

基于循证医学的妇产科超说明书用药处方审核实践

祁骏升 计雅纯 刘宇 李娟

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030)

摘要 目的:分析我院妇产科门诊超说明书用药情况,探讨超说明书用药的处方审核模式。**方法:**通过美康药师审方干预系统(PASS)统计我院2019年1~3月妇科门诊、产科门诊、生殖医学门诊中所有超说明书用药的医嘱,对科室分布、用药类型、药品品种等信息进行统计分析,并从循证药学角度评价合理性。**结果:**调查期内超说明书用药处方1 273张,医嘱共1 443条,涉及药品71种;妇科门诊超说明书用药最普遍(65.6%),其次是生殖医学中心(25.0%)和产科门诊(9.4%)。主要超说明书用药类型包括超剂量用药(44.91%)、超适应证用药(35.62%)、超给药途径用药(6.10%)、超适应人群用药(13.37%)。常见超说明书药品:二甲双胍、米非司酮、雌二醇地屈孕酮/炔雌醇环丙孕酮/屈螺酮炔雌醇、那屈肝素钙/低分子肝素钙/达肝素钠、阿司匹林、多糖铁复合物、来曲唑、辅酶Q₁₀、重组人生长激素、螺内酯、枸橼酸西地那非。超说明书处方中判定为合理处方944张,合理率为74.16%。**结论:**超说明书用药情况在妇产科门诊时有发生,但并非都是不合理用药,药师应建立基于循证药学的处方审核模式评价超说明书用药方案的合理性,提升药学服务质量,保障患者用药安全。

关键词 处方审核;循证药学;超说明书用药;合理用药

中图分类号:R95 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)11-0739-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.005

Practice of Off-label Drug Prescription Review in Obstetrics and Gynecology Based on Evidence-based Pharmacy

Qi Junsheng, Ji Yachun, Liu Yu, Li Juan

Tongji Hospital affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,
Wuhan 430030, China

ABSTRACT Objective: To investigate and analyze the off-label drug uses in outpatient department of obstetrics and gynecology in our hospital, so as To explore the prescription review mode of off-label drug use. **Methods:** The prescription of off-label drug uses were picked out from outpatient department of gynecology, outpatient department of obstetrics and reproductive medicine center during January-March 2019 by PASS-Prescription Automatic Screening System, the off-label drug use were analyzed by distribution of sampled prescription in clinical departments and types of off-label drug uses, and evaluated its rationality from the perspective of evidence-based pharmacy. **Results:** Totally 1 273 prescriptions, 1 443 medication records and 71 kinds of drugs were involved in off-label uses; off-label drug was the most common in outpatient gynecology department (65.6%), followed by reproductive medicine center (25.0%) and obstetrics department (9.4%). Main types of off-label drug uses included overdose of drug (44.91%), medication without indication (35.62%), changing administration method (35.62%) and inappropriate population (13.37%). Of all the related off-label drugs, metformin, mifepristone, dydrogesterone tablets/ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets/drospirenone and ethinylestradiol tablets, calcium naran heparin/low molecular weight heparin calcium/dheparin sodium, aspirin, polysaccharide-iron complex capsules, letrozol tablets, coenzyme Q₁₀, recombinant human growth hormone, spironolactone and sildenafil citrate were frequently-used categories. Among the off-label prescriptions, 944 prescriptions were judged to be reasonable, with a rational rate of 74.16%. **Conclusion:** The frequency of off-label drug use is relatively high in outpatient department of obstetrics and gynecology in our hospital, but most of them are not irrational. Pharmacists should establish a prescription review model based on evidence-based pharmacy to evaluate the rationality of off-label drug regimen, so as to carry on the rational use of drugs in order to guarantee medical safety. And it is encouraged to actively promote normalized management of off-label drug uses in daily work.

KEY WORDS Prescription review; Evidence-based medicine; Off-label drug use; Rational drug use

新医改环境下药师的转型成为必然趋势,医院药学部门也从一个药品供应保障部门向用药安全保障

部门转变。处方审核是医院药学工作的一个重要组成部分,也是提升医院药学服务和体现药师价值的窗口。文献报道,2012年9月22日~2015年12月31日,全国19个省市657家网络医院通过临床安全用药监测网报告了11792例用药错误,其中60.95%与医生处方有关^[1],处方审核在医疗工作中的重要性不言而喻。《处方管理办法》规定,药师应当对处方用药适宜性进行审核,《医疗机构处方审核规范》明确指出药师是处方审核工作的第一责任人。

药品说明书是审核处方是否合理的重要依据,但说明书的更新往往有一定滞后性,可能落后于医学科学进展,完全遵循说明书用药并不能满足临床需求,既往以药品说明书为标准进行“一刀切”的处方审核模式显然不符合医学实践的发展。因此,审核处方超说明书用药的合理性就显得尤为重要。本文回顾性分析了2019年1~3月本院妇产科超说明书用药情况,以此探讨基于循证医学的超说明书用药的处方审核。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于美康药师审方干预系统(以下简称“审方系统”)统计的2019年1~3月我院妇科门诊、产科门诊、生殖医学门诊所有处方中超说明书用药的处方。

1.2 超说明书用药判断

审方系统收录了原国家食品药品监督管理总局(CDFA)批准的药品说明书,当同种药物不同厂家药品说明书出现差异时,采用实际用药厂家的说明书为依据进行判断。

1.3 数据统计方法

采用回顾性研究方法,对收集的全部处方用药信息按科室分布、超说明书用药类型、超说明书药品品种等进行分类统计,使用Excel软件处理数据。

1.4 超说明书用药合理性判断标准及处理

有合理的医学循证证据支持的超说明书用药(满足下列条件之一),则判定为合理处方:①美国、欧洲、日本说明书收录;②中国药典临床用药须知、临床诊疗指南(中华医学会发布)收录;③国际主流指南或共识收录;④Micromedex有效性、推荐等级在II b级、证据等级B级或以上;⑤本专业一、二区杂志文献。

Micromedex数据库的Thomson分级系统主要从有效性、推荐等级和证据强度三个方面对超说明书用药情况进行分析。有效性包括治疗有效(Class

I)、证据支持有效(Class II a)、有效性具有争议(Class II b)和治疗无效(Class III)四个等级;推荐等级分为推荐(Class I)、大多数情况下推荐(Class II a)、在某些情况下推荐(Class II b)、不推荐(Class III)和不明确(Class indeterminate)五个等级;证据强度分为Caterory A(随机对照试验的Meta分析;多个、设计良好、大规模的随机临床试验)、Caterory B(结论冲突的随机对照试验的Meta分析;小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验;非随机研究)、Caterory C(专家意见或共识;个案报道或系列案例)和No Evidence(没有证据)四个等级。

对于合理的超说明书用药处方,药师及时补充循证证据、修改审方系统的审核规则;对于不合理超说明书用药处方,药师将审方系统拦截信息反馈给临床科室,临床科室可修改医嘱或提交循证证据至审方中心申请修改规则,由审方中心循证医学专家组判断循证证据级别,决定是否修改审核规则。

2 结果

2.1 不同科室超说明书用药情况

调查期内超说明书用药医嘱数共1443条,涉及处方1273张(一张处方可能包含多条超说明书用药的医嘱),主要集中在妇科门诊。具体科室分布见表1。

表1 超说明书用药科室分布情况

科室	医嘱数(条)	比例(%)
妇科	946	65.56
生殖医学中心	361	25.02
产科	136	9.42
总计	1443	100.00

2.2 超说明书用药类型

超说明书用药类型以超适应证用药和超剂量用药为主,具体分布见表2。

表2 超说明书用药类型

超说明书用药类型	医嘱数(条)	比例(%)
超适应证	514	35.62
超适应人群	193	13.37
超剂量	648	44.91
超给药途径	88	6.10
总计	1443	100.00

2.3 超说明书用药药品类别

调查期内超说明书用药共涉及150种药品。按药品类别统计,分布情况见表3。

除抗菌药物与中成药,超说明书用药排名靠前的药品及循证支持情况见表4(不同厂家同一成分药物按一种药物处理)。

表3 妇产科门诊各类药品超说明书用药情况

药品类别	医嘱数(条)	比例(%)
抗感染用药	573	39.71
女性生殖系统用药	350	24.26
中成药	269	18.64
内分泌系统用药	99	6.86
免疫系统用药	44	3.05
血液系统用药	37	2.56
酸碱平衡、电解质、营养类辅助用药	29	2.01
心血管系统用药	20	1.39
神经系统用药	11	0.76
消化系统用药	11	0.76
总计	1443	100.00

2.4 审核及药学干预结果

妇产科门诊涉及超说明书用药的处方 1 273 张,其中判定为合理处方 944 张,超说明书用药处方合理率为 74.16%。由审方药师梳理了系统拦截信息征求相应科室意见,经过充分沟通修改完善审核规则,2019年3~6月妇产科门诊涉及超说明书用药的处方 1 092 张,环比下降 14.22%;超说明书用药处方合理率 77.82%,环比上升 4.96%。

3 讨论

3.1 超说明书用药处方合理性审核的意义

超说明书用药的原因有以下几点:①随着医学科学技术的发展与循证医学证据的不断增加,药品的适用范围可能会有所改变,有些药品的说明书的推荐用法可能已不能满足临床需求,导致超说明书用药不可避免。②妇产科接诊多为孕妇、哺乳期妇女,由于临床伦理学限制,部分药物并没有此类人群的充分临床证据,安全性有待评价,在没有合

适的药品替代下就会发生超说明用药的可能^[2]。③部分医师凭自身临床经验,不规范的超说明书用药,产生医疗安全隐患。

研究指出 73% 的超说明书用药没有科学依据^[3]。文献报道,超说明书用药不良反应发生率高于说明书用药^[4]。不合理的超说明书用药可能激化医患矛盾、引发医疗纠纷,但规范的超说明书用药有积极的临床价值,美国食品药品监督管理局(FDA)曾提出“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”。因此,药师在处方审核工作中需要准确判断超说明书用药的合理性,对于降低医疗风险、保障患者安全、促进合理用药有着重要意义。美国医院药师协会指出,医疗机构药师肩负使患者获得最佳治疗的责任,涉及超说明书用药时,药师应该:①保护患者权益,履行药品信息专家的职责。②制定本医疗机构评价超说明书用药的政策和操作规程。③制定积极的措施促进第三方支付者的知情决策。

3.2 基于循证医学的超说明书用药处方审核实践

循证药学是循证医学的一个分支,是指临床药师通过系统收集文献,评价药物研究的证据,获得药物疗效、安全性、经济学等方面的研究资料,评估其在制定合理用药方案中的作用并以此做出临床药物治疗决策的临床实践的方法与过程^[5]。药师需要基于循证药学对超说明书用药的处方进行合理性审核,首先需要收集、学习国内外最新指南、规范、共识、权威文献,国外说明书等证据信息,分析证据来源、证据级别及证据强度,并用临床思维充分权衡风险和效益,判断超说明书用药方案合理性。

表4 排名靠前的超说明书用药医嘱循证支持情况

药物名称	超说明书用药医嘱数	超说明书用药		Thomson 分级或用药依据		
		内容	类别	有效性	推荐等级	证据等级
二甲双胍	68	多囊卵巢综合征	超适应证	Class II a	Class II b	Category B
米非司酮	54	子宫肌瘤	超适应证	专家共识、CFDA 批准(Micromedex 数据库未收录)		
雌二醇地屈孕酮片/炔雌醇环丙孕酮/屈螺酮炔雌醇	31	异常子宫出血	超给药途径、超剂量、超适应证	临床指南、专家共识(Micromedex 数据库未收录)		
那屈肝素钙、低分子肝素钙、达肝素钠	27	复发性流产	超适应人群、超适应证	Class II a	Class II b	Category B
阿司匹林	18	预防子痫前期	超适应人群、超适应证	Class I	Class II a	Category A
多糖铁复合物胶囊	12	无	超剂量、超适应证	无(Micromedex 数据库未收录)		
来曲唑	11	多囊卵巢综合征的促排卵治疗	超适应证	Class II a	Class II b	Category B
辅酶 Q ₁₀	6	女性不孕症、习惯性流产	超适应证	国内外文献(Micromedex 数据库未收录)		
重组人生长激素	6	女性原发性不孕	超适应证	专家共识、Meta 分析(Micromedex 数据库未收录)		
螺内酯	5	多囊卵巢综合征所致多毛症	超适应证	Class II a	Class II b	Category B
枸橼酸西地那非	3	男性不育症、女性不孕症	超适应证	专家共识、Meta 分析、随机研究(Micromedex 数据库未收录)		

3.2.1 超适应证用药 二甲双胍用于多囊卵巢综合征的治疗:我国《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[6]指出,二甲双胍的适应证:①多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的患者;②多囊卵巢综合征不孕、枸橼酸氯米芬抵抗患者促性腺激素促排卵前的预处理。美国生殖医学会研究显示,单用二甲双胍明确可以增加多囊卵巢综合征患者的排卵率^[7]。二甲双胍属于胰岛素增敏剂,可以通过降低胰岛素水平纠正高雄激素状态,改善卵巢的排卵功能,有助于促排卵的治疗^[8]。Thomson 分级为 Class II a、Class II b、Category B,超说明书用药方案合理。

3.2.2 超适应人群用药 阿司匹林用于妊娠期患者预防子痫前期。阿司匹林说明书不推荐用于妊娠期妇女,但国内外均有指南支持阿司匹林预防妊娠期子痫。2015年《妊娠期高血压疾病诊治指南》推荐对存在子痫前期复发风险和子痫前期高危因素者,可以在妊娠早中期(妊娠12~16周)开始服用小剂量阿司匹林(50~100 mg),可维持到孕28周^[9]。2014年美国预防服务工作组(USPSTF)指南推荐对先兆子痫的高危无症状孕妇采取口服小剂量阿司匹林预防先兆子痫病。2018年美国妇产科医师协会和母胎医学会建议子痫前期高危女性,从妊娠12周至28周(最好在16周前)开始每日预防性使用低剂量阿司匹林(81 mg·d⁻¹),持续使用至分娩^[10]。Thomson 分级为 Class I、Class II a、Category A,超说明书用药方案合理。

3.2.3 超给药途径用药 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片说明书推荐用法为口服,我院妇产科有阴道给药的用法。国内有文献报道阴道补充雌激素较口服更为有效,可避免胃肠道吸收和肝脏首关效应,且药物利用度高、血药浓度稳定^[11]。也有文献指出雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片阴道给药可代替戊酸雌二醇片作为雌激素补充剂,联合氯米芬用于治疗排卵障碍性不孕症^[12]。但证据级别较低,超说明书用药方案不合理。而且将普通片剂作阴道栓使用,药物崩解所需的条件不足,药物释放出需要较长时间而不能迅速在局部形成有效药物浓度,且片剂有一定的硬度和棱角,会损伤黏膜,增加刺激性。

3.2.4 超剂量用药 复方短效口服避孕药(屈螺酮炔雌醇、炔雌醇环丙孕酮)超剂量用药,说明书推荐成人每日不超过1片。但国内指南推荐其用于异常子宫出血时,每日剂量大于1片。《排卵障碍性异常子宫出血诊治指南》和《复方口服避孕药临床应用中国专家共识》指出复方短效口服避孕药的超

适应证用法用量:1片/次,急性异常子宫出血多使用2~3次/d,淋漓出血者多使用1~2次/d,大多数出血可在1~3d完全停止^[13,14]。由于其止血效果好、止血速度快、价格低、使用方便,得到了临床上的广泛应用。证据强度 Category C,超说明书用药方案相对合理。

3.3 建议

我国尚无关于超说明书用药的相关法规,医务人员进行超说明书用药时存在一定的法律风险,可能引起医疗纠纷^[15]。药师需要在短时间内审核超说明书用药处方的合理性,参与构筑安全合理用药的最后一道防线^[16]。一方面,多数医院都启用了系统审方软件,临床药师需要不断地补充新的、高证据级别的循证资料,动态修订审方系统中的合理性审核原则,对临床常用的超说明书使用的药物的信息进行重点维护,降低人工审方率、减轻药师负担、提高审方效率。对于审方软件无法判断其合理性的超说明书用药处方,审方药师需要提高基于循证医学的处方审核能力。另一方面,医院药事管理与药物治疗委员会需要提高本院超说明书用药管理水平,保障患者用药安全、保护医务人员合法权益。

参 考 文 献

- 1 李晓玲,张青霞,王雅葳,等. 我国医疗机构用药错误大数据的分析与启示[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(1):40-45
- 2 王敏华,王莉. 门诊超说明书用药情况分析及管理对策[J]. 中国现代应用药学,2015,32(5):634-638
- 3 Stafford RS. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA[J]. N Engl J Med,2008,358(14):1427-1429
- 4 Egale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population[J]. JAMA Intern Med,2016,176(1):55-63
- 5 广东省药学会. 药师处方审核培训教材[M]. 北京:中国医药科技出版社,2019:748-749
- 6 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6
- 7 Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): A guideline[J]. Fertil Steril, 2017,108(3):426-441
- 8 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:56-362
- 9 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南[J]. 中华产科急救电子杂志,2015,4(4):206-213
- 10 LeFevre ML, U. S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality

from preeclampsia; U. S. preventive services task force recommendation statement [J]. Ann Intern Med, 2014, 161 (11): 819-826

11 Zhang QX, Du BT, Miao RC. Effect of vaginal estrogens administration on proliferative thin endometrium in ovulation induction [J]. Reproduct Contracept, 2014, 34 (4): 287-291

12 张春娥,洪金平,熊燕. 阴道给药芬吗通联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症促排卵的临床研究 [J]. 当代医学, 2018, 24 (30): 148-149

13 中华医学会产科学分会妇科内分泌学组. 排卵障碍性异常子宫出血诊治指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (12): 801-807

14 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (2): 81-91

15 李阿云,史涛,文晓丽,等. 某院生殖医学中心门诊超说明书用药调查分析 [J]. 中国药师, 2019, 22 (10): 1890-1895

16 杨梅梅,樊萍,温程华,等. 门诊处方药师审核相关问题分析与改进 [J]. 中国药业, 2020, 29 (8): 64-67

(2020-12-27 收稿 2021-03-29 修回)

2021 紫禁城药师大会药物警戒与药品风险管理 分会场精彩回放

紫禁城药师大会是中国临床药学领域知名精品会议,每年定期在北京举行,自 2009 年迄今已成功举办 13 届。大会坚持以“携手实践”为核心,旨在为广大药师提供国际学习交流的平台。今年的大会以“变革与创新-驱动药学服务高质量发展”为主题,由中关村卓益慢病防治科技创新研究院、中关村助帮医疗健康科技创新中心主办,由于疫情原因会议延期至 2021 年 9 月 3~10 日,并全部为线上直播。

2021 年 9 月 7 日由中国毒理学会临床毒理专业委员会和国际药物警戒学会中国分会承办,中国毒理学会临床毒理专业委员会主任委员宋海波教授和国际药物警戒学会(International Society of Pharmacovigilance, ISoP)理事会成员/ISoP 中国分会执委张力教授组织、策划并共同担任主席的“药物警戒与药品风险管理”分会场学术活动顺利举办,来自国内外药学及药物警戒领域相关工作者共 6 900 余人线上参与会议直播。

自 2019 年我国新修订的《药品管理法》明确提出“建立药物警戒制度”以来,药物警戒与风险管理作为加强药品监管和提升医疗质量的重要环节,在提升我国药品安全水平、强化药品全生命周期管理方面具有跨时代意义。2021 年 5 月 13 日,《药物警戒质量管理规范(GVP)》正式发布,这是继《药品管理法》颁布以来出台的首个药物警戒配套文件,其充分体现了药物警戒贯穿于药品全生命周期的理念,标志着我国药物警戒进入了新时代,并成为我国药品科学监管史上的里程碑。

为进一步拓宽研究思路与视野,提升临床药学服务与科学研究水平,本论坛邀请国内外临床药学和药物警戒领域专家,从临床、科研和监管等不同角度分享实践经验与研究前沿,共同探讨药物警戒热点问题,以积极推进合理用药,保障公众用药安全。分会邀请了来自首都医科大学附属北京天坛医院赵志刚教授、北京中医药大学东方医院张力教授、英国葛兰素史克公司副总裁 Andrew Bate 博士、台湾羲大医院陈宛君教授、北京药盾公益基金会张晓乐会长和北京大学第三医院刘芳教授 6 位国内外专家分别就中国医院药物警戒和不良反应报告情况的横断面研究、中药药物警戒现状与发展趋势、全球安全监测方式和未来前景、导入智慧化药物不良反应管理机制和显影药物的用药安全、基于“凝血酶案”和“全国药物警戒知行基线调查”讨论药物警戒生态系统的建设做了精彩的报告。

本分会场主席张力教授大会总结致辞,提出临床药师在药物警戒活动中担任十分重要的角色,感谢各位专家从临床、科研和监管等不同角度分享了实践经验与研究前沿,并深入探讨了当前国内外药物警戒热点问题及行业发展趋势,这将为进一步提升临床药学服务与科学研究水平、拓宽药物警戒研究思路与视野,保障全球公众用药安全有效起到积极的作用;ISoP 作为药物警戒专业最权威国际学会,为业内人士搭建了药物警戒技术交流与知识共享的国际平台,ISoP 中国分会愿通过开展药物警戒学术活动为提升我国药物警戒技术水平作出贡献。

(北京中医药大学东直门医院李娇月、温雅璐 罗格斯大学杨天铎供稿)