

• 药事管理 •

## 门、急诊超说明书用药处方分析与对策研究

罗伟华, 李加林 (合山市人民医院药剂科, 广西 合山 546508)

**[摘要]** 目的 为规范医院超说明书用药行为提供对策参考。方法 抽取合山市人民医院 2013 年 1—6 月门、急诊处方, 根据药品说明书内容, 统计分析其中超说明书用药情况。结果 统计得出超说明书用药处方 63 张, 该院超说明书用药行为主要包括: 超适应证用药、超剂量用药、改变用药方法和给药途径、超适用人群用药等 4 类。结论 门、急诊超说明书用药情况较为普遍, 患者用药存在安全隐患, 建议相关部门及早制订超说明书用药管理规范, 以保障患者的用药安全。

**[关键词]** 超说明书用药; 处方分析; 管理规范

**[中图分类号]** R956.13

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0183-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.025

## Analysis and countermeasures on irregular usage of drug prescription in outpatient section and emergency room

LUO Weihua, LI Jialin (Department of Pharmacy, Heshan People's Hospital of Guangxi, Heshan 546508, China)

**[Abstract]** **Objective** To provide suggestion and reference for standardizing irregular usage of drug prescription in hospital. **Methods** Prescriptions of outpatient section and emergency room in Heshan People's Hospital were extracted from January to June 2013. The behavior of irregular usage drug prescription was statistically analyzed according to the content of drug instructions. **Results** 63 irregular usage of drug prescriptions were found, involving off-indication use, overdose, change in medication method and route of administration, and usage beyond the scope of intended patient population. **Conclusion** irregular usage of drug prescription is common in outpatient section and emergency room, which putting patient medication at risk. We recommend that medication management standards should be developed as soon as possible by the relevant departments to ensure patient's safety.

**[Key words]** irregular usage of drug prescription; prescription analysis; management standard

超说明书用药(irregular usage of prescription) 又称药品未注册用法(off-label drug use), 是指药品使用的适应证、给药方法或剂量超出药品监督管理部门批准的说明书范围的用药行为<sup>[1]</sup>。由于已上市药品的注册用法可能未包括目前最佳的治疗方案, 无法满足临床治疗的需求, 有些临床医师就凭经验开具药品, 使患者获得当前最佳治疗, 药师审核发药时把关不严, 导致超说明书用药现象时有发生。目前我国对“超说明书用药”尚无确切定义, 更无明确立法, 这使得超说明书用药易引起争议和纠纷<sup>[2]</sup>。超说明书用药可增加用药风险, 2010 年上海市某医院发生的“眼药门事件”就是典型例子<sup>[3]</sup>。为了规范合山市人民医院超说明书用药行为, 结合本院 2013 年上半年超说明书用药统计情况, 探讨相应管理对策, 促进临床合理用药, 以期促进医疗安全、规避执

业风险、保障患者权益。

### 1 资料与方法

对本院 2013 年 1—6 月门、急诊处方进行调查和统计。抽样方法采取等距抽样法(等距数=每月的处方总张数/100), 每月抽取 100 张处方, 抽取 6 个月共 600 张处方, 处方来源覆盖各科室。调查设计的问题包括: 超适应证、超用法用量(包括超剂量、改变用药频次、改变给药途径、所选溶媒不符)、超禁忌证、超适用人群。并将这些问题依据可能给患者带来伤害的风险程度分为 A、B、C 和 X 4 级, 探讨针对不同级别超说明书用药行为的管理对策。

分级依据<sup>[4]</sup>: A 级, 符合最新国家治疗指南、专家共识或循证医学证据作为用药支持的超说明书用药, 可视为合理用药; B 级, 临床上长期应用得到广泛认可且无严重不良反应事件发生, 有一定的理论依据及文献支持, 但证据水平较低; C 级, 临床习惯

用法,可能对患者治疗不利或有潜在的安全隐患,没有理论依据及文献支持,但可能为患者治疗所需要;X级,不符合药理学常识,有理论依据证实不利于患者治疗,可能会对患者造成一定伤害。

## 2 结果

**2.1 超说明书用药类型及构成比** 在调查的600张处方中,共有63张处方出现超说明书用药,发生率为10.50%。从表1可以看出,本院超说明书用药的主要表现形式为超适应症(14.75%)、超适应人群(19.67%)、改变用药频次(44.44%)和改变用药途径(20.6%),其中未出现超禁忌证用药。超说明书用药类型中,超剂量使用发生率较低,可能与医院实行药物剂量限制有关;而改变用药频次、改变给药

途径和超适应症、超适应人群问题较突出,在用药监管中应重点关注。

**2.2 超说明书用药的处方情况** 本次抽取处方的超说明书用药具体情况见表2。

表1 超说明书用药类型及构成比

类型	处方张数(n)	占总处方比例(%)
超适应症	9	14.75
超剂量	3	5.90
改变用药频次	28	44.44
改变给药途径	8	13.10
所选溶媒不符	3	5.90
超禁忌证	0	0.00
超适用人群	12	19.67
合计	63	100.00

表2 超说明书用药问题的类型、分级及用药情况

类型	分级	药品	用药情况	
超适应症	B	注射用甘草酸二铵	皮肤科用于治疗银屑病、湿疹	
	X	氧氟沙星滴眼液	滴眼剂用于滴耳	
	C	赛庚啶片	用于上呼吸道感染	
	C	单硝酸异山梨酯缓释片	用于高血压、肾性高血压	
	A	普萘洛尔片	用于偏头痛	
	B	西咪替丁注射液、雷尼替丁胶囊	皮肤科用于治疗荨麻疹	
超剂量	C	氨溴索注射液	1岁婴儿每日1次,15 mg/d	
	C	硝苯地平控释片	60 mg/次,bid(说明书为每日1次)	
改变用药频次	A	酚磺乙胺注射液	2 g/次(说明书0.25~0.75g/次,2~3次/d)	
	C	头孢孟多酯注射液	每日1次给药(说明书为每4~8h一次)	
	C	注射用红霉素	每日1次给药(说明书为每日2~3次)	
	C	注射用阿莫西林钠克拉维酸钾	每日1次给药(说明书为每日3~4次)	
	C	辛伐他汀片、洛伐他汀片	bid(说明书为晚间顿服)	
	C	坦洛新缓释片	bid(说明书为每日1次)	
	C	苯磺酸氨氯地平片	tid(说明书为每日1次)	
	C	引达帕胺片	tid(说明书为每日1次)	
	C	胶体果胶铋胶囊	疗程15 d(说明书为连续使用不得超过7 d)	
	C	罗红霉素分散片	tid(说明书为bid,或每日1次)	
	改变给药途径	X	利巴韦林注射液	雾化,用于呼吸道感染
		X	特布他林注射液	雾化,用于哮喘
		X	氨溴索注射液	雾化,用于呼吸道感染
		X	制霉菌素片	涂洗口腔
X		庆大霉素注射液	雾化,用于呼吸道感染或膀胱冲洗	
X		注射用糜蛋白酶	雾化,用于咽喉肿痛	
所选溶媒不符	X	注射用泮托拉唑钠	用葡萄糖溶解(说明书述仅能用生理盐水溶解)	
	X	依达拉奉注射液	用葡萄糖溶解(说明书述仅能用生理盐水溶解)	
超适用人群	C	维生素B <sub>1</sub> 乳酸钙片	用于成人骨折促成愈合	
	X	麻杏甘石合剂	用于小儿急性支气管炎	
	X	去感热口服液	用于小儿呼吸道感染	
	X	阿奇霉素注射液	用于2岁以下儿童感染性治疗	

## 3 讨论

**3.1 超适应症用药** 超适应症用药意为将药品用于治疗说明书中未列出的病症。如甘草酸二铵的说

明书适应症为“治疗伴有谷丙氨基转移酶升高的急慢性肝炎”,但临床常用于治疗银屑病、湿疹。氧氟沙星滴眼液用于滴耳,一般滴耳剂多为乙醇、水、甘油的混合溶剂,且常加入溶菌酶、玻璃酸酶等以淡化

分泌物,促进药物分散;而滴眼剂多以水为溶剂,渗透性差,停留时间短,不利于药物分散,且滴眼剂无菌要求高、价格较贵,因此不适合滴耳。赛庚啉片用于治疗上呼吸道感染,缓解上呼吸道感染引起的流泪、打喷嚏等过敏症状,根据其说明书(重庆科瑞医药),该药适应证为“过敏性疾病,如荨麻疹、丘疹性荨麻疹、湿疹、皮肤瘙痒”,无上呼吸道感染的适应证,笔者认为临床可选择马来酸氯苯那敏或复方感冒药制剂来代替。诊断为高血压、肾性高血压的患者,处方用药为单硝酸异山梨酯缓释片和马来酸依那普利片,马来酸依那普利为降压药,而单硝酸异山梨酯缓释片的适应证为冠心病的长期治疗;心绞痛(包括心肌梗死后)的长期治疗和预防,可与洋地黄或利尿剂合用治疗慢性充血性心力衰竭。如  $H_2$  受体拮抗剂西咪替丁、雷尼替丁,适应证为“十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、应激性溃疡及卓-艾综合征”等,而皮肤科将该药单用或与  $H_1$  受体拮抗剂合用,用于治疗荨麻疹。笔者查阅文献发现,有系列报道<sup>[5]</sup>证实  $H_2$  受体拮抗剂对荨麻疹有一定治疗作用,由此看来,  $H_2$  受体拮抗剂用于荨麻疹等临床超适应证用药有其科学依据,虽然药品说明书中没有说明,但临床实践中确实证明了其有效性和安全性,且药品说明书不一定代表该药目前的治疗信息,因此有其存在的合理性,但合理并不意味着合法,如有合适的药物替代,仍不宜选择超适应证用药。

### 3.2 超用法、用量用药

**3.2.1 超剂量用药** 1岁患儿的处方为盐酸氨溴索注射液 15 mg, *iv gtt*, 每日1次,而根据说明书2岁以下儿童, *bid*, 每次7.5 mg。国家食品药品监督管理局在网上提醒关注盐酸氨溴索注射剂的严重过敏反应,该药在临床上存在不合理使用现象,在儿童病例中尤为突出。在169例严重病例中,有79例为儿童用药病例,且用药剂量超出剂量范围的有51例,占全部严重病例的64.56%。临床医生在不熟悉说明书规定用量的情况下,通过随意加大用量的方法以求增强疗效,这种无依据增加剂量的用法,会增加药物毒性及不良反应发生率。特别是对儿童、孕期及哺乳期妇女等特殊群体的用药更应慎重,应严格按照说明书规定剂量使用,避免药品不良反应的产生。又如诊断为肾性高血压的患者,硝苯地平控释片(拜新同)的每日剂量达120 mg,而该药说明书上注明的用量为1次30 mg(1次1片),每日1次,或1次60 mg(1次2片),每日1次。缓控释制剂不必每日多次给药,剂量决定毒性,超剂量使用必然带来不良反应的增加,有时甚至可能发生严重不良反应事件,因此医师在临床实际工作中应权衡利弊,谨慎用药。酚磺乙胺注射液说明书规定的用法

是“0.25~0.75 g/次, 2~3次/d”,但酚磺乙胺注射液“2 g/次, 静脉滴注”的用法在临床上已经广泛使用,这类医嘱可直接通过审核。

**3.2.2 改变用药频次** 本调查发现,时间依赖型抗菌药物使用频次不规范的问题突出。如青霉素类、红霉素及头孢类注射液(除头孢曲松),说明书上要求每天至少分2次静脉滴注,而门诊输液时往往变成了每天1次,或者2次用药间隔时间远小于12 h。由于这类药物的半衰期( $t_{1/2}$ )很短,后效应较弱,一般一日的剂量分2~4次给药效果更好,且不易产生细菌耐药性。辛伐他汀片、洛伐他汀片等他汀类降脂药,服用方法没有参照说明书注明的“晚间顿服”,而擅自改为 *bid* 等服药方法。由于人体内合成胆固醇的高峰是在夜间,因此他汀类调脂药晚上服用效果最好。有研究表明,部分他汀类药物 *bid* 给药相对于单次晚上服药可能会影响疗效。坦洛新缓释片用法为1次1片, *bid*, 该药是缓释制剂,说明书要求每日1次,1次1片。苯磺酸氨氯地平片采用了5 mg/次, *tid* 的给药方法,而该药说明书上注明用量为每日1次,1~2片/次,且注明该药的  $t_{1/2}$  为35~50 h,采用 *qd* 的给药方案即可。

**3.2.3 改变给药途径** 盐酸氨溴索注射液说明书用法只有静脉输注的给药途径,但临床常用于儿童雾化吸入,雾化吸入剂因溶液中含防腐剂氯苯烷铵,对气道有过敏反应患者可导致支气管收缩<sup>[6]</sup>,从而增加呼吸困难等不良反应的发生率。硫酸特布他林注射液用于治疗儿童哮喘,雾化给药,根据硫酸特布他林注射液说明书,只有静脉滴注的用法,无雾化给药的说明,因此可视为超途径给药。特布他林是选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂,能与支气管平滑肌上的  $\beta_2$  受体选择性结合,但其选择性指数(即气道平滑肌与心肌作用所需的等强度浓度之比)为138,而专用于雾化的硫酸沙丁胺醇溶液选择性指数高达250,较之特布他林,更少发生心血管系统不良反应,稳定性更好,为哮喘急性发作首选的对症治疗支气管弛张药。并且特布他林注射液雾化肺部给药的药动学和药效学参数、不良反应等情况并不清楚,并无必要使用雾化特布他林注射液剂型,对于这类用药的合理性有待研究。

**3.2.4 所选溶媒不符** 临床上随时可见所选溶媒不符,如注射用泮托拉唑钠加10%的葡萄糖注射液溶解,该药说明书要求用100 ml 0.9%氯化钠注射液溶解,禁止用其他溶媒溶解和稀释;依达拉奉注射液也是同样用法。

**3.3 超适用人群用药** 维生素  $B_1$  乳酸钙片用于成人骨折后的促成愈合治疗,而说明书称该药只适用于小儿佝偻病、软骨病及发育不良,给成人用是较大

的资源浪费。麻杏甘石合剂、去感热口服液用于小儿呼吸道感染,其说明书均无儿童用药项,这些涉及儿童的中成药说明书并没有对儿童用法及用量进行标示,是说明书存在严重缺陷。而有些临床医师想当然地认为中成药无毒副作用,又不了解这些中成药的成分,就按照成人用量来估算儿童剂量,严重影响儿童用药的安全性,如麻杏甘石合剂含毒性成分“苦杏仁”,由于缺乏用量标示,对于处于快速生长期、肝肾功能又相对不完善的儿童来说,如用药剂量稍大或疗程偏长,即可产生毒副作用。阿奇霉素用于2岁以下儿童,根据该药说明书,特别是静脉用阿奇霉素的说明书,称“由于目前尚缺乏临床安全性资料,2岁以下儿童应避免使用或谨慎使用”。

## 4 对策

**4.1 国家应出台相关管理政策及规范** 目前对超说明书用药有明确立法的国家只有7个<sup>[7]</sup>,我国卫生部门和药监部门应早日对超说明书用药进行立法或制订相关指南,出台相应的超说明书用药管理规范。一方面,可进一步发挥超说明书用药的积极作用,明确已有循证医学证据的“超说明书用药”的合法性;另一方面,规避超说明用药过程中存在的风险,保障患者、医师等的合法权益。规定制药企业有义务收集药品临床应用的循证医学证据,及时定期进行药品说明书的修改等,从而在国家法律层面上使超说明书用药在一定程度上合法化。

### 4.2 医疗机构的职责与义务

**4.2.1 制定相关政策** 药品说明书并不代表医疗前沿水平,因此超说明书用药不能等同于不合理用药。在卫生行政部门和药品监督管理部门的立法及行业协会制定的有关超说明书用药的技术指导意见出台以前,各级医疗机构可效仿国内外做法,对超说明书用药先进行内部的规范管理,以防范可能发生的风险。在循证医学证据的基础上,以医院“药事管理与药物治疗学委员会”(以下简称“药委会”)的名义出台相关规定,使全院临床医务人员明确自己的权利与职责,将患者的利益最大化,使自身风险最小化。可由临床药师收集、整理本院的常见超说明书用药情况,交由“药委会”讨论,对于以下情况确有其存在的合理性进行判断:①有权威的循证医学依据按A级管理,管理上属于合理用药范畴。②有一定的理论依据及文献支持,按B级管理。要求临床科室根据文献及临床疗效,整理出治疗方案,包括疾病类型、可选择药物、用法用量、参考文献等,上报“药委会”,经专家审核通过后备案处理。对于已备案的治疗方案不再列入不合理用药范畴。③没有理论依据及文献支持,但出于治疗需要,按C级管理。对

于这种类型,要求医师尽量避免;如不可避免,则在开具处方或医嘱时需注明详细原因,并告知患者及家属可能带来的不良后果,待患者或家属在“超说明书用药知情同意书”上签字同意后方可应用,该同意书可直接设置在处方背面以方便审核。④不符合用药常规,不利于患者治疗,可能造成伤害的,按X级管理,审方药师在审核时如发现可及时与医师沟通,不做调配。

**4.2.2 加大培训力度** 由于药品说明书具有法律效力,而超说明书用药不受法律保护,一旦出现医疗纠纷,医师及药师将承担相应的法律责任,因此医院应加大对临床医师、药师的培训力度。使其充分了解超说明书用药的风险,并应充分熟悉并掌握处方药说明书的内容。临床医师应遵守《处方管理办法》和医院药事管理的相关规定,坚持合理用药,避免不加选择地按药品生产厂家的宣传资料使用药品,更不能为了自身利益而不顾患者利益,多开药及超适应证用药。

**4.2.3 加强监管** 医院药师对超说明书用药监管的目的不应是杜绝超说明书用药,而是如何规范化管理,减少不合理的超说明书用药现象。药师必须重视处方审核的必要性,需要判断超说明书用药的合理性,对超说明书用药行为进行审核分级与综合处理。各级药师应加强对超说明书用药的监管,对于在“药委会”备案过的超说明书用药,应审核患者超说明书用药知情同意书,并对患者进行专门的用药交代,提醒其谨慎用药;对于未经“药委会”讨论通过的超说明书用药,要敢于向医师提出质疑,即使处方医师注明理由并签字,药师也应拒绝调配。可定期开展处方及医嘱点评,并公布结果,提醒临床医师注意。

## 【参考文献】

- [1] 陈孝,黄志军,侯连兵,等.关于印发“药品未注册用法专家共识”的通知[J].今日药学,2010,20(4):1-3.
- [2] 杜广清.药品说明书存在的问题及建议[J].中国药房,2007,18(25):1996-1997.
- [3] 张钰莹,于丽.超说明书用药理与法的考量[J].中国处方药,2010,31(10):20.
- [4] 李玉堂,杨昌云,李炎丹,等.超说明书用药的审核分级与综合处理[J].中国药房,2011,22(17):1574-1576.
- [5] 唐利,惠坤,李承新.EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 荨麻疹指南[J].中国皮肤性病杂志,2010,24(9):871.
- [6] 许申.氨溴索的临床应用进展[J].临床肺科杂志,2009,14(8):1053-1055.
- [7] 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.

【收稿日期】 2013-09-23 【修回日期】 2014-03-19

【本文编辑】 李睿曼