

我院胸腺五肽超说明书处方点评与临床干预

司继刚*(淄博市中心医院药学部,山东 淄博 255036)

中图分类号 R979.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4490-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.09

摘要 目的:为临床合理使用胸腺五肽提供参考。方法:随机抽查我院2013年7月—2014年6月300名使用胸腺五肽的住院患者病历,对胸腺五肽用药适应证、稀释溶剂、给药途径、给药剂量、疗程和禁忌证等进行点评和临床干预。结果:胸腺五肽在临床使用中存在超说明书用药的情况,超说明书用药处方比例占38.33%。通过处方点评与反馈、合理用药培训和考核等临床干预,取得了明显的成效,2014年第三季度胸腺五肽处方抽样统计,超说明书用药处方下降至14.00%。结论:加强处方点评与反馈,对超说明书用药进行有效干预,促进了胸腺五肽的合理使用。

关键词 胸腺五肽;处方点评;超说明书用药;临床干预

Analysis and Clinical Intervention of Off-label Drug Use of Thymopentin in Our Hospital

SI Ji-gang(Dept. of Pharmacy, Zibo Central Hospital, Shandong Zibo 255036, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Medical records of 300 inpatients receiving thymopentin were randomly sampled from our hospital during Jul. 2013-Jun. 2014. The indication, solvent dilution, route of medication, dosage, medication course and contraindications were analyzed and evaluated. Comment result fed back and effective clinical invention was done. RESULTS: There was a certain degree of off-label use of thymopentin, and the off-label drug use accounted for 38.33%. Through examination and clinical intervention on clinical rational drug use, remarkable results had been achieved. Thymopentin prescription sampling were analyzed statistically in the third quarter of 2014, and the off-label drug use rate dropped to 14%. CONCLUSIONS: We should strengthen prescription comments and feedback, effective clinical invention should be done, to promote rational use of thymopentin.

KEYWORDS Thymopentin; Prescription comment; Off-label drug use; Clinical intervention

药品说明书(Package insert)是药品生产企业提供的,经国家食品药品监督管理局批准的,包含药品的安全性、有效性等重要科学数据、结论及信息,用以指导患者安全、合理使用药品的技术性资料,是判断用药行为是否得当的最具法律效力的文书,是医师开具处方以及药师审核处方的依据^[1]。但临

床上常出现药品的使用与说明书规定不符的情况,即超说明书用药(Off-label drug use),又称药品未注册用法,是指疾病治疗中药品使用的适应证、给药方法或剂量未列入药品监督管理部门批准的药品说明书之内。具体含义包括超出适应人群、适应证、给药途径或给药剂量等与药品说明书注册内容不

如瑞格列奈片。建议:药师在投药和校对过程中需要更加仔细,同时严格控制好操作室内温度和湿度,特别是高温、梅雨季节,必要时做到现拆现用。

为了满足临床的治疗需要,片剂分劈使用有其存在的合理性,但片剂分劈后导致的重量变化、药物含量变化、药物稳定性变化等一系列问题都潜在安全隐患,特别是缓释片、控释片、肠溶片等特殊剂型,在分劈时更需要引起药师的重视。为了患者的用药安全,当发现不合理分劈时,药师应与临床医师保持沟通,告知其利弊;医师开具用药医嘱时应权衡利弊,尽量减少分劈使用;药品生产企业可研发出更为符合临床需要的多剂量规格并存的药品。

参考文献

- [1] Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(12): 1 065.
- [2] 林艳, 黄云, 蔡志波, 等. 分劈片剂的剂量准确性考察[J].

- 中国药学杂志, 2013, 48(18): 1 598.
- [3] 刘悦. 口服片剂分劈使用情况浅析[J]. *山西医药杂志*, 2011, 40(12): 1 254.
- [4] 尹世玉, 何华英, 张凌慧, 等. 不同分劈片剂方法对药物剂量的影响[J]. *护理学杂志*, 2008, 23(15): 44.
- [5] 李江华, 曾佳, 杨焯, 等. 药师配发的分劈片剂缺乏剂量一致性[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(3): 408.
- [6] 刘生友, 余熊杰. 我院2002—2004年三类强心药应用分析[J]. *中国药师*, 2006, 9(3): 249.
- [7] Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, et al. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(3): 1 359.
- [8] 刘雅丽, 王志, 王琳, 等. 我院中心摆药室裸片识别和片剂分劈的实践分析[J]. *药学研究*, 2014, 33(1): 50.
- [9] 陆猛红. 住院药房片剂分劈情况分析[J]. *中国医药科学*, 2012, 5(2): 159.

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 药事管理、临床药学。电话: 0533-2360358。E-mail: sjg1019@163.com

(收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2015-01-27)

(编辑: 晏妮)

符,或超出规定的范围。美国的研究资料表明,约有21%的处方存在超说明书用药的情况,其中只有27%的处方有药品有效性和安全性的证据^[2]。

胸腺五肽(Thymopentin, TP-5)为临床常用的生物制剂,我院胸腺五肽制剂有两种规格,分别为:注射用胸腺五肽(规格1 mg,扬子江药业集团有限公司生产)和注射用胸腺五肽(规格10 mg,深圳翰宇药业股份有限公司生产)。胸腺五肽在我院使用科室较多,其超说明书用药问题为临床所关注。为此,笔者根据原卫生部颁布的《医院处方点评管理规范(试行)》^[3]要求,对我院2013年7月—2014年6月住院患者胸腺五肽超说明书用药情况进行抽样分析点评,并将处方点评的结果向临床科室进行反馈,以促进该类药物的合理使用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS)统计2013年7月—2014年6月我院使用胸腺五肽出院患者病历共6 032份,包含使用胸腺五肽10 mg 3 139份(占52.04%),1 mg 2 893份(占47.96%)。上述病历按照患者出院日期先后依次排序,相同出院日期的患者按照出院科室名称拼音首字母先后顺序依次排序,采取等距抽样的方法,随机抽取300名使用胸腺五肽的出院患者,抽样率为4.97%,包含使用胸腺五肽10 mg 162份(抽样率5.16%)、1 mg 138份(抽样率4.77%)。胸腺五肽使用科室包含了消化内科、骨科、血液科、内分泌科、肿瘤科、呼吸内科、胸心外科、泌尿内科、普通外科、感染性疾病科、重症医学科等11个临床科室。

1.2 方法

以药品说明书为依据,对胸腺五肽超适应证、超稀释溶剂、超给药途径、超给药剂量、超疗程和超禁忌证等超说明书用药情况进行点评。

2 结果

所抽取的300份使用胸腺五肽的患者病历中,存在超说明书用药的病历共115份(38.33%),包含使用胸腺五肽1 mg 53份、10 mg 62份。超说明书用药主要表现为超适应证用药、超稀释溶剂、超用药途径、超给药剂量、超疗程和超禁忌证用药6种情况。经统计,在以上存在超说明书用药的病历中,最多的同时存在4种超说明书用药情况,最少的为1种超说明书用药。胸腺五肽超说明书用药病历分布见表1;胸腺五肽超说明书用药类型统计见表2。

表1 胸腺五肽超说明书用药病历分布

Tab 1 Distribution of off-label use of thymopentin in medical records

| 超说明书用药情况 | 病历数 | 占缺陷病历的比例, % | 占总抽查病历比例, % |
|----------|-----|-------------|-------------|
| 1种 | 34 | 29.56 | 11.33 |
| 2种 | 35 | 30.43 | 11.66 |
| 3种 | 27 | 23.48 | 9.00 |
| 4种 | 19 | 16.52 | 6.33 |
| 合计 | 115 | 100 | 38.33 |

3 分析

胸腺五肽是胸腺生成素第32~36位的氨基酸残基片段,是胸腺生成素的活性中心,由5个氨基酸构成。胸腺五肽可促进T淋巴细胞亚群活化成熟,提高总淋巴细胞的百分比,提高血清IgG的含量^[4]。临床适用于18岁以上的慢性乙型肝炎患者、各种原发性或继发性T细胞缺陷病(如儿童先天性免疫缺

表2 胸腺五肽超说明书用药类型统计

Tab 2 Medication frequency results of off-label use of thymopenti

| 超说明书用药类型 | 频次 | 占超说明书用药频次百分比, % |
|----------|-----|-----------------|
| 超适应证 | 69 | 26.44 |
| 超稀释溶剂 | 47 | 18.01 |
| 超给药途径 | 43 | 16.48 |
| 超给药剂量 | 91 | 34.86 |
| 超疗程 | 7 | 2.68 |
| 超禁忌证 | 4 | 1.53 |
| 合计 | 261 | 100 |

陷病)、某些自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等)、各种细胞免疫功能低下的疾病以及肿瘤的辅助治疗。在临床实际应用中,超说明书用药问题不容忽视。

3.1 超适应证用药

300份病历中,69份病历存在超适应证用药的现象,出现频次较高。主要表现为使用胸腺五肽无用药指征或诊断与药品说明书适应证不符。如,骨科为一右股骨头无菌性坏死患者使用了胸腺五肽,病程记录中无用药原因,无用药指征;消化内科将胸腺五肽用于溃疡性结肠炎、胆囊炎、消化道出血及胃息肉患者等,以上均非胸腺五肽适应证,病程记录中也未注明用药原因;血液科为一诊断为传染性单核细胞增多症的16岁患者使用了胸腺五肽,病程记录中未记录用药理由,胸腺五肽说明书规定,对于18岁以下患者慎用,因18岁以后人体胸腺开始萎缩,细胞免疫功能减退,方有使用该药的必要。

从抽查的病历看,超适应证用药带有随意性和盲目性,用药无充分的依据,往往在增加患者用药负担和造成医药资源浪费的同时,并不能为患者带来明显的益处,甚至可能会导致不良反应。

3.2 超稀释溶剂

所谓“超稀释溶剂”是指所选用的溶剂品种或体积与药品说明书所规定的稀释溶剂不符。按照胸腺五肽(1 mg)说明书:本品1 mg溶于0.9%氯化钠注射液250 ml静脉慢速单独滴注。而抽查的9份病历使用了5%葡萄糖注射液,有34份病历使用了0.9%氯化钠注射液100 ml作为稀释溶剂。建议临床严格按照药品说明书的要求选择溶剂品种和溶剂体积,以保持药品良好的溶解度和稳定性,保证配置质量,如果溶剂选择不当或溶剂量不足,有可能会影响药物溶解度、稳定性发生变化,影响药品疗效,甚或导致药品不良反应的发生。

3.3 超给药途径

这里“超给药途径”是给药途径(如口服、肌内注射、静脉注射等)与药品说明书规定的用药途径不符的情况。胸腺五肽(10 mg)说明书中规定该药物肌内注射或皮下注射,无静脉注射的用法。而血液科有16份病历中胸腺五肽(10 mg)为静脉滴注,其他科室也存在静脉滴注的用法。

3.4 超给药剂量

“超给药剂量”是指给药剂量相较药品说明书过大或过小。胸腺五肽超剂量给药主要表现为胸腺五肽(1 mg)单次用药超量。按照药品说明书,胸腺五肽(1 mg)每次1 mg加灭菌注射用水溶解后,肌内注射,或溶于0.9%氯化钠注射液250 ml静脉慢速单独滴注。但实际用药时单次使用2 mg肌内注射或静脉滴注的病历达91份,单次超剂量用药的益处尚未见到文献支持。

3.5 超疗程用药

胸腺五肽(1 mg)说明书规定15~30 d为一疗程。有7例患者从入院就开始使用,直至出院才停药,用药时间均超过30 d,病程记录中未记录超疗程用药的依据。

3.6 超禁忌证用药

胸腺五肽是通过增强患者的免疫功能而发挥治疗作用的,故而对正在接受免疫抑制剂治疗的患者应谨慎使用本品。有4例使用肾上腺皮质激素甲基强的松龙或地塞米松的患者同时使用了胸腺五肽,因二者药理作用是拮抗的,除非使用胸腺五肽带来的裨益明显大于风险性,而4例患者的病历中并未记录使用的原因,也没有证据支持该用法。

4 临床干预

对于临床超说明书用药,在政府尚未出台相关规定和规范的情况下,从医院内部制度管理和行为管理入手,采取有效措施,加强处方点评与反馈,慎重经验用药和超说明书用药,规范临床超说明书用药行为显得尤为重要。

4.1 处方审核和处方点评

药师作为处方审核的主体,应严格按照药品说明书调剂药品,药师认为存在不合理的超说明书用药时,应及时与开方医师联系和沟通,由开方医师再次确认或者重新开具处方,规避用药风险。对于胸腺五肽超说明书用药的问题,将处方点评的结果及时反馈给了相关的临床科室,逐步规范了临床医师超说明书用药行为。如,对于胸腺五肽存在的溶剂选择和用药方法不当的问题,药学部门对相关科室进行了书面的反馈,提出了整改的意见和建议,获得科室的采纳,有效避免了胸腺五肽超说明书使用。

4.2 加强学习培训和考核

临床医师是超说明书用药的主体,需要增强自律性,提高专业技术水平,避免药物不合理使用。临床医师应自觉养成阅读药品说明书的习惯,克服用药的盲目性和随意性。同时,药学部门加强了超说明书用药的专题培训,树立临床安全、合理用药的意识。当临床医师确需要超说明书用药时,医师应首先明确用药是出于患者利益,对所使用的药品具有全面、深入的理解,确保为患者所带来的利益远大于风险。为促进胸腺五肽的合理使用,药学部门利用“药学通讯”,刊登专题分析胸腺五肽超说明书用药的具体情况,同时将合理用药纳入我院临床科室绩效考核,有效促进了胸腺五肽的合理使用。

4.3 临床干预结果

经过处方点评与反馈,合理用药培训及考核,我院胸腺五肽合理使用取得明显成效。通过对2014年第三季度胸腺五肽处方随机抽样调查,共抽查100名患者的病历,有14份病历存在超说明书用药的情况,占比14%。这14份病历中超适应证用药占5份,超剂量用药占9份,未发现有溶剂选择不当的病历。对于胸腺五肽超适应证和超剂量用药的问题,尚需要进一步规范,进一步建立医师与药师的沟通机制,就超说明书用药的依据和理由进行探讨,以促进合理用药的持续改进。

5 讨论

药品说明书具有法律效力,生产企业应当认真如实编写药品说明书。药品说明书有药品属性和治疗用法的相关规定,是医师为患者诊治疾病进行药物治疗的主要依据之一。医务人员和患者在一般情况下都应遵循药品说明书用药,医

师不仅要依据患者的疾病诊断、病情和个体情况用药,更要按照药品说明书和诊疗指南等相关规定,安全、有效、经济、适宜地使用药品^[5]。

有资料显示,我国药物治疗中超说明书用药现象较为普遍,占7.5%~40%^[6]。超说明书用药已成为临床药物治疗中不可避免的问题,其产生原因是多方面的,临床医学在探索和研究中不断前进,必然导致在药物使用上不断有新的发现和积累经验,而目前药品说明书存在滞后性,更新较慢,各种条件制约下不可能随时与临床实践保持一致;其次,药品说明书自身也存在一定的缺陷及不确定性,还有一系列医疗实践中影响因素如药物剂型少、儿童用药的缺乏等也易导致超说明书用药现象产生。如何更好地引导与规范超说明书用药,既能保障患者的治疗和用药安全,同时又能规避医务人员的执业风险,是医疗机构面临的重要课题。

胸腺五肽超说明书用药多数见于文献报道^[7-8],尚处于探讨阶段,或是临床医师的用药经验,未见循证医学的证据,尚未取得共识,存在一定的用药风险,应引起重视。我国对超说明书用药尚未立法,超说明书用药易引起争议和纠纷。对于患者病情确实需要超说明书用药,应告知患者用药的必要性,得到患者的认可,并在病历中注明原因和理由。对于可能出现不良反应的超说明书用药,医师应告知可能出现的风险,并在患者表示理解后签署知情同意书,医师还应应对治疗过程中出现的不良反应及疗效等进行记录,对于减少医疗纠纷和用药风险大有裨益^[9]。就注射用胸腺五肽而言,不同生产企业药品说明书表述差别较大,以我院上述两种规格的胸腺五肽为例,药品说明书规定的溶剂选择、用法、用量等信息差异较大,10 mg规格说明书中规定该药物可肌内注射或皮下注射,无静脉注射的用法,而1 mg规格规定可肌内注射或稀释后静脉滴注,却无皮下注射的用法。因此,需要进一步进行循证医学研究,规范胸腺五肽说明书,从而为临床合理用药提供充分的依据。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006-06-01.
- [2] Jung K, LePendur P, Chen WS, et al. Automated Detection of Off-Label Drug Use[J]. PLOS ONE, 2014, 9(2): e89 324.
- [3] 卫生部.医院处方点评管理规范:试行[S].2010-02-10.
- [4] 冯原,陈斯宁.胸腺五肽肌注对COPD急性加重期患者免疫功能的影响[J].山东医药,2014,54(3):82.
- [5] 吕红梅,吴永佩.药品未注册用法管理办法探讨[J].中国医院,2014,18(5):53.
- [6] 陈永法,黄丽.我国超说明书用药现象探析[J].中国药房,2013,24(13):1 162.
- [7] 高锦娟,康洽福.不同厂家规格胸腺五肽注射剂用药分析[J].实用药物与临床,2012,15(7):455.
- [8] 刘丛海,彭绍贤,赵春梅,等.胸腺激素类药致少见不良反应分析[J].中国药房,2014,25(10):916.
- [9] 刘阪阳,王心慧,陈召红.超说明书用药问题的相关分析与思考[J].中国药物应用与监测,2013,10(3):123.

(收稿日期:2014-11-30 修回日期:2015-04-01)

(编辑:晏妮)