

## 某院 ART 患者雌二醇制剂超说明书用药情况调查与分析<sup>△</sup>

司徒冰<sup>1\*</sup>, 陈峦峦<sup>1</sup>, 刘见桥<sup>2</sup>, 王颖<sup>1</sup>, 张伟良<sup>2</sup>, 谭湘萍<sup>1</sup>, 梅嵘<sup>1</sup>(1. 广州医科大学附属第三医院药学部, 广州 510150; 2. 广州医科大学附属第三医院生殖医学中心, 广州 510150)

中图分类号 R969.3; R977.1\*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0264-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.25

**摘要** 目的:为临床雌二醇(E<sub>2</sub>)制剂的合理应用提供参考。方法:收集2016年1月—2017年3月于某院生殖医学中心接受辅助生殖助孕技术(ART)且使用E<sub>2</sub>制剂[包括戊酸雌二醇片(EV)、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装(EP)、雌二醇凝胶(EG)]的门诊患者的病历资料,以药品说明书为标准,从适应证、用药途径、禁忌证、用法用量、疗程等方面对其合理性进行评价;同时通过电话或门诊等方式对上述患者进行随访,对其妊娠结局和不良反应发生情况进行汇总。结果:共收集处方12 646张,使用EV、EP、EG、EV+EP的处方分别为7 222、3 912、181、1 331张;涉及超说明书用药的类型包括超适应证、超用药途径、超禁忌证,其超说明书用药率分别为100%、11.73%、43.60%。共涉及ART患者5 868例,新鲜胚胎移植和冻融胚胎移植者分别为439、5 429例,分别涉及处方720、11 926张,其上述E<sub>2</sub>制剂超说明书用药率均为100%(使用EG的新鲜胚胎移植者除外)。截至2018年2月,使用EV、EP、EG、EV+EP的ART患者的抱婴率分别为85.29%、85.37%、86.36%、85.45%,且未见相关不良反应和出生缺陷的发生。结论:该院生殖医学中心E<sub>2</sub>制剂超说明书用药现象普遍,虽未提示相关安全风险,但临床仍需扩大样本量进行循证评价,并谨慎使用。

**关键词** 雌二醇制剂;辅助生殖助孕技术;超说明书用药;调查;分析

### Investigation and Analysis of Off-label Use of Estradiol Preparation in ART Patients of a Hospital

SITU Bing<sup>1</sup>, CHEN Luanluan<sup>1</sup>, LIU Jianqiao<sup>2</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, ZHANG Weiliang<sup>2</sup>, TAN Xiangping<sup>1</sup>, MEI Zhengrong<sup>1</sup>  
(1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China; 2. Reproductive Medicine Center, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of estradiol (E<sub>2</sub>) preparation in clinic. **METHODS:** The medical records of outpatients receiving assisted reproductive technology (ART) and E<sub>2</sub> preparation [Estradiol valerate tablets (EV), Complex packing estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets (EP), Estradiol gel (EG)] were collected from the reproductive medicine center of a hospital during Jan. 2016-Mar. 2017. Taking drug instruction as standard, the rationality of medical records was evaluated from aspects of indication, route of administration, contraindication, usage and dosage, treatment course, etc. At the same time, these patients were followed up by telephone or outpatient service, and their pregnancy outcomes and ADR were summarized. **RESULTS:** A total of 12 646 prescriptions were collected, and 7 222, 3 912, 181 and 1 331 prescriptions used EV, EP, EG and EV+EP, respectively. The types of off-label use included over-indication, over-route and over-contraindication, and the rates of off-label use rates were 100%, 11.73% and 43.60%, respectively. A total of 5 868 ART patients were involved; 439 patients received fresh embryo transplantation, and 5 429 patients received frozen-thawed embryo transplantation, involving 720 and 11 926 prescriptions, respectively. The rates of off-label use of above E<sub>2</sub> preparations were 100% (except for fresh embryo transplantation patients using EG). As of Feb. 2018, the infant-holding rates of ART patients using EV, EP, EG and EV+EP were 85.29%, 85.37%, 86.36% and 85.45%, respectively. No relevant ADR and neonatal birth defect was found. **CONCLUSIONS:** The phenomenon of off-label use of E<sub>2</sub> preparations is widespread in the reproductive medicine center of the hospital. Although there is no indication of related safety risks, evidence-based evaluation should be carried out by enlarging the sample size in clinical practice, and careful use.

**KEYWORDS** Estradiol preparation; Assisted reproductive technology; Off-label use; Investigation; Analysis

<sup>△</sup> 基金项目:广东省科学技术厅科技发展专项资金(公益研究与能力建设方向)项目(No.2016A020218013);广州医科大学青年科研项目(No.2014A22)

\* 主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-81292050。E-mail:843234573@qq.com

据统计,约有20%的不孕患者需要借助辅助生殖助孕技术(ART)生育下一代<sup>[1]</sup>。ART患者可根据胚胎移植类型分为新鲜胚胎移植者和冻融胚胎移植者<sup>[2]</sup>。在现有临床实践中,雌激素用于ART患者以增加其子宫内膜厚

度的超说明书用药行为经常发生,涉及的雌二醇(E<sub>2</sub>)制剂包括戊酸雌二醇和雌二醇等<sup>[3-5]</sup>。超说明书用药又称药品未注册用法,是指适应症、适应人群、用法用量不在药品监督管理部门批准的说明书范围之内的用法<sup>[6]</sup>。目前,国外尚鲜见E<sub>2</sub>等雌激素类药物超说明书用药的相关报道,而本课题组的前期研究也仅限于ART患者某类E<sub>2</sub>制剂的超说明书用药情况分析<sup>[7]</sup>。鉴于此,本研究回顾性调查了广州市某医院生殖医学中心ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况,对其超说明用药的原因进行了初步探讨,以期为临床E<sub>2</sub>制剂的合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从医院信息系统中调取2016年1月1日-2017年3月31日于该院生殖医学中心就诊并接受ART[如体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、胞浆内单精子注射(ICSI)、冻融胚胎移植等]且使用E<sub>2</sub>制剂[如戊酸雌二醇片(EV)、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装(EP)、雌二醇凝胶(EG)等]的门诊患者的病历资料。排除病历资料不完整(如体质量指数、基础孕激素水平、窦卵泡数等资料缺失任何1项)者以及夫妻双方染色体异常、生殖系统畸形者的处方。

### 1.2 超说明书用药判断标准

以国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的最新版药品说明书(截至2017年3月31日)为标准,从适应症、适用人群、给药途径、用法用量、禁忌证等方面判断是否存在超说明书用药情况,并计算超说明书用药率(超说明书用药率=该药超说明书用药的处方数/使用该药的总处方数×100%)。

### 1.3 患者随访

采用电话随访或门诊随访的方式。电话随访主要由经过培训的高年资护士负责,完善登记并将信息录入计算机系统。根据相关的随访制度<sup>[2]</sup>,对于胚胎移植2周后血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性者,于2周后(即孕6周)行进一步电话随访,主要询问其B超是否可见孕囊或胎心,于孕24周随访其Ⅲ级B超情况,于孕40周随访其分娩日期、分娩孕周、分娩类型以及胎儿出生情况(如性别、身高、体质量、是否出现畸形等)。

### 1.4 数据采集及处理

采用Excel 2007软件记录处方中的如下信息:患者的诊疗卡号、病历号、周期号、年龄、临床诊断、既往史、助孕方式、治疗周期、妊娠结局(抱婴率=使用该处方且顺利分娩的患者例数/使用该处方妊娠患者总例数×100%)以及E<sub>2</sub>制剂名称(包括通用名和商品名)、剂量、给药频次、给药途径等。采用SPSS 21.0软件对数据进行处理。计数资料以例数或率表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 2 结果

### 2.1 E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况

本研究共抽取处方13 446张,按“1.1”项下纳入与排除标准共纳入处方12 646张;共涉及女性患者5 868例(同一患者可能涉及多张处方,故处方数多于患者数),年龄19~59岁、平均(32.60±8.38)岁;使用EV、EP、EG、EV+EP的患者分别有3 083、1 954、68、763例,分别涉及处方7 222、3 912、181、1 331张。12 646张处方中,涉及超说明书用药的类型主要包括超适应症、超用药途径、超禁忌证等,超说明书用药率分别为100%、11.73%、43.60%,详见表1、表2。

表1 某院E<sub>2</sub>制剂超说明书类型及说明

Tab 1 Types and instruction of off-label use of E<sub>2</sub> preparations in a hospital

E <sub>2</sub> 制剂 (商品名)	超说明书 用药类型	超说明书用药说明	
		说明书用法	超说明书用法
EV(补佳乐)	超适应症	与孕激素联合使用建立人工月经周期中用于补充主要与自然或人工绝经相关的雌激素缺乏;血管舒缩性疾病(潮热)、生殖泌尿道营养性疾病(外阴阴道萎缩、性交困难、尿失禁)以及精神性疾病(睡眠障碍、神经衰弱)	不孕、早孕
	超用药途径	口服	阴道用
	超禁忌证	妊娠期禁用	持续使用至妊娠期,共12周
EP(芬吗通)	超适应症	用于自然或术后绝经所致的围绝经期综合征	不孕、早孕
	超用药途径	口服	阴道用
	超禁忌证	妊娠期禁用	持续使用至妊娠期,共12周
EG(爱斯妥)	超适应症	适用于治疗雌激素缺乏引起的各种症状,尤其是用于与绝经有关的症状(如潮热、盗汗、泌尿系统症状、阴道干燥等)	不孕、早孕
	超用药途径	口服	阴道用
	超禁忌证	妊娠期禁用	持续使用至妊娠期,共12周

表2 某院E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况[张(%)]

Tab 2 Off-label use of E<sub>2</sub> preparations in a hospital [piece(%)]

E <sub>2</sub> 制剂	患者例数	处方总数,张	超适应症,张(%)	超用药途径,张(%)	超禁忌证,张(%)	超用药途径+超禁忌证,张(%)
EV	3 083	7 222	7 222(100)	2(0.03)	3 511(48.62)	2(0.03)
EP	1 954	3 912	3 912(100)	954(24.39)	1 407(35.97)	1 004(25.66)
EG	68	181	181(100)	0(0)	91(50.28)	0(0)
EV+EP	763	1 331	1 331(100)	528(39.67)	505(37.94)	133(9.99)
合计	5 868	12 646	12 646(100)	1 484(11.73)	5 514(43.60)	1 139(9.01)

### 2.2 不同胚胎移植类型ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况

5 868例ART患者中,新鲜胚胎移植和冻融胚胎移植者分别为439、5 429例,分别有处方720、11 926张。两类患者超说明书用药情况严重,其EV、EP、EG、EV+EP超说明书用药率分别为100%、100%、0%、100%以及100%、100%、100%、100%,详见表3、表4。

表3 不同胚胎移植类型ART患者E<sub>2</sub>制剂使用情况[张(%)]

Tab 3 Use of E<sub>2</sub> preparations in ART patients of different embryo transplantation types[piece(%)]

移植胚胎类型	患者例数	EV(n=7 222)	EP(n=3 912)	EG(n=181)	EV+EP(n=1 331)
新鲜胚胎移植	439	388(5.37)	261(6.67)	0(0)	71(5.33)
冻融胚胎移植	5 429	6 834(94.63)	3 651(93.33)	181(100)	1 260(94.67)

表4 不同胚胎移植类型ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况[张(%)]

Tab 4 Off-label use of E<sub>2</sub> preparations in ART patients of different embryo transplantation types[piece(%)]

胚胎移植类型	处方总数,张	EV	EP	EG	EV+EP
新鲜胚胎移植	720	388(100)	261(100)	0(0)	71(100)
冻融胚胎移植	11 926	6 834(100)	3 651(100)	181(100)	1 260(100)

### 2.3 随访结果

截至2018年2月,使用EV、EP、EG、EV+EP的ART患者的抱婴率分别是85.29%(748/877)、85.37%(467/547)、86.36%(19/22)、85.45%(188/220);且所有受试患者用药期间均未出现与E<sub>2</sub>制剂相关的不良反应,亦未出现出生缺陷儿。

## 3 讨论

### 3.1 ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况普遍

药品说明书指出,ART患者使用E<sub>2</sub>制剂治疗属于超适应证用药,提示其只要使用该类药物即视为超说明书用药,但目前临床普遍存在ART患者使用E<sub>2</sub>制剂以增加子宫内膜厚度的情况<sup>[8-9]</sup>,且尚缺乏其超说明书用药的基线调查。为此,本研究对某院生殖医学中心E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况进行了初步调查,以期为其临床应用管理提供基线数据。本研究结果表明,该院E<sub>2</sub>制剂超说明书用药率达100%,提示ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况普遍。EV、EP、EG药品说明书均标示“妊娠期禁用”,提示妊娠期用药可能存在母婴安全问题,故孕妇使用该类药物属于超禁忌证用药,存在一定的用药风险,临床应予以高度关注。

### 3.2 ART患者超说明书使用E<sub>2</sub>制剂的主要类型

3.2.1 超适应证用药 由表1可见,EV、EP、EG药品说明书的适应证分别为补充主要与自然或人工绝经相关的雌激素缺乏(与孕激素联用)、自然或术后绝经所致的围绝经期综合征、雌激素缺乏引起的各种症状(尤其是用于与绝经有关的症状)。在本次调查过程中笔者发现,临床会根据患者的雌激素水平或子宫内膜厚度,给ART患者添加不同种类的E<sub>2</sub>制剂以增加其子宫内膜厚度,均属于超适应证用药。

3.2.2 超禁忌证用药 由表2可知,ART患者E<sub>2</sub>制剂超禁忌证用药率为43.60%,EV、EP、EG、EV+EP超禁忌证用药率分别为48.62%、35.97%、50.28%、37.94%,主要类型为妊娠早期用药,即从胚胎移植后开始使用E<sub>2</sub>制剂至妊娠第12周。该类制剂药品说明书均明确指出“妊娠期禁用”,可见该院E<sub>2</sub>制剂超禁忌证用药情况普遍。美国FDA将E<sub>2</sub>制剂(仅针对雌二醇的口服和经皮给药,且不包括其戊酸盐等制剂)归类为妊娠期X级用药,上述品种均属于妊娠期禁用药品。X级药品指动物或人体研究表明,其可能会使胎儿发生异常;和(或)根据研发或上市后再评价数据显示,有确凿证据表明对胎儿有危

害,妊娠期妇女应用的风险超过潜在益处<sup>[10]</sup>。有研究指出,ART患者在胚胎移植(即受精)后2周内使用E<sub>2</sub>制剂对胚胎的影响是“全”或“无”,“全”为胚胎早期死亡导致流产,“无”即胚胎继续发育,没有出现异常;而胚胎移植后的3~8周为致畸敏感期,胚胎各器官正处于分化形成阶段,极易受药物等外界因素的影响而导致胎儿畸形<sup>[11]</sup>。E<sub>2</sub>制剂致后代不良反应的典型代表药物为己烯雌酚(DES)。有研究指出,妊娠期妇女使用DES后,其女性后代在青春期阴道透明细胞癌的比例将明显上升,男性后代青春期隐睾症、精子细胞形态异常的风险亦会明显增高<sup>[12-13]</sup>。但DES为全合成的E<sub>2</sub>制剂,在体内不易被代谢,有别于天然雌激素(经口服吸收后可分解为E<sub>2</sub>以发挥作用)<sup>[10]</sup>。本研究调查的3种E<sub>2</sub>制剂均为天然雌激素,药品说明书均明确标示其对胎儿有潜在的致畸作用和胎儿毒性作用,但Hendrickx AG等<sup>[14]</sup>的基础研究以及本课题组的前期研究<sup>[7]</sup>均未发现其与新生儿出生缺陷的相关性。虽然目前没有收到关于天然雌激素E<sub>2</sub>制剂致子代成年后不良反应的相关报道,但在妊娠期使用雌激素对子代的迟发性不良影响仍需临床密切关注<sup>[12-13]</sup>。本研究虽并未发现有出生缺陷的情况,但不排除受试人群较少且追踪随访时间较短等因素的影响,其子代的发育情况评价还有待进一步观察追踪。

另一方面,关于ART患者使用E<sub>2</sub>制剂,《临床诊疗指南(辅助生殖技术与精子库分册)》<sup>[9]</sup>与药品说明书存在差异:对于各种原因(如多囊卵巢综合征、卵巢功能衰竭等情况)导致无自然排卵的患者,上述指南推荐在月经第3天使用EV递增方案或恒定方案的FET激素替代(即人工周期)治疗法,至妊娠第7~8周开始逐步减量<sup>[9]</sup>,临床综合考虑上述指南及患者子宫内膜情况予以E<sub>2</sub>制剂,存在与药品说明书所标示的禁忌证相矛盾的情况。考虑到修订流程的复杂性及滞后性,药品说明书往往无法及时更新,笔者认为若完全按照药品说明书用药,可能会导致部分患者错失治愈机会;同时考虑到临床也确有超说明书用药致不良后果的病例报道,关于无自然排卵者使用E<sub>2</sub>制剂的必要性和安全性,仍需后续循证研究予以进一步证实。

3.2.3 超途径用药 本研究中ART患者常用的E<sub>2</sub>制剂包括EV、EP和EG。前二者均为口服剂型,后者为经皮给药后全身吸收的外用制剂。结果显示,该院EV和EP均存在超途径用药。首先,EV是人体天然雌激素17β雌二醇的前体,口服后经过肝脏分解为E<sub>2</sub>和戊酸;但经阴道给药不能脱去戊酸,导致药物吸收差,因此不推荐其阴道给药<sup>[3]</sup>。其次,阴道给药虽无肝脏首关效应,但将普通片剂阴道用,药物崩解所需的条件不足,其释放所需的时间延长,无法迅速在局部达到有效血药浓度,且目前尚缺乏EV、EP阴道给药的吸收特征研究,加之片剂存在一定的硬度和棱角,可能会对阴道黏膜造成损伤,从而增加药物的刺激性<sup>[15]</sup>。虽然医师考虑部分患者肝功

能不全或口服EV或EP后恶心呕吐而选择了超途径用药方式,但鉴于上述研究,笔者建议对于口服E<sub>2</sub>制剂无法耐受的患者,应换用EG、雌二醇贴片等其他外用制剂。

### 3.3 不同胚胎移植类型ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况分析

不同的胚胎移植类型ART患者均存在E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况,但仍存有争议。对于新鲜胚胎移植者,可根据控制性卵巢刺激技术用药方案的差异分为促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)和促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案<sup>[2]</sup>。《黄体支持与孕激素补充共识》<sup>[3]</sup>不推荐在GnRH-a促排卵方案中加入雌激素以增加患者子宫内膜厚度,除非有明确的指征;《促性腺激素释放激素拮抗剂方案在辅助生殖领域中使用的专家共识》<sup>[6]</sup>和相关研究<sup>[17]</sup>认为,GnRH-ant促排卵方案需要补充雌激素,这是由于GnRH-ant本身具有一定的黄体溶解作用,可能会影响患者的黄体功能及子宫内膜厚度,且GnRH-ant触发排卵时,内源性黄体生成素(LH)持续时间缩短,雌激素水平下降,可能会进一步加重黄体功能不全,从而影响子宫内膜的增厚。这提示新鲜胚胎移植者不同治疗方案是否需要补充E<sub>2</sub>尚无定论,其合理性有待进一步循证评价。而对于冻融胚胎移植者,《临床诊疗指南(辅助生殖技术与精子库分册)》<sup>[2]</sup>推荐对于各种原因导致的无自然排卵患者,用激素替代治疗至妊娠第7~8周开始减量,以模拟正常的黄体功能。通过增加子宫内膜厚度的方式来改善患者妊娠结局,但此种用法与E<sub>2</sub>制剂药品说明书不符,因此临床需要进行更多的合理性评价。由此可见,不同胚胎移植类型者使用E<sub>2</sub>制剂具有一定的争议<sup>[2-3,16-17]</sup>,且涉及妊娠期超说明书用药,提示临床需要进一步规范E<sub>2</sub>制剂的超说明书使用。

### 3.4 ART患者使用E<sub>2</sub>制剂相关的不良反应

本研究虽未发现E<sub>2</sub>制剂相关不良反应报道,但鉴于其不良反应多表现为恶心呕吐、胃肠胀气、头疼、皮疹等轻微症状,可能被患者忽略而存在漏报情况;同时,本研究采用电话或门诊随访进行调查,主要针对患者的妊娠结局和胎儿情况,故可能忽略了其他类型的不良反应。本研究随访结果显示,使用E<sub>2</sub>制剂的受试患者的抱婴率均超过了80%,亦未见出生缺陷新生儿,表明其安全性尚可,但临床仍应对其后代的生长发育情况及子代迟发性不良反应进行持续追踪报道。

### 3.5 ART患者使用E<sub>2</sub>制剂的风险分析

3.5.1 医疗风险 E<sub>2</sub>制剂(仅针对雌二醇)的口服和经皮给药在美国FDA妊娠分级为X级,且其药品说明书也明确标示妊娠期妇女禁用,意味着其存在一定的致畸风险。因此,ART患者在孕早期使用E<sub>2</sub>制剂可能会影响胚胎发育及性腺发育,引起器官发育障碍,存在潜在的母婴安全问题。

3.5.2 法律风险 药品说明书是指导用药安全、合理应用药品的技术性资料,是医师为患者选用最佳治疗药物

的决策性依据,是化解医疗纠纷的法律基础。我国《执业医师法》<sup>[18]</sup>规定“医师应当使用经国家有关部门批准使用的药品”,言下之意是超出国家批准的说明书范围是不能使用的,说明书等同于诊疗规范,医务工作人员超说明书用药行为需要承担相应的法律风险,而且国家卫生监督管理部门也要求医院对超说明书用药行为进行规范管理、备案和追踪等。因此,为了更好地规避职业风险,临床医师、药师应慎重考虑妊娠期患者超说明书用药的决策,且应有详实的循证依据。

### 3.6 加强E<sub>2</sub>制剂超说明书用药管理

该院自2016年开始,要求临床科室使用E<sub>2</sub>制剂时应申请备案,经医院药事管理委员会和医学伦理委员会根据相关临床诊疗指南<sup>[2]</sup>审批通过,且获得患者书面知情同意后方能使用,并对超说明书用药的不良反应进行监测和追踪<sup>[19]</sup>。

## 4 结语

综上所述,该院生殖医学中心ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况普遍,且涉及妊娠期用药,虽本研究结果并未提示其有致后代出生缺陷的风险,但临床仍需谨慎使用。此外,鉴于E<sub>2</sub>制剂的体内代谢特征,不推荐其超途径用药。临床应进一步开展ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药的多中心、大样本相关数据调查,并系统检索文献、筛选证据级别,利用循证评价的方法加强超说明书用药的规范化管理。由于本研究是回顾性研究,仅能反映某时间段某院生殖医学中心ART患者E<sub>2</sub>制剂超说明书用药情况,故能为该类药物的临床应用情况调查分析提供的基线数据比较有限,尚需后续研究进一步完善。

## 参考文献

- [1] 罗丽兰.不孕与不育[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:217-227.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南:辅助生殖技术与精子库分册[M].北京:人民卫生出版社,2012:21-70.
- [3] 孙赞,刘平,叶虹,等.黄体支持与孕激素补充共识[J].中华生殖与避孕杂志,2015,35(1):1-8.
- [4] 胡嘉,刘丝荪,张静,等.芬吗通在冻融胚胎移植周期中的应用效果[J].中国妇幼保健,2016,31(1):119-121.
- [5] ISMAIL MADKOUR WA, NOAH B, ABDEL HAMID AM, et al. Luteal phase support with estradiol and progesterone versus progesterone alone in GnRH antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study[J]. *Hum Fertil: Camb*, 2016,19(2):142-149.
- [6] 广东省药学会.关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[S].2010-03-18.
- [7] 司徒冰,罗慕华,刘见桥,等.辅助生殖患者在黄体支持中的超说明书用药调查[J].中国医院药学杂志,2015,35(17):1587-1591.
- [8] 赵诗艺,刘英,杨晓葵,等.薄型子宫内膜冻融胚胎移植周期中应用雌二醇/雌二醇地屈孕酮的疗效观察[J].实用妇产科杂志,2015,31(4):270-273.

# 中文版MMAS-8评价心血管慢病患者用药依从性的信效度分析与实践<sup>Δ</sup>

陈强<sup>1,2\*</sup>, 曲珊珊<sup>2</sup>, 黄欣<sup>1,3#</sup> (1. 山东大学药学院, 济南 250012; 2. 淄博矿业集团有限责任公司中心医院药学部, 山东淄博 255120; 3. 山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

中图分类号 R969.3; R195.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0268-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.26

**摘要** 目的: 分析中文版8条目Morisky用药依从性量表(MMAS-8)评价心血管慢病患者用药依从性的信效度, 并用其评价药物重整对患者用药依从性的影响。方法: 选取97例心血管慢病患者为观察组, 进行中文版MMAS-8信效度评价并予以药物重整; 选取91例心血管慢病患者为对照组, 仅予以常规医疗服务。采用该量表评价两组患者不同时间段的用药依从性。结果: 问卷得分排序前后27%的两个极端组的8条目平均分的 $F$ 检验差异、 $t$ 检验差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ); 8条目与总分的相关系数均大于0.400, 且与总分均显著相关( $P < 0.001$ ); 内部一致性系数为0.763; 结构效度KMO值为0.742, Bartlett's球形检验值为266.007, 共提取2个公共因子, 共解释总方差的58.907%。与对照组比较, 观察组患者出院1周和出院1个月时用药依从性明显提高( $P < 0.05$ )。结论: 中文版MMAS-8评价心血管慢病患者用药依从性的信效度较好; 药物重整可提高用药依从性。

**关键词** 中文版Morisky用药依从性问卷; 信度; 效度; 药物重整; 心血管慢病; 用药依从性

## Analysis and Practice of Reliability and Validity Evaluation of Medication Compliance in Patients with Chronic Cardiovascular Disease by Chinese Version of MMAS-8

CHEN Qiang<sup>1,2</sup>, QU Shanshan<sup>2</sup>, HUANG Xin<sup>1,3</sup> (1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Zibo Mining Group Co., Ltd., Shandong Zibo 255120, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shandong Province Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the reliability and validity of Chinese version of MMAS-8 in evaluating the medication compliance of patients with chronic cardiovascular diseases, and to evaluate the effects of medication reconciliation on medication compliance. METHODS: Totally 97 patients with chronic cardiovascular diseases were selected as observation group. The reliability and validity of the questionnaire were analyzed and medication reconciliation was carried out. Totally 91 patients with chronic

- [9] LIN H, LI Y, LI L, et al. Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/CSI cycles: a prospective, randomized controlled study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167(2): 171-175.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 化学药和生物制品卷[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 548-1445.
- [11] 董悦. 妊娠期和哺乳期用药[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 447-448.
- [12] HERBST AL, POSKANZER DC, ROBBOY SJ, et al. Prenatal exposure to stilbestrol: a prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls[J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(7): 334-339.
- [13] BIBBO M, GILL WB. Screening of adolescents exposed to diethylstilbestrol in utero[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1981, 28(2): 379-388.
- [14] HENDRICKX AG, KORTE R, LEUSOHNER F, et al. Embryotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II: hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate[J]. *Teratology*, 1987, 35(1): 129-136.
- [15] 朱坤贤. 我院药物剂型临床不合理使用现象分析[J]. 北方药学, 2012, 9(3): 79-80.
- [16] 中华医学会生殖医学分会. 促性腺激素释放激素拮抗剂方案在辅助生殖领域中使用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 805-809.
- [17] 杨硕, 李蓉. GnRH拮抗剂在控制性促排卵中的方案和疗效[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(10): 721-723.
- [18] 全国人民代表大会. 中华人民共和国执业医师法[S]. 北京: 中国法制出版社, 2001: 9-10.
- [19] 王颖, 谭湘潭, 司徒冰. 我院超说明书用药的分级管理研究[J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1306-1309.

(收稿日期: 2018-02-26 修回日期: 2018-11-11)

(编辑: 张元媛)

Δ 基金项目: 山东省科技发展计划项目(No. 2014GGH218002)

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 0533-5870143。E-mail: e8586@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、肾脏疾病的药物治疗与监护。电话: 0531-89268349。E-mail: 13791120711@126.com