

• 药事管理 •

临床上超说明书用药的分析及对策

刘 夏 (上海市第六人民医院药剂科 ,上海 200233)

[摘要] 目的 为规范医院超说明书用药管理提供建议。方法 分析超说明书用药这一现象存在的客观原因及其可能为临床用药带来的隐患;查找国际已有的药事管理经验并进行描述性分析。结果 药品说明书存在自身漏洞和不全面性,其内容更新明显滞后,导致了超说明书用药的客观存在。但超说明书用药可能增加患者的用药风险和医师的执业风险,从而应由国家干预管理。国际已有的管理经验包括:规定超说明书用药应有的循证依据,鼓励企业及时更新说明书,设立药品信息的独立机构等。结论 超说明书用药具有合理性和必要性。国家应尽快立法明确超说明书用药的合法性并规范责任范围;临床上超说明书用药时应遵循相应原则;各相关部门应提供积极和及时的信息支持;加强宣传和教育。

[关键词] 超说明书用药;用药安全;医院药事管理

[中图分类号] R969.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2014)06-0465-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.017

Analyzation and suggestion of irregular usage of drug prescriptions in clinic

LIU Xia (Department of Pharmacy , Shanghai 6th People's Hospital , Shanghai 200233 , China)

[Abstract] **Objective** To offer suggestions for how to administrate irregular usage of drug prescriptions in clinic. **Methods** The objective reasons and the hidden danger of irregular usage of drug prescriptions were analyzed. The existing international administration experience was searched and descriptive analysis was conducted. **Results** The existence of off-label use was rational because the drug instruction had its loophole , and the information usually was lagged updated. However , off-label use could increase risks for both patients and doctors , which should be administrated by the government. International experience includes: set up clinical evidence references , encourage drug companies to update instructions in time; establish independent drug information organization. **Conclusion** Irregular usage of drug prescriptions had its rationality and necessity. Relative regulations should be formulated in China as soon as possible. Irregular usage of drug prescriptions should follow certain principles. Active information support should be offered from related organization. Media administration and public education should be focused.

[Key words] irregular usage of drug prescriptions; drug usage safety; hospital pharmaceutical administration

药品说明书是伴随着药品注册审批而获得批准的关于药品使用、管理相关信息的文件。药品说明书具有法律效力,是医师开具处方以及药师审核处方的依据。然而,目前国内外临床超说明书用药的现象十分普遍。美国医疗机构药师协会关于“超说明书用药”的定义^[1]:药品使用的适应证、给药方法或剂量不在美国食品与药品管理局(FDA)批准的说明书之内的用法。

据国外资料^[2]对160种常见药物的用药情况进行调查后发现,超说明书用药约占总处方数的21%,其中占比例最高的是抗惊厥药物(74%),其次是抗精神病药物(60%)和抗生素(41%)。

我国情况相仿,特别是儿科用药,据张伶俐等^[3]对该院儿科临床用药数据的调查,按处方、用

药医嘱、药品统计,超说明书用药发生率分别为76.59%、40.88%、83.89%。

我国的超说明书用药现象逐年增加,而监管部门无明确立法规范,甚至还没有统一概念,因此极易引发争议。本文通过总结超说明书用药存在的原因及其客观合理性,分析其可能为临床用药带来的安全隐患和药事纠纷,并借鉴国际上对超说明书用药的相关规范,期望为规范我国的超说明书用药管理提出建议。

1 超说明书用药存在的原因

1.1 药品说明书自身存在漏洞 由于药品上市前临床试验的病例数有限,研究时间短,试验对象严格控制和研究目的单一,使得上市药品的安全性信息和适应证不可能完全完整。据陈冬裕^[4]与苏洽玉、陈海坤^[5]的报道,现行中西药说明书中都存在缺乏用法、用量、药理毒理、药动学、不良反应等研究资料的现象。在实际用药时,临床治疗的情况会更加复

[作者简介] 刘 夏,药师。Tel: 13795397490 ,E-mail: kaddishin@126.com.

杂,而药品说明书提供的信息有限,从而暴露出药品说明书的信息缺陷。

1.2 药品说明书存在不全面性 药品说明书是药品使用最基本的参考依据,却不能涵盖临床上面临的所有情况,更有一些说明书本身的内容就不够完整,缺乏充分的指导信息,在面对复杂的临床治疗时,医生会根据患者病情,综合考虑药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南等多方提供的信息,制订最适合患者的个性化给药方案,而有时个性化的给药方案并不在说明书规定的范围内,从而出现超说明书用药现象。例如,黄体酮是常见的一种妇科药,但目前研究证实它还能拮抗醛固酮,有助于结石排出,并且抑制结石的形成和止痛。使用黄体酮治疗尿路结石的临床应用已写入中华泌尿外科学会的《尿石症诊疗指南》《国家基本药物临床应用指南》,但仍未加入药品说明书中。这一典型的符合临床治疗原则的超说明书用药更证实了说明书的不全面性。

1.3 药品说明书的内容更新存在明显的滞后性 由于说明书的修改需要多种研究积累到一定程度,并经过相应的注册申请程序才能获得新用法的批准,需要花费大量时间和成本,如在美国 FDA 审批一个新药需要 8~9 年,耗资约为 3.68 亿美元,而对于已经上市药品新适应证的审批,其所耗的时间与资金与新药几乎相同。为上市后药品更改说明书,制药公司需要提供大量的安全性和有效性数据,耗资耗时,因此,制药企业就不愿意及时更新药品说明书。

1.4 对罕见疾病超说明书用药是临床治疗的良机 由于罕见疾病的患者很少,制药企业很难通过大规模的实验数据获得充分的循证医学证据来申请说明书。而如果存在一种药物,虽然说明书上没有这一适应证,但根据临床经验和实验结果判断可以使用,那么超说明书用药就成了治疗这些患者无奈而合理的最终选择。例如,诺华公司的格列卫在国内上市时适应证为慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质瘤,但在援助赠药项目时适应证却增加了急性淋巴细胞白血病以及隆突性皮肤纤维肉瘤,这是因为对于后者,格列卫仅对有特殊基因类型的血液病有效,正是由于这类疾病实属罕见,因此该适应证很难增加到说明书内。

2 超说明书用药带来的风险

目前,虽然医院超说明书用药这一现象客观存在,但是,我国至今没有法律法规加以规范。在这种“真空状态”下,超说明书用药不仅增加了不规范的、错误用药的可能性,也给患者带来了用药风险;

并且增加了在确实需要超说明书用药的临床情况时,医师出于没有法律规范的支持和保障而放弃为患者提供最合适的治疗方案。

2.1 超说明书用药可能增加患者的用药风险 由于未按照国家食品药品监督管理局批准的“药品合格证明和其他标识”进行用药,超说明书用药对患者造成损害的概率增加,甚至因有些不良反应未被发现而导致用药后果更加没有保证。在 928 份阿昔洛韦不良反应报告中就有 88.89% 是由超适应证用药引起的^[6]。

2005 年 4 月至 2008 年 10 月 1 日美国 FDA 共收到 38 例使用硫酸奎尼丁引起严重不良事件(永久性肾损害、血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜等,其中 2 例死亡)的报告,其中仅有 1 例为适应证用药,37 例为超药品说明书用药。2010 年上海市第一人民医院的“眼药门事件”(抗肿瘤药物阿瓦斯汀注射玻璃体内发生眼部红肿、视物模糊等)也是一起典型的超说明书用药导致严重不良后果的医疗行为。

2.2 超说明书用药可能增加医生和医院的执业风险 对医生而言,选择超说明书用药主观上是出于患者病情的需要,但主观愿望不能违反法规的规定,一旦对患者造成不良损害后果,难免将面临承担法律责任的风险^[7]。当前,在医生选择超说明书用药时,可以适当参照《执业医师法》第 26 条第二款“实验性临床医疗”的规定。但是,在适用和使用超说明书用药时,更应当根据《侵权责任法》中关于“说明”的要求,履行对超说明书用药的治疗步骤、预后情况、可能出现的危险和替代方案等向患者及近亲属如实说明,但法律对药品缺陷的责任认定仍然是采取严格责任原则。这无疑也给医生带来了巨大的执业风险。

3 结合国际经验提出规范超说明书用药的建议

综上所述,药品说明书并不能全面反映临床医药发展的前沿水平,这类药品说明书滞后于临床实际是必须面对的现实。超说明书用药很大程度上满足了临床上一些未被发现的需求,成为临床发展的先行探索。因此,超说明书用药具有其存在的客观必要性和合理性,药品说明书不应成为临床用药的束缚。

目前,全球对于超说明书用药立法的国家有 7 个,除了印度作为唯一禁止超说明书用药的国家,其余国家均对超说明书用药做出了相关规范。

3.1 我国应尽快立法明确超说明书用药的合法性并规范责任范围 我国目前没有任何相关法律法规

约束超说明书用药这一行为,然而,这样的灰色地带并不能阻止超说明书用药这一现象的客观存在。广东省药学会于 2010 年 3 月份印发了《药品未注册用法专家共识》(简称共识)^[8],指出超说明书用药应具备的 5 项条件,并起草了患者知情同意书的基本格式。

《共识》虽然不具有法律效力,但说明行业内部关于超说明书用药意见基本一致,是一次大胆且有益的学术探讨。因此,我国政府可以在其基础上出台相应措施,规范超说明书用药行为。作为发展中国家,我国医疗卫生体制和条件有别于发达国家,制订超说明书用药规范时,应在循证评价各国现有超说明书用药法律、法规、政策、指南的基础上,结合我国国情及专家意见,初拟一套规范制度,经试行验收合格后修订完善,再扩大试点验收合格后最终推行^[9]。

3.2 临床超说明书用药时应遵循相应原则

3.2.1 超说明书用药应有循证依据 部分国家对临床超说明书用药现象给出应参考的用药依据的相关规定。如日本:对超说明书用药可以以国外实例及国外药品说明书或相关政府机构发布的最新药品安全性信息为依据;澳大利亚:有澳大利亚医药手册(Australian medicine handbook)、澳大利亚治疗指南(Therapeutic guidelines, Australia)以及其他国家的指南。美国的权威资料主要有 3 种^[10],美国医学协会:药物评价(American Medical Association: drug evaluations);美国药典:药物信息(US pharmacopoeia: drug information);③美国医院处方集:药品信息(American hospital formulary service: drug information, AHFS DI)。

我国政府应明确规定临床用药的用药依据除了药品说明书,还应包括《中国药典》《中国国家处方集》以及各疾病专业学术委员会编写的学术指南或用药手册等。由于我国目前医疗水平的限制以及相关诊疗指南的编写一时难以完善,建议用药参考依据同时包括:同种药品的国外说明书及国际诊疗指南。

3.2.2 患者应获得全面的知情权 超说明书用药应严格保证患者的知情同意权。澳大利亚 New South Wales Therapeutic Advisory Group(NSW TAG)于 2003 年和 2006 年发布的两部关于超说明书用药的建议就“患者知情同意”^[11]做出详细规定:①建议根据支持超说明书用药的证据级别,实施不同的知情同意。②当有高质量证据支持药品的超说明书用法时,遵循治疗同意书的流程,实施一般知情同意(usual consent to therapy)。③当无高质量证据支持时,实施书面知情同意(written informed consent)。应当单独评价药物的潜在利益和风险,并获得“特

殊使用”同意,即应按照研究性计划书的流程获得医院伦理委员会的批准,同时签署书面的知情同意。除上述两种情况外,当医院特意为某一患者进口一种药品时,需签署书面知情同意书。

《共识》中也初步起草了《药品未注册用法知情同意书》,该知情同意书基本涵盖了避免超说明书用药有可能带来药事纠纷的相关元素,值得借鉴。笔者提出完善该知情同意书的两项建议:①前记部分应写明此次超说明书用药的用药原因和循证依据;②不良反应陈述部分应写明对可能出现的不良反应会采取的及时应对措施。

3.3 各相关部门应提供及时、积极的信息支持

3.3.1 医药企业应尽快更新说明书 超说明书用药的风险和责任都远高于说明书内用药。因此,在规范超说明书用药的同时,积极加快更新药品说明书内容同样重要。这项工作需要制药企业的积极大力配合,也需要政府出台相关激励、引导、促进的举措以保证企业的积极性。

日本厚生劳动省规定:在海外已被证实的超说明书处方,若能提交学术论文等资料,可全部或部分免除修改说明书所需进行的临床试验^[9]。由于我国医疗现状在世界上不属于领先水平,因此参考国际上已经被证实的临床方法是科学合理的。

3.3.2 政府应设立专门的信息机构 美国设立有专门负责药品信息的独立机构,以跟踪超说明书用药的研究及药品说明书更新。这个机构是美国医院药师协会(American Society of Hospital Pharmacist, ASHP)。该协会出版的《美国的医院处方集:药品信息(AHFS DI)》^[12]是提供以循证医学为基础的药品信息中最广泛和最权威的来源。它的制作过程科学、严密,完全不受任何制药企业的影响,自 1959 年第一次出版至今,它已经升级为药品治疗方案和处方集管理提供循证医学证据的复杂期刊,具有很好的信誉,负责提供有关超说明书用药的重要信息,例如,循证有效性的临床相关药物数据,不同治疗方案的优劣性,以及对药物有效性不同声明的解读。

我国可以建立这方面的信息中心,负责超说明书用法的研究、整理、归纳等工作,定期汇编成册,并借用网络数据的形式广泛传播,以帮助临床医师更为便捷地获得真实、有效的信息,从而更好地指导临床用药。

3.3.3 学术组织和专业机构应积极编写用药手册

为政府政策和法规制定机构提供专业建议和学术支持是学术组织和专业机构义不容辞的责任。广东省药学会先前发布的《共识》就是我国本土关于超说明书用药规范所做出的先行探索和积极尝试。学

术组织不仅应在超说明书用药的规范上研究探索,更应着重编写专业的临床用药手册,为超说明书用药提供科学的循证依据。如美国的 AHFS DI 数据库信息主要来源于本国和国家的权威学术组织参与编写的用药手册。因此,我国相关的学术组织和专业机构也应当积极为此作出努力。

3.4 加强宣传和教

3.4.1 加强对医药专业人员的专业知识培训和职业道德培养 在卫生行政部门和药品监督管理部门的立法及行业协会制定的有关超说明书用药的技术指导意见出台以前,各级医疗机构效仿北京协和医院^[13]的做法,对超说明书用药先进行内部的规范管理,以防范可能发生的法律风险。在循证医学证据的基础上,以医院药事管理与药物治疗学委员会的名义出台相关规定,使全院临床医务人员明确自己的权力与职责,将患者的利益最大化,自身风险最小化。临床医师应遵守《处方管理办法》和医院药事管理的相关规定,坚持合理用药,避免盲目跟风,不加选择地按药品生产厂家的宣传资料使用药品,更不能为了谋求自身利益而选择超说明书用药。

3.4.2 规范媒体 杜绝恶意宣传 眼下媒体对医患关系恶化炒作现象比较严重,削减了患者对医生、医院甚至医疗体制的信心。紧张的医患关系不仅造成了患者对医生诊疗方法的不信任,还造成了医生在诊治过程中的谨小慎微,束缚了合理的超说明书用药,反而不利于临床治疗。政府应制定相关规定规范媒体宣传,并引导媒体多做正面、积极、健康的报道,逐渐缓和医患关系,让医务工作者更加安心地投入到临床治疗和医学研究的工作中。

4 结语

临床上超说明书用药具有其合理性和必要性,为保障患者用药安全,降低医生和医院的执业风险,国家制定超说明书用药政策时应注意以下几点:①明确超说明书用药的合法性、规范责任范

围;②落实临床超说明书用药时应遵循的相应原则;③鼓励医药企业和医疗学术机构提供积极、及时的信息支持;④加强对医药专业人员的专业知识和职业道德培养;⑤规范媒体宣传,引导正面、积极的报道。

【参考文献】

- [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.
- [2] Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA [J]. N Engl J Med, 2008, 358(14): 1427.
- [3] 张伶俐,李幼平,黄亮等.四川大学华西第二医院 2010 年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 267-273.
- [4] 陈冬裕.对现行中成药说明书的调查和思考 [J]. 中国药房, 2009, 20(9): 718-720.
- [5] 苏洽玉,陈海坤.558 份化学药品说明书的调查分析 [J]. 中国药房, 2008, 04(35): 316-318.
- [6] 杨玉龙.正确认识超说明书用药 [J]. 首都医药, 2012, 10: 42-43.
- [7] 宋儒亮.超说明书用药患者与医生的权益保护 [J]. 中国处方药, 2012, 12(106): 10-11.
- [8] 广东省药学会.药品未注册用法专家共识 [Z]. 粤药会 [2010]8 号, 2010.
- [9] 张伶俐,李幼平,曾力楠,等.15 国超说明书用药政策的循证评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 426-435.
- [10] Cheng AC, Robinson PM, Harvey K. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness [J]. MIA, 2007, 186(7): 379-380.
- [11] Australian Government Department of Health and Ageing. Health and ageing thesaurus [EB/OL]. (2011-11-26) [2013-06-28] <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-thesaurus.htm>.
- [12] AHFS. About AHFS [EB/OL]. (2013-03-26) [2013-06-20] http://www.ahfsdruginformation.com/about_ahfs/.
- [13] 刘宇.药品说明书之外用法的法律风险提示及对策 [J]. 协和医学杂志, 2010, 1(1): 1.

【收稿日期】 2013-08-11 【修回日期】 2013-11-25

【本文编辑】 李睿曼

(上接第 461 页)

- [2] 王生力.不同胰岛素注射方法对合并肺部感染的糖尿病患者的血糖控制效果的疗效 [J]. 当代医学, 2013, 19(4): 150-151.
- [3] 李丹.产 ESBLs 菌株的流行现状及耐药性分析 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(13): 54-56.
- [4] Dandekar P K, Maglio D, Sutherland C A, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2g every 8 hours as a 3-hour infusion [J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 988-991.

- [5] 高微微,段连山,黄学锐,等.肺结核合并糖尿病患者血液三种抗结核药的药代动力学观察 [J]. 结核病与胸部肿瘤, 2001, 7(2): 26-29.
 - [6] 孟凡红.老年糖尿病合并肺部感染患者的临床分析 [J]. 中国医药科学, 2012, 10(35): 117-118.
 - [7] 贾会学,贾建侠,赵艳春,等.某综合医院多重耐药菌社区发生感染的现状调查 [J]. 中国感染控制杂志, 2012, 1(1): 21-24.
- 【收稿日期】 2013-10-11 【修回日期】 2014-03-19
【本文编辑】 陈静