



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2016年10月

第7卷第5期

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

版权所有

翻印必究

超说明书用药

超药品说明书用药药物经济学评价专家共识

超药品说明书用药（以下简称“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、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。具体包括给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书不同的用法。

根据国内外调查报道，临床上超说明书用药较普遍存在。我国政府部门先后制订了《药品管理法》、《医疗机构药事管理规定》、《处方管理办法》和《药品不良反应报告和监测管理办法》等多部规范药品使用的法规，但并没有关于超说明书用药的法律法规。

广东省药学会（以下简称本会）从2010年至今印发了四份超说明书用药专家共识，明确提出了超说明书用药的五大原则：

1. 在影响患者生活质量或危及生命的情况下，无合理的可替代药品；

2. 用药目的不是试验研究；

3. 有合理的医学实践证据；

4. 经医院药事管理与药物治疗学委员会（或药

事管理委员会）及伦理委员会批准；

5. 保护患者的知情权。

这些共识在一定程度上指导了临床用药，标志着我国专业学会在该方面的大胆探索尝试，不但在全国起到了引领作用，也得到国际同行的高度认可和关注。

超说明书用药的“不可替代性”除指安全性、有效性不可替代外，经济上的不可替代性也是超说明书用药的主要原因之一。即超说明书用药除对其进行安全性、有效性评价外，还应包括药物经济学评价。超说明书用药药物经济学评价是通过成本效果分析法（Cost Effectiveness Analysis, CEA）、成本效用分析法（Cost Utility Analysis, CUA）、成本效益分析法（Cost Benefit Analysis, CBA）以及模型模拟法（Modeling Simulation, MS），如构建 Markov 模型、离散事件模型（Discrete Event Simulation, DES）等药物经济学与卫生技术评估的常规方法，比较超说明书用药治疗方案的成本投入与临床产出变化及患者偏好改善等来评估该方案短期、长期的临床产出和经济性。

超说明书用药经济学评价的必要性体现在以下

几方面：1.该方法作为比较效果研究（Comparative Effectiveness Research, CER）的一部分，是证据产生过程的重要组成部分；2.临床合理用药的三大原则包括安全性、有效性和经济性，其中经济性也是衡量所有治疗方案是否合理的重要指标。另外，超说明书用药可能没有经过严格的药物临床试验，其风险须充分预估，经济学评价应包括因此可能产生的额外费用；3.在有限的医疗卫生资源与日益增长的医疗卫生需求冲突加剧的今天，政策制定者、医疗服务购买者、医保基金管理及经办方如何高效利用、合理配置卫生资源，事关国计民生。有研究报告某医疗机构肿瘤治疗领域超说明书用药的医疗费用激增，其原因就是缺乏引入药物经济学方法对超说明书用药方案的经济性进行评价，部分费用昂贵的药物被扩大适应证滥用，而一些经典廉价的老药、好药却被冷落，或者一些相对廉价的有效方案存在超说明书用药的法律风险。

有国家将贝伐单抗治疗新生血管黄斑变性（AMD）纳入医保报销目录，正是基于其经济学的优势。2011年，Group CR等发表在NEJM的研究结果证实贝伐单抗超说明书用药与雷珠单抗说明书内治疗AMD的临床疗效没有显著性差异。Stein JD等的经济学评价结果也显示贝伐单抗治疗AMD比雷珠单抗具有显著的经济学获益。

本共识基于药物经济学基本理论及方法学，在综合共识专家的经验 and 意见的基础上，达成以下共识：

1. 在某些情况下，通过全面的有效性、安全性和经济性评价，超说明书用药可能比说明书内用药更符合患者利益；

2. 将药物经济学方法创造性的运用于超说明书用药评价体系，能在保证超说明书用药安全有效的前提下，大大提高医疗资源利用效率；

3. 全面的超说明书用药评价指标体系应该包括该用法的安全性、有效性及经济性三方面的推荐等级评估。

在此共识基础上，将陆续按科分类、开展针对各科疾病超说明书用药的药物经济学评价。如通过Markov或者DES等模型对心脑血管疾病、肿瘤、风湿免疫疾病等的发生转归进行模拟，以建立该疾病领域超说明书用药药物经济学评价模型等。

用药警示

日本发布过氧苯甲酰等药品说明书更新信息

日本厚生劳动省（MHLW）和药品医疗器械管理局（PMDA）近期宣布了有关过氧苯甲酰等药品说明书更新信息。

过氧苯甲酰制剂（Bepio和Duac复合凝胶）的说明书已更新，在注意事项中纳入了广泛肿胀风险。过氧苯甲酰的适应证为寻常性痤疮，可作为单药或与克林霉素（Duac复合凝胶）联用。在日本，共有7例病例在使用过氧苯甲酰后报告了皮肤症状。在这些病例中，6例病例的因果关系无法排除。在研究了现有证据及听取专家建议后，MHLW/PMDA得出结论：需要将红斑、肿胀蔓延至整个面部及颈部的病例报告将作为一项注意事项加入说明书。

缩宫素用于诱导和增强子宫收缩及治疗子宫出血。在日本共报告了5例与使用缩宫素相关的过敏病例，其中3例病例的因果关系无法排除（1例属于说明书禁忌的情况）。在研究了现有证据及听取专家建议后，MHLW/PMDA宣布对缩宫素说明书进

行修订。

二膦酸盐类药品（依替膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和伊班膦酸）的说明书已更新，纳入外耳道骨坏死风险。二膦酸盐的适应证是骨质疏松症、Paget 骨病，或用于早期或晚期异位骨化的预防。在欧洲，外耳道骨坏死被列入二膦酸盐产品特征概要中。此外，在日本及其他国家，二膦酸盐治疗患者中已有病例报告。在研究了现有证据及听取专家建议后，MHLW/PMDA 得出结论：有必要对说明书进行修订。

双氯芬酸制剂（Voltaren 和 Rectos）的说明书已更新，在不良反应部分纳入胃肠道狭窄和梗阻风险。双氯芬酸是一种非甾体抗炎药，用于缓解疼痛和抗炎。在日本，共有 5 例病例报告胃肠道狭窄或梗阻与使用双氯芬酸相关。在这些病例中，4 例病例的因果关系无法排除（1 例病例为超说明书用法用量）。此外，公司核心数据表（CCDS）已更新。在研究了现有证据及听取专家建议后，MHLW/PMDA 得出结论：有必要对说明书进行修订。

左乙拉西坦（E Keppra）的说明书已更新，在不良反应部分纳入急性肾衰竭的风险信息。左乙拉西坦用于治疗癫痫患者（包括继发性全身性癫痫发作）的癫痫部分性发作；左乙拉西坦还作为其他抗癫痫药物的辅助用药，在其他抗癫痫药物缓解不佳的患者中，用于治疗强直阵挛性癫痫发作。在日本，共报告了 7 例使用左乙拉西坦相关的急性肾衰竭病例。在这些病例中，2 例病例的因果关系无法排除。基于日本和其他国家报告的病例，公司的核心数据表（CCDS）已经进行了更新。在研究了现有

证据及听取专家建议后，MHLW/PMDA 得出结论：有必要对说明书进行修订。

相关宣传、教育和研究工作。在化学药总体排名中，心血管系统用药所占比例有所增加，提示应继续加强心血管系统用药不良反应监测，及时发现风险并采取有效控制措施，保证患者的用药安全。

美国警告阿片类与苯二氮卓类等药物联合使用导致的严重风险

2016 年 8 月 31 日，美国食品药品监督管理局（FDA）评估发现，阿片类药物与苯二氮卓类或其他抑制中枢神经系统(CNS)的药物联合使用的现象日益增多，这种联合用药会导致严重的副作用，包括呼吸减慢或呼吸困难，甚至死亡。为减少阿片类与苯二氮卓类或阿片类与其他 CNS 抑制剂联合使用的情况，FDA 提出严重警告，要求在阿片类镇痛药和止咳药以及苯二氮卓类药物的说明书中添加黑框警告。

加拿大进一步限制可待因在儿童和青少年中的使用

在 2013 年和 2015 年，因含可待因药品与危及生命的呼吸问题的潜在风险相关，加拿大卫生部对含可待因药品实施了安全性审查，当时建议，在年龄为 12 岁以下的儿童中，不再使用含可待因的药品。加拿大卫生部近期实施了新的安全性审查，旨在进一步评估可待因在儿童及青少年患者中存在的严重呼吸问题，以决定在该年龄组中是否需要采取更多措施来管理此风险。

我院典型的不良反应案例

一例替罗非班致患者血小板减少案例

患者女，72 岁。40 天前诊断为冠心病，给予阿司匹林、倍他乐克等药物治疗。30 天前因急性非

ST段抬高型心肌梗死行CAG+PCI术,术后服用阿司匹林、氯吡格雷。近期再次入院拟处理LAD。7月14日在心电监护和局部麻醉下行CAG+PCI术,术中给予肝素联合替罗非班微量泵静脉滴注,术中患者生命体征平稳,术后未见明显异常。15日血常规回报示血小板 $0 \times 10^9/L$ 。考虑为替罗非班导致的小血小板减少,立即停用,经给予地塞米松10mg静脉滴注,抑酸等措施保护胃黏膜。并给予免疫球蛋白(5g, QD)冲击治疗6天后,血小板逐渐恢复正常。

替罗非班为非肽类的糖蛋白(GP) II b/IIIa受体的可逆性拮抗药,是酪氨酸衍生物。通过选择性抑制血小板聚集的最终共同通路(血浆凝血因子I与GP II b/IIIa结合),可逆转因血栓形成而导致的缺血状态。体外研究表明,本药具有较强的抑制血小板功能,可剂量依赖性地抑制二磷酸腺苷(ADP)、胶原、花生四烯酸、血栓烷类似物U46619和凝血酶引起的体外血小板聚集。与肝素联用,治疗不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗塞患者,预防心脏缺血事件,也适用于冠脉缺血综合征患者进行冠脉血管成形术或冠脉内斑块切除术,以预防与经治冠脉突然闭塞有关的心脏缺血并发症。

该药安全性较好,但是会引起血小板减少。替罗非班导致的小血小板减少分为三类:应用24h内血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 为轻度血小板减少症, $<50 \times 10^9/L$ 为重度血小板减少症, $<20 \times 10^9/L$ 为极重度血小板减少症。其中轻、重度血小板减少症发生率分别为2.3%和0.3%,罕见极重度血小板减少症,该患者属于极重度血小板减少症。

替罗非班所致血小板减少的发生机制还不清楚,但多认为有以下两种可能机制:(1)自身免疫反应,在替罗非班敏感性患者中,(GP) II b/IIIa受体拮抗剂与血小板表面(GP) II b/IIIa受体结合后引起受体构象改变,导致免疫系统认为其为新抗原将其识别,并产生相应抗体,形成抗原抗体复合物,引起血小板破坏,最终被免疫系统清除。(2)血小板的再分布,(GP) II b/IIIa受体拮抗剂与(GP) II b/IIIa受体结合后导致血小板(GP) II b/IIIa受体空间构象的改变,产生新的抗原决定簇,此抗原决定簇被肝识别,从而诱导肝摄取血小板,而使循环中血小板减少。随着血液中药物浓度的减少,被肝摄取的血小板再重新回到循环中。

尽管盐酸替罗非班所致血小板减少症的发生率很低,由于严重的血小板减低可导致致命性的血而威胁患者生命,故在临床工作中仍需高度警惕。盐酸替罗非班所致血小板减少症多在开始治疗的数小时内发生,独立危险因素包括高龄(>65 岁)、低BMI及基线血小板较低($<180 \times 10^9/L$)。因此,应用盐酸替罗非班治疗的患者,特别是合并危险因素的患者,应在6~12h内特别是在24h后常规监测血小板,以便能够尽早诊断药物相关的小血小板减少症。对于(GP) II b/IIIa受体拮抗剂所致血小板减少症,首先应该停止应用相应药物,并酌情应用丙种球蛋白及糖皮质激素。如血小板 $<10 \times 10^9/L$ 时或有威胁生命的大出血者,推荐输注血小板。由于盐酸替罗非班停药后4~8h可从体内消除,患者血小板减少持续时间通常较短,约为2~6d。通常,(GP) II b/IIIa受体拮抗剂所致血小板减少症对血小板输注反应良好。