

## 药品注册外用法在妊娠期的应用

【作者】 池里群<sup>1</sup> 裴振峨<sup>2</sup>

1 北京市海淀区妇幼保健院药剂科 (北京 100080)

2 北京市药品不良反应监测中心药品监测科 (北京 100024)

【摘要】 妊娠期妇女是一个特殊的群体,应从循证医学角度严格掌握药品注册外用法的适应范围并保障患者的知情同意权,借鉴国外经验立法,确保妊娠期妇女用药的安全、有效。

【关键词】 药品注册外用法;妊娠期;合理用药

【中图分类号】 R747.1;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0051-04

## Off-label use of medicines during gestation period

【Writers】 Chi Li-qun Pei Zhen-e

【Abstract】 **Objective** To investigate the off-label use during the pregnant period as well as the related problems. **Methods** To arrange, analyze and sum up the literature of home and abroad for the past years. **Results** Off-label use during the pregnant period is prevalent. Some problems such as safety, effectivity, responsibility, ethics will be occurred. **Conclusions** Gestational women are the special group. Subject range off-label use should be controlled according to the Cochrane, and Informed Consent of the patients should be ensured. The experience should be studied and to legislate, in order to ensure the safety and effectiveness about medication in the pregnant period.

【Abstract】 off-label use; pregnant period; rational administration

药品说明书是载明药品名称、成分、性状、适应证或者功能主治、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、贮藏、生产日期、产品批号、有效期、批准文号、生产企业等基本信息的产品说明文书,并由一国专门机构予以批准,我国由国家食品药品监督管理局(SFDA)予以批准<sup>[1]</sup>。药品说明书包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息,用以指导安全、合理使用药品,负有法律责任。通常情况下,医师用药应遵循药品说明书规定的适应证和用法。但在临床实践中,依据患者特殊情况,医师会面对选择没有经过许可或药品说明书以外用药的情况。

美国医疗机构药师协会将药品注册外用法即“药品说明书之外的用法”定义为:药品使用的适应证、给药方法或剂量不在 FDA 批准的说明书之

内的用法<sup>[2]</sup>。其内容包括给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书中的用法不同。

### 1 我国药品注册外用法的应用现状

我国目前虽然对没有经过许可或药品说明书以外的用药尚无法定或公认的处理原则和对策,但是没有经过许可或药品说明书以外的用药在临床是比较普遍的一种做法,并且在当前药物治疗中发挥着重要的作用。有资料调查指出,药品说明书之外的用法在成人中使用发生率达 7.5% ~ 40%<sup>[3]</sup>。另外,针对中成药使用情况资料<sup>[4]</sup>显示某医院统计 2009 年全年用药使用情况,中成药“说明书之外的用法”使用情况占 5% ~ 10%,并且均为疗效比较确切,患者易接受的药物。

对于妊娠期妇女来讲,用药应该更加慎重。妊娠期妇女用药不当,不仅会影响胎儿发育,还可能

造成胎儿畸形,同时疾病本身也会对孕妇和胎儿造成不利影响。因此,妊娠期妇女用药选择至关重要。国外的一项研究<sup>[4]</sup>表明,孕期妇女药品说明书之外用法占到 22.6%,这些使用方法多是为了预防产科并发症的发生。

了解当前将药品注册外用法应用于妊娠期妇女的现状,分析、探讨部分药品的一些常见用法,以及部分国家对药品注册外用法的态度及相关法律法规,对我国医师的临床合理用药、政府部门的立法等工作将有很大借鉴作用。

## 2 药品注册外用法的常见药物

对于妊娠期妇女用药,我国尚缺乏统一规范,有资料统计,药品说明书和《中国药典临床用药须知》用法不一致的比例达到 26%<sup>[6]</sup>。妊娠期常见的药品注册外用法的典型药品有:沙丁胺醇、硝苯地平、甲硝唑、碘制剂。

### 2.1 沙丁胺醇

沙丁胺醇用于预防妊娠早产,先兆流产、胎儿宫内生长迟缓等。

张东英等<sup>[7]</sup>报道 128 例先兆早产和 70 例先兆流产患者,用 25% 硫酸镁 15mL 溶入 50% 葡萄糖注射液 20mL 静脉推注, bid, 或 10% 葡萄糖注射液 500mL 加 25% 硫酸镁 30mL 静脉滴注, qd, 并口服沙丁胺醇片 4.8mg, q6h, 连用 5d, 绝对卧床休息。结果显示:188 例(94.95%)患者有效,1~3d 后腹痛停止,阴道流血 4d 后停止,与对照组有显著性差异。赵桂珍等<sup>[8]</sup>报道 2 例患者在引产术中发生强直性子宫收缩,在给与阿托品、奴夫卡因及镇静药常规治疗后,症状无明显缓解。口服沙丁胺醇片 4.8mg 后 20~25min,宫缩明显缓解,顺利引产。另有报道,丹参与沙丁胺醇合用<sup>[9]</sup>、硝苯地平、维生素 E 和沙丁胺醇合用于早产<sup>[10]</sup>,亦取得良好疗效。

### 2.2 硝苯地平

硝苯地平作为保胎药使用有抑制子宫收缩的作用。有资料<sup>[11]</sup>显示,利托君配硝苯地平抑制宫缩显著优于硫酸镁组( $P < 0.01$ ),并且硝苯地平能够降低利托君造成的心率快、胎儿宫内缺氧、产后

出血的不良反应。利托君配伍硝苯地平有明显的治疗早产的效果,能够提高足月分娩率,明显降低早产发生率与新生儿死亡率,是防治早产的安全有效的药物。

### 2.3 甲硝唑

用于治疗阴道滴虫病及厌氧菌感染。韩克等<sup>[12]</sup>研究经阴道用甲硝唑在早孕绒毛和羊水中的药物浓度。结果表明:早孕期妇女经阴道用甲硝唑要比口服甲硝唑安全,经阴道用甲硝唑可使局部药物浓度高,较快控制阴道感染,还可避免药物多量进入妊娠组织,因而是孕期阴道感染较适宜的用药。Diav-Citrin 等<sup>[13]</sup>对 228 名妊娠期服用甲硝唑的妇女进行了随访,86.2% 的孕妇为早孕期用药,以同一妊娠期未用药者为对照,发现两组新生儿畸形发生率无显著性差异,作者认为使用推荐剂量的甲硝唑,不会增加发生畸形的风险。

### 2.4 碘制剂

用于治疗妊娠期念珠菌性阴道炎。刘庆霞<sup>[14]</sup>报道,应用聚维酮碘液治疗妊娠期念珠菌性阴道炎 63 例,取得较为满意的疗效,治愈率为 74.6%,有效率 96.8%,且无不良反应,未愈者可以再行治疗至痊愈,值得临床推广。刘晓华等<sup>[15]</sup>报道,选取妊娠期外阴阴道白色念珠菌病 133 例,分两组对照比较,碘氧消毒法联合咪康唑栓治疗妊娠期外阴阴道白色念珠菌病治愈率高,效果显著,且简便、经济,适宜于基层应用、推广。

## 3 引发的问题

### 3.1 医疗纠纷,医师执业风险加大,担当责任加重

我国《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品说明书和标签管理规定》指出药品说明书所提供的用药信息是经过临床试验证实的、经过相关机构批准许可的信息,具有法律效力。但是对说明书以外的用药问题,我国没有相关规定。这样,为避免责任及风险,也使得很多医师在选择用药时更加谨慎。因为一旦发生医疗纠纷,即使医方采取了合理的治疗措施,但如果治疗方案中有未经许可的或说明书之外的用法,医师也可能受到质疑,成为

医疗纠纷的导火索。而这种现象在医疗实践中,尤其妊娠期妇女的诊疗中更为突出。

如果发生纠纷,法学则认为<sup>[16]</sup>,药品说明书具有法律效力,超药品说明书用药不受法律保护,由此产生的法律责任应由医师、药师承担。同时,法学专家指出,至于教科书和一般药物手册的法律效力则远远低于药品说明书,前者均不具有法律效力,只能作为参考,药品说明成为唯一的法律依据。

### 3.2 药品生产企业、医师规避责任,限制医学的突破与发展

药品由企业生产,说明书阐述的内容由企业负责。目前,药品说明书正确性、准确性与否及由于药品生产企业未及时根据药品上市后的安全性、有效性情况修订说明书而引起的不良后果,都由该药品生产企业承担。基于这一点,也就意味着依据“药品说明书”而产生的治疗失当也应当由“该药品生产企业”承担法律责任。即便说明书存在“正确性、准确性”不当也因依据“药品说明书”而获免除责任,而医师不必负责。临床决策依据药品说明书便当然地获得了形式上的合法性。

相反,在某种特殊情况下,药品注册外用法可能是治疗妊娠期罹患某些疾病唯一的有效方法。即使有严格的循证医学的证据支持用药方案,医师用药时为避免责任依旧会严格按照说明书应用,不愿有所突破。而企业为避免不必要责任也会采取保守的阐述说明书,这样必然限制医学的发展。

### 3.3 特殊人群临床试验的局限性客观导致用药问题存有缺陷

由于药品上市前研究的病例数少、研究时间短。试验对象年龄严格控制和研究目的单一,使得上市药品的安全性信息不可能完全,尤其是特殊人群。为保护儿童、妊娠妇女等免受药物试验的伤害,这类人群参加临床试验一直受到严格限制,而且在实际操作中和伦理道德上面临的困难更大,而且难度和风险不是任何一家医药企业所能承受的。这样从客观上导致了药品说明书缺陷及阐述不完整。

### 3.4 部分药品不科学、不规范的商业运作导致不合理用药

部分药品注册外用法缺乏大量、科学的临床试验验证,因此,其安全性和有效性是不确定的,可能导致药物无效或出现不良反应。目前超说明书用药不合理的情况多,尤其是一些药品不科学、不规范的商业运作及中成药不辩证施治超功能主治使用现象突出。美国进行的一项对 1.5 亿张药品说明书之外的用法的处方调查,发现 73% 药品说明书之外的用法无科学依据<sup>[17]</sup>。

目前,对药品注册外用法研究主要在欧美等发达国家,我国相关的研究报道还很少。相反,却在生产企业宣传资料中时常出现无足够循证医学资料支持的药品注册外用法,这在发达国家是禁止的。有报道<sup>[18]</sup>称有 22.86% 的宣传资料与药品说明书的内容不符,主要表现为扩大适应证和用法用量不一致。

## 4 常见问题的对策

### 4.1 参照国外执行情况,明确说明书之外的用法的法律责任界定

在美国,美国食品药品监督管理局(FDA)意识到,某些说明书之外的用法是恰当的,可能代表当前的标准治疗方法。当患者获得的利益大于可能出现的危险或目前没有替代治疗方法时,医师告知患者治疗步骤、预后情况及可能出现的危险,必要时让患者或其监护人签署知情同意书,医师可以使用药品注册外用法。同时,FDA 明确表示“不强迫医师必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”,若药品注册外用法是根据合理的科学理论、专家意见或临床对照试验获得的,是为了患者的利益,没有欺骗行为,那么药品注册外用法是合理的。美国医院药师协会(ASHP)的立场为“医师采取的治疗决定应与患者需要一致”,这是 ASHP 的基本原则。不限制必须完全遵守官方批准的药品说明书用法。与说明书不一致的用法通常是经过广泛研究并被医学文献报道的治疗方法的代表,这种用法并不能认为是不合适的,医务人员应该给予理解。并且,

ASHP 支持医保为此付费。美国医学会(The American Medical Association)、医疗保健财务管理(The Health Care Financing Administration, HCFA)、美国蓝色十字和蓝盾协会(The Blue Cross and Blue Shield Association of America, BC/BS)、美国健康保险协会(The Health Insurance Association of America, HIAA)、美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)均表示支持 ASHP 的立场。

鉴于我国目前对药品注册外用尚无法定或公认的处理原则和对策,建议国家立法机构及卫生行政管理部门从客观实际出发,结合目前医疗实际情况,借鉴其他国家的经验,本着保障患者用药安全、患者治疗最大受益化的原则,制定相关原则与政策。

4.2 由于妊娠期群体的特殊性,需临床不断收集循证医学的证据以支持正确的医疗行为

“合理的超说明书用药”通常是经过广泛研究、已有大量文献报道,存有循证医药学证据。不合理的超说明书用药多是不安全应用药物,循证医药学证据不足。对于一种药品而言,药品不良反应、药品禁忌等信息需在大规模人群试验中才可能发现,药品在研发阶段不可能涵盖所有用药对象和范围。对于妊娠期妇女来讲其用药缺乏临床试验和验证结果,也可能很难确定最合适药物及用法。药品说明书之外用法需要更多的证据和知识来验证,需要积累更多的用药信息。也只有这些信息的不断完善才有利于医药企业更新、完善说明书。医师在使用药品的过程中才会更加安全、有效、合理。同时也有助于促进相关法律法规的制定与健全。

医学是不断发展的一门学科,需要不断地完善与进步,也只有通过不断的突破与创新,医学才能不断进步。赫尔辛基宣言:“若医师认为新的治疗方法能够治愈疾病、恢复健康或缓解痛苦,那么医师有权使用新的治疗方法。”从循证医学角度严格正确的使用药品说明书之外用法也是临床治疗的一种合理、有效手段。

## 【参考文献】

- [1]Gao S, Yang YM, Sun Y, et al. Current regulatory status and development trend of drug inserts in China[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2005, 14: 69.
- [2]American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J Hospital Pharm, 1992, 49: 2006-2008.
- [3]Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness[J]. Med J Aust, 2006, 185: 544-548.
- [4]张举良. 几种常用中成药的“说明书之外的用法”[J]. 中国医药导报, 2010, 7: 237.
- [5]Rayburn WF, Turnbull GL. Off-label drug prescribing on a state university obstetric service[J]. J Reprod Med, 1995, 40: 186-188.
- [6]黄小萍. 妊娠期妇女用药安全性探讨[J]. 中国药房, 2007, 18: 2799-2800.
- [7]张东英, 张惠, 陈辉. 硫酸镁和硫酸舒喘灵合用治疗先兆早产先兆流产 198 例临床分析[J]. 河北中西医结合杂志, 1995, 4: 47.
- [8]赵桂珍, 于建华. 舒喘灵缓解强直性子宫收缩 2 例报告[J]. 职业与健康, 1994, 15: 55.
- [9]张希玉, 王雪荣, 陈宗霞, 等. 丹参、硫酸舒喘灵治疗先兆早产 42 例临床观察[J]. 滨州医学院学报, 1998, 21: 298.
- [10]杨慧峰. 舒喘灵、心痛定、维生素 E 联合用药治疗早产的体会[J]. 安徽预防医学杂志, 1999, 5: 196.
- [11]刘娟. 安宝配伍心痛定治疗早产的临床研究[J]. 现代保健杂志, 2006, 3: 109.
- [12]韩克, 戴毅敏, 张健, 等. 阴道用甲硝唑对早孕期安全性的研究[J]. 中国医药学杂志, 2000, 20: 421.
- [13]Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188: 282-285.
- [14]刘庆霞. 聚维酮碘液治疗妊娠期念珠菌性阴道炎[J]. 中国城乡企业卫生, 2005, 3: 59.
- [15]刘晓华, 赵久荣, 董建雄, 等. 碘氧消毒法联合咪康唑治疗妊娠期外阴阴道白色念珠菌病 67 例[J]. 医药导报, 2004, 23: 664.
- [16]薛丽萍, 汪琪. 儿科超药品说明书用药的调查分析[J]. 中国药房, 2008, 19: 316.
- [17]Radhy DC, Finkelstein SN, Stafford RS. off-label prescribing among office-based physicians[J]. Arch Intern Med, 2006, 166: 1021-1026.
- [18]付海尔, 李瑜. 药品说明书之外的用法在临床的应用[J]. 中国医药指南, 2009, 7: 81.