

基于循证证据的睡眠障碍超说明书用药处方前置审核^Δ

马靖*,李晨[#](陆军军医大学大坪医院药剂科,重庆 400010)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)19-2414-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.22



摘要 目的 为规范医院睡眠障碍处方中的超说明书用药情况提供参考。方法 统计并分析我院睡眠障碍处方中的超说明书用药情况,运用循证医学证据对其进行评价,对达到我院超说明书用药备案标准的予以备案,并在处方前置审核系统上修改药品审核规则;对不合理的超说明书用药处方,在处方前置审核系统中设置拦截规则。**结果** 我院睡眠障碍处方中有超说明书用药的占总处方的36.92%,主要包括超适应证用药、超给药频次用药、超剂量用药。药师修改药品审核规则后,合理的超说明书用药处方被系统自动审核通过,不合理的超说明书用药处方被系统拦截。**结论** 我院睡眠障碍处方中超说明书用药存在一定的合理性,药师可通过不断完善超说明书用药规范化管理,修订处方前置审核系统药品审核规则来进一步规范睡眠障碍超说明书用药,以保证睡眠障碍相关治疗药物使用的安全、合理、有效。

关键词 超说明书用药;睡眠障碍;处方前置审核;循证医学;审核规则

Evidence-based pre-prescribing review to standardize off-label drug use for sleep disorders

MA Jing, LI Chen (Dept. of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for standardizing off-label drug use for sleep disorders in hospitals. **METHODS** The off-label drug use for sleep disorders in our hospital was analyzed statistically, and then was evaluated with evidence-based medical evidence. The records that met the filing standards for off-label drug use should be filed, and the drug review rules should be modified in the pre-prescribing review system. The blocking rules in the pre-prescribing review system were set up for unreasonable off-label drug use. **RESULTS** Off-label drug use for sleep disorders in our hospital accounted for 36.92% of total number of prescriptions, including drug use of off-indication, over-frequency, over-dose. After the pharmacists modified the drug review rules, the rational off-label drug use system would be automatically reviewed and approved, and the unreasonable off-label drug use system would be intercepted. **CONCLUSIONS** There is a certain rationality in off-label drug use for sleep disorders. The pharmacists can further standardize off-label drug use for sleep disorders by continuously improving the standardized management of off-label drug use and revising the drug review rules of pre-prescribing review system, so as to ensure the safe, reasonable and effective use of drugs related to sleep disorders.

KEYWORDS off-label drug use; sleep disorder; pre-prescribing review; evidence-based medicine; review rules

超说明书用药是指药品适应证、用法用量或给药途径等超出了国家药品监督管理部门批准的药品说明书范围^[1]。超说明书用药在临床诊疗工作中十分常见,但存在循证医学证据等级低、不合理用药问题突出、医疗风险大等问题,因此规范超说明书用药显得十分必要^[2]。信息化建设是助力超说明书用药规范管理的重要手段之一,药品说明书是处方前置审核系统审方知识库构建的主要依据,药师借助处方前置审核系统制定药品审核规则并对超说明书用药处方实施前置审核,可在医师开

具超说明书用药处方前进行干预,拦截不合理用药^[3]。

睡眠障碍是普通人群常见的睡眠问题,大约6%~10%的成年人患有符合诊断标准的失眠症^[3]。美国睡眠医学会、欧洲睡眠研究学会的指南及中国成人失眠诊断与治疗指南均推荐认知行为疗法(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)作为失眠的一线治疗方法,如果CBT-I无效或不能使用,则可以考虑使用镇静催眠药帮助解决患者的失眠问题^[4]。目前,仅有部分苯二氮草类受体激动剂(benzodiazepine receptor agonists, BZRAs)被批准用于治疗睡眠障碍,包括苯二氮草类药物(benzodiazepine drugs, BZDs)和非苯二氮草类药物(nonbenzodiazepine drugs, non-BZDs);此外,在临床实际诊疗过程中,抗抑郁药、抗精神病药、抗组胺药和褪黑素等药物也可用于治疗睡眠障碍,但上述药物的使用证据等级参差

Δ 基金项目 重庆市临床药学重点专科建设项目(No. 渝卫办发[2020]68号)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-68746108。E-mail: majingqy87@163.com

通信作者 主管药师。研究方向:药事管理、临床合理用药。电话:023-68746109。E-mail: leephenix@163.com

不齐,亟待规范。现对我院门诊患者睡眠障碍超说明书用药情况进行回顾性研究,并运用循证医学证据对其进行评价,通过处方前置审核系统修订并完善药品审核规则,从而规范睡眠障碍超说明书用药。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过 R-base 处方智动监测系统(下称“处方前置审核系统”),统计2021年9月1日—12月31日在我院神经内科门诊和医学心理科门诊被诊断为睡眠障碍(包括失眠,排除诊断合并有焦虑、抑郁、精神障碍,并排除未开具镇静催眠药以及其他药品说明书批准用于治疗睡眠障碍药物的处方)的患者的12 800张处方(包括系统警示和拦截处方)。其中,警示级别处方需要申请药师审核或医师主动修改,拦截级别处方则只能由医师修改。

1.2 方法

1.2.1 超说明书用药判定标准 根据国家药品监督管理局批准的最新版药品说明书对处方前置审核系统药品审核规则进行修订完善,主要从适应证、给药频次、给药剂量、禁忌证等方面判断是否存在超说明书用药^[6];对系统筛选出的超说明书用药处方由人工再次进行甄别确认。

1.2.2 超说明书用药合理性判断标准及系统规则修改 为进一步规范超说明书用药管理,我院药事管理与药物治疗学委员会(以下简称“药事会”)以充分的循证证据为基础,参考国外药品说明书、国内外权威学协会发布的超说明书用药目录、临床诊疗指南、专家共识和临床研究等资料,经过药剂科循证评价、合理用药管理工作组会讨论、伦理委员会讨论通过后,经药事会备案,形成超说明书用药备案标准(表1)。对达到证据类别Ⅰ和Ⅱ的判定为合理处方,对达到证据类别Ⅲ的由药事会根据具体证据进行研判。对于合理的超说明书用药,由药师修改药品审核规则;对于不合理的超说明书用药,药师设置拦截规则并将信息反馈给临床科室,临床科室可修改处方或补充循证证据后再次申请修改药品审核规则。超说明书用药处理流程见图1。

表1 我院超说明书用药备案标准

证据类别	证据类型	建议
Ⅰ	美国、欧洲、日本药品说明书收录;国内外权威医学和药理学学术组织发布的超说明书用药目录收录;国内外权威学协会或组织发布的诊疗规范推荐;国内外权威学协会或组织发布的临床诊疗指南Ⅰ级推荐	建议超说明书用药备案
Ⅱ	国内外权威学协会或组织发布的临床诊疗指南Ⅱ级推荐;国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的临床路径推荐;严谨的Meta分析/系统综述,大型多中心随机对照(样本量>300例)并在本专业一、二区期刊发表的临床研究支持	建议超说明书用药备案,实时更新循证证据
Ⅲ	国内外权威学协会或组织发布的临床诊疗指南Ⅱ级推荐级别以下或无推荐级别或无证据强度;公开发表的专家共识(可根据具体内容考虑升级或降级)推荐;一般质量的Meta分析/系统综述、小型随机对照临床研究(样本量<300例)、设计良好的大型回顾性研究、队列研究、病例对照研究和系列病例观察等支持	建议根据具体内容研判,持续补充优化循证证据
Ⅳ	描述性研究、个案报道;未经科研试验证实的仅基于临床经验的用法;基于科学研究目的的用法	不建议使用

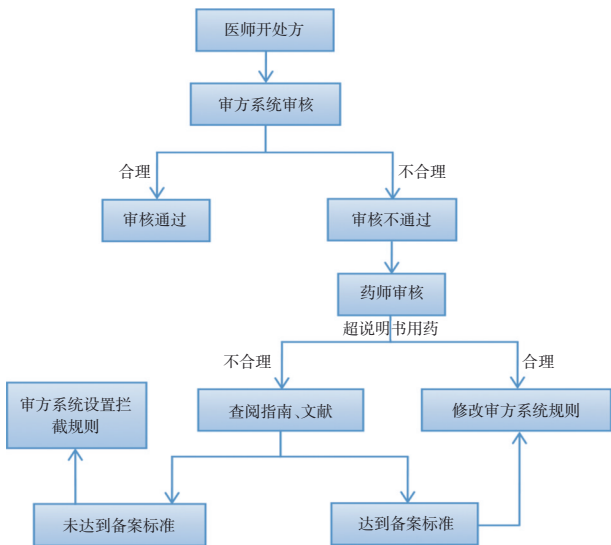


图1 超说明书用药处理流程图

1.2.3 统计学方法 使用Excel 2017软件录入数据并进行排序、筛选及统计分析。采用SPSS 25.0软件进行数据统计分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 我院睡眠障碍处方超说明书用药总体情况

我院用于治疗睡眠障碍的药品主要有2类:一类是药品说明书批准用于治疗睡眠障碍的BZRAs,包括艾司唑仑、阿普唑仑、地西泮、右佐匹克隆和唑吡坦,该类药物的使用占比在70%左右;另一类则是药品说明书未批准的但具有镇静作用的抗抑郁药和抗精神病药,包括曲唑酮、喹硫平等。分析表明,在纳入分析的12 800张处方中,超说明书用药处方有4 726张(36.92%),其中以超适应证用药(23.71%)和超给药频次用药(12.17%)为主,超剂量用药(0.84%)和超禁忌证用药(0.20%)情况也偶有发生;超剂量用药主要为超过药品说明书和指南推荐的常规剂量;超禁忌证用药大多无临床意义,如呼吸功能不全或重症肌无力不是使用镇静催眠药的绝对禁忌。

2.2 超适应证用药分析及处理结果

2.2.1 超适应证用药情况 我院超适应证用于睡眠障碍的药品共涉及6种,以抗抑郁药(曲唑酮、米氮平、氟哌噻吨美利曲辛)和抗精神病药(喹硫平、奥氮平、氯硝西泮)为主,其中抗抑郁药占41.68%,抗精神病药占58.32%。修订前处方张数指未修改处方前置审核系统药品审核规则前超适应证用药的处方数,修订后处方张数指修改审核规则后判定为超适应证用药的处方张数。在纳入分析的12 800张处方中,以我院超说明书用药备案标准对超适应证用药处方的合理性进行判断,结果我院超适应证不合理用药率从规则修订前的23.71%下降到修订后的12.48%($\chi^2=544.20, P<0.001$)。各药品超适应证用药情况及规则修订前后数据比较见表2。

2.2.2 超适应证用药循证证据检索结果 通过查询治

表2 审方规则修订前后超适应证用药不合理处方比较

药品分类	超适应证药品	修订前处方张(%)	修订后处方张(%)
抗抑郁药	盐酸曲唑酮片	583(4.55)	0(0)
	米氮平片	117(0.91)	0(0)
	氟哌噻吨美利曲辛片	565(4.41)	565(4.41)
抗精神病药	富马酸喹硫平片	564(4.41)	564(4.41)
	奥氮平片	469(3.66)	469(3.66)
	氯硝西泮片	737(5.76)	0(0)
合计		3 035(23.71)	1 598(12.48)

a: 与修订前处方比较, $P<0.001$

疗睡眠障碍相关的国内外最新指南、诊疗规范、专家共识、权威文献及国外药品说明书等证据信息,以循证医学思维分析证据来源、证据级别及证据强度,对治疗睡眠障碍的超适应证药品进行总结及评价,结果见表3。

表3 超适应证用药循证医学评价结果

药品分类	药品名称	药品说明书适应证	推荐结果	循证医学证据	推荐等级
抗抑郁药	盐酸曲唑酮片	抑郁、焦虑症	推荐用于治疗睡眠障碍	中国成人失眠诊断与治疗指南 ^[6] 、欧洲失眠诊断和治疗指南 ^[7] 韩国临床实践诊断指南 ^[8] 随机对照试验 ^[9]	Ⅱ级推荐 Ⅲ级推荐 无推荐等级
	米氮平片	抑郁症	推荐用于治疗睡眠障碍	中国成人失眠诊断与治疗指南 ^[6] 、欧洲失眠诊断和治疗指南 ^[7] 韩国临床实践诊断指南 ^[8]	Ⅱ级推荐 Ⅲ级推荐
抗精神病药	氟哌噻吨美利曲辛片	抑郁和焦虑	不推荐用于治疗睡眠障碍	无循证医学证据	无推荐等级
	氯硝西泮片	癫痫	推荐用于治疗睡眠障碍	中国失眠诊断和治疗指南 ^[10] 精神药理学 ^[11]	Ⅰ级推荐 无推荐等级
	富马酸喹硫平片	精神分裂症	不推荐用于治疗睡眠障碍	欧洲失眠诊断和治疗指南 ^[7] 、世界睡眠协会相关指南 ^[12]	Ⅰ级推荐 无推荐等级
	奥氮平片	精神分裂症	不推荐用于治疗睡眠障碍	中国成人失眠诊断与治疗指南 ^[6] 、欧洲失眠诊断和治疗指南 ^[7] 、世界睡眠协会相关指南 ^[12] 中国成人失眠诊断与治疗指南 ^[6]	Ⅰ级推荐 无推荐等级

2.2.3 超适应证审方规则修订结果 根据我院超说明书用药备案标准,经药事会审核通过后,盐酸曲唑酮片、米氮平片和氯硝西泮片用于治疗睡眠障碍证据等级达到超说明书用药备案标准,将其处方判定为合理处方;氟哌噻吨美利曲辛片、富马酸喹硫平片和奥氮平片用于治疗睡眠障碍证据等级较低,未达到医院超说明书用药备案标准,将其处方判定为不合理处方,具体规则设置见表4。

表4 治疗睡眠障碍药品超说明书用药审方系统规则设置

药品名称	适应证规则	用法用量规则	个性化提示	超出规则时的警示级别
盐酸曲唑酮片	诊断含失眠、睡眠障碍时合理	25~150 mg/次,睡前口服	当用于睡眠障碍、失眠时为超说明书用药,请与患者签署知情同意书	警示
米氮平片		3.75~15 mg/次,睡前口服		
氯硝西泮片		2~4 mg/次,睡前口服		
富马酸喹硫平片	诊断含失眠、睡眠障碍时不合理	无	该适应证未通过医院超说明书用药备案,请调整治疗方案	拦截
奥氮平片				
氟哌噻吨美利曲辛片				

2.3 超给药频次用药分析及处理结果

2.3.1 超给药频次用药情况 在纳入分析的12 800张处方中,超给药频次的药品主要为BZRAs,共1 558张

(占12.17%)。在传统的镇静催眠药BZDs中,艾司唑仑片、阿普唑仑片和氯硝西泮片超给药频次用药的处方分别有462、438、259张,分别占总处方的3.61%、3.42%、2.02%;在新型的镇静催眠药non-BZDs中,酒石酸唑吡坦片和右佐匹克隆片超给药频次用药的处方分别有223、176张,分别占总处方的1.74%、1.38%。传统的镇静催眠药在治疗焦虑抑郁、惊厥紧张等疾病时“给药频次≥每日2次”属于合理用药,因此该类药物超给药频次用药的处方占比较高可能与诊断不全有关;而新型的镇静催眠药药品说明书推荐仅用于治疗睡眠障碍,且给药频次为每天1次,错误地处方为每日2次时则属于不合理用药。

2.3.2 超给药频次用药审方规则修订结果 我院门诊睡眠障碍患者超给药频次使用主要为BZRAs,药品说明书及指南均推荐该类药物治疗睡眠障碍时应睡前口服,即每天给药1次,而我院共有1 558张治疗睡眠障碍处方的给药频次在每天2次及以上,因此均被判定为不合理处方。通过处方前置审核系统对该类药品的给药频次进行限制,对仅诊断为睡眠障碍且给药频次≥每天2次的处方进行拦截,然后由医师修改给药频次,再经系统审核合理后方能保存,具体规则设置见表5。

表5 BZRAs适应证及给药频次审方系统规则设置

药品分类	药品名称	适应证及给药频次	个性化提示	超出规则时的警示级别
BZDs	阿普唑仑片	当诊断含睡眠障碍、失眠但不含惊恐、惊厥、紧张、焦虑、抑郁、癫痫、精神障碍、酒精戒断时,给药频次应为每天1次	当用于失眠、睡眠障碍时,每天睡前给药1次	拦截
	艾司唑仑片			
	氯硝西泮片			
	地西泮片			
non-BZDs	酒石酸唑吡坦片	当诊断含失眠、睡眠障碍时,给药频次应为每天1次	当用于失眠、睡眠障碍时,每天睡前给药1次	拦截
	右佐匹克隆片			

2.4 超剂量用药分析及处理结果

2.4.1 超剂量用药情况 在纳入分析的12 800张处方中,超剂量用药处方共108张(占0.84%),主要为部分BZRAs类药物的给药剂量超过药品说明书和指南推荐,其中艾司唑仑片和阿普唑仑片超剂量用药处方分别有53、32张,分别占超剂量用药处方的49.07%、29.63%;酒石酸唑吡坦片和右佐匹克隆片超剂量用药处方分别有9、14张,占超剂量用药处方的比例较低。

2.4.2 超剂量用药审方规则修订结果 睡眠障碍治疗用药剂量应遵循个体化原则,从小剂量开始给药,若药品说明书或指南推荐的剂量无效,则应更换为其他药物^[6]。增加剂量不仅不能增加疗效反而会使不良反应发生率增加,因此超剂量用药大多属于不合理用药。我院通过处方前置审核系统对BZRAs的单次给药剂量进行限制,具体规则设置见表6。

3 讨论

处方前置审核已将审核关口前移至医师处方生成前,但如何更科学、合理、有效地审核超说明书用药仍然是处方前置审核的难点之一。审核结果的科学性和准

表6 BZRAs的剂量审方规则设置

药品分类	药品名称	规格	单次剂量规则	超出规则时的警示级别
BZDs	艾司唑仑片	1 mg	失眠、睡眠障碍单次剂量不超过2 mg	拦截
	阿普唑仑片	0.4 mg	失眠、睡眠障碍单次剂量不超过0.8 mg	
	地西泮片	2.5 mg	失眠、睡眠障碍单次剂量不超过10 mg	
non-BZDs	酒石酸唑吡坦片	10 mg	单次剂量不超过10 mg	拦截
	右佐匹克隆片	3 mg	单次剂量不超过3 mg	

确性在很大程度上取决于超说明书用药的合理性判断、信息化系统的充分利用、审方规则的精细化设置等方面。现对我院睡眠障碍超说明书用药情况进行简单分析,以期能更好地规范超说明书用药,提高患者用药的有效性和安全性。

3.1 我院睡眠障碍超说明书用药合理性分析

3.1.1 各药品超适应证用药原因分析 在抗抑郁药中,盐酸曲唑酮片治疗睡眠障碍的使用比例最高,可能与该药用于睡眠障碍的参考文献多、循证证据等级高有关^[13-14];米氮平片用于治疗睡眠障碍的循证证据等级较高,且该药在我院超适应证用药的处方占比较低,可能与多数文献推荐该药与其他镇静催眠药或抗抑郁药联用治疗睡眠障碍^[15-16]、药品价格高、医师用药习惯等因素有关;氟哌噻吨美利曲辛片超适应证治疗睡眠障碍的处方占比也较高,但经查询文献后发现,该药多用于焦虑、抑郁或严重疾病伴睡眠障碍,仅用于单纯非器质性睡眠障碍的证据不足,出现此类超适应证用药情况可能与医师诊断书写不全有关。在抗精神病药中,氯硝西泮片用于治疗睡眠障碍的处方占比最高,这与其属于BZRAs类药物和循证证据等级较高有关;富马酸唑硫平片和奥氮平片用于治疗睡眠障碍的处方占比次之,两药同为多巴胺和5-羟色胺2受体拮抗剂,临床主要用于精神障碍合并有睡眠障碍的患者^[17-18],不推荐常规用于单纯睡眠障碍的患者。通过检索超适应证用药文献证据发现,我院部分睡眠障碍门诊患者超适应证使用抗抑郁药和抗精神病药的循证医学证据等级较高,具有一定的合理性。

3.1.2 BZRAs类药物的不良反应 药品说明书的滞后性是导致超说明书用药的直接原因之一。超说明书用药普遍存在且不可避免,尤其是睡眠障碍这类复杂疾病,超说明书用药现象更加普遍。洪素等^[19]的研究表明,某三级甲等综合医院精神科住院患者非器质性睡眠障碍超说明书用药比例为70.1%,其中超适应证用药占68.4%。针对睡眠障碍超适应证用药情况较普遍的现象,我院药师对神经内科、医学心理科开具该类药品较多的医生进行走访了解后发现,近95%的医生反馈许多存在睡眠障碍的患者需要长期服用BZRAs来改善睡眠,但该类药物长期使用的副作用大。研究指出,长期服用BZRAs药物会造成患者嗜睡、成瘾、记忆障碍、驾驶障碍,增加癌症患病率,还可能与痴呆、严重损伤和骨折等罕见但严重的不良反应相关^[20]。而抗抑郁药及抗精神病药大多具有镇静催眠作用,如曲唑酮为5-羟色胺

受体拮抗剂,具有中枢镇静作用;米氮平、唑硫平和奥氮平对组胺H₁受体有明显的拮抗作用,具有镇静活性,长期服用的成瘾性风险较低,也较少产生跌倒、宿醉等不良反应,是目前治疗睡眠障碍最常见的超说明书用药选择^[18]。

3.2 处方前置审核系统助力合理用药

采用信息化技术对方前置审核系统药品审核规则进行修订优化有如下优势:一方面,该系统可在医生开具处方后及时对其合理性、规范性进行审核,将不合理处方信息反馈给医生,协助医生合理进行超说明书用药;另一方面,该系统可辅助审方药师对问题处方进行审核判断,提高处方审核效率。我院处方前置审核系统在超说明书用药中的干预作用明显,当诊断为睡眠障碍并开具经医院备案通过的超说明书用药处方时,系统会自动审核通过,并提示医生该药用于睡眠障碍为超说明书用药,提醒其与患者签署知情同意书。对不合理的超说明书用药处方则被处方前置审核系统拦截,使该类处方在保存缴费之前被及时干预,从而确保患者安全、合理用药。

3.3 药师在完善审方系统精细化规则设置中的作用

我院药师对方前置审核系统中心药品审核规则进行精细化设置后,我院睡眠障碍合理用药得到较明显改善。但由于处方前置审核系统审核规则设置的局限性,在规则设置后,药师通过处方前置审核系统调取2022年1月1日至2月28日BZRAs、镇静类抗抑郁药和抗精神病药使用情况发现,当诊断为非器质性睡眠障碍、非器质性睡眠-觉醒节律障碍、睡眠-觉醒节律障碍、睡眠时相前移/后移综合征时,开具该类药品处方仍会被系统审核并提示为不合理处方。然而,经药师查阅资料后发现,上述诊断也属于睡眠障碍,使用该类药品为合理用药,因此药师需要对规则进行持续修订,将上述诊断补充至审方规则中。针对审方规则可能存在不完善的问题,药师可以参考国际疾病分类标准进行持续优化和补充,从而使规则设置更贴近临床实际,减少假阳性不合理处方的出现。

综上所述,处方前置审核系统的开发应用从用药合理性的判断、规则的制定到临床的运用是一个漫长的过程,药师对最新指南和治疗方法的掌握是及时修改并制定相应药品使用规则的关键。因此,要借助处方前置审核系统规范超说明书药品的合理使用,首先需要医院建立超说明书用药管理制度,形成备案标准,其次药师应严格按照备案标准查找循证证据,最后经药事会审核通过并设置相应药品审核规则。睡眠障碍超说明书用药只是我院诸多超说明书用药的代表之一,通过处方前置审核系统规范睡眠障碍超说明书用药可为规范我院其他疾病超说明书用药提供参考。

(下转第2427页)