

他莫昔芬超说明书用于促排卵的分析与管理

吉 柳*,武文慧,阎丽丽,李晓军[#](大连市妇幼保健院药剂科,辽宁大连 116033)

中图分类号 R951;R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0124-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.40

摘要 目的:对他莫昔芬用于促排卵的合理性进行分析,为规范他莫昔芬超说明书用药提供参考。方法:以“他莫昔芬”“促排卵”“多囊卵巢综合征”“Tamoxifen”“Ovulation induction”“ Polycystic ovarian syndrome”等为关键词,组合查询中国知网、万方、PubMed等数据库,检索截止时间为2015年7月,对他莫昔芬超说明书用于促排卵的相关文献进行分析与总结。结果:共查到文献58篇,选择其中研究他莫昔芬促排卵效果的临床试验或系统评价的文献,得到国内外有效文献11篇,均肯定他莫昔芬用于促排卵的临床效果。参考《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》,我院药事委员会审核同意他莫昔芬超说明书用于促排卵,并制订了相应的使用规范。结论:规范管理他莫昔芬超说明书用药,可更好地维护医师和患者的权益。

关键词 超说明书用药;他莫昔芬;多囊卵巢综合征;促排卵;文献分析;规范管理

Analysis and Management of Off-label Use of Tamoxifen for Ovulation Induction

Ji Liu, Wu Wenhui, Yan Lili, Li Xiaojun (Dept. of Pharmacy, Dalian Maternal and Child Health Hospital, Liaoning Dalian 116033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the rationality of tamoxifen for ovulation induction, and to provide reference for the standardization of off-label use of tamoxifen. METHODS: Taking “tamoxifen”, “ovulation induction” and “polycystic ovarian syndrome” as keywords, relevant literatures about off-label use of tamoxifen for ovulation induction were analyzed and summarized by a search of CNKI, Wanfang database, PubMed database up to July 2015. RESULTS: 58 literatures were searched, among which clinical trial or systematic review about the effect of tamoxifen on ovulation induction were selected. 11 valid literatures were collected to confirm clinical efficacy of tamoxifen for ovulation induction. Referring to *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Expert Consensus*, pharmaceutical affairs council of our hospital had agreed to off-label use of tamoxifen for induction ovulation, and formulated the standard of off-label use of tamoxifen. CONCLUSIONS: Standard management of off-label use of tamoxifen could be better protect the rights both of patient and doctor.

KEYWORDS Off-label drug use; Tamoxifen; Polycystic ovarian syndrome; Ovulation induction; Literature analysis; Standard management

医学的迅速发展与说明书更新滞后之间的矛盾,导致药物治疗中超说明书用药现象在国际上普遍存在^[1],而我国超说明书用药情况更加突出。近年来因超说明书用药导致的医患纠纷和不良反应事件频发发生^[2-3],表明进一步规范管理超说

明书用药行为迫在眉睫。本文通过对我院门诊他莫昔芬超说明书用于多囊卵巢综合征治疗的合理性评价,为规范他莫昔芬超说明书用药提供参考,以更好地维护医师和患者的权益,促进医学发展。

医疗机构的药品使用情况。

4 结语

根据调研分析情况,各级医疗机构都根据目录标准增加了用药品种数,增幅最大的是中心医院,增幅最小的是总医院。中心医院累计使用目录内品种覆盖率最高,其次为军医大学附属医院,干休所卫生所较低。2014年与2013年相比,军队患者在医院住院治疗人均药品费用增幅为15.0%,门诊人均药品费用增幅为18.0%,但仍与同期地方医保患者仍存在差异。

各级医疗机构在执行《药品目录》的过程中,虽然增加了军队患者的用药品种数,提高了本级单位的药品供应保障能力,但是仍然存在军队患者目录外自费用药等问题。建议定期对《药品目录》的实施情况开展监测,结合国家医保目录和基本药物目录的修订动态^[6]开展《药品目录》的修订和评价工作,提高各级医疗机构军队患者的用药水平。

参考文献

* 药师,硕士。研究方向:临床合理用药。电话:0411-84552713。
E-mail:liu1987517@126.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床合理用药。电话:0411-84552718。E-mail:lixiaojun531@126.com

- [1] 苟静玲,王瑾,李秀勤.《军队合理医疗药品目录》的实施对解放军总医院门诊用药的影响[J].药学服务与研究,2007,5(3):12.
- [2] 李金生.《军队医疗保障制度改革方案》百问解答:上[J].解放军健康,2004,12(3):3.
- [3] 肖翠娥.某军队医院军地人均住院费用分析[J].华南国防医学杂志,2010,20(5):413.
- [4] 蒯丽萍,储藏,张晓东.中美军人用药目录及相关政策比较研究[J].药学实践杂志,2013,10(3):191.
- [5] 何洪静,徐贵丽.军队医院合理医疗用药改革实践总结[J].西南国防医药,2013,11(4):489.
- [6] 董皎,段卫华.新版《军队合理医疗药品目录》实施之门诊部药品管理体会[J].中国药物应用与监测,2010,8(4):252.
- [7] 李金生.《军队医疗保障制度改革方案》百问解答:下[J].解放军健康,2004,12(4):4.
- [8] 孙静. WHO基本药物概念与国家实践[J].中国卫生政策研究,2009,2(1):38.

(收稿日期:2015-03-14 修回日期:2015-05-05)

(编辑:杨小军)

1 病例介绍及病例分析

1.1 病例介绍

患者,女,24岁,婚后2年不孕,月经不规律,多次就诊。本次就诊为月经第2天,查激素6项,结果为:睾酮91.0 ng/ml(参考值9.81~82.1 ng/ml)、卵泡刺激激素8.50 mIU/ml(参考值:卵泡期4.5~11.0 mIU/ml)、黄体生成素15.76 mIU/ml(参考值:卵泡期1.7~13.3 mIU/ml)、泌乳雌激素8.0 ng/ml(参考值:4.1~28.9 ng/ml)、雌二醇26.70 pg/ml(参考值:卵泡期40.7~220.4 pg/ml)、孕酮0.52 ng/ml(参考值:卵泡期≤0.87 ng/ml)。阴道B超结果示:卵巢呈多囊样改变,临床随诊。临床诊断:多囊卵巢综合征;处方他莫昔芬10片,每次1片,口服,每日2次。

1.2 病例分析

他莫昔芬是一种非固醇类抗雌激素药物,与雌激素结构相似,存在Z型和E型两个异构体,E型具有弱雌激素活性,Z型具有抗雌激素样作用。他莫昔芬目前最主要的用途是治疗雌激素受体表达阳性的乳腺癌,其作用机制是他莫昔芬Z型异构体与雌激素受体结合,形成受体复合物,阻止雌激素作用的发挥,从而抑制乳腺癌细胞的增生。另外他莫昔芬还能上调生长因子 β ,对蛋白激酶C有特异性抑制作用^[4],可延缓肿瘤细胞生长。在枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司)药品说明书中对适应证的描述为:(1)治疗女性复发转移乳腺癌。(2)用作乳腺癌手术后转移的辅助治疗,预防复发。此文中该患者诊断为多囊卵巢综合征,然而说明书中未提到任何关于治疗多囊卵巢综合征的内容。

“超说明书用药”是指使用药品说明书之外用法的药物治疗行为^[5]。临床发生超说明书用药的种类一般分为超适用人群、超适应证、超用药剂量、超用药方法和超给药途径这5种。该病例属于超适应证用药。

2 他莫昔芬超说明书用药的临床证据

为了评价他莫昔芬用于治疗多囊卵巢综合征的合理性,笔者查阅了相关文献和多囊卵巢综合征治疗指南,以“他莫昔芬”“促排卵”“多囊卵巢综合征”为关键词,组合检索中国知网、万方等数据库,检索截止时间为2015年7月,不规定起始时间,共检索到相关文献19篇,纳入关于他莫昔芬促排卵效果的临床研究和系统评价共4篇;以“Tamoxifen”“Ovulation induction”“Polycystic ovarian syndrome”为关键词,组合检索PubMed全文数据库,检索截止时间和文献纳入标准同中文数据库,共检索到文献39篇,纳入有效文献7篇。国内外文献均明确他莫昔芬诱发排卵的效果,但关于他莫昔芬与氯米芬效果比较是否存在优势仍存在争议,现分析如下。

2.1 国内文献

根据《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》^[6],多囊卵巢综合征的治疗包括调整月经周期、高雄激素血症的治疗、胰岛素抵抗的治疗和促排卵治疗,其中一线促排药物为枸橼酸氯米芬。氯米芬具有较强的抗雌激素作用和较弱的雌激素效应,低剂量即能促进垂体前叶分泌促性腺激素,从而诱发排卵,高剂量则明显抑制垂体促性腺激素的释放。他莫昔芬与氯米芬结构类似,同为三苯乙烯类衍生物,为选择性雌激素受体调节剂,在不同靶组织中依据细胞种类和激素环境不同,可表现为雌激素激动剂或拮抗剂的效应^[7]。有学者认为,他莫昔芬与氯米芬可以类似的机制诱发排卵。

查阅到的国内最先进行他莫昔芬促排卵效果研究的是张清学教授等^[8],其研究纳入了1990年8月—1991年4月的41例月经失调或不孕的无排卵患者,用他莫昔芬诱发排卵100个周

期,有53.66%的患者在第42个服药周期排卵,说明应用他莫昔芬促排卵具有一定效果。随后一项随机对照研究对120例不育妇女采用氯米芬和他莫昔芬诱发排卵的效果进行了比较,结果发现,他莫昔芬与氯米芬的促排卵结果相当,但他莫昔芬能增加子宫内膜厚度、改善宫颈黏液、增加妊娠率^[9]。另一项比较他莫昔芬、来曲唑和氯米芬用于治疗多囊卵巢综合征不孕疗效的研究纳入128例患者,结果显示,他莫昔芬组与来曲唑、氯米芬组在促排卵效果上差异无统计学意义,但是子宫内膜厚度明显高于来曲唑和氯米芬组^[10]。王爱华等^[11]对他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征的疗效进行了系统评价,纳入6项研究,762例妇女,其中4项为随机对照研究(RCT),仅1项研究的质量为A级,其余为C级。该系统评价的结果表明,在治疗多囊卵巢综合征患者中,他莫昔芬的疗效与氯米芬之间差异无统计学意义。

2.2 国外文献

Klopper与Hall于1971年首次应用他莫昔芬诱发排卵,取得一定效果,随后陆续有学者对他莫昔芬促排卵的效果进行临床研究。2001年,一项前瞻性RCT纳入204例患者,采用不同剂量的他莫昔芬和氯米芬促排卵,结果发现他莫昔芬组总排卵率为44.2%,氯米芬组总排卵率为45.1%,两者无显著性差异,且他莫昔芬具有经济学优势,也可增加内膜厚度、降低流产率^[12]。一项临床试验纳入19例患者,试验患者使用氯米芬诱发排卵效果较好,但子宫内膜厚度低于7 mm;换用他莫昔芬诱发排卵后,内膜厚度显著升高[(5.5±0.8) mm vs. (8.8±1.3) mm],且受孕率达42%^[13]。虽然该研究纳入病例数较少,但进一步明确了 he 莫昔芬用于内膜较薄的患者促排卵的优势。比较他莫昔芬与氯米芬疗效的多项临床研究基本都得出了相似的结论,认为他莫昔芬与氯米芬的促排卵效果相似,他莫昔芬可替代氯米芬用于治疗多囊卵巢综合征或用于氯米芬耐药的无排卵不孕症患者^[14-18]。

3 他莫昔芬超说明书使用规范制订

3.1 超说明书使用管理流程

近年来,为保障患者和医师的权益,在相关部门及行业协会/学会的支持下,各医疗机构药学人员不断探索超说明书用药管理模式,取得很大进展。我院不断学习各医疗机构的研究成果,制订和完善了我院超说明书用药的制度和流程(见图1),对我院超说明书用药严格按照流程进行管理。

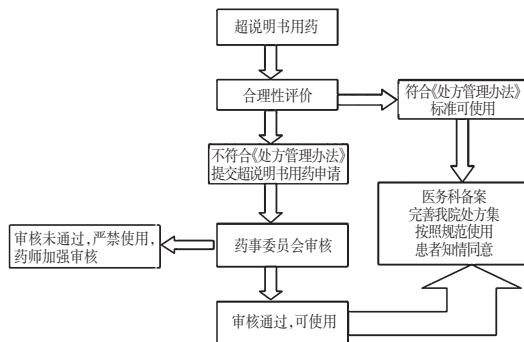


图1 我院超说明书用药管理流程

Fig 1 Management process of off-label drug use in our hospital

3.2 药事委员会审核

虽然国内外均有他莫昔芬用于促排卵的临床研究,但目前仍缺乏大样本的临床试验来支持他莫昔芬代替氯米芬成为一线促排卵药物的观点;而且在多囊卵巢治疗相关的专家共识或指南中,并未将他莫昔芬纳入可供选择的药物。我国《处

方管理办法》限定的处方依据是药品说明书和诊疗规范,而诊疗规范只包括国家(或专业学/协会)发布的治疗指南和技术性规范,所以他莫昔芬用于诱导排卵处方依据不足。按照我院超说明书用药管理流程,需要临床医师填写超说明书用药申请表,并提供权威文献,报药事委员会审核。

临床医师向药事委员会提供支持他莫昔芬用于促排卵的文献(相关研究4篇^[8-10,12-17]、系统评价1篇^[11]、Meta分析1篇^[18]),论述他莫昔芬与一线促排卵药物的有效性和安全性一致,且具有一定优势。氯米芬促排卵时,半衰期较长,影响子宫内厚度,影响受精卵着床,导致患者常表现为较高的排卵率、较低的妊娠率^[12];他莫昔芬无此副作用,其可增厚子宫内厚度,为受精卵提供良好的着床环境,从而提高妊娠率。有研究表明,他莫昔芬可作为内膜较薄(≤ 7 mm)需要促排卵患者的替代用药^[13]。另外对有乳腺增生的患者,使用他莫昔芬诱发排卵还可改善乳腺增生症状,有研究表明,他莫昔芬治疗乳腺增生的总有效率达82.3%^[19]。药事委员会按照“Cochrane系统评价员手册”5.0.1版推荐的质量评价标准^[20]评价临床试验的质量,RCT文献质量大多为A级,发生各种偏倚的可能性小,结果可信。系统分析和Meta分析的结果一致,均表明他莫昔芬与氯米芬诱导排卵率差异无统计学意义。药事委员会讨论后肯定他莫昔芬用于诱发排卵的效果,但是考虑到医师提供的证据不能满足《处方管理办法》的标准,建议医师对需要促排卵的患者仍首选氯米芬,若患者内膜较薄(≤ 7 mm)或伴有乳腺增生等特殊情况下可考虑使用他莫昔芬,但临床应用过程中应遵守超说明书使用的行为规范。

3.3 制订他莫昔芬临床使用规范

按照药事委员会意见,我院完善了处方集,增加了他莫昔芬适应症:可用于内膜较薄(≤ 7 mm)或乳腺增生的需要促排卵的患者诱发排卵;用法用量:月经第5天开始口服,每次1片,每日2次,连服5 d。医师在临床应用过程中严格按照该适应症和用法用量执行,使用前明确告知患者该药为超说明书用药,在患者知情同意的情况下才能使用;并在病历中完善相关记录,如用药目的、疗效和不良反应等。药师应加强超说明书处方的审查,并对超说明书使用患者进行用药指导,告知其可能出现的不良反应及用药注意事项。

4 结语

目前我国并未出台明确的法律法规赋予超说明书用药合法性,但2010年3月广东省药学会印发的《药品未注册用法专家共识》作为首个超说明书用药规范,已经明确了超说明书用药是医师、药师所享有的一种国际通行职业权利,也是一种合理的用药行为。然而患者对超说明书用药仍存在疑惑,该行为具有潜在的医患纠纷风险,故规范管理超说明书用药行为具有重大意义。本文对他莫昔芬用于促排卵这一超说明书用药情况进行分析,认为他莫昔芬用于促排卵具有一定临床意义,并制定了我院他莫昔芬的使用规范,从而在他莫昔芬超说明书使用时既保障了患者利益,又规避了医师的执业风险。但由于目前仍缺乏他莫昔芬促排卵后成功受孕胎儿安全性的大样本临床研究,故在临床使用过程中,仍应密切监测患者可能出现的不良反应,保障患者的用药安全。

参考文献

[1] Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, *et al.* Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness[J]. *Med J Aust*, 2006, 185(10): 544.
[2] 王安其,郑雪倩. 1例超药品说明书用药引发的相关思考[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(8): 735.

[3] 杨丽杰,李希娜,张郝程,等.我国临床超说明书用药现状和风险防范建议[J]. *中国药房*, 2014, 25(42): 4 006.
[4] 张宇馨,蔡卫民.他莫昔芬的遗传药理学研究及其临床应用[J]. *世界临床药物*, 2009, 30(11): 698.
[5] 黄亮,申向黎,陈力,等.正确认识并有效规范超说明书用药行为[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(11): 949.
[6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(7): 553.
[7] 蒋莉,张绍芬.选择性雌激素受体调节剂的组织选择性作用及机制的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17(2): 139.
[8] 张清学,邝健全,吕超.他莫昔芬诱发排卵的临床观察[J]. *广东医学*, 1994, 15(3): 149.
[9] 鞠秀清,崔秀娟,颜晓华.他莫昔芬促排卵的临床观察[J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18(5): 398.
[10] 李予,杨冬梓,阿比德.来曲唑、他莫昔芬和氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕疗效比较[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(8): 606.
[11] 王爱华,唐惠林,冯欣.他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征疗效的系统评价[J]. *中国药房*, 2013, 24(4): 359.
[12] Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR, *et al.* A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(5): 1 024.
[13] Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, *et al.* Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (< 7 mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(6): 2 091.
[14] Dhallwal LK, Suri V, Gupta KR, *et al.* Tamoxifen: an alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011, 4(2): 76.
[15] El-Gharib MN, Mahfouz AE, Farahat MA. Comparison of letrozole versus tamoxifen-effects in clomiphene resistant women with polycystic ovarian syndrome[J]. *J Reprod Infertil*, 2015, 16(1): 30.
[16] Seyedshohadaei F, Zandvakily F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation[J]. *Iran J Reprod Med*, 2012, 10(6): 531.
[17] Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 151.
[18] Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(6): 1 511.
[19] 周大维,孙巍.三苯氧胺治疗乳腺腺病的临床应用[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(6): 470.
[20] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-01-03)[2015-06-01]. <http://www.handbook.cochrane.org/>.
(收稿日期:2015-07-29 修回日期:2015-09-06)
(编辑:余庆华)