

# 辅助生殖药物处方中超说明书用药分析

陈颖<sup>1</sup>, 宋雅琳<sup>1</sup>, 侯宁<sup>2\*</sup>

1. 山东大学附属生殖医院 药剂科, 济南 250000; 2. 山东第一医科大学附属省立医院 药学部, 济南 250021

**【摘要】目的** 调查分析山东大学附属生殖医院辅助生殖药物处方中超说明书用药情况, 对所调查药物进行循证证据评估, 为临床用药提供参考。**方法** 采用回顾性调查法, 随机抽取该院2020年1—12月期间处方2500张, 依据药品说明书, 对抽取处方进行统计分析, 查阅美国食品药品监督管理局(FDA)、国家药品监督管理局(NMPA)药品说明书, 以及国内外相关指南、医学文献数据库, 对其用药循证证据进行分析评价。**结果** 该院超说明书用药处方张数占51.28%, 品种占18.18%。其中超适应证占58.79%、超给药人群占22.01%、超用法用量占17.52%、超给药途径占1.67%, 前3位药物分别是戊酸雌二醇片、地屈孕酮片、黄体酮胶囊。**结论** 基于未被满足的临床需求, 超说明书用药情况普遍存在, 尤其是开展辅助生殖技术(ART)的医疗机构需根据新《医师法》进一步规范管理, 对促进合理用药保障用药安全、规避执业风险具有重要现实意义。

**【关键词】** 超说明书用药; 辅助生殖药物; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3; R979.23 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)01-0067-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.009

## Analysis of off-label drug use in assisted reproductive medicine prescription

CHEN Ying<sup>1</sup>, SONG Ya-lin<sup>1</sup>, HOU Ning<sup>2\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250000, China; 2. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

**【Abstract】Objective** To analysis of the off-label drug use in assisted reproductive medicine prescription in the Reproductive Hospital Affiliated Shandong University, and to evidence-based evaluate the drugs under investigation, to provide references for clinical drug use. **Methods** A retrospective investigation method was adopted to extract 2500 prescriptions from the hospital from January to December, 2020. Based on the drug instructions, conduct statistical analysis on the selected prescriptions, consult the Food and Drug Administration (FDA), National Medical Products Administration (NMPA) drug instructions, relevant domestic and foreign guidelines, and medical literature databases to analyze and evaluate the evidence-based evidence for their medication. **Results** The number of off-label drug use prescriptions for assisted reproductive technology in the hospital accounted for 51.28%, and varieties accounted for 18.18%; ultra-indication accounted for 58.79%, ultra-drug population accounted for 22.01%, ultra-usage dosage accounted for 17.52%, ultra route of administration accounted for 1.67%, and the top three were Estradiol Valerate Tablets, Dydrogesterone Tablets, and Progesterone Capsules. **Conclusion** Due to unmet clinical needs, off-label drug use is common. In particular, assisted reproductive technology(ART) drug treatment medical institutions need to further regulate management in accordance with the new "physician law", which has important practical significance for promoting rational drug use to ensure drug safety and avoid practicing risks.

**【Key words】** off-label drug use; assisted reproductive medicine; rational drug use

药品说明书是载有药品信息的法定文件,也是医师和患者治疗用药时的科学依据<sup>[1]</sup>。超说明书用药

(off-label drug use)即药品未注册用法,包括适应证、剂量、适用人群、给药途径。在临床药物治疗中,

\*通信作者:侯宁, E-mail:hou\_ning@sina.com

超说明书用药现象普遍存在<sup>[2]</sup>。近年来,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)迅猛发展,山东大学附属生殖医院作为三级甲等生殖专科医院,ART成功率达55%以上,致孕率居国内领先,其中药物的辅助治疗发挥了重要作用。本研究通过对该院辅助生殖药物处方中超说明书用药情况的调查,用循证医学方法进行分析,为临床用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

随机抽取该院2020年1—12月期间门诊处方2500张,记录患者年龄、性别、临床诊断、药品名称、规格、剂量、给药频次及给药途径等数据。纳入标准:处方中各项资料完整,包括患者基本信息、临床诊断、药品名称、包装规格、用药剂量、用药频率、给药途径、医师签章等。排除标准:麻醉药品和精神药品专用处方。

### 1.2 方法

以国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)最新批准的药品说明书为依据,判断处方中的超说明书用药情况,具体分为以下几类:①超适应证;②超给药途径;③超用法用

量;④超给药人群。国外药品说明书收录情况主要查询药品原研国药品监督管理局官方网站及Micromedex数据库,医学文献检索PubMed、中国知网、万方数据库、用药助手、药智数据库、Evimed超说明书用药循证评价决策系统,以Micromedex数据库的Thomson分级标准研判证据等级及推荐意见<sup>[3]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用Excel 2010软件进行统计学数据分析,对超说明书用药类型进行构成比描述。

## 2 结果

### 2.1 超说明书用药情况

2500张处方共涉及药品种类88种,其中超说明书用药处方1282张,药品种类16种,按处方张数、药品品种计,超说明书用药发生率分别为51.28%、18.18%。

### 2.2 超说明书用药类型

超说明书用药处方1282张中,超说明书用药共1672例次,其类型构成比分别为超适应证58.79%、超给药人群22.01%、超用法用量17.52%、超给药途径1.67%,前3位药品分别是戊酸雌二醇片、地屈孕酮片、黄体酮胶囊,见表1。

表1 辅助生殖药物处方中超说明书用药类型及构成比[例次(%)]

药物名称	超适应证	超给药途径	超用法用量	超给药人群	合计
戊酸雌二醇片	223(13.34)	0(0.00)	0(0.00)	223(13.34)	446(26.67)
地屈孕酮片	0(0.00)	0(0.00)	221(13.22)	0(0.00)	221(13.22)
黄体酮胶囊	190(11.36)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	190(11.36)
绒促性素注射液	176(10.53)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	176(10.53)
胰激肽原酶肠溶片	153(9.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	153(9.15)
阿司匹林肠溶片	55(3.29)	0(0.00)	0(0.00)	55(3.29)	110(6.58)
雌二醇地屈孕酮片	42(2.51)	4(0.24)	0(0.00)	42(2.51)	88(5.26)
尿促性素注射液	0(0.00)	0(0.00)	72(4.31)	0(0.00)	72(4.31)
西地那非片	24(1.44)	24(1.44)	0(0.00)	24(1.44)	72(4.31)
来曲唑片	39(2.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	39(2.33)
醋酸泼尼松片	18(1.08)	0(0.00)	0(0.00)	18(1.08)	36(2.15)
雌二醇凝胶	29(1.73)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	29(1.73)
二甲双胍片	27(1.61)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	27(1.61)
左甲状腺素钠片	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(0.36)	6(0.36)
醋酸亮丙瑞林注射液	5(0.30)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(0.30)
维生素E软胶囊	2(0.12)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.12)
合计	983(58.79)	28(1.67)	293(17.52)	368(22.01)	1672(100.00)

### 3 讨论

一项针对国内24家医疗机构的超说明书用药调查显示,超说明书用药占53.3%,激素及内分泌调节药在所调查药物品种中排名前6位<sup>[4]</sup>。另一项生殖专科医院调查显示,超说明书用药的发生率为58.76%<sup>[5]</sup>,与该院超说明书用药总体占比(51.28%)相当。该院超说明书用药类型包括超适应证58.79%、超给药人群22.01%、超用法用量17.52%、超给药途径1.67%,其发生率较高或与ART诊疗技术及最新的用药进展有关。

#### 3.1 超适应证用药

##### 3.1.1 女性生殖专科药物

甾体激素类是该院体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)治疗中使用最多的一类药物,常用的孕激素如黄体酮胶囊,其超适应证为胚胎移植后黄体支持。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准黄体酮用于胚胎植入支持治疗;国际主流指南欧洲人类生殖与胚胎学会发布的《体外受精/卵胞浆内单精子显微注射卵巢刺激指南》<sup>[6]</sup>指出黄体酮可用于ART过程中的黄体支持。在Micromedex数据库中其有效性等级为I,推荐等级为II a,证据强度为B级,基于以上证据,推荐用于胚胎移植后黄体支持。雌激素如戊酸雌二醇片、雌二醇凝胶,雌孕结合激素如雌二醇地屈孕酮片,三者超适应证均与改善胚胎移植周期子宫内膜有关。雌激素可用于改善子宫内膜容受性在中华医学会生殖医学分会《黄体支持与孕激素补充共识(2015)》<sup>[7]</sup>中提及;一项随机对照试验<sup>[8]</sup>及系列临床观察性研究报告<sup>[9-11]</sup>表明,戊酸雌二醇、雌二醇凝胶、雌二醇地屈孕酮用于胚胎移植改善子宫内膜血流,目前循证医学证据有限,故推荐在某些情况下使用。另外,Liu等<sup>[12]</sup>研究认为长期使用未添加孕酮的雌激素会提高肿瘤发生的风险,且极高浓度的雌激素可能导致深静脉血栓形成。因此治疗期间应监测血清雌二醇浓度,及时发现和治疗与雌激素相关的不良反应,选用时建议权衡利弊。

非甾体抗炎药阿司匹林说明书中适应证为解热镇痛、抗炎、抗风湿、抗血栓等,其超适应证为免疫异

常有关的复发性流产。2019年《欧洲抗风湿病联盟抗磷脂综合征治疗指南》和中华医学会围产医学分会《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》指出阿司匹林可用于治疗产科抗磷脂综合征<sup>[13]</sup>。在Micromedex数据库中其有效性等级为II a,推荐等级为II b,证据强度为B级,基于以上证据,在大多数情况下推荐使用。

芳香化酶抑制剂来曲唑超适应证为ART中多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)的诱导排卵,通过降低机体雌激素水平,增加促性腺激素(gonadotropins, Gn)的分泌,最终导致卵泡的生长发育。中华医学会《临床诊疗指南:辅助生殖技术与精子库分册(2009)》<sup>[14]</sup>中针对PCOS患者支持来曲唑用于诱导排卵;美国卫生研究所于2018年发布的一项关于来曲唑用于PCOS妇女不孕症随机对照试验的荟萃分析指出,来曲唑与氯米芬相比具有更好的妊娠结果<sup>[15]</sup>;来曲唑在该院的临床应用中效果明确,未发生严重不良反应,安全性较好<sup>[16]</sup>。在Micromedex数据库中其有效性等级为II a,推荐等级为II b,证据强度为B级,基于以上证据,在大多数情况下推荐使用。

双胍类降糖药二甲双胍用于II型糖尿病患者,超适应证多用于胰岛素抵抗或肥胖PCOS。二甲双胍通过增加外周组织对葡萄糖的利用,减少肝糖原异生,改善外周组织的胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>;中华医学会《临床诊疗指南:妇产科学分册(2007)》<sup>[18]</sup>将二甲双胍作为治疗高胰岛素血症、胰岛素抵抗的PCOS药物;美国妇产科医师学会推荐胰岛素增敏药用于改善胰岛素的敏感性,并指出对于PCOS患者,二甲双胍可能具有更高的获益/风险比<sup>[19]</sup>;一项随机对照试验的Meta分析评估了二甲双胍在进行ART的PCOS患者中有效性,结果显示二甲双胍可显著降低卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生风险<sup>[20]</sup>。在Micromedex数据库中其有效性等级为II a,推荐等级为II b,证据强度为B级,基于以上证据,在大多数情况下推荐使用。

促性腺激素释放激素激动剂醋酸亮丙瑞林超适应证用于体外受精-超长方案促排卵降调节。该用法在中华医学会生殖医学分会的《黄体支持与孕激素补充共识(2015)》<sup>[7]</sup>和《辅助生殖促排卵药物治疗专家



共识(2015)》<sup>[21]</sup>中均有推荐。在Micromedex数据库中其有效性等级为Ⅱa,推荐等级为Ⅱb,证据强度为B级,基于以上证据,在大多数情况下推荐使用。

**3.1.2 泌尿生殖外科药物** 促性腺激素类药物尿促性素(human menopausal gonadotropin, HMG)和绒促性素(human chorionic gonadotrophin, HCG)超适应证用于男性的少、无精子症,其作用机制可能与精子的生成受下丘脑-垂体-性腺轴的调控有关。FDA已批准HCG用于特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotrophic sexual hypofunction, IHH)的男性患者,在Micromedex数据库中其有效性等级为Ⅰ,推荐等级为Ⅱa,证据强度为B级,推荐使用。《特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识》<sup>[22]</sup>中指出HMG与HCG联用可用于IHH的促生精治疗,目前HMG用于少、无精子症证据有限,因此,临床实践中应在无更好治疗手段等特殊情况下须权衡利弊,斟酌使用。

胰激肽原酶肠溶片和维生素E软胶囊,两药超适应证均用于特发性精子质量异常。《胰激肽原酶在男性不育中的临床应用专家共识(2018)》<sup>[23]</sup>指出胰激肽原酶通过调节性腺轴的功能,促进精子发育,改善精子质量。《维生素E在男性不育中临床应用专家共识(2014)》<sup>[24]</sup>指出维生素E可通过对抗膜脂质过氧化损伤,从而起到保护精子的作用。维生素E在Micromedex数据库中有效性等级为Ⅱb,推荐等级为Ⅲ,证据强度为B级,而胰激肽原酶的超说明书用法未在Micromedex数据库中收录,基于循证证据级别较低,临床选用时应权衡利弊,非必要不推荐使用。

### 3.2 超用法用量用药

涉及到超用法用量的药物有地屈孕酮片、HMG注射液。地屈孕酮用于ART的黄体支持,超剂量用量为口服20 mg、bid<sup>[3]</sup>。说明书推荐剂量可能针对正常患者平均水平,因个体差异个别患者所需用量可能远大于一般ART患者。HMG用于Gn分泌不足所致不孕症,超剂量用法可根据不孕症患者雌激素水平和卵泡发育情况调整剂量,最大至300单位<sup>[3]</sup>。由于HMG的不良反应主要为OHSS,PCOS患者对其具有较高的反应性,该院在使用该药的过程中,通过超声检测卵泡的发育情况,调节HMG的剂量以预防OHSS的发生。地屈孕酮片、HMG注射液在该院临床应用效

果明确,且该临床用法已写入国际主流指南,较高循证医学证据支持,推荐使用。

### 3.3 超给药途径用药

超给药途径用药主要包括雌二醇地屈孕酮片、枸橼酸西地那非片。两药超说明书用药多用于阴道给药以改善不孕患者子宫内膜血流。Feng等<sup>[25]</sup>研究认为对于卵巢早衰患者子宫内膜的增殖和分泌转化,阴道给药雌二醇地屈孕酮比口服更有效,但现有资料表明尚缺乏循证医学证据,因此,阴道给药是否合理还需进一步探讨。

### 3.4 超给药人群用药

涉及到超给药人群的药物有戊酸雌二醇片、阿司匹林肠溶片、雌二醇地屈孕酮片、西地那非片、醋酸泼尼松片、左甲状腺素钠片,说明书中均提示“妊娠期禁用或妊娠期不宜使用”。在妊娠危险性等级的药物检索表<sup>[26]</sup>中,雌二醇为X级,戊酸雌二醇经肝脏代谢分解为戊酸和雌二醇,雌二醇地屈孕酮片是雌二醇和地屈孕酮的复合制剂,妊娠期属禁用;左甲状腺素钠为A级,妊娠期用药较安全;泼尼松为C、D级(妊娠早期用药)、阿司匹林为C级,妊娠期需慎重使用。临床实践中须权衡利弊,当获益大于风险时斟酌使用。

### 3.5 研究的局限性

本研究以该院2020年门诊处方为调查对象,样本量有限,且尚未纳入住院患者用药情况,结果仅反映该院2020年门诊患者的超说明书用药情况,不能代表其他医疗机构的超说明书用药情况。此外,本研究未纳入超说明书用药的相关风险因素的评估,以上问题还需进一步探讨研究。

### 3.6 超说明书用药法律规定及管理对策

新版《中华人民共和国医师法》首次将临床诊疗指南和循证医学证据下的超说明书用药写入法律条文<sup>[27]</sup>。基于ART的临床诊疗需求超说明书用药情况较为普遍,该院对具有可靠的循证医学证据支持的超说明书用药进行了严格的备案管理,对证据不足的超说明书用药进行了干预,但也存在个别药物的超说明书用药证据级别较低、流程管理欠规范情况,尚需进一步改进。为保障患者用药安全及规避医务人员执业风险,提出以下几点建议:①根据医院实际用药情况,制定超药品说明书用药管理制度。超说明书用药应在无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,可以采

用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗;使用前应告知患者超说明书用药的理由和可能出现的风险,并签订知情同意书;用药目的是非试验研究;经医学伦理委员会及医院药事管理和药物治疗学委员会批准并备案;定期组织专家对超说明书用药安全性及有效性进行评估,监测药品不良反应。②强化医师法律意识和伦理要求,充分权衡风险与获益,在循证医学证据支持下慎重使用,以确保治疗方案安全有效。③加快循证药学专业人才的培养,在循证实践中提升药学服务与审方水平,发现并干预无依据的超说明书用药,促进合理用药。

综上所述,在某些情况下超说明书用药可满足医疗尚未满足的需求,推动医药资源的整合,提高治疗的有效率。在真实世界实践中,医疗机构需加强超说明书用药管理,在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,采用超说明书用药需具有较高级别循证医学证据支持,并进行用药安全性监测,对促进合理用药,规避执业风险具有重要意义。

## 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 侯宁. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021 年版)[J]. 临床药物治疗杂志,2021,19(6):9-40.
- [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]. 中国药理学杂志,2016,51(2):151-154.
- [5] 范利红,邵淑容,王敏华. 生殖中心超说明书用药调查[J]. 中国现代应用药学,2017,34(3):458-464.
- [6] European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines for Ovarian Stimulation by in Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection[J]. Hum Reprod Open, 2020, 4:hoaa052.
- [7] 孙赞,刘平,叶虹,等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕,2015,35(1):1-8.
- [8] Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer[J]. Hum Reprod, 2016,31(7):1483-1492.
- [9] 黄先亮,张文静,松迪,等. 两种激素替代方案冻融胚胎移植的临床效果比较[J]. 现代妇产科进展,2014,23(7):586-587.
- [10] 马颖,郁琦. 雌二醇凝胶临床应用指导建议[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(7):709-711.
- [11] 赵诗艺,刘英,杨晓葵,等. 薄型子宫内膜冻融胚胎移植周期中应用雌二醇/雌二醇地屈孕酮的疗效观察[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(4):270-273.
- [12] Liu SM, Zhou YZ, Wang HB, et al. Factors associated with effectiveness of treatment and reproductive outcomes in patients with thin endometrium undergoing estrogen treatment [J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(23):3173-3177.
- [13] 广东省药学会,中山大学孙逸仙纪念医院. 超药品说明书用药目录(2021 年版新增用法)[J]. 今日药学,2021,31(11):801-810.
- [14] 中华医学会. 临床诊疗指南:辅助生殖技术与精子库分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009.
- [15] Hu S, Yu Q, Wang Y, et al. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Gynecol Obste, 2018, 297(5):1081-1088.
- [16] 张素萍. 来曲唑治疗不同体质量指数多囊卵巢综合征患者临床分析[D]. 济南:山东大学,2018.
- [17] 母义明,纪立农,宁光,等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版)[J]. 糖尿病天地(临床),2016,10(11):481-491.
- [18] 中华医学会. 临床诊疗指南:妇产科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [19] ACOG practice bulletin No. 108: polycystic ovary syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2009,114(4):936-949.
- [20] Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BJOG, 2013,120(3):267-276.
- [21] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕,2015,35(4):211-223.
- [22] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识[J]. 中华内科杂志,2015,54(8):739-744.
- [23] 中国胰激肽原酶临床应用专家共识编写组,中华医学会男科学分会. 胰激肽原酶在男性不育中的临床应用专家共识(2018 版)[J]. 中国男科学杂志,2018,32(3):59-63.
- [24] 中国维生素 E 临床应用专家共识编写组. 维生素 E 在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)[J]. 中华男科学杂志,2015,21(3):277-279.
- [25] Feng W, Nie L, Wang X. Effect of oral versus vaginal administration of estradiol and dydrogesterone on the proliferative and secretory transformation of endometrium in patients with premature ovarian failure and preparing for assisted reproductive technology[J]. Drug Des Devel Ther, 2021,15:1521-1529.
- [26] 侯宁. 妊娠及哺乳期安全用药手册[M]. 北京:化学工业出版社,2006.
- [27] 中国人大网. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2021-09-01]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.

收稿日期:2021-11-30 本文编辑:任洁