

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.053

◇医院药学◇

某医院老年住院病人康艾注射液超说明书用药情况分析

魏博南,张四喜,张杰,张永凯

作者单位:吉林大学第一医院药学部,吉林 长春 130021

通信作者:张永凯,男,副主任药师,研究方向为临床合理用药,E-mail:13596190541@163.com

摘要:目的 分析康艾注射液超说明书使用情况,为促进临床合理用药提供参考。方法 利用医院 HIS 信息系统,调取某院 2015 年 1 月至 2017 年 7 月所有长期医嘱中使用康艾注射液的老年(≥ 60 岁)病人,共 1 148 例,采用随机数字表法抽取 574 例,其中男性 366 例,女性 208 例,医嘱共 779 条。根据临床诊断对照药品说明书及相关文献对适应证、给药剂量、给药方法、给药途径、溶媒选择、配伍等方面进行评价。结果 调查住院病例 574 份,其中 214 例(37.28%)282 条医嘱(36.20%)存在超说明书用药情况。其中超适应证用药 135 例(23.52%)169 条医嘱(21.78%),给药剂量不足 17 例(2.96%)33 条医嘱(4.24%),超疗程 4 例(0.70%)4 条医嘱(0.51%),混合配伍 27 例(4.70%)36 条医嘱(4.62%),超溶媒类型及用量 31 例(5.40%)38 条医嘱(4.88%)。结论 老年病人使用康艾注射液超说明书用药现象明显,主要表现在疗程随意性大、超适应证用药,给药剂量不足,溶媒选择不适宜等。应加强干预措施,尤其是在老年病人这一特殊群体的临床治疗中更应确保其规范合理使用。

关键词:药理学,临床; 药物毒性; 服药过量; 老年人; 康艾注射液; 超说明书用药; 用药分析

Analysis on off-label application of Kang'ai Injection in elderly patients in the hospital

WEI Bonan,ZHANG Sixi,ZHANG Jie,ZHANG Yongkai

Author Affiliation: Department of Pharmacology, The First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: **Objective** To probe into prescription with off-label drug application of Kang'ai Injection in elderly patients, so as to provide references for rational drug use. **Methods** A total of 1148 cases of elderly patients who used Kang'ai Injection follow prescription in our hospital from Jan. 2015 to Jul. 2017 were enrolled by HIS system. 574 cases were selected by random number table, with 366 male and 208 female, 779 cases of prescriptions. Based on the diagnosis, instruction and relevant reference, the indication, dosage, administration, the solvent and compatibility were evaluated. **Results** There were 282 prescriptions and 214 elderly patients of off-label drug application in the 574 cases. The main categories of off-label drug use were indication (135, 23.52%), dosage (17, 2.96%), course of treatment (4, 0.70%), solvent types (31, 5.40%) and solvent volume (38, 4.88%). **Conclusion** Off-label drug application of Kang'ai Injection occurs commonly. It is necessary and urgent for us to establish and improve safe drug application in elderly patients.

Key words: Pharmacology, clinical; Drug toxicity; Overdose; Aged; Kang'ai injection; Off-label drug application; Rational drug use

超说明书用药又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”,是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。内容包括:超适应证、超用法用量、超疗程、超适应人群等。康艾注射液主要成分为人参、黄芪、苦参素,说明书中规定用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤;各种原因引起的白细胞低下及减少症、慢性乙型病毒性肝炎的治疗。目前,康艾注射液已广泛应用于临床肿瘤治疗^[2]。据统计,2014 年年末我国 60 周岁及以上人口数为 21 242

万人,占总人口数的比例为 15.5%;65 周岁及以上人口数为 13 755 万人,占总人口数比例为 10.1%,首次突破 10%^[3]。大于 60 岁老年人因药物治疗而发生药品不良反应的危险性是成人的 2.5 倍^[4]。因此老年人应用康艾注射液的超说明书问题更应被关注。

1 资料与方法

1.1 基本资料 采用回顾性调查方法,利用医院 HIS 信息系统,调取 2015 年 1 月至 2017 年 7 月某院所有长期医嘱中使用康艾注射液的老年(≥ 60 岁)住院病人 1 148 例,从中采用随机数字表法抽取 574

份病历,包含男 366 例,女 208 例,纳入医嘱 779 条,按照制定的《康艾注射液临床使用调查表》逐项填写。包含病人基本情况,如姓名、性别、年龄、诊断、科室;用药情况,如用法用量、使用溶媒、用药疗程、是否化疗,有无白细胞降低或减少。病人在住院期间均签署了治疗知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 评价方法 根据《中药注射剂临床使用基本原则》^[5]、最新药品说明书及相关文献,对适应证、给药剂量、用药方法、给药途径、溶媒选择、配伍情况进行评价。

2 结果

2.1 基本情况 在抽取的 574 份病历中 60~70 岁 366 例,70~80 岁 169 例,80~90 岁 35 例,>90 岁 4 例。各年龄段男女病例数、医嘱数及构成比具体情况,见表 1。

2.2 康艾注射液超说明书用药类型统计 对照康艾注射液的最新药品说明书,对每个病例,每条医嘱进行分析,发现老年住院病人使用康艾注射液共有 214 例(37.28%)282 条医嘱(36.20%)存在超说明书用药,表现为超适应证、超剂量、超疗程、溶媒选择和存在混合配伍。其中最主要表现为超适应证用药。给药途径和用药频次无超说明书现象,见表 2。

表 2 老年住院病人使用康艾注射液 574 例中超说明书用药 214 例分析

类别	病例		医嘱	
	病例数/例	构占比/%	医嘱数/条	构占比/%
超适应证	135	63.08	169	59.93
给药剂量	17	7.94	33	11.70
超疗程	4	1.87	4	1.42
混合配伍	27	12.62	41	14.54
溶媒选择	31	14.49	35	12.41
给药途径	0	0	0	0
用药频次	0	0	0	0
合计	214	100.00	282	100.00

表 1 老年住院病人使用康艾注射液 574 例各年龄段男女病例数、医嘱数及构成比分析

年龄	性别	病例数			医嘱数		
		总病例数/例	超说明书用药/例	构占比/%	总医嘱数/条	超说明书用药医嘱/条	构占比/%
60~70 岁	男	234	70	32.71	331	104	36.88
	女	132	52	24.30	183	71	25.18
70~80 岁	男	112	43	20.09	144	55	19.50
	女	57	27	12.62	68	29	10.28
80~90 岁	男	17	11	5.14	22	11	3.90
	女	18	8	3.74	26	9	3.19
>90 岁	男	3	1	0.47	4	1	0.35
	女	1	2	0.93	1	2	0.71
合计		574	214	100.00	779	282	100.00

2.3 康艾注射液用药剂量统计 康艾注射液说明书中规定用药剂量为每天 1~2 次,每天 40~60 mL,但调查发现康艾注射液实际的使用剂量为每天 20~60 mL,见表 3。

2.4 康艾注射液稀释溶媒选择及溶媒用量情况

康艾注射液说明书中规定用 5% 葡萄糖或 0.9% 生理盐水 250~500 mL 稀释。统计发现在所有使用康艾注射液的医嘱中 95.51% 的医嘱关于溶媒选择方面都符合说明书规定,不符合说明书规定的医嘱中用 10% 葡萄糖注射液 250 mL 作为溶媒的情况较多见,共 26 例(4.53%)29 条医嘱(3.72%),其他具体结果,见表 4。

2.5 应用康艾注射液的疾病分布 不同疾病应用康艾注射液具体情况分布及比例,见表 5~7。

表 3 老年住院病人使用康艾注射液 574 例用药剂量分析

使用剂量	病例		医嘱	
	病例数/例	构占比/%	医嘱数/条	构占比/%
20 mL	15	2.61	31	3.98
30 mL	2	0.35	2	0.26
40 mL	145	25.26	203	26.06
50 mL	65	11.32	80	10.27
60 mL	347	60.45	463	59.44
合计	574	100.00	779	100.00

3 讨论

3.1 不同年龄段超说明书用药情况 由表 1 可见,60~70 岁病人超说明书用药病例数、医嘱数所占比例分别为 57.01%、62.06%,明显高于其他年龄段病人。应该与 60~70 岁病人人数所占比例(63.76%)较高有关。本身老年人的组织、器官随着年龄的不断增长而逐渐退化,相应生理、生化功能也随之减退,且老年病人往往患有多种疾病,用药时间过长、盲目联合用药是导致临床医师超说明书用药的主要原因。美国食品与药品监督管理局报

表4 老年住院病人574例康艾注射液稀释溶媒选择及溶媒用量情况

项目	溶媒及用量	病例数	占比/%	合计占比/%	医嘱条数	占比/%	合计占比/%
符合说明书中溶媒类型及溶媒用量	0.9%氯化钠注射液 250 mL	129	22.47	94.6	179	22.98	95.51
	0.9%氯化钠注射液 500 mL	1	0.17		1	0.13	
	5%葡萄糖注射液 250 mL	413	71.95		564	72.40	
不符合说明书中溶媒类型或溶媒用量	0.9%氯化钠注射液 100 mL	2	0.35	5.4	2	0.26	4.49
	0.9%氯化钠注射液 200 mL	1	0.17		2	0.26	
	5%葡萄糖注射液 100 mL	1	0.17		1	0.13	
	5%葡萄糖注射液 200 mL	1	0.17		1	0.13	
	10%葡萄糖注射液 250 mL	26	4.53		29	3.72	
合计		574	100	100	779	100	100

表5 老年住院病人574例康艾注射液符合说明书内适应证情况统计表

疾病种类	病例		医嘱	
	病例数/例	构占比/%	医嘱数/条	构占比/%
肝癌	268	46.69	363	46.60
肺癌	62	10.80	86	11.04
直肠癌	36	6.27	43	5.52
恶性淋巴瘤	4	0.70	7	0.90
妇科恶性肿瘤	14	2.44	34	4.36
白细胞降低或减少	40	6.97	60	7.70
慢性乙型肝炎	15	2.61	17	2.18
合计	439	76.48	610	78.30

表6 老年住院病人574例康艾注射液超说明书适应证情况统计表

疾病种类	病例		医嘱	
	病例数/例	构占比/%	医嘱数/条	构占比/%
结肠癌	21	3.66	30	3.85
胰腺癌	20	3.48	23	2.95
胃癌	14	2.44	15	1.93
食管癌	4	0.70	8	1.03
合计	59	10.28	76	9.76

表7 老年住院病人574例康艾注射液无指征用药情况统计表

疾病种类	病例		医嘱	
	病例数/例	构占比/%	医嘱数/条	构占比/%
胆管癌	27	4.70	38	4.88
前列腺癌	6	1.05	7	0.90
胆囊癌	3	0.52	3	0.39
其他癌症	11	1.92	13	1.67
其他无白细胞降低或减少情况	29	5.05	32	4.11
合计	76	13.24	93	11.95

告的38例使用硫酸奎尼丁引起严重药品不良事件中,只有1例为适应证用药、其余37例均为超药品说明书用药,致死2例则是超说明书用药引发病人用药风险增加的典型案例^[6]。吉林省食品药品安

全监测中心对1906例康艾注射液不良反应/事件报告进行回顾性研究分析发现^[7],男性发生例数多于女性;年龄以65岁及以上的老年人为主,占总报告数的51.73%。并建议用药时应严格遵照康艾注射液说明书使用,对有过敏史、过敏体质或肾功能不全的病人,须谨慎用药。说明老年病人使用康艾注射液超说明书用药引发不良反应的风险很大。因此建议临床医生在为老年病人开具处方或医嘱时,应慎重考虑老年人的上述特征,彻底查清病人既往病史及药历,做好老年病人的用药评估,尽可能避免超说明书用药。

3.2 超说明书用药疗程 康艾注射液说明书规定30d为1个疗程。本次调查的病例疗程在1~42d之间,有的间断使用,有的连续使用,有的与化疗同步使用,随意性较大。调查的574例中有570例均未达到30d,可能与病人每次住院时间以及化疗的天数有关。中药的疗效好坏与使用疗程关系密切,疗程不足很难达到预期的药效。另有4份病历疗程超过30d,大部分中药注射剂作用机制和毒理作用并不明确,如连续用药时间过长,就有可能在体内产生蓄积或药物依赖性^[8]。为确保其用药安全,建议每个疗程间要有一定的间隔时间。

3.3 超说明书用药给药剂量 康艾注射液说明书中规定用量为每天1~2次,每天40~60mL,由表3可见实际给药剂量为每日20~60mL,没有超过说明书上限,但存在剂量不足。每日给药剂量为20mL有31例(3.98%),给药剂量为30mL有2例(0.26%),当给药剂量不足时往往达不到有效的血药浓度范围,导致病重药轻,药物的治疗效果必然会受到影

3.4 超说明书用药溶媒选择及用量 康艾注射液说明书中规定用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500mL稀释,由表4可见共有543例744条医嘱符合说明书中规定的给药溶媒及用量,

另有31例(5.40%)35条(4.49%)医嘱所用溶媒及用量为超说明书用药。有文献报道康艾注射液分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液、果糖注射液在5 h内配伍是稳定的,但不溶性微粒配伍后均显著增加^[9],康艾注射液由黄芪、人参、苦参素提取精制而成,含有黄酮类、多糖类、皂苷类和生物碱等多种成分,因此不同的溶媒种类会有不同的物理特性,如pH值、金属离子种类含量不同,可能会存在肉眼观察不到的微粒,增加安全隐患。

由表4可见,康艾注射液在实际临床应用中存在溶媒量过少,出现了选择100 mL或200 mL溶媒的现象,低于说明书规定的250~500 mL溶媒用量。药物单次剂量使用的溶媒量偏少会导致药液浓度偏高,有效成分及杂质的含量也会随之增加,多数中药注射剂的不溶性微粒与浓度成正比,浓度加大必然导致微粒超标,还可能导致用药部位出现不适或某些不良反应,也可能由于血管内形成高渗透压,刺激局部血管而产生疼痛,反复用药后出现脉管炎^[10]。

说明书中规定的溶媒及用量可基本满足临床需求,为减少用药风险,建议临床医生避免超说明书用药。

3.5 适应证 康艾注射液的适应证是用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤及各种原因引起的白细胞低下及减少症、慢性乙型病毒性肝炎的治疗。由表6可见康艾注射液也有用于治疗结肠癌、胃癌、食管癌、胰腺癌的现象。查阅文献发现,蔡德珺等^[11]认为使用康艾注射液联合化疗治疗晚期结肠癌可以取得非常显著的治疗效果。张丽娜等^[12]和张丹等^[13]分别通过Meta分析、系统评价后得出,在治疗结直肠癌效果及减少不良反应方面,康艾注射液联合化疗方案优于单纯化疗方案。张丹^[14]、狄剑士等^[15]分别通过Meta分析、系统评价后认为康艾注射液联合化疗可以提高晚期胃癌病人治疗的临床疗效,降低不良反应,值得临床推广使用。吕行^[16]和王伟华等^[17]分别通过对照试验得出结论康艾注射液联合放射治疗中晚期食管癌,可降低放疗的毒副作用,提高病人的免疫力和生活质量。张宏博^[18]、栾尚峰^[19]和张鹤等^[20]分别通过对照试验得出康艾注射液能对化疗起协同作用,有利于改善胰腺癌病人预后,提高生活质量,具有较好的临床价值。除此之外,另有多篇文献大量报道了康艾注射液联合化疗或放疗有助于提高患有结肠癌、胃癌、食管癌、胰腺癌病人的治愈率和降低不良反应。基于以上现有的循证医学证据,可

以暂时认为康艾注射液用于治疗结肠癌、胃癌、食管癌、胰腺癌尚属合理并值得推广。

由表7可见康艾注射液还用于治疗胆囊癌、胆管癌、前列腺癌及其他未伴有白细胞降低或减少的疾病。通过检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方知识服务平台、中国生物医学文献数据库(CBM)等各大数据库均无康艾注射液用于胆囊癌、胆管癌有效率的相关报道或专家共识。仅有一篇关于用于治疗前列腺癌的的报道^[21]。对于此类无循证医学证据或证据不足的超适应证给药,在有大量的循证医学证据前,尤其是在为老年这一特殊人群用药时医院更应加强管理,杜绝该现象的发生。

3.6 结论 本研究结果表明,某院老年病人使用康艾注射液存在不规范问题,主要表现在疗程随意性大、超适应证用药,单次剂量不足,溶媒选择不适宜等。此外,在临床使用过程中应规范用法用量、溶媒,并尽量单药使用。超说明书用药是医疗实践中一个普遍的现象。林雪颖^[22]对使用康艾注射液的住院医嘱689例次进行分析,得出275例次(39.91%)存在超说明书用药情况,和本次研究结果基本相符。而本次研究结果略高于国外20%的处方存在超说明书用药情况的结果^[23],应该与我国目前并没有对超说明书用药做出明确规定有关。因此与严格按照说明书用药相比,超说明书用药的风险必然更大,在缺乏足够循证医学证据的情况下,尤其是在为老年病人这一特殊群体临床治疗时更应权衡利弊使用,不可出现不合理的、主观的、随意的超说明书用药现象,损害病人利益和健康^[24]。

参考文献

- [1] 中国药理学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.
- [2] 王学谦,龚宏霞,林洪生,等.康艾注射液在肿瘤姑息治疗中的临床研究现状[J].世界中医药,2015,10(8):1264-1269.
- [3] 国家统计局.中华人民共和国2014年国民经济和社会发展统计公报[J].中国统计,2015(3):6-14.
- [4] 宋吉华.老年人服用西药的用药原则[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2013(18):224-224. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2013.18.168.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[Z].2008-12-24.
- [6] FAIRMAN KA, CURTISS FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010[J]. J Manag Care Pharm, 2010, 16(8): 629-639.
- [7] 王力剑,金锋,樊若曦,等.康艾注射液不良反应/事件报告分