

544 例精神障碍住院患者抗抑郁药超说明书用药调查

董雪冰^{1▲} 高 滢¹ 武孟丽¹ 张 明² 苏中华^{2△}

(¹ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院第二附属医院, 济宁 272051)

摘要 **目的** 调查我院精神障碍住院患者中抗抑郁药的超说明书用药情况, 为制订合理的超说明书用药策略提供基础数据。**方法** 采用回顾性调查研究方法, 分层抽样法筛选出 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日我院使用抗抑郁药的出院精神疾病患者 544 例, 应用自编住院患者用药信息调查表, 以 CFDA 药品说明书作为判定依据, 从适应症、给药剂量、给药人群 3 个方面进行超说明书用药判定。**结果** 我院精神障碍住院患者中抗抑郁药的超说明书用药率为 44.3%, 超适应症用药率 32.2%、超剂量用药率 12.7%、超人群用药率 2.4%; 精神分裂症、神经症性障碍(躯体化障碍、应激相关障碍、分离(转换)性障碍)、非器质性失眠症、器质性精神障碍、精神活性物质所致精神障碍的超适应症用药率为 100.0%, 焦虑障碍的超适应症用药率也较高(84.4%); 抗抑郁药的超人群使用体现在儿童青少年和老年人群中。**结论** 我院抗抑郁药超说明书用药现象较普遍, 以超适应症用药最多见, 提示应加强医院用药规范管理及探讨超说明书用药的合理性。

关键词 抗抑郁药; 超说明书用药; 精神障碍; 住院患者;

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)06-206-04

Investigation on the off-label use of antidepressants in 544 inpatients with mental disorders

DONG Xuebing¹, GAO Ying¹, WU Mengli¹, ZHANG Ming², SU Zhonghua²

(¹ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² The Second Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272051, China)

Abstract: Objective To investigate the off-label use of antidepressants in 544 inpatients with mental disorders of our hospital, and provide the basic data for formulating the rational strategy of off-label use. **Methods** With a retrospective study, a total of 544 discharged psychiatric patients from January 1, 2017 to December 31, 2017 who used antidepressants were selected by stratified sampling method. We used the self-designed questionnaire to investigate the medication information of these inpatients, and judged the off-label use of antidepressants from three aspects: indications, dosage and population, according to the CFDA drug directions. **Results** The total usage rate of the off-label prescribing of antidepressants was 44.3%. The usage rate of over-indication was 32.2%. The usage rate of over-dosage was 12.7% and the usage rate of over-population was 2.4%. The usage rate of over-indication was 100.0% in schizophrenia, neurotic disorders (somatoform disorders, stress-related disorders, dissociative (conversion) disorders), non-organic insomnia, organic disorders and mental disorders caused by psychoactive substances. The usage rate of over-indication in anxiety disorder was 84.4%. The over-population use of antidepressants was reflected in children, adolescents and the elderly. **Conclusion** Off-label use of antidepressants was a common phenomenon in our hospital, and the over-indication use was the most. It suggests us to strengthen the standardized management of drug use and discuss the rationality of off-label use.

Keywords: Antidepressants; Off-label use; Mental disorders; Inpatients

△[通信作者] 苏中华, E-mail: zhonghuasu@163.com

▲ 董雪冰, 济宁医学院 2016 级研究生

超说明书用药 (off-label use) 系指药品使用的适应证、给药方法或剂量在国家食品和药品监督管理局批准的药品说明书之外的用法^[1-2]。临床实践中, 由于药品说明书更新不及时、滞后于医学实践及特殊人群用药信息缺乏等现实原因, 超说明书用药现象普遍存在, 且难以避免。张伶俐等^[3] 研究中提到约 20% 的医疗机构处方存在超说明书用药情况。虽然超说明书用药能解决一些临床难题, 但亦存在一定的用药风险和法律责任。

近年, 抗抑郁药的使用增加^[4-5], 超说明书用药趋势也愈演愈烈^[6-8], 特别是在儿童和青少年用药中^[9-10]。目前, 国内外对抗抑郁药超说明书用药的系统研究不足, 本研究调查了住院精神障碍患者抗抑郁药的超说明书使用情况, 以期制订合理的超说明书用药策略提供基础数据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究对象为济宁医学院第二附属医院 (以下简称“我院”) 2017 年 1 月 1 日至 12 月 31 日出院的使用抗抑郁药的精神障碍患者。研究对象筛查标准: 1) 出院诊断符合 ICD-10 精神与行为障碍分类诊断标准; 2) 出院时间为 2017 年 1 月 1 日至 12 月 31 日; 3) 住院期间应用抗抑郁药治疗。排除标准: 1) 住院时间少于 3d, 或大于 180d; 2) 住院期间因治疗需要而出院/转院到非精神病医院 (非精神科科室) 以治疗非精神疾病; 3) 住院期间死亡患者。本研究共入组患者 544 例。男性 216 人 (39.7%), 女性 328 人 (60.3%); 年龄范围在 8 ~ 84 岁, 平均 (45.6 ± 17.0) 岁; 已婚者 414 人 (76.1%); 平均住院天数 (36.9 ± 26.6) d; 平均病程 (7.4 ± 10.2) 年; 首发 185 例 (34%), 复发 359 例 (66%)。本研究对所调阅病例资料的病人基本信息均保密, 不泄露病人隐私。

1.2 调查方法

1.2.1 调查工具 精神障碍住院患者精神药物超说明书用药调查表系自编, 内容包括患者一般人口学资料、疾病相关信息、住院用药信息等。疾病相关信息包括: 出院精神疾病诊断、躯体疾病诊断、住院方式、首次发病日期、病程、发病类型、既往诊疗情况、家族史、住院次数、出院疗效等; 住院用药信息包括: 药物通用名、用药目的、用药主次、用药起止时间、首次用药剂量、最大服用剂量及起止日

期、用时最长的药物剂量及起止日期等。在我院电子病历系统中查阅病例信息, 填写调查表。

1.2.2 抽样方法 选用分层抽样法, 将 2017 年出院的精神障碍患者, 按出院日期分层 (每两个月为一层), 然后运用随机数字表法在每层内抽取一个周的出院患者为调查筛查对象, 最后根据研究对象纳入和排除标准筛选出符合研究要求的调查样本。

1.2.3 超说明书用药的判定 本研究以 CFDA 标准下最新修订的药品说明书作为判定依据。主要从超适应证使用、超剂量使用、超人群使用 3 个方面来判定超说明书用药; 至少存在 1 种, 就判定为超说明书用药; 若同时存在 2 种或 3 种都存在的, 在进行统计超说明书用药率时算作 1 例。本研究涉及的抗抑郁药有 SSRI、SNRI、SARI、NASSA、NDRI、NRI、TCA、四环类及褪黑素受体激动剂 9 大类。制定说明书用药信息标准中, 将“禁用”“不推荐使用”等词条视为不可使用, “慎用”“利大于弊时使用”“尚未有安全数据”“尚缺乏临床数据”则视为可使用; 一种药物有多个适应症时, 剂量范围、适用人群区分对待。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行数据的录入和分析。使用 K-S 检验计量资料是否符合正态分布, 正态分布计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 否则采用中位数和四分位数间距描述。计数资料使用频数和百分率或构成比 (%) 描述。

2 结果

2.1 超适应症用药情况

抗抑郁药的超适应症用药率为 32.2% (175 例); 单相抑郁、双相抑郁、儿童情绪障碍无超适应症用药情况; 精神分裂症、神经症性疾病 (躯体化障碍、应激相关障碍、分离 (转换) 性障碍)、非器质性失眠症、器质性精神障碍、精神活性物质所致精神障碍、成人人格与行为障碍的超适应症用药率为 100.0%; 焦虑障碍的超适应症用药率也较高 (84.4%)。见表 1。

2.2 超剂量用药情况

调查显示, 抗抑郁药的超剂量用药率为 12.7% (69 例), 其中 1 例为两种抗抑郁药同时超剂量使用。共计 7 种抗抑郁药出现超剂量使用, 具体超剂量范围见表 2。

表 1 各病种的抗抑郁药超适应症用药情况

诊断分类	例数	超适应症用药例数	超适应症率/%
精神分裂症	49	49	100.0
躯体化障碍	30	30	100.0
分离(转换)性障碍	30	30	100.0
精神活性物质所致精神障碍	11	11	100.0
器质性精神障碍	10	10	100.0
非器质性失眠症	6	6	100.0
应激相关障碍	3	3	100.0
成人人格与行为障碍	2	2	100.0
焦虑障碍	32	27	84.4
其他双相障碍	15	6	40.0
强迫性障碍	6	1	16.7
单相抑郁障碍	274	0	0.0
双相抑郁障碍	65	0	0.0
儿童情绪障碍	11	0	0.0

表 2 抗抑郁药超剂量使用情况

药物名称	超剂量医嘱条数	超剂量使用范围/mg·d	推荐剂量范围/mg·d
度洛西汀	43	60-120	60
舍曲林	9	225-300	200
帕罗西汀	7	60~80(抑郁症、焦虑症)	抑郁症、焦虑症;50
艾司西酞普兰	4	25(65岁以下2例) 30(65岁以上2例)	强迫症;60 20(65岁以上;10)
米氮平	3	60	45
瑞波西汀	3	16	12
氟西汀	1	80	60

2.3 超人群用药情况

调查样本中,抗抑郁药的超人群用药率为 2.4%(13 例),其中 1 例为两种抗抑郁药同时超人群使用。见表 3。

表 3 抗抑郁药超人群用药情况

药物名称	超人群医嘱条数	超年龄范围	推荐年龄范围
米安色林	5	60 岁以上	18 至 60 岁
氟伏沙明	2	18 岁以下	18 岁及以上
文拉法辛	2	18 岁以下	18 岁及以上
曲唑酮	2	18 岁以下	18 岁及以上
艾司西酞普兰	1	18 岁以下	18 岁及以上
度洛西汀	1	18 岁以下	18 岁及以上
米氮平	1	18 岁以下	18 岁及以上

注:本调查中不包括孕产妇和哺乳期妇女人群。

2.4 总体超说明书用药情况

抗抑郁药的总体超说明书用药率为 44.3%(241 例);以单一类别超说明书用药为主,最多同时存在两种超说明书用药类别。见表 4。

表 4 超说明书用药类别

数量	类别	例数	构成比/%
1 种 (225 例)	仅超适应症	160	66.4
	仅超剂量	57	23.7
	仅超人群	8	3.3
2 种 (16 例)	超适应症、超剂量	11	4.6
	超适应症、超人群	4	1.7
	超人群、超剂量	1	0.4

3 讨论

超说明书用药,一直是医学界关注的热点问题,尤其在当今提倡精准医学的时代背景下,其话题性就更敏感。特别是在中国精神科实践中,超说明书用药现象相当普遍。由于精神疾病多数发展为慢性的过程,往往需要长期巩固维持用药。而对于精神药物来说,起效慢,治疗中需逐渐加大剂量,而在减药或者换药时又需逐渐减量,因此,精神药物的选择及使用更具挑战,精神科用药规范显得尤为重要。抗抑郁药,作为最常用的精神药物之一,应用十分广泛。因此,调查抗抑郁药的超说明书用药临床现况,对于规范精神科治疗具有实际意义。

本研究以住院精神障碍患者为对象,结果显示抗抑郁药的超说明书用药率为 44.3%,高于其它研究^[6-7],其中超适应症用药率高达 32.2%,为首要超说明书用药形式,与杭州七院研究结果一致^[11],超剂量使用率为 12.7%,超人群使用率为 2.4%。

本调查超适应症用药率较高,考虑与调查患者病种多有关。主要体现在躯体化障碍、应激相关障碍、分离(转换)性障碍、器质性精神障碍、精神活性物质所致精神障碍及一些少见病(均为 100.0%),其原因是市面上暂无针对上述疾病研发的药品,存在用药空白;精神分裂症的超适应症用药率 100.0%,有很多文献报道其合理性,如增效治疗^[12-13]、对抗副作用^[14]、治疗伴发症状^[15]、改善认知^[12,16],在大量循证医学证据的支持下,医生往往会选择此类用药;焦虑症、强迫症的超适应症用药,考虑与 CFDA 标准下的说明书适应症少有关。

抗抑郁药的超人群使用主要在儿童青少年、老年人群中,原因在于药物说明书对特殊人群(儿童青少年、老年人、孕产妇、哺乳期妇女)提供的用药信息缺乏、含糊不清,源头则是由于药物试验的伦理性原则,几乎不可能把他们作为试验对象进行研究设计。

超剂量用药的出现一方面与不规范用药有关,

另一方面不得不提到个体化差异。对部分用药敏感低、难治性、顽固性、多次复发出现耐受性的患者,常规标准的用药剂量或方案已难以控制病情,往往需要超剂量用药或过度联合用药。

总的来说,药品说明书的更新缓慢是临床用药最大的弊端,超说明书用药应时而生,有一定的治疗价值,但潜在的风险不容忽视。在明确超说明书用药责任的国家中,主要责任仍由医务人员承担^[3]。超说明书用药的不良反应发生率(75%)较说明书用药(59%)高^[17]。各项数据值得我们深思,不管是对患者还是医生,超说明书用药的风险都较常规治疗高,然而我们很难直接地去消除这种现象,完全的否定也不利于医学发展,因为医学始终是一门实践的 science,只有正确剖析利与弊,区别合理性超说明书用药与不合理用药,才能更好地发挥临床实践经验的作用,促进诊疗水平的提高。

本研究弥补了国内对抗抑郁药超说明书用药研究的缺乏,并且分析了在各个年龄段范围内、多种精神疾病中抗抑郁药的使用,增加了研究人群及超适应症用药方面,更能代表临床实际数据,并发现抗抑郁药的超适应症用药更为常见,为本研究的创新之处。未来可进一步系统探讨超说明书用药的合理性,并以疾病诊断类型划分,制定合理性的超说明书用药策略,做出方案推荐等级分类。

参考文献:

[1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J Hospital Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.

[2] 广东省药学会. 药品未注册用法专家共识[S]. 2010-03-18.

[3] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15 国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 426-435. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2531. 2012. 04. 010.

[4] Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2013, 47(1): 74-87. DOI: 10. 1177/0004867412466595.

[5] 贾海玲, 张萍, 王健, 等. 2002 ~ 2012 年间河北省抑郁障碍患者药物使用情况调查[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(3): 185-187. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3220. 2017. 03. 013.

[6] Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descrip-

tive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system[J]. BMJ, 2017, 356: j603. DOI: 10. 1136/bmj. j603.

[7] 杨国瑛, 林悦甜. 120 例住院儿童青少年精神疾病患者用药医嘱分析[J]. 北方药学, 2016, 13(7): 167-168.

[8] 贾晓妮, 权伟, 陈建波, 等. CFDA 和 FDA 标准下我院精神专科药物超适应证使用比较分析[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1899-1903. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2017. 14. 08.

[9] Czaja AS, Valuck R. Off-label antidepressant use in children and adolescents compared with Young adults: extent and level of evidence[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, 21(9): 997-1004. DOI: 10. 1002/pds. 3312.

[10] Lee E, Teschemaker AR, Johann-Liang R, et al. Off-label prescribing patterns of antidepressants in children and adolescents [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, 21(2): 137-144. DOI: 10. 1002/pds. 2145.

[11] 杨荣梅, 王艳涛. 某精神专科医院 2015 年门诊药房超说明书用药处方分析[J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1466-1468.

[12] 周舟, 王魁元, 胡群英, 等. 度洛西汀短期治疗精神分裂症的增效作用及对认知损害变化的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(5): 287-291. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2017. 05. 011.

[13] 徐莉, 陈云峰, 秦天星, 等. 舍曲林对阿立哌唑治疗阴性症状为主精神分裂症的增效作用[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 372-375. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2015. 04. 004.

[14] Coskun M, Zoroglu S. Clozapine induced obsessions treated with sertraline in an adolescent with schizophrenia[J]. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, 2009, 19(2): 155-158.

[15] 王锋锐, 甘春连, 叶百维. 抗抑郁药辅助治疗精神分裂症伴焦虑抑郁症状的疗效研究[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(19): 3129-3130.

[16] 胡昌清, 史晓宁, 丰雷, 等. 艾司西酞普兰对精神分裂症认知功能的改善作用[C]//中华医学会第十三次全国精神医学学术会议论文集. 济南: 中华医学会精神医学分会委员会, 2015: 257-258.

[17] Jonville-Béra AP, Béra F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions A prospective study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(3): 231-236. DOI: 10. 1007/s00228-004-0881-6.

(收稿日期 2019-01-21)

(本文编辑:石俊强)