

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.029

某院妇产科门诊超说明书用药情况调查与分析*

陈画虹, 范玉华, 黎张燕, 李帼姬, 林艳云

(广东省中山市博爱医院药学部, 广东 中山 528400)

摘要:目的 为妇产科临床合理用药提供参考。方法 提取2017年4月医院妇产科门诊的1460张处方,排除灭菌注射用水、0.9%氯化钠注射液、5%/10%葡萄糖注射液等非治疗医嘱,根据药品说明书,对超说明书处方、医嘱、用药类型、科室、用药依据进行统计。结果 妇产科门诊超说明书用药情况较普遍,生殖医学中心最多(34.63%),超适应证用药最常见(59.81%);中成药及西药中其他类和孕激素类药物超说明书用药较多;大部分超说明书用药有相应指南、共识或循证医学文献支持,证据级别较有说服力。结论 该院妇产科门诊超说明书用药发生率较高,绝大部分有相关证据支持,但还需进一步加强管理,规范临床用药。

关键词:超说明书用药;妇产科门诊;合理用药;药房管理

中图分类号:R969.3;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0085-04

Investigation and Analysis of Off-Label Drug Use in Outpatient Department of Obstetrics and Gynecology in a Hospital

CHEN Huahong, FAN Yuhua, LI Zhangyan, LI Guoji, LIN Yanyun

(Department of Pharmacy, Bo'ai Hospital of Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong, China 528400)

Abstract: Objective To provide reference for rational drug use in outpatient department of obstetrics and gynecology. **Methods** Totally 1460 prescriptions from the outpatient department of obstetrics and gynecology in our hospital in April 2017 were extracted. Non-therapeutic orders such as the Sterile Water for Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection and 5%/10% Glucose Injection were excluded. According to the drug label, the prescriptions, medical orders, types of medication, departments and basis of medication of off-label use were counted and analyzed. **Results** The off-label drug use in the outpatient department of obstetrics and gynecology was common, which was respectively highest in the Reproductive Medicine Center (34.63%), and medication without indication was the most common (59.81%). The off-label drug use mostly occurred in the other types of drugs and hormone medicine of Chinese patent drugs and Western medicines, most of the off-label drug use was supported by relevant guidelines, consensus or evidence-based medical literature, and the level of evidence was more convincing. **Conclusion** The incidence of off-label drug use is relatively high in outpatient department of obstetrics and gynecology in our hospital, and most of them have relevant evidence to support, but we need to further strengthen the management and standardize clinical drug use.

Key words: off-label drug use; outpatient department of obstetrics and gynecology; rational drug use; pharmacy management

超说明书用药指药品与其说明书所载适应证、用法用量、适应人群或给药途径等不同的用法^[1]。与现代药学的迅速发展相比,说明书发展较滞后,且上市后的药品也可能经临床实践发现新的用法,完全遵循说明书给药不能满足临床需求,因此特殊情况下需超说明书用药,但应得到相应支持,并按管理规定进行备案。研究表明,妇产科超药品说明书用药的现象普遍^[2-4],有必要加以规范。本研究中通过分析妇产科门诊处方超说明书用药的合理性,并根据超说明书用药管理流程,对循证医学证据充分的超说明书用药进行备案管理,从而规范临床用药。现报道如下。

1 资料与方法

随机抽取2017年4月我院妇产科门诊处方,使用Excel 2010软件采集以下数据:诊疗卡号;科室;年龄;性别;患者的临床诊断结果;用药处方医嘱,包括药品名称、规格、剂量、给药次数、给药途径等。排除灭菌注射用

水、0.9%氯化钠注射液及5%/10%葡萄糖注射液等非治疗医嘱,参照药品说明书、《新编药理学》(第17版)、《中华人民共和国药典-临床用药须知》,从适应证、用药剂量、给药途径和适应人群4个方面入手,逐项判断每张处方中的每个用药记录是否与药品说明书相符。统计超说明书用药处方、科室分布情况、超说明书用药类型、药品种类等。通过中国知网、万方医学、PubMed等数据库检索超说明书用药的相关文献,利用Micromedex数据库的Thomson分级系统查询所涉及的超说明书用药收录情况,评价药物用法循证医学证据。

2 结果

结果见表1至表5。平均每张处方含1.75条用药医嘱,涉及药品219种。

3 讨论

3.1 总体情况

我院2017年4月妇产科门诊处方用药医嘱超说明

*基金项目:广东省中山市社会公益科技研究专项资金立项项目[2017B1095]。

第一作者:陈画虹,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0760-88776268。

表1 1460张妇产科门诊处方超说明书用药情况

项目	总数	超说明书用药	发生率(%)
处方数(张)	1460	510	34.93
用药医嘱(条)	2559	617	24.11
用药种类(种)	219	124	56.62

表2 各科室超说明书用药处方及医嘱统计

科室	处方		用药医嘱	
	总数(张)	超说明书处方[张(%)]	总数(条)	超说明书医嘱[条(%)]
产科	439	64(14.58)	674	64(9.50)
妇科	396	132(33.33)	727	152(20.91)
生殖医学中心	625	314(50.24)	1158	401(34.63)
合计	1460	510(34.93)	2559	617(24.11)

表3 各科室超说明书用药类型统计[条(%)]

科室	超适应证	超用法用量	超给药途径	其他	合计
产科	36(5.83)	23(3.73)	4(0.65)	1(0.16)	64(10.37)
妇科	88(14.26)	65(10.53)	2(0.32)	0(0)	155(24.64)*
生殖医学中心	245(39.71)	134(21.72)	21(3.40)	1(0.16)	401(64.99)
合计	369(59.81)	222(35.98)	27(4.38)	2(0.32)	617(100.00)

注: *因1条医嘱可能有多项超说明书用药情况,故医嘱数小于各单项医嘱数之和。表4同。

表4 超说明书用药医嘱药品种类及代表药物[条(%)]

药品种类	超适应证	超用法用量	超给药途径	其他	合计	代表药物
中成药	127(20.58)	76(12.32)	4(0.65)	0(0)	207(33.55)	康妇灵胶囊、益母草片
孕激素药	22(3.57)	45(7.29)	0(0)	0(0)	67(10.86)	黄体酮注射液、地屈孕酮片、炔雌醇环丙孕酮片
外用药	29(4.70)	25(4.05)	2(0.32)	1(0.16)	54(8.75)*	复方黄柏液涂剂
抗菌药	32(5.19)	20(3.24)	0(0)	0(0)	52(8.43)	头孢克肟胶囊、头孢泊肟酯胶囊
避孕药	20(3.24)	17(2.76)	0(0)	0(0)	37(6.00)	屈螺酮炔雌醇片(II)、米非司酮片
促性腺素药	8(1.30)	17(2.76)	1(0.16)	0(0)	26(4.21)	氯米芬片
雌激素及其类似合成物	10(1.62)	3(0.49)	0(0)	0(0)	13(2.11)	戊酸雌二醇片
维生素及营养素类	7(1.13)	4(0.65)	0(0)	0(0)	11(1.78)	复合维生素B片
雌激素+孕激素复合制剂	7(1.13)	2(0.32)	1(0.16)	0(0)	10(1.62)	雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装
抗肿瘤激素类	3(0.49)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0.49)	他莫昔芬片、来曲唑片
降糖药	1(0.16)	0(0)	0(0)	1(0.16)	2(0.32)	二甲双胍片
降压药	1(0.16)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.16)	螺内酯片
其他西药	102(16.53)	13(2.11)	19(3.08)	0(0)	134(21.72)	重组人生长激素注射液、甲氨蝶呤片和注射剂、左卡尼汀口服液、辅酶Q10胶囊

加^[6],诱导排卵。二甲双胍为胰岛素增敏剂,通过降低胰岛素水平,纠正高雄激素状态,改善卵巢排卵功能,提高促排卵治疗效果^[7]。甲氨蝶呤用于异位妊娠的保守治疗,是通过抑制滋养细胞增生,破坏绒毛,使胚胎组织坏死、逐渐脱落或吸收而起效^[7]。左卡尼汀通过提高精子运动和受精能力、改善附睾功能,治疗男性不育症^[8]。以上超说明书用药通过 Micromedex 数据库的 Thomson 分级系统查询,均为有效性IIa级、推荐等级IIb级、证据等级B级。

生长激素诱导排卵通过促进垂体激素和配子的产

生、雄激素转化为雌激素、增加颗粒细胞对促性腺激素的敏感性、增加黄体生成素促进小卵泡发育,抑制卵泡闭锁^[9]。屈螺酮炔雌醇治疗子宫内膜异位症是通过降低垂体促性腺激素水平,导致子宫内膜和异位内膜萎缩和经量减少^[10]。炔雌醇环丙孕酮降低高雄激素水平;螺内酯抑制卵巢和肾上腺合成雄激素,增加雄激素分解,与毛囊竞争雄激素受体,从而起到抗雄激素作用^[11],两者可用于治疗多囊卵巢综合征。辅酶Q10提高特发性男性不育症患者的精子浓度和活力,改善精子质量^[12]。米非司酮为孕激素受体拮抗剂,通过阻断孕酮的生理活

书用药发生率高于贾萍等^[2]的报道;超说明书用药处方与医嘱最多的科室为生殖医学中心,其次为妇科,最少为产科;生殖医学中心处方与医嘱超说明书用药发生率均与文献^[3]结果相近且均较高,因为随着生殖医学的发展,临床对药物的需求量日益增加,但说明书上批准用于生殖医学治疗的药物相对较少,加上临床试验的伦理问题,该学科领域的药品研发一直是个难题。

超说明书用药类型发生率最高的为超适应证用药,其次为超用法用量,与贾萍等^[2]的报道接近,说明妇产科超说明书用药以超适应证及超用法用量常见。生殖医学中心以超适应证用药最高,超用法用量次之,与文献^[4]的分析结果一致。

3.2 用药类型

3.2.1 超适应证用药

枸橼酸他莫昔芬为抗雌激素类药物,通过阻断雌激素作用促进垂体分泌促性腺激素,继而提高血清中的促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平,刺激睾丸间质细胞产生睾酮,促进精子生成^[5],从而治疗男性少精症。来曲唑为芳香化酶抑制剂,通过阻断雌二醇的产生,减弱雌二醇对中枢的负反馈效应,导致促性腺激素分泌增

生、雄激素转化为雌激素、增加颗粒细胞对促性腺激素的敏感性、增加黄体生成素促进小卵泡发育,抑制卵泡闭锁^[9]。屈螺酮炔雌醇治疗子宫内膜异位症是通过降低垂体促性腺激素水平,导致子宫内膜和异位内膜萎缩和经量减少^[10]。炔雌醇环丙孕酮降低高雄激素水平;螺内酯抑制卵巢和肾上腺合成雄激素,增加雄激素分解,与毛囊竞争雄激素受体,从而起到抗雄激素作用^[11],两者可用于治疗多囊卵巢综合征。辅酶Q10提高特发性男性不育症患者的精子浓度和活力,改善精子质量^[12]。米非司酮为孕激素受体拮抗剂,通过阻断孕酮的生理活

表5 说明书用药依据与循证医学证据

药品名称	药品说明书用法	超说明书用药		Thomson 分级或用药依据		
		内容	类型	有效性等级	推荐等级	证据等级
枸橼酸他莫昔芬片	治疗女性乳腺癌及不排卵性不育症	男性少精症	超适应证	Class II a	Class IIb	Category B
来曲唑片	对绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗	诱导排卵	超适应证	Class II a	Class IIb	Category B
注射用甲氨蝶呤、 甲氨蝶呤片	广谱抗肿瘤药,各型急性白血病,特别是急性淋巴细胞白血病;恶性淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤和蕈样肉芽肿,多发性骨髓瘤等癌症;银屑病化疗	异位妊娠保守治疗	超适应证	Class II a	Class IIb	Category B
左卡尼汀口服液	预防和治疗左卡尼汀缺乏症,用于慢性肾衰长期血液透析患者因继发性肉碱缺乏产生的并发症	男性不育症	超适应证	Class II a	Class IIb	Category B
二甲双胍片	2型糖尿病	多囊卵巢综合征	超适应证	Class II a	Class IIb	Category B
黄体酮注射液	先兆流产,一般10~20 mg,用至疼痛及出血停止	一次用量20~100 mg	超剂量	Class II a	Class IIb	Category B
重组人生长激素 注射液	治疗内源性垂体生长激素分泌不足、呆小病、侏儒症引起的生长障碍,或烧伤、骨折等创伤性疾病或出血性溃疡、肌肉萎缩症及骨质疏松症	诱导排卵	超适应证	专家共识 ^[6]		
屈螺酮炔雌醇片(II)	女性避孕	子宫内膜异位症	超适应证	教科书 ^[7] ,指南 ^[10]		
戊酸雌二醇片	妊娠和哺乳禁忌	早孕激素支持治疗	超适应人群用药	专家共识 ^[9] ,随机对照试验 ^[11]		
辅酶Q10软胶囊	心血管疾病、肝炎和癌症等疾病的辅助治疗	男性不育症	超适应证	Meta分析 ^[12]		
炔雌醇环丙孕酮片	治疗育龄女性雄激素敏感所致中重度痤疮(有或无皮脂溢)及/或多毛,包括需要治疗的多囊卵巢综合征;炔雌醇环丙孕酮片应用于不适宜采用局部治疗或全身抗生素治疗的痤疮	多囊卵巢综合征	超适应证	教科书 ^[7]		
螺内酯片	治疗与醛固酮升高有关的顽固性水肿、高血压、原发性醛固酮增多症、预防低钾血症	多囊卵巢综合征	超适应证	教科书 ^[7]		
米非司酮片	与前列腺素药物序贯合并使用,可用于终止停经49 d内的妊娠	异位妊娠	超适应证	Meta分析 ^[13] ,随机对照试验 ^[14]		
雌二醇-雌二醇地屈孕酮复合包装	自然或术后绝经所致围绝经期综合征	早孕激素支持治疗	超适应证、超给药途径	回顾性研究 ^[15]		

性,引起蜕膜与绒毛缺血变性而脱落,提高甲氨蝶呤治疗异位妊娠的治愈率^[13]。

3.2.2 超用法用量

根据黄体酮注射液药品说明书,治疗先兆性流产的用量为10~20 mg;治疗功能性子宫出血的用量均为每3~5 d 10~20 mg。用于生殖辅助治疗时,黄体酮用量可达20~100 mg/d^[9]。

3.2.3 超适应人群用药

戊酸雌二醇及雌二醇-雌二醇地屈孕酮的说明书上均明确指出禁用于妊娠期。但研究发现,戊酸雌二醇使子宫肌层的血液供应增加,从而促进子宫平滑肌细胞增生,子宫肌层增厚,有利于胚胎的发育;雌二醇-雌二醇地屈孕酮使增生期子宫内膜呈分泌期改变,以利于胚胎的着床与植入^[14-15]。

3.2.4 超给药途径

说明书上雌二醇-雌二醇地屈孕酮片的给药途径为口服,临床根据雌激素可以经腔道、皮肤给药的原理,将雌二醇-雌二醇地屈孕酮片置阴道中,用于冻融胚胎移植所需激素的补充及黄体支持^[15]。

3.3 建议

调查显示,超说明书用药现象在临床普遍存在,部分药品超说明书使用更成为某些特殊人群或疾病有效

治疗的重要手段,且我院也根据广东省药学会印发《医疗机构超说明书用药管理专家共识》(粤药会〔2014〕72号)^[16],并结合医院的特点制订《超说明书用药管理规定》,根据临床需要提交超说明书用药备案申请表。但本调查中发现,临床还存在使用超说明书用药未备案、超说明书用药循证医学证据不足等现象,特别中成药的超说明书用药,应加强医师对超说明书用药的认识,提高药师审方能力,并进一步加强超说明书用药管理。

参考文献:

- [1] 广东省药学会. 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] 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):66-68.
- [3] 范利红,邵淑容,王敏华. 生殖中心超说明书用药调查[J]. 中国现代应用药学,2017,34(3):458-464.
- [4] 李洪林,龙恩武,陈晓玲. 本院生殖医学中心超说明书处方调查与分析[J]. 中国新药与临床杂志,2016,35(6):432-436.
- [5] 陆金春,黄宇烽. 特发性精液质量异常的诊断与治疗[J]. 中华男科学杂志,2012,18(1):3-10.
- [6] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕,2015,35(4):211-223.
- [7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:56-362.