

146 家医疗机构超说明书用药管理现状调查[△]

林薇^{1*}, 茅鸯对¹, 马俐丽², 于迪³, 阳丽梅⁴, 丁静^{1#} (1. 浙江药科职业大学药商学院, 浙江 宁波 315100; 2. 宁波市医疗中心李惠利医院药剂科, 浙江 宁波 315100; 3. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 4. 福建省立医院/福建医科大学省立临床医学院药学部, 福州 350001)

中图分类号 R969.3;R97

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)05-0619-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.024



摘要 目的:了解146家医疗机构超说明书用药的管理现状,为提高超说明书用药管理水平提供参考。方法:通过发放问卷,调查146家医疗机构超说明书用药管理情况,其中三级医院104家,二级医院42家,对基本情况、管理现状、存在的问题、成功经验等方面进行统计分析。结果:146家医疗机构均存在不同程度的超说明书用药,其中125家(占85.62%)开展了超说明书用药管理,管理措施包括建立管理制度(125/125,占100.00%)、制定超说明书用药目录(106/125,占84.80%)、使用过程合理性监管(112/125,占89.60%)等。97.26%(142名)的被调查者认为充分的循证依据是超说明书用药的前提,所在医疗机构超说明书用药证据充分的比例“约50%”的占33.56%(49家)、“基本都有”占34.25%(50家)、“少数有”占30.14%(44家)。超说明书用药管理面临医师不配合/不重视、不按照规定流程使用(116/146,占79.45%),超说明书现象普遍、难以全面管理(73/146,占50.00%)等问题。超说明书用药管理可采取多部门合作、明确职责,根据循证级别或风险程度分级管理以及引入信息化管理等手段。结论:超说明书现象普遍存在,医疗机构开展超说明书用药管理有一定成效,也面临着困难,应推广成功经验,提升医疗机构超说明书用药管理水平,规范超说明书用药行为。

关键词 超说明书用药;管理现状;循证证据;知情同意

Investigation on Management Status of Off-Label Drug Use in 146 Medical Institutions[△]

LIN Wei¹, MAO Yangdui¹, MA Lili², YU Di³, YANG Limei⁴, DING Jing¹ (1. School of Pharmaceutical Business, Zhejiang Pharmaceutical University, Zhejiang Ningbo 315100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Ningbo Medical Center of Lihuili Hospital, Zhejiang Ningbo 315100, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 4. Dept. of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital/Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the management status of off-label drug use in 146 medical institutions, so as to provide reference for improving the management level of off-label drug use. **METHODS:** Off-label drug use management in 146 medical institutions was investigated by questionnaire survey, including 104 tertiary hospitals and 42 secondary hospitals. Basic situation, management status, existing problems and successful experience were statistically analyzed. **RESULTS:** There were different degrees of off-label drug use in 146 medical institutions, of which 125 (85.62%) carried out off-label drug use management. The management measures included establishment of management system (125/125, 100.00%), formulation of off-label drug use catalogue (106/125, 84.80%), and supervision for rationality of use process (112/125, 89.60%). Totally 97.26% (142 cases) of the respondents believed that sufficient evidence-based basis was the premise of off-label drug use. The proportion of medical institutions with sufficient evidence of off-label drug use was “about 50%” in 33.56% (49 institutions), “almost all” in 34.25% (50 institutions), and “few” in 30.14% (44 institutions). Off-label drug use management had problems such as clinicians’ lack of cooperation/attention, non-use in accordance with prescribed procedures (116/146, 79.45%), widespread off-label phenomenon, and difficulty in comprehensive management (73/146, 50.00%). Management of off-label drug use can be improved by multi-department cooperation, clear responsibilities, hierarchical

△ 基金项目:浙江省公益技术研究计划项目(No. LGD19H110001);浙江省哲学社会科学规划课题(No. 20NDJC221YB);浙江省哲学社会科学规划课题(No. 23NDJC446YBM);浙江省社科联研究课题(No. 2024B077)

* 副主任药师,硕士,副教授。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail:154102235@qq.com

通信作者:硕士,教授。研究方向:药事管理、药物政策。E-mail:58628304@qq.com

management according to the level of evidence or risk, and the introduction of information management.

CONCLUSIONS: The phenomenon of off-label drug use is widespread, and medical institutions have made some success in the management of off-label drug use, yet there are also difficulties. Successful experience should be promoted to improve the management level of off-label drug use in medical institutions, so as to standardize the behavior of off-label drug use.

KEYWORDS Off-label drug use; Management status; Evidence based basis; Informed consent

超说明书用药是指药品未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内使用,包括药品的适应证、剂量、疗程、途径或人群^[1]。超说明书用药在国内外均广泛存在,特别是在儿童、妊娠期妇女等特殊人群以及抗肿瘤药、精神疾病用药等药物中更为常见^[2-5]。2022 年施行的《中华人民共和国医师法》首次在法律层面指出,在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确同意后,可以采用具有循证医学证据的超说明书用法,并要求医疗机构加强超说明用药管理^[6]。超说明书用药及其管理再次成为医学界和法学界高度关注的热点。广东省药学会的《药品未注册用法专家共识》^[7]和《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》^[8]等相继公布;2022 年《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》^[9]以英文形式发表于《Expert Review of Clinical Pharmacology》。不少医疗机构都在实践超说明书用药的管理,目前已有一些成功的经验,同时在管理中也存在较多问题。本研究以超说明书用药管理者为调查对象,了解超说明书用药管理现状和存在的困难,总结超说明书用药管理有效经验,为规范和优化超说明书用药管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 调查对象

2022 年 10—11 月,以各级医疗机构的超说明书用药管理者(主要为药师)作为调查对象,对医疗机构超说明书用药管理情况进行调查。发放问卷 160 份,去除无效问卷、合并同一机构后,共调查 146 家医疗机构(146 名被调查对象),其中 104 家三级医院,42 家二级医院;涉及我国华东、华北、华中、西南、西北等大行政区划,其中居前 5 位的分别为浙江省(25 家)、福建省(21 家)、广东省(16 家)、四川省(13 家)、河南省(11 家),此外还有江苏省、重庆市、上海市、湖北省、江西省、山东省、云南省、青海省等省/自治区/直辖市。

1.2 方法

在前期文献调研和多名药学专家研讨的基础上,本研究设计《医疗机构超说明书用药管理情况调查问卷》,问卷分为 5 个部分,分别为医疗机构信息、超说明书用药的基本情况、管理现状、存在问题、管理经验,共由 20 个问题组成,通过“问卷星”生成。通过互联网发放并回收调查问卷。通过对题目进行逻辑设置(如题目关联、跳题逻辑等)、作答限制(如必答项等)、上传佐证等措施,保证问卷作答质量。根据问卷回答情况,对部分特别是管理成果较好的医疗机构进行深入访谈。

1.3 统计学方法

回收问卷后录入 Excel 软件建立数据库,对各项数据进行

汇总和统计分析,结果以频数、占比、百分率描述。使用 SPSS 23 软件进行统计分析,医疗机构类型间的差异等采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超说明书用药基本情况

被调查者所在医疗机构超说明用药现象是否普遍存在的调查结果显示,14 名(占 9.59%)认为“非常普遍”,60 名(占 41.10%)认为“较为常见”,38 名(占 26.03%)认为“一般”,34 名(占 23.29%)认为“偶有发生”,认为“几乎没有”的为 0。常见超说明书用药类型(此项为多选,最多可选 3 项)依次为超适应证、超剂量或浓度、超给药途径和超用药人群,见表 1。超说明书用药原因(此项为多选)中,被调查者选择“药品说明书自身的问题,药品说明书内容更新滞后”和“药物新的研究进展或老药新用”占比最高,其次为“医院药品供应种类或药品制剂的局限”和“医师自身知识储备不足”,值得注意的是,存在部分因药企宣传误导而进行超说明书用药的情况,见表 2。

表 1 常见超说明书用药类型($n=146$)

超说明书用药类型	被选择次数	被选择率/%
A. 超适应证	133	91.10
B. 超剂量或浓度	79	54.11
C. 超用药人群	48	32.88
D. 超给药途径	68	46.58
E. 超禁忌证	4	2.74

表 2 超说明用药的可能原因($n=146$)

原因	被选择次数	被选择率/%
A. 药品说明书自身的问题,药品说明书内容更新滞后	116	79.45
B. 药物新的研究进展或老药新用	104	71.23
C. 医院药品供应种类或药品制剂的局限	80	54.79
D. 医师自身知识储备不足	39	26.71
E. 患者及患者家属的要求	13	8.90
F. 药企宣传信息	20	13.70
G. 制药企业商业利益的驱使	0	0

2.2 超说明书用药管理现状

超说明书用药管理情况调查中,“未进行管理”的医疗机构有 21 家(占 14.38%),“有规定和程序,未落实”19 家(占 13.01%),“已落实管理,超说明书用药尚未达到规范合理”73 家(占 50.00%),“制度齐全、措施有效,管理效果良好”33 家(占 22.60%)。按医院等级分层查看超说明书用药管理情况(见图 1),发现不同等级医院间药师选择的差异有统计学意义($\chi^2=17.560, P<0.05$),三级医院管理情况好于二级医院。

125 家开展了超说明书用药管理的医疗机构中,日常管理

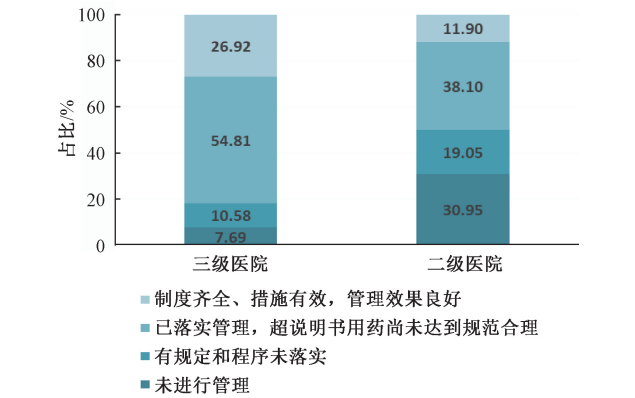


图1 医疗机构的超说明书用药管理情况

部门主要为药学部门（121家，占96.80%）和医务部门（106家，占84.80%）。在管理措施（此项为多选）方面，主要集中在建立超说明用药管理制度、使用过程中对超说明用药进行合理用药管理（如处方点评、医嘱审核）、制定本院超说明用药目录、根据风险等级进行分级管理、对不合理的超说明用药设立惩罚机制等，见表3。制度一般包括：（1）超说明用药的申请、审批和备案流程和要求；（2）临床合理使用与知情同意；（3）使用监测与持续改进等方面内容。

表3 所在医疗机构已采用的超说明书用药管理措施 (n=125)

管理措施	医疗机构/家	占已开展管理医疗机构总数的比例/%
A. 建立超说明用药管理制度	125	100.00
B. 制定本院超说明用药目录	106	84.80
C. 各科室制定超说明用药技术指南	36	28.80
D. 根据风险等级进行分级管理(如用药权限、知情告知等)	69	55.20
E. 使用过程中对超说明用药进行合理用药管理(如处方点评、医嘱审核)	112	89.60
F. 对不合理的超说明用药设立惩罚机制	78	62.40
G. 持续监控用药安全性,及时调整目录或管理等级	65	52.00
H. 有超说明书用药专项培训	73	58.40
I. 有风险防控机制(如设立专项基金)	14	11.20

循证证据及其级别在超说明书用药管理中应用广泛。97.26%的被调查者认为具备充分循证依据是超说明书用药的前提,且纳入目录管理的均要求有充分的循证依据。国内外其他药品说明书、国内外指南、专家共识和临床专著以及专业教科书等被认为是较充分的证据（此项为多选），见表4。被调查者所在医疗机构超说明书用药证据充分的程度主要集中在“约50%”“基本都有”和“少数有”3种情况，见表5。已实施管理的125家医疗机构的知情同意实施情况，选择“管理中无知情同意要求”占2.40%（3家），“要求部分签署知情同意书,但实施不到位”占18.40%（23家），“要求部分签署知情同意书,且实施到位”占11.20%（14家），“要求所有超说明书用药均签署知情同意书,但实施不到位”占64.80%（81家），“要求所有超说明书用药均签署知情同意书,且实施到位”占3.20%（4家）。

2.3 超说明书用药管理存在的问题

从医师在超说明书用药中存在的主要问题和面临

表4 超说明书用药的充分依据 (n=146)

依据	被选择次数	被选择率/%
A. 国内外指南	141	96.58
B. 国内外药品说明书	137	93.84
C. 国内外专家共识	107	73.29
D. 临床专著以及专业教科书	96	65.75
E. 药企所提供的信息	16	10.96
F. 个案报道	9	6.16
G. 个人经验	4	2.74

表5 超说明书用药证据充分程度 (n=146)

选项	被选择次数	被选择率/%
A. 全部	1	0.68
B. 基本都有	50	34.25
C. 约50%	49	33.56
D. 少数有	44	30.14
E. 几乎没有	2	1.37

困难2个方面（此2项均为多选）进行调查。（1）被调查者认为,“医师对超说明用药及其风险的认知程度较低”“医师凭借个人经验用药”“医院对超说明书用药管理力度不足”和“超说明书用药过程中,对患者及患者家属的知情权保障不足”等为医师在超说明书使用过程中存在的主要问题,见表6。（2）超说明书用药管理面临的主要困难包括医师不配合/不重视、不按照规定流程使用超说明书用药,占79.45%,远超其他选项;其次为超说明书现象普遍、管理者难以全面管理以及医院不重视、各部门之间工作配合度较低,见表7。此外,访谈中被调查者提到较多的困难还包括药品说明书不更新或更新不及时、部分备案的超说明用药的证据权威性和可靠性不高、缺乏统一的管理标准和技术指南、患者知情操作难度大、管理流程或奖惩制度待完善等。

表6 医师在超说明书用药时的主要问题 (n=146)

存在的问题	被选择次数	被选择率/%
A. 医师对超说明书用药及其风险的认知程度较低	108	73.97
B. 医师凭借个人经验超说明书用药	89	60.96
C. 医院对超说明书用药管理的力度不足	100	68.49
D. 超说明书用药过程中,对患者及患者家属的知情权保障不足	81	55.48
E. 在有其他治疗途径或合理可替代药品时,选择超说明书用药	60	41.10

表7 超说明书用药管理面临的困难 (n=146)

面临的困难	被选择次数	被选择率/%
A. 超说明书用药现象普遍,管理者难以全面管理	73	50.00
B. 医师不配合/不重视,不按照规定流程进行超说明用药备案或处方开具	116	79.45
C. 医院各个部门之间,工作配合度较低	64	43.84
D. 超说明书用药管理者技能不足	36	24.66
E. 医院缺乏对超说明书用药管理工作的支持	52	35.62
F. 其他	5	3.42

2.4 超说明书用药有效管理经验

问卷调查和访谈中提到较多的超说明书用药的管理经验包括:医院管理者重视、做好顶层设计,成立专门的超说明书用药管理委员会;制定切实可行的制度规程,明确职责;医学、医保、质量管理等多部门共同参与管理,包括督促备案、过程

监管等;根据用药目的、获益级风险进行分级管理,及时更新备案目录;知情同意分级管理;管理过程中引入信息化手段,如对不同级别的超说明书用药进行不同的提示等;加强宣传培训;强化超说明书用药合理性审核,完善惩罚措施,加强监督,避免滥用或产生不可控的严重事件。此外,有被调查者提到引入会诊制度等,并呼吁开发更多儿童用药、有及时更新的指南、建立循证证据查询网站等。

3 讨论

3.1 超说明书用药管理现状

调研发现,参与调研的146家医疗机构均存在不同程度的超说明书用药现象,超说明书主要表现在超适应证用药、超给药剂量、超给药途径等,与既往国内的相关调研结果相似^[4]。不同医疗机构对超说明书用药的管理水平参差不齐,大多数参与调研的医疗机构制定了超说明书用药管理制度和目录,并对使用过程进行了监管。部分医疗机构开展了专项培训,根据风险等级进行分级管理,对不合理的超说明用药建立惩罚机制等。

几乎所有被调查者均认为,充分的循证依据是超说明书用药的前提,且在备案审核、日常监管中将其作为基础。近年来,有研究调查了24家医疗机构的1652条超说明书用药,结果显示,73.3%有文献证据支持^[4]。总体来说,无论是认识层面还是管理层面,超说明书用药的管理者们均在践行“具有循证医学证据”这项原则。

超说明书用药是发生药品不良事件的高风险因素之一,患者有权利知晓并自主决定是否采取该诊疗方案^[10]。但实际操作过程中,患者知情同意权落实不全^[11]。本调查结果同样显示,知情同意书签署率较低。另一方面,很多涉及超说明书用药的医疗损害赔偿纠纷案件中,被法院判赔的原因之一是医方告知不充分^[10]。当前亟需提高超说明书用药知情同意的规范性和可操作性。

3.2 超说明书用药管理存在的问题与困难

各医疗机构在超说明书用药管理过程中面临着不少困难。(1)医师对超说明书用药认知程度较低,会凭借个人经验超说明书使用药品,使用过程中对患者及患者家属知情权保障不足,甚至有在其他治疗方案时仍选择超说明书用药。医院应加强超说明书用药知识和专业技能培训,提高医师对超说明用药的风险意识,规范使用过程,保证患者的基本用药安全。(2)管理工作面临的困难,包括医师不配合/不重视,不按照规定流程使用超说明书用药;超说明书用药现象普遍,管理者难以全面管理;医院各部门之间工作配合度较低等。(3)目前,临床上已有的一些药品超说明书相关的“专家共识”缺乏法律效力,涉及超说明书用药的推荐分级划分缺乏统一标准,涉及的疾病和药物的种类有限等。

3.3 超说明书用药管理措施及成功经验

针对目前超说明书用药管理中存在的问题和困难,可能有效的管理措施包括:(1)多部门合作,职责明确。做好顶层设计,医务部、临床科室、药学部、医保管理部门等多部门相

关专家组成工作组,或组成超药品说明书用法审评机构^[12]。管理部门要加强对医师的宣传引导培训,提高医师对超说明书用药的风险意识和业务水平,并充分发挥临床科室的主体责任。药师做好备案审核、使用过程管理,必要时进行会诊,把好安全用药关,保障患者利益。(2)分级管理。调研发现不少医疗机构采取分级管理方法的效果较好,与文献报道观点一致^[13-15]。结合我国临床医师超负荷工作的医疗现状,建议建立基于循证的超药品说明书用法分级管理策略,根据风险程度采取目录、处方权限或知情同意等多种分级管理手段。(3)信息化管理。建议通过信息化手段提醒该用法为超说明书用药及其管理级别,并在系统中内嵌知情同意书模版等。此外,可以借助前置审核管理,经审核备案的系统会自动审核通过,并提示医师该用法为超说明书用药,提醒其与患者签署知情同意书^[16-17]。不合理的超说明书用药处方则被拦截^[16]。

综上所述,目前我国医疗机构中超说明书用药情况普遍存在,各医疗机构在开展超说明用药管理中积累了经验,也仍面临着困难。建议医疗机构成立由多部门组成的超说明书用药管理组织、制定管理制度,适当采用分级管理,建设和维护超说明书用药信息管理系统,加强医师、药师培训;同时,建议卫生管理部门组织出台超说明书用药规范或循证指南。通过多部门共同配合,使超说明书用药更加合理规范。

参考文献

[1] 张镭, 谭玲, 陆进. 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] 李荣荣, 刘倩, 王婷谕, 等. 8家“三甲”儿童/妇医院门急诊口服铁剂处方调研[J]. 中国药房, 2022, 33(23): 2831-2834, 2844.

[3] HERRING C, MCMANUS A, WEEKS A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women’s Hospital[J]. Int J Pharm Pract, 2010, 18(4): 226-229.

[4] 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.

[5] 初丽媛, 沈泽方, 周艳, 等. 基于文献计量的超说明书用药主题动态演化研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(18): 2576-2583.

[6] 全国人民代表大会. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2023-01-28]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202108/t20210820_313104.html.

[7] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.

[8] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436-438.

[9] ZUO W, SUN Y J, LIU R J, et al. Management guideline for the off-label use of medicine in China (2021)[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(10): 1253-1268.

[10] 广东省药学会. 超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识[J]. 今日药学, 2019, 29(6): 361-367.

(下转第626页)