

## 超说明书用药对高龄患者药品不良反应的影响

芦小燕<sup>1</sup>, 陈维<sup>2</sup>, 龚燕波<sup>1</sup>, 张灵灵<sup>1</sup>, 任燕萍<sup>1</sup>, 周菲<sup>1</sup>(1.宁波市第二医院药学部, 浙江 宁波 315010; 2.浙江高等医药专科学校药理学系, 浙江 宁波 315100)

**摘要:** 目的 探讨超说明书用药对高龄患者药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)的影响。方法 回顾性研究宁波市第二医院电子病历中为期6个月的≥80岁高龄患者的用药及ADR。结果 共有108例患者纳入研究, 给予医嘱1 084条(平均每例患者10.04条), 其中超说明书用药122条(占总医嘱数的11.25%), 有18例患者发生了19例次ADR(16.7%), 患者至少有1种超说明书用药的( $n=65$ )发生1次ADR( $n=17$ 例), 要比按说明书用药患者频繁( $n=43$ 对1例)。说明书内用药的962条医嘱中发生ADR的是7条(0.73%), 而超说明书的122条医嘱中为12条(9.8%)。结论 高龄患者中使用至少1种超说明书用药引起的ADR显著高于按说明书用药。

**关键词:** 超说明书用药; 高龄患者; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-1010-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.026

### Influence of Off-Label Uses to Adverse Drug Reactions in Aged Patients

LU Xiaoyan<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>2</sup>, GONG Yanbo<sup>1</sup>, ZHANG Lingling<sup>1</sup>, REN Yanping<sup>1</sup>, ZHOU Fei<sup>1</sup>(1.Pharmaceutical Department, Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, China; 2.Department of Pharmacy, Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To discuss the influence of off-label uses to ADR(adverse drug reactions) in aged patients. **METHODS** Retrospective examine the drugs and ADRs of aged patients who were greater than or equal to the age of 80 in electronic medical records in six months. **RESULTS** A total of 108 patients were included in the study and 1 084 drug prescriptions were given to them(median 10.04 prescriptions per patient). In 122 cases(11.25% of all prescriptions) drugs were used in an off-label manner. A total of 19 ADR were observed in 18 patients(16.7%). Patients receiving at least one off-label use during hospitalization( $n=65$ ) experienced an ADR significantly more frequently( $n=17$  patients) than patients receiving only licensed drugs( $n=43$  vs 1 patient). ADRs were associated with 7(0.73%) of the 962 licensed drug prescriptions and with 12(9.8%) of the 122 off-label use prescriptions. **CONCLUSION** This study demonstrates that the incidence of ADR caused by off-label use is more frequently than patients receiving only licensed drugs in aged patients.

**KEY WORDS:** off label uses; aged patients; ADR

超说明书用药是指药品的使用与说明书用法不同, 包括给药剂量、适应人群、适应证和给药途径<sup>[1-2]</sup>。国内医疗机构的超说明书用药现象非常普遍<sup>[3-5]</sup>, 超说明书用药与药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)之间的关系研究较多的人群主要集中在儿童<sup>[3-6]</sup>, 以≥80岁高龄患者<sup>[7]</sup>为研究对象的此类研究未见相关报道。高龄患者由于生理改变为慢性退行性变, 各组织器官功能衰退, 易影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄, ADR发生较多, 而超说明书用药更会增加ADR发生的风险<sup>[8]</sup>。本研究拟通过整理、分析、归纳,

就宁波市第二医院超说明书用药对高龄患者ADR的影响进行研究, 以促进高龄患者的安全用药。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

对宁波市第二医院2012年7月—2012年12月间年龄≥80岁的108例高龄患者进行回顾性研究。

#### 1.2 信息采集

查看高龄患者电子病历, 将患者的性别、年龄、使用药品种类、是否发生ADR、引起ADR的可疑药物、ADR名称、是否好转等数据均录入到Microsoft Excel 2003数据库中, 其中溶媒及临

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2011ZY18)

作者简介: 芦小燕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0574)83870894

E-mail: ringsun2002@163.com

时用药不做记录。所有患者的 ADR 来自病程记录或护理记录，并由药学专业人员进行评估。所有用药种类按第 17 版《新编药理学》的分类方法进行归类，如有药物不在《新编药理学》目录，参考第 1 版《中国医师药师临床用药指南》分类方法分类。

### 1.3 超说明书用药情况的判断

根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书，从适应症、年龄、给药剂量、给药频次、给药途径、使用方法 6 方面对电子病历中长期医嘱的每条医嘱逐项判断其是否与药品说明书相符，若一种药物根据不同适应症有不同的药物剂量，则以提到的最高剂量为准，若不相符则判断其存在超说明书用药，在药品用法用量方面忽略“或遵医嘱”，记录超说明书用药的类型，对同一条用药医嘱中存在的多个超说明书用药类型者均做记录。

### 1.4 ADR 观察

药物引发的 ADR 均由医师或护理人员观察并记录于病程记录或护理记录，由药师进行评估。

### 1.5 统计学处理

采用 Excel 软件对所收集的数据进行分析和统计。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般情况

在纳入研究的 108 例患者中，年龄最小的 80 岁，年龄最大的 90 岁，女性 31 例(28.7%)，男性 77 例(71.3%)。108 例患者中至少使用 1 种药品的有 106 例，2 例未使用药品。医嘱总共是 1 084 条，平均每例患者 10.04 条。

### 2.2 超说明书用药情况

65 例(60.2%)患者在本研究中至少存在使用 1 种超说明书用药。在 1 084 条医嘱中，122 条是超说明书用药，占比为 11.25%。在超说明书用药的患者中，31%是女性。

最常使用的 5 种药物分别是中成药(198)、消化系统药物(139)、抗感染药物(128)、心血管系统药物(124)、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(98)；最易被超说明书用药的 5 种药物分别是其他(解毒药、防治矽肺药、防治放射病药、药用附加剂、诊断用药、生物制品等)(36.4%)、呼吸系统药物(26.9%)、血液及造血系统的药物(20.8%)、变态反应和免疫功能

的药物(16.7%)、激素及其他有关药物(14.7%)。结果见表 1。

表 1 药物分组及按说明书用药、超说明书用药比例

Tab. 1 Drug groups and the proportion of licensed drug prescriptions and off-label uses

药物种类	占比/%		总医嘱数
	按说明书用药	超说明书用药	
中成药	87.5	12.5	198
消化系统药物	87.9	12.1	139
抗感染药物	96.0	4.0	128
心血管系统药物	98.4	1.6	124
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	88.7	11.3	98
呼吸系统药物	73.1	26.9	88
中枢神经系统药物	91.3	8.7	82
激素及其他有关药物	85.3	14.7	65
影响血液及造血系统的药物	79.2	20.8	48
泌尿和生殖系统药物	100	0	41
老年病用药	92.9	7.1	31
其他(解毒药、防治矽肺药、防治放射病药、药用附加剂、诊断用药、生物制品等)	63.6	36.4	16
变态反应和免疫功能的药物	83.3	16.7	14
抗肿瘤药物	100	0	8
外科用药和消毒防腐收敛药	100	0	4
汇总			1 084

### 2.3 ADR 和患者

ADR 观察时间为 3~15 d 不等，以临床观察为主，出院后未记录。18 例患者发生了 19 例次 ADR，发生率为 16.7%(男 10.9%，女 5.8%)，其中 4 例次停药后自行恢复，另 15 例次进行对症治疗后均好转。至少使用 1 种超说明书用药的患者( $n=65$ )发生 1 种 ADR( $n=17, 26.1%$ )与说明书内用药( $n=43$  vs 1, 2.3%)相比更为频繁。

### 2.4 ADR 和药物开具

纳入研究的患者中有 18 种药物的开具与 19 例次 ADR 发生相关，有 1 例患者 1 种药物引发了 2 例次 ADR。说明书内用药的 962 条医嘱中发生 ADR 的是 7 条(0.73%)，而超说明书的 122 条医嘱中为 12 条(9.8%)。超说明书用药分类中比例占前 3 位的依次是给药剂量、给药频次、给药途径；引发 ADR 比例最高的是超剂量用药。结果见表 2。

表 2 超说明书用药分类、各类型构成比及其引发 ADR 构成比

Tab. 2 Classification of off label uses, the proportion of them and the proportion of ADR that induced of them

超说明书用药类型	医嘱/%	ADR/%
给药剂量	36.8	47.4
给药频次	29.4	0
给药途径	20.6	21.1
使用方法	5.9	10.5
适应症	4.4	10.5
年龄	10.5	10.5

### 3 讨论

#### 3.1 高龄患者用药情况

由于高龄患者大多患有多种疾病,因此使用药物种类较多,平均每例患者有 10.04 条医嘱。由表 1 可知本院高龄患者最常使用的 5 种药物中首位是中成药,中成药作为中医方剂中的精华,具有组方严谨、疗效确切、不良反应小等特点,在临床上广泛应用,但随着中成药剂型及品种的逐渐丰富,其用药合理性值得商榷<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 高龄患者超说明书用药情况

由表 2 可知本院高龄患者 3 种超说明书用药类型依次是给药剂量、给药频次、给药途径。

高龄患者由于器官功能的减退,可影响药物的代谢动力学,如应用经肝脏灭活的药物或经肾排泄的药物,则可产生血药浓度过高或作用持续时间过长,以致出现不良反应,故对>60 岁老年人用药,一般均应按成人剂量酌减 1/4<sup>[10]</sup>。本研究中高龄患者超剂量用药引发的 ADR 最多,需采取措施规范。但并不是所有大剂量用药都是不合理的,对于一些必须通过大剂量药物控制的疾病,例如肾性高血压,应充分权衡利弊,谨慎用药。

给药频次超说明书的现象主要发生在中成药,如应 1 日 3 次给药,医嘱却 1 日 2 次甚至 1 次给药。每个药物都有其半衰期,决定了每日的给药频次,这对于维持稳定的有效血药浓度甚为重要,如不按规定的间隔时间用药,可使血药浓度发生很大的波动,过高时可发生不良反应,过低时则无效。临床医师忽略药物的药动学而随意给药,宜采取措施加以控制。

给药途径超说明书用药现象较为突出的是氨溴索注射液的雾化吸入、注射用抗菌药物的雾化吸入。在万方数据库中以“氨溴索”和“雾化吸入”为检索词检索近一年来的文献共检索到 119

篇文献,表明临床上对氨溴索雾化吸入的研究较多,但楼洪刚等<sup>[11]</sup>对氨溴索雾化吸入治疗肺炎的循证学评价得出结论是:有效性和安全性尚不能肯定。这提示注射用氨溴索雾化吸入的安全性及有效性评价有必要设计良好的随机双盲对照研究进行论证。抗菌药物的雾化吸入主要是氨基糖苷类注射剂的雾化吸入,临床上也有抗菌药物雾化吸入治疗肺慢性囊性纤维化和支气管扩张症有较好效果的报道<sup>[12-14]</sup>,但《浙江省抗菌药物临床合理应用指导方案(试行)》明确指出“不允许擅自将全身用制剂在局部使用,包括抗菌药物的呼吸道吸入给药。”从药剂学 and 安全性角度出发,注射用抗菌药物用于雾化吸入,其微粒大小、黏稠度、表面张力、渗透压、pH 值等是否会对肺部有影响尚值得商榷,且静脉制剂中含有的防腐剂诸如酚、亚硫酸盐等可导致支气管哮喘,出于安全性考虑,此种用法不予提倡。

#### 3.3 ADR 情况

本研究表明该院住院高龄患者 ADR 发生率为 16.7%,低于文献报道的 25%<sup>[15]</sup>。

患者至少有 1 种超说明书用药的 ADR 发生率为 26.1%,要比按说明书用药患者(2.3%)频繁;说明书内用药的 962 条医嘱中发生 ADR 的是 7 条(0.73%),而超说明书的 122 条医嘱中为 12 条(9.8%)。无论是患者数还是医嘱数,超说明书用药引发的 ADR 都显著高于按说明书用药。因此规范该院的超说明书用药行为是增加高龄患者用药安全性的重要手段。

超说明书用药现象分为不合理用药和经广泛研究或有文献报道,有循证医学证据支持的治疗 2 种情况。前一种是医师不负责任的表现,而后一种则是医师为了患者病情需要而不得不采取的措施。针对前一种情况,可通过使用合理用药软件在医师开医嘱时给予提示或禁止使用,在院内网、医院《药讯》进行宣传教育规范使用药物。针对后一种情况,为了既不影响临床用药,促进医药学科发展,又尽可能减少法律风险,宜制定出具有医疗机构自身特点的规范超说明书用药的措施并有效执行。

### REFERENCES

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. Am J Hosp Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] Guangdong Pharmaceutical Association. Consensus on the use of medications for unlabeled uses [J]. Pharm Today(今日药学),

- 2010, 20(4): 1-3.
- [3] ZHANG W. Survey and analysis of outpatient drug use that goes beyond the scope of package inserts [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2010, 10(2): 186-187.
- [4] KONG X D, LI D, ZHAI S D. Investigation and analysis of off-label uses in our hospital outpatient [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2010, 30(4): 330-332.
- [5] ZHANG L L, LI Y P, HUANG L, et al. Survey on off-label drug use in pediatric outpatients of west China second university hospital in 2010 [J]. Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志), 2012, 12(3): 267-273.
- [6] ZHAO X L, HAO L N, WU X X. Analysis of 305 cases of children's ADR reports in our hospital [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(12): 1150-1153.
- [7] CHEN H Z. Practice of Internal Medicine(实用内科学) [M]. Vol 13. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 205.
- [8] ZHAO C J, JIA D G, LEI Z B. The present situation, harmfulness and countermeasures of off label use [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 2012, 25(8): 984-986.
- [9] YANG J, YANG X L, LI H. Analysis of clinical application about 1112 prescriptions of Chinese patent medicine [J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2011, 20(1): 28-29.
- [10] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. New Pharmacology(新编药理学) [M]. Vol 17. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 15.
- [11] LOU H G, LIU F, ZHAI S D. Aerosol inhalation of ambroxol for pneumonia: a systematic review [J]. China J Evid Base Med(中国循证医学杂志), 2006, 6(6): 421-429.
- [12] LIU Y L, XU H, LUO Y S. The research of combination therapy of atomization inhalation of tobramycin and intravenous antibiotics to the multi-resistant bacteria pneumonia [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2011, 5(10): 85-86.
- [13] SHI Y. The application of atomization inhalation of the antibiotic in bronchiectasis [J]. Chin J Respir Crit Care Med(中国呼吸与危重监护杂志), 2007, 6(3): 163-165.
- [14] XU Y Y, CAI X J, YE X L, et al. Targeted study of rifampicin polylactic acid/glycolic acid copolymer nanoparticles aerosol inhalation in lung [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 755-758.
- [15] LIU X P. Introduction of the drug use in old people [J]. Yiayao Qianyan(医药前沿), 2013(15): 313.

收稿日期: 2013-09-04

## 欢迎订阅 2015 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系中国药理学会、华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的医药专业期刊, 国内外公开发刊, 是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》中文核心期刊, 被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《WHO 西太平洋地区医学索引》和波兰《哥白尼索引》(IC)收录, 还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库等国内多家大型数据库收录。设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药学进展”“药物制剂与药品质量控制”“用药指南”“新药介绍”“临床药师交流园地”“药物不良反应”“药事管理”“作者·编者·读者”等栏目, 每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营。

《医药导报》1982 年创刊, 始终坚持刊物的科学性、实用性、信息性, 以普及、运用、服务为宗旨, 着重报道国内外医药研究新成果、新技术、新方法, 关注药物临床疗效和不良反应, 指导临床合理用药, 重视药品质量控制, 宣传医药政策法规, 在医药科研、生产、经营、使用间发挥纽带和桥梁作用。该刊已于 2006 年 7 月开通网站(<http://www.yydbzz.com> 或 [www.yydb.cn](http://www.yydb.cn)), 作者、读者可通过网站首页作者投稿系统和作者查稿系统实现在线投稿、查稿, 通过过刊浏览栏目免费阅读和下载《医药导报》过刊文章, 通过新闻公告栏目了解国内外最新医药动态和编辑部有关信息, 通过编读往来栏目与编者互动交流。

《医药导报》杂志月刊, 每月 1 日出版, 2015 年每期 25.00 元, 全年 300.00 元(含邮资), 欢迎广大读者积极到当地邮局订阅, 如错过邮局订阅时间, 可随时向该刊编辑部邮订。地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮政编码: 430030, E-mail: [yydbzz@163.com](mailto:yydbzz@163.com)。电话及传真: (027)83643083, 83666619, 83663559。国内总发行: 湖北省邮政报刊发局。邮发代号 38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号: CN42-1293/R, 国际标准出版物号: ISSN1004-0781。广告许可证: 武工商 0620 号。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。