

阿片受体拮抗剂超说明书用药循证评价

张觅, 鄢欢*

武汉大学中南医院 药学部, 武汉 430071

【摘要】目的 通过对阿片受体拮抗剂纳洛酮与纳美芬临床常见超说明书用药进行循证评价,为阿片受体拮抗剂临床合理使用提供参考。**方法** 收集湖北省武汉大学中南医院2018年1月至2019年12月门诊处方及住院医嘱中纳洛酮与纳美芬的超说明书用药情况,检索Micromedex数据库的Thomson药物使用分级系统以及利用系统证据推荐分级的评估、制订与评价方法对超说明书用药进行循证评价。**结果** 收集阿片受体拮抗剂常见超说明书用药6项,均为超适应证用药。纳洛酮用于感染性休克的辅助治疗、皮肤瘙痒、阿片依赖的诊断、阿片类药物导致的便秘及瘙痒为有循证证据支持的超说明用药;纳美芬用于急性脑梗死治疗的证据质量等级为低,缺乏循证医学使用证据。**结论** 该院纳洛酮超说明书用药均有循证医学证据支持,纳美芬超说明书用药缺乏循证医学证据。

【关键词】 超说明书用药;阿片受体拮抗剂;循证医学

【中图分类号】 R969.3;R971

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)01-0045-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.010

Evidence-based evaluation of off-label use of opioid antagonist

ZHANG Mi, YAN Huan*

Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective The study provides reference for the rational use of opioid receptor antagonists based on the evidence-based evaluation of naloxone and nalmefene. **Methods** The off-label drug uses of naloxone and nalmefene in outpatient prescriptions and resident orders of Zhongnan Hospital of Wuhan University from January 2018 to December 2019 were collected, and the off-label drug uses were evaluated by using the Thomson drug use classification system of Micromedex database and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation evaluation method. **Results** Six off-label uses of opioid receptor antagonists were collected. Naloxone used in adjuvant therapy for septic shock, cutaneous pruritus, diagnosis of opioid dependence, constipation and itching caused by opioids were supported by evidence. The quality of evidence for the use of nalmefene in the treatment of acute cerebral infarction is low. **Conclusion** The off-label drug uses of naloxone were supported by evidence-based medicine, while the off-label drug use of nalmefene lacked evidence-based medicine.

【Key words】 off-label use; opioid receptor antagonist; evidence-based medicine

阿片受体拮抗剂通过拮抗和逆转阿片类药物的药理作用发挥疗效,主要用于阿片类药物使用过量的救治。随着对阿片受体拮抗剂认识的加深,该类物质已被广泛用于循环、神经、呼吸、消化系统及急性中毒等疾病的治疗,目前医疗机构中普遍存在阿片受体拮

抗剂超说明书用药的情况。超说明书用药是指药品使用的适应证、给药方法或剂量在药品监督管理部门批准的说明书之外的用法^[1]。虽然超说明书用药在临床治疗中不可避免,且在一定程度上推动了药物治疗的发展,但目前我国尚未就超说明书用药立法,超

基金项目:湖北省卫健委联合基金(WJ2019H041/znp2018076)

*通信作者:鄢欢, E-mail: sqcda@163.com

说明书用药一旦产生不良后果,法律责任难以界定,因此超说明书用药存在极大风险。为保障患者安全用药权益,规避医疗机构和医生执业风险,区分有循证医学证据支持的超说明书用药尤为重要。本研究调查了湖北省武汉大学中南医院阿片受体拮抗剂常见超说明书类型,根据 Micromedex 数据库 Thomson 药物使用分级以及系统证据推荐分级的评估、制订与评价(The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE)方法对其超说明用药进行循证评价,以期阿片受体拮抗剂超说明书用药的临床决策提供循证依据,规范该类药物临床使用。

1 资料与方法

1.1 资料

利用医院合理用药审查系统(四川美康,版本 2.2.20.6)统计了湖北省某三甲医院 2018 年 1 月至 2019 年 12 月门诊及住院病历中使用阿片受体拮抗剂的处方与医嘱共计 10 320 条。

1.2 方法

1.2.1 超说明书用药的判定标准 本研究根据中国药理学学会《超说明书用药专家共识》^[2]中对超说明书用药的定义,将适应证、剂量、疗程、途径、人群与说明书不一致者判定为超说明书用药。以阿片受体拮抗剂通用名查阅美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药物管理局等政府机构批准的药品说明书,若有该超说明书用法,则判定为有循证证据的超说明书用药。对于原研国家没有的超说明书用法,检索 Miromedex 数据库,若 Micromedex 数据库收录该超说明书用药,则引用其结论。

1.2.2 文献数据库查阅 根据收集的超说明书用药情况,按照 PICO 原则,即病人(patient)、干预(intervention)、对照(comparison)、结果(outcome)构建问题及检索策略。对于 Micromedex 中未收录的超说明书用法,进行数据库文献查询,检索时间段为建库至 2020 年 3 月 10 日。①临床指南数据库:美国国家指南文库、英国国家卫生与临床优化研究所和苏格兰校际指南网、医脉通临床指南等;②循证医学 Cochrane Library 数据库;③原始数据库:包括

PubMed、ScienceDirect、Embase、中国知网及万方等。查询文献类型为系统评价/Meta 分析和随机对照研究。优先查询系统评价/Meta 分析,若没有找到符合方法学质量要求的系统评价/Meta 分析,则检索随机对照试验。本研究不考虑纳入队列研究、病例对照研究、病历报告或病历系列等研究。

1.2.3 文献方法学质量评价和证据质量评价 系统评价/Meta 分析采用 AMSTAR 2 工具进行评价,随机对照研究采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评价^[3]。文献方法学质量评定为中高者则进一步采用 GRADE 方法对证据质量进行评价,并利用 GRADE pro GDT 软件生成 GRADE 证据概要表^[3]。

2 结果

2.1 阿片受体拮抗剂超说明书使用情况

该院所使用的阿片受体拮抗剂为盐酸纳洛酮注射液和盐酸纳美芬注射液,共发现超说明书用药共计 1805 条,其中盐酸纳洛酮注射液涉及 892 条。归纳总结发现 6 项超适应证用药,主要表现为纳洛酮用于感染性休克的辅助治疗(752 例,占超说明书用药的 84.3%)、皮肤瘙痒(25 例,占超说明书用药的 2.8%)、阿片依赖的诊断(35 例,占超说明书用药的 3.9%)、阿片类药物导致的便秘(12 例,占超说明书用药的 1.3%)及瘙痒(68 例,占超说明书用药的 7.6%);纳美芬用于急性脑梗死的治疗(913 例,占超说明书用药的 100%)。无超剂量、超途径或超人群等其他超说明书用药类型。

2.2 纳洛酮超说明书用药的循证评价

2.2.1 用于感染性休克的辅助治疗的循证评价 美国 FDA 批准盐酸纳洛酮注射液用于感染性休克的辅助治疗。参照 Micromedex 数据库中 Thomson 分级,纳洛酮用于成人感染性休克辅助治疗的有效等级为 Class II a,推荐等级为 Class II a,证据强度为 Category B。虽然 FDA 批准了该适应证,但并未推荐具体治疗方案及适宜给药剂量。纳洛酮有助于维持感染性休克患者血压,但这种升压效应并未被证明能提高患者存活率^[4]。另外,纳洛酮治疗感染性休克可能与躁动、恶心、呕吐、肺水肿、低血压、心律失常和癫痫等不良反应相关^[4],因此使用纳洛酮治疗感染性休

克应十分谨慎,尤其是可能有潜在疼痛或曾经服用过阿片类药物并产生阿片耐受的患者。

2.2.2 纳洛酮用于皮肤瘙痒的循证评价 参照 Micromedex 数据库中 Thomson 分级,纳洛酮用于皮肤瘙痒的有效等级为 Class II a,推荐等级 Class II b,证据等级 Category B。根据 2019 年欧洲皮肤病学论坛联合欧洲皮肤病与性病学会共同发布的《慢性瘙痒指南》^[5]以及 2018 年英国皮肤科医师协会发布的《没有潜在皮肤病患者全身瘙痒的调查和管理指南》^[6],纳美芬、纳洛酮和纳曲酮等阿片受体拮抗剂可用于变应性皮炎、水源性瘙痒、胆汁淤积性瘙痒、慢性荨麻疹及其他不明原因引起的瘙痒。其中,纳洛酮用于胆汁淤积性瘙痒的有效性证据相对较充足,推荐给药剂量为 $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,单次静脉持续输注 24 h。但纳洛酮等阿片受体拮抗剂的不良反应较多,发生率较高,一般并不作为胆汁淤积性瘙痒的一线治疗方案,可在其他方案治疗失败时衡量利弊使用。

2.2.3 纳洛酮用于阿片依赖的诊断 参照 Micromedex 数据库中 Thomson 分级,纳洛酮用于诊断阿片依赖的有效等级为 Class I,推荐等级 Class II b,证据等级 Category B。纳洛酮激发试验可用于区分偶尔使用麻醉药的人和对麻醉药产生身体依赖的成瘾者。进行纳洛酮激发试验前,应详细询问患者既往史、进行查体和阿片类尿检以避免严重的戒断症状。试验时,静脉注射纳洛酮 0.2 mg,观察 30 s,评估患者是否出现阿片类药物戒断症状或体征。若未出现,则再给予纳洛酮 0.6 mg,观察 20 min。若出现戒断症状,则不应再使用纳洛酮。根据 2015 年美国成瘾医学学会《国家实践指南:应用药物治疗成瘾性包括阿片类药物的使用》^[7],对于想要使用纳曲酮预防复吸的阿片依赖者,需要纳洛酮激发试验呈阴性,即证明阿片类脱毒后方可开始使用纳曲酮治疗。

2.2.4 纳洛酮用于阿片类药物导致的便秘 参照 Micromedex 数据库中 Thomson 分级,纳洛酮用于阿片类药物导致的便秘(opioid-induced constipation, OIC)有效等级为 Class II a,推荐等级为 Class II b,证据强度为 Category B。2019 年美国胃肠病学协会发布的《阿片类药物引起的便秘诊疗管理指南》中推荐对于难治性的 OIC,可选择阿片受体拮抗剂纳洛醇醚进行治疗。纳洛醇醚是聚乙二醇化的纳洛酮,可有效

治疗非癌性疼痛患者的难治性 OIC,因该药物主要作用于外周阿片受体,因此不逆转阿片类药物镇痛效果^[8]。FDA 已批准纳洛昔康(纳洛酮的聚乙二醇化衍生物)治疗非癌性疼痛患者的 OIC,欧洲药物管理局批准该药用于成人的 OIC 治疗^[9]。纳洛酮注射剂可通过血脑屏障,治疗 OIC 时可能会弱化阿片类药物的镇痛作用,但是目前国内尚无纳洛酮聚乙二醇衍生物上市,因此在无其他更好选择时可使用纳洛酮治疗难治性 OIC。

2.2.5 纳洛酮用于阿片类药物导致的瘙痒 参照 Micromedex 数据库中 Thomson 分级,纳洛酮用于阿片类药物导致的瘙痒有效等级为 Class II a,推荐等级为 Class II a,证据强度为 Category B。2018 年英国皮肤病协会发表的《没有潜在皮肤病患者全身瘙痒的调查和管理指南》^[6]中指出对于阿片类药物导致的瘙痒可使用纳洛酮、纳曲酮以及纳美芬等阿片受体拮抗剂进行治疗。我国医疗机构中使用的阿片受体拮抗剂主要为纳洛酮与纳美芬,这 2 种药物均可通过血脑屏障,用于治疗阿片类药物导致的瘙痒时可降低其镇痛效果,使用时需充分权衡利弊。

2.3 纳美芬超说明书用药的循证评价

Micromedex 未收录纳美芬超说明书用药,也未见纳美芬用于急性脑梗死相关指南。未检索到纳美芬用于治疗急性脑梗死的英文系统评价/Meta 分析,获取 1 篇中文 Meta 分析^[10]。该 Meta 分析旨在研究盐酸纳美芬治疗急性脑梗死的有效性和安全性,共纳入了 8 个随机对照试验,包括 1038 名患者。采用 AMSTAR 2 对该 Meta 分析的方法学质量进行评估^[11],该系统评价无重点领域存在缺陷,3 个非重点领域(条目 2、条目 10、条目 16)存在缺陷,可信度分级为中等,能对关注问题基于所有可获得的研究提供准确的结果汇总。采用 GRADE 方法对纳美芬治疗急性脑梗死的 6 项证据质量进行分级,其中 4 项结果证据质量为低,2 项结果证据质量为极低。证据质量降低的主要原因是原始研究的局限性降低了对效应估计值的把握度,大多原始研究未说明具体的随机方法以及是否实施分配隐藏,部分原始研究未报道是否对研究者、受试者和结局评价者实施盲法。其次,部分结局指标纳入的研究之间存在较大的异质性, $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,故认为存在严重的不一致性。最后,部分结局指标不符

合最优信息样本量标准,因此精确性方面存在缺陷。综上所述,纳美芬用于急性脑梗死治疗的证据质量等为低级。

3 讨论

目前国内主要流通使用的阿片受体拮抗剂为盐酸纳洛酮注射液、盐酸纳美芬注射液和盐酸纳曲酮片,其中盐酸纳曲酮片因其适应证为阿片类依赖者戒毒后防复吸的辅助药物而主要应用于戒毒机构。本研究调研的超说明书用药类型全部为超适应证用药,我国批准的纳洛酮和纳美芬适应证主要为逆转阿片类药物的中枢抑制作用,欧美批准的阿片受体拮抗剂适应证与我国并不完全相同,其中FDA批准纳洛酮可用于感染性休克的辅助治疗,EMA批准纳美芬可用于酒精依赖的治疗。除纳洛酮和纳美芬注射制剂外,美国和欧洲还批准有口服片剂,相比注射液,片剂更适合用于胆汁淤积性瘙痒、阿片类药物引起的便秘和瘙痒等慢性疾病的治疗。

超说明书用药现象在全球范围内非常普遍,药师在医嘱审核或处方点评中也不可避免会遇到超说明书问题。超说明书用药具有鲜明的两面性。一方面,医学的进步对临床药物治疗提出了新的要求,而由于医学伦理、政府政策、说明书修改流程复杂等原因,药品说明书的更新往往滞后于临床需求,所以药物治疗严格遵循说明书既不利于医学的发展,也可能耽误患者疾病治疗;另一方面,临床药物治疗中仍然存在医师因受生产企业影响、对用药潜在风险认识不足、凭主观经验盲目滥用药物等原因开具超说明书用药处方的现象,其潜在危害不容忽视。鉴于超说明书用药双刃剑的性质,超说明书用药的评价和管控十分重要,而超说明书用药的合理性判断则是其监管的关键环节。

目前国内外尚无统一科学的超说明书用药评价体系,我国也尚无明确立法规范超说明书用药行为。2014年广东省药学会印发的《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》^[12]和2015年中国药理学学会发布的《超说明书用药专家共识》^[2]着重对医疗机构超药品说明书用药管理进行了探讨,但并未具体介绍药品超说明书使用循证评价方法。

Micromedex数据库是美国常用的临床循证医学电子数据库,美国医疗保障与救助中心将其作为超说明书用药的权威资料之一^[13]。Micromedex从有效性、推荐等级和证据等级3个方面描述药物治疗证据^[14]。根据《医疗保险福利政策手册》,Micromedex数据库中对于超药品说明书使用的分级是决定其是否报销的重要依据,该数据库中推荐等级为I、II a、II b的药物治疗属于医保可覆盖范围。根据Micromedex数据库检索结果,纳洛酮用于感染性休克的辅助治疗、皮肤瘙痒、阿片依赖的诊断、阿片类药物导致的便秘及瘙痒推荐等级均在II b及以上,结合各临床指南治疗意见,认为其有循证医学证据支持。Micromedex数据库的Thomson药物使用分级具备直观、易查询的特点,但其并未给出Thomson分级的具体方法学。

GRADE系统是国际公认的证据评级系统,GRADE系统基于研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚5个降级因素和效应值、量效关系、负偏倚3个升级因素对证据质量进行评估(当无明显降级因素时才考虑升级因素),最终将证据质量分为高、中、低、极低4级^[15]。本研究通过评价纳美芬治疗急性脑梗死证据资料的方法学质量并采用GRADE方法对其证据质量分级,最终认为纳美芬治疗急性脑梗死的证据质量为低级,不推荐临床使用。本研究存在一定局限性:①检索临床指南和原始数据库时,只检索了英文和中文数据库,且无法获取增刊、灰色文献等,可能存在选择性偏倚;②根据AMSTAR 2量表,影响可信度分级的重点评价领域和非重点评价领域可自定义,可能对方法学质量评估产生影响;③AMSTAR 2量表评估和GRADE分级时,对于某些条目的判断会根据研究者的认知不可避免带有一定主观性,可能造成与真实情况之间的差异。

综上所述,纳洛酮用于感染性休克的辅助治疗、皮肤瘙痒、阿片依赖的诊断、阿片类药物导致的便秘及瘙痒为有循证证据支持的超说明书用药;纳美芬用于急性脑梗死治疗的证据质量等级为低,缺乏循证医学使用证据。对于阿片受体拮抗剂超说明书用药应谨慎权衡利弊,使用前告知患者知情同意,使用后再进一步评估该超说明书用药的安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. Am J Hospital Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [3] 曾宪涛, 崔一民, 冯佳佳, 等. 制订/修订《超说明书用药循证评价》的基本方法与程序[J]. 中国研究型医院, 2017, 4(5): 35-39.
- [4] FDA. Medicine specification of naloxone hydrochloride injection [EB/OL]. (2003-07-01) [2020-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/016636s052s054lbl.pdf.
- [5] European Dermatology Forum (EDF) and the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). European S2k Guideline on Chronic Pruritus[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(5): 469-506.
- [6] British Association of Dermatologist. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Investigation and Management of Generalized Pruritus in Adults without an Underlying Dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(1): 34-60.
- [7] Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use [J]. J Addict Med, 2015, 9(5): 358-367.
- [8] American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation [J]. Gastroenterol, 2019, 156(1): 218-226.
- [9] Farmer A D, Drewes A M, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement [J]. United European Gastroenterol, 2019, 7(1): 7-20.
- [10] 张运周, 刘群, 赵明娟, 等. 盐酸纳美芬治疗急性脑梗死有效性和安全性的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(2): 173-179.
- [11] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. BMJ, 2017, 358. Doi: 10.1136/bmj.j4008.
- [12] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 今日药学, 2014, 24(12): 841-843.
- [13] 徐蓉, 孙新欣, 邵明立. 风险规制视域下的美国超说明书用药法律探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2597-2601.
- [14] Micromedex. Recommendation, evidence and efficacy ratings [EB/OL]. (2013-01-01) [2020-05-22]. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/F58429/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD_SYNC/75F04F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink? docId=3198&contentSetId=50&title=Recommendation%2C+Evidence+and+Efficacy+Ratings&servicesTitle=Recommendation%2C+Evidence+and+Efficacy+Ratings.
- [15] Balshem H, Helfand M, Schünemann H J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406.

收稿日期: 2020-06-01 本文编辑: 杨昕