

## 手术中超说明书用药现状分析

任春玲<sup>1</sup>, 王丽平<sup>1</sup>, 潘茗<sup>2</sup>, 池里群<sup>3</sup>, 曲素欣<sup>1\*</sup>

1. 青岛妇女儿童医院 药学部, 山东 青岛 266000; 2. 青岛市市立医院 药学部, 山东 青岛 266000; 3. 北京市海淀区妇幼保健院 药学部, 北京 100089

**【摘要】目的** 开展以临床问题为导向的超说明书用药管理, 主动筛查手术中超说明书用药, 保证术中用药安全。**方法** 回顾性分析2019年1月1日至12月31日期间青岛妇女儿童医院22 365台手术医嘱, 除溶媒以外的87种药品相关共计200 548条医嘱, 对超说明书用药情况分类统计分析。通过检索Up To Date循证医学数据库、中国知网及PubMed等数据库对临床普遍使用的重点超说明书用药进行循证学论证。**结果** 存在超说明书现象的药品共计58种, 占66.67%; 共有59 896条超说明书医嘱, 占总医嘱数的29.86%, 其中超适宜人群40.51%、超适应证19.90%、超给药途径19.29%、超给药剂量14.14%及超禁忌证6.16%。除地塞米松超说明书用药预防术后恶心呕吐循证学证据充足外, 其他均需进一步论证。**结论** 手术中超说明书用药主要为超适宜人群。部分无循证学依据却频繁使用的药品需加强监管及不良反应监测, 以保证给药安全。

**【关键词】** 术中用药; 超说明书用药; 不良反应

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2021)09-0060-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.012

## Analysis of current situation of off-label drug use in operation

REN Chun-ling<sup>1</sup>, WANG Li-ping<sup>1</sup>, PAN Ming<sup>2</sup>, CHI Li-qun<sup>3</sup>, QU Su-xin<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 2. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Haidian Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100089, China

**【Abstract】Objective** To carry out the management of off-label drug use oriented by clinical problems and active surveillance of off-label drug use during operation, and ensure the medication safety in operation. **Methods** We retrospectively analyzed 22 365 operations from January 1st to December 31st, 2019 in Qingdao Women and Children's Hospital. There were a total of 87 kinds of drugs other than solvent, and 200 548 prescriptions. Classified statistical analysis methods were adopted in the off-label drug use. The key off-label drug use in practice was demonstrated based on evidences, which were retrieved from database of Up To Date evidence-based medicine (EBM), CNKI and PubMed. **Results** The results showed that there were 58 kinds of off-label drugs, which accounted for 66.67% of the total number of intraoperative drugs. There were 59 896 off-label prescriptions, accounting for 29.86% of the total number of prescriptions, with 40.51% of inappropriate population, 19.90% of inappropriate indication, 19.29% of inappropriate administration route, 14.14% of inappropriate administration dose and 6.16% of contraindications. Only Dexamethasone used for preventing postoperative nausea and vomiting had sufficient evidences. Other off-label drug uses were failed to find evidences support. **Conclusion** The majority of intraoperative off-label drug use was applied by inappropriate population. In order to guarantee medication safety, some frequently used drugs without evidence support need to be supervised and monitored for its adverse reactions.

**【Key words】** medications in operation; off-label drug use; adverse reaction

\*通信作者: 曲素欣, E-mail: qusuxin66@126.com

超说明书用药是指药品使用和给药途径、适应证及给药适宜人群等不在药品监管部门批准的说明书规定的范围内<sup>[1]</sup>。有研究资料表明,国外的住院患儿超说明书用药发生率高达71%<sup>[1]</sup>。国内一家医院的超说明书用药研究结果显示,高达98%的住院患儿发生过超说明书用药现象<sup>[2]</sup>。由于说明书的滞后性以及临床研究伦理的限制,导致超说明书现象普遍存在,尤其是妊娠期、哺乳期和儿童用药。医师超说明书用药时,常常并未告知患者,当发生医疗纠纷时则需要承担更大的法律责任<sup>[3]</sup>。叶红<sup>[4]</sup>研究发现,超说明书用药与不良反应有相关性,目前医院对超说明书用药管理多以临床上报,药学部被动备案管理为主,缺乏主动筛查。本研究开展以临床问题为导向的超说明书用药管理,主动筛查手术中超说明书用药,追踪超说明书用药与不良反应的关系,保证手术中用药安全。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集青岛妇女儿童医院2019年1月1日至12月31日期间手术中用药处方医嘱。

### 1.2 方法

对除溶媒以外的用药医嘱进行逐条统计分析。其中对使用频率高的超适应证给药,运用Up To Date数据库逐一论证。若在Up To Date数据库中未查询到,再通过中国知网、相关指南及PubMed等进行文献检索。若均未查到相关的文献研究则认定为无循证学依据。

本研究医嘱审核主要涉及5个方面,符合任何1项则认定为超说明书用药。①超适应证:说明书中未提及的适应证;②超适宜人群:药品说明书中未提及的儿童(0~14岁)用法用量<sup>[3]</sup>,或者是缺乏儿童用药研究,妊娠期、哺乳期及65岁以上老人用药安全性尚不明确;③超给药剂量:超出说明书规定单次剂量50%以上,疗程与说明书不符;④超给药途径:给药途径未在说明书中载明;⑤超禁忌证:说明书中明确指明的禁忌证。如1种药物同时超适宜人群和适应证,则计算为2条超说明书医嘱。说明书中提及适用于儿童却未明确标注用法用量,但标注“遵医嘱”或“用药前咨询医师药师”字样,以及权衡利弊,利大于弊可用于

妊娠期时不列为超说明书用药。

### 1.3 统计学方法

使用Microsoft Excel 2016录入患者姓名、年龄、临床诊断、手术名称及用量等信息。对每例患者的逐条医嘱根据说明书信息进行分析,判断是否属于超说明书用药,并统计分析。

## 2 结果

### 2.1 手术中超说明书用药情况

共查阅22 365台手术医嘱信息,筛查87种术中用药,200 548条医嘱。其中58种药品存在超说明书用药现象,占66.67%。共有59 896条超说明书医嘱,占总医嘱数的29.86%。超说明书用药最多的为超适宜人群,占40.51%,其中18岁以下儿童的安全性尚未确立的超说明书用药比例最高,占超适宜人群的44.64%。见表1和表2。

表1 手术中超说明书用药情况

超说明书类型	超说明书用药医嘱(条)	构成比(%)
超适宜人群	24 265	40.51
超适应证	11 919	19.90
超给药途径	11 551	19.29
超给药剂量	8469	14.14
超禁忌证	3692	6.16
合计	59 896	100.00

### 2.2 按药品分类统计超说明书用药情况

手术中用药共计87种,其中存在超说明书现象的药品共计58种。超禁忌证主要为麻醉药、麻醉辅助用药、子宫收缩及引产药和促凝血药。超适应证主要为麻醉药、激素类、抗菌药物和解毒药等。超给药剂量主要为托烷司琼注射液用于预防术后恶心呕吐。见表3。

### 2.3 手术中超说明书用药的循证学论证

本研究发现的5种使用频率较高的超说明书药品均为超适应证给药,其中仅地塞米松用于术后恶心呕吐的循证学证据充足,纳布啡用于无痛分娩、右美托咪定用于剖宫产术后镇痛相关循证学证据需进一步论证,布地奈德和特布他林用于扁桃体及(或)腺样体切除术术前气道管理缺乏循证学研究支持。见表4。

表2 超适宜人群用药情况

超适宜人群类型	药品数量(种)	超适宜人群医嘱[条(%)]
1个月以内婴儿禁用	1	4(0.02)
3个月以内婴儿无用法用量	1	19(0.08)
2岁以内儿童用药安全性尚不明确	4	4368(18.00)
不建议应用于12岁以下儿童	1	3235(13.33)
18岁以下儿童的安全尚未明确	3	10 831(44.64)
儿童用药的安全性尚不明确	16	4490(18.50)
未进行儿童用药安全性试验,也无相关参考文献	9	1051(4.33)
65岁老年患者用药的安全性和有效性尚未明确	2	12(0.05)
妊娠期、哺乳期禁用	5	255(1.05)
合计	42	24 265(100.00)

表3 按药品分类统计超说明书用药情况

药品分类	药品品种(超说明书用药种类)	医嘱总数(条)	超说明书医嘱[条(%)]	超说明书医嘱(条)				
				给药途径	适宜人群	禁忌证	适应证	给药剂量
麻醉药	13(13)	96 533	16 544(27.62)	12	15 500	701	331	-
麻醉辅助用药	7(2)	17 732	1694(2.83)	-	1277	417	-	-
子宫收缩药及引产药	6(4)	18 491	2487(4.15)	-	3	2484	-	-
止吐药	2(1)	20 396	10 304(17.20)	-	1874	-	-	8430
血容量扩充剂	3(1)	960	16(0.03)	-	10	-	6	-
激素	4(1)	7904	3776(6.30)	-	-	-	3776	-
心血管用药	16(11)	6786	451(0.75)	-	441	-	10	-
电解质调节剂	7(3)	1703	359(0.60)	-	320	-	-	39
抗菌药物	3(3)	3260	4012(6.70)	753	9	-	3250	-
促凝血药	9(9)	4885	3722(6.21)	9	3544	90	79	-
平喘药	3(2)	3609	3568(5.96)	-	-	-	3568	-
利尿药	3(1)	786	305(0.51)	-	305	-	0	-
解毒药	3(2)	923	1770(2.96)	883	4	-	883	-
其他	8(5)	16 580	10 888(18.18)	9894	978	-	16	-
合计	87(58)	200 548	59 896(100.00)	11 551	24 265	3692	11 919	8469

注:-表示无相关超说明书用药

### 3 讨论

超说明书用药现象在特殊人群中普遍存在。在美国,大约80%的儿童用药是超过美国食品药品监督管理局批准的适应证<sup>[8]</sup>。本研究也发现58种(66.67%)药品,29.86%的用药医嘱存在超说明书用药的现象,与张伶俐等<sup>[2]</sup>研究的儿童手术药房超说明书用药结果相仿。主要分布在超适宜人群,其中18岁以下儿童用药的安全性尚未确立占超适宜人群医嘱的44.64%。这与儿童和孕产妇做为特殊群体经常被新药临床试验

排除在外,药品的安全性和有效性缺乏试验研究数据相关。

超禁忌证主要是缩宫素的使用,缩宫素的说明书中明确规定禁用于头盆不称、有剖宫产史、多胎妊娠及妊娠高血压等有基础疾病的患者,而本研究发现临床使用并无区分,所有患者均采取胎儿娩出后宫体注射10 iu,同时10 iu溶解于500 mL复方氯化钠中持续静脉滴注。此用法超适宜人群、超给药剂量和超给药途径,且溶媒选择不当,均系不良反应发生的高危因素<sup>[9]</sup>。缩宫素主要用于产妇,强烈子宫收缩或心脏

表4 5种常用药品手术中超适应证给药的循证学论证

药品名称	超适应证内容	循证学论证
盐酸纳布啡注射液	无痛分娩	Up To Date 数据库中未检索到相关研究。其他数据库中有个案研究,无相关Meta分析研究,需进一步论证
右美托咪定	剖宫产术后镇痛	Up To Date 数据库中检索到右美托咪定可辅助用于术后镇痛。陈欢等 <sup>[5]</sup> 研究发现,右美托咪定联合舒芬太尼对腹腔镜术后镇痛作用优于单用舒芬太尼,但是否可用于剖宫产的术后自控镇痛,无相关研究。Zhang等 <sup>[6]</sup> Meta分析发现,右美托咪定术中使用的对产妇及新生儿无严重不良反应
地塞米松磷酸钠注射液	预防术后恶心呕吐	单剂量地塞米松(8 mg,静脉注射),降低术后24 h恶心呕吐发生率,并减少补救性止吐药的使用,持续72 h <sup>[7]</sup>
吸入用布地奈德干混悬液	扁桃体及(或)腺样体切除术术前气道管理	Up To Date 数据库中未检索到相关研究。中英文数据库中亦无相关研究
硫酸特布他林雾化液	扁桃体及(或)腺样体切除术术前气道管理	Up To Date 数据库中未检索到相关研究。中英文数据库中亦无相关研究

不良反应易诱发子宫破裂、羊水栓塞和心脏骤停,鉴于其潜在的用药安全风险,在超说明书管理时需强化管理。药学部联合产科开展专家座谈,进行以循证学为依据的风险评估,通过处方点评追踪,杜绝缩宫素超禁忌证使用。

超说明书用药易引发不良反应,尤其是超适应证给药。通过本次调研,筛查有潜在不良发应风险的超说明用药,同时对其中频率高的超适应证给药进行了循证学论证。在收集的59 896条手术中超说明书医嘱中,发现21例与术中用药相关,上述涉及超说明书用药的58种药品中11种查询到超说明书用药引起的不良反应相关报道,但其不良反应表现未在本研究中发现<sup>[10-22]</sup>。本研究中超说明书用药频率较高的5种药品均为超适应证给药,除地塞米松预防术后恶心呕吐有高等级的循证学依据外,其他超适应证给药在Up To Date数据库中均未查询到循证学依据。另外4项超适应证给药缺乏系统的Meta分析研究,建议临床提供充分的研究证据后方可使用。目前临床使用地塞米松预防术后恶心呕吐剂量均为10 mg,而Meta分析发现4~8 mg更合理<sup>[23]</sup>。尤其是特布他林干混悬液和雾化用布的奈德干混悬液用于扁桃体切除手术的气道管理并无文献支持,相关研究更推荐采用带套囊的气管内导管进行气道管理,而并未推荐使用药物,对于有哮喘等呼吸系统并发症的患者宜给予单剂量吸入性沙丁胺醇200 μg作为预防疗效确切<sup>[24]</sup>。

药师应建立以临床问题为导向的循证学思维,辩

证处理,对超说明书用药做好不良反应的追踪,及时发现用药风险。循证学依据等级高、安全性好的超说明书用药及时备案,便于临床使用。对备案的超说明书用药,时时追踪不良反应,发现与超说明书用药相关严重不良反应则及时移出超说明书备案目录,实现超说明书备案的动态管理。

本研究收集的不良反应数据太少无法进行定性分析,主要因目前临床对不良反应的上报主动性不强,监管手段不足,漏报现象严重。这也提示应采取相应的鼓励措施,辅助相关的强制措施,提高不良反应的上报率,便于及时发现用药风险。对超适应证的循证学论证因查询的数据库有限,不排除有未筛查的循证学证据,应与临床科室共同举证,完善循证学证据。

#### 【参考文献】

- [1] 张伶俐,李幼平,梁毅,等.全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(3):305-313.
- [2] 张伶俐,李幼平,梁毅,等.全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(2):176-187.
- [3] 邓斌,洪晓丹,姚秋燕,等.4例超说明书用药致医疗纠纷的典型案例分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(1):88-91.
- [4] 叶红.某院近3年药品不良反应事件与超药品说明书用药现状及相关性研究[J].中国药业,2018,27(3):81-83.
- [5] 陈欢,詹菊,熊德庆,等.右美托咪定联合舒芬太尼在腹腔镜手术术后镇痛的有效性和安全性的Meta分析[J].海峡药学,2019,31(10):121-125.
- [6] Zhang J, Zhou H, Sheng K, et al. Foetal responses to dexmedetomidine in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2017, 45(5):1613-1625.



- [7] DREAMS Trial Collaborators and West Midlands Research Collaborative. Dexamethasone versus standard treatment for post-operative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomized controlled trial (DREAMS trial) [J]. *BMJ*, 2017, 357: j1455.
- [8] Santos D B, Clavenna A, Bonati M, et al. Off-label and unlabeled drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 64(11):1111-1118.
- [9] 宋欣颖, 肖灿. 缩宫素注射液致不良反应的国内病例分析[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(7):476-479.
- [10] 史湘君, 杜冯. 超说明书用药司法判例中的药理学分析[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(21):1876-1880.
- [11] Benahmed-Canat A, Plaisant F, Riche B, et al. Postsurgery analgesic and sedative drug use in a French neonatal intensive care unit: a single-center retrospective cohort study [J]. *Arch de Pediatr*, 2019, 26(3):145-150.
- [12] De Andrés J, Tatay Vivó J, Palmisani S, et al. Intrathecal granuloma formation in a patient receiving long-term spinal infusion of tramadol [J]. *Pain Med*, 2010, 11(7): 1059-1062.
- [13] 吴勇. 188例门冬氨酸钾镁注射液不良反应/事件分析报告[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(1):123-126.
- [14] 邓岩盛, 邓胜军. 10%氯化钙注射液治疗体表囊肿50例疗效观察[J]. *中国农村医学*, 1994(1):41.
- [15] 唐辉, 吴楠, 张薇, 等. 镇痛药物地佐辛的临床应用调查分析与合理用药评价[J]. *中国医药*, 2019, 14(8):111-114.
- [16] 黄迪, 陈勇, 窦元元. 布比卡因注射液致不良反应文献分析[J]. *药品评价*, 2014, 31(4):126-130.
- [17] HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10241):1927-1936.
- [18] 陈希, 张贵赋. 52例缩宫素注射液致严重不良反应的文献分析[J]. *中国药业*, 2016, 25(22):13-14.
- [19] In J H, Choi J W, Jung H S, et al. Severe hypotension and water intoxication developed after an accidental oxytocin overdose in a morbidly obese patient undergoing cesarean section—a case report [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 60(4):290-293.
- [20] 江永贤, 王涵, 李莉, 等. 超说明书使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶致小腿肌间静脉血栓形成1例[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(9):572-575.
- [21] 邱志宏, 孙喜龙, 曹格溪, 等. 496例住院患者盐酸胺碘酮注射液应用合理性分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8):997-1000.
- [22] Scherrer V, Compere V, Loisel C, et al. Cardiac arrest from local anesthetic toxicity after a field block and transversus abdominis plane block: a consequence of miscommunication between the anesthesiologist and surgeon [J]. *A A Case Rep*, 2013, 1(5):75-76.
- [23] De Oliveira G S Jr, Castro-Alves L J, Ahmad S, et al. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(1):58-74.
- [24] von Ungern-Sternberg B S, Sommerfield D, Slevin L, et al. Effect of albuterol premedication vs placebo on the occurrence of respiratory adverse events in children undergoing tonsillectomies: the REACT randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(6):527-533.

收稿日期:2020-09-16 本文编辑:任洁