

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.006

口服药药品说明书用药时间与方法标注情况调研*

尹畅^{1,2}, 邓敏^{2,3}, 周全², 王卓^{1,2,3,Δ}

(1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198; 2. 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院, 上海 200433;
3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 促进临床安全、合理、有效地使用口服药。方法 收集医院在用的788种口服药药品说明书,依据世界卫生组织解剖学治疗学及化学分类(ATC)系统分类,并对其中服药时间和用药方法的标注情况进行分类统计,并分析其标注意义。结果 788份口服药药品说明书中,标注服药时间的占41.75%(329/788),其中空腹、餐前、餐时、餐后、睡前、特殊时间(包括肠胃镜检查、手术或化疗前等)服药的分别占9.52%,6.09%,7.36%,10.53%,4.06%,4.19%;标注有服药方法(包括咀嚼服、顿服、含服等)的占17.39%(131/788)。上述药物服用时间和服用方法的确定依据包括安全性,如为了降低胃肠道刺激、减少直立性低血压等药品不良反应发生率等;有效性,如药物代谢动力学、药物效应学、时辰药理学等方面因素。口服药药品说明书的服药时间和服药方法的标注率偏低,且分散在“用法用量”“注意事项”“药物代谢动力学”等内容中;同一药品不同生产厂家的标注情况也存在差异;同时,对于所推荐的服药时间的描述不够清晰准确。结论 该院口服药药品说明书服药时间和服药方法标注不足,会给患者用药的安全性和有效性带来一定的风险。建议相关部门进一步规范和完善药品说明书的信息标注,药师也应进一步提高药学服务水平,确保患者合理用药。

关键词:口服药;药品说明书;服药时间;安全性;有效性;药事管理

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)12-0024-05

Investigation on Labeling of Medication Time and Method in Oral Drug Instructions

YIN Chang^{1,2}, DENG Min^{2,3}, ZHOU Quan², WANG Zhuo^{1,2,3}

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198; 2. The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, China 200433; 3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To promote the safe, rational, and effective use of oral drugs. **Methods** The 788 kinds of drug instructions in the hospital were collected, the labeling of the medication time and method was classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of the World Health Organization (WHO), and the significance of labeling was analyzed. **Results** Among the 788 kinds of oral drug instructions, 41.75% (329/788) of them labeled the medication time, of which 9.52% were taken on an empty stomach, 6.09% were taken before meals, 7.36% were taken with meals, 10.53% were taken after meals, 4.06% were taken before bedtime, and 4.19% were taken at a special time (including gastrointestinal endoscopy, before surgery or chemotherapy, etc.). Among the 788 kinds of oral drug instructions, 17.39% (131/788) of them labeled the medication methods (including chewing, taking in a single dose, buccal administration and so on). The basis for determining the medication time and method of the above drugs included safety (reducing the incidence of adverse reactions such as gastrointestinal irritation and orthostatic hypotension), effectiveness (such as pharmacokinetics, pharmacodynamics, chronopharmacology and other factors). The labeling rate of medication time and method in the oral drug instructions was low, which was scattered in "usage and dosage" "precautions" "pharmacokinetics" and other contents. The labeling of the same ingredient varied among different manufacturers. Meanwhile, the description of the recommended medication time was not clear and accurate. **Conclusion** The labeling of the medication time and method in oral drug instructions in the hospital is not enough, which will bring uncertain risks to the safety and effectiveness of medication in patients. It is suggested that relevant departments should further standardize and improve the information labeling of drug instructions, and pharmacists should also further improve the level of pharmaceutical care to ensure the rational drug use for patients.

Key words: oral drugs; drug instructions; medication time; safety; effectiveness; pharmaceutical administration

口服给药相对安全、简便、价格较低廉,是临床最常用的给药途径。药品说明书包含药品最基本、最主要的信息,是临床用药、患者教育及自我药疗的主要依据,是有关用药安全性、有效性等信息的科学依据。因

此,药品说明书标注内容的全面、详细、准确尤为重要,采用正确的服药时间和服药方法,不仅可提高药物的疗效,还能降低药品不良反应(ADR)发生风险。目前,药品说明书存在用法用量描述不具体,以及过于简单

*基金项目:国家自然科学基金[81870520];2019年度军队后勤科研项目保健专项[19BJZ01]。

第一作者:尹畅,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)inn_cyou@163.com。

Δ通信作者:王卓,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wangzhuo088@163.com。

笼统、缺乏量化和描述重复等问题^[1-5]。本研究中通过调查医院788种口服药的药品说明书,对其中服药时间和服药方法的标注现状进行分类统计、归纳分析,梳理其影响因素,提出合理化建议,为指导患者安全、合理、有效地用药提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

收集医院在用788种口服药药品说明书,按世界卫生组织解剖学治疗学及化学分类(ATC)系统分类,统计其所载药品的用法用量、注意事项、药物代谢动力学等,分析药品用药时间与用药方法的标注情况。其中用药时间包括空腹(清晨、饭前1h或饭后2h)、餐前(进餐前0.5h)、餐时、餐后(进餐后0.5h)、睡前(临睡前0.5h),特殊服药时间包括肠胃镜检查用药,手术、化疗前用药或间隔几小时用药等;用药方法包括咀嚼服、整粒吞服、冲服、含服等。

2 结果

2.1 药品说明书用药时间与方法标注情况

788份药品说明书中,329份仅标注了用药时间,137份仅标注了用药方法。详见表1。

表1 口服药药品说明书用药时间与方法标注情况(n=788)

Tab. 1 Labeling of medication time and method in oral drug instructions (n=788)

标注情况	份数	占比(%)	标注情况	份数	占比(%)
仅标注用药时间	329	41.75	睡前	32	4.06
空腹	75	9.52	特殊	33	4.19
餐前	48	6.09	仅标注用药方法	137	17.39
餐时	58	7.36	均未标注	322	40.86
餐后	83	10.53			

2.2 不同类别口服药用药时间标注情况

788种口服药品中,中成药类最多(204种,25.89%),其中仅14.22%标注了用药时间;其次为消化道和代谢方面药品(113种,14.34%),其中54.87%标注了用药时间。各类药品服药时间标注情况见图1。服药时间标注占比大于50%的有消化道和代谢方面药物、心血管系统药物等类别,其中抗肿瘤药及免疫调节剂、肌肉-骨骼系统药物虽占比也大于50%,但样本量过小。消化道和代谢方面药物中,治疗胃酸相关疾病的药物与糖尿病用药占比较大;心血管系统药物中,调血脂药、作用于肾素-血管紧张素系统的药物及心脏治疗药占比较大。详见图2。

2.3 不同服药时间和方法标注的意义及代表药品

消化道和代谢方面药物以治疗胃酸相关类疾病药物标注服药时间的最多(17份),心血管系统药物以调血脂药物最多(11份)。详见表2。

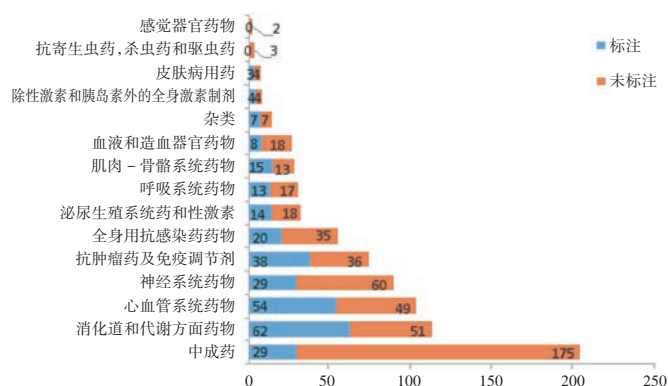
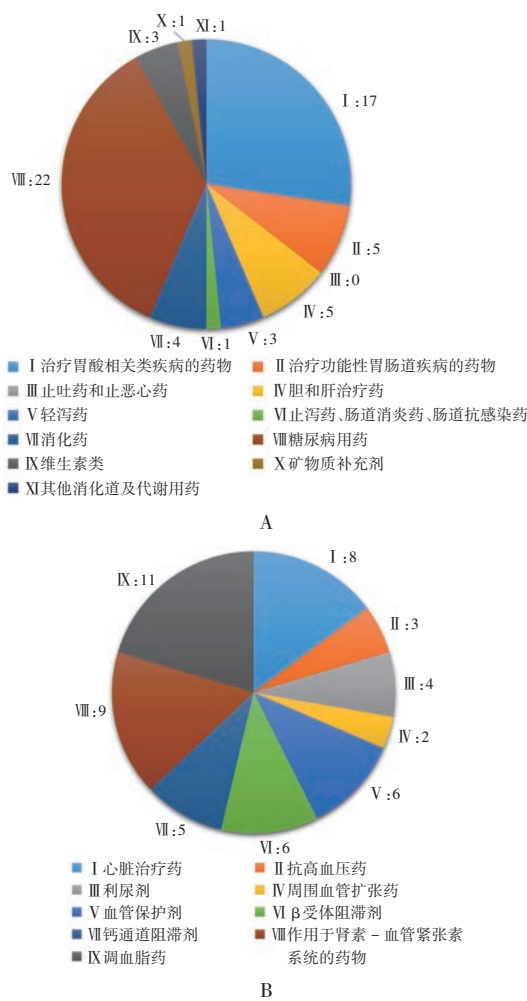


图1 不同类别药物服药时间标注情况柱形图

Fig. 1 Histogram of labeling of medication time of oral drugs in different categories



A. 消化道和代谢方面药物 B. 心血管系统药物

图2 不同类别药物服药时间标注情况饼状图

A. Gastrointestinal and metabolic drugs B. Cardiovascular drugs

Fig. 2 Pie chart of labeling of medication time of oral drugs in different categories

3 讨论

3.1 服药时间与服药方法确定依据的影响因素

3.1.1 安全性方面

药物剂型角度:肠溶制剂主要在空腹或餐前服用,

表2 不同服药时间和服药方法标注的意义及代表药品

Tab. 2 Significance of different medication time and methods and their representative drugs

类别	代表药品	意义
服药时间 空腹	硫糖铝混悬液、米索前列醇片、铝碳酸镁片、复方尿囊素片、奥美拉唑肠溶片、泮托拉唑钠肠溶片、雷贝拉唑肠溶片、艾普拉唑肠溶片、乳果糖口服液、小麦纤维素颗粒、单硝酸异山梨酯缓释片、琥珀酸美托洛尔缓释片、富马酸比索洛尔片、卡托普利片、阿奇霉素片、阿奇霉素肠溶片、伏立康唑片、利福平胶囊、恩替卡韦片、马来酸阿法替尼片、培唑帕尼片、尼洛替尼胶囊、枸橼酸伊沙佐米胶囊、醋酸阿比特龙片、他克莫司胶囊、麦考酚钠肠溶片、阿仑膦酸钠肠溶片、丁苯酞软胶囊、氯膦酸二钠胶囊、碘 ^[131] 化钠口服溶液	避免药物在人体内的药物代谢动力学过程受到食物影响;延长药物作用时间,提高有效性
餐前	格列美脲片、枸橼酸铍钾胶囊、胶体果胶铍胶囊、多潘立酮片、枸橼酸莫沙必利片、盐酸伊托必利片、格列吡嗪片、格列喹酮片、瑞格列奈片、那格列奈片、消渴丸、阿卡波糖片、伏格列波糖片、阿司匹林肠溶片、培哌普利叔丁胺片、盐酸安罗替尼胶囊、左甲状腺素钠片、按柠蒎肠溶软胶囊	减小食物对药物吸收、转化等药物代谢动力学的影 响,使之与药物剂型及体内生化环境变化规律相 适应,更好地发挥药效
餐时	美沙拉秦缓释颗粒、盐酸二甲双胍片、西格列汀二甲双胍片、吡格列酮二甲双胍片、螺内酯片、吡喹酮片、肠溶片、盐酸氨基葡萄糖片、卡维地洛片、匹维溴铵片、胰酶肠溶胶囊、米曲菌胰酶片、复方消化酶胶囊、多烯磷脂酰胆碱胶囊、阿维A胶囊、异维A酸软胶囊、复方α酮酸片、泊沙康唑口服混悬液	降低胃肠道刺激、直立性低血压等ADR的发生风险, 确保用药安全性;避免药物提前被胃酸分解,增加 药物的吸收,提高疗效
餐后	氯化钾缓释片、包醛氧淀粉、琥珀酸亚铁缓释片、螺内酯片、盐酸氨基葡萄糖片、吡喹酮片、升血小板胶囊、金蝉止痒胶囊、妇科千金胶囊、丹莪妇康煎膏、芪冬颐心口服液、塞洛多辛胶囊、雷公藤多苷片、盐酸曲唑酮片、法莫替丁片、门冬氨酸钾镁薄膜衣片、维生素B ₂ 片、复合维生素片、辅酶Q10胶囊、伊曲康唑胶囊、依西美坦片	减小胃肠道刺激;减少ADR;有利于脂溶性药物的吸 收,提高用药的安全性及有效性
睡前	盐酸特拉唑嗪片、瑞巴派特片、硫糖铝混悬液、辛伐他汀片、普伐他汀片、氟伐他汀钠胶囊、盐酸丙卡特罗口服溶液、孟鲁司特钠片、茶苯比妥片、阿普唑仑片、地西洋片、三唑仑片、佐匹克隆胶囊、右佐匹克隆片、酒石酸唑吡坦片	防止和减轻晕厥和首剂效应的发生,顺应人体生理 变化的昼夜节律性,有利于达到最佳药效
特殊	阿瑞匹坦胶囊、盐酸昂丹司琼胶囊、复方聚乙二醇电解质散(II)、复方聚乙二醇电解质散(IV)、盐酸达克罗宁胶浆、去痛片、酒石酸唑吡坦片茶苯海明片、二甲硅油散、链霉蛋白酶颗粒、硫酸钡干混悬剂(II型)、厚朴排气合剂	根据患者的疾病状况,在疾病发作、检查或手术等特 殊情况下,按需服药,以达到治疗效果
服药方法	美沙拉秦缓释片、氯化钾缓释片、盐酸坦索罗辛缓释胶囊、阿仑膦酸钠肠溶片、雷贝拉唑肠溶胶囊、环孢素软胶囊、麦考酚钠肠溶片、双氯芬酸钠缓释胶囊、布洛芬缓释胶囊阿奇霉素片、阿那曲唑片、茶苯比妥片、盐酸帕罗西汀片、硝酸异山梨酯片、复方甘草片、银丹心泰滴丸、复方丹参滴丸	整粒吞服:缓控释及肠溶制剂剂型可降低ADR发 生率 顿服:一次性服下1d的剂量,从而获得最大疗效 含服:迅速起效

从而能快速进入肠道而溶出、吸收并发挥药效,推荐整片吞服,减少药物在胃中溶解析出刺激胃部;缓控释制剂释药徐缓,吸收入血后可维持较长时间且平稳的有效血药浓度,不得咀嚼、碾碎服用,以免破坏剂型使血药浓度突增。

避免 ADR 角度:包醛氧淀粉、琥珀酸亚铁缓释片对胃肠道有强烈刺激性,宜餐后服用;美沙拉秦缓释颗粒、盐酸二甲双胍片推荐随餐服用以降低对胃肠道的刺激;塞洛多辛胶囊于餐后服用以降低 ADR 发生率。

3.1.2 有效性方面

药物代谢动力学角度:胃的排空、肠蠕动的快慢、胃内容物的多少和性质均可影响口服药物的吸收^[6]。服药时间点常以人的起居饮食为节点进行描述,食物的影响尤为重要。食物通过改变胃排空速率或因其他因素而对药物的吸收产生不同程度、不同性质的影响,这种影响不仅包括延缓和减少药物的吸收,还包括促进或不影响某些药物的吸收。例如食物可改变胃排空速率,还能消耗胃肠内的水分,减少胃肠黏液,增加胃肠

道内容物黏度,使固体制剂崩解、药物溶出及药物的扩散速度变慢,从而延缓或减少药物的吸收。如餐前空腹服用卡托普利片可避免其吸收减少;卡维地洛片宜餐时服用,因食物可延缓其吸收,防止直立性低血压。再如食物可降低胃排空速率而延长药物在胃中停留的时间,有利于溶出较慢的药物在胃内的吸收,如主要在十二指肠吸收的维生素 B₂ 片应于餐后服用;摄取食物还会对药物的转化产生影响,如摄取食物会降低培哌普利叔丁胺片的转化,故推荐清晨餐前服用以避免食物的影响,复方α酮酸片则推荐餐时服用,利于充分吸收并转化为氨基酸;脂肪类食物可促进胆汁分泌而增加难溶性药物的溶解度,促进其吸收,故异维 A 酸软胶囊、辅酶 Q10 胶囊等脂溶性药物宜在餐后服用,有利于吸收^[7]。

药物效应学角度:药物的作用机制与疾病特点是选择服药时间的又一依据。促胃肠动力药多潘立酮片、枸橼酸莫沙必利片等,于餐前服用可促使胃肠道内容物向前移动,有助于消化;胃黏膜保护剂铝碳酸镁、胶

体果胶铋胶囊等在酸性环境下形成高黏度保护胶体,空腹服用能更好地作用于胃壁; α -葡萄糖苷酶抑制剂的降糖机制是与食物中的碳水化合物竞争水解酶,从而减慢其水解生成葡萄糖的速度并延缓吸收,故应餐前服用或于刚进餐时服用。

时辰药理学角度:该角度考虑患者生理周期的个体差异,机体对药物治疗和副作用的敏感性的节律性变化,以及疾病进程等因素,根据患者个体的昼夜节律调整服药时间进行优化治疗管理^[8]。研究证明,人体的许多生理功能,如心脏功能、激素分泌、神经免疫调节、基础代谢等均存在明显的昼夜节律^[9]。故需根据药物类别的不同确定用药时间(时辰)。

1) 降压药物。人体血压多呈“双峰一谷”的波动趋势,即9:00-11:00和16:00-18:00为高峰期。2:00-3:00降至最低,降幅为10%~20%,这一现象称为“杓型”高血压,夜间血压降幅不足10%的,称为“非杓型”高血压。赵丽庆等^[10]的研究结果显示,夜间服用硝苯地平控释片防治老年非杓型高血压的疗效明显优于清晨服药的疗效。也有研究表明,经护理干预,不同时间服药均能调节高血压患者血压昼夜节律变化,但晨服与晚服结合对血压昼夜节律的调节更有效,能抑制晨峰现象且利于血压类型的转变^[11]。故需结合患者高血压特点与用药方案,个体化指导患者用药,推荐服药时间,以达到最佳疗效。

2) 激素类药物。与人体内源性激素分泌的昼夜节律关系密切,人体内肾上腺皮质激素约在1:00分泌值最低,后逐渐升高,7:00-8:00达到分泌峰值。因此对于长期应用糖皮质激素的患者,应推荐每日7:00-8:00给药1次或隔日给药1次,不仅可达到最佳疗效,还可有效减轻药物的副作用和停药后的ADR。

3) 他汀类药物。通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶,阻碍肝脏合成胆固醇,口服后迅速吸收,吸收达峰时间均在4h内^[12],而肝脏内胆固醇合成的峰值出现在夜间,因此他汀类药物宜睡前服用。

4) 抗抑郁药物。免疫系统、内分泌系统是极为复杂的系统,且免疫系统与内分泌系统之间存在双向调节作用。有研究发现,皮质醇、白细胞介素(IL)-6、IL-2均存在昼夜节律变化^[13]。而这些与抑郁症状有关的生物学指标多呈“晨重夕轻”规律,故盐酸帕罗西汀片等长效抗抑郁药仅需每日清晨给药1次即可。

5) 平喘药物。哮喘患者的病情多在夜间和/或凌晨发作、加剧,多数平喘药宜睡前服用或采取日低夜高(剂量)的给药方式:孟鲁司特钠片,每日1片,睡前服用;盐酸丙卡特罗口服溶液,每日1次,睡前口服或每日2次,(剂量)日低夜高服用。

3.2 存在的问题分析

药品说明书服药时间和服药方法标注率偏低:本研究中调查的788份药品说明书的服药时间和服药方法的标注率均偏低,其他研究也有类似结果。陆贝贝^[1]的研究结果显示,中成药用法用量项标注率为100.00%,其中明确用药时间的20.8%。杨冬梅等^[2]的研究结果显示,中成药共137份,占比27.35%,药品说明书用法用量标注占比仅8.76%^[2]。药品说明书相关内容标注不足的现状,会降低患者的用药安全性,极有可能达不到预期疗效并会升高ADR发生率。同时,空腹、餐前、餐时、餐后、睡前等服药时间缺少明确的时间界限,患者仅按药品说明书的标注服药,难以掌握准确的最佳服药时间与服药方法。

同一药品不同厂家药品说明书标注有异:如第一三共制药(上海)有限公司生产的洛索洛芬钠片未注明服药时间,而福建东瑞制药有限公司则推荐餐后服用。刘敏豪等^[14]发现,尽管国家对药品说明书的格式和必备项目有一定要求,但同品种不同厂家的药品说明书内容仍不尽相同,如“禁忌证”及“注意事项”等项有所差异。颜铭等^[15]的研究发现,同种药品“有效期”的不一致,说明不同企业的盐酸克林霉素胶囊制备工艺及质量标准存在差异,临床用药应注意因药而异给予患者正确的用药指导。此外,本次统计结果与文献报道类似,均显示药品说明书用药时间与用药方法的总体标注率低。而本研究是基于医院在用口服药品目录进行分析,该院与上述文献中的医院属同一级别。而医院级别、区域不同,疾病特点和用药品种也不同,可能导致统计结果存在差异。

3.3 建议

规范和完善药品说明书:建议国家药品监督管理部门加强对药品说明书的监管力度^[16],对药品说明书的内容从审批到后期持续修订均进一步提出具体的质量要求,提高药厂、研发单位等相关机构对药品说明书的撰写、完善与修订等的关注度与责任感,规范其中各项的科学性、准确性和完整性,在对具体产品的实际特性进行深入考察研究的基础上,尽可能将服药时间与方法描述准确,特别是中成药的药品说明书内容亟待完善,提示需要加强中成药产品相关研究,以确保患者用药的安全与疗效。

提高药师的药学监护能力:本研究中,药品说明书中服药时间标注占比大于50%的有消化道和代谢方面药物、心血管系统药物,其中治疗胃酸相关类疾病的药物与糖尿病用药、心脏治疗药物、作用于肾素-血管紧张素系统的药物及调血脂药物标注比例较大。提示药师在进行患者教育时,应更加关注此类药物的最佳服