

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0025-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.007



某三级医院老年住院患者超说明书用药帕累托分析*

陈智娴¹, 乔进^{2△}, 陈霞²

(1. 江苏省南通卫生高等职业技术学校, 江苏 南通 226010; 2. 南通大学附属南通第三医院, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 探讨某三级医院老年住院患者超说明书用药情况, 促进老年患者合理用药。方法 抽取2021年该院各科室老年住院患者15%的病历, 采用帕累托图及其法则分析超说明书用药类型及药品种类, 并根据相关指南、专家共识等评价部分药品超说明书用药的合理性。结果 共抽取病历2 574份, 其中超说明书用药病历258份, 超说明书用药发生率为10.02%。年龄为76~85岁超说明书用药发生率最高(13.45%), 与65~75岁、>85岁超说明书用药情况差异显著($P < 0.05$)。超说明书用药类型主要因素为超适应症用药(27.13%)、超给药途径用药(25.58%)、超剂量用药(20.16%); 超说明书用药涉及药品种类主要为抗菌药物(34.88%)、中药注射剂(17.05%)、抗肿瘤药物(16.28%)。结论 医院需针对老年住院患者超说明书用药问题的主要因素制订并完善监管制度, 加强药学部门与临床各科室的合作, 提高合理用药水平。

关键词:老年住院患者; 超说明书用药; 帕累托分析

Pareto Analysis of Off-Label Drug Use in Elderly Inpatients in a Tertiary Hospital

CHEN Zhixian¹, QIAO Jin², CHEN Xia²

(1. Nantong Health College of Jiangsu Province, Nantong, Jiangsu, China 226010; 2. Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226006)

Abstract: Objective To investigate the off-label drug use in elderly inpatients in a tertiary hospital, and to promote rational drug use in elderly inpatients. **Methods** Precisely 15% of the medical records of elderly inpatients in each department of the hospital in 2021 were selected, Pareto chart and its rule were used to analyze the types of off-label drug use and drug varieties involved in the off-label drug use. According to guidelines and expert consensus, the rationality of off-label drug use was evaluated. **Results** A total of 2 574 medical records were selected, including 258 medical records of off-label drug use, with an incidence rate of 10.02%. The incidence of over-instruction drug use in elderly patients aged between 76 and 85 years was the highest (13.45%), which was significantly different from that in elderly patients aged between 65 and 75 years old and >85 years old ($P < 0.05$). The main factors of the types of off-label drug use were over-indication medication (27.13%), over-administration route medication (25.58%), and over-dosage medication (20.16%). The varieties of drugs involved in the off-label drug use were mainly antibiotics (34.88%), traditional Chinese medicine injections (17.05%), and anti-tumor drugs (16.28%). **Conclusion** In response to the main factors of the problem of off-label drug use in elderly inpatients, the hospital should establish and improve supervision systems, strengthen cooperation between pharmaceutical departments and clinical departments, and improve the level of rational drug use.

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

超说明书用药是指处方或使用药物超出官方管理机构批准的药品说明书范围的用药行为, 药物的适应证、适用人群、用法用量、用药注意事项、配伍禁忌等与

药品说明书中记录的不相吻合的情况均归为超说明书用药^[1-3]。由于新药上市前临床试验时缺乏老年人、儿童等特殊群体的安全性和有效性数据, 导致上述人群

*基金项目: 江苏省333高层次人才培养工程资助项目[(2022)3-16-815号]; 江苏省南通市科技计划指导性项目[MSZ21101]。

第一作者: 陈智娴, 女, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为临床药学, (电子信箱)31345333@qq.com。

△通信作者: 乔进, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)felix_jo@163.com。

Antimicrobial - Associated Adverse Events [J]. JAMA Surg, 2019, 154(7): 590-598.

[16] 李文睿, 李 頔, 赵春景, 等. 我国医疗机构处方前置审核开展的现状分析[J]. 中国药房, 2021, 32(5): 524-529.

[17] 张雅鑫, 冀召帅, 张 维, 等. 处方前置审核用于住院医嘱的效果分析[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 12-14.

[18] 王 璐, 吴丽欣, 任 红, 等. 处方前置审核对骨科术后非甾体抗炎药使用管理的效果探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(1): 118-121.

[19] 宋雪敏, 盛香玲, 彭 婕. 肠外营养医嘱审核体系的构建与应用[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1906-1910.

[20] 张 楠, 闫 阔, 蔡泓敏, 等. 医嘱前置审核工作模式实践和效果评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 863-866.

(收稿日期: 2022-11-08; 修回日期: 2023-03-29)

超说明书用药情况突出^[4-5]。目前,儿童超说明书用药的研究较多,但缺乏对老年群体的研究。为此,本研究中采用帕累托分析法对某三级医院老年住院患者的超说明书用药情况进行回顾性分析,为规范老年患者超说明书用药的使用及管理提供参考,促进老年患者临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄不低于65岁;住院时间不低于3 d。

排除标准:住院期间未产生药品费用;转院。

病例选择:抽取南通大学附属第三医院合理用药监测系统(PASS)2021年1月至12月每个科室老年住院患者15%的病历。

1.2 方法

参照国内外药物治疗相关指南、专家共识及文献^[6-7],从科室分布、超说明书用药类型、药品种类、部分超说明书用药依据及评价等方面对超说明书用药进行分析与评价。根据国家药品监督管理局批准的药品说明书判断患者超说明书用药情况,对医嘱药品的适应证、给药途径、适应人群、用法与用量及注意事项进行整理。以超说明书用药类型、超说明书药品种类为横坐标,分别以超说明书用药病例数、累计构成比为主次纵坐标绘制帕累托图。按帕累托图法则分析主要因素(累计构成比0~80%)、次要因素(累计构成比80%~90%)及一般因素(累计构成比90%~100%)^[8]。本研究已通过医院医学伦理委员会审批(审查编号为NTWXLL2021-002)。

1.3 统计学处理

采用Stata15.1软件进行分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共抽取病历2 574份,其中超说明用药病历258份,超说明用药发生率为10.02%。涉及患者2 574例,其中男1 107例,女1 467例;平均年龄(71.3 ± 3.2)岁。

2.2 不同年龄段老年患者超说明书用药情况比较

76~85岁年龄段老年患者超说明书用药发生率最高(13.45%),不同年龄段间患者超说明书用药率比较,差异显著($P < 0.05$)。详见表1。

2.3 超说明书用药情况分析

老年患者超说明书用药主要集中于内科,排名前3的科室依次为呼吸内科、肿瘤内科、神经内科,各科室超说明书用药发生率无显著差异($P > 0.05$)。详见表2。

对超说明书用药类型进行帕累托图分析,发现主要因素为超适应证用药(27.13%)、超给药途径用药(25.58%)、超剂量用药(20.16%),次要因素为超适应人

表1 不同年龄段老年患者超说明书用药情况比较

Tab. 1 Comparison of off-label drug use in elderly patients with different ages

年龄	例数	超说明书用药[例(%)]
65~75岁	1 465	135(9.22)
76~85岁	766	103(13.45)
>85岁	343	20(5.83)
χ^2 值		11.485
P 值		0.000

表2 老年患者发生超说明书用药科室分布

Tab. 2 Distribution of departments with the incidence of off-label drug use in elderly patients

序号	科室	抽取病例数	抽取病例数(份)	超说明书用药病例数(份)	发生率(%)
1	呼吸内科	2 200	330	46	13.94
2	肿瘤内科	1 400	210	26	12.38
3	神经内科	2 053	308	36	11.69
4	心血管内科	1 973	296	34	11.49
5	老年科	1 760	264	30	11.36
6	放疗科	1 173	176	18	10.23
7	康复科	1 586	238	22	9.24
8	肝胆外科	1 160	174	14	8.05
9	全科医学科	1 693	254	18	7.09
10	骨科	1 026	154	8	5.19
11	消化内科	1 133	170	6	3.53
合计		17 157	2 574	258	10.02

群用药(10.08%)、超禁忌证用药(6.98%),一般因素为超溶剂用药(5.43%)、超疗程用药(4.65%)。详见图1A。

对不同种类药品超说明书用药情况进行分析,发现主要因素为抗菌药物(34.88%)、中药注射剂(17.05%)、抗肿瘤药物(16.28%),次要因素为麻醉药品(12.40%)、精神药品(6.98%),一般因素为肠外营养制剂(3.88%)、免疫调节剂(3.88%)、激素(3.10%)及其他(1.55%)。详见图1B。

2.4 部分超说明书用药依据及评价

根据国内外相关指南、专家共识等对部分超说明书用药涉及的抗菌药物、心血管药物、神经类药物、抗肿瘤药物等进行合理用药评价,结果见表3。

3 讨论

老年人肝肾功能减退,对药物的代谢与排泄能力下降,且多合并多种疾病,用药种类多、病程长,故用药过程中出现给药次数、剂量、配伍、注意事项等与药品说明书不符合的现象极普遍^[17]。本研究结果显示,该院老年患者超说明书用药的发生率为10.02%,且临床各科室均存在老年患者超说明书用药情况,提示老年患者超说明书用药在临床治疗中的不可避免性,同时提

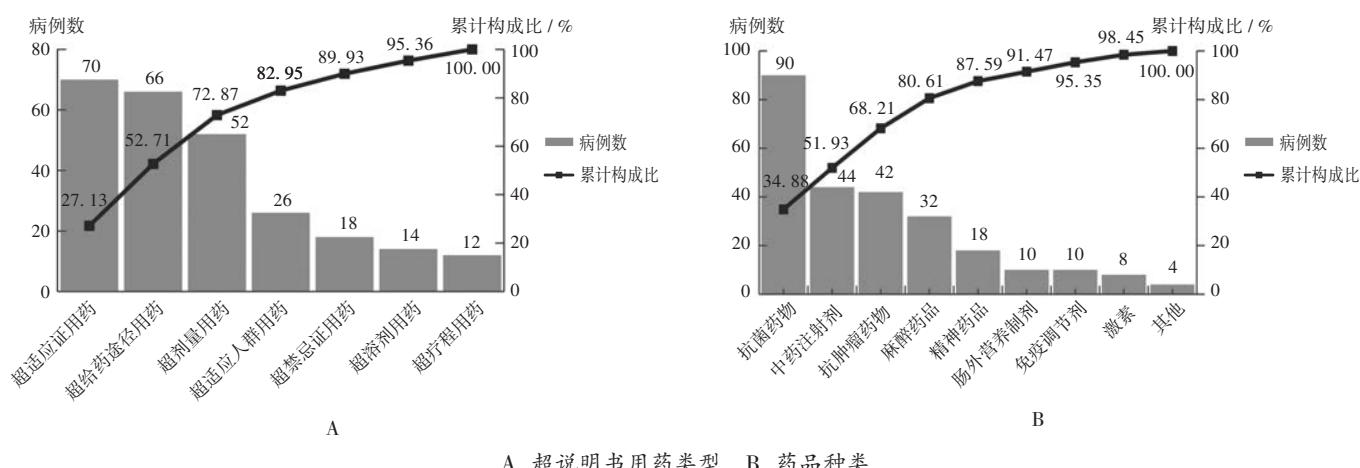


图1 超说明书用药情况分析帕累托图 (n = 258)

A. Types of off-label drug use B. Varieties of drugs

Fig. 1 Pareto chart of off-label drug use (n = 258)

表3 部分药品超说明书用药依据及评价

Tab. 3 Basis and evaluation of some off-label drug use

序号	药品通用名	科室	药品说明书相关内容	超说明书用药情况	用药依据	用药评价
1	阿米卡星注射液	呼吸内科	对结核杆菌、非结核性分枝杆菌和金黄色葡萄球菌均有一定抗菌活性	严重脓肿分枝杆菌播散性感染和偶然分枝杆菌感染	文献[9-10]	有专业参考书与指南/专家共识推荐,使用合理
2	多西环素胶囊	呼吸内科	对立克次体、支原体、衣原体、非结核分枝杆菌、螺旋体、放线菌等均有抗菌活性	嗜麦芽窄食单胞菌感染	文献[9]	有专业参考书推荐,使用合理
3	注射用亚胺培南西司他丁	老年科	严重敏感菌感染,每次0.5g,每6h1次,总剂量2.0g/d	治疗鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染	文献[11]	有专家共识推荐,使用合理
4	注射用丹参多酚酸盐	老年科	冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定型心绞痛	治疗高血压、脑梗死		无用药依据,超医保支付,建议停止使用
5	舒肝宁注射液	放疗科	用10%葡萄糖注射液250~500mL稀释后静脉滴注	用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液250~500mL稀释后静脉滴注		溶剂选择不当会使药液内的微粒数目、pH值等发生变化,建议按药品说明书规范使用
6	卡维地洛片	心血管内科	用于原发性高血压、有症状的充血性心力衰竭	快速性心律失常	文献[12]	有专家共识推荐,使用合理
7	螺内酯片	全科医学科	与其他利尿药合用,治疗充血性水肿、肝硬化腹水、肾性水肿等,也用于高血压的辅助治疗	心力衰竭	文献[13]	美国食品和药物管理局推荐,使用合理
8	普瑞巴林胶囊	肿瘤内科	用于治疗带状疱疹后神经痛	癌痛(神经病理性疼痛)	文献[14]	有指南/专家共识推荐,使用合理
9	注射用奥沙利铂	肿瘤内科	与5-氟尿嘧啶和亚叶酸联用于转移性结肠直肠癌的一线治疗	食管癌	文献[15]	有指南推荐,使用合理
10	盐酸氨溴索注射液	骨科	口服或静脉用于伴有痰液分泌不正常的急性肺部疾病	雾化吸入治疗	文献[16]	有循证医学证据,可以使用
11	吡喹酮片	肝胆外科	有肝功能障碍的患者禁用	肝癌		无用药依据,有禁忌证,建议停止使用
12	替米沙坦片	康复科	成人剂量40~80mg,每日1次	高血压与慢性肾功能衰竭,80mg,每日2次		超给药方法用药,建议将用法调整为每日1次

醒医药工作者在临床用药中要关注老年患者超说明书用药问题,切实提高老年患者的用药安全。

本研究结果显示,老年住院患者超说明书用药类型主要为超适应症用药、超给药途径用药、超剂量用药,与老年患者的自身生理特点,以及医师对药物理化性质、药物溶剂、药效动力学与药代动力学知识的掌握程度有关。临床医师用药时多关注药物的药理作用,往往忽略药物的理化性质及药代动力学数据。此

外,药品说明书更新落后于临床实践,且未明确注明与临床相应的适应症,均是导致老年患者超说明书用药的主要因素。本研究结果显示,老年住院患者超说明书用药中抗菌药物占比最高。抗菌药物不合理超说明书用药会导致不良反应发生率的升高和细菌耐药性的增长^[18]。因老年患者的肾功能有不同程度的生理减退,患者应用阿米卡星后较易产生各种毒性反应^[19]。多西环素药品说明书中提及老年患者应慎用,对老年患者

的肝功能有损伤作用。亚胺培南西司他丁药品说明书中提出,老年患者肾功能减退需慎用。提示医院应对医师进行超说明书用药相关知识的培训。强化抗菌药物理论知识,尤其是抗菌药物的毒理学、药代动力学、相互作用及禁忌证,临床使用时应结合老年患者的生理特征合理用药。此外,中药注射剂、抗肿瘤药物的超说明书用药占比也较高。中药注射剂的超说明书用药与其作用广泛有关,加之老年患者对中医、中药的信任,导致医师对老年患者使用中药注射剂的倾向增大,但药品说明书关于老年人等特殊人群的用药标示极少^[20],故临床用药时要特别关注老年患者使用中药注射剂的合理性。临床抗肿瘤药物的超说明书用药在一定程度上具有必要性与前瞻性^[21],肿瘤患者的病情复杂且变化较快,有循证医学证据支持的超说明书用药是给予患者治疗的重要参考依据。在抗肿瘤药物超说明书用药中,药师应重点关注其注意事项,为临床提供必要的用药建议。

随着我国人口老龄化的日趋发展,老年患者特别是慢性病患者的用药管理亟待解决。虽然《赫尔辛基宣言》鼓励新的治疗措施,但老年患者生理机能的特殊性,其超说明书用药仍需加强管理。目前,全国范围内缺少针对老年患者超说明书用药的整体调查数据,也没有针对老年患者超说明书用药进行说明的法律法规^[22]。医院应针对老年患者超说明书用药问题的主要因素和次要因素,将老年患者超说明书用药纳入医院药事管理制度,对于有指南、专家共识推荐证据的超说明书用药可多学科学习,对于缺少用药证据的超说明书用药建议停用或调整,以降低其潜在风险,促进临床合理用药^[23]。此外,医院还应加强药学部门与临床各科室的交流合作,药师依据老年患者用药原则及个体情况,通过临床药学服务开展老年患者合理用药评估,与医师共同制订合理的治疗方案,切实提高老年患者的用药安全。

参考文献

- [1] 羊波,孙云峰,郑造乾,等.超说明书用药法律释读及应对策略分析[J].中国现代应用药学,2019,36(8):993-996.
- [2] ARONSON JK, FERNER RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 83 (12): 2615-2625.
- [3] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. American Journal of Hospital Pharmacy, 1992, 49(8):2006-2008.
- [4] 冯龙飞,王晓敏,李桂桂.老年人群药物临床试验现状及伦理思考[J].中国临床药理学杂志,2018,34(11):1390-1392.
- [5] RUITER R, BURGGRAAF J, RISSMANN R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 85(4):838-844.
- [6] 广东省药学会.超药品说明书用药目录(2019年版)[J].今日药学,2020,30(2):73-98.
- [7] 广东省药学会.超药品说明书用药目录(2021年版新增用法)[J].今日药学,2021,31(11):801-809.
- [8] 李丹丹,王建莉,徐亮,等.某口腔专科医院门诊超说明书用药处方的帕累托分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(4):481-484.
- [9] GILBERT DN, CHAMBERS HF, ELIOPOULOS GM, et al. 热病——桑福德抗微生物治疗指南(新译第48版)[M].范洪伟,译.北京:中国协和医科大学出版社,2018:41-62.
- [10] 中华医学会结核病学分会.非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):918-946.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(8):739-752.
- [12] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.2020室性心律失常中国专家共识解读[J].中华心律失常学杂志,2020,24(4):348-350.
- [13] 尹浩晔.LCZ696治疗充血性心力衰竭的进展[J].继续医学教育,2018,32(2):151-153.
- [14] 中华人民共和国卫生健康委员会.癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(10):937-944.
- [15] 苗传望.胃食管交界处癌中 RICTOR 和食管癌中 VAV2 的功能研究[D].北京:北京协和医学院,2021.
- [16] 孙丹,杨硕,吴瑕,等.盐酸氨溴索雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎临床疗效的研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(2):86-88.
- [17] 展宏刚.某疗养院老年患者超说明书用药情况调查与研究[D].济南:山东大学,2016.
- [18] 宋海生,刘哲音.超说明书用药的现状分析及处理对策[J].中国药物经济学,2019,14(4):110-113.
- [19] 李永兵,宋相安,张凤林,等.老年感染性疾病患者阿米卡星的给药方案评价与分析[J].药品评价,2020,17(3):58-60.
- [20] 周霭,连凤梅.中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J].中国中药杂志,2011,36(20):2776-2778.
- [21] 刘婧琳,吴春暖,宋晓坤.抗肿瘤药物临床超常用药分析[J].中国药房,2020,31(7):873-878.
- [22] 边蓉,周黎琴,钱袁媛.某院老年住院患者超说明书用药的调查研究[J].中国处方药,2019,17(5):5-7.
- [23] MEI M, XU H, WANG LB, et al. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China - a questionnaire-based study [J]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1): 281-286.

(收稿日期:2022-09-15;修回日期:2023-03-24)