

· 药事管理 ·

前列地尔脂微球注射液临床超说明书用药干预分析

曹爱霖,唐彦玲,钱 皎,王 卓(第二军医大学附属长海医院药学部,上海 200433)

[摘要] **目的** 调查第二军医大学附属长海医院前列地尔脂微球注射液的应用情况,分析其临床应用合理性,评价医院行政干预在促进临床合理用药中的作用。**方法** 以2016年7月28日医院行政干预为界限,对2016年7月和8月共计1 351例使用本品的患者,统计其所在科室、临床诊断、前列地尔的用法用量。**结果** 本品在医院各科室广泛应用,65.41%的病例出现了超适应证用药的情况,99.85%的病例存在超说明书用法用量的情况,0.39%的病例出现了禁忌证用药的情况,医院行政干预前后结果近乎一致。**结论** 超说明书应用本品的情况在临床广泛存在,应当引起临床重视,仅实行政干预的效果较差。

[关键词] 前列地尔;合理用药;医嘱点评

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0475-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.022

Interventional analysis on the off-label drug use of alprostadil lipid microsphere injection

CAO Ailin, TANG Yanling, QIAN Jiao, WANG Zhuo (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application of Lipo-PEG₁ injection in our hospital, analyze the rationality of its clinical application and evaluate the role of the administrative intervention in promoting the rational drug use in the hospital. **Methods** Based on the administrative guidelines announced on July 28, 2016, the data from 1 351 patients who received Lipo-PEG₁ injection during July and August were collected and analyzed. **Results** Lipo-PEG₁ injection is widely used in different departments at the hospital. 65.41% cases received this medication as off-label indications. 99.85% cases used this drug with inappropriate dosage and indications. 0.39% cases had contraindications. There was no difference before and after the administrative intervention. **Conclusion** The off-label use of Lipo-PEG₁ injection is very common in clinical practice. More clinical attention should be paid to this problem. The results from simple administrative intervention is unsatisfied.

[Key words] Lipo-PEG₁; rational drug use; comment on medical order

前列地尔(Lipo-PGE₁)是外源性的前列腺素E₁,具有直接扩张血管、抑制血小板聚集和保护血管内皮的作用,可增加血流量、改善微循环^[1]。前列地尔的普通剂型在体内代谢迅速,需要不断给药,其脂微球注射液原研药^[2]为日本田边三菱制药株式会社,除了具有靶向和降低毒副作用的剂型特点外,也能够延缓和控制药物释放。第二军医大学附属长海医院所使用的前列地尔脂微球制剂是国内第一款仿

制药,将前列地尔封入直径0.2 μm的脂微球中,利用脂微球的药剂学特性,使药物更容易积聚在炎症病灶和病变血管处,达到靶向治疗的目的^[3]。目前,前列地尔脂微球注射液的使用数量和使用金额长期处于本院的辅助用药前3位,临床过于广泛的应用也使其用药合理性存疑。为此,医院领导组织临床药师对该药进行了专项点评,并于2016年7月28日在院周会上对该药做了合理用药讲评。笔者通过统计分析数据,对比讲评干预前后各科室使用该药的情况,评价临床应用前列地尔脂微球注射液的合理性和行政干预的有效性。

1 资料与方法

本研究采用的是前后对照设计,比较本院前列地尔脂微球注射液超说明书用药问题,将行政干预

[基金项目] 国家临床重点专科军队建设项目(临床药学);上海市重要薄弱学科建设项目(2016ZB0303-01)

[作者简介] 曹爱霖,本科,药师,研究方向:临床药学、药物经济学, Tel:15000265932, Email:601905411@qq.com

[通讯作者] 王 卓,博士,副主任药师,研究方向:临床药学, Tel:13818390863, Email:wangzhuo088@163.com

前后的状况做一比较。

1.1 资料来源

通过检索医院信息系统(HIS),调取本院2016年7月1日至2016年8月31日(即干预前后各1个月的数据)所有包含前列地尔脂微球注射液医嘱的病例,共计1351例,并对每例患者进行信息采集。

1.2 研究方法与指标

1.2.1 数据采集

使用Excel 2007录入相关病例的以下数据:①患者所在科室;②对应的临床诊断;③前列地尔的用量、给药方法和频次。

1.2.2 超说明书剂量用药判断

本院使用的前列地尔脂微球注射液为北京泰德制药股份公司生产,规格为2ml:10μg。超说明书用药即药品的使用与说明书不符,包括剂量、适用人群、适应症和给药途径^[4]。

凡患者病例的临床诊断中不包含说明书中所陈述的适应证者及用法用量超过说明书规定者,均判定为超说明书用药。

1.2.3 干预措施

由临床药师对该药进行专项点评,由药学信息室对其进行数据提取和分析,将结果呈报医院质量管理中心,由院长于2016年7月28日在全院科室领导会议上进行讲评及合理用药宣传。

1.3 统计分析

使用Excel 2007进行数据采集和指标计算。

2 结果

此次数据统计分析覆盖31个科室共计1351个病例,以下是对该药超适应证、用法用量、禁忌证等方面的统计结果。

2.1 超适应证用药

本品说明书中提示的适应证包括:①治疗慢性动脉闭塞症引起的四肢溃疡及微小血管循环障碍引起的四肢静息疼痛,改善心脑血管循环障碍;②器官移植术后抗栓治疗,用以抑制移植后血管内的血栓形成;③动脉导管依赖性先天性心脏疾病,用以缓解低氧血症,保持导管血流以等待时机手术治疗;④用于慢性肝炎的辅助治疗。

笔者逐一核对应用该药的患者诊断信息后发现,65.41%的病例有超适应证用药,干预前为66.49%,干预后为63.99%。笔者对存在超适应证用药的患者主要诊断信息进行数据汇总,采用分步剔除的方式进行诊断排名。分步剔除法即对超适

应证的患者进行诊断信息排名,剔除含有排名第一的诊断的患者后再次排名,以此类推,以避免多个诊断被重复统计。统计结果显示,干预前,超适应证用药的诊断排名前5位的分别为高血压、各类肿瘤、慢性肾功能不全、糖尿病和动脉瘤;干预后,排名前5位的为高血压、慢性肾功能不全、各类骨折、各类肿瘤和糖尿病。无论是干预前还是干预后,高血压、各类肿瘤、慢性肾功能不全、糖尿病均是前列地尔超适应证用药的常见诊断,统计结果见表1和表2。

表1 干预前后超适应证用药占比前5位的诊断

排名	干预前		干预后	
	病种	占比(%)	病种	占比(%)
1	高血压	29.38	高血压	32.05
2	各类肿瘤	19.20	慢性肾功能不全	15.35
3	慢性肾功能不全	11.52	各类骨折	11.51
4	糖尿病	10.02	各类肿瘤	11.06
5	动脉瘤	8.18	糖尿病	10.61

表2 干预前后超适应证用药占比前5位的科室

排名	干预前		干预后	
	科室	占比(%)	科室	占比(%)
1	普外科	17.23	普外科	16.63
2	肛肠外科	11.80	肾内科	12.42
3	肾内科	9.93	创伤骨科	9.68
4	创伤骨科	6.18	脑血管外科	6.53
5	风湿科	3.93	脑血管内科/风湿科	5.26

2.2 用法用量不合理

本品说明书中的用法用量提示:成人每日1次,1~2ml(前列地尔5~10μg)+10ml生理盐水或5%的葡萄糖缓慢静脉推注,或直接入小壶缓慢静脉滴注。所有未按照说明书进行溶媒配制和给药的医嘱均视为不合理用药医嘱。

统计结果显示,干预前后均只有1例病例严格按照说明书中所要求的用法用量给药,不合理用法用量的占比分别高达99.87%和99.83%。其中,干预前日剂量超过10μg的医嘱占比为93.73%,每日给药频次超过1次的病例占比为13.07%;干预后日剂量超过10μg的医嘱占比为94.03%,每日给药频次超过1次的病例占比为13.31%。干预前后最常出现的不合理用法为前列地尔20μg+生理盐水100ml,每日1次给药,分别占59.87%和58.19%。

此外,从医嘱上看,不同病例中前列地尔的给药方式也存在区别,干预前94.51%的病例以静脉滴注的方式给药,3.01%以微泵的方式给药;干预后94.88%的病例以静脉滴注的方式给药,3.24%以微

泵的方式给药。无论是干预前还是干预后,以正确给药方式给药的病例占比均不及4%。相比于小剂量低溶媒的静脉推注方式,临床更愿意选择大剂量大溶媒的静脉点滴的方式给药。

2.3 禁忌证用药

本品说明书提示,其禁用于妊娠期妇女、心力衰竭、眼压升高以及胃溃疡患者。统计结果显示,干预前存在3例(约占0.39%)禁忌证用药的情况,分别为2例合并心力衰竭的病例和1例胃溃疡的病例;干预后未发现禁忌证用药的病例。

3 分析与讨论

3.1 超适应证用药分析

统计结果显示,临床超适应证用药中最常见的诊断是高血压、各类肿瘤、慢性肾功能不全、糖尿病、各类骨折和动脉瘤。因前列地尔可通过增加血管平滑肌细胞内的cAMP含量而扩张肾脏血管,能有效降低尿蛋白含量,改善肾功能。较多临床研究^[5-7]证实,前列地尔对于高血压肾病、糖尿病肾病及各种原因所致的慢性肾功能不全有不错的疗效,但目前尚无国内外文献支持前列地尔用于高血压的常规治疗。此外,目前针对肿瘤患者和骨折患者使用前列地尔的有效性亦缺乏大规模临床研究证实。

3.2 超剂量、超频次用药分析

本统计结果显示,1351例病例中仅有2例完全按照说明书的用法用量给药,99.85%的病例增加了溶媒的剂量,并将静脉推注的给药方式替换为静脉点滴或微泵,约94%的病例前列地尔日剂量超过说明书要求的剂量,约13%的病例擅自增加了每日给药次数。

3.2.1 使用浓度的选择

该药是以脂微球为药物载体的制剂,其本质是载体的O/W型亚微乳剂,如果加入过多的水性溶媒稀释,含水量超出相图的微乳区域则立即失去微乳的特性^[8],影响该制剂的靶向作用,从而疗效降低。Yamauchi等^[9]用透析法进行了研究,发现稀释体积对前列地尔脂肪乳剂的保留率在体积比小于10的时候十分明显,稀释体积越大,保留率越低。渗漏出来的前列地尔本身是一种致炎因子和致热原,可刺激血管产生5-羟色胺和缓激肽,增加毛细血管的通透性,从而产生致炎、致痛的不良反应^[10]。一项Meta分析^[11]研究显示,使用该药时,静脉注射相比静脉滴注的静脉炎发生率更低,但两者差异无统计学意义。因此,临床在实际应用时,应尽量遵循说明书要求的溶液配比进行药物配制。

3.2.2 日剂量的选择

干预前有24.18%的病例前列地尔日剂量超过20 μg ,其中最大日剂量为80 μg ;干预后约21.16%的病例前列地尔日剂量超过20 μg 。前列地尔说明书中提示,尚无日剂量超过120 μg 的文献报道。2013年版《老年糖尿病诊疗措施专家共识》^[12]指出,对于有明确大血管粥样硬化斑块形成的患者,可酌情使用前列地尔制剂,10~40 $\mu\text{g}/\text{d}$,持续10~20d为一个疗程。近几年,国内外多项小样本研究显示,相对于传统剂量的前列地尔,剂量加至20 μg 或40 μg 对急性肾衰竭^[13]、糖尿病肾病^[14]等疾病的治疗更加有效。叶戴萍^[15]对比了10、40和80 μg 该药治疗急性重症肝炎预后的影响,结果显示,前列地尔的疗效和不良反应均呈剂量依赖性,80 μg 的本品能够更好地降低患者总胆红素,但同时会增加发热、胃肠道反应和头痛等不良反应的发生率。

3.2.3 给药频次的选择

经过统计,无论干预前还是干预后,日给药频次超过1次的占比均为13%左右,多数病例的医嘱遵循了说明书中提示的每日1次的给药频次。目前尚无中外文献证实增加本品的每日给药频次可以增加临床疗效。

3.2.4 给药方式的选择

说明书中提示,本品在与溶媒混合后,应在2h内使用,残液不可再用。脂微球在热力学上属于不稳定体系,稀释的溶媒和稀释的时间均会对其稳定性产生明显影响,随着时间的延长,特别是2h后^[16],药物的包封率会急剧下降,使得微球制剂失去其剂型优势,不仅会降低药效且增加不良反应发生率。因此,临床实际应用时,最好能做到临配现用,尽量使用微泵等避免长时间输注的给药方式。

3.3 禁忌证用药分析

此次数据统计分析发现2例心力衰竭和1例胃溃疡的患者医嘱使用该药。心力衰竭在临床上并不是前列地尔的绝对禁忌证,但严重的心力衰竭患者心肌细胞对前列地尔反应性差,前列地尔可轻度扩张外周血管,有引起低血压而影响有效循环血量、导致心力衰竭加重的风险^[17]。前列地尔能抑制基础胃酸分泌和五肽胃泌素等刺激引起的胃酸分泌,目前尚无文献支持该药可以用于胃溃疡患者的药物治疗。

3.4 管理超说明书用药的必要性

本次统计结果显示,本院有31个科室都在使用该药,而正确的用法用量占比不到0.2%,可见前列地尔在临床应用范围之广,超说明书用药情况之严

重。前列地尔注射液在医院管理目录中为辅助用药,在各种疾病治疗中均不起主要作用,为提高患者用药的安全性和降低医师的执业风险,对于超说明书用药,尤其是该药的超说明书用药的临床规范管理显得尤为重要。

3.5 超说明书用药的法律责任

2017年7月14日,广东省药学会发布了《超药品说明书用药目录(2017版)》^[18],收录了134个可超说明书使用的药品,包括环孢素A、甲氨蝶呤等,其中并不包括前列地尔注射液。我国尚未建立超说明书使用的相关法律法规,故说明书是目前医疗纠纷的法定依据之一^[19]。前列地尔注射液作为辅助用药并非无可替代,其多数超说明书用药的情况并无循证医学证据支持,且临床应用时也并未签署超说明书用药知情同意书,从法律角度来说,一旦发生医疗事故,医务人员需要为此承担相应的法律责任。

3.6 干预效果分析

前列地尔注射液作为一个辅助用药,超说明书应用的情况在临床中普遍存在,且并不局限于本院。此次医院通过在院周会上对该药进行讲评的方式进行临床用药合理性干预,并未达到预期效果,干预前后不合理用药的比例几乎不变,笔者认为可能原因包括以下几点:①周会的讲评方式并未点出具体超说明书用药严重的科室,使得对应科室没有引起足够的重视;②各科室负责人并未将讲评结果充分传达至医师;③传统错误的用法用量已经根深蒂固,且临床应用尚未见严重的不良反应报道;④临床一线医师未对超说明书用药的情况引起足够的重视;⑤本研究不论是收集数据时间段还是干预前后的间隔时间均较短,因此不能完全体现干预后的临床用药情况。

3.7 局限性

本次数据研究仅对本院干预前后各1个月的情况进行了统计和分析,如需得到更为准确的结论,则需要对更长时间内、多家医院的用药情况进行统计分析。

4 结语

通过本次调查发现,本院临床应用前列地尔脂微球注射液存在着超适应证、超用法用量、忽视禁忌证等不合理用药情况,特别是对超适应证和超说明书用量应当引起足够重视。改善临床用药合理性绝非一朝一夕之事,建议药师和医师共同制订前列地尔注射液的使用规范,让药师在临床合理用药中发挥更大的作用。

【参考文献】

- [1] 杨宝峰.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2016:281-282.
- [2] PMDA.前列地尔注射液说明书[EB/OL].(2005-05-11)[2018-02-01].http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iy-akuDetail/ResultDataSetPDF/400315_2190406A1063_2_07.
- [3] 罗青,苟卫.前列地尔脂微球载体剂治疗肝脏疾病的应用[J].中日友好医院学报,2007,21(1):50-51.
- [4] 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.
- [5] 张云,李月婷.前列地尔注射液联合阿魏酸哌嗪对老年高血压肾病的疗效及对Cys-C、CRP的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(21):5278-5280.
- [6] 卞丽丽,尚文斌.缙沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的Meta分析[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):408-412.
- [7] 李凤玲.前列地尔注射剂治疗慢性肾功能不全35例疗效观察[J].苏州大学学报(医学版),2007,27(6):929-930.
- [8] 王晓琳,栾瀚森,杨莉,等.国外上市新型注射剂的研究进展[J].中国医药工业杂志,2012,43(1):60-67.
- [9] YAMAUCHI K, YASUNAGA S, KAWASAKI H, et al. An approach to predict the ductus-arteriosus dilating effect induced by lipo-prostaglandin E₁ in newborn rats lacking plasma concentration-time data by the pharmacological response kinetic model [J]. Biol Pharm Bull, 2003, 26(2):210-215.
- [10] 夏迎春.1767例住院患者使用前列地尔注射液回顾性调查[J].中国药师,2014,17(9):1541-1543.
- [11] 田方圆,邹敏,吴斌,等.前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎的系统评价[J].中国药房,2017,28(21):2955-2958.
- [12] 中国老年学学会老年医学分会老年内分泌代谢专业委员会.老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013年版)[J].中华内科杂志,2014,53(3):243-251.
- [13] 左祥荣,郑崇明,曹权,等.呋塞米联合前列腺素E₁微量泵注治疗急性肾衰竭[J].临床麻醉学杂志,2008,24(8):693-695.
- [14] HONG L, ZHANG J, SHEN J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E₁ in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy [J]. J Diabetes Complicat, 2015, 29(8):1283-1286.
- [15] 叶戴萍.不同剂量前列地尔注射液治疗急性肝炎重症型的观察及护理[J].齐齐哈尔医学院学报,2001,22(11):1303-1304.
- [16] 韦敏.前列地尔维持给药的稳定性考察[J].中国药师,2008,11(1):68-69.
- [17] 李贤峰,王兆君.前列地尔治疗心力衰竭的疗效与安全性研究进展[J].中国误诊学杂志,2009,9(19):4553-4554.
- [18] 广东省药学会.关于印发《超药品说明书用药目录(2017年版)》的通知[EB/OL].(2017-07-14)[2018-02-01].<http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/1092.html>.
- [19] 徐丽丽,张利斌,吴文飞,等.基于超说明书用药潜在安全隐患的思考及管理对策[J].药学服务与研究,2013,13(5):347-349.

【收稿日期】 2018-03-30 【修回日期】 2018-06-12

【本文编辑】 李睿旻