

云南省部分医院使用艾司唑仑片处方情况及风险分析

李渔, 于晨, 秦亚丽, 王军*

(云南省药品评价中心, 昆明 650101)

【摘要】 目的: 分析医疗机构中第二类精神药品艾司唑仑的滥用风险, 为合理监管使用量较大的第二类精神药品提出建议。**方法:** 通过分阶段随机整群抽样方法抽取云南省3家医疗机构2015—2016年全年某精神药品的全部处方, 通过数据挖掘和人工识别技术, 从中筛选出可疑药物滥用风险信号。**结果:** 本次抽样处方分别来自于1家省级三甲综合医院、1家精神病专科医院以及1家民营医院, 共8332张处方, 涉及3588人, 发现4个风险类型, 分别是同一患者每月开处方超过4次、同一患者每天开处方超过2次、单张处方开药量超过说明书最大用量、多人开药日期长时间雷同。**结论:** 目前医疗机构中艾司唑仑片的流通监管仍然存在一些漏洞, 可能导致公众滥用药物的风险。

【关键词】 医院门诊; 药物滥用监测方法; 处方

doi: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2020.03.004

An Analysis of Drug Abuse Risk of Estazolam Based on the Informationization of Outpatient Drugs

LI Yu, YU Chen, QIN Yali, WZNG Jun

(Center for drug reevaluation, YNFDA, Kunming 650101)

[Abstract] Objective: To analyze the risk of abuse of the Estazolam in hospital, and make recommendations for the rational supervision of psychotropic substances. **Methods:** The data were conducted according to multi-stage stratified cluster sampling method extracted from outpatients' prescription which includes of a certain psychotropic drugs of in three medical facilities in the 2015-2016. Analyzing drug abusing risk signals by data mining and manual screening. **Results:** The study was screened out four risks of drug abusing through 8, 832 outpatients' prescriptions and 3, 588 patients, which comes from tertiary comprehensive hospitals/psychiatric specialist hospital/private hospital. There are four drug abusing risk signals we found, such as the same patient prescribed more than 4 times a month; same patient prescribes more than two prescriptions a day; Single prescription dose exceeds the maximum amount of instructions; many groups of people prescribe same dates. **Conclusion:** Hospital supervision of estazolam is very strict, but there are still some loopholes that may lead to drug abuse.

[Key words] outpatients' prescription; drug abuse monitoring methods; prescription

作者简介: 李渔(1983.03—), 男, 学历及职称: 主管药师, 主治医师, 临床医学学士, 流行病与医学统计学硕士, 主要研究方向: 药品不良反应监测与研究、药物滥用监测与研究。

* 通信作者: 王军, 男, 在职研究生, 副主任医师, 从事药械安全性监测与管理工作。E-mail: 630313958@qq.com

药物滥用监测是疾病监测的一部分,也是药品安全性监测的重要内容。2016年,我国药物滥用监测工作从北京大学药物依赖研究所移交到国家药监局药品评价中心,《国务院关于印发“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的通知》^[1]中明确要求在十三五期间要“在精神疾病专科医院及综合医院设立100个药物滥用监测哨点”。为此,云南省食药监局药品评价中心对辖区内二级以上医疗机构的精神麻醉药品使用情况进行摸底排查结果,以使用量最大的艾司唑仑片作为目标药品,利用各级医疗机构的电子处方系统针对指定特殊药品处方中相关信息的提取,通过数据挖掘和人工识别技术,从中发现可疑药物滥用风险信号,并就此信号进行追踪评估,借以论证在医疗机构中开展药物滥用监测工作的方法及其可能性。

1 目标药品概况

艾司唑仑又名舒乐安定,为苯二氮草类抗焦虑药,是目前临床应用较为广泛的镇静、催眠、抗焦虑的药物,属于第二类精神药品。临床上主要用于治疗各种类型的失眠、焦虑、紧张、恐惧及癫痫大、小发作和惊厥,亦可用于术前镇静。

艾司唑仑口服给药的用法用量为①镇静:每次1~2 mg,每天3次;②催眠:每次1~2 mg,睡前服;③抗癫痫:每次2~4 mg,每天3次;④麻醉前给药:每次2~4 mg,手术前1小时服用^[2]。

2 相关法律回顾

根据《中华人民共和国精神药品品种目录(2013年版)》,艾司唑仑属于第二类精神药品。在储存管理方面,艾司唑仑的销售应符合《麻醉药品和精神药品管理条例》对第二类精神药品的规定:第三十二条,第二类精神药品零售企业应当凭执业医师出具的处方,按规定剂量销售第二类精神药品,并将处方保存2年备查;禁止超剂量或者无处方销售第二类精神药品;不得向未成年人销售第二类精神药品。第四十九条,第二类精神药品经营企业应当在药品库房中设立独立的专库或者专柜储存第二类精神药品,并建立专用账册,实行专人管理。专用账册的保存期限应当自药品有效期满之日起不少于5年。第七十条,第二类精神药品零售企业违反本条例的规定储存、销售或者销毁

第二类精神药品的,由药品监督管理部门责令限期改正,给予警告,并没收违法所得和违法销售的药品;逾期不改正的,责令停业,并处5000元以上2万元以下的罚款;情节严重的,取消其第二类精神药品零售资格。

在艾司唑仑的临床处方使用方面,根据《处方管理办法》第二十三条,为门(急)诊患者开具的麻醉药品注射剂,每张处方为一次常用量;控缓释制剂,每张处方不得超过7日常用量;其他剂型,每张处方不得超过3日常用量。第二类精神药品一般每张处方不得超过7日常用量;对于慢性病或某些特殊情况的患者,处方用量可以适当延长,医师应当注明理由。

3 资料来源和技术路线

3.1 资料来源

通过分阶段随机整群抽样方法抽取云南省3家医疗机构2015—2016年全年涉及艾司唑仑片的全部处方,3家医疗机构分别来源于某省级三甲综合医院、某精神病专科医院以及某民营医院。

3.2 技术路线

文献检索—本省精神麻醉药品使用情况调查—确定目标跟踪药品—现场调研—医院抽样—召开项目专家会—查阅课题成员单位门诊处方—信息分类处理—风险信息分析—监测方式可行性结论。

4 结果

4.1 一般情况

本次医疗机构抽样处方分别来自于1家省级三甲综合医院、1家精神病专科医院以及1家民营医院,共8332张处方,涉及3588人。其中某省级三甲综合医院有5269张处方,占总抽样处方的63.24%;某精神病专科医院和某民营医院分别有处方2079和984张,占总抽样处方的24.95%和11.81%。

所用的艾司唑仑规格均为1 mg片剂,生产厂家包括济川药业集团、上海信谊药厂、湖南洞庭药业有限公司、华中药业有限公司等。

4.2 人口学分布

在调查的艾司唑仑处方使用者中,男性有1496名,占41.69%;女性有2089名,占58.22%,另有3人性

别不详。未成年患者有20名。使用艾司唑仑的女性患者数量大于男性。最小年龄3岁,最大年龄97岁,平均年龄56岁,处方患者集中在40岁以上,占到总处方量的76.10%,其中70岁以上的老年患者的使用比例最高为23.86%。

4.3 处方来源情况

开具艾司唑仑处方的科室复杂,其中内科和精神科的处方量最多,分别占36.25%和19.77%。说明开具艾司唑仑并无具体的科室限制,得到处方较为容易。具体见表1。

表1 处方来源分布

处方来源科室	处方量/张	比例/%
内科	3 020	36.25
精神科	1 647	19.77
中医科	381	4.57
干疗科	347	4.16
神经内科	308	3.70
儿少精神科	298	3.58
血液透析门诊	267	3.20
内分泌科	236	2.83
特需病房门诊	172	2.06
肝胆胰外科	171	2.05
急诊科	138	1.66
方便门诊	117	1.40
中西医结合科	106	1.27
胃肠外科	104	1.25
消化内科	104	1.25
其他	916	10.99
合计	8 332	100

其他科室包括儿科门诊、耳鼻喉科门诊、眼科门诊、核医学科门诊、肿瘤科门诊、体部肿瘤门诊、风湿免疫科门诊、体部肿瘤门诊、心脏血管外科门诊、血液内科门诊、男性科门诊、生殖医学科、放射科阅片门诊、高压氧门诊、骨康复科门诊、麻醉科门诊等。

4.4 处方价格分析

平均每份处方的价格在3.36元,集中在4.0~4.99元的处方量最多,占总量的38.79%。说明艾司唑仑的价格便宜,滥用成本较低。具体见表2。

表2 处方价格分布

价格区间/元	处方量/张	比例/%
0~2.99	3 731	44.78
3.0~5.99	3 852	46.23
≥6.00	749	8.99

4.5 处方临床诊断情况

我们将诊断中包含有失眠和睡眠障碍等关键字的计入失眠范围内,将含焦虑的诊断计入焦虑范围内,将含癫痫的诊断计入癫痫范围内,并将以上处方视为符合说明书适应证范围的处方。3 588个患者共有的8 320项处方诊断中,包含有失眠、焦虑和癫痫的处方共有6 108张,其他诊断处方为2 212张,占26.59%。

在6 108张包含有适应证的处方中,有失眠的处方为4 737张,发生率为77.55%;焦虑和癫痫的发生率分别为24.25%和0.43%。具体见表3。

表3 适应证处方诊断分布

诊断	处方出现例次	占适应证范围的处方比例/%
失眠	4 737	77.55
焦虑	1 481	24.25
癫痫	26	0.43
适应证总处方数	6 108	-

在2 212张其他处方诊断中,神经衰弱、高血压、抑郁分别为诊断的前3位,发生率分别为35.71%、20.03%和14.69%。具体见表4。

表4 其他处方诊断分布

诊断	处方出现例次	占适应证范围的处方比例/%
神经衰弱	790	35.71
高血压	443	20.03
抑郁	325	14.69
精神分裂症	228	10.31
肾衰竭	122	5.52
糖尿病	102	4.61
高脂血症	23	1.04
其他	422	19.08
其他诊断总处方数	2 212	-

5 风险信息分析

依据艾司唑仑说明书和《处方管理办法》中关于第

二类精神药品的有关规定,本次调查共发现4个风险类型,分别是同一患者每月开处方超过4次、同一患者每天开处方超过2次、单张处方开药量超过说明书最大用量、多人开药日期长时间雷同。具体举例和分析如下:

5.1 同一患者每月开处方超过4次

根据《处方管理办法》,第二类精神药品一般每张处方不得超过7日常用量;对于慢性病或某些特殊情况的患者,处方用量可以适当延长,医师应当注明理由。因此我们在医师未注明理由的情况下,将同一患者(以身份证号码为准,若没有以相同姓名、相同性别和年龄为标准)每月开处方超过4次的现象视为风险信息。

在所调查的处方中,共发现32条风险信息,涉及191张处方,占总处方量的2.30%。单名患者单月最高开具处方9次,平均每3~4天开1次处方;每个风险信息单月平均开处方5.97次。同一患者最多出现风险信息9次,即2015—2016年的某阶段内,该名患者有9个月单月开具处方超过4次。在15名患者中,男性占46.67%,女性占53.33%,平均年龄58.67岁,45岁以上的患者占80%。

通过分析191张处方诊断,发现除失眠、焦虑、癫痫以外的其他诊断数量最多的前3位分别是慢性肾衰竭、神经衰弱、慢性肾功能不全尿毒症期,该类处方占总抽样处方量的36.13%。

5.2 同一患者每天开处方超过2次

《处方管理办法》规定,第二类精神药品一般每张处方不得超过7日常用量,因此我们在调查中将同一患者在同一天开具2张或2张处方以上视为一条风险信息,将其抽取进行分析。

在调查处方的过程中,我们发现每天开药超过2次(包含2次)的风险信息有70条,涉及处方151张,占总处方量的1.81%;平均每条风险信息涉及处方2.15张。其中有患者61名,男性占40.98%,女性占57.38%,另有1人性别不详。45~65岁年龄段的患者所占的比例最大有39.24%。

在151张处方中,有诊断的149份,统计发现,除失眠、焦虑、癫痫以外的其他诊断有抑郁、神经衰弱、腰痛、高黏血症、高血压、双向情感障碍、脑梗死后遗症等,占总抽样处方量的32.89%。

5.3 单张处方开药量超过说明书最大用量

在调查处方的过程中,发现存在有超剂量开药

的情况。为便于统计,我们将单张处方开药量超过说明书最大用量即以1 mg艾司唑仑片剂为标准,每次服用艾司唑仑4片,每日3次,一张处方开7日用药量,也就是单张处方开药量超过84片为一个预警信号。

在调查过程中,发现超过84片单张处方有76张,占总处方量的0.91%。患者有64名,男性占46.89%,女性占53.13%。15~44岁年龄段的患者所占的比例最大有50.82%。单张处方最多开药200片,平均每份处方开药115片。

在76张处方中,有诊断的处方为73份,统计发现,除失眠、焦虑、癫痫以外的其他诊断有精神分裂症、抑郁、双向情感障碍等,占总抽样处方量的54.79%。

5.4 多人开药日期长时间雷同

在调查处方过程中,发现在多个相同日期内有多人重复的现象,我们将超过3名患者在3个时间点以上均存在重合的现象视为一个风险信息。但信号较于隐蔽而难以发现,需要人工统计,无法完全涵盖。

在分析的处方中,多人开药日期长时间雷同的风险信息出现8次,1个信号中最多出现患者5名,最多出现相同开药日期20次,平均每个信号涉及3人和相同日期8次,涉及处方174张,占总处方量的2.10%。患者有23人,15~44岁年龄段的患者所占的比例最大有58.33%。

6 讨论及建议

6.1 医疗机构的药物滥用管理/监测存在盲区,尚需切实有效的工作制度来防止药物滥用和特殊药品的流弊。

由于麻醉药品、精神药品的特殊性质,容易在生产、流通和使用等环节发生流弊;而任何一种药品一旦发生流弊,就会迅速在吸毒者甚至在一般人群中发生流行性滥用。及时发现和解决由于各种原因非法流弊到社会上的麻醉药品、精神药品滥用问题,不仅是麻醉药品、精神药品管理工作的需要,也可最大限度地减少由于药物流弊带来的社会危害和公共卫生问题,保证人民群众用药安全。为此,就需要建立一个有效运行、快速反应的预警和应对系统。

6.2 在医疗机构内开展处方筛查工作是在患者 / 普通人群中开展药物滥用监测的可行途径。

由于目前各项研究中并无药物滥用风险信号的预警规则,因此我们参照艾司唑仑说明书和《处方管理办法》等有关规定,设计了4种风险信号预警规则,本次处方筛查中上述4种风险信号均有预警,因此可以证实该方法不失为在患者 / 普通人群中开展药物滥用监测的可行途径。但是如何进一步完善和推广工作方法,寻找更为准确可靠的风险信号预警规则,还需进一步的研究论证。

6.3 公众对特殊药品的危害认识不足,相关部门在加强特殊药品监管的同时,还应加大宣传力度,促进公众合理用药,拒绝滥用。

随着社会的进步,为缓解高压造成的紧张状态,求助于苯二氮草类等精神药物的人群越来越多,部分人群甚至对药物产生了精神和躯体上的依赖性;而且研究发现^[3],大多数合并过多药的海洛因依赖者

大部分也一并使用苯二氮草类药物,以增强阿片类毒品的精神效果和增加作用时间。通过本次处方调查发现,社会上普遍对第二类精神药品的滥用危害不了解,因此食药监部门在提高第二类精神药品监管的同时,还应该广泛宣传,普及安全用药知识,提高公众用药水平,了解药物滥用风险,杜绝麻精类药物的流弊。

【参考文献】

- [1] 国务院关于印发“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的通知[Z]. 国发〔2017〕12号. 2017.
- [2] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2014: 1364-1366.
- [3] 顾宁. 478例海洛因依赖者多药滥用情况分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2011(03): 225-227

(收稿日期: 2020-02-17; 修回日期: 2020-03-23)

上接 140 页

- [10] MAYOCK P. Drug pathways, transitions and decisions: the experiences of young people in an inner-city Dublin community[J]. Contemporary Drug Problems, 2002, 93: 325-328.
- [11] ADLAF E M, SMART R G. Party subculture or dens of doom? An epidemiological study of rave attendance and drug use patterns among adolescent students[J]. Journal of Psychoactive Drugs, 1997, 29: 193-198.
- [12] DING Y, HE N, DETELS R. Circumstances of initiation into new-type drug use among adults in Shanghai: are there differences by types of first new-type drug used?[J]. Drug & Alcohol Dependence, 2013, 131: 278-283.
- [13] HALKITIS P N, PALAMAR J J. Multivariate modeling of club drug use initiation among gay and bisexual men[J]. Subst Use Misuse, 2008, 43: 871-879.
- [14] JANSEN K L. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences[J]. Journal of Psychedelic Drugs, 2000, 32(4): 419-433.
- [15] DE S I, KELLY J P, HARKIN A J, et al. An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the rat[J]. Pharmacol Toxicol, 1997, 80: 207-210.
- [16] GABLE R S. Acute toxic effects of club drugs[J]. Journal of Psychedelic Drugs, 2004, 36: 303-313.
- [17] LENTON S, BOYS A, NORCROSS K. Raves, drugs and experience: drug use by a sample of people who attend raves in Western Australia[J]. Addiction, 1997, 92: 1327-1337.
- [18] LANKENAU S E, CLATTS M C. Patterns of polydrug use among ketamine injectors in New York City[J]. Subst Use Misuse, 2005, 40: 1381-1397.
- [19] DILLON P, COPELAND J, JANSEN K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use[J]. Drug & Alcohol Dependence, 2003, 69: 23-28.
- [20] CL R. Family therapy for drug abuse: review and updates 2003-2010[J]. Journal of Marital and Family Therapy, 2012, 38: 59-81.

(收稿日期: 2020-03-17; 修回日期: 2020-04-17)