

苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征的临床观察

李璐*(宁波市鄞州人民医院,浙江宁波 315000)

中图分类号 R588.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2255-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.16

摘要 目的:观察苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征的疗效和安全性。方法:将62例女性更年期综合征患者随机均分为试验组与对照组。试验组患者应用苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗,对照组患者常规口服戊酸雌二醇片治疗,观察、比较两组患者的疗效及安全性。结果:治疗2个月后,两组患者Kupperman 11项评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),下降幅度组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在治疗1、2个月时间点上,试验组患者汉密尔顿抑郁评分较治疗前显著下降,且下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。治疗过程中,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征疗效较好,且不良反应发生率较低。

关键词 苯甲酸雌二醇;盐酸氟西汀;戊酸雌二醇;女性;更年期综合征

Clinical Observation of Estradiol Benzoate Ointment Combined with Fluoxetine Hydrochloride in the Treatment of Female Menopausal Syndrome

LI Lu(Ningbo Yinzhou People's Hospital, Zhejiang Ningbo 315000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride in the treatment of female menopausal syndrome. METHODS: 62 female patients suffering from menopausal syndrome, from Mar. 2011 to May 2012, were divided into the experimental group and the control group. The experimental group received the treatment of Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride while the control group received conventional oral Estradiolvalerate tablet. Clinical efficacies and safeties of 2 groups were observed and compared. RESULTS: After 2 months of treatment, the 11 items of Kupperman scores in 2 groups decreased significantly ($P < 0.05$), but the decline degree showed no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). Hamilton depression rating of experimental group decreased significantly and its decline degree was larger than that of control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reaction in experimental group was lower than in control group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride can alleviate menopausal syndrome and treat depression effectively. In addition, it has fewer side effects.

KEY WORDS Estradiol benzoate; Fluoxetine hydrochloride; Estradiolvalerate; Female; Menopausal syndrome

三唑类抗真菌药,其化学结构与氟康唑类似,即用氟嘧啶基取代氟康唑的三唑环部分,并增加了一个 α 甲基。其作用机制是抑制真菌中由细胞色素 P₄₅₀介导的 14 α -甾醇去甲基化,从而抑制麦角甾醇的生物合成。体外试验^[6]表明,伏立康唑具有广谱抗真菌作用,主要用来治疗侵袭性曲霉病、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染等。

随着伏立康唑临床应用的增多,临床发现其可能致低血钾、肝功能异常、肾功能障碍等不良反应,这可能与给药剂量、用药时间或个体差异等有关。因此,临床用药时应密切关注患者病情,一旦出现不良反应应及时停药并进行相应的处理,以保障患者用药安全^[7]。

本研究结果显示,氟康唑组有效率为66.0%,伏立康唑组有效率为80.0%;氟康唑组发热消退率为60.0%,伏立康唑组发热消退率为88.0%;氟康唑组真菌清除率为66.0%,伏立康唑组真菌清除率为80.0%,伏立康唑组均显著优于氟康唑组。氟康唑组不良反应发生率为60.0%,伏立康唑组不良反应发生率为56.0%,两组接近。表明伏立康唑治疗ICU严重肺部真菌感染的有效性优于氟康唑,安全性相仿。但是,伏立康唑在治疗中所需费用较氟康唑高,患者可根据经济承受能力选用。

参考文献

- [1] 孙迎娟,王洪梅,黄伟丽.重症监护病房患者深部真菌感染现状分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(11):1544.
- [2] 叶光明,陈云红,王伟新,等.抗真菌药物的研究进展[J].中国药师,2008,11(2):173.
- [3] 中华内科杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则:草案[J].中华内科杂志,2006,45(8):697.
- [4] 梁芳,赵会颖,赵旭兰.伏立康唑治疗老年肺部真菌感染分析[J].河北医药,2011,33(16):2451.
- [5] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(2):161.
- [6] 杨勇刚.伏立康唑单药及联合两性霉素B吸入治疗肺曲霉病15例的临床疗效观察[J].中国现代医生,2011,49(9):140.
- [7] 朱萍,蒋正立.伏立康唑的不良反应综述[J].中国药业,2011,20(23):95.

*副主任医师,本科。研究方向:妇产科。电话:0574-87135353

(收稿日期:2013-03-27 修回日期:2013-05-02)

更年期综合征属于女性在绝经期前后的常见病、多发病,该病主要是由于性激素减少而产生的一系列生理、心理性症状,主要表现为心悸、潮热、腰酸背痛、精神异常等。常规的治疗以口服雌激素为主,但首关效应明显,生物利用度低,且有循证医学资料^[1]表明长期口服雌激素会增加患者患血栓和乳腺肿瘤的风险。同时,单纯补充雌激素并不能有效缓解患者的精神异常症状,临床效果欠佳^[2]。苯甲酸雌二醇软膏属于经皮给药制剂,无药物首关作用,生物利用度高、副作用小,在欧美许多国家已经得到广泛应用。基于以上原因,笔者针对更年期女性采用苯甲酸雌二醇软膏和抗抑郁药盐酸氟西汀联合治疗更年期综合征,取得了良好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年3月—2012年5月我院妇科门诊收治的62例女性更年期综合征患者进行前瞻性研究,根据随机数字表法,将患者随机均分为试验组与对照组。本试验方案经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并自愿签署知情同意书。试验组患者平均年龄(50.9±4.6)岁,闭经(22.6±20.2)个月,体质指数(BMI)(24.5±3.8)kg/m²;对照组患者平均年龄(49.4±2.7)岁,闭经(21.4±18.8)个月,BMI(23.6±2.0)kg/m²。两组患者的年龄、闭经月数、BMI等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)年龄45~65岁;(2)人工绝经术或者自然绝经已达半年以上;(3)出现潮热等症状,需要治疗;(4)卵泡刺激素(FSH) >40 mU/L;(5)雌二醇(E₂) <20 pg/ml;(6)近3个月内未服用激素替代治疗(HRT)类药物。

排除标准:(1)有肝肾功能疾病史、血栓史、中风史、子宫内膜增生史、胆道疾病史;(2)合并有糖尿病、甲状腺及甲状旁腺疾病、血栓性静脉炎、消化道疾病等;(3)嗜烟、酒;(4)恶性肿瘤;(5)子宫内膜厚度 >5 mm;(6)宫内节育器(IUD)尚未取出。

1.3 治疗方法

试验组患者每日沐浴后于腹部涂抹苯甲酸雌二醇软膏(南京强迪制药有限公司,1.5 g/支)1.5 g,连续使用2个月,同时每日清晨服用盐酸氟西汀(礼来苏州制药有限公司,20 mg×7粒)20 mg,连续使用2个月。对照组患者每日服用戊酸雌二醇(广州先灵药业有限公司,20 mg×28粒)2 mg, qd,连续服用2个月。

1.4 疗效判定标准

采用新版Kupperman 11项评分法对治疗前、后患者症状进行相应评分,评分内容包括失控、失眠、潮热、压抑、乏力、头晕、头痛、关节痛、心悸、皮肤痒、阴道干燥等11个方面。采用汉密尔顿抑郁量表对治疗前、后患者的抑郁程度进行评分^[3]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行统计、分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后Kupperman评分比较

治疗后,两组患者Kupperman 11项评分均较治疗前显著

下降($P<0.05$)。治疗过程中,虽然试验组患者Kupperman评分下降幅度略大于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后Kupperman评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of Kupperman score between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

评分项目	对照组			试验组		
	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗前	治疗1个月	治疗2个月
潮热	8.5±3.0	4.0±3.1	0.9±1.9*	8.2±2.7	2.9±1.8	0.3±1.0*
失眠	2.9±1.8	1.7±1.8	0.4±0.8*	2.7±1.9	1.0±1.2	0.1±0.4*
失控	2.2±1.7	0.9±0.9	0.2±0.2*	2.5±1.5	0.5±0.8	0.1±0.5*
压抑	1.4±1.0	0.6±0.7	0.2±0.3*	1.3±0.8	0.2±0.4	0*
头晕	1.4±0.8	0.6±0.6	0.3±0.5*	1.6±0.9	0.5±0.6	0.1±0.3*
乏力	1.6±0.9	0.9±0.8	0.3±0.5*	1.7±0.6	0.6±0.6	0.1±0.3*
头痛	1.1±0.9	0.4±0.6	0.2±0.4*	1.3±0.9	0.3±0.6	0.1±0.2*
关节痛	1.4±0.8	0.9±0.9	0.5±0.8*	1.5±0.7	0.6±0.8	0.3±0.7*
心悸	1.1±0.8	0.4±0.6	0.2±0.4*	1.4±1.0	0.4±0.6	0.1±0.3*
皮肤痒	1.2±1.2	0.5±0.7	0.2±0.3*	1.4±0.7	0.2±0.4	0.1±0.3*
阴道干燥	1.4±0.9	0.3±0.5	0.1±0.3*	1.8±1.0	0.1±0.6	0.1±0.1*

与治疗前比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁评分比较

随着治疗的进行,两组患者的汉密尔顿抑郁评分均显著降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),说明随着治疗周期的延长患者抑郁程度减轻。在治疗1、2个月这两个时间点上,试验组汉密尔顿抑郁评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of Hamilton depression degree between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
对照组	31	26.3±4.6	15.1±5.2*	11.3±4.6*
试验组	31	26.7±5.6	10.6±4.5**	6.3±3.5**

与治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: # $P<0.05$

2.3 不良反应发生情况

试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of occurrence of adverse drug reactions between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	恶心	血压升高	乳房胀痛	白带增多	水肿
对照组	31	8(25.8)	7(22.6)	9(29.0)	11(35.5)	6(19.3)
试验组	31	1(3.2)*	1(3.2)*	2(6.5)*	2(6.5)*	0(0)*

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

3 讨论

更年期综合征是多数女性患者在生理性改变时不得不面对的烦恼,患者由于卵巢功能减退,雌激素分泌水平降低,但垂体功能亢进,促性腺激素分泌过多引起植物神经功能紊乱,在此状态下患者会比较敏感,多喜怒无常,症状严重者会严重影响正常的生活及工作。由于该病与雌激素水平关系密切,临床多采用雌激素替代疗法,早期多以口服天然17 β 雌二醇(E₂)治疗,E₂作为雌激素类药物在体内的活性成分,分子量小,

可以自由出入细胞膜,与胞内核受体结合而改变信号传导通路的开关,调节基因选择性转录和蛋白质合成^[4]。E₂类药物经口服进入体内需经过胃肠和肝脏的代谢,大部分转化成雌酮,只有约30%转化为E₂发挥作用,首关效应明显,生物利用度欠佳。通过对新剂型的研究发现,苯甲酸雌二醇软膏通过皮肤渗透进入组织和血管内,无首关效应,生物利用度高,小剂量应用即可达到治疗浓度,提高了药物的利用效率。本研究中,治疗组E₂类药物1.35 mg/d即达到了口服给药20 mg/d的治疗效果,服药2个月后患者Kupperman 11项评分值均较治疗前显著下降,更年期主要症状得到较好地缓解,与口服雌激素比较差异无统计学意义,这与张晓艳^[5]的临床资料研究分析得出的结论一致。

苯甲酸雌二醇软膏的应用大大降低了雌激素的用量,在提高了药物临床疗效的同时还能降低因口服而产生的许多不良反应。由于口服雌激素类药物在肝脏内大部分被代谢成有害的雌酮,雌酮可以激活人体的肾素-血管紧张素(AT)-醛固酮系统(RAS系统),分泌增多的AT可以作用于广泛分布于人体血管的AT₁和AT₂受体^[6],使血管发生收缩,血压升高;醛固酮分泌增多,促进Na⁺和H₂O在体内滞留,组织间隙液量增加,造成机体水肿,同时机体循环血量增加,也可导致血压升高。雌酮激活RAS系统可使肾血管收缩,而雌激素一般需要长期使用,久而久之局部肾脏将长时间处于缺血状态导致肾实质和肾小管的坏死引起血尿^[6],因而服用雌激素患者需定期进行尿常规检查。而经皮途径给药,雌激素是通过渗透作用进入组织和血液,大大减少了口服给药时的肝脏代谢,降低了雌酮的产生,减少了对肾脏的破坏。同时本研究发现,对照组恶心发生率显著高于试验组,可能与雌酮刺激化学催吐感受器有关。乳房胀痛和白带增多这两个不良反应的发生机制尚不明,有待进一步的试验研究论证^[7]。本研究中,两组患者不良反应的发生率也证实了雌二醇经皮给药的安全性,Silverstein BG^[8]在1 342例女性更年期综合征药物治疗的大样本研究中也得到了相同的结论,与本研究结果相符。

抑郁是更年期综合征心理方面的典型症状,常规口服雌激素对于抑郁治疗效果不佳,如果忽视对其治疗,将会对女性患者的生活质量带来极大的影响,故考虑在雌激素治疗的同时加服抗抑郁药。盐酸氟西汀是5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,对神经元突触间隙5-HT的再摄取具有抑制作用,使间隙内5-HT浓度升高而产生抗抑郁作用。该药选择性极强,对M受体、B型γ氨基丁酸(GABAB)受体、组胺受体、肾上腺素受体亲和力差,故避免了M受体阻断症状、中枢抑制、α受体阻断症状以及过敏等不良反应的发生。口服吸收良好,血浆蛋白结合率高,代谢去甲氟西汀半衰期长,效果持久,对多种原因引起的抑郁效果明显,如精神分裂后抑郁、脑梗死后抑郁、老年痴呆致抑郁等,同时对更年期女性抑郁、焦虑症状可起到缓解作用^[9-13]。本试验组配伍使用盐酸氟西汀取得比较满意的效果,

联合治疗后患者汉密尔顿抑郁评分显著下降,且下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。目前,尚未见苯甲酸雌二醇与盐酸氟西汀联合使用导致严重不良反应的研究报道,本次研究中用药剂量小,两药联合应用亦未见严重不良反应发生。临床相关文献^[14]报道,盐酸氟西汀能够降低更年期抑郁症女性血压,改善患者血脂水平,由此可见小剂量盐酸氟西汀对于女性的更年期症状的确具有一定的治疗作用。

综上所述,苯甲酸雌二醇软膏与盐酸氟西汀联合治疗能够有效缓解女性更年期综合征的相关症状,抗抑郁效果明显,且不良反应发生率较低。

参考文献

- [1] 王小云,沈碧琼,张春玲.口服雌激素远后效应的循证医学研究[J].广州中医药大学学报,2011,18(8):125.
- [2] 王华莉,陈淑英,宋会娟.绝经期妇女抑郁症与卵巢雌激素分泌的关系[J].中国妇幼保健,2010,21(20):2 793.
- [3] 汤毓华.汉密尔顿抑郁量表[J].上海精神医学,1984,2(2):61.
- [4] 林守清,栾强,魏杨.苯甲酸雌二醇软膏治疗更年期综合征临床观察[J].首都医药,2011,13(5):28.
- [5] 张晓艳.更年期综合征的病因病机探析[J].长治医学院学报,2009,22(2):237.
- [6] 苏斌.苯甲酸雌二醇软膏治疗更年期综合征疗效观察[J].中国药学杂志,2010,14(1):134.
- [7] 王美莲,贺丹军,刘嘉茵.3种方案治疗绝经期抑郁症的疗效比较[J].实用妇产科杂志,2009,20(3):145.
- [8] Silverstein BG. Differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication[J]. *Am J Psychiatry*, 2009,159(6):1 051.
- [9] 刘学军,王超英.认知心理疗法合并氟西汀治疗精神分裂症后抑郁的疗效[J].中国行为医学科学,2007,16(7):610.
- [10] 陈娟,戴文鑫,林舟,等.盐酸氟西汀联合针刺治疗脑梗塞后重度抑郁症126例的临床观察[J].现代预防医学,2008,35(19):3 837.
- [11] 潘广伟,林强,黄瑞瑜,等.盐酸氟西汀对脑卒中后抑郁患者的临床疗效[J].广东医学,2010,31(11):1 476.
- [12] 刘辉,王京丽,张海林,等.盐酸氟西汀与西酞普兰治疗阿尔茨海默病所致抑郁症状随机对照研究[J].中国医药导报,2011,8(28):62.
- [13] 程湘,陈正琼,谢荣凯,等.盐酸氟西汀联合雌激素治疗绝经期抑郁症的临床观察[J].重庆医学,2005,34(5):721.
- [14] 陈爱春,顾宗欣.盐酸氟西汀对更年期抑郁症女性血压血脂的影响[J].数理医药学杂志,2012,25(1):72.

(收稿日期:2012-11-06 修回日期:2013-01-09)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅