

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.006

某院静脉药物超药品说明书用药的帕累托图分析*

张广健,于冬雁,邱妮娜,武夏明,孙兆荣[△]

(山东第一医科大学第二附属医院药剂科,山东 泰安 271000)

摘要:目的 促进静脉药物的临床合理使用。方法 采用回顾性分析法,抽取医院信息系统2021年7月至12月的所有住院患者的静脉用药长期医嘱,以药品说明书及相关文献为依据,判断静脉药物是否超药品说明书用药。采用帕累托图分析法分析超药品说明书用药的类型和药物种类。结果 共收集医嘱1 236 372条,纳入有效医嘱18 549条(1.50%),其中超药品说明书用药医嘱676条(3.64%)。超药品说明书用药类型主要因素为超剂量(26.33%)、超适应证(21.30%)、超给药频次(17.31%)和超溶剂(13.61%);药物种类主要因素为呼吸系统药物(42.01%)和消化系统药物(24.85%)。结论 审方药师可根据超药品说明书用药的具体情况有针对性地进行干预,以促进静脉药物的临床合理使用。

关键词:静脉药物;超药品说明书用药;帕累托图分析法

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0026-04

Off-Label Intravenous Drug Use in a Hospital Based on Pareto Chart Analysis

ZHANG Guangjian, YU Dongyan, QIU Nina, WU Xiaming, SUN Zhaorong

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong, China 271000)

Abstract: **Objective** To promote the clinical rational use of intravenous drugs. **Methods** The long-term medical orders of intravenous drug use of all inpatients in the hospital information system from July to December 2021 were extracted and retrospectively analyzed. The drug instructions and relevant studies were as the reference to judge whether the use of intravenous drugs was off-label drug use. The Pareto chart analysis method was used to analyze the types of off-label drug use and related drug categories. **Results** A total of 1 236 372 medical orders were collected, and 18 549 effective medical orders (1.50%) were included, in which 676 medical orders (3.64%) had the problem of off-label drug use. The main types of off-label drug use were drug overdose (26.33%), inappropriate indications (21.30%), inappropriate frequency of use (17.31%) and menstruum mistake (13.61%). The main drug categories were respiratory system drugs (42.01%) and digestive system drugs (24.85%). **Conclusion** Prescription-reviewing pharmacists can provide effective interventions according to the specific off-label drug use to promote the clinical rational use of intravenous drugs.

Key words: intravenous drug; off-label drug use; Pareto chart analysis

药品说明书是载明药品安全性、有效性的重要科学数据结论和信息的法定文件,是选用药品的法定指南,是医师和药师安全、合理用药的规范^[1]。2019年,新修订《药品管理法》指出,标签或药品说明书应当注明药品的通用名、成分、规格、上市许可持有人及其地址、生产企业及其地址、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、适应证或功能主治、用法用量、禁忌、不良反应和注意事项,且文字应当清晰,生产日期、有效期等事项应当显著标注,容易辨识^[2]。超药品说明书用药是指未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内超适应证、超剂量或超途径等的用药行为^[3],是临床实践中普遍遇到的问题^[4-6]。药品说明书中的用法往往滞后于临床实践,无法满足特定人群和特殊疾病的治疗,超药品说明书用药一定程度上可满足其治疗需求^[7-9]。目

前,超药品说明书用药包括遵循用药原则、符合临床诊疗规范的合理用药,但也存在医师认识不足、不合理使用的情况^[10]。不合理的超药品说明书用药提高了患者药物性损害的发生率,同时医师面临较高的执业风险^[11]。静脉给药是住院患者的主要给药途径,起效快,生物利用度高,但风险较非静脉给药高。《国家药品不良反应监测年度报告(2021年)》中按给药途径统计,2021年药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)报告中,注射给药占55.3%,其中静脉注射给药占90.5%^[12]。故应高度关注静脉药物超药品说明书用药导致的用药安全隐患和法律风险。帕累托图是按事件发生频率大小绘制的直方图,图形目标指向明确,突出重点,简单直观,可便捷地找出超药品说明书用药的主要因素和次要因素,及时了解不合理处方的集中趋势和

*基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目[2016WS0625]。

第一作者:张广健,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zgjian01@163.com。

[△]通信作者:孙兆荣,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)wusunhan@163.com。

变动趋向,为处方点评工作的深入开展提供依据^[13-15]。本研究中采用帕累托图分析法^[16-18]回顾性分析了医院住院患者静脉药物超药品说明书的用药情况,为促进静脉药物的临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)收集医院2021年7月至12月所有住院患者的静脉用药长期医嘱1 236 372条,排除不合理医嘱,包括不规范医嘱,自备药医嘱,单用0.9%氯化钠注射液、5%~10%葡萄糖注射液及灭菌注射用水医嘱^[19],共纳入有效医嘱18 459条(1.50%),其中超药品说明书用药医嘱676条(3.64%)。

1.2 超药品说明书用药判定标准^[20]

根据国家药品监督管理局最新修订的药品说明书及临床诊疗规范、《中华人民共和国药典 临床用药须知:化学药和生物制品卷(2015年)》《陈新谦新编药理学(第18版)》,对照医嘱,从给药剂量、适应证、溶剂、给药频次、适用人群、禁忌证、给药途径、疗程8个方面判断每条医嘱的用药记录是否符合,若不符合则被认定为超药品说明书用药。

1.3 分析方法

统计静脉用药长期医嘱中超药品说明书用药的类型和医嘱条数,计算构成比和累计构成比,绘制帕累托图,并按重要性进行分类。累计构成比为0~80%为Ⅰ类(主要因素),81%~90%为Ⅱ类(次要因素),91%~100%为Ⅲ类(一般因素)。

1.4 统计学处理

采用Microsoft Excel 2013软件和SPSS 20.0统计软件整理和分析数据,计数资料以条数(*n*)或百分比(%) / 千分比(‰)表示。

2 结果

2.1 类型分布

676条不合理医嘱中,超药品说明书用药类型主要因素为超剂量(26.33%)、超适应证(21.30%)、超给药频次(17.31%)和超溶剂(13.61%);次要因素为超适用人群(9.47%);一般因素为超给药途径(5.33%)、超疗程(3.99%)和超禁忌证(2.66%)。详见表1和图1。

2.2 药物种类分布

676条不合理医嘱中,超药品说明书用药涉及药物种类主要因素为呼吸系统药物(42.01%)和消化系统药物(24.85%);次要因素为保肝类药物(14.20%);一般因素为抗菌药物(10.95%)和中药注射剂(7.99%)。详见表2和图2。

表1 静脉药物超药品说明书用药类型及因素分类(*n* = 676)

Tab.1 Types of off-label intravenous drug use and factor classification (*n* = 676)

超药品说明书类型	医嘱数(条)	构成比(%)	累计构成比(%)	因素分类
超剂量	178	26.33	26.33	Ⅰ类
超适应证	144	21.30	47.63	Ⅰ类
超给药频次	117	17.31	64.94	Ⅰ类
超溶剂	92	13.61	78.55	Ⅰ类
超适用人群	64	9.47	88.02	Ⅱ类
超给药途径	36	5.33	93.35	Ⅲ类
超疗程	27	3.99	97.34	Ⅲ类
超禁忌证	18	2.66	100.00	Ⅲ类

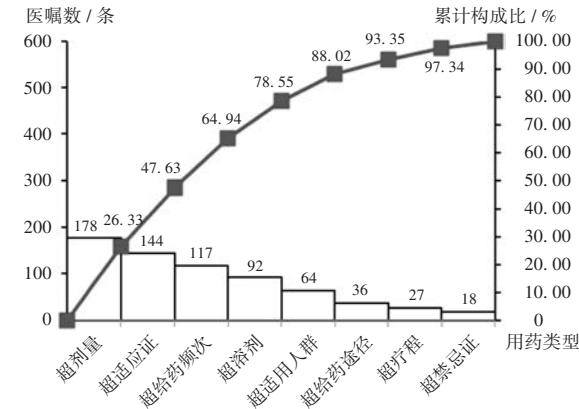


图1 静脉药物超药品说明书用药类型帕累托图

Fig.1 Pareto chart of types of off-label intravenous drug use

表2 静脉药物超药品说明书用药涉及药物种类及因素分类(*n* = 676)

Tab.2 Categories of drugs involved in the off-label intravenous drug use and factor classification (*n* = 676)

药物种类	医嘱数(条)	构成比(%)	累计构成比(%)	因素分类
呼吸系统药物	284	42.01	42.01	Ⅰ类
消化系统药物	168	24.85	66.86	Ⅰ类
保肝类药物	96	14.20	81.07	Ⅱ类
抗菌药物	74	10.95	92.01	Ⅲ类
中药注射剂	54	7.99	100.00	Ⅲ类

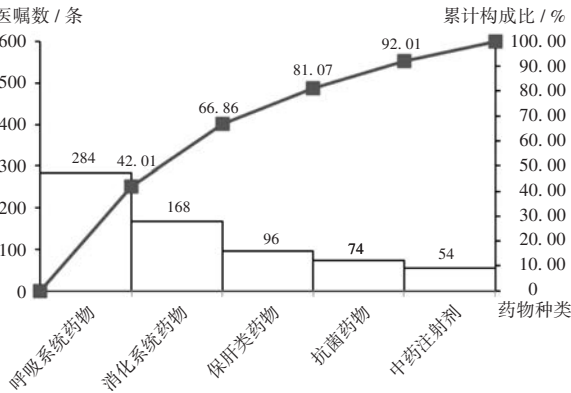


图2 静脉药物超药品说明书用药涉及药物种类帕累托图

Fig.2 Pareto chart of categories of drugs involved in the off-label intravenous drug use

3 讨论

3.1 总体情况

该院静脉药物住院医嘱超药品说明书用药总发生率为0.55‰(676/1 236 372),低于国内同类报道^[21-22]。分析原因,本研究中超药品说明书用药率按住院患者的医嘱条目计算;同类文献按病历数量计算,且每份病历一般包含多条医嘱;静脉药物超药品说明书用药类型分析结果二者差异不大。本研究中,静脉药物超药品说明书用药的主要类型为超剂量(26.33%)、超适应证(21.30%)、超给药频次(17.31%)和超溶剂(13.61%),累计构成比为78.55%;主要药物种类为呼吸系统药物(42.01%)和消化系统药物(24.85%),需引起医院临床医师、药师及相关职能部门的重视。

3.2 主要类型案例分析

超剂量:占26.33%,给药剂量不同,机体反应程度不同。超剂量给药可能使药物在体内蓄积,产生不必要的ADR,增加患者的经济负担,造成医疗资源的浪费^[23]。盐酸氨溴索注射液药品说明书规定,成人及12岁以上儿童,每天2~3次,每次15 mg;严重患者可增至每次30 mg,每日最大量为90 mg。根据用药经验,临床医师认为可大剂量使用,以稳定细胞膜和保护肺泡。但其严重ADR较多^[24-25],除与药品本身特性有关外,还与患者个体差异、超剂量使用、给药途径不合理、配伍不当、输液速率过快等多种因素有关。建议临床医师在使用盐酸氨溴索注射液时,需注意用药剂量和特殊人群的用药,有过敏史、支气管哮喘等气道高反应患者应慎用。

超适应证:占21.30%,主要原因是医师填写用药诊断不足,与文献^[26]报道一致。门冬氨酸钾镁注射液药品说明书中明确指出,作为电解质补充剂,临床主要用于低钾血症、洋地黄中毒引起的心律失常及心肌炎后遗症、充血性心力衰竭、心肌梗死的辅助治疗。药师审核医嘱时经常发现,该药用于急性胃肠炎、肝癌、高血压等的治疗,属超适应证用药。该药易发生过敏反应,医护人员用药前应详细询问患者过敏史,且过敏体质者慎用;应尽量单独使用,并在使用过程中密切监测血钾、血镁浓度,及时调整剂量,以减少严重ADR的发生。

超给药频次:占17.31%,注射用奥美拉唑钠为质子泵抑制剂,药品说明书指出,当口服疗法不适用于十二指肠溃疡、胃溃疡和反流性食管炎患者时,推荐静脉滴注,剂量为40 mg,每日1次。Zollinger-Ellison综合征患者每日剂量可能要求更高,剂量应个体化,推荐静脉滴注,60 mg为起始剂量,每日1次,每日剂量超过60 mg时分2次给药,但临床经常出现每日3次或4次给药用于治疗消化道出血的医嘱。文献^[27]报道,个别重症患

者接受高剂量奥美拉唑钠静脉注射后,出现了不可逆性视觉损伤。

超溶剂:占13.61%,分为溶剂种类不适宜和溶剂体积不适宜。药品说明书中一般会规定使用的溶剂,药物的化学结构和酸碱度及不同pH溶剂均会影响药物理化性质及药效。若溶剂选取不当,不仅会出现浑浊、沉淀、药效下降、变色等问题,还会影响药物的溶解度及稳定性,诱发ADR^[28-30]。中药注射剂成分及提取工艺复杂,应根据其理化性质选择相应溶剂。本研究发现,有参麦注射液+氯化钠注射液超药品说明书选用溶剂的现象^[31],但经审方药师干预后均能成功修改。

3.3 规范用药建议

超药品说明书用药在国内外临床医疗实践中均十分普遍。2021年8月20日发布的《中华人民共和国医师法》^[32](简称《医师法》)第二十九条规定:医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则,遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药;在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下,取得患者的知情同意后,医师可采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的用法实施治疗。法规层面上明确了医师可在特定情况下采用具有循证医学证据的超药品说明书用药实施治疗,故各医疗机构需建立完善的超药品说明书用药风险评估体系,以规范临床用药^[3];医疗机构应当建立健全超药品说明书用药管理的规定和程序,规范其处方审核基本要素与方法^[20],加强循证评价^[33]。

临床用药原则上不得超出药品说明书的范围,确需超药品说明书用药应参照《医师法》^[32]及《超说明书用药专家共识》^[1]原则,应满足以下条件:1)在不影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可替代药品和疗法,使用时必须充分考虑ADR、禁忌证、注意事项,权衡获得利益大于可能出现的风险,保证该用法是最佳方案;2)用药目的必须是为了患者的利益,而非试验研究或其他关于医师的自身利益;3)有确凿循证医学证据,如权威的文献报道、循证医学研究结果、多年临床实践证明及申请扩大药品适应证的研究结果等;4)患者签署知情同意书;5)须经医院医学伦理委员会和药事管理与药物治疗学委员会批准。

审方药师应做到:1)严格审核处方,尽可能规避用药风险;2)若发现超药品说明书用药的处方/医嘱,应告知医师,必要时重新开具处方;3)关注临床药学最新研究进展,分析超药品说明书用药的依据和合理性,对超药品说明书用药的患者进行随访、监测,统计并及时上报相关ADR;4)不断拓展药学知识,提高处方点评能力,遵循循证医学证据,严格把关超药品说明书用药的

合理性,并进行分级审核^[34]和综合处理^[35]。

综上所述,本研究中通过对该院静脉药物超药品说明书用药的帕累托图分析,得到超药品说明书用药的主要类型和主要药物种类,并分析了主要案例。审方药师可根据该院超药品说明书用药的具体情况,有针对性地进行有效干预,以促进静脉药物的临床合理使用。但本研究中仅对1家医院进行调查,结论的代表性不强,后续应对本地区多家医疗机构的超药品说明书用药情况做进一步调研。

参考文献

- [1] 胡瑞学,莫美,于丹丹,等.我国超说明书用药情况的现状分析[J].中国中药杂志,2020,45(17):4277-4284.
- [2] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2019-08-27)[2022-03-06].<http://www.nppa.gov.cn/xxgk/fqwj/flxzhfg/20190827083883801685.tml>.
- [3] 刘巾玮,梁明杰,孙章皓,等.超说明书用药的风险评估体系的建立及应用[J].中国医院药学杂志,2022,42(7):754-757.
- [4] 孟敏,王平,兰慧,等.中国儿童指南共识类文章中超说明书用药分析[J].中华儿科杂志,2022,60(3):215-220.
- [5] 卢晓静,史香芬,邢进远,等.神经内科门诊超说明书用药现状分析[J].中国现代应用药学,2022,39(2):249-252.
- [6] 刘容吉,牛子冉,左玮,等.国外对超说明书用药的态度和医保覆盖情况及其启示[J].中华医院管理杂志,2021,37(10):838-842.
- [7] 罗静,魏华,藕顺龙,等.我国抗肿瘤药物超说明书用药价值评价模型的探索性实证研究[J].中国医院药学杂志,2022,42(2):184-188.
- [8] BUN S, YONEMORI K, SUNADOI H, et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan[J]. JCO Oncol Pract, 2021, 17(3): e416-e425.
- [9] 侯齐书,叶继锋,朱光辉,等.新生儿常见超说明书用药的合理性探讨[J].中国现代应用药学,2018,35(5):760-763.
- [10] 刘霞,施长城.儿科住院不合理用药现状和危险因素分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(21):2210-2215.
- [11] 祁骏升,计雅纯,李娟.超说明书用药相关医疗损害责任纠纷案例分析[J].药物流行病学杂志,2021,30(5):321-325.
- [12] 国家药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[EB/OL].(2022-03-30)[2022-03-06].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fqwj/gzwj/gzwjyp/20220329161925106.html>.
- [13] 叶佳龙,高雪琴,曹捷,等.基于帕累托图的静脉用药调配中心不合理医嘱分析[J].中国合理用药探索,2021,18(9):33-38.
- [14] 周凤梅,王小玉.我院静脉用药调配中心不合理医嘱分析[J].中国临床药学杂志,2020,29(5):374-376.
- [15] 刘艳,季荣星,张娟娟.42302张儿科门诊处方点评及不合理处方的帕累托图分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(2):243-245.
- [16] 傅新阳,黄晓威,吴水发,等.我院1250例次用药咨询内容的帕累托图分析[J].中国药业,2021,30(21):23-26.
- [17] 杨贤,兰希,胡慧健,等.204例冠心病监护病房用药咨询的帕累托图分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(17):1760-1763.
- [18] 左成淳,李晓宇,吕迁洲.500例老年科病区药学服务的帕累托图分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(6):704-707.
- [19] 陈剑锋,郑淑敏.某医院出院病历医嘱超说明书用药情况调查与分析[J].海峡药学,2020,32(10):179-181.
- [20] 吴凯珊,伍俊妍,郑志华,等.超说明书用药的处方审核基本要素与方法[J].医药导报,2020,39(9):1215-1221.
- [21] 陈剑锋,郑淑敏.某医院出院病历医嘱超说明书用药情况调查与分析[J].海峡药学,2020,32(10):179-181.
- [22] 曾俊芬,鲁建武.基于帕累托图分析精神科超说明书用药现状[J].药物流行病学杂志,2020,29(6):409-412.
- [23] 刘美珍,郭超,韦超河.2019年上半年PIVAS不合理医嘱的回顾性分析[J].中国处方药,2020,18(9):57-60.
- [24] 汪滢,王鹏,王晓玲,等.盐酸氨溴索注射液致儿童呼吸困难的原因分析及思考[J].儿科药学杂志,2019,25(12):37-40.
- [25] 秦亚丽,于萍.825例盐酸氨溴索注射液致不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2019,16(2):106-109.
- [26] 王雪韵.儿童超说明书用药现状及对策研究[D].合肥:安徽医科大学,2019.
- [27] 蒋炜.某三甲医院奥美拉唑超说明书用药情况调查与分析[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [28] 刘扬,李雪梅,张关敏,等.静脉药物配置中心药师对抗肿瘤药不合理医嘱的干预效果分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(9):1140-1145.
- [29] 王晓梅,陈叶红,谭兴华,等.循环审方模式下我院静脉用药调配中心不合理用药医嘱分析[J].中国临床药学杂志,2019,28(5):376-378.
- [30] 李培芳,黄莺,刘圣,等.静脉用药医嘱审核与不合理用药处方干预效果[J].医药导报,2019,38(3):395-399.
- [31] 程呈.2019年天津市津南医院ICU中药(提取物)注射剂使用合理性分析[J].海峡药学,2022,34(1):176-178.
- [32] 全国人民代表大会.中华人民共和国医师法[EB/OL].(2021-08-20)[2022-03-06].<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.
- [33] 邱凯锋,何志超,陈泽鹏,等.《超说明书用药循证评价规范》团队标准解读[J].今日药学,2021,31(11):811-814.
- [34] 车连容,何莹,赖宝龙.静脉用药调配中心超说明书用药的分级管理研究[J].中国医药科学,2022,12(2):117-120.
- [35] 杨苏芬,王丹,张晓婷.超说明书用药前置审方知识库构建与探讨[J].医院管理论坛,2021,38(8):63-64.

(收稿日期:2022-04-15;修回日期:2022-08-15)