

论 著

(药学研究)

审方药师对某院生殖科门诊超说明书用药的分析与思考

骆雨璇, 陈 醒, 王 楠, 陈旭青, 王兴东

【摘要】 目的 通过对某院生殖科门诊超说明书用药进行合理性分析,为药师在审方过程中遇到类似问题提供参考。方法 采用回顾性分析法,选取某院 2021 年 1-12 月生殖科门诊的所有医嘱,共 58518 条,结合循证证据判断用药医嘱是否超说明书,并对其合理性进行分析。结果 某院生殖科门诊超说明书用药 17968 条,超说明书用药比例 30.71%,主要类型包括超适应证用药(60.27%)、超剂量用药(26.79%)、超给药途径用药(10.43%)、超适应人群给药(1.53%)以及超禁忌证用药(0.98%),主要涉及药品包括地屈孕酮片(17.99%)、胰激肽原酶肠溶片(13.75%)、雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(10.73%)等。经合理性分析后,其中合理医嘱 17535 条,占 97.59%;不合理医嘱 433 条,占 2.41%,涉及药品吡罗昔美栓、羟乙基淀粉注射剂、莫西沙星片、沙丁胺醇片和莉芙敏片。结论 某院生殖科门诊超说明书用药较为普遍,根据循证医学证据以及相关指南、专家共识分析基本合理,但也存在一定的用药风险,建议通过一定的管理手段促进临床用药更为安全、合理。

【关键词】 生殖科;超说明书用药;审方药师;合理用药

【中图分类号】 R95 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0500-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.011

Analysis and thinking of the examiner's pharmacist on the off-label medicines in a reproductive department of a hospital

LUO Yu-xuan¹, CHEN Xing², WANG Nan¹, CHEN Xu-qing¹, WANG Xing-dong¹

(1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Wuxi Joint Logistics Supporting Center Supervision And Inspection Station for Drug And Instrument, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** To provide a reference for pharmacists to meet the similar problems during review of prescriptions by analyzing the rationality of off-label medicines in a Reproductive Department of a hospital. **Methods** A retrospective analysis method was used to select all prescriptions in a Reproductive Outpatient Clinic in a hospital from January to December 2021. A total of 58 518 prescriptions combined with evidence-based evidences were analyzed to determine whether the prescriptions exceeded the instructions and analysis its rationality. **Results** There were 17 968 (30.71%) off-label medicines in the Reproductive Department of a hospital. The main types include over-indication medication (60.27%), over-dose medication (26.79%), over-administration route (10.43%), over-adapted population administration (1.53%), and over-contraindication medication (0.98%). The drugs included dydrogesterone tablets (17.99%), pancreatic kininogenase enteric-coated tablets (13.75%), estradiol/estradiol dydrogesterone tablets (10.73%) and so on. After a reasonableness analysis, 17535 prescriptions (97.59%) were reasonable prescriptions, while 433 prescriptions (2.41%) were unreasonable prescriptions. Irrational medication involved drugs such as indomethacin suppositories,

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)医疗保障中心药剂科(骆雨璇、王楠、陈旭青、王兴东);210002 南京,无锡联勤保障中心药品仪器监督检验站(陈醒)

通信作者:王兴东, E-mail:742433690@qq.com

hydroxyethyl starch injections, moxifloxacin tablets, salbutamol tablets and Livmin tablets. **Conclusion** The off-label medicines in the Reproductive Department of a hospital are relatively common. The analysis based on evidence-based medicine evidence, relevant guidelines, and expert consensus is basically reasonable, however, there is

still a certain medication risk. It is recommended to strictly manage off-label medications through certain management methods.

[Key words] reproductive department; off-label medicines; examiner pharmacist; rational use of drugs

0 引言

不孕不育已成为一个全球性的社会问题,影响着全世界约 10% 的育龄夫妇^[1]。辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)成为了治疗此类疾病的主要手段。ART 发展日新月异,药品说明书的更新速度慢于生殖医学技术的发展^[2]。作为一个新型前沿的学科,生殖科门诊超说明书用药现象非常普遍。超说明书用药,是指药品使用的适应证、给药方法、适用人群、剂量或疗程不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法^[3]。虽然临床实践中发现超说明书用药具有一定的合理性,但容易引起争议。现对某院生殖科门诊用药医嘱进行点评与合理性分析,探讨审方药师在遇到此类问题时的建议与对策,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

选择某院 2021 年 1-12 月的生殖科门诊所有医嘱作为研究对象,共 58 518 条,结合药品说明书、Micromedex 数据库、相关指南、研究文献判断用药医嘱是否超说明书,并且对其合理性进行分析。超说明书用药通过 Micromedex 数据库的 Thomson 分级

系统查询,有效性 II a 级、推荐等级 II b 级、证据等级 B 级的判定为合理,未在 Micromedex 数据库收录的,审方药师依据循证级别,有 RCT 研究、系统评价或 Meta 分析、病例对照、指南推荐、专家共识支持的判定为合理,仅有一般文献支持或者经验用药的判定为不合理^[4]。

2 结果

2.1 超说明书用药总体情况 共有用药医嘱 58 518 条,其中超说明书用药 17 968 条,占比 30.71%。包括超适应证用药 13 020 条,占超说明书用药比例 60.27%;超剂量用药 5 788 条,占 26.79%;超给药途径用药 2 254 条,占 10.43%;超适应人群用药 330 条,占 1.53%、超禁忌证用药 211 条,占 0.98%。由于有的医嘱 1 条包含了 2 条甚至多条超说明书用药情况,所以实际的用药类型记录条数多于 17 968 条。

2.2 超说明书用药合理性分析 经分析,生殖科门诊超说明书用药合理医嘱 17 535 条,占 97.59%;不合理医嘱 433 条,占 2.41%。涉及药品共 27 种,筛选排名前 10 及判定为不合理用药的品种进行循证分析,见表 1。

表 1 超说明书具体药品、类型、数量、依据及合理性分析

药品名称	超说明书用法	超说明书 用药类型	用药记录 (条)	构成比 (%)	合理性
地屈孕酮片 [#]	20 mg, po, bid	超剂量	3232	17.99	合理
胰激肽原酶肠溶片 [#]	不孕、不育、少精子症、弱精子症、无精症、精索静脉曲张	超适应证	2471	13.75	合理
雌二醇/雌二醇地屈孕酮片 [#]	女性不孕症、阴道给药	超适应证、 超给药途径	1928	10.73	合理
阿司匹林肠溶片 [*]	女性不孕、早孕	超适应证	1594	8.87	合理
生长激素注射剂 [#]	女性不孕症	超适应证	1356	7.55	合理
多种维生素微量元素片 [#]	男性不育、少精子症、弱精子症、无精症	超适应证	1338	7.45	合理
二甲双胍片 [*]	女性不孕、多囊卵巢综合征	超适应证	1117	6.22	合理
尿促性素注射剂 [#]	450~600 IU, im, qd	超剂量	897	4.99	合理
舍曲林片 [*]	早泄	超适应证	891	4.96	合理
黄体酮注射剂 [#]	40~100 mg, im, qd	超剂量	680	3.78	合理
吡哌美辛栓	不孕, 0.1 g, 纳肛, tid	超适应证、 超剂量	310	1.73	不合理
莫西沙星片	男性不育症、泌尿道感染、尿路感染	超适应证	56	0.31	不合理
羟乙基淀粉注射剂	女性不孕症、卵巢过度刺激综合症	超适应证	43	0.24	不合理
沙丁胺醇片	女性不孕症	超适应证	14	0.08	不合理
莉芙敏片	女性不孕症	超适应证	10	0.06	不合理

* 为 Micromedex 数据库证据级别 B 及以上,判定为合理;# 为 Micromedex 数据库没有收录,审方药师依据指南、专家共识、RCT、系统评价等判定为合理

3 讨 论

3.1 生殖科门诊超说明书用药探讨 本调查中, 吡哌美辛栓、羟乙基淀粉注射剂、莫西沙星片、沙丁胺醇片和莉芙敏片都判定为不合理用药。其中, 沙丁胺醇片和莉芙敏片用于不孕症缺乏证据, 不合理。Rijken 等^[5] RCT 研究吡哌美辛预防排卵的功效, 得出结论在卵母细胞取回之前没有 LH 激增的亚组患者可能会从改良的自然周期 IVF 中受益于吡哌美辛, 提示吡哌美辛用于预防超促排卵过程中防止卵子早排患者可能有益。但是仔细研究文献发现 RCT 的试验药物为吡哌美辛胶囊, 用法为 50 mg, 一日 3 次, 而生殖科提交的超说明书用药为吡哌美辛栓, 0.1 g, 一日 3 次, 超出了药品说明书的最大用量 (0.2 g), 且栓剂经过直肠给药, 没有首过效应。审方药师认可吡哌美辛的超适应症用药合理, 但考虑剂量过大, 判定为不合理用药, 也及时与临床科室进行沟通。卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 是体外受精-胚胎移植的主要并发症, 在促排卵药物使用后发生率约为 0.6%~14%, 重度的发生率约为 0.1%~2%。有研究报道, 羟乙基淀粉作为第 3 代血浆替代品, 可有效维持胶体渗透压, 抑制炎症介质的表达, 减少血管内皮细胞的损伤, 阻断 OHSS 的发生^[6-7], 美国生殖医学学会《中重度卵巢过度刺激综合征的预防和治疗的临床指南》中提出, 由于治疗方案的复杂性和其他药物的混杂, 支持扩容剂用于治疗 OHSS 的证据不足 (C 级证据)^[8]。由于指南的循证证据级别高于一般研究文献, 因此我们评价此超说明书用药不合理。莫西沙星为第四代氟喹诺酮类抗菌药, 生殖科门诊用于治疗泌尿系统感染, 而说明书并无此适应证。有研究报道莫西沙星用于尿路感染临床疗效好, 服用方便, 依从性优于左氧氟沙星^[9]。也有研究认为莫西沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染患者的临床疗效均较为确切, 安全性高, 但采用左氧氟沙星治疗的成本较低, 更具优势^[10]。还有专家通过 Meta 分析得出莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于左氧氟沙星, 与其他两种喹诺酮类抗菌药比较, 不存在临床效果优势, 因此, 莫西沙星用于尿路感染治疗的超适应症用药现象并不值得推广^[11]。综合以上文献分析, 并结合莫西沙星的药动学特性, 莫西沙星进入人体后以原形排泄的仅占给药量的 45%, 而经肾脏排泄的仅占

20%。也就是说, 在尿中能够发挥作用的只有给药量的 20%。对于莫西沙星这种浓度依赖性抗菌药物来说, 这样的浓度是不足以杀灭常见致病菌的, 因此泌尿系感染不应使用莫西沙星, 判定为超说明书用药不合理。对于这类存在争议的超说明书用药, 临床医师坚持使用时, 审方中药师会请医师双签字发药。

3.2 建议与对策

3.2.1 以政策法规为导向, 完善制度机制 2022 年 3 月 1 日起施行的《中华人民共和国医师法》, 首次将诊疗指南和循证医学支持下的超说明书用药写入法条, 这意味着医师根据临床诊疗的合理需求进行超说明书用药, 将获得法律的保护。此法的颁布规范了临床超说明书用药的现状^[12-14], 建议医院根据指南、共识并结合医院实际情况制定《超说明书用药管理规定》, 并建议医师在临床使用前, 口头告知患者或其家属超说明书用药不可预知的风险及不良反应, 并让其签署知情同意书, 保证其用药知情权。2018 年国家卫健委发布了《医疗机构处方审核规范》, 第一次以国家层面法律法规的形式对处方审核进行了规范, 其中强调了《医院处方点评管理规范(试行)》等规章制度, 国家卫健委 2022 年 6 月发布的《医疗机构门诊质量管理暂行规定》明确了医疗机构应当加强药事服务能力, 落实门诊处方审核及点评制度, 为患者提供门诊药物咨询及用药指导服务。因此, 建议审方药师发挥自己的专业特长, 查找前沿、权威的文献资料, 积极寻找循证依据, 对于超说明书用药进行周期性地单独点评和分析, 定期组织临床医师和药师一同开展超说明书用药点评会, 将不合理的用药反馈给临床, 及时沟通和交流。此外, 临床使用全过程应有完整的病程记录, 做好用药监护工作, 并定期对其进行不良反应监测。

3.2.2 以合理用药为目的, 构建培训体系 当前形势下, 各级医疗机构的药学服务创新转型工作早已开展的如火如荼, 提高审方药师服务水平以满足患者日益增长的药学服务需求已刻不容缓。建议按照审方药师审核专科不同, 线上线下结合开展多元化的专科培训, 搭建多维度的学习交流平台, 建立药师临床思维, 完善考核方法。规范化培训体系的建立与实施可助力提高药师临床专业知识和技能水平^[15], 胜任处方审核职能, 加快实现药学服务

高质量发展的目标。

3.2.3 以大数据建设为手段,加强监督管理 我院利用合理用药软件对医师不合理用药行为进行事前拦截,改变医院合理用药“事后干预型”监管模式,建立实时提醒,从源头保障医疗质量和合理用药水平^[16],合理的超说明用药按照《超说明书用药管理规定》流程严格申请使用,对于不合理的超说明书用药,审方药师协助临床科室共同查找循证证据,及时沟通干预。但单医院审方的药学服务已无法满足大数据时代节奏,建议多家医院协作成立大数据审方平台,多医院药师共同审方,既是交流、学习、会诊审核平台,同时也可以提高审方含金量,加快审方进度,将通过的超说明书用法加入到合理用药软件规则库中,合理优化审方流程,多学科跨医院合作与循证一起助力合理用药^[17]。

超说明书用药一直是一个有争议、有风险的话题,药品说明书更新迟缓,缺少有力的循证证据是造成超说明书用药的部分原因^[12-14]。但医学是不断探索进展的,随着最新研究成果的出现,或者说明书的更新,现在的超说明书用药将来也有可能变为合理用药,因此我们要用科学辩证的思维去对待。

【参考文献】

- [1] 佚名. 男性生殖相关基因检测专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(9): 844-851.
- [2] 徐婧, 吴凡, 李言, 等. 7776 条生殖医学中心门诊用药医嘱点评与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 113-116.
- [3] 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: 2.
- [4] 陈秀丽, 赵双, 刘诗卉, 等. 通过案例说明超说明书用药规范管理及适用条件[J]. 中国医院, 2021, 25(8): 69-71.
- [5] Rijken TM, Haadsma ML, Hammer C, et al. Effectiveness of indometacin to prevent ovulation in modified natural-cycle IVF: A randomized controlled trial[J]. *ReprodBiomedOnline*, 2013, 27: 297-304.
- [6] 王晓宁, 刁红录, 张昌军. 羟乙基淀粉预防卵巢过度刺激综合征的应用进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 1018-1020.
- [7] 石玉华, 蒋琪. 辅助生殖治疗中卵巢过度刺激综合征的防治[J]. 山东大学学报, 2019, 57(10): 13-19.
- [8] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guide line[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(7): 1634-1647.
- [9] 夏晓珊, 吕小超. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗尿路感染的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(17): 24-25.
- [10] 郭佳音, 郭志玲, 董少卿, 等. 不同氟喹诺酮类抗菌药物对泌尿系统感染患者的临床疗效及其经济学比较[J]. 抗感染药学, 2018, 15(3): 479-480.
- [11] 李婷婷, 孙吉, 李慧. 3 种喹诺酮类药物治疗尿路感染效果的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 76-82.
- [12] 张延华, 朱永红, 刘美仑. 2019 年某部医院超说明书用药现状及管理策略分析[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 1061-1064.
- [13] 杨翔, 张瑗, 陈阳希, 等. 高龄老年患者不合理用药情况调查及影响因素分析[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(1): 39-43.
- [14] 陈威, 黄婧, 于西全. 某院生殖中心门诊超说明书用药调查分析[J]. 中国药师, 2017, 20(10): 1805-1808.
- [15] 张蓉晖, 周华, 方崇波, 等. 审方药师规范化培训体系建立与实施[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(21): 96-99.
- [16] 陈醒, 袁力, 王楠. 医院门诊处方前置审核的实施效果初探[J]. 东南国防医药, 2020, 22(5): 541-543.
- [17] 刘金玉, 曾露, 郭敏, 等. 多学科合作与循证助力处方前置审核模式构建[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 948-952.

(收稿日期: 2022-05-05; 修回日期: 2022-07-19)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)