

◇医院药学◇

医院癌痛病人超说明书用药分析

戎佩佩

(武汉大学人民医院药学部,湖北 武汉 430060)

摘要:目的 分析医院癌痛病人超说明书用药的合理性,为临床合理用药提供依据,并进一步规范医院超说明书用药行为。**方法** 随机抽取 2016 年上半年 300 份癌痛病人的住院病历,通过查阅药品说明书、临床诊疗指南、文献等对其中超说明书用药的合理性进行分析评价。**结果** 医院癌痛病人超说明书用药共计 59 例,用药类型包括超适应证用药、超适应人群用药、超给药途径用药、超给药间隔用药等,部分有国内外指南推荐,有高证据级别文献支持或理论依据支持。**结论** 医院癌痛病人超说明书用药现象较为普遍,且基本合理,医院应进一步规范超说明书用药行为,以提高临床合理用药水平。

关键词:癌痛;超说明书用药

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.045

Analysis of off-label drug use in cancer pain in a hospital

RONG Peipei

(Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Objective To analyze the rationality of off-label drug use in cancer pain patient to provide scientific basis for clinical rational drug use and further regulate the off-label drug use in our hospital. **Methods** A random sample of 300 hospital records of cancer pain selected from our hospital were analyzed and evaluated by searching drug instruction, cancer pain guidelines and literatures. **Results** The off-label drug use in cancer pain in our hospital includes off-label indication, off-label administration, off-label population and so on. Most of them were recommended by domestic and overseas guidelines, or based on high-level evidence or pharmacologic theory. **Conclusion** The off-label drug use in cancer pain in our hospital is common and basically rational. Our hospital need to further standardize the management of off-label use in order to improve the level of rational use of drugs.

Key words: Cancer pain; Off-label drug use

癌症病人 30% ~ 50% 伴有不同程度的疼痛。约 15% 的早期癌症病人伴有疼痛,60% ~ 90% 的晚期病人合并疼痛。其中 50% 以上病人的疼痛程度为中至重度,30% 为剧烈至难以忍受的疼痛^[1]。在抗癌治疗中,还有部分病人可因治疗引起疼痛。癌痛作为影响癌症病人生活质量的首要问题目前已受到广泛重视。世界卫生组织于 20 世纪 80 年代开始推广“癌症三阶梯止痛指导原则”,旨在全球普及止痛观念和规范化止痛方案,我国卫生部也于 2011 年推动了“癌痛规范化治疗示范病房”评审工作,提高了国内癌痛治疗水平。笔者在临床实践过程中,观察到癌痛治疗中存在超说明书用药现象,为了分析其科学性及合理性,笔者进行了调查分析,结果如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 采用回顾性调查方法,利用医院病案质控管理系统随机抽查医院 2016 年上半年肿瘤内科共 4 个病区癌痛病人病历资料共 300 份。涉

及的病种主要有:乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、肺癌、胶质瘤、头颈部肿瘤、鼻咽癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌等。涉及的药品主要有:盐酸吗啡注射液、硫酸吗啡片、盐酸吗啡缓释片、硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴、磷酸可待因片、氨酚羟考酮片、氟比洛芬酯注射液、双氯芬酸钠缓释片、塞来昔布胶囊、布洛芬缓释胶囊、盐酸阿米替林片、普瑞巴林胶囊、加巴喷丁胶囊、卡马西平片等。

1.2 方法 以国家食品药品监督管理总局批准的药品说明书为依据,统计分析所抽取的病历,与相关药品的说明书进行对照,整理出超说明书使用的药品,查询国内外相关指南,包括:NCCN 成人癌痛临床实践指南(2016)、EAPC 阿片类药物治疗癌痛指南(2012)、卫生部癌症疼痛诊疗规范(2011)、WHO 儿童慢性疼痛指南(2012)等。并根据实际情况,结合文献报道和药代动力学理论对用药合理性进行评价。

表1 超说明书药品、超说明书用药类型、说明书用法及临床实际用法

药品名称	超说明书用药类型	说明书用法	临床实际用法
盐酸吗啡注射液	超说明书给药途径	皮下注射;静脉注射;硬膜外给药;蛛网膜下腔给药	肌肉注射
盐酸羟考酮缓释片	超说明书给药途径	口服给药	直肠给药
	超说明书给药间隔	12 h 一次	8 h 一次
	超说明书用药人群	18 岁及以上	18 岁以下
硫酸吗啡缓释片	超说明书给药途径	口服给药	直肠给药
	超说明书给药间隔	12 h 一次	8 h 一次
盐酸阿米替林片	超说明书适应证	抑郁症	癌痛(神经病理性疼痛)
普瑞巴林胶囊	超说明书适应证	带状疱疹后神经痛	癌痛(神经病理性疼痛)
加巴喷丁胶囊	超说明书适应证	疱疹感染后神经痛;癫痫	癌痛(神经病理性疼痛)
卡马西平片	超说明书适应证	癫痫;三叉神经痛	癌痛(神经病理性疼痛)
塞来昔布胶囊	超说明书适应证	骨关节炎;急性疼痛	癌痛

2 结果

2.1 超说明书用药的药品情况 根据所抽取的病历,罗列出用于癌痛的药品,并对照说明书,将超说明书用法进行分类,药品名称、超说明书用药类型、说明书用法及现用法见表1。

2.2 超说明书用药合理性分析

2.2.1 超说明书给药途径 (1)盐酸吗啡注射液肌注给药:抽取的300例癌痛病人中有31例(10.3%)将盐酸吗啡注射液肌肉注射给药。NCCN成人癌痛临床实践指南和EAPC阿片类药物治疗癌痛指南等权威指南,以及国内外吗啡注射液的说明书中均未提及吗啡肌内给药的用法,原因可能在于皮下给药较肌内给药疼痛较轻且方法简单,抑或因为吗啡注射剂肌内注射可能导致肌肉僵硬^[2]。但肌内注射相对皮下给药也有其优势:①皮下注射的注射容量仅为1~2 mL,肌内注射的注射容量显著大于皮下注射,为1~5 mL。如果一病人前24 h用药总量换算成吗啡剂量超过200 mg时,当该病人出现爆发痛时,需给予20~40 mg吗啡,如使用皮下给药,则因液体容量过大而不易操作,此时肌内注射给药更佳。②肌肉组织较皮下组织拥有更丰富的血供,因此药物经肌内注射较皮下给药吸收较快,吗啡经肌内注射的起效时间为1~5 min,达峰时间为30 min;经皮下给药的起效时间为30 min,达峰时间为60 min,因此肌内注射给药能更好地减轻病人的痛苦。③在癌痛病人中,有不少病人合并恶液质,甚至极度消瘦,即使捏起皮肤并减少进针角度刺入,也存在极大困难,且容易在注射部位形成硬结。笔者认为,尽管指南和说明书中均未推荐吗啡注射液肌内注射的给药方式,但在上述情况下肌内注射给药应视为合理。此外,笔者在临床实践中,

并未观察到吗啡肌内注射引起的肌肉僵硬病例。

(2)口服制剂用于直肠给药:抽取的300例癌痛病人中分别有3例(1.0%)和1例(0.3%)将盐酸羟考酮缓释片和硫酸吗啡缓释片用于直肠给药,上述用法尚未被国内外权威指南推荐。尽管吗啡和羟考酮经直肠给药可避开首过效应以提高生物利用度,但由于直肠液体容量小、缓冲能力差,口服制剂用于直肠给药理论上存在吸收难度。医院该类超说明书用法并不作为常规使用,仅用于癌症病人中不能进食以及化疗后恶心呕吐控制不佳的病人。笔者认为,对于口服给药存在困难的癌痛病人,首选芬太尼贴剂,特殊情况下将吗啡和羟考酮的口服缓释制剂用于直肠给药视为合理。

2.2.2 超说明书给药间隔 抽取的300例癌痛病人中分别有5例(1.7%)和2例(0.7%)将盐酸羟考酮缓释片和硫酸吗啡缓释片由每12小时给药一次调整为每8小时给药一次。医院盐酸羟考酮缓释片的规格分别有每片10 mg和每片40 mg两种,硫酸吗啡缓释片仅每片30 mg这一种规格。由于缓释片不能掰开或嚼碎服用,当癌痛病人的日剂量换算为羟考酮30 mg·d⁻¹或吗啡90 mg·d⁻¹等情况时,在满足一品两规的条件下,为了尽可能实现个体化给药,可以将每12小时给药一次调整为每8小时给药一次。此外,根据药物代谢动力学理论,缩短给药间隔也可以减小血药浓度的波动程度,使药物浓度更趋恒定,从而使疼痛控制得更为理想。加之间隔8 h按时给药并不干扰睡眠,笔者认为,尽管缩短给药间隔的给药方式目前尚未经临床研究证实,但在药品规格有限的实际条件下,做出适当调整应视为合理。

2.2.3 超说明书用药人群 抽取的300例癌痛病人中,18岁以下病人有2例,其中1例(0.3%)病人

给予盐酸羟考酮缓释片镇痛。由于制药企业对于阿片类镇痛药物在儿童体内的药效学和药代动力学缺乏系统研究,所以部分药品说明书中标示 18 岁以下病人慎用/禁用。然而儿童这一特殊群体的疼痛问题不应被忽视,有研究指出,70% 以上癌症患儿在某一时刻会有重度疼痛^[3],这一群体使用高效镇痛药物、提高生存质量的权利不应被剥夺。目前已有大量研究确立了羟考酮同于儿童镇痛的安全性和有效性^[4],WHO 儿童慢性疼痛指南已于 2012 年将羟考酮列为儿童癌痛的推荐药物^[5],羟考酮缓释片用于儿童重度疼痛也已获得 FDA 批准^[6]。笔者认为,羟考酮缓释片用于 18 岁以下癌痛病人应视为合理。

2.2.4 超说明书适应证 抽取的 300 例癌痛病人中共有 16 例(5.3%)病人属于超说明书适应证用药。分别是将三环类抗抑郁药盐酸阿米替林片,抗癫痫及抗惊厥药物中的普瑞巴林胶囊、加巴喷丁胶囊、卡马西平片,以及 COX-2 抑制剂中的塞来昔布胶囊用于癌痛的辅助治疗。神经病理性疼痛是癌痛的一种特殊类型,它是因传导疼痛的神经出现病变,即使没有导致疼痛的伤害性刺激也感受到疼痛。神经病理性疼痛多由肿瘤局部或远处生长转移,使中枢或外周神经系统受侵犯所致。临床常用的阿片类药物仅能部分控制神经病理性疼痛,需要辅助其他药物或其它止痛技术进行治疗。常用的辅助治疗药物包括三环类抗抑郁药、五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、抗惊厥药物、局麻药等,目前该类药均未获批用于癌痛,或仅被批准用于其它原因引起的神经病理性疼痛,但已被 NCCN 成人癌痛临床实践指南(2016)^[7]、卫生部癌痛诊疗规范(2011)^[1]等权威指南推荐,应视为合理用药。上述指南同样推荐非甾体抗炎药用于轻中度癌痛,以及合并骨转移引起的癌痛,其中 COX-2 抑制剂由于不抑制血小板聚集,且具有较低的胃肠道毒性,可作为非选择性 NSAIDs 的有效替代药品,应视为合理。

3 讨论

3.1 超说明书用药合理性分析 本次抽查的 300 份癌痛病人的病历中共有 59 例(19.7%)出现超说明书用药,其中超说明书适应证用药、超说明书用药人群用药具有高水平临床研究和权威临床指南支持,超说明书给药途径用药和超说明书给药间隔用药尽管缺乏充分的临床研究,不被广泛推荐,但结合临床实际具体分析,也应视为合理。

3.2 超说明书用药监管流程 由于药品说明书存在自身局限性和滞后性,随着临床药物的不断研究和发展,超说明书用药将继续在临床治疗中发挥重要作用并将不可避免的持续存在下去。从本次抽查病历的结果可以看出,超说明书用药现象在癌痛病人中较为普遍,但上述超说明书用法(off-labeled uses)并不等同于不合适的用法(inappropriate uses)、或未被验证的用法(unproved uses),而应视为可接受的用法(accepted uses)。目前我国尚无法律法规对“超说明书用药”这一行为进行规定或保护,在当前医患矛盾突出的大背景下,超说明书用药承担着一定法律风险。我国《三级综合医院评审标准实施细则(2011 年版)》要求,各医疗机构需建立超说明书用药管理的规定与程序,笔者所在医院参考广东省药学会 2014 年发布的《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》,并参考本院实际情况,制定了本院超说明书用药管理的规定与程序。以癌痛超说明书用药为例,首先将常用超说明书使用的药品经临床医师讨论后,向医疗部和药学部提交备案申请表,同时附上超说明书用药依据和风险预案,经医疗部和药学部审核通过后可批准使用,如有争议则上交药事管理委员会裁决。使用时,医师应向病人充分告知超说明书用药的风险和获益,让其签署“知情同意书”,药师核对备案申请表无误后方可调剂。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部办公厅关于印发《癌痛疼痛诊疗规范(2011 年版)》的通知[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201112/53838.shtml> 2011-12-21/ 2016-7-23.
- [2] 韩济生. 疼痛学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2012:599.
- [3] MISER AW. The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population[J]. Pain,1987,29:79-83.
- [4] ANAND KJ. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children[J]. Pediatrics,2010,125:1208-1225.
- [5] World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses[S],2016.
- [6] YANG YT, CHEN B, BENNETT CL. FDA Approval of Extended-Release Oxycodone for Children With Severe Pain[J]. Pediatrics, 2016,137(5):138.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain Version 2. 2016[S], 2016.

(收稿日期:2016-08-03,修回日期:2016-11-19)