

神经内科门诊超说明书用药现状分析

卢晓静, 史香芬, 邢进远, 张旭锋, 李洪盟, 孙志勇, 杜书章* (郑州大学第一附属医院, 郑州 450052)

摘要: **目的** 回顾性分析郑州大学第一附属医院神经内科门诊超说明书用药情况, 为超说明书用药分级管理提供参考, 促进临床合理用药, 保证患者用药安全。**方法** 对神经内科 2020 年 6—9 月的门诊医嘱进行随机抽样, 以最新药品说明书为依据, 分析用药医嘱是否为超说明用药, 整理分析超说明书用药类型、超说明书药品种类等。根据国外说明书、国际/国内指南、专家共识和其他循证支持用法对超说明书用药进行证据级别分析, 采用单因素分析对超说明书用药的相关性因素进行分析。**结果** 共纳入 1 663 张门诊处方, 涉及用药医嘱 3 240 条, 药品种类 190 种。其中超说明书用药处方 307 张(18.46%)、医嘱 334 条(10.31%)、药品 30 种(15.79%)。超说明书用药主要类型为超适应证、超用法用量 2 种。334 条超说明书用药医嘱中有证据支持的医嘱 293 条(87.72%)。单因素分析结果显示, 神经内科超说明书用药与药品种类有关。**结论** 神经内科门诊超说明书用药发生较常见, 大部分超说明书用药有一定的证据支持和不可避免性, 应根据证据级别加强超说明书用药的监管, 保证临床合理用药。

关键词: 超说明书用药; 神经内科; 门诊; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)02-0249-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.019

引用本文: 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.

Analysis of Off-label Drug Use in Outpatient Department of Neurology

LU Xiaojing, SHI Xiangfen, XING Jinyuan, ZHANG Xufeng, LI Hongmeng, SUN Zhiyong, DU Shuzhang*
(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To retrospectively analyze the off-label drug use in neurology outpatient department of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, so as to provide reference for classification management of off-label drug use, promote rational drug use in clinic, and ensure the safety of drug use. **METHODS** Prescriptions of neurology outpatient department during June—September 2020 were randomly selected. According to latest drug instructions, off-label drug use of these prescriptions was analyzed, including the category of off-label drug use and incidence of off-label drug use with different category of drugs. According to foreign instructions, international/domestic guidelines, expert consensus and other evidence-based support usage, the level of evidence for off-label drug use was analyzed. Meanwhile, univariate analysis was used to explore risk factors for off-label drug use. **RESULTS** A total of 1 663 outpatient neurology prescriptions with 3 240 medication orders were extracted, including 190 kinds of drugs. There were 307 prescriptions(18.46%), 334 medication orders(10.31%) and 30 kinds of drugs(15.79%) for off-label use, respectively. The main types of off-label drug use were off-label indication and off-label drug frequency medication. There were 293(87.72%) medical orders supported by evidence in 334 off-label drug orders. Univariate analysis showed that off-label drug use in neurology department was related to drug type. **CONCLUSION** Off-label drug use is common in the outpatient department of neurology, and most has certain evidence support and inevitability, the supervision of off-label drug use should be strengthened according to the evidence levels to ensure rational clinical drug use.

KEYWORDS: off-label drug use; neurology; outpatient; rational drug use

超说明书用药是指临床实际使用药品的适应证、用法用量(剂量、频次、途径)或适用人群等与药品说明书规定不符的情况, 又称为药品未注册用药或超范围用药。药品说明书是经国家药品监督管理部门审核通过, 判断用药行为是否得当的最具法律效力的文书, 也是医师开具处方以及药师审核处方的依据^[1-2]。目前, 临床医学的进步速度要远快于国家认证批准的药品说明书的更新速度, 因此, 为满足临床治疗需要, 临床用药中经

常会出现超说明书用药情况, 且国内外已有大量超说明书研究报道^[3-7]。

神经系统疾病是全球致死及致残的主要疾病之一, 随着人口增长和老龄化加剧, 其所带来的负担将进一步增加, 因目前大多数神经系统疾病缺乏有效治疗措施, 有效的疾病预防和新的治疗策略将是解决疾病负担的新方向^[8]。其中, 超说明书用药是新治疗策略制定过程中的重要组成部分。目前, 中国尚未对超药品说明书用药建立标

作者简介: 卢晓静, 女, 硕士, 主管药师
dushuzhang911@163.com

E-mail: lxj07106214@163.com

*通信作者: 杜书章, 男, 主任药师

E-mail:

准,其虽在一定程度上有助于临床医学的发展,但由于未经过科学、系统的临床研究,无法获得药品安全性和有效性的数据支持,也未经药品监督管理部门批准,存在一定的法律风险和安全隐患^[4]。为了解郑州大学第一附属医院门诊神经内科超说明书用药现状,本研究对神经内科门诊用药医嘱进行分析,为神经内科超说明书用药分级管理提供参考,促进临床合理用药,保证患者用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以郑州大学第一附属医院 2020 年 6—9 月的神经内科门诊处方作为研究对象,考虑到医师排班以星期为单位周期性变化,本研究采用构造周抽样法,具体方法为将 6—9 月所有的周一集中起来,从中随机抽取一个作为样本,与此相似,抽取周二至周日的样本,并把这些样本集中起来构成 1 个周,即构造周,这样能保证抽取到每位神经内科医师的门诊处方。排除诊断用药处方。

1.2 方法

以国家药品监督管理局批准的最新版药品说明书为依据,从药品适应证、用法用量(给药剂量、给药频次、给药途径)及适用人群等方面分析用药医嘱是否为超说明用药,并按照超适应证、超用法用量和超人群用药等几个情况,整理分析超说明书用药类型、超说明书药品种类等。参考王丹等^[9]探索的超说明书用药分级管理体系,根据国外说明书、国际/国内指南、专家共识(包括诊疗常规、专著)和其他循证支持用法(包括文献报道)4 个类型对超说明书用药医嘱进行证据级别分析。采用单因素分析对超说明书用药的相关性因素进行分析。本研究采用 Excel 进行相关总结分析,采用 SPSS 进行相关性因素分析。

2 结果

2.1 超说明书用药类型及占比

共抽取 1 663 张处方,涉及 3 240 条用药医嘱和 190 种药品,平均每张处方包含 1.95 条用药医嘱。从处方、用药医嘱、药品种类 3 个方面进行超说明书用药分析,超说明书用药有超适应证和超用法用量 2 种类型,其中,超适应证用药为最主要的超说明书类型,占比分别为 17.62%, 9.88%, 14.21%,超用法用量占比分别为 0.84%, 0.43%, 3.16%。

2.2 超说明书用药的药物统计

334 条超说明书用药医嘱共涉及 30 种药品,

阿戈美拉汀、加巴喷丁、普瑞巴林为排名前三的超说明书药品,分别占 15.87%, 15.57% 和 12.28%, 3 种药品的超说明书用药类型均为超适应证用药,见图 1。度洛西汀和奥卡西平 2 种药品同时涉及超适应证和超用法用量 2 种类型,普拉克索、艾司西酞普兰、氟西汀和恩他卡朋均为超用法用量。神经内科超说明书用药涉及的药品种类有抗癫痫药、抗抑郁药、抗焦虑药、镇静催眠药、抗震颤麻痹药、抗精神病药及其他系统药物,其中抗癫痫药、抗抑郁药、抗焦虑药为排名前三的超适应证药品种类,分别占 42.51%, 32.63%, 8.68%。

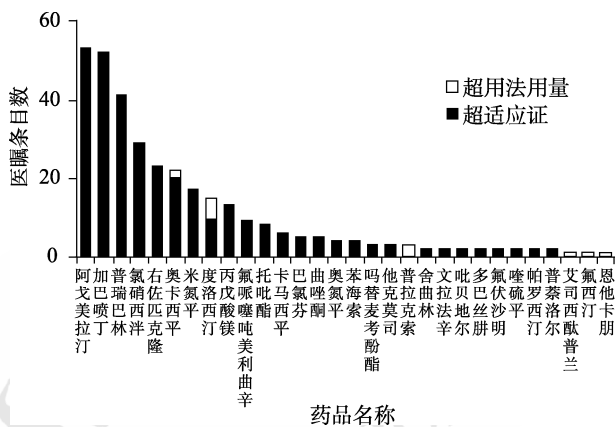


图 1 超说明书用药相关药品统计

Fig. 1 Statistics of drug for the use of off-label

2.3 超说明书用药统计

神经内科门诊超说明书用药有超适应证和超用法用量 2 种类型,其中,超适应证用药是最主要的超说明书类型。对 26 种药品超适应证用药的临床适应证及相应的医嘱条目数进行统计,结果见表 1,对 6 种药品超用法用量统计结果见表 2。

2.4 超说明书用药的证据等级分析

根据国外说明书、国际/国内指南、专家共识(包括诊疗常规、专著)和其他循证支持用法(包括文献报道)4 个类型对 334 条超说明书用药医嘱进行证据级别分析(表 3)。超说明书用药医嘱中有证据支持的医嘱为 293 份,占 87.72%,其中,依据国际/国内指南用法的比例最高,占 53.89%;其次为其他循证支持用法(包括文献报道),占 24.25%;最后为专家共识(包括诊疗常规、专著)和国外说明书批准的用法,分别占 6.89% 和 2.69%。

2.5 超说明书用药的相关性因素分析

采用单因素分析对超说明书用药的相关性因素进行分析,因变量为是否超说明书用药,自变

量为医师职称、药品种类,单因素分析结果显示,不同药品之间的超说明书用药占比不同($P<0.001$),见表4。与镇静催眠药相比,抗癫痫药和抗焦虑药的超说明书使用较多,抗震颤麻痹药和其他系统药物的超说明书使用较少。

表1 超适应证用药统计

Tab. 1 Statistics of off-label indication

药品名称	超说明书用药适应证(医嘱条目数)
阿戈美拉汀	焦虑(24)、失眠(24)、头痛(5)
加巴喷丁	头痛(25)、脑卒中后中枢性神经痛(10)、焦虑(5)、三叉神经痛(3)、枕大神经痛(3)、腰椎间盘突出(2)、腕管综合征(1)、面肌痉挛(1)、面神经麻痹(1)、面神经痛(1)
普瑞巴林	头痛(21)、脑卒中后中枢性神经痛(12)、焦虑(3)、枕大神经痛(2)、面肌痉挛(2)、三叉神经痛(1)
氯硝西泮	痉挛性斜颈(1)、梅热脸痉挛(2)、震颤查因(2)、不宁腿综合征(3)、面肌痉挛(3)、焦虑(4)、失眠(14)
右佐匹克隆	焦虑(8)、焦虑抑郁(15)
奥卡西平	肌肉痉挛(1)、肌张力障碍(1)、梅热脸痉挛(2)、面肌痉挛(9)、面神经麻痹(1)、三叉神经痛(1)、焦虑抑郁(1)、视神经脊髓炎(1)、头痛(1)、眼睑痉挛(2)
米氮平	焦虑(8)、失眠(9)
度洛西汀	失眠(1)、头痛(8)
丙戊酸镁	焦虑(1)、面肌痉挛(1)、头痛(11)
氟哌噻吨美利曲辛	头晕(3)、头痛(6)
托吡酯	肌张力障碍(1)、面肌痉挛(1)、偏头痛(6)
卡马西平	发作性运动障碍(1)、面肌痉挛(2)、眼睑痉挛(3)
舍曲林	失眠(2)
巴氯芬	痉挛性斜颈(1)、梅热脸痉挛(1)、面肌痉挛(2)、三叉神经痛(1)
曲唑酮	失眠(5)
文拉法辛	失眠(1)、头痛(1)
奥氮平	焦虑抑郁(2)、失眠(2)
苯海索	梅热脸痉挛(2)、面肌痉挛(1)、眼睑痉挛(1)
吗替麦考酚酯	系统性红斑狼疮(1)、重症肌无力(2)
他克莫司	重症肌无力(3)
吡贝地尔	不宁腿综合征(2)
多巴丝肼	不宁腿综合征(2)
氟伏沙明	焦虑(1)、失眠(1)
帕罗西汀	失眠(2)
喹硫平	失眠(2)
普萘洛尔	特发性震颤(2)

表2 超用法用量用药统计

Tab. 2 Statistics of off-label drug frequency medication

药品名称	超说明书用药用法用量(医嘱条目数)
度洛西汀	10 mg, 1日3次(1)、20 mg, 1日3次(5)
普拉克索	0.13 mg, 1日4次(3)
奥卡西平	0.15 g, 1日3次(1)、0.3 g, 1日3次(1)
氟西汀	20 mg, 1日2次(1)
艾司西酞普兰	20 mg, 1日2次(1)
恩他卡朋	0.3 g, 1日4次(1)

表3 证据级别统计结果

Tab. 3 Statistics of the level of evidence

依据	药品(超说明书内容)	条目数
国外说明书批准的用法	普萘洛尔(特发性震颤);托吡酯(偏头痛);氟伏沙明(焦虑)	9
国际/国内指南用法	他克莫司(重症肌无力);帕罗西汀、曲唑酮、度洛西汀、米氮平、文拉法辛、阿戈美拉汀、氟伏沙明、氯硝西泮、舍曲林(失眠);吗替麦考酚酯(系统性红斑狼疮、重症肌无力);丙戊酸镁(头痛);加巴喷丁(头痛);吡贝地尔、多巴丝肼(不宁腿综合征);普瑞巴林(焦虑、三叉神经痛);巴氯芬(三叉神经痛);加巴喷丁(三叉神经痛、脑卒中后中枢性神经痛);普瑞巴林(脑卒中后中枢性神经痛);奥卡西平(三叉神经痛);米氮平(焦虑);阿戈美拉汀(焦虑);加巴喷丁(焦虑状态);氯硝西泮(焦虑状态);奥氮平(焦虑抑郁状态);文拉法辛(头痛)	180
专家共识(包括诊疗常规、专著)	加巴喷丁(面肌痉挛、腕管综合征);氯硝西泮(梅热脸痉挛、面肌痉挛);奥卡西平(面肌痉挛);卡马西平(面肌痉挛);巴氯芬(梅热脸痉挛、面肌痉挛);苯海索(梅热脸痉挛)	23
其他循证支持用法(包括文献报道)等	卡马西平(发作性运动障碍);氯硝西泮(不宁腿综合征、痉挛性斜颈);巴氯芬(痉挛性斜颈);卡马西平、苯海索(眼睑痉挛);托吡酯、苯海索(面肌痉挛);奥卡西平(视神经脊髓炎、头痛);普瑞巴林(头痛);度洛西汀(头痛);氟哌噻吨美利曲辛(头晕、头痛);右佐匹克隆(焦虑、焦虑抑郁);阿戈美拉汀(头痛);丙戊酸镁(焦虑)	81

表4 神经内科超说明书用药的单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of off-label drug use in neurology outpatient department

项目	合理用药	超说明书用药	t/χ^2 值	P值
医师职称/条目数(%)			4.302	0.116
主治医师	318(13.26)	37(1.54)		
副主任医师	525(21.88)	91(3.79)		
主任医师	1 222(50.94)	206(8.59)		
药品分类/条目数(%)			420.111	<0.001
抗癫痫药	278(11.59)	141(5.88)		
抗焦虑药	59(2.46)	29(1.21)		
抗精神病药	12(0.50)	6(0.25)		
抗抑郁药	285(11.88)	114(4.75)		
抗震颤麻痹药	134(5.59)	8(0.33)		
其他系统药物	1 207(50.31)	13(0.54)		
镇静催眠药	90(3.75)	23(0.96)		

3 讨论

对笔者所在医院神经内科门诊处方进行用药合理性分析,研究结果显示,190种药品中超说明书用药涉及30种(15.79%),超说明书用药的主要类型为超适应证用药。Gor等^[10]对印度一所三级甲等医院神经内科门诊的超说明书用药分析结果显示,以《印度国家处方集》为依据的超说明书药品占比为20.45%,主要类型为超适应证用药,结

论与本研究结果相似,可见超说明书用药是多国家共存的问题。

目前,中国没有对超药品说明书用药的合法性进行规定,超说明书用药虽在一定程度上有助于临床医学的发展,但存在一定的法律风险和安全隐患^[4],因此,操作层面上笔者所在医院应根据超说明书用药的证据级别制定相应的管理流程。神经内科门诊超说明书用药医嘱中,87.72%有证据的支持,其中,国外说明书批准的用法、国际/国内指南推荐的用法属于证据级别高、疗效确切的超说明书用药,是医院超说明书用药的重要组成部分,对于此类超说明书用药,需要经过医院药事管理委员会和伦理委员会审批、备案,获得患者知情同意,同时由药学部门进行处方审核及用药监控;专家共识(包括诊疗常规、专著)和其他循证支持(包括文献报道)的用法属于证据级别较低、疗效不明确的超说明书用药,在医院超说明书用药中相对占比较多,对于此类超说明书用药,除了采取上述措施,还需对处方医师的级别和使用科室进行限制;对于无证据支持的超说明书用药建议禁止使用,药师在前置审方过程中发现后应及时与医师沟通。

总之,超说明书用药是不可避免的现实情况,只有通过各部门的共同配合,才能使超说明书用药的发生率下降,并给临床医师合理合法超说明书用药的空间,最终目的是使患者得到最合理的药物治疗。

REFERENCES

- [1] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.
- [2] 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436-438.
- [3] LI W, ZHENG L L, HUANG D, et al. Rationality analysis of off-label use of gestation period women in hospital[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(1): 100-103.
- [4] LIU J L, WU C N, SONG X K. Analysis of abnormal use of anti-tumor drugs in the clinic[J]. China Pharmacy(中国药房), 2020, 30(7): 873-878.
- [5] SKÅNLAND S S, CIEŚLAR-POBUDA A. Off-label uses of drugs for depression[J]. Eur J Pharmacol, 2019(865): 172732.
- [6] BALAN S, HASSALI M A A, MAK V S L. Two decades of off-label prescribing in children: A literature review[J]. World J Pediatr, 2018, 14(6): 528-540.
- [7] FANG L G, CAO G X, GUAN L Y, et al. Evidence-based medical analysis and management of off-label use of methotrexate in a hospital's outpatients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(16): 1993-1997.
- [8] GBD NEUROLOGY COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480.
- [9] WANG D, PENG W, JIAO Y Y, et al. Research on classification management of off-label drug use on evidence-based medicine[J]. Chin Hosp Manag(中国医院管理), 2015, 35(7): 71-72.
- [10] GOR K A, SHAH K N, JOSHI P B, et al. Off-label drugs use in neurology outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital[J]. Perspect Clin Res, 2020, 11(1): 31-36.

收稿日期: 2020-12-15

(本文责编: 沈倩)