

· 药物与临床 ·

芬吗通连续序贯治疗 121 例更年期综合征临床疗效的观察

娄慧萍, 柴素萍, 王敏 (宁波市宁海县妇幼保健院, 浙江 宁波 315600)

[摘要] **目的** 探讨应用芬吗通连续序贯给药治疗更年期综合征的临床疗效与安全性。**方法** 以 2014 年 1 月—2015 年 10 月本院专家门诊收治的 121 例更年期综合征患者为对象, 采用芬吗通进行激素替代治疗 24 周, 共 6 个疗程, 以用药前后测定的 Kupperman 评分、血促卵泡激素 (FSH)、雌二醇 (E_2)、促黄体激素 (LH) 及子宫内膜厚度作为评价指标。**结果** 随着用药时间的延长, 患者更年期症状逐渐缓解, Kupperman 评分总分不断下降, 至用药 6 个疗程时, 主要症状完全缓解, Kupperman 评分总分下降 95.0% ($P < 0.01$), 血 FSH 显著下降 ($P < 0.05$), E_2 显著升高 ($P < 0.01$), LH 水平明显下降 ($P < 0.01$), 子宫内膜厚度无明显变化 ($P > 0.05$)。**结论** 芬吗通连续序贯治疗能有效缓解女性更年期症状, 较好地控制月经周期和内分泌水平, 且对子宫内膜无过度刺激。

[关键词] 芬吗通; 激素替代疗法; 更年期综合征

[中图分类号] R453

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)06-0560-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.019

Clinical effects of continuous sequential therapy of femoston in 121 cases of menopausal syndrome

LOU Huiping, CHAI Suping, WANG Min (Ninghai County Maternal and Child Health Hospital, Ningbo 315600, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of continuous sequential hormone replacement therapy of femoston for menopausal syndrome. **Methods** 121 cases of menopausal syndrome at expert outpatient service in our hospital from January 2014 to October 2015 received hormone replacement therapy of femoston for 24 weeks. Before and after treatment, Kupperman score, blood follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH) and endometrial thickness were determined. **Results** With the prolonging of treatment time, patient's menopausal symptoms gradually relieved. Kupperman scores were declining. After 6 courses of treatment, patient's menopausal symptoms completely eased. Kupperman scores decreased by 95.0% ($P < 0.01$), serum FSH and LH decreased significantly ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) and serum E_2 increased notably ($P < 0.01$) without endometrial thickness changes ($P > 0.05$). **Conclusion** Continuous sequential therapy of femoston can effectively relieve menopausal syndrome and control the menstrual cycle and the endocrine level without stimulating the endometrium excessively.

[Key words] femoston; hormone replacement therapy; menopausal syndrome

绝经是女性衰老的表现, 而卵巢是女性体内第一个完全衰老的器官, 按照世界卫生组织 (WHO) 公布的女性平均寿命为 73 岁, 其一生将有 1/3 或更多的时间在围绝经期与绝经后度过。由于绝经期卵巢功能衰退造成的雌激素不足, 将引发一系列严重危害女性生活质量的更年期症状, 其中 70% 需要接受激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 才能缓解症状^[1, 2]。女性在绝经前后卵巢生理功能减退, 雌激素下降导致心理失常及器官功能失调是 HRT 的主要应用指征。芬吗通是一种用于

连续序贯治疗的激素替代药物, 国内已有少量文献报道, 但是药物来源及疗效各异^[2-5]。笔者观察并研究了芬吗通 (荷兰苏威制药有限公司) 对有更年期症状的 121 例围绝经期及绝经后妇女的治疗作用和安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 患者资料 对 2014 年 1 月—2015 年 10 月在宁海县妇幼保健院更年期专家门诊就诊的 121 名妇女进行研究, 患者平均年龄 48.99 岁 (40~59 岁), 其中围绝经期 42 例, 绝经后 79 例, 平均绝经年限 2.89 年 (1~8 年)。患者症状: 潮热、出汗、疲乏的发生频率最高, 均为 88.7%, 骨关节痛 85.3%, 失眠

82.8%,心悸74.9%,眩晕、头痛、性生活不适、泌尿系统感染均为63.1%,情绪激动、抑郁、疑心均为45.1%,感觉异常40.3%,皮肤干燥、蚁行感均为29.2%。121例患者同意接受药物治疗,且近3个月内未曾使用HRT。

1.2 研究方法 患者可选择任何一天开始服用芬吗通(1/10)(荷兰苏威制药有限公司),每日口服1片,每28d为一个疗程。一个疗程的前14d:每日口服1片白色片(含雌二醇1mg),后14d:每日口服1片灰色片(含雌二醇1mg和地屈孕酮10mg)。在一个疗程结束后,应于第29天起开始下一疗程。患者应不间断地持续服药,在起始治疗和持续治疗绝经相关症状时,应在最短疗程内使用最低有效剂量。服药期间应填写联系卡,记录更年期症状的变化、副反应及阴道流血情况。

按Kupperman改良评分法^[2]观察更年期症状的变化;用药前评分1次,用药后患者每月填写联系卡(简称月卡),在每个疗程结束后复诊1次,复诊时医生根据月卡对该疗程进行一次症状及Kupperman评分小结。用药前及每次复诊均测量身高、体重、腰围、臀围、血压、心肺听诊、腹部触诊、乳腺检查、妇科检查。用药前及用药2个及6个疗程后检查血常规、肝肾功能、血促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)、促黄体激素(LH)水平。分别做宫颈液基细胞学(TCT)及高危型HPV-DNA监测各1次,乳房触诊,乳房B超,必要时作乳房钼靶X线摄片。绝经后妇女全部经阴道B超测子宫内膜厚度,如内膜厚度≥5mm,则作内膜活检。

1.3 统计学方法 采用Graph Pad 5.0软件进行数据统计学分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经t检验分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 更年期症状的变化 患者用药前Kupperman评分总分为(23.80±9.58)分,用药1个疗程后Kupperman评分平均总分为(13.00±4.32)分,下降了45.4%,与用药前相比,差异有统计学意义(P<0.05)。用药2个疗程后Kupperman评分平均总分为(6.30±3.89)分,比用药前下降了73.5%(P<0.01)。随着用药时间越长,评分下降越明显,用药6个疗程后,Kupperman评分总分下降了95%,潮热和疲乏的评分均降为0分,其余症状都有明显缓解,所有患者在停药的7d当中,更年期症状

无加重现象,也无重复出现(表1)。

表1 用药前后更年期症状及Kupperman改良评分变化($\bar{x} \pm s, n=121$)

症状	治疗前	治疗后(6个疗程)
潮热、出汗	6.43±1.80	0.00**
疲乏	1.71±0.58	0.00**
骨关节痛	1.63±1.01	0.13±0.09**
失眠	2.57±1.12	0.09±0.10**
心悸	1.83±1.09	0.13±0.06**
眩晕	1.42±1.31	0.13±0.87**
性生活不适	1.29±1.16	0.04±0.03**
泌尿系统感染	1.67±0.99	0.13±0.23**
情绪激动	1.46±0.89	0.09±0.07**
抑郁、疑心	1.00±1.13	0.09±0.05**
头痛	1.17±1.05	0.17±0.42**
感觉异常	0.10±0.34	0.00**
皮肤蚁行感	0.20±0.12	0.00**
Kupperman总分	23.80±9.58	1.20±1.88**

** P<0.01,与治疗前比较

2.2 血FSH、E₂和LH的变化 患者用药2个疗程后,血FSH和LH水平均有一定程度下降,而血E₂则明显升高。用药6个疗程后,血FSH明显下降,治疗前为42.73 IU/L,治疗后下降至30.43 IU/L (P<0.05);治疗前血E₂为11.67 pg/ml,治疗后明显升高,为52.53 pg/ml,达卵泡中期水平(P<0.01);治疗前血LH为53.62 IU/L,治疗后下降至32.41 IU/L(P<0.01,见表2)。

表2 用药前后血FSH、E₂和LH的变化
($\bar{x} \pm s, n=121$)

激素水平	治疗前	治疗后	
		2个疗程	6个疗程
FSH(IU/L)	42.73±15.21	36.23±11.55*	30.43±12.83*
E ₂ (pg/ml)	11.67±9.65	32.75±16.43**	52.53±21.05**
LH(IU/L)	53.62±13.15	41.53±13.36*	32.41±14.25**

* P<0.05, ** P<0.01,与治疗前比较

2.3 阴道流血情况及子宫内膜变化 围绝经期患者(42例)用药期间均有月经样出血,绝经后患者(79例)有13例无出血,其余66例分别于用药第2个疗程或第3个疗程后有少量至中量出血,4~7d干净。所有绝经后患者服药前子宫内膜厚度均<5mm,用药6个疗程后,子宫内膜厚度达5mm的有5例,活检证实为分泌期子宫内膜,其余厚度

均 <5 mm。

2.4 其他指标变化 患者用药前后血常规、肝肾功能、体重、血压变化差异无统计学意义($P>0.05$)。用药后有 89 例(73.6%)患者从第 2 个疗程开始感觉轻度至中度乳房胀痛,用药第 4 个疗程起逐渐缓解,无 1 例发生乳腺疾病,无 1 例出现胃肠道反应及过敏反应。

3 讨论

妇女从围绝经期开始至绝经后,随着雌激素水平的进行性下降,逐渐出现更年期症状,以潮热、出汗的发生率最高,据统计,约 75% 的绝经后妇女出现过潮热症状。本研究也发现,潮热、出汗是发生率最高的更年期症状。而且,HRT 最主要的适应证就是用于缓解雌激素缺乏引起的包括潮热、出汗在内的更年期症状。因此,选择安全有效的 HRT 治疗药物对于更年期综合征患者尤为重要。

芬吗通是雌二醇和地屈孕酮的复方制剂,其中雌二醇是从植物中提取的天然雌激素,地屈孕酮的化学结构与天然孕酮最为接近,且体内生物活性较天然孕酮更高^[6]。芬吗通的主要适应证为自然或术后绝经引起的围绝经期综合征,是更年期综合征的 HRT 的主要治疗药物之一。已有几项研究^[2-5]表明芬吗通可用于围绝经期综合征或更年期综合征的治疗,并取得了较好的疗效,此外也有研究将其与中药汤剂联用以治疗更年期综合征^[7]。在这几项研究^[2-5]中,芬吗通的使用方法基本类似,均为连续序贯性给药,给药方法同本研究,而疗程数则略有差异,有 4 个疗程的^[2,4],也有 6 个疗程的^[3,5]。在疗效上,这几项研究均提示芬吗通可有效降低 Kupperman 评分,并减轻更年期综合征或围绝经期综合征的症状^[2-5],而对血清 FSH 和 E₂ 水平的影响则均为治疗后血清 FSH 下降、E₂ 升高^[2-5],LH 则略有不同(有降低、无明显差异或未检测)^[2-5]。

本研究结果提示,芬吗通连续序贯治疗能有效解除更年期症状,用药 1 个疗程后症状开始明显缓解,2 个疗程后症状显著改善,6 个疗程后症状完全缓解。芬吗通连续序贯治疗在缓解潮热、出汗的同

时,也改善了患者的精神症状,如烦躁、压抑、情绪失控等。芬吗通连续序贯治疗能较好地控制月经周期,且随着用药时间的增加,阴道出血量有减少的趋势,且未发生不规则出血现象,这对于围绝经期或绝经年限不长的患者来说易于接受。此外,芬吗通连续序贯治疗可使子宫内膜模拟正常月经周期,由增生期向分泌期转化,避免了对内膜的过度刺激。本研究也发现案例中患者子宫内膜并未发现明显增厚,提示芬吗通治疗更年期综合征的安全性。

芬吗通作为更年期综合征 HRT 的重要治疗药物,主要作用机制在于降低 FSH 和恢复 E₂ 的水平^[2-5]。本研究结果也显示,芬吗通连续序贯治疗可使血中雌激素水平升高,保持在卵泡中期水平(即已达到有效的治疗作用),而且可显著降低 FSH 和 LH 的水平,使机体的内分泌水平处于相对稳定的状态。

综上,芬吗通连续序贯治疗能迅速、有效地缓解更年期症状,能较好地控制月经周期,对子宫内膜无过度刺激作用,未发现明显副作用,能安全有效地应用于绝经过渡期和绝经后期妇女的激素替代治疗。

【参考文献】

- [1] 丰有吉,沈 铿. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 263.
- [2] 柴光兰,辛丽娟,朱金红. 芬吗通治疗围绝经期综合征 74 例疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(22): 37-38.
- [3] 张雪君. 芬吗通治疗妇女围绝经期综合征的临床疗效观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(5): 330-332.
- [4] 吴惠芹,吴 凡. 芬吗通治疗女性更年期综合征的临床研究[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(12): 2133-2138.
- [5] 贺瑞芹. 复方制剂芬吗通治疗妇女围绝经期综合征的临床疗效观察[J]. 医疗装备, 2016, 29(4): 77-78.
- [6] 王 冰,杨 勇,王仲奇,等. 芬吗通治疗月经失调 180 例[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 120-122.
- [7] 王碧芬,陆海英,郑小平,等. 疏肝解郁汤联用芬吗通治疗更年期综合征 120 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(4): 251-252.

【收稿日期】 2016-08-31 【修回日期】 2016-10-14

【本文编辑】 李睿旻