

中图分类号: R97; R563.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0151-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.035



慢性阻塞性肺疾病超药品说明书用药文献分析*

马萍, 尤再春[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

摘要:目的 加强医院慢性阻塞性肺疾病(COPD)常用药物超药品说明书用药管理。方法 以“慢性阻塞性肺疾病”“超药品说明书用药”“噻托溴铵”“氨溴索”“茶碱类药物”等(及其对应的英文)为关键词,组合检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中COPD常用药物超药品说明书用药相关文献,检索时限为各数据库自建库起至2023年8月,并汇总分析。参照《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》《慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范》《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》等提出COPD常用药超药品说明书用药建议。结果 共检索到国内外有效文献31篇,发现COPD常用药超药品说明书用药情况较普遍,涉及超适应症、超剂量、超给药途径、超禁忌证用药4种情况。结论 建议完善呼吸内科超药品说明书用药相关管理制度,促进临床药师合理审核处方,强化医师对药品知识的学习,进一步规范COPD常用药物超药品说明书用药,更好地保障COPD患者的用药安全。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;超药品说明书用药;文献分析;用药管理

Literature Analysis of Off-Label Drug Use for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

MA Ping, YOU Zaichun

(The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To promote the management of off-label use of commonly used drugs for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in hospitals. **Methods** Literature related to the off-label use of commonly used drugs for COPD in the CNKI, WanFang, VIP and PubMed databases from the inception of each database to August 2023 were searched with "COPD" "off-label drug use" "tiotropium bromide" "ambroxol" "theophylline" and corresponding Chinese as the keywords, and the literature was analyzed. Based on the *Guidelines for the Management of off-Label Drug Use in China* (2021 Edition), *Standards for Clinical Practice in Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, and *Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Revised Edition 2021), the suggestions for off-label use of commonly used drugs for COPD were proposed. **Results** A total of 31 domestic and foreign valid literature was searched, and it was found that the off-label use of commonly used drugs for COPD was common, involving over indications, over doses, over administration routes and over contraindications. **Conclusion** It is suggested that we should improve the management system related to the off-label drug use in the respiratory department, promote the rational review of prescriptions by clinical pharmacists, strengthen the physicians' learning of drug knowledge, and further standardize the off-label use of commonly used drugs for COPD to better ensure the medication safety of patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; off-label drug use; literature analysis; medication management

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为常见呼吸科疾病。当前我国COPD疾病负担重,防控形势严峻,且该病目前已被列入《健康中国行动(2019-2030年)》重点防治疾病。药物是COPD治疗的重要方式,常用药包括支气管舒张剂、吸入型糖皮质激素、磷酸二酯酶-4抑制剂等^[1]。为保障用药安全,原则上须依照药品说明书用药。但受多种主客观因素影响,治疗COPD时超药品说明书用药难以避免,且该情况已受到医药卫生专家及学者关注^[2-4]。同时,因超药品说明书用药引发的医疗事故也受到关注。鉴于COPD治疗的复杂性及对COPD治疗药物认识的局限性等,迄今为止未见针对呼吸内科或COPD的超药品说明书用药专家共识。因此,规范COPD

的超药品说明书用药势在必行。在此,结合文献总结COPD的超药品说明书用药案例及结局,并提出相应用药建议,以促进其临床安全用药。现报道如下。

1 资料与方法

以“慢性阻塞性肺疾病”“超药品说明书用药”“噻托溴铵”“氨溴索”“茶碱类药物”等(及其对应的英文)为关键词,组合检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中COPD常用药物超药品说明书用药相关文献,检索时限为各数据库自建库起至2023年8月,并对文献进行总结。参照《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》《慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范》《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》等提出COPD

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2020FYYX023]。

第一作者:马萍,女,大学本科,研究方向为临床合理用药,(电子信箱)410632723@qq.com。

[△]通信作者:尤再春,男,硕士,副教授,研究方向为慢性阻塞性肺疾病患者的肺血管重构,(电子信箱)youzaichun619@163.com。

常用药超药品说明书用药建议。

2 超药品说明书用药类型

2.1 超适应证用药

2.1.1 噻托溴铵

噻托溴铵吸入粉雾剂是COPD患者临床治疗中广泛使用的支气管扩张剂,适用于COPD的维持治疗。但国内外也有将其用于COPD急性加重期患者的报道^[5-6],其中程玲等^[5]的研究表明,该药能恢复COPD急性加重期患者的肺活量,促进病情及临床症状改善,且并无严重不良反应发生。

2.1.2 糖皮质激素

吸入用布地奈德混悬液药品说明书载明适应证为支气管哮喘,而付亚君等^[7]将该药用于COPD急性加重期患者;醋酸泼尼松(片)药品说明书载明适应证主要为过敏性与自身免疫性炎症性疾病,还包括结缔组织病、系统性红斑狼疮、严重支气管哮喘、皮炎、血管炎、急性白血病、恶性淋巴瘤及肾上腺皮质激素类药物适用的其他病症,而钱月芬等^[8]用该药辅助治疗COPD急性加重期患者,证实其能显著缓解炎性反应,改善患者的肺功能和血气指标,提高其生命质量。

2.1.3 阿莫西林克拉维酸钾

注射用阿莫西林钠/克拉维酸钾药品说明书载明适应证为短期治疗上呼吸道感染、下呼吸道感染、生殖泌尿道感染、皮肤及软组织感染及其他感染,还可用于预防大手术感染。国内黄鑫等^[9]的研究将该药用于辅助治疗COPD,认为能有效缓解患者病情。NIJDAM等^[10]的研究表明,COPD稳定期及重度加重期患者雾化吸入该药的安全性、耐受性均良好。

2.2 超剂量用药

2.2.1 氨溴索

注射用盐酸氨溴索药品说明书载明用量为成人及12岁以上儿童为每天2次,每次30 mg。周文雯等^[11]观察COPD患者采用该药不同剂量辅助治疗的效果发现,使用较大剂量(每次60 mg)时疗效显著,利于改善COPD患者的肺功能及免疫功能,缓解机体氧化应激反应,且未引起严重不良反应。

2.2.2 茶碱类药物

氨茶碱注射液药品说明书指出,老年人因血浆清除率降低,潜在毒性增加,55岁以上患者应慎用或酌情减量,而国内外研究均有对老年COPD患者按普通成人常用量给药的报道^[12-13]。

2.3 超给药途径用药

盐酸氨溴索注射液药品说明书载明用法为慢速静脉注射或加入葡萄糖注射液(或0.9%氯化钠注射液)静脉滴注,无雾化给药途径。而黄志龙等^[14]的研究中采用了该药雾化吸入治疗COPD急性加重期。

2.4 超禁忌证用药

2.4.1 乙酰半胱氨酸

乙酰半胱氨酸胶囊药品说明书载明用药禁忌为其过敏者禁用,支气管哮喘患者慎用或禁用。国内外均有将该药用于哮喘合并COPD,显示疗效肯定^[15-16]。

2.4.2 复方异丙托溴铵

吸入用复方异丙托溴铵溶液药品说明书载明不可将该药与其他药品混在同一雾化器中使用,而戴志刚^[17]的研究中将该药2.5 mL+布地奈德混悬液1.0 mg雾化吸入给药。

3 超药品说明书用药相关建议

3.1 完善呼吸内科相关管理制度

医学是发展中的学科,需要在大量临床实践中摸索前进,在此过程中常出现对疾病治疗有利的药品新用法,但未能及时载入药品说明书中。受药品说明书更新滞后等因素影响,超药品说明书用药现象频繁出现,但大量临床实践表明,对超药品说明书用药并不能全盘否定,科学合理的超药品说明书用药对疾病治疗有积极意义。早在2015年,中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学会组就已编写《超说明书用药专家共识》^[18],但由于缺乏明确法律法规、行政性规章制度的保驾护航,其临床应用受限,亟待通过完善相关管理制度以规范超药品说明书用药行为,进而保障患者利益。具体可从两方面着手,一方面,国家要积极出台相关法律政策,目的是解释合理超药品说明书用药的法律地位;另一方面,各医疗机构也当立足于自身实际,细化超药品说明书用药相关管理制度。后一方面具体包括,明确规定超药品说明书用药的目的仅是为了患者利益,且是在权衡利弊关系后才采取的超说明书用药行为;完善超药品说明书用药的申请、审批流程;超药品说明书用药审批通过的药品均需备案;在采取超药品说明书用药行为前,需向患者及其家属等告知理由及潜在风险等,在征得同意并待其书面签署知情同意书后再采取行动;超药品说明书用药期间,务必做好病情观察,客观评价超药品说明书用药的疗效,详细准确记录超药品说明书用药的不良反应;由药学部门专家负责会同临床专家定期评估备案药品的有效性与安全性。

3.2 促进临床药师合理审核处方

临床药师应强化自身专业知识学习,不断增强处方审核能力,认真履行自身职责,为患者安全用药保驾护航^[19-20]。对此,可完善药师审方分级制度,以精准剔除不规范用药处方,再由指定药师(具备中级及以上职称)负责进一步处方审核,结合医院备案药品的使用情况审核超药品说明书用药处方。药师发药时,须再次告知患者或其家属超药品说明书用药情况,同时可依据超药品说明书用药的风险性决定有无必要再次签署药

师告知知情同意书。

3.3 强化医师药品知识学习

医师应依据专科方向强化药品知识及最新药物相关循证医学的学习,如呼吸内科医师需不断学习呼吸内科相关药品的知识,相关理论知识储备积累,也有助于规范自身开具的处方、医嘱。充分知晓药品的适应证必然能做到正确给药,进而减少不合理的超药品说明书用药行为出现^[21-22]。此外,还可根据已公开发表的指南、专家共识、优质文献研究等循证医学证据,更全面地了解常用药物的最新使用情况,确保超药品说明书用药均具备有力且合理的循证医学证据支持^[23-24]。

4 结语

药品说明书可指导安全、合理地使用药品,但其记载的用药信息往往滞后于临床实践的发展,这也造成了医疗机构临床超药品说明书用药现象普遍存在。与遵循药品说明书用药比较,超药品说明书用药确有一定风险,有可能发生潜在不良反应,也可能导致已报道药品不良反应的发生风险增加。

实际上,超药品说明书用药并非百害而无一利,其在一定程度上利于疾病治疗,且能推动医学发展。2015年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会组制订的《超说明书用药专家共识》^[18],2017年广东省药学会制订的《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》^[25],2021年山东省药学会循证药理学专业委员会制订的《山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)》^[26]等,以及《中华人民共和国医师法》,均将诊疗指南和循证医学下的超药品说明书用药写入法律条文。药品说明书作为技术性资料,法律法规、行政性规章制度赋予了其药品安全生产乃至安全使用的药品流通各个环节的法律保障^[27-28]。

需要特别说明的是,超药品说明书用药仅指药品未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法,但并不等同于不合理用药。在具备有力循证医学证据的支持下,可超药品说明书用药,但对此行为加以规范也势在必行,以使超药品说明书用药行为能在保障患者用药安全的同时,还能规避执业风险。此外,提到的循证医学证据包括已公开发表的指南、专家共识、优质文献研究等。临床超药品说明书用药时应严格掌握适用范围,且用药期间要强化用药监护。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
[2] 薛逸非,李光耀,张 召. 临床超说明书用药的分析[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(17):2360-2363.
[3] 陈昭阳,苏 娜,朱阳慧,等. 某三甲医院呼吸内科门诊处

方中超药品说明书用药情况分析[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(22):2300-2303.

- [4] 左 玮,刘容吉,孙雅佳,等.《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》推荐意见及要点解读[J]. 协和医学杂志,2023,14(1):86-93.
[5] 程 玲,韩月肖,高秋洁,等. 乌司他丁联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子水平的影响[J]. 山西医药杂志,2022,51(5):501-504.
[6] DI MARCO F, VERGA M, SANTUS P, et al. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study[J]. Respir Med,2006,100(11):1925-1932.
[7] 付亚君,张 纳. 糖皮质激素联合特布他林对慢阻肺急性加重期患者的临床疗效及血气指标的影响研究[J]. 贵州医药,2022,46(12):1874-1875.
[8] 钱月芬,张德根,章强松. 醋酸泼尼松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期效果观察[J]. 中国乡村医药,2015,22(6):8-9.
[9] 黄 鑫,王卫阳. 阿莫西林克拉维酸钾联合补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及预后影响[J]. 临床军医杂志,2021,49(7):785-786.
[10] NIJDAM LC, ASSINK MD, KUIJVENHOVEN JC, et al. Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin - Clavulanic Acid in Patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2) [J]. COPD,2016,13(4):448-454.
[11] 周文雯,杨晓东,孙 建,等. 不同剂量盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、氧化应激及免疫功能的影响[J]. 成都医学院学报,2019,14(6):736-740.
[12] 陆小华,张学会,沈静妍,等. 氨茶碱与多索茶碱对老年慢性阻塞性肺疾病患者气道重塑及血清激活素A、转化生长因子 β 1水平影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2018,26(7):70-73.
[13] CHEN CY, YANG KY, LEE YC, et al. Effect of oral aminophylline on pulmonary function improvement and tolerability in different age groups of COPD patients [J]. Chest,2005,128(4):2088-2092.
[14] 黄志龙,郭宝红,赵 君. 布地奈德联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效研究[J]. 临床军医杂志,2023,51(2):214-216.
[15] 杨胜军. 吸入剂联合口服药治疗哮喘慢阻肺重叠疗效观察[J]. 中国城乡企业卫生,2020,35(6):129-131.
[16] ALBERTSON TE, CHENOWETH JA, PEARSON SJ, et al. The pharmacological management of asthma - chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS)[J]. Expert Opin Pharmacother,2020,21(2):213-231.
[17] 戴志刚. 布地奈德与复方异丙托溴铵联合雾化治疗慢阻肺急性加重期患者的疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2023,17(1):6-10.
[18] 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会组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103.