

中图分类号: R95; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0024-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.007



某院风湿免疫疾病超说明书用药调查研究*

沈钦勇¹, 黄钰莹², 汪滢¹, 林军¹, 肖扬¹, 黄爱文^{1△}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院, 福建 福州 350025; 2. 福建中医药大学, 福建 福州 350108)
摘要:目的 为风湿免疫疾病住院患者超说明书用药智慧化管理系统的构建提供信息参考。方法 收集中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院2021年11月至2022年10月因风湿免疫疾病住院患者的超说明书用药医嘱, 统计并分析超说明书用药的数量及类型, 按是否备案超说明书用药进行分类。对未备案的进行循证证据资料收集、证据等级划分, 对已备案的则通过医院超说明书用药智慧化管理系统进行信息化管理。结果 纳入风湿免疫疾病住院患者病历256份, 其中超说明书用药病历214份(占83.59%)。共421条超说明书用药医嘱, 涉及24种疾病、17种药物, 超说明书用药类型分别为超适应症用药(97.39%)和超适用人群用药(2.61%)。不同风湿免疫疾病涉及超说明书用药120条, 其中已备案的超说明书用药24条(20.00%), 未备案的超说明书用药96条(80.00%)。结论 该院风湿免疫疾病超说明书用药情况较常见, 但已备案的超说明书用药内容占比较低。通过超说明书用药智慧化管理, 有助于进一步提高医院的超说明书用药管理水平。

关键词: 风湿免疫疾病; 超说明书用药; 信息系统构建; 循证证据

Investigation on Off - Label Drug Use for Rheumatic Immune Diseases in a Hospital

SHEN Qinyong¹, HUANG Yuying², WANG Ying¹, LIN Jun¹, XIAO Yang¹, HUANG Aiwen¹

(1. The 900th Hospital of the Chinese PLA Joint Logistic Support Force, Fuzhou, Fujian, China 350025; 2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian, China 350108)

Abstract: Objective To provide an information reference for the construction of an intelligent management system for off - label drug use for inpatients with rheumatic and immune diseases. **Methods** Off - label drug use orders of inpatients with rheumatic and immune diseases in the 900th Hospital of the Chinese PLA Joint Logistic Support Force from November 2021 to October 2022 were collected, and the number and types of off - label drug use were analyzed and classified according to whether the off - label drug use has been recorded by the hospital. The evidence - based evidence data were collected and the evidence levels were classified for those that have not been recorded. The hospital's off - label drug use intelligent management system was used for managing those that have been recorded. **Results** A total of 256 medical records of inpatients with rheumatic and immune diseases were included, of which 214 medical records (83.59%) had off - label drug use. A total of 421 medication orders had off - label drug use, 24 diseases and 17 drugs were involved. The types of off - label drug use were off - indication drug use (97.39%) and off - population drug use (2.61%). There were 120 items of off - label drug use in different rheumatic and immune diseases, of which 24 items (20.00%) had been recorded, and 96 items (80.00%) had not been recorded. **Conclusion** Off - label drug use

*基金项目: 2021年度中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院院内课题计划[2021MS17]。

第一作者: 沈钦勇, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)0591-22859783(电子信箱)shqy828@126.com。

△通信作者: 黄爱文, 女, 博士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0591-22859477(电子信箱)hawen83@sina.com。

卫生经济研究, 2023, 40(3): 24-28.

[3] 田波. Excel函数在腹膜透析液配送上门服务信息化管理中的应用[J]. 中国药房, 2015, 26(4): 562-565.

[4] 万波, 劳海燕, 杨敏, 等. 腹膜透析患者用药管理调查[J]. 今日药学, 2013, 23(7): 438-441.

[5] 陆世颖, 彭小梅, 李海兰, 等. 广西地区腹膜透析技术开展及透析液配送现状调查[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(3): 326-328.

[6] 陈晓云, 傅鸿鹏, 江震. 腹膜透析液配送上门服务推广中的利益相关分析[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2016, 16(3): 191-194.

[7] 丁跃辉, 李伟, 郑芳芳, 等. 构建区域共享的门诊药师参与腹膜透析液物流配送服务模式[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 117-119.

[8] 刘纯彤, 赵辰阳, 王胜坤, 等. 门诊患者使用腹膜透析液流程再造[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(7): 659-661.

[9] 朱亮, 钱晨月, 王晓晖, 等. 基于物联网技术下的云透析优质化服务体系的构建与效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 372-375.

[10] 徐丹, 冯霞, 陈丽金, 等. 腹膜透析患者对药学服务需求的影响因素[J]. 中国临床药学杂志, 2021, 30(5): 355-360.

[11] 王庆, 刘丹, 周雅梅, 等. 居家腹膜透析患者的药学延伸服务应用探索[J]. 解放军药学报, 2022, 35(2): 171-174.

(收稿日期: 2023-06-15; 修回日期: 2024-02-22)

for rheumatic and immune diseases is common in this hospital, but the proportion of off-label drug use content that has been recorded is relatively low. The intelligent management of off-label drug use helps to further improve the management level of the off-label drug use in the hospital.

Key words: rheumatic and immune disease; off-label drug use; information system construction; evidence-based evidence

超说明书用药也称药品未注册用法、药品说明书之外用法、非适应证用药等,是指临床治疗中药物的使用方法不在国家药品监督管理局(NMPA)批准的药品说明书内,包括给药剂量、给药途径、适应证、适应人群等与药品说明书不一致,以及违反禁忌证用药等情况^[1]。超说明书用药在国内外临床实践中普遍存在,且部分已成为指南或专家共识推荐方案,但因在临床实践中的合法性和规范性问题,故存在潜在法律风险^[2]。2022年3月1日起实施的《医师法》中为超说明书用药提供了法律依据,同时也对医疗机构超说明书用药的精细化、规范化管理提出了更高要求^[3]。为进一步了解医院风湿免疫疾病住院患者的超说明书用药情况,规范医院风湿免疫疾病的超说明书用药,完善超说明书用药智能化管理系统,本研究中分析了该院的风湿免疫科的风湿免疫疾病超说明书用药情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

提取中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院风湿免疫科2021年11月至2022年10月的出院患者病历。纳入含风湿免疫疾病出院诊断的患者(诊断标准参考《风湿免疫性疾病诊疗标准》^[4]),排除出院诊断不含风湿免疫疾病;24 h内出院和无用药医嘱的患者病历。超说明书用药判断标准依据NMPA批准的最新版药品说明书,对住院患者用药医嘱的给药剂量、给药途径、适应证、给药人群、用药疗程等进行判断,若与药品说明书不一致则判断为超说明书用药。

1.2 方法

超说明书用药调查:通过医生工作站(EMRS系统)对符合纳入标准的住院患者病历进行回顾性调查,收集数据包括性别、年龄、诊断及超说明书用药医嘱信息。利用Excel软件汇总、统计超说明书用药信息,包括药品、疾病类型、超说明书用药类型(包括超适应证、超剂量、超疗程、超给药途径、超适用人群)等。

超说明书用药循证证据收集:将调查并经复核后确认为超说明书用药的结果汇总,并与《医院超说明书用药目录》进行比对,区分是否为已在该目录进行超说明书用药内容和循证证据备案条目。对于尚未备案超说明书用药条目,通过查阅国外药品说明书、国际权威学/协会发布及国家级学/协会发布的经国家卫生健

康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南,多中心、随机对照的临床试验或Meta分析、Micromedex循证医学数据库等进行循证证据收集。

超说明书用药循证证据等级划分:参照Micromedex的Thomson分级系统对收集到的超说明书用药循证证据进行分级,包括有效性等级(I类推荐、IIa类推荐、IIb类推荐、III类推荐),推荐等级(I类推荐、IIa类推荐、IIb类推荐、III类推荐),证据等级(A类、B类、C类、D类)。

超说明书用药的智慧化管理:对于已进行纸质备案并纳入《医院超说明书用药目录》的超说明书用药条目,通过超说明书用药智慧化管理系统(基于医院合理用药软件系统构建)进行超说明书用药规则设置及知情同意书维护,实现超说明书用药的智能化预警、知情同意书自动触发生成、患者知情同意告知记录回溯等功能,进而实现超说明书用药的智慧化管理;对于未备案的超说明书用药,通过循证证据收集、证据等级划分,为后续进一步完善医院超说明书用药智慧化管理系统提供数据支持。

2 结果

2.1 疾病分布

共提取风湿免疫科住院患者病历452份,排除出院诊断不含风湿免疫疾病的住院患者病历196份,共纳入病历256份。其中,超说明书用药病历214份(83.59%),涉及421条用药医嘱、24种风湿免疫疾病。超说明书用药发生率排前3的疾病分别为强直性脊柱炎(19.71%)、类风湿关节炎(11.16%)、系统性红斑狼疮(10.69%)。详见表1。

表1 不同疾病超说明书用药分布

Tab. 1 Distribution of off-label drug use in different diseases

疾病名称	医嘱数(条)	占比(%)	疾病名称	医嘱数(条)	占比(%)
强直性脊柱炎	83	19.71	白塞病	21	4.99
类风湿关节炎	47	11.16	干燥综合征	20	4.75
系统性红斑狼疮	45	10.69	成人斯蒂尔病	20	4.75
结缔组织病	38	9.03	狼疮性肾炎	15	3.56
抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA) 相关性血管炎	27	6.41	混合性结缔组织病	14	3.33
皮炎	25	5.94	反应性关节炎	10	2.38
			其他 [*]	56	13.30

注:*指12种风湿免疫疾病的超说明书用药医嘱条数均小于5条。

Note:* refers to twelve types of rheumatic and immune diseases with less than five off-label drug use orders.

2.2 超说明书用药类型

超说明书用药共涉及2种类型,分别为超适应证用药410条(97.39%)和超适用人群用药11条(2.61%),未出现超给药途径、超给药剂量、超用药疗程等情况。

2.3 药品品种分布

超说明书用药共涉及17种药品,出现频率排前5位的药品依次为依托考昔片(17.10%)、醋酸泼尼松片(16.15%)、硫酸羟氯喹片(13.30%)、甲氨蝶呤片(12.59%)、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(10.21%)。详见表2。

表2 不同药品品种超说明书用药分布

Tab. 2 Distribution of off-label use of different kinds of drugs

药品名称	医嘱数(条)	占比(%)	药品名称	医嘱数(条)	占比(%)
依托考昔片	72	17.10	白芍总苷胶囊	10	2.38
醋酸泼尼松片	68	16.15		4	0.95
硫酸羟氯喹片	55	13.06	来氟米特片	12	2.85
	1	0.24	甲泼尼龙片	12	2.85
甲氨蝶呤片	53	12.59	柳氮磺吡啶肠溶片	9	2.14
注射用甲泼尼龙	37	8.79	秋水仙碱片	7	1.66
琥珀酸钠	6	1.43	利妥昔单抗	7	1.66
注射用环磷酰胺	23	5.46	他克莫司胶囊	7	1.66
洛索洛芬钠片	17	4.04	环孢素胶囊	5	1.19
沙利度胺片	15	3.56	艾拉莫德片	1	0.24

注:*为超适应人群用药,其余为超适应证用药。

Note:* refers to off-indication drug use, and the others refers to off-population drug use.

2.4 超说明书用药循证证据收集与分级

对421条超说明书用药医嘱进行去重统计,得到不同风湿免疫疾病超说明书用药120条。其中,已备案超说明书用药24条(20.00%);未备案超说明书用药96条(80.00%),包括循证证据充分57条(59.38%)和循证证据不足(其他证据资料)39条(40.62%)。详见表3。

表3 未备案超说明书用药的循证证据来源[条(%), n = 96]

Tab. 3 Sources of evidence-based evidence for unrecorded off-label drug use [item (%), n = 96]

循证证据来源	数量	循证证据来源	数量
Micromedex循证医学数据库收库	12(12.50)	多中心、随机对照的临床试验	2(2.08)
国外说明书适应证	5(5.21)	诊疗规范/临床诊疗指南	35(36.46)
Meta分析	3(3.12)	循证证据不足(其他证据资料)	39(40.62)

2.5 超说明书用药智慧化管理系统构建

通过医院超说明书用药智慧化管理系统对24条已备案的超说明书用药内容(见表4),进行规则设置及知情同意书维护,实现已备案超说明用药的智慧化管理。以硫酸羟氯喹片在系统性红斑狼疮患者中的超说明书用药警示为例,见图1。

表4 24条已备案超说明书用药内容

Tab. 4 Contents of 24 items of off-label drug use on the record

药物名称	用药内容	药物名称	用药内容
环孢素胶囊	多发性肌炎	甲氨蝶呤片	干燥综合征
	成人斯蒂尔病		系统性血管炎
	系统性红斑狼疮		多发性肌炎
	干燥综合征		成人斯蒂尔病
羟氯喹片	干燥综合征		类风湿关节炎
	成人斯蒂尔病		系统性红斑狼疮
来氟米特片	系统性红斑狼疮	沙利度胺片	白塞病
	干燥综合征	注射用环磷酰胺	结缔组织病相关性肺动脉高压
	成人斯蒂尔病		结缔组织病相关性间质性肺炎
秋水仙碱片	白塞病		成人斯蒂尔病
艾拉莫德片	干燥综合征		多发性肌炎
白芍总苷胶囊	干燥综合征	他克莫司胶囊	系统性红斑狼疮



图1 硫酸羟氯喹片超说明书用药系统警示图

Fig. 1 Warning diagram of the system for off-label use of Hydroxychloroquine Sulfate Tablets

3 讨论

3.1 超说明书用药现状与原因分析

超说明书用药具有普遍性,且不可避免。国外的一项研究报道,通过对1.5亿张常见药品处方调查发现,美国约21%的处方存在超说明书用药^[5]。一项对美国超过35万例出院患儿的调查显示,约78.7%的患儿存在至少1种超说明书用药^[6]。一项研究中对欧洲国家1019120例门诊患儿3070495条医嘱进行统计,发现有17%的医嘱存在超说明书用药^[7]。郭春彦等^[8]关于国内儿童用药的调查显示,107163张门诊处方中超说明书用药53.0%,23909条用药医嘱中超说明书用药占29.6%。

本研究结果显示,该院风湿免疫疾病的超说明书用药比例达83.59%。其中,已备案超说明书用药均具有权威循证指南或高循证证据等级支持;未备案超说明书用药有59.38%具有较充分循证证据。因此,超说明书用药存在一定的客观必然性与合理性。究其原因,

超说明书用药可能受药品说明书信息不全,药品说明书更新滞后,新药研发滞后于临床,特殊人群用药临床试验数据不足,罕见病专用药品种少,医师用药认知的局限性等多方面因素的共同影响^[9-11]。

3.2 超说明书用药常见类型及药物

调查发现,国内超说明书用药的主要类型为超适应证用药、超给药剂量、超给药频率、超给药途径、超适用人群、超禁忌给药等,涉及药物较多的有抗肿瘤药物、调节免疫功能药、循环系统药物、消化系统药物、激素、调节内分泌功能药物、抗微生物药物等^[12-13]。本研究结果显示,该院风湿免疫疾病住院患者的超说明书用药主要涉及超适应证用药和超适用人群2种类型,涉及17种药品,出现频率排前5位的药品分别为依托考昔片、醋酸泼尼松片、硫酸羟氯喹片、甲氨蝶呤片、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠。24种风湿免疫疾病涉及超说明书用药,发生频率排前3位的疾病分别为强直性脊柱炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮;其他疾病较少见,仅见成人斯蒂尔病、风湿性多肌痛、纤维肌痛、Castleman病等。

3.3 超说明书用药信息化管理

目前,国内应用的合理用药软件有美德医、美康、逸曜、天际健康、大通、普华和诚、慧药通、广州医睦等,总体功能模块相似,但在处方前置审核、合理用药审核环节中对超说明书用药的审核或警示功能均薄弱,部分软件甚至缺乏该功能模块^[14]。本研究中利用医院开发的超说明书用药管理系统对已备案的24条风湿免疫疾病的超说明书用药进行规则及知情同意书维护,初步实现了超说明书用药的智慧化管理;57条未备案但循证证据充分的超说明书用药,循证证据来源包括Micromedex循证医学数据库,国外药品说明书适应证,Meta分析、多中心、随机对照临床试验及诊疗规范/临床诊疗指南等。如醋酸泼尼松片用于免疫性血小板减少、类风湿关节炎、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎均有指南推荐,且属国外药品说明书适应证内容^[15-17];白芍总苷胶囊用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮的治疗具有Meta分析研究结果支持^[18-20]。

3.4 小结

该院风湿免疫疾病超说明书用药情况较常见,已备案的超说明书用药内容占比较低,借助超说明书用药智慧化管理系统有利于进一步提高医院的合理用药管理水平。

参考文献

[1] 梁传鹏,赵丽霞,刘敏,等. 肾内及风湿免疫类药物超药品

说明书用药专家共识[J]. 中国合理用药探索,2023,20(3): 37-43.

- [2] 邓斌,韦炳华,洪晓丹,等. 超说明书用药与司法评判冲突的现状及对策简[J]. 中国药房,2017,28(28):3892-3895.
- [3] 刘颖.《医师法》视角下超说明书用药的保障与规范[J]. 锦州医科大学学报(社会科学版),2022,20(6):30-33.
- [4] 徐沪济,贝政平. 风湿免疫性疾病诊疗标准[M]. 上海:上海科学普及出版社,2015:1-418.
- [5] STAFFORD RS. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA[J]. N Engl J Med,2008,358(14):1427.
- [6] SHAH SS, HALL M, GOODMAN DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007,161(3):282.
- [7] 张伶俐,李幼平,梁毅,等. 全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(3):305-313.
- [8] 郭春彦,王晓玲. 在《大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查》[J]. 临床药物治疗杂志,2014,12(2):50-55.
- [9] 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.
- [10] 张镭,谭玲,王少华,等. 国内24家医疗机构超说明书用药现状调查与分析[J]. 中国药学杂志,2016,51(2):151-154.
- [11] 李亚晔,贾琳,滕亮. 国内外儿科超说明书用药近况的系统评价[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(23):2114-2119.
- [12] 周鹏,李艳芬,和洁. 中药注射剂超说明书用药调查与分析[J]. 中国药业,2020,29(2):13-15.
- [13] 查丽,王长江,计建军. 基于循证药学的儿科门诊超说明书用药调查[J]. 实用药物与临床,2019,22(10):1091-1095.
- [14] 武明芬,史卫忠,赵志刚. 国内常用合理用药软件的综合评价[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(10):991-995.
- [15] NEUNERT C, TERRELL DR, ARNOLD DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv,2019,3(23):3829-3866.
- [16] SINGH JA, SAAG KG, BRIDGES SL JR, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Arthritis Rheumatol,2016,68(1):1-26.
- [17] 于小勇. 2021年美国风湿病学会/血管炎基金会抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎治疗指南[J]. 陕西医学杂志,2022,51(3):259-269.
- [18] 王志远,王梦洁,王莹,等. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮有效性及安全性的Meta分析[J]. 中药药理与临床,2022,38(3):146-151.
- [19] 谢子葳,谢碧岑,帅云飞,等. 白芍总苷联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿关节炎疗效和安全性Meta分析[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):370-378.
- [20] 侯传云,赵萍,江超,等. 白芍总苷治疗强直性脊柱炎的Meta分析[J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(9):1166-1170.

(收稿日期:2023-08-17;修回日期:2024-01-05)