

治疗多囊卵巢综合征处方的超药品说明书用药分析

伍俊妍*, 李磊, 李国成#, 张涛, 苏晨(中山大学孙逸仙纪念医院, 广州 510120)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3203-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.12

摘要 目的: 分析治疗多囊卵巢综合征处方超说明书用药的合理性。方法: 选取本院2013年1—6月治疗多囊卵巢综合征的门诊处方1 978张进行处方分析, 通过查阅国外说明书、国内外指南、MICROMEDEX Health Care Series数据库、国内外文献等对该超说明书用法进行合理性评价。结果: 超说明书用药药物包括二甲双胍、小檗碱、螺内酯、来曲唑、屈螺酮炔雌醇片, 超说明书处方所占处方比例为45.90%。二甲双胍、螺内酯、来曲唑、屈螺酮炔雌醇超说明书用药均有国内外指南推荐, 有较好的循证医学证据级别, 小檗碱有国内外大量临床研究文献支持。结论: 所评价处方的超说明书用药有指南推荐或有合理的医学实践证据, 患者用药有指征, 处方合理。

关键词 多囊卵巢综合征; 超说明书用药; 处方分析

Analysis of Off-label Drug Use in the Polycystic Ovary Syndrome Prescriptions

WU Jun-yan, LI Lei, LI Guo-cheng, ZHANG Tao, SU Chen (Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the rationality of off-label drug use in polycystic ovary syndrome prescriptions. METHODS: 1 978 outpatient prescriptions of polycystic ovary syndrome selected from our hospital during Jan.—Jun. in 2013 were analyzed. Rationality of the off-label drug use was evaluated by searching foreign package inserts, guidelines at home and abroad, MICROMEDEX Health Care Series database, domestic and foreign literatures and so on. RESULTS: The off-label drug use included metformin, berberine, spironolactone, letrozole, Drospirenone and ethinylestradiol tablets; 45.90% of prescriptions were involved in off-label drug use. The off-label use of metformin, spironolactone, letrozole, drospirenone and ethinylestradiol were recommended by domestic and overseas guidelines, with better evidence of evidence-based medicines. Berberine was supported by literatures of clinical studies at home and abroad. CONCLUSIONS: Off-label drug use in evaluated prescriptions is recommended by guidelines or supported by rational evidence of medical practice. The drug use in patients is according to indications, and the prescriptions are all reasonable.

KEYWORDS Polycystic ovary syndrome; Off-label drug use; Analysis of prescription

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种育龄妇女最常见的内分泌疾病,影响着6%~7%的育龄女性^[1]。其特征为卵巢泡膜细胞良性增生引起高雄激素血症,优势卵泡选择受阻引起无排卵或稀发排卵、月经紊乱,病理生理改变广泛,涉及糖代谢(选择性胰岛素抵抗)、脂代谢、肾上腺、生长激素-胰岛素样生长因子1轴(GH-IGF-1轴)等^[2]。PCOS药物治疗中存在着超说明书用药的情况。药品说明书往往滞后于医学发展,药品的超说明书用法是国内外临床用药普遍存在的问题。但由于超说明书用法的合理性关系到患者用药的安全、有效,因此需要我们医药学工作者对之进行充分论证。为分析PCOS处方超说明书用药的合理性,笔者抽取本院治疗PCOS的门诊处方,对其进行全面的处方分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院2013年1—6月诊断为PCOS的门诊处方1 978张作为研究对象进行处方分析。

1.2 方法

超药品说明书用药是指临床实际使用药品的适应证、给药方法或剂量等不在具有法律效力的药品说明书之内的用

法。本文以国家食品药品监督管理局批准的药品说明书为依据,统计所抽取处方的超说明书用药处方比例、超说明书用法的药物、用法用量,并通过查阅国外说明书、国内外指南、MICROMEDEX Health Care Series数据库、国内外文献等方式对该超说明书用法进行合理性评价^[3]。

2 结果

2.1 超说明书用药的处方比例

1 978张处方中,有908张处方使用了超说明书药物治疗PCOS,超说明书用药处方所占处方的比例为45.90%。

2.2 超说明书用药的具体药品、用法及其使用频次

超说明书用药的具体药品、用法及其使用频次见表1。

2.3 超说明书用药的循证医学证据

超说明书用药的循证医学证据见表2。

3 讨论^[4]

3.1 超说明书用药使用情况

超说明书用法的处方占PCOS总处方的45.90%,该比例说明超说明书用法在药物治疗中所占比例相当高,其用药行为应予以规范。我院根据广东省药学会于2010年印发的《药品未注册用法专家共识》制定了本院的《超说明书用药管理规定》,要求临床使用超说明书用药需要提交医院药事管理与药物治疗学审批通过并取得患者知情同意方可使用。目前我院的超说明书用药正在不断规范。

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:020-81332512

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-81332451。E-mail:junewu@tom.com

表1 超说明书用药处方统计

Tab 1 Statistics of off-label drug use in prescriptions

序号	药品名称	超说明书类型	用法用量	该超说明书 用法处方数,张	占超说明用药 处方百分比,%
1	二甲双胍	超适应证	0.5 g,tid	346	38.11
2	小檗碱	超适应证	0.4 g,tid	221	24.34
3	螺内酯	超适应证	20 mg,tid	98	10.79
4	来曲唑	超适应证	2.5 mg或5 mg,qd	47	5.18
5	屈螺酮炔雌醇片	超适应证	1片,qd	196	21.59
合计				908	100

表2 超说明书用药的循证医学证据

Tab 2 Evidence-based medicine evidences for off-label drug use

药品名称	超说明书用法	证据	MICROMEDEX Health Care Series 数据库证据级别		
			证据有效性	推荐级别	证据强度
二甲双胍	PCOS治疗	中华医学会《临床诊疗指南·妇产科分册》 ^[1]	Class II a	Class II a	Category B
小檗碱	PCOS治疗	无	无	无	无
螺内酯	PCOS治疗	中华医学会《临床诊疗指南·妇产科分册》	Class II a	Class II b	Category B
来曲唑	PCOS治疗	中华医学会《临床诊疗指南·辅助生殖技术与精子库分册》	Class II a	Class II b	Category B
屈螺酮炔雌醇片	PCOS治疗	中华医学会《临床诊疗指南·妇产科分册》	无	无	无

激素指数、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗,提高性激素结合球蛋白水平^[5]。

螺内酯具有抑制雄激素合成和竞争雄激素受体的作用,可用于PCOS多毛症的治疗,一般用药6个月后临床才逐渐显效,停药后短期又会复原。应注意用药期避孕,以免引起胎儿畸形^[2]。

有大量文献报道,来曲唑可作为一种有效的促卵泡激素来诱导排卵,在应用氯米芬诱导排卵无效的PCOS患者中应用来曲唑仍然有效^[6-8]。

目前中国妇科内分泌组推荐炔雌醇环丙孕酮作为PCOS抗雄激素治疗的首选药物。屈螺酮比环丙孕酮更加接近于天然孕激素,具有较好的抗雄激素活性,较多研究都证实了屈螺酮炔雌醇片对PCOS患者症状的有明显改善^[9-10],对糖代谢无不利影响,反而能增加胰岛素的敏感性^[11]。国内有研究报道,屈螺酮炔雌醇片和炔雌醇环丙孕酮片均能有效改善PCOS,屈螺酮炔雌醇片对脂代谢的影响小于炔雌醇环丙孕酮片,更有利于PCOS患者远期心血管疾病的治疗^[12]。

处方分析中发现的5个药物的说明书外用法,其中二甲双胍、螺内酯、来曲唑、屈螺酮炔雌醇超说明书用药均有国内外指南推荐,在Micromedex中查到的有效性、推荐等级和证据强度均较好,具有较好的循证医学证据;小檗碱有国内外大量临床研究文献支持。所研究处方的患者有用药指征,患者的用药安全性和有效性有依据,处方合理。

参考文献

[1] Azziz R, Woods K S, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2745.

[2] 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,2007:121.

[3] 张波,郑志华,李大魁.超药品说明书用药参考[M].北京:人民卫生出版社,2013:9-13.

[4] Wei W, Zhao H, Wang A, et al. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on

3.2 处方合理性分析

PCOS患者常常存在高雄性激素血症和高胰岛素血症。二甲双胍能增强周围组织对葡萄糖的摄取、抑制肝糖产生并在受体后水平增强胰岛素敏感性、减少餐后胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,可以增加对氯米芬的敏感性,采用二甲双胍纠正内分泌紊乱将会提高促排卵药物的促排卵效果。

研究报道,小檗碱能改善PCOS患者的一些代谢和激素的紊乱,主要是改善肥胖和血脂异常^[4]。另有研究报道在PCOS患者应用试管婴儿治疗前使用小檗碱,能减少总睾酮、游离雄

the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(1):99.

[5] An Y, Sun Z, Zhang Y, et al. The use of berberine for women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(3):425

[6] Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(3):301.

[7] He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23(1):91.

[8] 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.

[9] Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(2):436.

[10] Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Contraception*, 2010, 82(2):139.

[11] Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, et al. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in non-obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(5):1793.

[12] 覃钰芹,蒋凤艳,黄卡立,等. 优思明与达英-35治疗多囊卵巢综合症的临床疗效对比[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 13(27):1944.

(收稿日期:2013-10-15 修回日期:2013-11-30)