

妇产科医院门诊超药品说明书用药情况调查与分析

王先利*, 金 经, 王萌萌, 杨振宇*(复旦大学附属妇产科医院药剂科, 上海 200090)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1466-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.08

摘要 目的:为规范超说明书用药及保证临床合理用药提供参考。方法:通过等间隔方式抽取我院2016年1—3月门诊处方2 400张进行处方分析,按照药品说明书将超说明书用药分为超适应证用药、超剂量用药、超给药途径用药及超人群用药;通过查阅国内外药品说明书、国内外指南、国内外文献及MICROMEDEX Health Care Series数据库等对超说明书用药进行分析。结果:超说明书用药处方有219张(9.1%),共涉及药品12种、超说明书用药38项,主要表现为超适应证用药219张(100%),其中合并超人群用药4张(1.8%)。各项超说明书用药用法均有证据支持,其中9项(23.7%)超说明书用药用法已被MICROMEDEX收录。最常见超说明书用药的药品为戊酸雌二醇片(22.8%)、盐酸二甲双胍片(17.4%)和炔雌醇环丙孕酮片(12.3%)。结论:我院门诊超说明书用药均有证据支持,但各证据质量存在差异。临床确需超说明书用药时需充分权衡利弊,建立相应的临床应用管理制度与流程,尽量规避医疗风险,保障患者用药安全。

关键词 妇产科;处方;超说明书用药

Investigation and Analysis of Off-label Drug Use in Outpatient Department of Obstetrics and Gynecology Hospital

WANG Xianli, JIN Jing, WANG Mengmeng, YANG Zhenyu (Dept. of Pharmacy, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for standardizing off-label drug use and guaranteeing clinical rational use of drugs. METHODS: 2 400 prescriptions were collected from outpatient department of our hospital during Jan.-Mar. 2016 at regular interval, and then divided into super-indication drug use, out-of-dose drug use, out-of-administration route drug use and out-of-group drug use. The out-of-label drug use were analyzed by reseaching package inserts, domestic and foreign guideline, domestic and foreign literature, MICROMEDEX Health Care Series database. RESULTS: There were 219 (9.1%) prescriptions of off-label drug use, involving 12 drug types and 38 items of off-label drug use. In mainly manifested as out-of-indication drug use (219 prescriptions, 100%), out-of-group drug use (4 prescriptions, 1.8%). All off-label drug use were supported by evidence, among which 9 items (23.7%) of off-label drug use were included in MICROMEDEX. Of all the related off-label drugs, Estradiol valerate tablets (22.8%), Metformin hydrochloride tablets (17.4%) and Ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets (12.3%) were the most common. CONCLUSIONS: All off-label drug use are supported by evidences in outpatient department of our hospital. There are difference in the quality of those evidence. If off-label drug use is necessary in the clinic, it is suggested to fully weigh the advantages and disadvantages and establish related clinical management system and procedure to avoid medical risks and guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Obstetrics and gynecology department; Prescription; Off-label drug use

- [3] 孙雯敏, 赵继军, 谭思源, 等. 不同镇痛方法对术后患者即时疼痛处理的效果比较[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(35):23-24.
- [4] Prodduturi S, Sadrieh N, Wokovich AM, *et al.* Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: effect of heat and compromised skin[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(5):2357-2366.
- [5] Moore KT, Adams HD, Natarajan J, *et al.* Bioequivalence and safety of a novel fentanyl transdermal matrix system compared with a transdermal reservoir system[J]. *J Opi-*

oid Manag, 2011, 7(2):99-107.

- [6] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68.
- [7] 国家药典委员会. 临床用药须知[S]. 2010版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:146.
- [8] Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2002, 16(4): 5-18.
- [9] 李小梅. EACP阿片类药物癌痛治疗指南解读[N]. 中国医学论坛报, 2012-05-17(B4-B5).

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-33189900-6575。E-mail: xianliwhappy@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 021-33189900-8347。E-mail: yangzhenyumaster@126.com

(收稿日期: 2016-09-21 修回日期: 2016-12-22)

(编辑: 晏 妮)

超药品说明书用药(Off-label uses)又称“药品说明书外用”“药品未注册用法”,是指药品使用的适应证、剂量、疗程、给药途径或人群等不在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。由于药品说明书的更新往往滞后于医学实践的发展,超说明书用药成为国内外临床用药普遍存在的现象。但超说明书用药的合理性关系到患者的用药安全,虽有些超说明书用药是国内外诊疗指南推荐的应用,但有些则缺乏相关循证医学证据,因此需要医药学工作者对之进行充分论证。我院为妇产科专科医院,合理用药关系母婴安全,因此,笔者调查了我院门诊处方超说明书用药现状,对其进行全面分析,并探讨超说明书用药的相关问题和对策,为保障临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

依据《医院处方点评管理规范(试行)》^[2],并结合我院《处方点评制度及实施细则》的要求,每周点评门诊处方100张。通过等间隔方式抽取处方,即依据每周处方总数与所需抽取样本数的比值确定抽样间隔,采用随机检索方法确定首个抽样处方排列位置。因我院有两个院区,每周分别进行独立的处方点评。依据上述抽样方式,本次调查选取我院2016年1—3月两院区门诊处方共2400张作为研究对象,进行超说明书用药处方分析。

1.2 方法

根据国家食品药品监督管理总局批准的最新版药品说明书,从适应证、用药剂量、给药途径和适应人群4个方面,对每张处方中的每个用药记录逐项判断是否与药品说明书相符。统计所抽取处方的超说明书用药处方比例、超说明书用药的药物及临床诊断。

通过检索中国知网、万方医学和PubMed等数据库,以涉及的具体药品的通用名、临床诊断的中英文为检索词,收集具体药品的超说明书用药的相关文献,发表时间截止到2016年。依据《超说明书用药专家共识》^[3]证据分级,本文依次按国内外医学和药理学学术机构发布的指南或共识、系统评价或Meta分析、多中心大样本随机对照试验、单个大样本的随机对照试验、设有对照但未用随机方法分组的研究等优先顺序进行超说明书用药文献的选录。

通过MICROMEDEX数据库的Thomson分级系统查询我院门诊处方所涉及的超说明书用药收录情况,评价药物用法循证医学证据。MICROMEDEX推荐、证据和有效性评价(Micromedex recommendation, evidence and efficacy rating)主要从有效性、是否推荐和证据等级等3个方面进行详细描述。有效性等级包括治疗有效(Class I)、证据支持有效(Class II a)、有效性具有争议(Class II b)和治疗无效(Class III)4个等级。推荐等级包括推荐(Class I)、大多数情况下推荐(Class II a)、在某些情况下推荐(Class II b)、不推荐(Class III)和不明确(Class indeterminate)5个等级。证据等级包括随机对

照试验的Meta分析,多中心、设计良好、大规模的随机临床试验(A类);结论冲突的随机对照试验的Meta分析,小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验,非随机研究(B类),专家意见或共识,个案报道或系列案例(C类)以及没有证据等4类^[3]。

2 结果

2.1 超说明书用药的处方比例及科室分布

本次点评的2400张处方科室分布见表1。其中有219张处方存在超说明书用药现象,占9.1%,涉及12个品种、38项超说明书用药。超说明书用药类型均为超适应证用药,其中合并超人群用药4张即为妊娠患者开具妊娠期禁用药品(1.8%)。超说明书用药科室分布见表2。

表1 抽查处方科室分布

Tab 1 Distribution of sampled prescriptions in clinical departments

科室	处方数	构成比,%
妇科	1 001	41.7
专家门诊	390	16.3
中西医结合科	380	15.8
宫颈科	230	9.6
产科	185	7.7
计划生育科	160	6.7
乳腺科	47	2.0
新生儿科	4	0.2
介入疑难门诊	2	0.1
男子不育门诊	1	0.04
总计	2 400	100

表2 超说明书用药科室分布

Tab 2 Distribution of off-label drug use prescriptions in clinical departments

科室	处方数	构成比,%
妇科	106	48.4
专家门诊	49	22.4
中西医结合科	35	16.0
乳腺科	11	5.0
计划生育科	7	3.2
宫颈科	6	2.7
产科	5	2.3
合计	219	100

本次统计的超说明书用药处方数排名前3位的药品为戊酸雌二醇片(22.8%)、盐酸二甲双胍片(17.4%)和炔雌醇环丙孕酮片(12.3%),详见表3。最常见临床诊断为异常子宫出血(50.2%)、女性不育症(18.7%)及多囊卵巢综合征(11.9%),详见表4。

2.2 超说明书用药的循证医学证据依据分类

本次调查的38项超说明书用药处方均有临床应用证据(见表5),其中9项符合国内外指南推荐用法(23.7%)、6项符合国外指南与国内专家共识推荐(15.8%)、4项符合国外指南推荐(10.3%)、6项符合国内专家共识推荐(15.8%)。其中9项(23.7%)已被MICROMEDEX收录(见表6),有效性、推荐级别和证据强度均有明确划分,其余29项(76.3%)未被MICROMEDEX收

表3 我院超说明书用药具体药物及其比例

Tab 3 Specific drugs for off-label drug use and their proportion in our hospital

药品名称	说明书适应证	临床实际应用及参考依据	处方数	构成比, %
戊酸雌二醇片	补充主要与自然或人工绝经相关的雌激素缺乏; 宫颈黏液的改善	异常子宫出血 ^[4-5] ; 女性不育症 ^[6-7] ; 人流术后状态; 宫腔粘连 ^[8-9] ; 多囊卵巢综合征 ^[10-13] ; 妊娠状态(早孕、中孕) ^[14]	50	22.8
盐酸二甲双胍片	II型糖尿病	异常子宫出血 ^[15] ; 多囊卵巢综合征 ^[12-13] ; 女性不育症 ^[15] ; 子宫内膜增生症 ^[16-17]	38	17.4
炔雌醇环丙孕酮片	治疗妇女雌激素依赖性疾病	异常子宫出血 ^[4-5] ; 女性不育症 ^[12-13, 18] ; 痛经 ^[9]	27	12.3
来曲唑片	用于治疗抗雌激素治疗无效的晚期乳腺癌绝经后患者	女性不育症 ^[12-13, 18] ; 异常子宫出血 ^[5, 12-13] ; 多囊卵巢综合征 ^[10-13] ; 子宫内膜增生症 ^[20]	22	10.0
去氧孕烯炔雌醇片(炔雌醇 30 μg)	避孕	异常子宫出血 ^[4-5, 21] ; 多囊卵巢综合征 ^[12-13] ; 女性不育症 ^[18] ; 子宫腺肌症; 卵巢子宫内异位症 ^[22-23]	21	9.6
屈螺酮炔雌醇片	女性避孕	异常子宫出血 ^[4-5, 21] ; 多囊卵巢综合征 ^[12-13] ; 女性不育症 ^[18] ; 子宫腺肌症; 卵巢子宫内异位症 ^[22-23]	15	6.8
螺内酯片	水肿性疾病; 高血压; 原发性醛固酮增多症; 低钾血症的预防	异常子宫出血; 多囊卵巢综合征; 女性不育症 ^[12, 13]	14	6.4
枸橼酸他莫昔芬片	女性复发性转移性乳腺癌; 乳腺癌手术后转移的辅助治疗	乳腺癌(单纯) ^[24] ; 女性不育症 ^[25]	13	5.9
维生素E软胶囊	用于心、脑血管疾病及习惯性流产, 不孕症的辅助治疗	异常子宫出血 ^[26]	10	4.6
环孢素软胶囊	移植, 包括器官移植和骨髓移植; 非移植性适应症, 包括内源性葡萄膜炎、银屑病、异位性皮炎、类风湿性关节炎; 肾病综合征等	女性不育症; 自然流产; 妊娠状态(早孕、中孕) ^[27]	5	2.3
阿司匹林肠溶片	用于预防一过性脑缺血、心肌梗死、心房颤动, 以及人工心脏瓣膜、动静脉瘘或其他手术后的血栓形成, 也可用于治疗不稳定型心绞痛	妊娠状态(早孕、中孕) ^[28] ; 女性不育症 ^[29]	3	1.4
雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片	治疗与绝经相关的雌激素缺乏	先兆流 ^[30]	1	0.5

表4 我院超适应证用药的临床诊断

表5 我院超说明书用药依据分类

Tab 4 Clinical diagnosis of common super-indication drug use in our hospital

Tab 5 Types of the evidence for off-label drug use in our hospital

诊断	处方数	构成比, %
异常子宫出血	110	50.2
女性不育症	41	18.7
多囊卵巢综合征	26	11.9
乳腺癌(单纯)	11	5.0
人流术后状态	7	3.2
卵巢子宫内异位症	6	2.7
妊娠状态(早孕、中孕)	5	2.3
子宫腺肌症	4	1.8
子宫内膜增生症	4	1.8
子宫粘连	2	0.9
先兆流产	1	0.5
痛经	1	0.5
自然流产	1	0.5
合计	219	100

参考依据	数量	构成比, %
国内外指南推荐	9	23.7
国外指南与国内专家共识推荐	6	15.8
国外指南推荐	4	10.5
国内专家共识推荐	6	15.8
其他依据(文献报道)	13	34.2
合计	38	100

表6 我院超说明书用药的有效性、推荐级别和证据等级分类

Tab 6 Effectiveness, recommend level and evidence degree for off-label drug use in our hospital

药品名称	临床实际应用	有效性	推荐等级	证据强度
盐酸二甲双胍片	多囊卵巢综合征	Class II a	Class II b	Category B
来曲唑片	女性不育症	Class II a	Class II b	Category B
	多囊卵巢综合征	Class II a	Class II b	Category B
枸橼酸他莫昔芬片	乳腺癌(单纯)	Class II a	Class II b	Category B
	女性不育症	Class II a	Class II b	Category B
螺内酯片	多囊卵巢综合征	Class II a	Class II b	Category B
维生素E软胶囊	异常子宫出血	Class II b	Class II b	Category B
阿司匹林肠溶片	妊娠状态(早孕、中孕)	Class II a	Class II b	Category B
	女性不育症	Class II b	Class II b	Category B

本次调研统计发现, 我院门诊超说明书用药科室主要为妇科, 超说明书用药类型均为超适应证用药, 以调节妇女内分泌药物如性激素类药物和影响性激素分泌的药物为主; 超适应证以异常子宫出血、女性不育症及多囊卵巢综合征最常见。依据国际妇产科联盟异常子宫出血的病因分析, 子宫内膜恶变和不典型增生、排卵

录和评估, 表明这些超说明书用药需要进一步商榷。

3 讨论

3.1 我院超说明书用药原因及使用情况分析

超说明书用药现象的根本原因是药品说明书的更新滞后于临床实践的发展。新药批准时往往临床数据有限, 而药品上市后经过临床实践会有很多新的发现和经历。由于更新药品说明书内容的审批过程复杂, 制药公司需要花费大量时间、消耗巨额费用, 才能完成符合注册要求的临床研究证据^[1]。而对于一些罕见病, 或某些特殊人群如儿童、孕妇等由于临床试验的操作可行性和伦理学因素等无法得到充分的循证医学证据的情况, 就更易出现超说明书用药。

障碍为其主要因素之一,对于后两种因素的异常子宫出血在治疗中常需用性激素类药物如复方口服避孕药等进行月经周期的调整^[6]。对于排卵障碍型及子宫内膜发育不良型等女性不育患者在辅助生殖技术中亦常需用到性激素类药物及促排卵的药物^[18]。而多囊卵巢综合征为代谢综合征性疾病,患者常常存在高雄性激素血症和高胰岛素血症,由于螺内酯具有抑制雄激素合成和竞争雄激素受体的作用,可用于多毛症和痤疮的治疗。二甲双胍能增强细胞对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,从而降低雄激素的生成,有利于调整月经周期和排卵,并提高促排卵药物的效果^[12-13]。

本调研中,有4张处方合并超适应人群用药,即给妊娠患者开具戊酸雌二醇片、雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片及环孢素软胶囊,此3种药品说明书中明确提及妊娠期禁用。有文献报道了相关药物在妊娠期应用的益处,如戊酸雌二醇片可用于子宫内膜薄的妊娠患者,从而有利于胚胎的种植和发育,提高妊娠率;雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片能提高反复移植失败患者的妊娠率;环孢素能治疗免疫性不孕,给免疫性不孕患者带了生育的希望。但妊娠期间使用雌激素,可能导致胎儿畸形,用药后所分娩女婴可能会出现生殖道异常,女婴成年后发生阴道腺病、宫颈鳞状上皮发育不良或宫颈腺癌的危险性增加^[31],故临床在对该部分妊娠人群实际用药时需慎重考虑。从超说明书用药科室分布情况看,我院产科门诊超说明书用药占2.3%,产科医师由于涉及妊娠期和哺乳期用药,处方行为需更谨慎。

虽然38项门诊超说明书用药处方均有国内外指南、国内专家共识或文献报道等不同级别的证据支持,但仅有9项(23.7%)超说明书用药被MICROMEDEX的Thomson分级系统收录。该分级系统是用于评价药物用法循证医学证据的常用工具,也是美国医疗保险公司决定“说明书之外的用法”是否报销的重要依据^[9]。我院超说明书用药被MICROMEDEX收录的比例并不高。

3.2 超说明书用药的风险性及相关对策

超说明书用药的风险远高于按说明书用药,会引发药品安全性、有效性、医疗责任和伦理学等一系列问题。我国目前尚无相关法律法规明确对“超说明书用药”这一行为进行规定,且《侵权责任法》《执业医师法》和《药品管理法》中涉及的相关条款原则上都不支持超说明书用药^[1],医务人员在超说明用药时存在一定的法律风险。

为规范医疗机构的超说明书用药,保障患者和医务工作者的合法权益,规避医务人员法律风险,中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组于2015年发布了《超说明书用药专家共识》^[11](以下简称《共识》)。《共识》中明确提到,超说明书用药应满足5个条件:(1)在影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可替代药品;(2)用药目的不是试验研究;(3)有合理的医学实践证据;(4)经医院药事管理与药物治疗

学委员会及伦理委员会批准;(5)保护患者的知情权。而我院临床超说明书用药中能同时满足前3项条件,但缺乏在医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会进行备案登记及认定的环节,且在实际临床诊疗过程中虽对患者进行了口头的风险和获益告知,但缺失相关的知情同意书的签署,故我院医务人员在超说明书用药中存在法律风险。

依据《共识》的要求,我院需建立切实可行的超说明书用药管理制度,临床科室需向药事管理与药物治疗学委员会和伦理委员会提交超说明书用药申请,提供相关循证医学证据,同时提交超说明书用药后可能出现的风险并建立应急预案,确保患者用药安全;需保护患者的知情权并尊重患者的自主决定权,向患者或家属告知用药理由、治疗方案、预期效果以及可能出现的风险,征得患者或其家属的签字同意后方可使用。药学部门需定期对超说明书用药开展临床用药监测、评价和超常预警工作,对超说明书用药的药品品种进行有效性和安全性评估,及时终止不安全、不合理的用法,以保障患者用药安全,降低医疗风险。

参考文献

- [1] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [2] 卫生部. 医院处方点评管理规范(试行)[S]. 2010-02-10.
- [3] 伍俊妍, 李磊, 李国成, 等. 治疗多囊卵巢综合征处方的超说明书用药分析[J]. 中国药房, 2014, 25(34): 3203-3204.
- [4] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科学杂志, 2014, 49(11): 801-806.
- [5] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(5): 473-479.
- [6] Satirapod C, Wingprawat S, Jultanas R, et al. Effect of estradiol valerate on endometrium thickness during clomiphene citrate-stimulated ovulation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(1): 96-101.
- [7] 王颖, 乔杰. 雌激素在不孕不育和助孕技术中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(9): 649-653.
- [8] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [9] 冯淑英, 杨冬梓. 人工流产后宫腔粘连问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(9): 657-660.
- [10] 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): 553-555.
- [11] 郁琦. 多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 474.
- [12] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocri-*

全国87家医院2012—2014年肿瘤患者止吐药使用情况分析

林平*,张威,甄健存*(北京积水潭医院药剂科,北京 100035)

中图分类号 R975⁺.4;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1470-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.09

摘要 目的:为肿瘤患者止吐药的合理使用提供参考。方法:分别按年度、医院类型对2012—2014年“医院处方分析”项目87家参与单位的门诊、住院肿瘤患者止吐药使用相关数据进行统计分析。结果:2012—2014年87家医院共使用止吐药14种,在门诊肿瘤患者中的销售金额、使用人次分别为576.3万元、3.4万人次[平均2.2万元/(年·家)、133.1人次/(年·家)],住院肿瘤患者为6 171.1万元、51.5万人次[平均25.6万元/(年·家)、2 137.9人次/(年·家)],门诊数据小于住院数据。各年度止吐药在门诊、住院肿瘤患者所用药物中的销售金额占比为5.2%~34.0%,使用人次占比为2.9%~10.9%,整体使用住院患者大于门诊患者、专科医院大于综合医院;使用较多的药物为昂丹司琼、托烷司琼、甲氧氯普胺和帕洛诺司琼。结论:止吐药在肿瘤患者中应用较多,尤以5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗药、甲氧氯普胺多用。

关键词 肿瘤;止吐药;用药分析;合理用药

- nol Metab*,2013,98(12):4565-4592.
- [13] ACOG Practice Bulletin. Polycystic ovary syndrome[J]. *Obstetrics and Gynecology*,2009,114(4):936-949.
- [14] Chen MJ, Yang JH, Peng FH, *et al.* Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs[J]. *J Assist Reprod Genet*,2006,23(7/8):337-342.
- [15] 母义明,纪立农,宁光,等.二甲双胍临床应用专家共识[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):673-681.
- [16] Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives[J]. *Obstet Gynecol*,2008,112(2 Pt 2):465-467.
- [17] Shan WW, Wang C, Zhang ZB, *et al.* Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia[J]. *J Gynecol Oncol*,2014,25(3):214-220.
- [18] 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):211-213.
- [19] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Primary dysmenorrhea consensus guideline[J]. *J Obstet Gynaecol Can*,2005,27(12):1117-1146.
- [20] Tabatabaie A, Karimi Zarchi M, Dehghani-Tafti M, *et al.* Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult and middle-aged women [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*,2013,34(6):552-555.
- [21] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组.复方口服避孕药临床应用中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2015,50(2):81-91.
- [22] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫
- 内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.
- [23] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Endometriosis: diagnosis and management[J]. *J Obstet Gynaecol Can*,2010,32(7 Suppl 2):S1-32.
- [24] Kataria K, Dhar A, Srivastava A, *et al.* A systematic review of current understanding and management of mastalgia[J]. *Indian J Surg*,2014,76(3):217-222.
- [25] 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):151-154.
- [26] 张丽芹,王倩.维生素E、琥珀酸亚铁片、维生素C联合治疗月经稀少型月经不调的疗效观察[J].实用妇科内分泌杂志,2015,2(9):163-165.
- [27] 王先利,曾涛,杨振宇.环孢霉素A对妊娠的调节作用[J].中国现代应用药学,2015,32(5):629-634.
- [28] Lambers MJ, Groeneveld E, Hoozemans DA, *et al.* Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with low-dose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy[J]. *Hum Reprod*,2009,24(10):2447-2450.
- [29] Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC, *et al.* Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study [J]. *J Assist Reprod Genet*,2000,17(3):174-176.
- [30] 李华,李蓉,刘洋,等.芬吗通改善反复胚胎移植失败患者子宫内膜血流和提高妊娠率的研究[J].生殖医学杂志,2014,23(1):37-41.
- [31] 卫生部合理用药专家委员会,国家食品药品监督管理局药品评审中心.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:1071-1072.

*主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-58516544。E-mail:linping06@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。电话:010-58516003。E-mail:zhenjiancun@163.com

(收稿日期:2016-08-16 修回日期:2016-12-16)

(编辑:晏妮)