

妇产专科医院门诊绝经综合征患者性激素类药物使用情况分析^Δ

王先利*, 金 经, 汤 静*(复旦大学附属妇产科医院药学部, 上海 200011)

中图分类号 R977.1*2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1388-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.024

摘要 目的:了解妇产专科医院门诊绝经综合征患者性激素类药物的使用情况,为绝经妇女健康保健提供相关数据资料。方法:回顾性分析2019年复旦大学附属妇产科医院(以下简称“我院”)门诊临床诊断含“绝经”或“更年期”的处方中性激素类药物的使用情况,对患者年龄、药物品种等进行整理与分析。结果:共收集处方12 268张,其中使用性激素类药物的处方为5 808张(占47.34%),涉及患者5 808例。使用性激素类药物患者的平均年龄为(48.85±5.39)岁,其中40~<50岁患者3 299例,50~<60岁患者2 216例,≥60岁患者189例,35~<40岁患者104例。5 808张处方涉及14种性激素类药物(总用药例次数为6 102例次),例次数排序居前三位的药品依次为雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装(2 521例次)、替勃龙片(1 832例次)和地屈孕酮片(499例次)。不同年龄段患者性激素类药物的使用各有特点,40~<50岁患者中,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装的使用例次数最多,为1 954例次(占该药总使用例次数的77.51%);50~<60岁患者中,替勃龙片的使用例次数最多,为1 151例次(占该药总使用例次数的62.83%),此外,该年龄段患者中阴道局部用雌激素制剂使用例次数亦最多;≥60岁患者使用的性激素类药物以替勃龙片、阴道局部用雌激素制剂为主;35~<40岁患者使用的性激素类药物以雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装、替勃龙片为主;不同年龄段患者使用性激素类药物品种的差异具有统计学意义(Fisher确切概率检验, $P<0.001$)。结论:我院不同年龄段绝经综合征患者使用性激素类药物各有特点,可为绝经激素治疗的个体化方案选择提供参考。

关键词 绝经综合征;性激素;妇女健康保健;绝经激素治疗

Application of Sex Hormone Drugs in Patients with Menopausal Syndrome in Outpatient Department of Obstetrics and Gynecology Hospital^Δ

WANG Xianli, JIN Jing, TANG Jing (Dept. of Pharmacy, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the application of sex hormone drugs in patients with menopausal syndrome in outpatient department of obstetrics and gynecology hospital, so as to provide relevant data for health care of menopausal women. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on the application of sex hormone drugs in prescriptions clinically diagnosed as “menopause” or “climacterium” in outpatient department of Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University (hereinafter referred to as “our Hospital”) in 2019, and the age and drug types of patients were sorted out and analyzed. **RESULTS:** A total of 12 268 prescriptions were enrolled, of which 5 808 prescriptions (47.34%) were for the application of sex hormone drugs, including 5 808 patients. The mean age of patients with sex hormone drugs was (48.85±5.39) years, including 3 299 patients aged from 40 to <50 years, 2 216 patients aged from 50 to <60 years, 189 patients aged ≥60 years, and 104 patients aged from 35 to <40 years. There were 14 kinds of sex hormone drugs prescribed in 5 808 prescriptions (with total number of drug use case-times of 6 102), and the top 3 prescriptions were complex packing estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets (2 521 case-times), tibolon tablets (1 832 case-times) and diprogesterone tablets (499 case-times). The application of sex hormone drugs in different age groups had its own characteristics. Among patients aged from 40 to <50 years, the use of complex packing estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets was the most (1 954 case-times, accounting for 77.51% of the total number of drug use case-times). Among patients aged from 50 to <60 years, the use of tibolon tablets was the most (1 151 case-times, accounting for 62.83% of the total number of drug use case-times),

Δ 基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划项目(沪卫计人事[2019]72号);上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项面上项目(No. 201940153)

* 副主任药师,硕士。研究方向:妇产科临床药学。E-mail: xianlihappy@163.com

通信作者:主任药师,博士,博士生导师。研究方向:医院药学管理与临床药学实践。E-mail: 1817@fckyy.org.cn

in addition, topical vaginal estrogen preparations were used most frequently in this age group. The application of sex hormone drugs in patients aged ≥ 60 years was based on tibolone tablets and topical estrogen preparations for vaginal application. Complex packing estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets and tibolon tablets were used as the main drugs in patients aged from 35 to <40 years. There were statistically significant differences in the application of sex hormone drugs in different age groups (Fisher exact probability test, $P<0.001$). CONCLUSIONS: Different age groups of patients with menopausal syndrome in our hospital have their own characteristics in the application of sex hormone therapy, which can provide reference for the individualized treatment of menopausal hormone.

KEYWORDS Menopausal syndrome; Sex hormone; Women’s health care; Menopause hormone therapy

随着人类寿命的延长,绝经过渡期和绝经后期已成为女性生命周期中最长的一个阶段。中华医学会妇产科学分会绝经学组在《绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)》^[1]中倡导,对绝经综合征女性人群进行全面生活方式指导和健康管理,包括饮食、运动、控烟和限酒等,并指导适宜人群开展绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)。MHT在治疗窗内(绝经10年以内或 <60 岁)的应用,可以缓解患者近期的绝经相关症状,如月经紊乱、血管舒缩症状及精神神经症状等,使患者安然渡过该阶段;同时,能预防和延缓绝经后的远期疾病,如心血管病变、骨质疏松和绝经期泌尿生殖综合征等,从而提高和改善女性的生活质量^[1]。但目前我国女性人群普遍认为绝经综合征为生命周期中的自然过程,不予以特别对待,加之担心性激素类药物的不良反应,如增加乳腺癌或子宫内膜癌的风险等,导致性激素类药物在绝经综合征患者中的应用比例并不高,因此,学者们呼吁妇产科医师应加强对MHT的教育,促进MHT在人群中的合理应用^[2-4]。由于绝经综合征患者性激素类药物的治疗需要长期规范化管理,患者才能获得MHT带来的益处,故对患者的用药依从性、患者对药物的认识等具有较高的要求,而提高患者用药依从性和对MHT药物的认识正是药师职责所在,药师可通过合理用药宣传或参与联合门诊协助MHT的临床应用^[5]。复旦大学附属妇产科医院(以下简称“我院”)为三级甲等妇产科专科医院,为上海市女性生殖内分泌诊疗中心,绝经综合征患者性激素类药物的临床应用具有一定的代表性。本研究拟通过处方分析,了解我院绝经综合征患者性激素类药物的使用情况,为妇女健康保健提供相关数据资料。

1 资料与方法

通过信息科调取2019年我院门诊临床诊断含“绝经”或“更年期”、年龄 ≥ 35 岁患者的处方信息,包括患者年龄、临床诊断、处方药物、药品规格、用法用量和处方量。分析处方中性激素类药物的使用情况,对患者年龄、药物品种等进行整理与分析。采用Excel软件进行数据排序、筛选及汇总;采用Stata软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 性激素类药物处方所占比例

共收集处方12 268张,其中开具性激素类药物的处方为5 808张(占47.34%)。本调查重点分析5 808张开具性激素类药物的处方。

2.2 使用性激素类药物患者的年龄分布

使用性激素类药物的处方共5 808张,涉及5 808例患者,平均年龄为(48.85 $\pm$ 5.39)岁。对患者年龄进行分层分析后发现,40~ <50 、50~ <60 岁为使用性激素类药物的主要人群,其中40~ <50 岁患者3 299例(占56.80%),50~ <60 岁患者2 216例(占38.15%), ≥ 60 、35~ <40 岁患者较少,见表1。

表1 使用性激素类药物患者的年龄分布

Tab 1 Age distribution of patients with sex hormone drugs		
年龄/岁	病例数	构成比/%
35~ <40	104	1.79
40~ <50	3 299	56.80
50~ <60	2 216	38.15
≥ 60	189	3.25
合计	5 808	100.00

2.3 处方中涉及的性激素类药物的具体品种

本调查中,绝经综合征患者所用性激素类药物共14种(总用药例次数为6 102例次),其中雌激素单方制剂5种,包括口服剂型3种、阴道用剂型2种;孕激素单方制剂5种,包括口服剂型4种、宫腔用剂型1种;雌孕激素复方制剂3种;组织选择性雌激素活性调节剂1种。使用例次数排序居前3位的药品依次为雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装(2 521例次)、替勃龙片(1 832例次)和地屈孕酮片(499例次),均为口服制剂,见表2。

表2 处方中涉及的性激素类药物的具体品种

Tab 2 Specific varieties of sex hormone drugs in prescriptions	
药品通用名	例次数
雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装	2 521
替勃龙片	1 832
地屈孕酮片	499
戊酸雌二醇片	267
醋酸甲羟孕酮片	262
黄体酮胶囊/软胶囊	256
普罗雌烯阴道胶丸	193
结合雌激素乳膏	171
屈螺酮炔雌醇片	33
炔雌醇环丙孕酮片	30
炔雌醇片	27
左炔诺孕酮宫内节育系统	5
烯丙雌醇片	4
醋酸甲地孕酮分散片	2
合计	6 102

注:因部分处方同时开具2种性激素类药物,故合计例次数 >5808

Note: due to some prescriptions included 2 kinds of sex hormone drugs at the same time, the total number of case-times was more than 5 808

2.4 不同年龄段患者使用性激素类药物的情况

统计发现,不同年龄段患者性激素类药物的使用各有特点,40~<50岁患者中,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装的使用例次数最多(1 954 例次,占该药总使用例次数的77.51%);50~<60岁患者中,替勃龙片的使用例次数最多(1 151 例次(占该药总使用例次数的62.83%)),此外,该年龄段患者中阴道局部用雌激素制剂使用例次数亦最多,使用普罗雌烯阴道胶丸 108 例次(占该药总使用例次数的55.96%),使用结合雌激素乳膏 92 例次(占该药总使用例次数的53.80%);≥60岁患者使用的性激素类药物以替勃龙片、阴道局部用雌激素制剂为主;35~<40岁患者使用的性激素类药物以雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装、替勃龙片为主;不同年龄段患者使用性激素类药物品种的差异具有统计学意义(Fisher 确切概率检验, $P<0.001$),见表3。

表 3 不同年龄段患者使用性激素类药物的情况(例次)
Tab 3 Application of sex hormone drugs in patients of different ages(case-times)

药品通用名	35~<40岁	40~<50岁	50~<60岁	≥60	合计
雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装	45	1 954	505	17	2 521
替勃龙片	34	533	1 151	114	1 832
地屈孕酮片	11	324	158	6	499
戊酸雌二醇片	14	147	105	1	267
醋酸甲羟孕酮片	0	133	128	1	262
黄体酮胶囊/软胶囊	1	181	73	1	256
普罗雌烯阴道胶丸	1	61	108	23	193
结合雌激素乳膏	1	50	92	28	171
屈螺酮炔雌醇片	1	24	8	0	33
炔雌醇环丙孕酮片	0	22	8	0	30
雌二醇片	0	19	8	0	27
左炔诺孕酮宫内节育系统	0	5	0	0	5
烯丙雌醇片	0	4	0	0	4
醋酸甲地孕酮分散片	0	1	1	0	2
合计	108	3 458	2 345	191	6 102

2.5 性激素类药物使用合理性分析

我院于2019年2月全面开展了门诊患者的处方前置审核,借助于合理用药系统和药师在线前置审方,及时干预不合理处方,故本次调研中性激素类药物处方中患者处方总量、单次用量、用药频次和适应证均无问题。仅有15张处方将口服制剂的给药途径开具为“阴道用药”(雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装14张,替勃龙片1张),占性激素类药物总处方数的0.26%。

3 讨论

3.1 使用性激素类药物患者的年龄分析

依据《绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)》^[1],≥40岁的女性末次月经之后12个月仍未出现月经,排除妊娠后则可临床诊断为绝经。据统计,正常女性发生自然绝经的中位年龄为51岁,95%女性在45~55岁绝经^[6]。本调查中,纳入的患者年龄范围为≥35岁,上限年龄未设定限制,并将患者的年龄分为35~<40、40~<50、50~<60和≥60岁4个年龄段进行处方药品分析。本调查结果显示,我院绝经综合征患者的平均年龄为(48.85±5.39)岁。纳入35~<40岁患者,主要考虑该部分人群中出现卵巢储备功能降低或卵巢早衰,可出

现绝经综合征;而≥60岁人群由于绝经时间晚或持续存在绝经相关症状,不能单凭年龄决定是否用药,对于该部分人群,只要获益风险评估的结果提示获益大于风险,可继续使用MHT^[7]。故增加收录上述2个年龄段人群,以了解该类人群MHT使用特点。

绝经综合管理和适宜的MHT决定了老年女性的生活质量,对于绝经10年以内或<60岁(即“窗口期”)的平素体健且有症状者,如果没有MHT禁忌证,如乳腺癌病史、冠状动脉性心脏病、既往静脉血栓事件/脑卒中或活动性肝病,可以安全使用MHT。错过MHT的“窗口期”,将无法得到激素治疗的益处。绝经早期,激素补充对骨骼、心血管均有保护作用,≥60岁进行MHT则不良反应增大,如显著增加了血栓形成的风险^[8-12]。本调查结果显示,40~<50岁患者使用MHT最多,其次为50~<60岁患者,均在“窗口期”内。≥60岁患者使用性激素类药物191例次,其主要临床诊断为绝经综合征,同时因绝经后出血、老年性阴道炎和绝经后骨质疏松等原因就诊,对于该部分人群,需重点告知风险和做好就医随访。35~<40岁患者使用性激素类药物最少,通过合并诊断了解到该部分患者除卵巢早衰外,还有部分因手术因素绝经(如宫颈癌手术)或药物因素导致围绝经期症状(如使用促性腺激素释放激素抑制剂的子宫内腺异位症患者)等。<40岁人群,因低雌激素水平相关问题,如骨质疏松症、心血管疾病、泌尿生殖系统健康问题及认知功能减退等,其风险更大,故卵巢早衰患者使用MHT的获益更多,风险更小^[13-14]。只要患者无禁忌证,应给予激素补充治疗至普通女性自然绝经的平均年龄,之后按照MHT原则进行治疗^[15]。

3.2 性激素类药物品种选择分析

《绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)》^[1]推荐MHT时使用天然雌激素和孕激素,药物剂量遵循个体化原则,在能达到治疗目的的前提下尽可能选择最低有效剂量。天然雌激素包括戊酸雌二醇、结合雌激素、17-β雌二醇;合成雌激素包括尼尔雌醇等;天然孕激素主要为黄体酮;合成孕激素包括孕酮衍生物、17-羟孕酮衍生物和19-去甲睾酮衍生物等,其中地屈孕酮最接近天然孕激素。MHT常用方案:(1)单孕激素补充方案,适用于绝经过渡期早期,调整卵巢功能衰退过程中的月经问题;(2)单雌激素补充方案,适用于子宫已切除的妇女,通常连续应用;(3)雌孕激素序贯方案,适用于有完整子宫、仍希望有月经样出血的妇女;(4)雌、孕激素连续联合方案,适用于有完整子宫、不希望有月经样出血的妇女;(5)替勃龙的连续应用;(6)阴道局部雌激素的应用,适合绝经期泌尿生殖综合征患者^[1]。

本调查结果显示,我院绝经综合征患者使用例次数最多的性激素类药物为雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装,该药为雌孕激素序贯方案,前14片为雌二醇片,后14片含雌二醇地屈孕酮片,患者按药品顺序服用,较为方便;其次为替勃龙,该药为一种组织选择性雌激素活性调节剂,口服后在机体代谢为3种化合物而发挥雌、孕激素活性和较弱的雄激素活性,能够显著改善绝经相关症状;使用例次数排序居第3位的

药品为地屈孕酮片,上述药品的使用均符合指南的推荐。

3.3 不同年龄段患者性激素类药物使用分析

本调查中发现,不同年龄段绝经综合征患者使用性激素类药物各有特点。40~<50岁患者中,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装使用例次数最多,开具该药是典型的雌孕激素序贯方案,患者在正常规律服药的情况下会有月经样出血,故适合刚进入绝经期尚希望有月经样出血的患者,除改善患者的绝经综合征相关症状外,还能让患者有月经来潮,给患者一个接受绝经的过渡时间。50~<60岁患者中,替勃龙片使用例次数最多,该药对情绪低落和性欲低下有较好的效果。≥60岁患者主要应用替勃龙片和阴道局部用雌激素,由于替勃龙片可增加≥60岁女性人群的脑卒中风险,故需关注该类人群的用药安全性,做好告知和宣教^[16-17]。35~<40岁患者主要应用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装和替勃龙片。

3.4 用药合理性讨论

因合理用药软件的应用及处方前置审核规则的逐渐优化,不合理处方通过系统及人工前置审方及时拦截,大大提高了处方合理性。本调查中,少数给药途径不适宜的处方为将口服制剂的雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装开具为“阴道用药”,与处方医师沟通得知,阴道用药的原因为该部分人群因宫颈或宫腔疾病需要进行阴道镜或宫腔镜手术,因患者绝经后生殖道萎缩给操作带来了困难,故术前嘱患者阴道用药以改善阴道的弹性,便于手术操作。虽然有文献报道,经阴道给药时,雌激素能够有效地被阴道黏膜吸收,阴道内雌激素吸收后通过阴道静脉丛直接进入下腔静脉,不通过肝门静脉,从而避免了肝脏的首过效应,与口服相比,达到相同药效的同时可以降低剂量及不良反应发生率,不良反应发生率降低有利于提高患者的依从性^[18]。但该用药途径为超说明书用药,目前临床应用的文献报道少,需要足够的循证医学证据^[19]。因此,需要慎重用药,如确需超用药途径使用,需进行超说明书用药申请、讨论通过,且经患者知情同意后使用。

综上所述,我院绝经综合征患者MHT处方所占比例为47.34%,使用MHT患者的主要年龄范围为40~<60岁,对于该部分人群,药师可以重点宣教MHT的益处和用药依从性,并督促患者定期随访。≥60岁患者使用MHT时,需要重点关注用药不良反应和做好随访宣教。我院MHT主要的性激素类药物品种选择符合指南推荐,患者适应证及用法、用量基本合理。但本调查具有一定的局限性:首先,纳入的处方不能完全覆盖所有绝经综合征患者,存在部分患者因绝经综合征症状就诊但临床诊断未写“绝经”或“更年期”而被排除在调查之外的情况;其次,性激素类药物处方品种受医院及上海市药品供应的影响,处方分析结果仅代表我院的用药情况。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(11):729-739.
[2] Jin F,Tao M,Teng Y,et al. Knowledge and attitude towards menopause and hormone replacement therapy in Chinese women[J].

Gynecol Obstet Invest,2015,79(1):40-45.
[3] Wang Y,Yang X,Li X,et al. Knowledge and personal use of menopausal hormone therapy among Chinese obstetrician-gynecologists: results of a survey[J]. Menopause,2014,21(11):1190-1196.
[4] Yang D,Haines CJ,Pan P,et al. Menopausal symptoms in mid-life women in southern China[J]. Climacteric,2008,11(4):329-336.
[5] 路敏,周颖,金鸿雁,等. 更年期门诊团队协作服务的药学实践[J]. 临床药物治疗杂志,2016,14(5):61-64.
[6] Martin KA,Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy[EB/OL]. (2020-06-24)[2021-05-27]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy>.
[7] North American Menopause Society. The North American Menopause Society Statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65[J]. Menopause,2015,22(7):693.
[8] Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society[J]. Menopause,2021,28(9):973-997.
[9] Palacios S,Stevenson JC,Schaudig K,et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations[J]. Womens Health(Lond),2019,15:1745506519864009.
[10] Academic Committee of the Korean Society of Menopause. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines[J]. J Menopausal Med,2020,26(2):69-98.
[11] Gambacciani M,Cagnacci A,Lello S. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions[J]. Climacteric,2019,22(3):303-306.
[12] Hawkes N. HRT increases risk of blood clots and stroke, finds new analysis[J]. BMJ,2015,350:h1336.
[13] 绝经生殖泌尿综合临床诊疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(10):659-666.
[14] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(8):903-908.
[15] Baber RJ,Panay N,Fenton A,et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. Climacteric,2016,19(2):109-150.
[16] Del Río JP,Molina S,Hidalgo-Lanussa O,et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent[J]. Trends Endocrinol Metab,2020,31(10):742-759.
[17] Formoso G,Perrone E,Maltoni S,et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women[J]. Cochrane Database Syst Rev,2016,10(10):CD008536.
[18] Feng W,Nie L,Wang X,et al. Effect of oral versus vaginal administration of estradiol and dydrogesterone on the proliferative and secretory transformation of endometrium in patients with premature ovarian failure and preparing for assisted reproductive technology[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:1521-1529.
[19] 赵靖,顾国煜,陈耀龙,等. 以证据为基础的超药品说明书用药指导规范的制订[J]. 中国药房,2017,28(16):2167-2170.

(收稿日期:2021-05-27)