

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.036

医院精神药品超说明书用药调查分析

古淑敏, 万红[△]

(重庆市精神卫生中心, 重庆 401147)

摘要:目的 为医院精神科药品超说明书用药的管理提供数据依据和理论基础。方法 统计并分析2017年1月至12月门诊处方超说明书用药情况。结果 共抽取12 000张门诊处方,其中超说明书用药649条(5.41%),包括超适应证用药548条(84.44%)、超给药方法及注意事项用药35条(5.39%)、超适应人群66条(10.17%)。结论 某院精神药品存在一定比例的超说明书用药,应加大管理力度,制订准入制度,使用药安全、合理、合法。

关键词:精神科;超说明书用药;合理用药;用药分析

中图分类号:R969.3;R971+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0114-03

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

GU Shumin, WAN Hong

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To provide data and theoretical basis for the management of off-label drug use in the Department of Psychiatry in a hospital. **Methods** The outpatient prescriptions of off-label drug use from January to December 2017 were analyzed. **Results** A total of 12 000 outpatient prescriptions were selected, of which 649 records (5.41%) were off-label drug use, including 548 records (84.44%) of off-label indication, 35 records (5.39%) of off-label drug administration route and cautions, and 66 records (10.17%) of off-label apply crowd. **Conclusion** There is a certain proportion of off-label use of psychotropic drugs in a hospital. It is necessary to strengthen the management, formulate the access system, and use drugs safely, reasonably and legally.

Key words: Department of Psychiatry; off-label drug use; rational drug use; analysis of drug use

超说明书用药是指在说明书规定的适应证、给药方法、给药剂量及使用人群以外的用药^[1],在临床,超说明书用药在国内外均广泛存在^[2-4]。精神药品药理作用广泛,除对神经系统作用外,还对循环、消化、内分泌及皮肤等系统都有影响,可产生多方面的不良反应。现就我院精神药品超说明书用药进行分析与统计,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

资料来源:从医院信息系统(HIS)收集我院2017年1月至12月的门诊处方,每月随意抽取1 000张,共计12 000张。

方法:收集处方中各种药品说明书,按药品适应证、用法用量、适应人群等信息进行对照、比较,若与药品说明书不符,则判定为超说明书用药。

2 结果

2.1 处方一般情况

12 000张处方中,超说明书用药处方649张(5.41%),其中超适应证用药548条(84.44%)、超给药方法及注意事项用药35条(5.39%)、超适应人群66条(10.17%)。

2.2 超说明书使用频率排前10位的药品

我院超说明书用药处方共涉及药品25个,超说明书使用频率排前10位的药品见表1。

表1 超说明书使用频率排前10位的药品(n=649)

超说明书类型	药品名称	处方数(张)	比例(%)	排序
超适应证	曲唑酮	103	15.87	1
	喹硫平	100	15.41	2
	奥氮平	67	10.32	3
	米氮平	54	8.32	4
超适应人群	舍曲林	39	6.01	5
	利培酮	12	1.85	7
	奥氮平	11	1.69	8
	艾司西酞普兰	2	0.31	9
	氟伏沙明	2	0.31	10
	黛力新	35	5.39	6

3 讨论

3.1 超适应证用药

曲唑酮是一种5-羟色胺(5-HT)受体拮抗/5-HT再摄取抑制剂,又称5-HT平衡抗抑郁药,其已批准的适应证为抑郁症的治疗。临床医生常使用其低剂量(如25~150 mg/d)用于失眠及睡眠障碍。盐酸曲唑酮

第一作者:古淑敏,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-67514827(电子信箱)351629188@qq.com。

[△]通信作者:万红,大学本科,主任药师,研究方向为合理用药,(电子信箱)1073303967@qq.com。

通过拮抗 5-HT₂ 受体,阻断 H₁ 受体,可改善睡眠障碍^[5],与苯二氮䓬类药物相比,药物依赖性低,且有较好的抗抑郁、抗焦虑作用,因此可作为苯二氮䓬类依赖患者的替代治疗药物^[6]。其在改善失眠症状方面略优于艾司唑仑,尤其是在改善主观睡眠质量和睡眠持续性方面更优^[7],曲唑酮治疗失眠已得到国内外专家共识,有关部门应及时补充、完善其药品说明书,确保医生用药安全,有法可依,但也应警惕其日间镇静、直立性低血压、认知/运动功能损害及阴茎异常勃起等不良反应。

米氮平是全球第 1 个去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能抗抑郁药,是中枢突触前膜 α₂ 受体拮抗剂,可增强肾上腺素能的神经传导,同时阻断中枢 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体,其强效抗组织胺受体(H₁)特性具有镇静作用,可增加睡眠的连续性和慢波睡眠,缩短入睡潜伏期,增加总睡眠时间,改善睡眠质量和伴有睡眠障碍抑郁症患者的客观睡眠参数,但其食欲增强、体质量增加、日间镇静、便秘等不良反应应引起高度重视。

喹硫平、奥氮平是新型非典型抗精神病药物,对多个神经递质受体有作用,被批准的主要适应证为精神分裂症及双相情感障碍,常用于治疗睡眠障碍、老年痴呆、儿童精神疾病及抑郁症。喹硫平对大脑组织中 5-HT₂ 受体具有高度亲和力,且大于对脑中多巴胺 D₁ 和多巴胺 D₂ 受体的亲和力,喹硫平对组胺 H₁ 受体和肾上腺素能 α₁ 受体同样有高亲和力。其镇静作用主要通过阻断 α₁-肾上腺素受体、组胺 H₁ 受体而产生镇静作用^[8]。奥氮平具有独特的作用受体,拮抗中枢神经系统多巴胺受体,抑制 5-HT₂ 受体及抗胆碱能作用^[9],能阻断网状结构上行激活系统中的肾上腺素能受体,产生镇静、改善失眠的作用,初始最小剂量 2.5 mg 辅助 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)可提高抑郁症患者的睡眠效率、改善睡眠质量^[10],单剂量 10 mg 可增加慢波睡眠及总睡眠时间^[11]。喹硫平、奥氮平均被用于难治性抑郁症的强化治疗,能缩短慢波睡眠潜伏期,增加睡眠连续性,包括睡眠质量、早醒次数、早睡时间和总体睡眠时间,增强抗抑郁药的疗效。此外,奥氮平与口干、高血糖症、水肿及老年痴呆患者的死亡率有关。我院使用非典型抗精神病药物治疗老年痴呆的处方不少,据美国和欧盟的临床试验回顾性分析表明,伴有老年痴呆症状的精神病患者使用抗精神病药物会导致死亡风险升高,大部分会导致心血管事件和肺炎^[12]。目前,全球尚缺乏公认的痴呆患者精神行为症状治疗指南,美国食品药品监督管理局(FDA)从未批准专门的治疗药物^[13]。尽管如此,但抗精神病药物对治疗痴呆有一定疗效,且安全性较好,患者依从性高,故美国和欧盟的痴呆治疗指南还是有条件地推荐非典型抗精神

病药物治疗痴呆的精神病性症状^[14]。而在我国,非典型抗精神病药物未被批准用于治疗痴呆相关的精神病,临床医生应严格掌握适应证,避免临床不合理使用。

3.2 超给药方法及注意事项用药

普奈洛尔在精神科常用于治疗考前紧张、焦虑,为 β 受体阻滞剂,适用于高血压、劳力型心绞痛、室上性心率失常和室性心率失常,非选择性竞争抑制肾上腺素 β 受体,阻断心肌 β 受体,降低心脏的收缩力,减慢心率,缓解焦虑、紧张情绪。临床常用于考前紧张、重要场合焦虑、手心出汗等。苯二氮䓬类药阿普唑仑片剂含化常用于缓解急性焦虑,含化使药物通过口腔丰富的毛细血管迅速直接吸收,起效快,生物利用度高。黛力新治疗焦虑症,1 d 服用 2 次,应早、中各 1 次,若早、晚各 1 次服用就达不到治疗效果,其中一种成分为盐酸氟哌啶酮,晚间服用时不但不能达到抗焦虑作用,还会加重病情^[15]。

3.3 超适应人群用药

我院超适应人群用药主要为儿童和青少年超说明书用药,包括治疗儿童抑郁、强迫、儿童情绪障碍、儿童孤独症的舍曲林、氟伏沙明、安非他酮、度洛西汀。治疗精神行为障碍的利培酮、奥氮平、阿立哌唑、喹硫平等,其中舍曲林处方数为 39 张,使用频率排在前 5 位,艾司西酞普兰和氟伏沙明也排在前 10。提示目前儿童青少年抗抑郁药使用以 SSRI 为主,且以舍曲林最常用。舍曲林治疗儿童青少年抑郁症疗效明显优于安慰剂,不良反应少且轻微,大多数儿童均能耐受^[16]。因此,舍曲林常被临床医师首选为治疗儿童青少年期精神障碍的抑郁症状。我院用于治疗儿童精神行为障碍及双向障碍的药品主要有利培酮、奥氮平、阿立哌唑、喹硫平等非典型抗精神病药物,这与非典型抗精神病药的疗效好、安全性高的特点有关。利培酮是一种苯并异噁唑衍生物,可选择性地拮抗单胺能,是一种新型的抗精神病药物,是 D₂ 受体和 5-HT_{2A} 受体的平衡拮抗剂。对患者的阳性症状及阴性症状都有改善,且不影响其认知功能。利培酮在欧洲和中国的临床指南被推荐为一线用药,但由于其高催乳素血症及高剂量下的椎体外系反应,在临床应用应高度重视。奥氮平为多受体作用药物,特异性阻断 5-HT_{2A}, D₂, D₁, D₄ 受体,另外还阻断毒草碱样胆碱能受体(M₁), H₁, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, α₁ 受体。其 5-HT 阻断约为多巴胺阻断作用的 8 倍^[17],故其他对阳性症状及阴性症状都有

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办

效。2009年12月,FDA批准奥氮平用于13~17岁青少年双相I型情感障碍躁狂发作或混合发作的治疗。但应警惕奥氮平的过度镇静、体质量增加及代谢综合征的风险。由于伦理关系,药品在研发过程中,对于儿童、老人、孕妇等特殊人群大都未进行临床试验,致使大多数药物缺乏儿童有效性与安全性的评价数据,因此大多数药品说明书的适应人群都无儿童。

3.4 超说明书用药管理

药品说明书是药品生产企业提供的,经国家药品监督管理部门批准的包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息,用于指导安全、合理使用药品的技术性资料,是判断用药行为是否得当的重要依据。但在医疗行为中,超说明书用药是普遍现象。我国药品说明书更新存在滞后性,药物使用过程中不断有新的适应证发现与经验积累,超说明书用药在医疗行为中不可避免,具有一定的合理性和必要性^[18]。再如关于孕妇、儿童、老年人等特殊人群的药物安全性信息不足。由于临床试验的操作可行性和伦理学因素,药品说明书经常注明该药物在该类人群中的疗效和安全性信息尚未得到证实,临床用药无据可依^[19]。美国、法国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度和日本已有超说明书用药相关立法,除印度禁止超说明书用药外,其余7国均允许合理的超说明书用药^[20]。而我国现有药品监督管理方面的法规并没有提到药品超说明书应用的规定。故超说明书用药并未得到法律支持,超说明书用药是一把双刃剑,用得好的有利于患者,用不好将变成违法行为,引起医患纠纷,医师还会承担相应的法律责任。故医院应根据国家卫生部《三级综合医院评审标准实施细则(2011年版)》要求:医疗机构必须有“超说明书用药管理的规定与程序”。尽快建立超说明书用药的相关制度、操作流程,对超说明书用药严格管理,杜绝药物滥用。作为药剂人员,在调配处方时必须经过核对和审核,认为存在用药不适宜时,应当告知处方医师,请其确认或重新开具处方。药师发现严重不合理用药或用药错误,应当拒绝调剂,及时告知医师,并记录,按照有关规定报告。药师对于不规范处方或不能判定其合法性的处方,不得调剂。所以药师在超说明书用药中起到非常重要的作用,药师应有自我保护意识,加强自身专业的提高,熟悉掌握药品说明书内容,严格按“四查十对”方法对处方进行审核,综合评估用药的合理性、有效性、安全性,促进合理用药。

参考文献:

- [1] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015,17(2):101-103.
- [2] VOIGT F, GOECKE TW, NAJJ L, et al. Off-label use of miso-

proston for labor induction in Germany: a national survey[J]. Eur J Obstet & Gynecol & Reprod Bio, 2015, 187:85-89.

- [3] PISA FE, COSANO G, GIANGRECO M, et al. Prescribing practice and off-label use of psychotropic medications in post-acute brain injury rehabilitation centres: a CROSS-sectional survey[J]. Brain Injury, 2015, 29(4):1-9.
- [4] 卢运超. 某院超说明书用药问题的现状与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24):2247-2250.
- [5] 毛洪京, 刘义, 徐莲莲. 曲唑酮与佐匹克隆治疗慢性睡眠障碍患者的临床疗效和安全性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 15(11):1288-1291.
- [6] 夏青春, 王高华, 陈小郎, 等. 奥沙西洋治疗酒精依赖综合征伴焦虑情绪40例[J]. 医药导报, 2015, 14(4):487-488.
- [7] 媛君, 孙相国. 盐酸曲唑酮治疗失眠症效果评价[J]. 医学信息, 2007, 20(4):659-660.
- [8] 江开达. 精神药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:338-339.
- [9] JACKSON WC, MANNING JS, CONNOR PD, et al. Retrospective Study of Olanzapine in Depressive and Anxious States in Primary Care[J]. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2004, 6(5):199-202.
- [10] 彭城国, 王高华, 张新峰, 等. 帕罗西汀合并小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者的对照研究[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(9):1289-1290.
- [11] LINDBERG N, WIRKKUNEN M, TANI P, et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17(4):177-184.
- [12] 江建忠, 热依汗古丽·阿不来提. 喹硫平、奥氮平用于老年痴呆患者精神行为障碍治疗自然观察研究[J]. 医药前沿, 2012, 2(13):28-29.
- [13] 古淑敏, 陈非, 曹国兴, 等. 美金刚联合奥氮平治疗伴发精神行为症状的老年痴呆临床研究[J]. 2017, 26(4):46-49.
- [14] 肖世富. 老年人常用精神药物的合理与安全使用[J]. 上海精神医学, 2009, 21(6):321-324.
- [15] 高风. 西药门诊调剂中应注意的问题[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 3(24):153.
- [16] WAGNER KD, AMBROSINI P, RYNN M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2003, 290(8):1033-1041.
- [17] 舒良, 田成华. 精神科合理用药手册[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2005:86.
- [18] 杨丽萍, 牟萍, 徐蜀远. 我院门诊五官科处方超说明书用药情况分析[J]. 中国药业, 2013, 22(20):90-91.
- [19] 贾萍, 何梦婕, 王华飞, 等. 我院门诊妇产科处方超说明书用药的现状与对策[J]. 中国药业, 2015, 24(15):66-67.
- [20] 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:2018-08-09)