

我国23家医疗机构妇产科超说明书用药现状调查

盖迪,赵雯,刘小艳,冯欣*

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 药事部,北京 100026

【摘要】目的 调查我国23家医疗机构的妇产科超说明书用药现状,为相关决策提供依据。**方法** 将收集到的妇产科相关超说明书用药目录,统一药品名称,参考《新编药理学》(第17版)的药品分类,结合医疗机构性质、给药途径、超说明书用药类型、科室及依据进行分析。**结果** 23家医疗机构共涉及130种药品的687条妇产科超说明书用药信息。与综合医院比较,专科医院备案了更多的超说明书用药($\chi^2=15.936, P=0.043$)。排名前3位的科室分别是生殖科(23.3%)、产科(22.7%)、妇科(21.1%)。共涉及一级药物分类14种,二级药物分类39种,数量最多的3种药物分别是激素及其有关药物(33.8%)、抗肿瘤药物(24.5%)、主要作用于泌尿和生殖系统的药物(14.1%)。超说明书用药类型为超适应症(93.2%)、超剂量/频率(18.3%)、超适用人群(13.0%)及超给药途径(10.0%)。各类药物的超说明书用药类型间差异均有统计学意义($P<0.001$)。687条超说明书用药的用药依据中有582条证据级别较高,占比84.7%。**结论** 妇产科常见超说明书用药的品种具有鲜明的特色,在用药依据方面还存在很多不足。

【关键词】 超说明书用药;妊娠期;哺乳期;妇产科;妊娠用药登记

【中图分类号】 R969.3;R984

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0037-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.008

Survey on off-label use of drugs in departments of gynecology and obstetrics of 23 hospitals in China

GAI Di, ZHAO Wen, LIU Xiao-yan, FENG Xin*

Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China

【Abstract】 Objective To investigate the off-label use of drugs in departments of gynecology and obstetrics of 23 hospitals, so as to provide baseline for policy-making. **Methods** Off-label drug use in obstetrics and gynecology classification were collected to unify the names of drugs. All drugs were classified according to New Pharmacology (17th Edition), and analyzed in combination with the nature of medical institutions, route of administration, types of off-label drugs, departments and basis. **Results** A total of 687 information of 130 drugs was involved. Specialized hospitals provided significantly more information than comprehensive hospitals ($\chi^2=15.936, P=0.043$). The top 3 departments were reproductive department (23.3%), obstetrics department (22.7%) and gynecology department (21.1%). There were 14 first-class drugs and 39 second-class drugs. The top 3 class were hormones and related drugs (33.8%), anti-tumor drugs (24.5%) and drugs mainly acting on urinary and reproductive systems (14.1%). The main types of off-label were over indication (93.2%), over dose / frequency (18.3%), over applicable population (13.0%) and over route of administration (10.0%). There was a significant difference in the distribution of off label types in all kinds of drugs ($P<0.001$). About 84.7% of off-label use of drugs had high level of evidences. **Conclusion** The common varieties of drugs beyond the instructions in gynecology and obstetrics have distinctive characteristics, and there are still many deficiencies in the evidence of off-label drug use.

【Key words】 off-label drug use; pregnancy; lactation; gynecology and obstetrics; pregnancy registries

*通信作者:冯欣,硕士研究生,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

药品说明书是由药品生产单位提供,经国家药品监督管理局审核批准的,具有法律效力的法定文件^[1]。其规范了药品的适应证、禁忌证及用法用量,是医师、药师、护士和患者治疗用药时选用品的主要依据,新药审批后的说明书,不得自行修改^[1-2]。超说明书用药除不合理用药外,还存在因上市前研究的局限性及修订的滞后性所致的未纳入说明书,但已经过广泛的临床观察,且有文献和研究证据支持的用法^[3]。妇产科相关科室包括产科、妇科及生殖医学科(含男科)等,患者涉及多种特殊人群,存在大量的超说明书用药现象^[4-6]。2021年8月我国立法通过医师法,指出在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,取得患者明确知情同意后,可以采用具有循证医学证据的超说明书用法,也指出医疗机构需对超说明书用药严格把关^[7]。目前我国已公布超说明书用药的专家共识^[8],广东省药学会也在每年更新超药品说明书用药目录^[9-11],但其中对于妇产科相关的超说明书用药涉及较少。为了解我国妇产科超说明书用药现状,推动妇产科用药安全,开展了本次调查研究。

1 资料与方法

1.1 资料

邀请中国妇幼保健协会成员单位提供其妇产科相关科室的超说明书用药目录(截至2020年10月31日),共得到23家医疗机构的687条超说明书用药备案记录。23家医疗机构涉及我国华北(10家)、华东(5家)、中南(4家)、西南(2家)、东北(1家)、西北(1家)等六大行政区划,包括14家妇产科专科医院(含3家二级医院)及9家综合医院。

1.2 方法

1.2.1 质量控制 纳入的成员单位均为当地省市级、国家级具有妇产科特色的医疗机构。妇产科人才配备在所在地区比较突出。各家均有经院内专家评估通过的超说明书用药备案记录,但各医疗机构之间数量及种类的差异较大,暂无共识。确保各医疗机构的药学联络者(所在医疗机构药学部门的主任或妇产科临床药师)知悉我国超说明书用药的专家共识^[8]及广东省超说明书用药目录^[9-11],完善超说明书用药依据。

1.2.2 数据整理 各医疗机构的超说明书用药目录格式各有不同,使用Microsoft Excel表格统一目录格式,包括机构名称、药品通用名、药品分类[参考《新编药理学》(第17版)的药品分类,记录2个层级]、超说明书用药申请科室、超说明书用药类型(包括适应证、给药剂量、给药途径、给药人群)、超说明书用药具体描述及给出的使用依据。超说明书用药依据按证据强度排序为:国外同通用名药品的说明书>国内外指南>共识、诊疗常规、知名专著>在美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)有记载的超说明书用药>Meta分析>科学引文索引(Science Citation Index, SCI)收录的随机对照研究>其他等级的研究。

1.2.3 特殊情况处理 妇产科药物中,属于促性腺激素释放激素(GnRH-a)的有曲普瑞林、亮丙瑞林、戈舍瑞林等品种,属于复方口服避孕药的有屈螺酮炔雌醇(3 mg:0.03 mg)、屈螺酮炔雌醇(3 mg:0.02 mg)、去氧孕烯炔雌醇(0.15 mg:0.03 mg)等品种,各品种间区别较小,超说明书用法较多,循证证据多较为充分且交叉,在《新编药理学》(第17版)中同属一类药物。本研究将其视为同一药物,记为促性腺激素释放激素及复方口服避孕药。妇科中由于妇科肿瘤科及计划生育科的数量较多且具有特征性,将其单独列出。

1.3 统计学方法

使用SPSS 23软件进行统计分析,对各条目进行频次描述性统计;百分比采用帕累托分析法;医疗机构类型间的差异、药品分类与超说明书用药类型间关系采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超说明书用药的基本情况

14家妇产科专科医院(60.9%, 14/23)提供了113种药品的499条超说明书用药信息(72.6%, 499/687);9家综合医院提供了71种药品的188条信息,专科医院提供的平均条目显著多于综合医院($\chi^2=15.936, P=0.043$)。提出超说明书用药最多的4个科室提供了累计超过了80%的超说明书用药,4个科室分别是生殖科(160条, 23.3%)、产科(156条,

22.7%)、妇科(145条,21.1%)及妇科肿瘤科(118条,17.2%)。

2.2 超说明书用药类型

687条超说明书用药按药理作用分类,共涉及一级药物分类14类、二级药物分类39类,数量最多的4种一级药物分类累计超过80%,分别是激素及其有关药物(232条,33.8%)、抗肿瘤药物(168条,24.5%)、主要作用于泌尿和生殖系统的药物(97条,14.1%)、

影响血液及造血系统的药物(53条,7.7%)。超说明书用药主要类型为超适应证(640条次,93.2%)、超剂量/频率(126条次,18.3%)、超适用人群(89条次,13.0%)及超给药途径(69条次,10.0%)。其中有176条次存在2个或以上类型超说明书用药。各类药物的超说明书用药类型间差异均具有统计学意义($P<0.001$),见表1。

表1 23家医疗机构687条妇产科超说明书用药情况

药品分类	超说明书用药 数量(条)	超说明书用药类型(条次)				累计百分比(%)
		超适应证	超剂量/频率	超适用人群	超给药途径	
激素及其有关药物	232	212	76	49	17	33.8
性激素和促性腺激素	113	95	47	24	8	
雌孕激素复合药	54	52	22	16	7	
肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素	32	32	3	4	2	
胰岛素和其他影响血糖的药物	22	22	0	4	0	
垂体激素及其有关药物	11	11	4	1	0	
抗肿瘤药物	168	168	8	1	1	58.2
主要作用于泌尿和生殖系统的药物	97	81	20	4	35	72.3
主要作用于生殖系统和泌乳功能的药物	90	74	18	4	35	
主要作用于泌尿系统的药物	7	7	2	0	0	
影响血液及造血系统的药物	53	53	5	7	1	80.1
抗血小板药物	31	31	3	2	0	
抗凝血药	16	16	1	4	0	
促进白细胞增生药	5	5	1	1	1	
血浆及血浆代用品	1	1	0	0	0	
抗感染药物	28	23	7	7	4	84.1
化学合成抗菌药	11	9	4	5	2	
抗生素	9	7	1	0	2	
抗寄生虫病药	4	4	1	1	0	
抗病毒药	3	3	0	1	0	
抗真菌药	1	0	1	0	0	
主要作用于中枢神经系统的药物	25	24	3	4	2	87.8
解热镇痛抗炎药	11	10	1	1	0	
抗抑郁药	7	7	1	0	2	
抗焦虑药	6	6	1	3	0	
麻醉药及其辅助用药	1	1	0	0	0	
维生素类、营养类药物、酶制剂以及调节水、电解质和酸碱平衡的药物	24	24	2	2	1	91.3
维生素类	13	13	1	0	0	
营养药	8	8	1	1	0	
酶类和其他生化制剂	2	2	0	1	0	
调节水、电解质和酸碱平衡用药	1	1	0	0	1	

续表1 23家医疗机构687条妇产科超说明书用药类型情况

药品分类	超说明书用药 数量(条)	超说明书用药类型(条次)				累计百分 比(%)
		超适应证	超剂量/频率	超适用人群	超给药途径	
主要作用于心血管系统的药物	24	23	0	8	2	94.8
降压药	20	20	0	7	0	
周围血管舒张药	3	3	0	1	2	
主要影响变态反应和免疫功能的药物	11	11	0	2	0	96.4
免疫抑制药	10	10	0	2	0	
抗变态反应药	1	1	0	0	0	
主要作用于消化系统的药物	10	7	2	4	1	97.8
胃肠解痉药	3	3	0	0	0	
促肠动力药及止吐药和催吐药	3	3	0	1	0	
肝胆疾病辅助用药	2	0	1	1	0	
泻药和止泻药	1	0	0	1	0	
其他	1	1	1	1	1	
其他类药物	6	5	3	0	3	99.3
生物制品	3	2	1	0	0	
诊断用药	3	3	2	0	3	
中成药	4	4	0	1	1	98.4
主要作用于呼吸系统的药物	4	4	0	0	1	99.9
平喘药	4	4	0	0	1	
各科用药	1	1	0	0	0	100
老年病用药	1	1	0	0	0	
χ^2 值		50.038	73.049	65.194	110.781	
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:687条中176条次存在2个或以上类型超说明书用药情况

2.3 超说明书用药依据

687条超说明书用药依据中,最高证据级别为国外同通用名药品说明书66条,国内外指南378条,共识、诊疗常规或知名专著102条,FDA数据库中记载36条,累计582条,占比84.7%,提示超说明书用药的依据较为充分。有56条(8.3%)未给出证据仅做了备案,其中40条来自4家全部未提供证据的机构,56条无证据超说明书用药中有51条可在其他机构提供的证据中找到对应依据,剩余5条无依据超说明书用药均为超适应证使用,本研究组查阅并补充了证据,倍他米松用于促胎肺成熟(2014早产临床诊断与治疗指南)^[12]、康复新液用于阴道炎/宫颈炎冲洗治疗(发表于中文核心期刊论文)^[13-14]、维生素B₁用于妊娠剧吐(2015妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识)^[15]、戊酸雌二醇用于包皮环切术(发表于中文非核心期刊论文)^[16]、紫杉醇用于原发性腹膜癌(2021卵巢

恶性肿瘤诊断与治疗指南)^[17]。

3 讨论

3.1 我国妇产科超说明书用药现状

2014—2017年间我国有13例司法案例涉及超说明书用药,判决为不合理使用的原因主要是超说明书用药制度不完善、知情同意告知不清楚及无循证依据^[18],我国新医师法也强调了循证依据的重要性^[7]。妇产科相关科室涉及大量特殊人群,如妊娠期、哺乳期患者及肿瘤患者,医药企业在这—领域的研究工作不够完善,超说明书用药有其存在的合理性及必然性。说明书的修改过程极为复杂,需要基于大量研究结果及漫长的审批流程,往往滞后于指南等证据。另外,国外原研药物由于上市时间早、应用案例多,部分用法已写入原研药的说明书,但我国尚未批准的用法(如贝伐珠单抗等新型抗肿瘤药物往往先以肺癌、结

直肠癌患者为上市前研究对象),也可参考国外用法尝试使用。

近年中国药理学会曾开展过我国超说明书的现状调查,共调查了24家医疗机构的1652条超说明书用药,73.3%有文献证据支持^[19]。其中抗肿瘤药物在超说明书用药中占比最高,与本次调查基本一致。涉及妇产科相关科室的仅36条。广东省药学会超药品说明书用药目录^[9-11]中,2019年的208条中有30条涉及妇产科相关科室;2020年新增的41条中涉及2条。本研究涉及的医疗机构为在我国妇产科相关领域中较为专精的中国妇幼保健协会成员单位,为完善我国妇产科相关领域的超说明书用药目录提供了大量数据。

3.2 妇产科用药的安全性依据

基于伦理方面考虑,多数前瞻性临床试验不能用于妊娠人群,而动物实验对人类妊娠妇女的安全性证据有其局限性,如20世纪60年代治疗妊娠期呕吐的药物沙利度胺在大鼠模型研究中结论为安全无害,却造成了人类妊娠用药安全史上最著名的海豹肢畸形灾难,自此之后各类妊娠用药安全性的标准便应运而生。

当前我国应用最广的标准是由FDA于1979年推出的“ABCDX妊娠用药分类”,其虽然具有定义直观、明确等优点,但经数十年的应用已被发现多处不足^[20],尤其其中最不明确的C类(被定义为“动物繁殖实验结果显示对胎儿有不良反应,人类临床研究中无充分严格对照试验”或“没有妇女和动物研究的资料”)占比达65%~70%^[21],已无法满足需要,FDA遂于2015年正式实施了妊娠期和哺乳期用药标签规范(Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR)^[20]。PLLR依据现有的动物实验/临床试验数据,通过风险概述、临床考量和支持数据3方面个性化地描述了药品在妊娠期和哺乳期妇女及潜在生育人群中的风险,但截至2020年仍有超过1/3的药品标签不符合PLLR,另外只有不到20%的2015年后上市新药品标签提供了有关妊娠和哺乳期的人类数据^[21],妊娠用药登记是PLLR普及的重要方法^[22-23]。瑞典于1962年开展了最早可追溯的主要针对锂盐类药物在妊娠期应用安全性的妊娠用药登记研究^[24]。美国的妊娠用药登记研究最早始于1980年代(获得性免疫缺陷综

合征治疗药物),后续又顺利进行了有关氟西汀及阿昔洛韦等药物的妊娠登记研究。2002年FDA颁布了妊娠用药登记研究指南。截至2022年3月,正在进行或已完成的研究达144项^[25]。我国先行的药师团队已于近年开展了妊娠用药登记的实践探索^[27]。2021年末,该院参与撰写的《中国妊娠用药登记专家共识》^[27]也已正式发布,在妇产科安全用药方面正逐步赶上国际先进水平。

综上所述,目前我国妇产科超说明书用药种类繁多,超说明书用药依据尚有不足。随着国内“4+7带量采购”政策的推行,国产药品的使用势必有所增加,完善自身药品说明书、补全特殊人群的用药安全性、减少“尚不明确”甚至“查无此项”的情况应是医药企业随之而来的责任与义务。随着我国妊娠用药登记的实践及共识发布,相信我国妇产科患者的用药将愈发安全规范。

致谢 参与调查的专家及其单位分别为(以拼音字母为序):陈曦(北京和睦家医院)、冯欣(首都医科大学附属北京妇产医院)、黄翰辉(广州医科大学附属第三医院)、黄桦(昆明医科大学第一附属医院)、栗芳(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、梁明杰(内蒙古医科大学赤峰临床医学院)、刘颖(福建省妇幼保健院)、鲁培(广东省妇幼保健院)、路敏(北京大学第一医院)、马欣原(北京市房山区妇幼保健院)、马伊琦(新疆医科大学第六附属医院)、蒙莉迪(柳州市妇幼保健院)、苗彩云(宁波市妇女儿童医院)、谭蓉(贵州医科大学附属医院)、王春祥(北京市怀柔区妇幼保健院)、王先利(复旦大学附属妇产科医院)、王钰莹(北京大学国际医院)、吴巧爱(浙江大学医学院附属妇产科医院)、吴小燕(湖南省妇幼保健院)、武文慧(大连市妇幼保健院)、香秋梅(北京市丰台区妇幼保健院)、肖京洋(北京爱育华妇儿医院)、周思思(杭州市妇产科医院)

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局. 为什么要看药品说明书[EB/OL]. (2017-10-24) [2022-03-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kp-zhsh/kpzshyp/20171024095801907.html>.
- [2] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2022-03-28]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.

- [3] 胡瑞学, 莫美, 于丹丹, 等. 我国超说明书用药情况的现状分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4277-4284.
- [4] Herring C, Mc Manus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18, 000 prescriptions in Liver-pool Women's Hospital[J]. Int J Pharm Pract, 2010, 18(4): 226-229.
- [5] 王先利, 金经, 王萌萌, 等. 妇产科医院门诊超药品说明书用药情况调查与分析[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1466-1470.
- [6] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 101-103.
- [7] 全国人民代表大会. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2022-03-28]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.
- [8] 中国药理学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.
- [9] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2019年版)[EB/OL]. (2019-06-17) [2022-03-28]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download/78.html>.
- [10] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2020年版新增用法)[EB/OL]. (2020-07-10) [2022-03-28]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download/98.html>.
- [11] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2021年版新增用法)[J/OL]. (2021-06-24) [2022-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20210624.1137.004.html>.
- [12] 中华医学会儿科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 481-485.
- [13] 杨亚超, 苏刘艳, 刘一丹, 等. 康复新液抗念珠菌性阴道炎的药效研究[J]. 中国现代中药, 2019, 21(7): 903-908.
- [14] 王丽娜, 张莹, 刘荣霞, 等. 康复新液联合重组人干扰素 α -2b治疗宫颈炎疗效及对IL-6、TNF- α 和VEGF水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 186-189.
- [15] 中华医学会儿科学分会产科学组. 妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 801-804.
- [16] 阮月惠, 李稳. 口服戊酸雌二醇片在包皮术后的应用分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(9): 114-115.
- [17] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [18] 杜博冉, 冯欣, 史湘君, 等. 超说明书用药司法判例中的药学分析[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(21): 1876-1880.
- [19] 张镭, 谭玲, 王少华, 等. 国内24家医疗机构超说明书用药现状调查与分析[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 151-154.
- [20] 冯欣, 盖迪. 关注妊娠期和哺乳期用药安全[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(5): 321-322.
- [21] Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well informed medicine use[J]. J Med Toxicol, 2008, 4(4): 284-288.
- [22] FDA. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule [EB/OL]. (2021-03-05) [2022-03-28]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
- [23] Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. Evaluation of drug labels following the 2015 pregnancy and lactation labeling rule[J]. AMA Network Open, 2020, 3(8): e2015094.
- [24] Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, et al. Lithium and pregnancy. 1 report from the register of lithium babies[J]. Br Med J, 1973, 2: 135-136.
- [25] FDA. List of pregnancy exposure registries [EB/OL]. (2022-03-28) [2022-03-28]. <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/list-pregnancy-exposure-registries>.
- [26] 张骁, 叶淑雅, 郑彩虹. 基于药学服务的妊娠用药登记的建立和探索[J]. 中华医院管理杂志, 2021, 37(3): 241-244.
- [27] 中国药学会医院药专业委员会妇产科药理学组. 中国妊娠用药登记专家共识[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(20): 1621-1630.

收稿日期: 2022-03-28 本文编辑: 任洁