

# 生殖中心超说明书用药调查

范利红, 邵淑容, 王敏华(宁波市妇女儿童医院药剂科, 浙江 宁波 315020)

**摘要:** 目的 回顾性调查并分析 2015 年宁波市妇女儿童医院门诊生殖中心超说明书用药现状, 为我国制定超说明书用药政策提供依据和参考。方法 采用回顾性调查法, 抽取该院 2015 年门诊生殖中心所有处方, 依据药品说明书, 判断其用药医嘱是否超说明书, 分析各超说明书类型、各类药品超说明书用药情况以及比较不同等级循证医学或文献证据支持的超说明书用药记录在超说明书用药总量中的构成比; 另外采用  $\chi^2$  检验比较不同年龄段人群超说明书用药发生率的差异。结果 共抽取门诊生殖中心处方 46 621 张, 分析处方用药医嘱 90 951 条, 按处方或用药医嘱计, 超说明书用药发生率分别为 58.76%、35.70%。超说明书用药类型主要包括超适应证(56.25%)和超剂量(39.55%)2 种, 两者之和占有超说明书用药发生率总量的 95%以上。不同年龄段女性的超说明书用药发生率不同,  $\leq 29$  岁女性组、30~39 岁女性组与  $\geq 40$  岁女性组的超说明书用药发生率分别两两比较, 无论按处方或按医嘱计均为  $P < 0.01$ , 差异有显著统计学意义。超适应证用药发生率居前两位的是甾体性激素类药物(45.11%)和生长激素(31.26%)。比较 3 类不同循证医学证据的超说明书用药记录在超说明书用药总量中的构成比, 权威性较高证据支持的超说明书用药医嘱占超说明书用药医嘱总量的比例越高。结论 2015 年宁波市妇女儿童医院门诊生殖中心超说明书用药情况普遍, 合理评价门诊生殖中心超说明书用药, 认为超说明书用药比较合理。为保护合理的超说明书用药, 需要国家出台相应的法律法规。

**关键词:** 超说明书用药; 生殖中心; 不孕症; 体外授精

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)03-0436-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.035

## Survey and Analysis on Off-label Drug Use in the Outpatient Reproductive Center

FAN Lihong, SHAO Shurong, WANG Minhua(Department of Pharmacy, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315020, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To supply bases and references for the formulation of the policy by analyzing the applications of off-label prescriptions in the reproductive center of Ningbo Women and Children's Hospital in 2015 retrospectively. **METHODS** By a retrospective survey method, all prescriptions were selected from fertility clinics center of the hospital in 2015. Firstly, all prescriptions were judged whether off-label or not according to drug instructions and were classified to which type it belonged to and were analyzed to study how many kinds of drugs they involved. Then, to compare constituent ratio of off-label prescriptions with different grades evidence support in the total prescriptions. At last, compared of off label drugs uses in different age group using Chi-square test to detect if there was significant difference. **RESULT** A total of 46 621 prescriptions were extracted from the outpatient reproductive center, and they contained 90 951 medication orders. The incidences of the off-label drug uses stood at 58.76% or 35.70% of them. The types of off-label drug uses mainly included two kinds, which were super adaptation (56.25%) and super dosage (39.55%) and they summed up to 95% of all off-label drug uses. Steroid hormone drugs (45.11%) and growth hormone (31.26%) were in the top two of the super adaptation. The difference was significant in each two groups of the three groups of the age group 30-39 and below age 29 and elder age 40 ( $P < 0.01$ ). Comparisons of the three kinds of different medical evidence of off label uses, the off-label prescriptions with higher authority evidence support were of higher proportion in the total prescriptions. **CONCLUSION** It was generally of off-label drugs in the reproductive center of Ningbo Women and Children's Hospital in 2015. Through reasonable evaluation of prescriptions, the study provides the basis for the rational use of drugs in the clinics. Corresponding laws and regulations should be introduced by the relevant national institutions to protect reasonable off-label use behavior in clinical practice.

**KEY WORDS:** off-label drug use; reproductive center; infertility; *in vitro* fertilization

按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的规定, 男女双方若无不愿生育的愿望, 同居 1 年以上, 且均未采取避孕措施, 仍未能受孕者则称为不孕症。据 WHO 调查, 20 世纪 90 年代

后期, 世界范围内已婚夫妇中约 10%~15% 患不孕症<sup>[1]</sup>。辅助生殖技术的应用为不孕症患者带来了福音, 在发达国家, 有 1.7%~4% 的孩子都来自于辅助生殖机构的辅助生殖技术<sup>[2]</sup>。在辅助生殖过程中

基金项目: 宁波市 2015 年度第二批科技项目(2015A610307)

作者简介: 范利红, 女, 副主任药师 Tel: (0574)87083446

E-mail: mememenotyouto2007@163.com

需要使用相关的药物,可能存在不同程度的超说明书用药情况。超说明书用药,又叫药品未注册用法,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药品说明书范围内的用法。因说明书编写于药品上市前,在药品上市后,制药企业又出于商业或经济方面的原因对说明书修订动力不足,因此药品说明书的更新和完善常滞后于医学研究与实践,但医师为了满足临床需要,超说明书用药的情况并不少见,成为一个全球性的现象<sup>[3-5]</sup>。国内外医疗机构的超说明书情况非常普遍<sup>[6-8]</sup>,但我国目前对超说明书用药尚无明确立法和统一管理,在临床存在一定的安全隐患和法律风险。本研究就宁波市妇女儿童医院门诊生殖中心2015年1月—12月的46 621份处方的超说明书情况进行归纳分析,旨在规范生殖中心的临床用药、保障患者用药安全及规避执业风险。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

从宁波市妇女儿童医院信息科 HIS 系统中抽取 2015 全年门诊生殖中心所开全部处方,共计 46 621 张。

### 1.2 方法

严格以使用药品产地说明书为依据,按卫生部《处方管理办法》的有关规定,根据处方中患者基本信息和诊断审核处方,从适应证、给药剂量、给药频次、给药途径、适应人群、禁忌证等方面对纳入处方的超说明书用药情况进行统计分析,并根据诊疗规范、临床指南、专家共识、循证医学或文献不同等级的证据判断其合理性。

适应证原则如下:①药品说明书标明的适应证符合处方临床诊断所列疾病可能出现的症状及治疗时,不作为超说明书用药;②以主诉症状为临床诊断的处方,判断时则严格限定在该症状所适宜的用药。其中给药剂量超出说明书规定剂量 $\pm 20\%$ ,判定为超剂量用药<sup>[9]</sup>。

以不同年龄段分组原则如下:根据曹泽毅等编撰的《中华妇产科学》的记录,女性最佳生育年龄为 25~29 岁,围绝经期是指女性 40 岁左右开始出现内分泌、生物学变化与临床表现,直至停经后 12 个月。现将笔者所在医院门诊生殖中心就诊的人群,按照年龄和性别不同划分为 4 组: $\leq 29$  岁女性划为第 1 组; $\geq 40$  岁女性划为第 3 组;介于两者之间的 30~39 岁女性划为第 2 组;男性划

为第 4 组。

### 1.3 统计分析

按照超说明书用药类型、药品种类、不同年龄段人群超说明书发生率分析患者超说明书用药情况,采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学数据分析,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 超说明书用药发生率分析

2015 年宁波市妇女儿童医院门诊生殖中心处方共 46 621 张,含用药医嘱 90 951 条,平均每张处方含 1.95 条用药医嘱;共计超说明书用药处方 27 396 张,超说明书用药医嘱 32 476 条;按处方、用药医嘱计,超说明书用药发生率分别为 58.76% 和 35.70%。

### 2.2 超说明书用药类型

2015 年笔者所在医院门诊生殖中心超说明书用药现象较为常见,其中占有超说明书用药发生率比例最高的是超适应证用药,其次是超剂量用药,两者之和占有所有类型超说明书用药发生总量的 95% 以上。其中超适应证用药涉及的药品品种较多,如甾体性激素类、糖皮质激素类等,具体见表 1;超适应证用药、超剂量用药、超适应人群用药、超给药途径用药及超禁忌用药这几种超说明书用药涉及的医嘱数分别为 18 263 条、12 842 条、1 237 条、109 条及 18 条;分别占超说明书用药总数的 56.25%, 39.55%, 3.8%, 0.33% 及 0.07%。超剂量用药涉及的主要药物是黄体酮注射液和曲普瑞林注射液;超适应人群用药涉及的主要药物是小儿布洛芬栓剂,用于成年妇女取卵术止痛;超给药途径用药涉及的主要药物是芬吗通片、溴隐亭片及万艾可片,用于塞阴道;超禁忌用药涉及的主要药物是禁用于 20 周以内的孕妇的硝苯地平控释片,用于孕周 20 周以内孕妇的妊娠高血压。

### 2.3 不同年龄段人群的超说明书用药情况

处于最佳生育年龄段的第 1 组( $\leq 29$  岁女性组),生殖机能优于第 2 组(30~39 岁女性组),且远远优于生殖机能衰退的第 3 组( $\geq 40$  岁女性组);从生殖中心就诊的患者资料来看,女性患者的年龄越大,其卵巢功能障碍、子宫内膜异位症及免疫原因等导致不孕的比例越高;生殖中心医师使用药物改善第 2 组、第 3 组高龄患者的卵巢功能,

提高卵子质量,将子宫调整至适孕状态,并最终提高临床妊娠率,致使高龄组的超说明书用药率居高不下。按用药医嘱计,超说明书用药发生率居前两位者为30~39岁女性组(43.91%)与≥40岁女性组(37.30%)。此外,各年龄段妇女超说明书用药的总处方数( $\chi^2=2706.96, P<0.001$ )和总医嘱数( $\chi^2=2895.87, P<0.001$ )发生率均不同,且差异具有统计学意义。

按处方计,两两比较结果显示,≤29岁与30~39岁女性组( $\chi^2=1753.70, P<0.001$ )、≤29岁与≥40岁女性组( $\chi^2=575.22, P<0.001$ )、30~39岁与≥40岁女性组( $\chi^2=58.73, P<0.001$ )超说明书用药发生率差异均具有统计学意义。按用药医嘱计,两两比较结果显示,≤29岁与30~39岁女性组( $\chi^2=1486.08, P<0.001$ )、≤29岁与≥40岁女性组( $\chi^2=66.09, P<0.001$ )、30~39岁与≥40岁女性组( $\chi^2=61.84, P<0.001$ )超说明书用药发生率差异均具有统计学意义。结果见表1。

## 2.4 药品超适应证用药情况比较

笔者在参考循证医学证据分级标准<sup>[10]</sup>的基础上,结合医院实际情况将支持门诊生殖中心超适应证用药的证据分为以下3类:①国内指南或专家共识收录的循证医学证据;②大样本、多中心文献资料支持的循证医学证据;③单样本、例数少的临床研究文献资料记载的循证医学证据或医师经验用法。根据上述3类不同等级的循证医学证据分列出超适应证用药的药品,结果见表2。

## 3 讨论

### 3.1 超说明书用药总体情况分析

《我国超药品说明书用药临床管理现状分析》显示,常用药品处方中,约有21%属于超说明书用药,其中仅27%有循证医学证据支持其用药的有效性和安全性。本研究结果表明,宁波市妇女儿童医院门诊生殖中心超说明书用药的发生率为58.76%,远远高于普通门急诊的超说明书用药发生率。这或与辅助生殖中心相比其它临床科室而言对先进的诊疗方案的应用、最新的药物应用更具迫切性有关。

支持本研究中超说明书用药的第一类证据是:国内指南或专家共识收录的循证医学证据多来源于中华医学会的2个指南和1个专家共识,2个指南是《临床诊疗指南妇产科分册》和《临床诊疗指南辅助生殖技术与精子库分册》(以下简称

《妇产科分册》和《辅助生殖分册》);1个专家共识是《辅助生殖促排卵药物治疗专家共识》(以下简称《共识》)。在国内除说明书外,以上都是比较权威的证据。其次才是第2类和第3类文献资料记载的证据。比较3类不同等级的循证医学证据支持的超适应证医嘱数得出,越有权威性较高证据支持的超说明书用药医嘱占超说明书用药医嘱总量的比例越高,说明医师用药较为谨慎,在以提高患者妊娠率为前提下,充分考虑患者的自身情况和需求,权衡利弊使用药物,超说明书用药比较合理。

### 3.2 超说明书用药类型分析

**3.2.1 超适应证的超说明书用药情况分析** 笔者所在医院门诊生殖中心用药超适应证的主要是用于体外授精与胚胎移植的辅助用药,其中甾体性激素类药物是超适应证用药最多的一类药物。包括雌激素(戊酸雌二醇片)、孕激素(甲羟孕酮片)、雌孕结合激素(去氧孕烯炔雌醇片、屈螺酮炔雌醇片、雌二醇/雌二醇地屈孕酮片):与说明书已包含多卵巢巢高雄激素表现作为适应证的炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)相比,这些药物的说明书记录的适应证较简单,比如去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆)、屈螺酮炔雌醇片(优思明)的说明书适应证是避孕,在《共识》中明确指出,口服避孕药被推荐用于月经不规律、卵巢功能性囊肿、卵巢高反应及促性腺激素释放激素类似物(GnRH-a)长方案促排卵前的预处理。达英-35和妈富隆、优思明虽同为雌孕结合激素组成的短效避孕药,临床用于不孕症时却具有完全不同的法律效力。因为药品说明书属于法律规定的临床用药常规,是处理医疗纠纷的主要法律文件,一旦发生超说明书用药导致的医疗纠纷,医务人员就会被认定是责任方,可见及时更新完善药物说明书的重要性。

近年来新出现的屈螺酮炔雌醇片(优思明)用于不孕症机制如下:优思明(拜耳医药)为含3mg屈螺酮和0.03mg炔雌醇的一种新型低剂量的单相口服避孕药。屈螺酮是不具有雄激素样作用的甾体类17- $\alpha$ 螺内酯衍生物<sup>[11]</sup>,是目前最接近女性天然孕酮药理学特性的孕激素,屈螺酮和雄激素的受体几乎无亲和力,故可对其介导的转录活动进行抑制,控制雄激素的分泌,有效对抗外周高雄激素的体征。炔雌醇可使肝脏合成性激素结合球蛋白增多,降低血中游离睾酮的活性。屈螺酮

表 1 2015 年不同年龄段人群超说明书情况

Tab. 1 Off-label drug use in different age groups in 2015

年龄段	按处方计			按医嘱计		
	处方数/张	超说明书用药处方数/张	超说明书用药发生率/%	用药医嘱数/条	超说明书用药医嘱数/条	超说明书用药发生率/%
≤29 岁女性	21 947	10 912	49.72	43 512	13 457	30.93
30~39 岁女性	20 298	14 158	69.75 <sup>1)</sup>	38 993	17 122	43.91 <sup>1)</sup>
≥40 岁女性	1 949	1 521	78.04 <sup>1)2)</sup>	3 815	1 423	37.30 <sup>1)2)</sup>
男性	2 427	805	33.17	4 631	471	10.17 <sup>1)</sup>
合计	46 621	27 396	58.76	90 951	32 473	35.70

注：与≤29岁女性组相比，<sup>1)</sup>P<0.01；与30~39岁女性组相比，<sup>2)</sup>P<0.01。

Note: Compared with ≤29-year-old female group, <sup>1)</sup>P<0.01; compared with 30-39 year old female group, <sup>2)</sup>P<0.01.

表 2 药品超适应证用药情况比较

Tab. 2 Comparisons of off-label drug use in different class evidences

商品类别	说明书之外的用法	超适应证用药记录/条	在超适应证用药总量中占有率/%
第一类：国内指南或专家共识收录的循证医学证据		14 304	78.31
生长激素注射液(安苏萌)	改善卵泡的募集和发育，提高卵巢低反应性不孕症患者的活产率	5 711	31.26
戊酸雌二醇片(补佳乐)	不孕症患者辅助生殖过程内膜调整或宫腔粘连	4 007	21.94
盐酸二甲双胍肠溶胶囊	胰岛素抵抗或肥胖的多囊卵巢综合征	3 091	16.92
去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆)	降低多囊卵巢综合征的不孕症患者的雄激素水平	611	3.34
阿司匹林肠溶片	妊娠合并抗磷脂综合征	413	2.26
屈螺酮炔雌醇片(优思明)	不孕症患者辅助生殖过程内膜准备	294	1.61
甲羟孕酮片	减少不孕症患者卵巢睾酮和雌激素的合成	71	0.39
螺内酯片	多囊卵巢综合征的多毛症	47	0.26
枸橼酸他莫昔芬片	男性科无精或少精症	36	0.20
泼尼松片	作为免疫抑制剂对免疫性不孕的疗效显著	9	0.05
地塞米松片	肾上腺来源的高雄激素血症的多囊卵巢综合征患者	7	0.04
硝苯地平片	使细胞内钙离子浓度下降而抑制宫缩，治疗早产	5	0.03
来曲唑片	诱导排卵、男性青春期乳房发育	2	0.01
第二类：大样本、多中心文献资料记载的循证医学证据		3 928	21.50
雌二醇/雌二醇地屈孕酮(2/10)	不孕症患者辅助生殖过程内膜准备	2 891	15.83
雌二醇/雌二醇地屈孕酮(1/10)	阴道塞芬吗通可单独作为雌激素在复苏囊胚移植替代周期中应用	365	2.00
氟西汀胶囊(百忧解)	男性勃起功能障碍	306	1.68
间苯三酚注射液	在妊娠中晚期解除平滑肌痉挛，起到保胎治疗的作用	132	0.72
阿司匹林肠溶片	改善卵巢和子宫的血液循环，增加卵巢的反应性；改善不孕症患者的子宫内膜容受性	116	0.64
肝素钠注射液	改善胎盘微循环障碍、胚胎或胎儿缺血缺氧作用明显，治疗复发性流产	89	0.49
低分子肝素钠注射液(那屈肝素钙)	提高反复着床失败妇女，尤其是高龄、存在血栓前状态患者再次助孕胚胎移植术后的临床妊娠率	17	0.09
西地那非片(万艾可)	改善不孕症患者的子宫内膜容受性(口服或塞阴使用兼有)	12	0.07
第三类：单样本、例数少的临床研究文献资料记载的循证医学证据或医师经验用法		34	0.19
辅酶 Q10 胶囊	增加卵巢的反应性	34	0.19

炔雌醇片除了具有高孕激素活性、抗促性腺激素活性及抗雄激素效应外，还有轻度抗盐皮质激素作用，能够抑制黄体生成激素(LH)，使雄激素生成减少；因此屈螺酮炔雌醇片能够显著改善患者的高雄激素血症，降低雄激素水平，增加卵巢对促排卵药物的敏感性，从而提高了受孕率。戊酸雌二醇片(补佳乐)用于不孕症机制如下：在进行激素替代周期冷冻胚胎移植时，序贯使用补佳乐(先灵制药)和黄体酮，能有效促进子宫内膜增殖，可用于由于多囊卵巢综合征或卵巢功能衰竭导致的

无自然排卵的不孕症。已使用多年的孕激素药物甲羟孕酮片(浙江仙琚)用于不孕症机制如下：口服或肌注甲羟孕酮可以通过抑制 GnRH 的分泌和促性腺激素的释放，直接作用于下丘脑和垂体轴，从而减少卵巢睾酮和雌激素的合成。

生长激素冻干粉针(安苏萌，安徽安科生物)是超适应证用药最多的一种药物，占超适应证用药发生率总量的 31.26%。生长激素可直接诱导卵泡颗粒细胞和卵泡膜细胞产生胰岛素样生长因子，从而调节卵巢功能<sup>[12-13]</sup>，对卵巢低反应性患

者类固醇的合成和卵泡的募集、发育有重要作用；生长激素还可以增加子宫内膜血液供应，促使子宫内膜发育，从而改善子宫内膜的容受性，提高内膜欠佳患者冻融胚胎移植后的妊娠率。Tesarik 等研究也认为<sup>[14]</sup>，对高龄及卵巢反应不良的患者，应用生长激素更佳；由于来笔者所在医院就诊的高龄不孕症患者占了较大比例，这些患者多卵巢储备功能低下，行体外授精与胚胎移植助孕时，通过加用生长激素改善卵巢的反应性，提高卵子质量和临床妊娠率，降低流产率。

来曲唑的诱导排卵作用被《辅助生殖分册》收录，来曲唑通过抑制卵巢组织中的芳香化酶，减少雌二醇的产生，减弱雌二醇对中枢的负反馈效应，从而达到增加促性腺激素分泌的作用；另外，使卵巢局部雄激素增加，窦状卵泡对促性腺激素敏感性增加，可作为一种有效的促卵泡激素来诱导排卵<sup>[15]</sup>，治疗不孕症。但由于有可能会引起后代的先天不足，医师采取谨慎做法，只在使用氯米芬促排卵失败时才使用来曲唑诱导排卵，导致该药在超适应证用药比例中只占 0.01%。

另外由国内指南或专家共识收录的循证医学证据支持的超适应证用药除上面讨论到的以外，还有以下几种药品：①二甲双胍：治疗胰岛素抵抗或肥胖的多囊卵巢综合征；②螺内酯片：用于多囊卵巢综合征的多毛症；③小剂量阿司匹林肠溶片：治疗妊娠合并抗磷脂综合征；④甲氨蝶呤片：《妇产科分册》将它作为要求保存生存能力的早期的异位妊娠患者非手术治疗的可选药物；⑤硝苯地平片：钙通道阻滞剂，使细胞内钙离子浓度下降而抑制宫缩，是治疗早产的可选药物；⑥枸橼酸他莫昔芬片：《辅助生殖分册》推荐用于卵泡刺激素正常的特发性少精子症的抗雌激素治疗。这几种药物用于不孕不育症和早产已较长时间，机制明确，各药在超适应证用药中所占比例高低不同。

由大样本、多中心文献资料支持的循证医学证据支持的超适应证用药主要集中在以下几种药品：①雌二醇/雌二醇地屈孕酮片 1 mg 或 2 mg/10 mg(芬吗通)，用于不孕症机制如下：2 种规格的雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(芬吗通)的说明书适应证都记载的是用于治疗自然或术后绝经所致的围绝经期综合征；该药是近几年来出现的雌孕激素复合药物，芬吗通片 1 mg/10 mg(荷兰苏威)

的白片每片含有 1 mg 17 $\beta$ -雌二醇(E2)，灰片每片含有 1 mg 17 $\beta$ -E2 和 10 mg 地屈孕酮。17 $\beta$ -E2 为微粒化 E2，具有与人体内源性相同的化学和生物学特性，不需要转换就能直接作用于雌激素受体，可口服及阴道给药，大量国内外大样本、多中心文献资料记载的循证医学证据表明，其阴道吸收效果优于口服<sup>[16]</sup>，在口服改善子宫内膜效果不佳时，根据内膜厚度决定随机递增或恒定雌激素剂量，阴道给药，可以有效地为胚胎植入做好内膜准备。更重要的是可以为部分子宫内膜薄的患者提供胚胎移植进而妊娠的机会。②间苯三酚注射液(南京恒生)：间苯三酚是一种非胆碱样平滑肌解痉剂，应用于妊娠中晚期可解除平滑肌痉挛，起到保胎治疗的作用；可直接缓解子宫收缩，减轻下腹胀痛，减少阴道出血，且对孕妇心血管系统、胎儿影响轻微，不会引起心率加快、血压下降的不良现象。而且该药在孕期用药中属于妊娠期美国食品药品监督管理局(FDA)分类的 B 类药物<sup>[17]</sup>，对动物生长、重要器官的宏观和微观组织学、血液和生化指标没有明显的影响，没有致畸、致突变及致癌性<sup>[18]</sup>。③肝素钠注射液(常州千红生化)和低分子肝素钙注射液(那屈肝素钙)：肝素除了具有抗凝作用外，还具有抗炎、抑制补体活性、影响滋养细胞发育能力及侵袭力的作用，改善胎盘微循环障碍、胚胎或胎儿缺血缺氧作用明显<sup>[19]</sup>；那屈肝素钙(葛兰素史克)是由普通肝素经过酶或化学解聚产生的小分子片段产物，在产科，肝素可用于多种妊娠合并症、并发症的治疗，在对复发性流产伴随血栓前状态的治疗中也得到认可<sup>[20-21]</sup>。对于辅助生殖技术助孕多次着床失败患者，也有应用低分子肝素钙可提高妊娠结局的研究<sup>[22]</sup>，作用机制是抑制凝血系统的活化，防止纤溶酶原消耗性下降及纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(D-Di)的上升；因此低分子肝素钙能提高反复着床失败妇女再次助孕胚胎移植术后的临床妊娠率，改善临床妊娠结局，尤其是高龄、存在血栓前状态患者，但是由于在笔者所在医院门诊 12 月才开始供货，所以使用率低于肝素针。④氟西汀胶囊(百忧解)：作为选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI)，能有效地抑制 5-HT 的再摄取，提高中枢神经系统内 5-HT 的浓度，显著延长射精潜伏时间。Mousarizadeh 等<sup>[23]</sup>通过实验证明了氟西汀(礼来制药)对输精管等组织的钙通道有阻滞作用而能抑制

输精管的收缩; Seo 等<sup>[24]</sup>认为, 体内一定浓度的氟西汀能对抗肾上腺素引起的输精管收缩作用, 从而延缓射精。⑤米非司酮片(含珠停): 米非司酮作为一种抗孕酮衍生物, 能与孕酮受体与糖皮质激素受体结合, 实现下丘脑-垂体-卵巢轴-子宫内膜的直接影响和间接抑制, 致使卵泡停止生长, 延迟 LH 峰值的出现时间, 并具有较强的非竞争性抗雌激素功效, 可有效缓解子宫内膜异位症的痛经、卵巢功能失调以及性交疼痛和不孕等症状。

由单样本、例数少的临床研究文献资料记载的循证医学证据或经验用法支持的超适应证用药主要是辅酶 Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>)胶囊(上海旭东)。CoQ<sub>10</sub>通过清除自由基和与维生素 E 协同作用而在体内起抗氧化作用, 是体内主要的脂溶性抗氧化剂, 具有抑制自由基介导的膜脂蛋白氧化损伤作用, 临床医师将 CoQ<sub>10</sub>与维生素 E 联合使用以改善高龄不孕妇女的卵巢低反应性, 但由于文献这方面的报道较少, 其循证医学证据等级较低, 几乎是超适应证用药中最少的药物。

**3.2.2 超剂量的超说明书用药情况分析** 本研究中超剂量用药发生率偏高, 与在临床使用中黄体酮注射液的剂量偏高和曲普瑞林注射液(达必佳)的剂量偏低有关。黄体酮注射液(浙江仙琚)说明书的用法用量中每日常用剂量不超过 20 mg, 但实际使用中临床医师根据患者血液中的孕酮水平高低调整黄体酮肌内注射的剂量, 有时医嘱剂量达到每次 40 mg 或 60 mg, 远高于说明书标示的剂量, 但符合《辅助生殖分册》体外授精与胚胎移植中激素替代周期疗法里的推荐, 属于较合理的超说明书用药, 超说明书用药发生率为 4.60%, 占有超说明书用药的 12.89%; 曲普瑞林(达必佳)是促性腺激素释放激素拮抗剂, 达必佳注射液(成都天台山)说明书的用法用量为用于体外授精术(IVF)时, 每天 1 次皮下注射 0.5 mg, 7~10 d; 然后每天 1 次皮下注射 0.1 mg。但实际使用中临床医师根据对患者血生化值和超声波监测下的卵泡大小, 个体化调整曲普瑞林注射液皮下注射的剂量, 通常为 0.03~0.05 mg 不等, 远低于说明书标示的剂量, 超说明书用药发生率为 9.52%, 占有超说明书用药的 26.67%。由于这 2 种药物是体外授精与胚胎移植环节不可缺少的一环, 导致超剂量的超说明书用药发生率较高。但曲普瑞林远低于说明书用量的这种超剂量用药, 暂时没有找到有力的文献

资料支持, 这种个体化剂量给药的疗效, 准备在后续研究中进一步探索。

**3.2.3 超适应人群、超给药途径和超禁忌证的超说明书用药情况分析** 本研究中超适应人群、超给药途径和超禁忌证的超说明书用药发生率较低。超适应人群用药涉及的药物是小儿布洛芬栓(湖北东信)。该药原用途主要是直肠给药用于儿童发热或疼痛; 门诊生殖中心将该药用于成年妇女 IVF-VT 取卵术止痛, 效果明显, 给药方便, 且能避开肠肝循环, 最大程度减少胃肠道不良反应, 值得临床推广。

超给药途径用药的主要是雌二醇/雌二醇地屈孕酮片 1 mg/10 mg(芬吗通)片、溴隐亭片(意大利诺华制药)、西地那非片(万艾可)塞阴道使用, 据有关文献记载, 芬吗通片(1 mg/10 mg)经阴道用药不仅可增加子宫及内膜局部的分布浓度, 且能有效减少因全身用药带来的不适及肝脏损伤等, 比口服用药有一定的优势; 西地那非片(万艾可): 万艾可(辉瑞制药)能够增加子宫血流量、促进子宫内膜生长、改善子宫内膜容受性, 有助于胚胎着床, 提高妊娠率。2002 年 Sher 等<sup>[25]</sup>将万艾可阴道给药使用于子宫内膜生长不良的辅助生育治疗, 结果显示大部分患者子宫内膜有明显改善, 可以提高 IVF 的成功率。但芬吗通片、万艾可片和溴隐亭片毕竟不是专用塞阴道的剂型, 片剂用于塞阴道还存在一个药动学中药物溶出、吸收和生物利用度的问题, 若要解答以上问题, 还需进一步收集数据, 并开展全国多中心的研究。

超禁忌证给药的是硝苯地平控释片(拜新同, 拜耳制药)用于妊高症。拜新同说明书明确规定: 禁用于怀孕 20 周内的孕妇和哺乳妇女; 这是由于原有的可安全有效用于妊高症的拉贝洛尔片未进招标无法供货。医师出于无奈, 使用拜新同治疗妊娠高血压, 给执业带来一定的风险。在适用于特殊人群的治疗药物品种不多的前提下, 希望可以用优惠政策保护这些说明书信息较完整的药品, 尽量减少供货短缺的现象, 以保护妊娠期患者的用药安全。

### 3.3 结论和展望

本研究为门诊生殖中心超说明书用药的依据进行论证, 并对支持这些超说明书用药的不同等级的循证医学证据进行分类, 合理评价门诊生殖中心超说明书用药, 认为本院生殖中心的超说明

书用药比较合理,为临床合理用药提供了依据。

在我国,药品说明书具法律效应,在医疗纠纷中常作为衡量医师用药行为正确性的标准,超说明书用药为医务人员带来了潜在职业风险,但迄今尚无法律法规针对超说明书用药进行规范。不完善的说明书无法满足临床用药的需求,也无法保护患者的用药安全以及减少医疗执业风险。为解决这日益突出的矛盾,保护合法合规的不限于说明书规定的用药行为,需要国家出台相应政策法规。

在美国,临床医师处方药品并不受说明书的限制,依据每年更新一次的《美国医学协会:药物评价》(《American Medical Association: Drug Evaluations》),它覆盖了目前医疗专家对药品的各种用法,包括超说明书用药,是美国医师用药的权威资料。我国可以结合我国国情,由相关的权威专家和专业协会收集临床有效性、安全性等数据,循证评价国内外相关临床医学证据,据此每年更新、出台药品的各种新的安全有效的用法,以此作为仅次于说明书的法律效力的医师临床用药依据,不再受制药企业不愿更新药品说明书带来的局限,更好地为临床服务。

## REFERENCES

[1] WHO Special program of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Annual Report. Geneva [R]. Switzerland, 1986.

[2] TALAULIKAR V S, ARULKUMARAN S. Reproductive outcomes after assisted conception [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2012, 67(9): 566.

[3] ZHANG L L, LI Y P, LIANG Y, et al. Off-label drug use in hospitalized children: a systematic review [J]. *Chin J Evid-Base Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(2): 176-187.

[4] ZHANG L L, LI Y P, LIANG Y, et al. Off-label drug use in outpatient children: a systematic review [J]. *Chin J Evid-Base Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(3): 305-313.

[5] LI H L, LONG E W, CHEN X L. Investigation and analysis of off-label use in reproductive medicine center of our hospital [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2016, 35(6): 432-436.

[6] KONG X D, LI D, ZHAI S D. Investigation and analysis of off-label uses in our hospital outpatient [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2010, 30(4): 330-332.

[7] ZHANG L L, LI Y P, HUANG L, et al. Survey on off-label drug use in pediatric outpatients of west China second university hospital in 2010 [J]. *China J Evid-Base Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(3): 267-273.

[8] ZHAO C J, JIA D G, LEI Z B. The present situation, harmfulness and countermeasures of off label use [J]. *J Med Theory Pract(医学理论与实践)*, 2012, 25(8): 984-986.

[9] ZHANG L L, LI Y P, HU D, et al. Off-label drug use in pediatric wards of west china second university hospital in 2010: A cross sectional study [J]. *Chin J Evid-Base Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(2): 161-167.

[10] CHEN Y L, LI Y P, DU L, et al. Evolution of levels of evidence and strength of recommendations in medical research [J]. *Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志)*, 2008, 8(2): 127-133.

[11] PARSEY K S, PONG A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen [J]. *Contraception*, 2000, 61(2): 105-111.

[12] YOVIČH J L, STANGER J D. Growth hormone supplementation improves implantation and pregnancy productivity rates for poor prognosis patients undertaking IVF [J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(1): 37-49.

[13] EFTEKHAR M, AFLATOONIAN A, MOHAMMADIAN F, et al. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 11(5): 1017-1021.

[14] TESARIK J, HAZOUT A, MENDOZA C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian costimulation with growth hormone [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(9): 2536-2541.

[15] REQUENA A, HERRERO J, LANDERAS J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(6): 571-582.

[16] CHALUMMEAU M, TRELUYER J M, SALANAVE B, et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based pediatricians [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 83(6): 502-506.

[17] 李盛, 胡倩倩. 地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产的临床观察 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(19): 114-115.

[18] 杨怡凤, 庄倩, 吕翠. 间苯三酚与硫酸镁对先兆流产、早产影响的比较 [J]. *山东医药*, 2010, 50(12): 41.

[19] 周晓, 吴丽萍, 邹华. 阿司匹林联合低分子肝素治疗习惯性流产的疗效观察 [J]. *现代实用医学*, 2011, 23(5): 563-565.

[20] LoDIGIANI C I, DI MICCO P. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure [J]. *Womens Health(Lond Engl)*, 2011, 7(4): 425-431.

[21] BRENNER B, BAR J, ELLIS M, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(3): 770-773.

[22] GAUTAM N, Allahbadia. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in women with repeated implantation failure [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2012, 62(4): 381-383.

[23] MOUSATIZADEH K, GHAFOURIFAR P, SADEGH-INEJAD H. Calcium channel blocking activity of thioridazine, clomipramine and fluoxetine in isolated rat vas deferens: A relative potency measurement study [J]. *J Urol*, 2002, 168(6): 2716-2719.

[24] SEO K K, KIM S C, LEE M Y. Comparison of peripheral inhibitory effects of clomipramine with selective serotonin reuptake inhibitors on contraction of vas deferens: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Urol*, 2001, 165(6): 2110-2114.

[25] SHER G, FISCH J D. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of *in vitro* fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(5): 1073-1076.

收稿日期: 2016-06-28

(本文责编: 蔡珊珊)