2020, 32(4): 169-176.
- [58] Shinfuku M, Kishimoto T, Uchida H, *et al.* Effectiveness and safety of long-term benzodiazepine use in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2019, 34(5): 211-221.
- [59] Dobson E T, Bloch M H, Strawn J R. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: A network Meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80(1): 17r12064.
- [60] Ipser J C, Kariuki C M, Stein D J. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: A systematic review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(2): 235-257.
- [61] Blanco C, Schneier F R, Schmidt A, *et al.* Pharmacological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis [J]. *Depress Anxiety*, 2003, 18(1): 29-40.
- [62] 张欢, 张卫红, 苏中华. 苯二氮䓬类药物的使用现状 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2020, 26(3): 131-136.
- [63] Baek S H, Shin J Y, Sohn S Y, *et al.* Safety and efficacy of clonazepam in patients with hemifacial spasm: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 103: 1-6.

[责任编辑 高源]