

医院抗肿瘤药物超说明书使用调查分析

蔡丹青,王佳坤,林冠,甘惠贞,陈志民[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院药学科,福建 泉州 362000)

摘要:目的 探讨医院抗肿瘤药物超说明书使用情况及合理性。方法 提取医院2017年住院患者在院期间使用抗肿瘤药物的用药医嘱,根据药品说明书判定是否超说明书,并记录超说明书患者的基本信息、临床诊断、用药情况及超说明书类型等。结果 医院现有抗肿瘤药物27种,其中超说明书使用的抗肿瘤药物有22种(81.48%);超说明书类型包括超适应证(86.36%)、超剂量(27.27%)、超溶剂量(31.82%)、超途径(22.73%)、超溶剂品种(18.18%)、超频次用药(18.18%);各类超说明书抗肿瘤药物分别为烷化剂(7.41%)、抗代谢药(18.52%)、抗肿瘤抗生素(14.82%)、植物来源的抗肿瘤药及其衍生物(22.22%)、抗肿瘤激素类(0)、其他(18.52%);用药次数排序前5位的超说明书使用的抗肿瘤药物分别为丝裂霉素(21.74%)、氟尿嘧啶(6.32%)、环磷酰胺(4.31%)、紫杉醇(2.30%)和顺铂(0.43%)。结论 医院大部分抗肿瘤药物存在超说明书使用现象,但大部分都有较强的科学用药依据,少部分为不合理用药。

关键词:抗肿瘤药物;超药品说明书用药;用药分析;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0090-04

Investigation on Off-Label Use of Antineoplastic Drugs in a Hospital

CAI Danqing, WANG Jiakun, LIN Guan, GAN Huizhen, CHEN Zhimin

(Department of Pharmacy, The 910th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Quanzhou, Fujian, China 362000)

Abstract: **Objective** To investigate the situation and rationality of off-label use of antineoplastic drugs. **Methods** Medical orders of antineoplastic drugs for inpatients in the hospital in 2017 were extracted, and whether or not the off-label drug use was judged based on the drug instruction. The patients' essential information, clinical diagnosis, using situation of drugs, and types of off-label drug use were recorded. **Results** There are 22 kinds of off-label drugs (81.48%) in all 27 kinds of antineoplastic drugs in our hospital. The main types of off-label drug use were off-label indication (86.36%), off-label dosage (27.27%), off-label drug solvent (31.82%), off-label drug administration route (22.73%), off-label drug solvent variety (18.18%), and off-label drug frequency medication (18.18%). All kinds of off-label use of antineoplastic drugs were alkylating agents (7.41%), antimetabolites (18.52%), antineoplastic antibiotics (14.82%), plant-derived antineoplastic drugs and their derivatives (22.22%), antineoplastic hormones (0) and others (18.52%). The off-label incident rates of the top 5 administration frequency of antineoplastic drugs were mitomycin (21.74%), fluorouracil (6.32%), cyclophosphamide (4.31%), paclitaxel (2.30%) and cisplatin (0.43%). **Conclusion** Most of the antineoplastic drugs used in our hospital are off-label, but most of them have strong scientific basis for drug use, only a few are irrational.

Key words: antineoplastic drugs; off-label drug use; analysis of drug use; rational drug use

超说明书用药指临床实际使用药品的适应证、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的药品说明书之内的用法,包括年龄、给药剂量、适应人群、适应证、用药方法或给药途径等与药品说明书的用法不同的情况^[1]。随着化学治疗(简称化疗)成为肿瘤治疗的重要手段,抗肿瘤药物的使用量也逐年增加。当前全球成人用药中超说明书用药现象普遍,高达40%,其中抗肿瘤药物、抗感染药物、抗精神病药物为主要类别,并逐渐成为合理用药整治的重点^[2]。为更好地引导、管理抗肿瘤药的超说明书用药,现对我院抗肿瘤药物的超说明书使用情况进行统计与分析。

1 资料与方法

从我院住院药房管理系统提取2017年全部住院患者在院期间使用抗肿瘤药物的用药医嘱。根据《新编药

理学》(第17版)^[3]对我院现有抗肿瘤药物进行分类,分别提取各个抗肿瘤药物的用药医嘱,依据所使用药品的说明书判定是否为超说明书使用,并记录超说明书患者的基本信息、临床诊断、用药情况及超说明书类型等。

2 结果

我院现有抗肿瘤药物27种,其中超说明书的抗肿瘤药物有22种(81.48%);抗肿瘤药物用药次数排名前5位的分别为顺铂、氟尿嘧啶、紫杉醇、丝裂霉素和环磷酰胺。结果见表1至表3。

3 讨论

3.1 用药情况

我院大部分抗肿瘤药物存在超说明书使用现象,其中超适应证用药占比最大,其次为超溶剂量。由表2可知,植物来源的抗肿瘤药及其衍生物类的超说明书使用

第一作者:蔡丹青,女,大学本科,药师,研究方向为药学,(电子信箱)26737694@qq.com。

[△]通信作者:陈志民,男,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理,(电话)0595-28919531(电子信箱)13313835566@163.com。

表1 我院抗肿瘤药物超说明书使用情况

超说明书 类型	超说明书 品种数(种)	占现有品种 比例(% , n = 27)	占超说明书品种 比例(% , n = 22)
超适应症	19	70.37	86.36
超剂量	6	22.22	27.27
超溶剂量	7	25.93	31.82
超途径	5	18.52	22.73
超溶剂品种	4	14.81	18.18
超频次用药	4	14.81	18.18

注:同一条医嘱可能存在多个超说明书用药类型。

表2 不同类别抗肿瘤药物及超说明书使用情况

抗肿瘤药类别	现有品 种数	超说明书品 种数	占本类药品品种 比例(%)	占现有抗肿瘤药物 比例(% , n = 27)
烷化剂	2	2	100.00	7.41
抗代谢药	6	5	83.33	18.52
抗肿瘤抗生素	6	4	66.67	14.82
植物来源的抗肿瘤 药及其衍生物	6	6	100.00	22.22
抗肿瘤激素类	1	0	0	0
其他	6	5	83.33	18.52

表3 用药次数排序前5位的抗肿瘤药物的超说明书情况[条(%)]

药品名称	医嘱数	超说明书医嘱数	药品名称	医嘱数	超说明书医嘱数
顺铂	2 092	9(0.43)	丝裂霉素	460	100(21.74)
氟尿嘧啶	1 313	83(6.32)	环磷酰胺	441	19(4.31)
紫杉醇	956	22(2.30)			

现象最严重。烷化剂和植物来源的抗肿瘤药及其衍生物类均出现超说明书现象,抗肿瘤激素类无超说明书现象。调查中抗肿瘤激素类药只有1个品种,即亮丙瑞林(主要用于治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤、雌激素受体阳性的绝经前乳腺癌)。由表3可知,医嘱数与超说明书发生率无直接关系。主要是由于临床使用药物种类繁多,临床医师对药物理化性质和化学结构了解不够,相对缺乏必要的药物配伍知识,而药师和临床医师又缺乏交流,无法将药物信息全部传达给临床医师。抗肿瘤药使用频率较高,由于其本身的特殊性,如使用不当,不仅影响疗效,而且严重增加毒副作用,甚至危及生命^[4]。

3.2 超适应症用药

我院抗肿瘤药物超说明书用药中超适应症用药现象占比最大,多数具有合理用药的依据,且长期的临床实践已证明其疗效和安全性。如超说明书用药发生率最高的丝裂霉素,其药品说明书指出主要适用于胃癌、结肠癌及直肠癌、肺癌、胰腺癌、肝癌、宫颈癌、宫体癌、乳腺癌、头颈部肿瘤、膀胱肿瘤。我院临床将丝裂霉素用于翼状胬肉手术、泪道手术和青光眼,属超适应症用药。单纯翼状胬肉切除术极易复发,其原因与手术创伤加快成纤维细胞增生有关。丝裂霉素属苯醌类抗肿瘤药,能与

DNA链上鸟嘌呤形成共价键,抑制成纤维母细胞的增殖,预防翼状胬肉术后的新生血管和残留组织再生,从而抑制术后复发。国内外利用丝裂霉素的抗瘢痕作用,将其应用于青光眼、斜视、泪道疾病等,均提高了其治愈率^[5]。

环磷酰胺的药品说明书显示,对恶性淋巴瘤、急性或慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤有较好的疗效,对乳腺癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、肺癌、头颈部鳞癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤及骨肉瘤均有一定疗效;未说明对百草枯中毒及非霍奇金病有作用。故环磷酰胺用于治疗百草枯中毒和非霍奇金病属超说明书用药,但在常规治疗基础上联合环磷酰胺治疗百草枯中毒可提高患者的生存率,且安全性和耐受性良好^[6]。百草枯具有很强的氧化作用,可引起组织细胞尤其是肺组织的氧化性损伤,也会引起组织内中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞的聚集、浸润,并释放多种细胞因子和炎性递质,进一步加重组织损害。环磷酰胺有广泛的免疫调节作用,几乎能抑制所有的细胞免疫和体液免疫,缓解炎症反应强度,同时可致白细胞减少,减轻白细胞诱导的肺部炎症。《超药品说明书用药参考》将环磷酰胺作为非霍奇金病的可选药物^[7],美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于治疗儿童霍奇金病和非霍奇金病,有效性级别Class IIa,证据支持有效,推荐级别Class IIb,证据强度Category B。故我院将环磷酰胺用于治疗百草枯中毒和非霍奇金病有权威的循证医学证据。

3.3 超剂量用药

超剂量使用的药物主要有甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、顺铂、平阳霉素。甲氨蝶呤药品说明书中规定,用于急性白血病时,肌内或静脉注射,每次10~30 mg,但临床实用量达1.5 g,治疗脑转移癌时用量达4 g。中枢神经系统与睾丸等部位使用常规剂量的化疗药物无法有效杀伤癌细胞,成为治疗盲区,是导致白血病髓外复发的主要因素。当使用高剂量甲氨蝶呤时,血药浓度会升高,从而可通过血脑屏障和血睾屏障,有效抑制屏障内的癌细胞。甲氨蝶呤多聚谷氨酸盐是甲氨蝶呤最重要的代谢成分,大剂量甲氨蝶呤的疗效要优于小剂量,是因为其能在细胞内形成高水平的甲氨蝶呤多聚谷氨酸盐,从而起到较强的抗白血病作用^[8],但同时应密切监测大剂量甲氨蝶呤的不良反应。

3.4 超途径用药

超途径使用的药物主要有顺铂、丝裂霉素、伊立替康等。顺铂是治疗恶性肿瘤的经典药物,腔内灌注可治疗恶性肿瘤晚期并发症恶性体腔积液,但其药品说明书中并无腔内灌注的给药方式。胸腔灌注顺铂局部药物浓度高,可直接作用于转移灶及胸腔积液中的肿瘤细胞,

在脏壁层胸膜之间产生炎症,造成胸膜粘连,达到控制胸腔积液的目的^[9]。王英^[10]的研究结果表明,腹腔灌注顺铂对治疗胸腔积液疗效较好,可降低患者的疼痛感,具有很高的临床应用价值。顺铂经腹腔给药后,不易通过腹膜屏障,使其在腹腔的浓度高于血浆浓度,可达血药浓度的2.5~8倍,并维持较长时间的有效浓度,从而杀伤癌细胞,抑制腹腔积水的产生;同时,腹腔灌注用药相比静脉用药,肾毒性反应较少^[11]。

3.5 超溶剂量用药

超溶剂量用药的药物主要有伊立替康、表柔比星、多西他赛。超溶剂量用药主要表现为溶剂量过多或过少,主要体现为:一是滴注时间不符合药品说明书规定,二是给药浓度不符合规定。有些抗肿瘤药由于自身疗效或安全性原因,对滴注时间有要求。如伊立替康药品说明书规定滴注时间为30~90 min。伊立替康是半合成喜树碱的衍生物,可特异性地与拓扑异构酶I结合,后者诱导可逆性DNA的断裂,从而使DNA双链结构解旋。伊立替康主要在肝内被羧酸酯酶裂解转化为7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)而发挥作用,SN-38主要作用于癌细胞分裂的S期,伊立替康及SN-38可与拓扑异构酶I-DNA复合物结合,从而阻止癌细胞断裂的DNA单链再连接,而SN-38的活性较伊立替康强100~1000倍。在30~90 min内静脉滴注伊立替康后1h,SN-38达到最大浓度,从而达到最大程度抑制肿瘤细胞DNA合成的目的^[12]。调查中有医嘱“0.9%氯化钠注射液500 mL+伊立替康160 mg静滴”,500 mL 0.9%氯化钠注射液作溶剂时,其静脉滴注时间有可能超过90 min。伊立替康有一定毒性,且不良反应严重,该医嘱为不合理医嘱,建议选用250 mL作为溶剂量。

表柔比星药品说明书规定,静脉给药终浓度不超过2 g/L。否则易引起心肌损伤、溶血等不良反应,故临床应用中应严格按药品说明书配制。调查中发现,医嘱“表柔比星110 mg+NS 30 mL静推”不符合药品说明书规定,且找不到相关文献证明可超浓度使用,故建议医师修改医嘱。

3.6 超溶剂品种

超溶剂品种使用的药物主要有卡铂、奥沙利铂。医师关注药物治疗作用而忽视溶剂品种选择,不仅药物疗效没有充分得到体现,还有可能产生严重不良反应。如卡铂药品说明书规定用5%葡萄糖注射液来稀释。原因是卡铂在水溶液中不稳定,易发生降解,降解产物为二水二氨合铂,而二水二氨合铂是顺铂的前体,如用0.9%氯化钠注射液稀释,溶剂中的氯离子会与二水二氨合铂发生化学反应而转化为顺铂,从而降低疗效。同样,奥沙利铂属草酸铂,与氯化钠注射液合用时,会与其

氯离子发生取代反应,同时发生水合反应,生成类似顺铂的二氨二氯铂及水合后的杂质,从而降低疗效,增加不良反应。故奥沙利铂只能采用葡萄糖注射液作溶剂。

3.7 超频次用药

超频次用药主要有伊立替康、环磷酰胺、奥沙利铂。给药时间过短或过长都会影响疗效。调查发现,伊立替康部分医嘱并未按照药品说明书规定每3周用药1次,会对疗效产生影响;环磷酰胺治疗非霍奇金淋巴瘤时,连续用药3 d,其药品说明书规定使用频次为每周1次,连用2次,休息1~2周重复,未找到相关可靠文献支持,故建议医师修改医嘱。奥沙利铂药品说明书规定每3周给药1次。我院将奥沙利铂用于治疗直肠癌的方案来源于美国国家综合癌症网络(NCCN)临床实践指南(结肠癌2013年第3版)中提出的FOLFOXIRI方案:伊立替康165 mg/m²,奥沙利铂85 mg/m²,LV 400 mg/m²,静脉输注,第1天,然后5-FU 1600 mg/m²×2 d持续静脉输注(总量3200 mg,输注48 h),第1天开始,每2周重复。故奥沙利铂超频次使用属超说明书用药。

3.8 对策建议

我院超说明书用药多数具有明确的循证依据,但也存在少数不合理用药现象。药品说明书由于各种原因也存在自身缺陷,其更新滞后于临床实际用药。超说明书用药在国内未受法律保护,存在一定的法律风险,但在临床实际工作中又很难完全避免。因此,超说明书使用时,一定要有确切的循证医学证据支持,同时让患者知情同意,规避法律风险。药师应加强学习,提高专业素养,从药物的药理特性、药动学、药效学等方面考虑超说明书用药的合理性,对无依据的超说明书用药坚决不予调配,并加强处方审核。药品生产企业应当及时更新、完善药品说明书内容。医疗机构应当采取合理、有效的措施降低医师、药师的执业风险,对超说明书用药进行备案,签署知情同意书,完善医嘱系统,规范配置,加强药品不良反应的监测,完善科研工作,为超说明书用药提供更完善的临床数据支持,确保用药安全。

参考文献:

- [1] 顾芳,陈勇. 我院门急诊成人超说明书用药情况调查[J]. 实用药物与临床,2014,17(6):794-797.
- [2] 胡莉荣,刘莉娟. 门诊处方抗肿瘤药物超说明书用药调查[J]. 江西医药,2016,51(5):448-449.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京:人民卫生出版社,2011:711-722.
- [4] 秦霞,邱锋. 我院静脉药物配置中心2012年9月-2014年2月抗肿瘤药不合理医嘱分析[J]. 中国药房,2015,26(2):171-173.
- [5] 刘敏阳,王心慧,陈召红. 超说明书用药问题的相关分析与