

促排卵药临床应用管理模式的研究进展

王健^{1*}, 赵君利²(1.宁夏回族自治区人民医院, 银川 750002; 2.宁夏医科大学总医院, 银川 750004)

中图分类号 R984;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2091-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.29

摘要 目的:探讨促排卵药的临床应用管理模式,促进临床合理用药。方法:通过综述促排卵药的临床应用现状和国家治理临床不合理用药的文献,提出促排卵药的临床应用管理模式。结果:目前促排卵药的临床应用受医疗技术和药品市场供应等因素的影响存在诸多不规范现象。国家对抗菌药物等药品临床合理使用采取的一系列措施已初见成效,为规范促排卵药的临床应用管理提供了经验。结论:通过组织专家制订不孕症治疗的临床路径、制订促排卵药的临床应用技术规范、建立促排卵药合理用药监测网和处方点评制度、规范我国促排卵基本药物目录的遴选程序,从技术和制度上避免促排卵药滥用,对控制促排卵药临床应用中发生的并发症、促进临床合理应用具有重要意义。

关键词 辅助生殖技术;促排卵药;合理用药;管理模式

促进药物的合理使用和保障患者的用药安全,是国家卫生行政主管部门特别关注的民生问题,也是广大医疗机构与医药专业人员的基本责任。在辅助生殖技术(ART)治疗不孕不育领域,国产促排卵基本药市场供应匮乏导致过度依赖价格高昂的替代药品,进一步增加了患者的医疗费用;各种注射剂型药物的使用也增加了潜在的医疗风险;促排卵药的不规范使用也给患者、家庭和社会带来了一系列问题。为此,卫生部开展了ART领域的专项整顿治理行动,以加强规范管理,严厉打击违法及违反ART应用规范和医学伦理道德的行为。

随着医疗卫生体制改革的深化,旧有的药品临床应用管理体系失去了原有的社会管理和道德基础,亟需探索建立和完善适应“新医改”管理体制的药品管理模式。本文旨在通过综述促排卵药的临床应用现状和国家近年来针对临床不合理用药采取的一系列综合治理措施,探讨ART相关药物的规范化管理模式。

1 ART相关药物临床应用现状

1.1 常用促排卵药及促排卵治疗的并发症

1.1.1 常用促排卵药。ART常用的促排卵药包括克罗米芬(CC)、来曲唑、促性腺激素(Gn)、促性腺激素释放激素(GnRH)激动药(GnRHa)、GnRH抑制剂(GnRH-ant)及绒毛膜促性腺激素(HCG)等。口服促排卵药包括CC(国产、进口类型)、来曲唑。其中ART最广泛应用的Gn类促排卵药中,促卵泡素类药有尿源性、尿源高纯及基因重组的多种制剂,这些制剂中基因重组制剂为进口药,尿源高纯制剂国产、进口制剂均有,尿源性制剂则主要为国产药,促黄体生成素类药仅有基因重组的进口制剂。

在ART中,不同患者的卵巢功能等条件不同,为达到有效的促排卵效果常需根据患者的情况制订不同的促排卵方案。如长方案(长效长方案、短效长方案)、短方案、超短方案、拮抗药方案、微刺激方案、自然周期等。而国产、进口药在满足这些促排卵方案和选择范围的差异也导致了临床促排卵药使用

种类和数量的多样化及差异。进口药品种丰富,且针对临床促排卵的各环节均有相对应的进口药供应,而国产药则品种较少甚至匮乏。

另外,在ART中还常使用阿司匹林改善子宫的血液循环,或用二甲双胍调节肥胖患者的脂肪和糖代谢状况,或用生长激素、西地那非改善内膜状态等。

1.1.2 促排卵治疗的并发症。促排卵药的使用大大提高了不孕不育的治愈率,为众多不孕患者带来了福音。但由于药物对患者正常生理的干预,ART的成功率取决于多环节,具有一定的不可控性;加之部分临床用药管理方面存在的问题,也造成了一些非预期的负面作用。有文献^[1]综述了应用促排卵药的并发症包括增加多胎妊娠及相关母婴危险、增加卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生率、某些肿瘤与诱发排卵有关、对子代的影响及其他风险等。

经湖南省妇幼保健院统计,该院2006年双胞胎的发生率高达10%~11%。多胞胎的增长率远远超过了自然发生率和正常ART带来的多胎率^[2]。多胎妊娠和分娩增加了母婴并发症流产、早产、胎儿宫内发育迟缓、妊娠高血压综合征、宫缩乏力、手术产及产后出血的发生率和危险性^[3];胎死宫内、低体质量儿、新生儿窒息的发生比例也明显升高,其围生儿死亡率是单胎分娩的4~10倍。

Gn或CC+Gn促排卵过程中,过多卵泡发育时注射HCG后有发生严重危及患者生命的OHSS的可能,即使联合应用GnRHa或GnRH拮抗药降调节也不能避免,表现为腹胀、腹痛、腹水、胸水、休克、血栓栓塞、肝肾等多脏器功能衰竭等。OHSS的发生率约为20%,目前尚无特效的治疗方法,重在预防^[4]。

超促排卵(COH)与卵巢肿瘤、乳腺癌、生殖道肿瘤和激素依赖性肿瘤发生可能有一定的关系。对接受COH的治疗者,特别是对有肿瘤发病高危因素、长期应用促排卵药者、多次供卵者、有持续卵巢增大或COH后出现卵巢囊肿及有癌症家族史者,更应进行追踪观察、加强监测。诱导排卵后受精卵分裂

β地中海贫血的前瞻性临床研究[J].中国当代儿科杂志,2012,14(5):344.

[27] 邱信葵.羟基脲合滋补肝肾方治疗β地中海贫血临床观察

*主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0951-5920165。E-mail:austinwang091@163.com

[J].中外医疗,2010(18):14.

[28] 朱凌,张新华,郑柳明,等.益髓生血颗粒加红细胞生成素治疗β地中海贫血42例分析[J].慢性病学杂志,2010,12(7):688.

(收稿日期:2012-11-12 修回日期:2013-02-22)

的发生率要增加1倍,也使染色体及胎儿异常的发生率增加,因此促排卵方法对子代健康的影响也应受到重视。葡萄胎发生与细胞遗传学有关,已有应用促排卵药后葡萄胎发病率增高、葡萄胎与胎儿共存的报道^[5]。

另外,由于患者对促排卵药使用方法不明确导致用药错误、药品名称过多过乱导致用药错误、药品保管方法错误致潜在用药风险、使用过期药导致治疗失败等问题也引起了医护人员的重视^[6]。

1.2 影响ART相关药物合理使用的因素

1.2.1 技术因素。多囊卵巢综合征(PCOS)的促排卵前期治疗、促排卵药使用对象的生理情况、促排卵药的使用方法等都涉及ART相关药物的安全和有效使用。很多学者在对确保安全和疗效的同时,就如何更经济地用药也作了很多有益的探索。

1.2.2 药品市场供应。由于多年形成的医疗机构“以药养医”的体制束缚等情况,给医院推行基本药物制度增加了重重阻力,最终使得基本药物不能获得优先选择和使用^[7]。CC是经典的口服促排卵药,质量稳定、价格便宜,长期的临床使用证明其疗效可靠、安全性好、不良反应可控、使用方便,也是世界卫生组织基本药物目录清单(16版,2009年3月)唯一收录的促排卵基本药物。一份利用计算机检索中国生物医学文献数据库(CBMDisc)、万方、中国知网(CNKI)、维普、PubMed、ProQUEST MEDICAL LIBRARY等数据库后进行的Meta分析,对芳香化酶抑制剂来曲唑用于PCOS促排卵治疗的有效性进行系统性评价,结果表明目前来曲唑较氯米芬用于PCOS患者促排卵治疗具优势的结论仍缺乏设计严谨、多中心大样本的随机对照试验的证实^[8]。另外,研究表明,从安全性、有效性和经济性等方面评价,改善胰岛抵抗诱导排卵的二甲双胍和低剂量重组人促卵泡激素(rFSH)等药都只能作为CC抵抗患者的二线替代药,CC依然是促排卵一线药^[9]。

然而,我国基本药物目录中没有促排卵药,在大多数主要的生殖医学中心CC均供应匮乏,无法保证临床正常治疗应用。这也是导致目前促排卵治疗广泛应用来曲唑等价格较高的口服药的主要原因之一。

1.2.3 进口促排卵药对国产药的临床应用造成冲击。随着南京欧加农制药有限公司宣布其重组促卵泡素 β 注射液(普丽康)正式上市,改变了国内重组促卵泡激素市场被一个产品独家垄断的局面,在给医师和患者带来更多选择的同时,竞争的暗流也在这个多年来平安无战事的市场上涌动起来^[10]。

1.2.4 促排卵药及相关药品说明书的适应证问题。在ART中常涉及给不孕患者使用阿司匹林、二甲双胍等一些辅助治疗药,但在这些药的研发过程中并未考虑用于不孕症患者的治疗。这些药在ART中的使用,作为新的适应证并无规范的临床试验结果支持,存在超出说明书适应证用药的违法风险,有必要制订ART用药规范。

2 临床不合理用药的治理

不合理用药除了浪费国家的药物资源,更重要的是极大地增加了药品相关不良事件的发生几率,给患者用药造成安全风险,使相关医疗纠纷增加。导致不合理用药的因素很多,主要有医疗机构管理、医务人员、患者自身、社会环境等。要改变这种状况需要各方面的通力合作,并通过适宜的途径和方法才能实现。近年来国家针对医疗卫生机构不合理用药,采取颁布一系列法规性文件和合理用药指导原则、组织开展药物利用评价研究等综合措施,加强药事与临床用药监管,促

进药物合理应用。

2.1 卫生部《医疗机构药事管理规定》

卫生部于2011年颁布了《医疗机构药事管理规定》,明确要求医疗机构要成立药物和治疗学委员会,负责临床合理用药工作。药物和治疗学委员会是实施国家基本药物政策、基本药物制度和支撑医院管理的重要组织^[11]。

2.2 临床路径用药管理

临床路径用药管理是一种标准化的临床用药规范,也是一种可计量性工具,能够很好地监测患者的药物治疗效果和不良反应等,推广使用将进一步规范药品的临床合理使用^[12]。

2.3 药物利用评价

药物利用评价、药物经济学及基于医院信息系统(HIS)的药物监测技术在药物合理使用中可发挥作用。药物利用评价是临床药学的重要内容之一,其根据预设的药物利用标准来评价医院的用药模式,进而提出纠正措施,以达到确保临床合理用药、实现患者保健的目的^[13]。

2.4 抗菌药物监测

针对抗菌药物临床不合理使用泛滥的现象,2004年卫生部组织专家制订了《抗菌药物临床应用指导原则》,以规范临床合理使用抗菌药物;2006年建立了全国抗菌药物临床应用监测网,对全国主要三级甲等医院的抗菌药物临床使用情况进行网络监测,收集抗菌药物临床使用率、使用强度等相关信息。这些对于2011年开展全国抗菌药物专项整治活动和制订《抗菌药物临床应用管理办法》奠定了良好的工作基础。

借助于抗菌药物临床应用监测评价和干预的经验,卫生部近年来相继制订了糖皮质激素、麻醉药品和精神药品以及中药注射液等药物的临床应用指导原则,并在医疗机构推行建立临床药师制规范临床用药行为。目前,我国临床抗菌药物监测网报告的各项医疗机构抗菌药物检测指标明显好转,抗菌药物临床使用率和使用强度显著下降,医务人员合理使用抗菌药物的意识明显提高;各种中药注射液大处方过度用药行为得到了遏制,麻醉、精神药品和糖皮质激素的临床使用也日趋规范。实践证明,卫生部近年来采取的临床合理用药综合干预措施和方法取得了良好效果。

3 ART相关药物的管理模式

妇女和儿童是社会的重要组成部分,其合理用药显得尤为重要。如何安全、有效、经济地使用促排卵药,生殖医学和妇产科内分泌专家对此作了大量探索。在中国药房杂志社2009年举办的“妇产与儿科系统合理用药专家圆桌会议”上,与会医药专家就PCOS、糖皮质激素在儿童感染性疾病中的合理应用、妊娠期用药等课题进行了报道和探讨,引发了激烈共鸣^[14]。对于如何合理使用促排卵药,生殖医学学者认为针对众多的药物及其不同用法,如何选择药物、剂量和个体化治疗方案是关键^[15]。

3.1 成立全国人工ART专家委员会

笔者认为,可以借鉴近年来卫生部在治理抗菌药物临床不合理用药中采取的有效措施,成立全国人工ART专家委员会,制订促排卵药临床应用指导原则,依托全国较大的、规范的生殖中心及卫生部合理用药监测网等平台建立国家人工ART监测网和工作方案,实时监测各个生殖中心治疗周期的治疗例数、治疗总费用、主要促排卵药的消耗量、耗材和药品费用等经济技术指标。通过建立全国促排卵药临床应用监测组织机构、监测标准与规范并及时分析评估,开展收集整理监

测信息、编辑发布监测信息和提出政策建议,达到增强对药品不良事件的敏感性并有效应对,实现安全、有效、经济的临床合理用药的目标^[16]。

3.2 建立促排卵药合理应用监测网

依托 HIS 建立促排卵药合理应用监测网,为促排卵药合理应用监测系统的建设提供科学、有效的解决方案^[17]。结合药物经济学原理开展促排卵药的临床利用研究,探讨促排卵药的资金、资源投入以及临床健康结果和社会福利的产出情况^[18]。

3.3 组织专家制订不孕症治疗的临床路径

组织专家制订不孕症治疗的临床路径。在临床路径管理模式,临床药师可发挥专业特长,积极参与到临床路径的设计、执行、检查、修正过程中,以使治疗药物得到合理使用。药师通过有针对性地向医务人员、患者提供直接的、负责的、与药物使用有关的服务,制订出符合成本-效益的临床路径用药方案,可确保药物治疗的合理性、安全性、有效性和经济性,从而达到缩短患者住院时间、提高服务质量和患者满意度、降低医疗成本和住院费用的目的^[19]。

3.4 建立处方点评制度

《处方管理办法》规定医疗机构应建立处方点评制度,对方方进行实时动态监测和超常预警。处方点评被证实是对处方书写的规范性及药物临床应用的适宜性发现存在或潜在的用药问题,制订并实施干预措施和改进措施的有效方法之一^[20]。根据相关法规、技术规范对人工辅助生殖用药处方书写的规范性及药物临床应用的适宜性(用药适应证、药物选择、给药途径、用法用量、药物相互作用、配伍禁忌等)进行审核与规范的处方点评,发现存在或潜在的用药问题,制订并实施干预措施和改进措施。

3.5 规范我国促排卵基本药物目录的遴选原则和遴选程序

充分利用世界卫生组织基本药物标准清单,规范我国促排卵基本药物目录的遴选原则和遴选程序。应当基于我国主要疾病负担,引入循证医学和药物经济学等指标和方法,循证规范基本药物的遴选。对于药品安全性的考量,需要严肃规范,药品的安全性是保障公民公共卫生安全的重要环节^[21]。另外,通过限定促排卵药处方权和设定各种技术资质准入门槛制订促排卵药或技术的分级管理办法,加大人工 ART 及伦理法规的培训督查力度,通过建立这种综合治理模式和管控 ART 及相关药物的长效机制,一定可以有效预防技术风险、降低医疗费用,为患者提供更好的服务。

4 结论

综上所述,促排卵药的使用大大提高了不孕不育的治愈率,为众多不孕患者带来了福音,但由于促排卵药治疗技术和临床用药管理方面存在的问题,也造成了一些非预期的负面作用。借鉴近年来我国在抗菌药物等药品临床合理用药管理方面取得的成功经验,通过组织专家制订不孕症治疗的临床路径,制订促排卵药的临床应用技术规范,建立促排卵药合理应用监测网和处方点评制度,规范我国促排卵基本药物目录的遴选程序等新型管理模式,从技术和制度上避免促排卵药的滥用,对控制促排卵药临床应用中发生不良并发症、促进临床合理应用具有重要意义。

参考文献

- [1] 王健,赵君利.促排卵药的合理应用[J].中国医院药学杂志,2008,28(14):1 205.
- [2] 卢光琇.建议国家规范促排卵药的管理[N].人民政协报,2007-06-18(B01).
- [3] 胡琳莉,朱桂金.超促排卵的并发症及相关问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2006,22(5):391.
- [4] Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, et al. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(11):2 838.
- [5] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Management of severe early ovarian hyperstimulation syndrome by re-initiation of GnRH antagonist[J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(4):408.
- [6] 闵丽华,张小建,吕群,等.辅助生殖术患者用药安全管理[J].中国护理管理,2011,11(6):43.
- [7] 覃正碧,邱健琪,李明,等.实施基本药物制度的热点问题分析[J].中国药房,2010,21(32):2 990.
- [8] 肖劲松,陈双陨,张春莲,等.来曲唑对多囊卵巢综合症促排卵治疗有效性的系统性评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(4):302.
- [9] 李红真,乔杰,甄秀梅.重新评价克罗米芬在促排卵治疗中的作用[J].生殖医学杂志,2008,17(6):428.
- [10] 王丹.欧加农在华上市重组促卵泡素普丽康[N].医药经济报,2006-03-01(3).
- [11] 金有豫.WHO“药物和治疗学委员会”解读[J].药品评价,2010(6):26.
- [12] 李沉纹,李卓恒,管海燕,等.实施临床路径对合理用药的促进作用[J].中国药业,2012,21(14):79.
- [13] 袁浩宇,林勇,胡明,等.药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J].中国药房,2010,21(22):2 101.
- [14] 程迎秋,张石革.妇儿系统用药的进展与临床评价[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(11):801.
- [15] 张迎春,石玉华,陈子江.促排卵药的规范应用及并发症防治[J].山东医药,2009,49(15):110.
- [16] 全国合理用药监测办公室.建立全国合理用药监测系统的重大意义与作用[J].中国执业药师,2011,8(1):19.
- [17] 庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.基于 HIS 的中成药合理用药监测系统设计与思考[J].医疗卫生装备,2011,32(11):52.
- [18] 张方,周超凡.从药物经济学看中药注射剂[J].中国中药杂志,2007,32(5):453.
- [19] 庞佳莲,蒙光义,唐华斌,等.临床路径管理模式下的临床药师与合理用药[J].中国药房,2012,23(18):1 641.
- [20] 吴永佩,颜青.《医院处方点评管理规范(试行)》释义与药物临床应用评价[J].中国药房,2010,21(38):3 553.
- [21] 宋圣帆,叶露.《国家基本药物目录》与《世界卫生组织基本药物标准清单》的比较[J].中国卫生资源,2011,14(6):375.

(收稿日期:2012-11-30 修回日期:2013-02-21)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅