

- Transplantation, 1988, 46(3): 468-469.
- [38] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk [J]. Pediatrics, 2001, 108(3): 776-789.
- [39] AL-KHADER A A, BASRI N, AL-GHAMDI, et al. Pregnancies in renal transplant recipients: with a focus on

- babies [J]. Ann Transplant, 2004, 9(3): 65-67.
- [40] NULMAN I, SGRO M, BARRERA M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant [J]. Paediatr Drugs, 2010, 12(2): 113-122.

收稿日期: 2014-07-21

## 门诊超说明书用药情况分析及管理对策

王敏华, 王莉(宁波市妇女儿童医院, 浙江 宁波 315000)

**摘要:** 目的 分析门诊超说明书用药情况, 为规范化管理超说明书用药提供参考, 促进临床合理用药。方法 以药品说明书为依据, 从适应证、适应人群、给药剂量、给药频次、溶媒、给药途径和禁忌证等方面对宁波市妇女儿童医院分院 2014 年 8 月门诊处方的超说明书用药情况进行统计与分析, 并根据临床指南、专家共识、循证医学或文献等以判断其合理性, 提出管理对策。结果 有 1 866 张处方出现超说明书用药, 占总处方的 18.69%。超说明书用药记录共有 3 972 条, 占总用药记录的 15.52%, 其中“未提及儿童用药信息”是最常见的超说明书用药类型, 占 53.00%, 其他依次是给药频次(17.55%)、给药剂量(10.70%)和超年龄用药(9.09%)等。结论 本院超说明书用药基本合理, 但为了保障患者用药安全, 应加强超说明书用药的规范化管理。

**关键词:** 超说明书用药; 管理对策; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0634-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.029

### Analysis and Management Countermeasures of Off-label Drug Use in Outpatient Prescriptions

WANG Minhua, WANG Li(Ningbo Women & Children's Hospital, Ningbo 315000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate off-label drug use in outpatient, and provide references for the standardization management of off-label drug use to promote rational clinical use of drugs. **METHODS** According to drug instructions, off-label prescriptions collected from the outpatient department of the branch hospital in August 2014 were analyzed statistically in seven aspects such as indications, suitable groups, dosage, frequency, solvent, route of administration and contraindications. The rationality was evaluated according to clinical guidelines, expert consensus, evidence-based medicine or literature. The management countermeasures were proposed. **RESULTS** In this investigation, 1 866 off-label prescriptions were found, accounting for 18.69% of all prescriptions, and there were 3 972 off-label medication records, accounting for 15.52% of the total records. “Not mentioned pediatric drug information” was the commonest type of the off-label drug use, accounting for 53%, followed by frequency(17.55%), dosage(10.70%) and age(9.09%), etc. **CONCLUSION** Off-label drug use is basically reasonable in our hospital. In order to guarantee the safety of patients in medication, the hospital should strengthen the standardized management of off-label drug use.

**KEY WORDS:** off-label drug use; management countermeasures; rational drug use

药品说明书作为具有法律效力的文书, 是医师开具处方以及药师审核处方的依据, 但医师为了满足临床治疗需要, 常出现超药品说明书用药。1992 年美国医院药师协会明确药品说明书之外用法的含义, 即适应证、给药方法或剂量在 FDA 批准的药品说明书之外的用法<sup>[1]</sup>。它的具体含义包括

给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书中的用法不同的用法<sup>[2]</sup>。但我国目前超说明书用药尚无明确立法和统一管理, 在临床存在一定的安全隐患和法律风险。为了规范本院超说明书用药行为, 本文结合本院分院 2014 年 8 月处方超说明书用药的情况, 探讨相应的管理对策。

作者简介: 王敏华, 女, 副主任药师 Tel: (0574)87651604

E-mail: nacy0924cn@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性调查宁波市妇女儿童医院分院 2014 年 8 月门诊处方(包括急诊和发热门诊),共计 9 985 张。

### 1.2 方法

严格以该院使用药品产地的说明书为依据,按照卫生部《处方管理办法》的有关规定,根据处方中患者基本信息和诊断审核处方,从适应证、适应人群(包括未提及儿童用药信息)、给药剂量、给药频次、溶媒、给药途径和禁忌证等方面对纳入处方的超说明书用药情况进行统计分析,并根据诊疗规范、临床指南、专家共识、循证医学或文献等以判断其合理性。超给药途径或禁忌症且超适应证用药的不计入超适应证用药。未提及儿童用药信息指药品说明书中未注明儿童用药安全性和有效性信息的,包括说明书中提及如儿童用量酌减、遵医嘱、或使用前请咨询医师或药师等情况,均作为超说明书用药<sup>[3]</sup>;药品说明书有剂量推荐或安全性和有效性已确定的年龄,低于其限定的使用年龄者,视为超年龄用药;给药剂量超出说明书规定剂量±20%,判断为超剂量用药<sup>[4]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 超说明书用药发生率

有 1 866 张处方出现超说明书用药,占总处方的 18.69%,结果见表 1。本院是专科医院,故从科室来看,主要涉及儿科,其次是妇科和产科;从药品种类来看,涉及品种有 95 种,占本院全部

药品种类的 15.91%(95/597)。

表 1 超说明书用药发生率

Tab. 1 The incidence of off-label drug use

项目	处方 总量/张	超说明书 用药/张	超说明书用药 发生率/%
处方	9 985	1 866	18.69
用药记录	25 601	3 972	15.52

### 2.2 超说明书用药按类型分类

本院临床药物治疗中儿科超说明书用药非常普遍,其中未提及儿童用药信息是最常见的类型,其次是给药频次、给药剂量、年龄、给药途径等,结果见表 2。其中超年龄用药涉及的药品品种较多,如抗感染药、呼吸系统用药、抗癫痫药、抗过敏药和外用药等,结果见表 3。超适应证用药涉及的科室主要是儿科、妇科、生殖科、成人内科、产科和乳腺科等,结果见表 4。

表 2 超说明书用药类型

Tab. 2 The type of off-label drug use

超说明书用药类型	超说明书 用药记录/条	超说明书用药 记录发生率/%	构成比/ %
给药剂量	425	1.66	10.70
给药频次	697	2.72	17.55
溶媒	20	0.08	0.50
给药途径	182	0.71	4.58
未提及儿童用药信息	2 105	8.22	53.00
超年龄	361	1.41	9.09
超适应证	175	0.68	4.41
禁忌症	7	0.03	0.18
合计	3 972	15.52	100.00

表 3 儿科超年龄使用的常用药

Tab. 3 The over age use of commonly used drugs in pediatrics

药品名称	生产厂家	规格	超说明书用 药记录/条	有剂量推荐或安全性和有效性 已确定的年龄/≥周岁
盐酸西替利嗪滴剂	成都民意制药	10 mL : 0.1 g	15	2
氯雷他定糖浆	MSD Belgium BVBA/SPRL	60 mL : 160 mg	8	2
吸入用硫酸沙丁胺醇溶液	Glaxo Wellcome Operations	100 mg/20 mL	8	1.5
吸入用异丙托溴铵溶液	BoehringerIngelheimPharma GmbH&Co.KG	2 mL : 500 µg	298	12
布地奈德鼻喷雾剂	AstraZeneca.AB	64 µg·喷 <sup>-1</sup>	5	6
糠酸莫米松鼻喷雾剂	MSD Belgium BVBA/SPRL	60 揆·瓶 <sup>-1</sup>	3	2
他克莫司软膏	Astellas Ireland Co, Ltd	10 g	2	2
头孢西丁	哈药集团制药总厂	1.0 g	1	3 个月
头孢呋辛酯干混悬剂	山东鲁抗医药股份有限公司	0.125 g	1	3 个月
头孢克肟颗粒	广州白云山制药有限公司	50 mg	5	6 个月
阿昔洛韦片	浙江仙琚制药股份有限公司	0.1 g	3	2
托吡酯片	西安杨森制药有限公司	25 mg	1	2
奥卡西平口服溶液	Novartis Pharma Schweiz AG	100 mL	2	2
拉莫三嗪片	GlaxoSmithKlinePharmaceuticals SA	50 mg	1	2
左乙拉西坦片	UCB S. A. (比利时)	500 mg	3	4

表 4 超适应证用药的常用药品

Tab. 4 The off-indications use of beyond the indications

药品名称	说明书之外的用法	超说明书用药记录/条	超说明书用药依据
戊酸雌二醇片(补佳乐)	不孕症患者辅助生殖过程内膜调整或宫腔粘连	7	其他依据(文献报道)
螺内酯片	多囊卵巢综合征的多毛症	6	国内指南用法
盐酸二甲双胍肠溶囊	胰岛素抵抗或肥胖的多囊卵巢综合征	7	国内指南用法
米非司酮片	子宫肌瘤	22	国内指南用法
米索前列醇片(喜克馈)	产后出血、终止停经 49 d 内的早期妊娠	16	国内指南用法
左炔诺孕酮宫内节育系统	子宫肌瘤腺症	8	其他依据(文献报道)
枸橼酸他莫昔芬片	男性科无精或少精症、乳腺增生	8	专家共识(诊疗常规、专著)
雌三醇乳膏(欧维婷)	女童阴唇粘连	1	其他依据(文献报道)
阿司匹林肠溶片	妊娠合并抗磷脂综合征	3	国内指南用法
氯沙坦钾片(科素亚)	肾型过敏性紫癜	6	国内指南用法
黄体酮注射液	胆囊结石和泌尿系结石的镇痛	12	国内指南用法
双歧杆菌散剂(培菲康)	黄疸	10	专家共识(诊疗常规、专著)
利巴韦林注射液	手足口病	59	专家共识(诊疗常规、专著)

### 3 讨论

#### 3.1 超说明书用药总体情况分析

本次调查显示本院门诊超说明书用药记录发生率为 15.52%，该值大于徐梦丹等<sup>[5]</sup>国内综合性医院的同类研究，但小于郭春彦等<sup>[3]</sup>儿童医院的同类研究，这更表明儿科的超说明书用药比成人更普遍，与李英等<sup>[6]</sup>的研究结果相一致；国外同类研究发现超说明书用药大约占 10%~20%<sup>[7-8]</sup>。上述研究结果说明本院超说明书用药基本合理，导致其存在原因有以下几点：①药品说明书编写于药品上市前，其更新和完善常滞后于医学研究，而且有些药品不同产地说明书不同，如米索前列醇；②市场上缺乏合适的替代药，但为了满足临床需要，医师会根据临床实践、专业讨论或文献报道等超说明书用药；③由于临床试验的操作可行性和伦理学因素，并未进行某些特殊人群(儿童、老年人、妊娠或肿瘤患者)的临床研究，尤其在儿科广泛存在药品说明书之外的用法<sup>[9]</sup>；④医师执业行为不规范或受经济利益驱使等。

#### 3.2 超说明书用药类型分析

##### 3.2.1 超剂量和给药频次的超说明书用药情况

超剂量和给药频次用药的主要是抗感染药物，尤其是短效 β-内酰胺类抗菌药物，主要原因有①临床使用广泛，与其他抗感染药相比，其相对安全且不良反应小，较适合儿科用药；②考虑到依从性、经济性以及患者接受度等原因，门诊一日多次静脉给药有一些困难，常将一日剂量一次给予，因此给药剂量与给药次数所占比例较高；③可能

个别临床医师误认为提高给药剂量，会具更强的抗菌效果。但 β-内酰胺类抗菌药物属于时间依赖性抗菌药物，细菌的抗生素后效应小，疗效主要取决于血药浓度 > 最低杀菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 或最低抑菌浓度的时间，MIC 以上杀菌率近恒定，与药物浓度无关，故应尽量延长血药浓度超过或达到 MIC 的时间，达到 2 次给药间隔的 40%~50% 则有利于杀菌。因此上述用药是不合理的，宜将短效 β-内酰胺类药物一日剂量分为 2~4 次给予。另外当严重感染性疾病患者转归时，应采用抗菌药物序贯疗法，静脉给药及时改为口服给药，尽量减少输液，以降低医疗费用和减轻患者痛苦。

##### 3.2.2 超给药途径 超给药途径用药主要集中在

以下几个药品：①盐酸氨溴索注射液雾化吸入给药，占 61.54%。《儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识》指出：盐酸氨溴索：目前注射制剂的产品说明书未推荐雾化吸入使用，但在我国有临床应用的经验报道。国外已有专用于雾化吸入的剂型。但雾化吸入溶液中的辅料对气道有过敏反应，可导致患者支气管收缩，从而增加呼吸困难的发生几率<sup>[10]</sup>。尽管盐酸氨溴索注射液雾化吸入给药的临床疗效确切，但其安全性有待临床的长期观察。故建议病情较轻的患者避免雾化吸入给药，可用相应的口服药代替；②制霉菌素片外用，将其碾碎后与开塞露混合均匀后涂抹口腔，治疗鹅口疮，占 26.37%；③注射剂口服和一些外用制剂的超说明书用药，如 50%葡萄糖注射液用

于口服葡萄糖糖耐量实验前的准备, 在本院主要用于诊断妊娠期糖尿病; 注射用苯巴比妥和尼可刹米注射液合用治疗新生儿非结合性胆红素血症, 两者均为肝药酶诱导剂, 可诱导尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uDPGT)的合成与分泌, 促进胆红素的代谢, 另外因苯巴比妥具有中枢抑制作用, 可导致小儿嗜睡、反应低下; 而尼可刹米具有中枢兴奋作用, 可导致小儿兴奋、躁动不安, 2者联合用药, 可互相抵消对神经系统的影响, 能够有效地减少胆红素脑病及其后遗症的发生。④红霉素眼膏涂鼻, 而注意事项中已明确指出避免接触其他黏膜(如口鼻等)。总之, 上述超说明书用药主要是因市场上没有合适的剂型药品供应或供应短缺造成的, 其临床疗效确切, 只是生产成本提高, 浪费资源, 如注射剂口服, 但用药基本合理。

**3.2.3 未提及儿童用药信息和超年龄用药** 与张伶俐等<sup>[11]</sup>的研究结果相似, 在各种超说明书用药类型中, 未提及儿童用药信息的超说明书用药最常见, 占 53.29%, 主要涉及中成药, 某些领域的高质量儿童用药证据空白是超说明书用药的最重要原因。如本院儿科常用的中成药有 43 种, 其中有 31 种未提及儿童用药信息, 如蒲地蓝消炎口服液、鼻渊通窍颗粒和护肝片等。这些中成药虽经过了长期的民间使用, 但基本未进行过临床循证试验, 缺乏严谨的临床统计资料, 也就缺乏足够的证据来证明其在儿童用药的安全性。但我国传统中药的疗效还是被临床认可, 煎服中药饮片麻烦, 中成药依从性好, 服用方便, 不良反应小, 但市场上中成药说明书中普遍缺乏儿童用药安全性的相关信息, 其在儿科广泛使用也有其合理性。其次是抗感染药物如注射用阿奇霉素、注射用哌拉西林舒巴坦钠等, 以及消化系统药物如 L-谷氨酰胺呱仑酸钠、奥美拉唑肠溶片等。超年龄用药主要涉及到呼吸系统用药、抗感染药、抗过敏药和抗癫痫药等, 前 2 者临床上有相应的替代药可选, 但后 2 者严重缺乏经过儿童用药安全性和有效性试验的替代药, 故为了满足临床需要, 难免会出现超说明书用药。

**3.2.4 超适应证和禁忌用药** 超适应证和禁忌用药涉及的科室以妇科、生殖科、产科、乳腺科和内科等成人科室为主, 儿科相对较少, 说明本院儿科在临床用药还是较谨慎的, 尽量避免超适应证或禁忌用药。禁忌用药 7 例涉及到的科室是妇

科和产科, 如哺乳期用米索前列醇治疗延迟性产后出血, 米索前列醇为天然前列腺素 E1 的类似物, 可增加子宫张力, 引起子宫收缩, 是治疗产后出血的有效药物, 但其说明书注明: 在母体中, 米索前列醇快速代谢为具有生物活性的米索前列醇酸, 可经乳汁分泌。正在哺乳的妇女不应使用米索前列醇, 因为经乳汁分泌的米索前列醇酸会导致不良反应, 如导致母乳喂养的婴儿出现腹泻。导致产后出血的重要因素有宫缩乏力、胎盘残留等, 可用缩宫素代替。另外阿司匹林肠溶片 75 mg·d<sup>-1</sup>用于孕 34 周妊娠合并抗磷脂综合征患者, 其说明书注明: 分娩前短期服用高剂量阿司匹林可导致胎儿颅内出血, 尤其是早产儿。因此所有含有阿司匹林的药物禁用于妊娠最后 3 个月的妇女, 除非在正确的临床专家建议和严密监测下极有限的应用于心血管科和产科。虽然所用的阿司匹林肠溶片剂量不高, 但门诊患者无法做到严密监测, 慎重起见, 还应避免用于妊娠最后 3 个月的患者。

### 3.3 超说明书用药管理对策

我国尚未制定超说明书用药的相关法律法规, 仅广东省药学会于 2010 年 3 月发布了《药品未注册用法专家共识》。超说明书用药情况难以避免且复杂, 存在较大用药风险, 据国外的一份研究报道: 依药品说明书用药的不良反应是 59%, 而超说明书用药的不良反应是 75%<sup>[12]</sup>。故为了保障患者及医院的合法权益, 应规范超说明书用药行为, 提高合理用药水平。本院在参考循证医学证据分级标准<sup>[13]</sup>的基础上, 结合本院实际情况对超说明书用药提出了相应的管理对策: ①符合国家治疗指南或专家共识的超说明书用药, 可视为合理用药, 无需经药事管理与药物治疗委员会研究同意, 也无需患者签署《超说明书用药知情同意书》, 可在临床直接采用; ②国内指南推荐, 但药品价格昂贵, 有替代治疗方案时, 不建议选用, 使用必须经主任医师签字同意和患者签知情同意书; ③有大样本、多中心文献资料等循证医学证据支持的超说明书用药, 有中高级职称的医师才能使用; ④循证资料为单样本、有随机对照或非随机对照研究的超说明书用药, 仅限于疑难病例相关药物疗效不佳时使用, 且必须经会诊和科主任签字同意。③④项事先由科室提出申请, 经药事管理与药物治疗委员会研究同意并备案后方可使用, 临用前患者需签知情同意书, 且在病

志上记录并要求随访。在现今医患关系紧张的环境下,临床尽量避免采用新的或高风险的药物治疗方案,如超说明书用药,即使在无替代药的前提下被选用,也应告知患者,以免引起不必要的医疗纠纷。

医学作为实践性很强的科学,具有复杂性和进展性,以药品说明书作为诊疗规范有时也会限制合理的诊疗活动。笔者希望药物上市前做相应人群临床试验的同时国家尽快出台相关法律法规,使超说明书用药有法可依,有章可循,让医护人员免遭法律风险的同时也保护了患者。但在目前医疗环境不理想的情况下,医院应加强超说明书用药的规范化管理,杜绝不合理的超说明书用药,以满足临床用药,提高合理用药水平,最终确保患者用药安全。

## REFERENCES

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] 张波, 郑志华, 李大魁. 超药品说明书用药参考[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [3] GUO C Y, WANG X L. A survey of off-label drug use prescriptions in outpatient of Beijing Children's Hospital [J]. *Clin Med J(临床药物治疗杂志)*, 2014, 12(2): 50-55.
- [4] CHALUMEAU M, TRÉLUYER J M, SALANAVE B, et al.

- Off-label and unlicensed drug use among French office based pediatricians [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 83(6): 502-505.
- [5] XU M D, ZHOU B X, DANG L J, et al. The survey and analysis of off-label drug use of outpatient prescriptions in one hospital [J]. *Chin Med Her(中国医药导报)*, 2014, 11(1): 100-104.
  - [6] LI Y, HUANG L, YU Z Y, et al. A survey of off-label drug use prescriptions in pediatric outpatients in Peking University People's Hospital [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2014, 23(10): 1218-1222.
  - [7] EGUALE T, BUCKERIDGE D L, WINSLADE N E, et al. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(10): 781-788.
  - [8] RADLEY D C, FINKELSTEIN S N, STAFFORD R S. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1021-1026.
  - [9] LENK C. Off-label drug use in peadiatrics: a worldwide problem [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(7): 878-884.
  - [10] LIU L, JIANG D, JIA P, et al. Analysis on off-label use at outpatient and emergency department [J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2013, 10(3): 178-181.
  - [11] ZHANG L L, LI Y P, LIANG Y, et al. Off-label drug use in hospitalized children: a systematic review [J]. *Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(2): 176-187.
  - [12] Jonville-Béra A P, Béra F, Autret-Leca E. Are in correctly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(3): 231-236.
  - [13] CHEN Y L, LI Y P, DU L, et al. Evolution of levels of evidence and strength of recommendations in medical research [J]. *Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志)*, 2008, 8(2): 127-133.

收稿日期: 2014-10-24

## 奥曲肽治疗别嘌醇所致严重腹泻 1 例

周鹏, 孙渊\*, 厉世笑, 林建群(浙江省台州医院, 浙江 临海 317000)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0638-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.030

### 1 病例资料

患者,女,63岁,因“痛风”于2013年1月5日起服用别嘌醇片(重庆科瑞制药公司,批号:552001,批准文号:H50020455,规格:0.1g)0.1g tid。1月25日患者发现双臂现小红斑,随后红斑逐渐扩散全身,颜色为暗红色、大小不等、形状不规则,自觉瘙痒难耐,予西替利嗪等治疗未明显好转。至2月12日患者全身红斑明显增多,且融

合成大片,压之褪色,局部疼痛,并伴有轻度呼吸抑制、不能平卧,予以地塞米松等治疗,病情无好转,并开始出现水样便腹泻,2月18日入院查总IgE 176.76 IU·mL<sup>-1</sup>(参考范围1.3~165.0 IU·mL<sup>-1</sup>),头面部及全身均有斑痕及抓痕,表面粗糙,伴有口腔及眼睑糜烂,停药并给予甲泼尼龙琥珀酸钠针 60 mg qd ivgtt,非索非那定片 60 mg qd po,金霉素眼膏滴眼,锌硼散外用,蒙脱石散 3 g tid po,

作者简介:周鹏,男,硕士,主管药师 Tel: 13515866932  
Tel: (0576)85199450 E-mail: suny@enzemed.com

E-mail: zhoupeng198118@126.com \*通信作者:孙渊,男,主管药师