

· 药事管理 ·

门诊和急诊抗菌药物处方超说明书情况调查分析

谭朝丹, 时扣荣, 刘娟, 顾伟鹰, 陈伟成(上海市第七人民医院药学部, 上海 200137)

[摘要] **目的** 对门诊、急诊抗菌药物超说明书用药情况进行调研分析, 为探索适合医院实际的超说明书用药管理模式提供依据。**方法** 随机抽取上海市第七人民医院 2013 年门诊、急诊 10% 的抗菌药物处方进行点评, 对超说明书用药情况进行评估, 统计各类抗菌药物超说明书使用率、超说明书用药类型分布, 并评价其合理性。**结果** 共抽取门诊、急诊抗菌药物处方 23 600 张, 涉及 9 大类, 共 43 种抗菌药物, 总体超说明书使用率为 22.00%; 超说明书处方数量最多的是头孢菌素类 (13 206 张), 超说明书使用率最高的为硝基咪唑类 (73.45%); 超说明书用药类型主要表现为超频次 (55.64%)、超剂量 (52.60%), 口服药品超剂量最为显著 (72.46%), 与之相比, 注射剂主要表现为超给药频次 (82.18%)、超溶媒 (38.80%)。**结论** 医院抗菌药物超说明书用药现象较为严重, 大部分属于不合理用药, 少有合理依据, 总体亟待规范。

[关键词] 抗菌药物; 超说明书用药; 调查分析

[中图分类号] R956.13

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2015)04-0376-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.023

Investigation and analysis on off-label use of antibacterials for outpatients and emergency patients

TAN Zhaodan, SHI Kourong, LIU Juan, GU Weiyong, CHEN Weicheng (Department of Pharmacy, Seventh People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200137, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the off-label use of antibacterials in out-patient department and emergency department and give reference for management. **Methods** About 10% of antibacterials prescriptions in out-patient department and emergency department were randomly extracted. Off-label use was analyzed by assessing off-label use percentage, reviewing off-label types and evaluating the rationality. **Results** 23 600 antibacterial prescriptions, including 43 antibacterials in 9 categories were analyzed, and the off-label use percentage of 22.00%. Cephalosporins contributed most in the amount of off-label use prescriptions, while nitroimidazole series got the highest off-label percentage of 73.45%. Improper frequency and dosing were the most obvious phenomena, with the ratio of 55.64% and 52.60%, respectively. For oral drugs, most frequent off-label use type of these drugs was improper dosing (72.46%). For injections, frequent off-label use type of these drugs were manifested improper frequency (82.18%) and improper solvent (38.80%). **Conclusion** Off-label use of antibacterials in hospital was in a critical situation and most of the prescriptions were lack of rational evidence. Standardized administration should be introduced.

[Key words] antibacterials; off-label use; investigation and analysis

超说明书用药 (off-label drug use, off-label prescription, out-of-label drug use, unlabeled drug use) 是指违反说明书规定的用药行为, 表现为超适应证、剂量、剂型、人群等^[1]。对于标准用药依据, 我国为具有法律效力的药品说明书, 美国为经 FDA 批准的用药办法^[1], 并可以采用 Drugdex 系统

对是否超说明书进行判定^[2], 法国标准为 Summary of Product Characteristics (SPC)^[3]。超说明书用药现象非常普遍, 其在具备一定合理性的同时, 存在用药安全隐患。抗菌药物合理使用一直是规范临床用药的重点内容, 为了探索适合医院实际情况的超说明书用药管理模式, 笔者对抗菌药物超说明书用药情况进行了调查研究。

[基金项目] 浦东新区中药药剂学科 (示范中药房) 建设项目 (PDZYXK-2-2013002); 上海市第七人民医院“七院新星”人才培养项目 (XX2014-04)

[作者简介] 谭朝丹, 硕士, 药师. E-mail: tanzhaodan@126.com

[通讯作者] 陈伟成, 主任药师. E-mail: wisechr@126.com

1 资料与方法

通过医院信息系统, 随机抽取 2013 年 3 月至 2014 年 2 月期间上海市第七人民医院门、急诊抗菌药物处方。根据药物说明书, 对超说明书用药情况进行评估, 统计超说明书使用率、超说明书用药类型

分布,分析评价超说明书用药情况。

2 结果

2.1 各类抗菌药物超说明书使用情况 共抽取门诊、急诊抗菌药物处方 23 600 张,约占全年抗菌药物处方总数的 10%,包括 43 种抗菌药物,超说明书使用率总体为 22.00%。由表 1 可见,共涉及 9 大类抗菌药物,其中超说明书处方数最多的是头孢菌素类(13 206 张),超说明书使用率最高的为硝基咪唑类(73.45%)。

表 1 各类抗菌药物超说明书使用情况

类别	品种数	总处方数	超说明书用药处方数	超说明书使用率(%)
硝基咪唑类	2	889	653	73.45
林可霉素类	2	436	315	72.25
青霉素类	6	787	459	58.32
头霉素类	2	793	339	42.75
喹诺酮类	6	3 654	1 450	39.68
抗真菌药	4	462	76	16.45
头孢菌素类	14	13 206	1 824	13.81
大环内酯类	6	3 124	75	2.40
单环类	1	249	1	0.40
合计	43	23 600	5 192	22.00

2.2 超说明书用药类型分布 由表 2 所示,超说明书类型主要为超频次、超剂量,占比分别为 55.64%、52.60%。其次,超溶媒的现象(包括溶媒类型不符和溶媒量不符)也较为严重,占 20.88%。此外,也有部分表现为超给药途径、超人群和超适应证用药。

表 2 超说明书用药类型分布情况

类型	超说明书用药处方	
	处方数	所占百分比(%)
超频次	2 889	55.64
超剂量	2 731	52.60
超溶媒	1 084	20.88
超给药途径	50	0.96
超适应证	50	0.96
超人群(年龄)	46	0.89
合计	5 192	—

2.3 口服与静脉超说明书用药比较 抗菌药物注射剂共 22 种,口服 21 种。由表 3 可见,与口服用药相比,注射剂超说明书使用率较高,主要表现为超频次(82.18%),超溶媒比例也较高(38.80%);口服超频次占 24.71%,超剂量占 72.46%。

表 3 口服与静脉给药抗菌药物超说明书使用情况

给药途径	总处方数	超说明书用药处方	
		处方数	所占百分比(%)
静脉	10 585	2 794	26.40
超给药频次		2 296	82.18
超溶媒		1 084	38.80
超剂量		992	35.50
口服	13 015	2 400	18.44
超剂量		1 739	72.46
超给药频次		593	24.71
超给药途径		47	1.96

2.4 前 10 位抗菌药物超说明书用药情况 由表 4 可见,6 种为注射剂,4 种为口服剂。对各药品超说明书类型占比进行统计,集中表现为:超给药频次、超剂量及超溶媒。超给药频次均表现为每日给药频次低于说明书要求,如甲硝唑针、美洛西林针、左氧氟沙星针、甲硝唑片、头孢美唑针及头孢硫脒针。超剂量均为单次给药剂量低于说明书要求,如盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片、头孢克洛缓释胶囊及头孢地尼分散片。帕珠沙星针使用的主要问题是溶媒量偏高。

表 4 前 10 位抗菌药物超说明书使用情况

排序	药品	总处方数	超说明书用药处方数	超说明书使用率(%)
1	甲磺酸帕珠沙星注射液	1 081	1 042	96.39
2	甲硝唑氯化钠注射液	373	343	91.96
3	注射用美洛西林钠	278	223	80.22
4	盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片	395	300	75.95
5	头孢克洛缓释胶囊	1 047	723	69.05
6	盐酸左氧氟沙星注射液	600	370	61.67
7	甲硝唑片	516	310	60.08
8	头孢地尼分散片	1 704	778	45.66
9	注射用头孢美唑钠	560	174	31.07
10	注射用头孢硫脒	799	177	22.15

注:“前 10 位”指按各药品超说明书处方数排序;“排序”指按超说明书使用率排序

3 讨论

3.1 超说明书使用率 Tansarli 等^[4]对 25 篇抗菌药物超说明书用药调研进行回顾性分析,结果表明门诊抗菌药物超说明书用药率为 23%,成人超说明书用药率为 19%~43%,儿童为 1%~94%。Radley 等^[5]对 2001 年全美内科医生处方进行普查,发现超说明书用药约占 21%。本项调研显示,门、急诊抗菌药物超说明书用药率为 23.20%,与文献基本相符。

3.2 超说明书用药合理性分析 超说明书用药合理性备受争议,原因是多方面的。首先,药品说明书的修订滞后;其次,特殊人群研究不充分导致用药依据匮乏;第三,重症状态、疑难疾病等缺乏有效药品等^[6]。因此,某些情况下超说明书用药实为无奈之举,例如,20世纪解热镇痛药阿司匹林被广泛用于冠心病的预防,虽然属于超说明书用药,却使患者受益良多^[1]。然而,相当多的超说明书用药具有随意性,并不具备合理依据。这就造成了超说明书用药存在诸多用药安全隐患。美国FDA曾收到38例硫酸奎尼丁引起的严重不良事件报告,其中37例为超药品说明书用药^[7]。2010年上海某医院使用阿瓦斯汀导致61名患者眼疾的“眼科门事件”,就是一起由超用药适应证引起的典型事件。本次调研结果也可根据其是否具备合理依据,分为缺乏合理依据、依据存在争议、具备合理依据3类^[8]。

3.2.1 缺乏合理依据 Radley检索160个常用药物在美国1年的处方情况,结果发现70%以上的超说明书用药没有合理依据^[5]。本项调研也发现,大多数超说明书用药缺乏合理依据。

频次不合理:抗菌药物给药频次应综合考虑其抗菌特点(浓度依赖型或时间依赖型药物)、抗菌后效应(PAE)以及药物半衰期($t_{1/2}$)。

给药频次不合理主要表现为给药频次过低。 β -内酰胺类和克林霉素类为时间依赖型抗生素, β -内酰胺类大部分半衰期较短,克林霉素类的PAE与半衰期均较短,两者均需一日内多次给药;喹诺酮类和甲硝唑为浓度依赖型药物,喹诺酮类PAE较长,应结合半衰期给药,如帕珠沙星 $t_{1/2}$ 约2h,环丙沙星 $t_{1/2}$ 约4h,应在一天内多次给药,而甲硝唑PAE小,也需多次给药^[9]。虽然门诊一天多次输液比较困难,但若给药频次不够,抗菌药物体内浓度不足,难以达到预期的抗菌活性,势必疗效下降,并且易导致细菌耐药。

也存在给药频次过高的情况,如阿莫西林-克拉维酸钾分散片($q8h \rightarrow q6h$)、头孢呋辛酯片($bid \rightarrow tid$)、帕珠沙星注射液($bid \rightarrow tid$)、阿奇霉素($qd \rightarrow bid$)。频次过高容易导致患者依从性差,还可能引起药物蓄积。

单次剂量不合理:单次剂量过高可能由给药频次过低间接导致,容易造成血药浓度波动大;单次剂量过低则会降低药物的体内浓度,导致抗菌效果不佳,延误病情。

溶媒不合理:溶媒用量过少会影响药物溶解,而且药物浓度高易发生不良反应;溶媒用量过多使滴注

时间延长,血药浓度偏低,杀菌强度降低,并可能增加降解产物及致敏概率^[10]。帕珠沙星针(0.3g用100ml溶媒 \rightarrow 250或500ml溶媒)、头孢硫脒针(1g用250ml溶媒 \rightarrow 500ml溶媒),均属于溶媒量偏高。

3.2.2 依据存在争议 超给药频次:虽然大部分 β -内酰胺类是时间依赖型药物,但对于 $t_{1/2} > 2h$ 的头孢类药物或PAE长的,可以一天给药一次,如头孢曲松^[9]。但也有观点认为,由于药物半衰期并没有特别长,如头孢曲松 $t_{1/2}$ 为7~8h,一天两次给药并不违反药动学规律,也不会引起药物蓄积,反而可能减小血药浓度波动,使之趋向平稳。

超特殊人群:头孢他啶主要通过肾脏以原型排泄,老年人因存在肾功能不全的风险,其用量建议为常用量的1/2~2/3。根据说明书,对于65岁以上老人,注射用头孢他啶最高剂量为3g/d,有超说明书用药为4g/d。但有报道表明^[11],给予肾功能受损的80岁老人头孢他啶4g/d后,未见肾功能进一步受损,亦未见其他不良反应。

3.2.3 具备合理依据 超频次:左氧氟沙星为浓度依赖型药物, $t_{1/2}$ 为6~8h,PAE较长,其注射剂说明书却要求一天两次给药,临床反映不合理,普遍超说明书用药(qd)。中华医学会推荐左氧氟沙星每日单次给药^[12],国外也比较认同此观点,既不违反药动学规律,又能提高患者的依从性。

超给药途径:甲硝唑片和甲硝唑注射液均存在超给药途径用药,表现为外涂,用于治疗蜂窝织炎、疥疮等皮肤病。有报道表明^[13],甲硝唑注射液局部涂擦治疗皮肤擦伤疗效良好、应用方便、无刺激性、不良反应少,虽为超说明书用药,却值得推广。

超适应证用药:按照说明书,制霉菌片用于治疗消化道念珠菌感染。调研显示该药普遍被外用于鹅口疮和带下病。新生儿鹅口疮是由白色念珠菌感染引起的口腔黏膜疾病。早在20世纪50年代,外用制霉菌素对鹅口疮有特效已见报道^[14],目前也被广泛应用于临床^[15]。此外,有报道^[16]称,将制霉菌片外用治疗念珠菌性阴道炎效果良好。

3.3 分级管理办法展望 对于超说明书用药,一方面国家相关部门应加强药品审批监督,尤其应严格监控药品说明书的审核与批准,并能敦促和保障药品说明书及时更新,但是由于说明书的修改费时、费力且存在经济利益矛盾,因此困难重重。此外,国际上已有对超说明书用药进行立法的国家,包括美国、法国等,各国均非常重视超说明书用药依据的合理性判定^[17,18]。2010年广东省药学会印发《药品未注册用法专家共识》,国内各家医院对于超说明书用药

的药事管理尚处于探索阶段。如何进行医院内部管理成为焦点,潘祺琦^[19]和韩吉^[20]等均提出过超说明书用药的分类干预方案。

根据本次调研结果,可将用药依据分为3个等级,以备后续分级管理:①用药不合理,判为不适宜处方;②个人经验等低等级证据,可设定处方权限、患者签署知情同意书、处方注明原因等;③有循证医学依据支持,或参照专家共识、指南,可由科室递交书面材料,经医院药事管理与药物治疗学委员会审核后,统一备案。在制订分级管理目录时,应充分查证文献,积极与临床科室联络交流,提高方案的可行性。

【参考文献】

- [1] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(10):982-990.
- [2] Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5):787-795.
- [3] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? [J]. Therapie, 2013, 68(4):225-239.
- [4] Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, et al. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(12):1383-1392.
- [5] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9):1021-1026.
- [6] Rodwin MA. Rooting out institutional corruption to manage inappropriate off-label drug use [J]. J Law Med Ethics, 2013, 41(3):654-664.
- [7] Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010[J]. J Manag Care Pharm, 2010, 16(8):629-639.
- [8] 刘夏. 临床上超说明书用药的分析及对策[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6):465-468.
- [9] 杨玲玲. 常用抗菌药物合理用药分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7):94-95.
- [10] 郭威希, 何文, 宋金春, 等. 某院抗菌药物稀释溶媒使用情况调查分析[J]. 中国药师, 2013, 16(10):1570-1573.
- [11] 顾金林, 顾同进, 郑松柏. 头孢他啶治疗老年人下呼吸道感染严重感染的再评价(附41例疗效分析)[J]. 老年医学与保健, 1996, 2(1):25-27.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(9):646-654.
- [13] 章义智, 李昌山, 祝传智. 甲硝唑注射液治疗皮肤擦伤的效果观察[J]. 临床医学, 2010, 30(5):97-98.
- [14] Graham RD. Oral thrush in infancy treated with nystatin[J]. Lancet, 1959, 2(7103):600-601.
- [15] 朱丽丽, 朱晓寒, 江潞, 等. 儿童常见口腔黏膜病药物治疗浅析[J]. 临床口腔医学杂志, 2012, 28(2):100-103.
- [16] 杨清萍. 红核妇洁洗液结合制霉菌素治疗念珠菌性阴道炎60例[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(4):57.
- [17] 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.
- [18] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice [J]. Therapie, 2013, 68(4):225-239.
- [19] 潘祺琦, 袁红宇. 对超说明书用药的分类干预方案[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(2):183-184.
- [20] 韩吉, 梁宇, 姜明燕. 我院超说明书用药情况分析与分级管理[J]. 中国药房, 2013, 24(14):1318-1320.
- [收稿日期] 2014-09-10 [修回日期] 2014-12-24
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第308页)
- [24] López-Lázaro M, Willmore E, Austin CA. The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells[J]. Mutat Res, 2010, 696:41-47.
- [25] Demarquay D, Huchet M, Coulomb H, et al. BN80927: A novel homocamptothecin that inhibits proliferation of human tumor cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Res, 2004, 64:4942-4949.
- [26] Lavergne O, Demarquay D, Bailly C, et al. Topoisomerase I-mediated antiproliferative activity of enantiomerically pure fluorinated homocamptothecins[J]. J Med Chem, 2000, 43(11):2285-2289.
- [27] Taniguchi K, Kohno K, Kawanami K, et al. Drug-induced down-regulation of topoisomerase I in human epidermoid cancer cells resistant to saintopin and camptothecins [J]. Cancer Res, 1996, 56(10):2348-2354.
- [28] Basnet A, Thapa P, Karki R, et al. 2,4,6-Trisubstituted pyridines: synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure-activity relationship [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(13):4351-4359.
- [29] Dalla Via L, Magno SM, Gia O, et al. Benzothioopyranindole-based antiproliferative agents: synthesis, cytotoxicity, nucleic acids interaction, and topoisomerases inhibition properties[J]. J Med Chem, 2009, 52(17):5429-5441.
- [收稿日期] 2013-10-15 [修回日期] 2014-02-19
[本文编辑] 李睿旻