

# 戊酸雌二醇片在妇产科的临床应用进展

李彦\*,赵纯全\*(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

中图分类号 R969;R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0933-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.25

**摘要** 目的:总结戊酸雌二醇片在妇产科的临床应用进展。方法:通过查阅相关文献资料,对戊酸雌二醇片治疗妇产科疾病的临床应用进展进行综述。结果与结论:戊酸雌二醇片是一种天然雌激素,进入人体后,立即变为人体雌二醇,然后按照人体雌二醇的典型途径进行代谢,因此非常安全。其在治疗功能失调性子宫出血、围绝经期妇女的激素替代治疗、宫腔粘连预防和治疗、稽留流产清宫术前准备、人流术后的子宫内膜生长、体外受精联合胚胎移植术(IVF)的内膜准备、产后回奶等领域有确切而安全的治疗作用,已经得到广泛的认可。

**关键词** 戊酸雌二醇片;雌激素;妇产科;临床应用

戊酸雌二醇片属于天然的雌激素制剂,每片中含有戊酸雌二醇1 mg。戊酸雌二醇主要成分是谷固醇和胆固醇,来源于大豆。口服戊酸雌二醇代谢生成天然雌激素-17- $\beta$ -雌二醇,即在雌二醇的17位加上了戊酸,同人体自身产生的雌激素结构基本相同,从而产生雌激素作用。通过独特的微粒化和酯化,使得戊酸雌二醇片溶解更为迅速,吸收更好,药物的代谢情况良好,不良反应相对较小,对肝脏的影响仅为乙炔雌酚(合成雌激素类)的1/4~1/8。因戊酸雌二醇片较其他雌激素制剂更安全、不良反应更小,故而广泛应用于临床。本文查阅相关文献,就戊酸雌二醇片在妇产科的临床应用进行综述。

## 1 青春期功能失调性子宫出血(简称“功血”)的治疗

青春期功血的主要治疗原则是止血、调整周期以及促排卵。大量雌激素可迅速促使子宫内膜生长,短期内修复创面而止血,适用于急性大量出血时。口服戊酸雌二醇片4~6 mg, q8h; 止血后每3 d减量1/3,直至维持戊酸雌二醇片1~2 mg/d,用药至止血后20 d;最后5 d加用安宫黄体酮片10 mg/d,停药后3~7 d月经来潮<sup>[1]</sup>。应用性激素止血后须调整月经周期。第2个月从月经来潮的第5天开始服用戊酸雌二醇片1~2 mg/d,连服21 d,最后5 d加用安宫黄体酮片10 mg/d。此方法可连用3个月,停药后观察,必要时可重复应用<sup>[1]</sup>。

## 2 激素替代治疗(HRT)

### 2.1 围绝经期妇女HRT

围绝经期妇女因雌激素水平低下出现一系列更年期症状,严重影响生活质量。由于雌激素低下所导致的变化大致如下:(1)最常见的神经系统症状:潮热、盗汗、情绪变化,记忆下降,失眠等。(2)靶器官的萎缩:外阴萎缩及营养不良,阴道萎缩,性生活困难及老年性阴道炎,泌尿系统的症状如尿频、尿急,张力性尿失禁,子宫盆底肌肉萎缩致子宫及阴道脱垂;皮肤松弛无弹性、干燥、易受损,口干,眼结膜干燥等。(3)心血管及骨骼系统:可出现动脉粥样硬化、心绞痛及冠心病等发病率上升,腰、背骨关节疼痛及骨质疏松,以及由此导致的骨折发生率增高。为改善上述症状,现多采用激素替代治疗。补充雌激素对治疗围绝经期心血管疾病、泌尿生殖系统症状以及抑郁症等均有显著效果<sup>[2-4]</sup>。HRT时建议采用天然的雌激素,并采用最低有效剂量。给予规律服用戊酸雌二醇片以替代缺失的雌激素后,绝经期的雌激素不足及其伴随症状很快消失,明显缓解了患者日常生活的不良影响。不同对象适用的HRT方案不同。对于有完整子宫的女性,HRT方案需要加用孕激素保护子宫内

膜:愿意来月经者,应用雌孕激素周期方案(戊酸雌二醇片1~2 mg/d,连续服用21 d,后10~14 d加用安宫黄体酮);不愿意者,应用雌孕激素连续联合方案(戊酸雌二醇片1~2 mg/d+安宫黄体酮不间断用药),这两者的健康效果没有差异。而子宫已切除者,单用雌激素即可,减少了HRT的不良反<sup>[5-6]</sup>。

### 2.2 子宫切除术后HRT

子宫切除术可破坏子宫、输卵管、卵巢之间血管网的完整性,可引起卵泡退化、激素减少或失调,导致卵巢功能不全,产生类似更年期综合征的症状。尽管子宫全切术后绝大多数患者有正常的卵巢功能,但术后卵巢功能早衰的临床症状也确实存在。戊酸雌二醇片用于子宫全切术后的替代治疗可有效缓解绝经相关近期症状,预防远期危害,预防骨质疏松和心血管疾病,提高生活质量,是子宫切除术后激素补充治疗的最佳选择。戊酸雌二醇片每次1~2 mg, qd, 治疗时间为3~6个月<sup>[7]</sup>。

### 3 宫腔粘连的治疗

宫腔粘连常见于多次人流术后,因多次刮宫将子宫内膜功能层破坏,形成宫腔粘连而致经量减少甚至闭经。随着宫腔镜技术的广泛应用,宫腔镜成为目前诊断和治疗宫腔粘连较理想的方法,术后放置宫内节育器,并口服雌激素。戊酸雌二醇片对内膜修复起着重要作用。在宫腔镜下分离粘连后,使用较大剂量雌激素治疗,目的是刺激残存的内膜并保留了对雌激素有反应的子宫内膜增殖,尽快修复创面,预防再粘连<sup>[8]</sup>。推荐剂量3 mg, tid, 连续使用3个月,后10 d加用黄体酮10 mg/d<sup>[8-10]</sup>。

### 4 稽留流产清宫前治疗

稽留流产是指胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出,明确诊断后需行刮宫术。稽留流产因胎盘组织机化,与子宫壁紧密粘连,致使刮宫困难。国外报道清宫不全发生率为2%~3%<sup>[11]</sup>,高于人流不全的发生率0.6%~1.01%<sup>[12]</sup>。由于蜕膜、绒毛发生变性而出血,激素水平会处在相对较低的水平,若适量补充雌激素能够使子宫对缩宫素以及前列腺素的敏感性增加,有利于蜕膜的剥脱及排出。并且,雌激素可使子宫内膜雌孕激素受体表达提高,从而促进子宫内膜的修复,并显著缩短出血时间<sup>[13]</sup>。文献报道戊酸雌二醇片联合米非司酮、米索前列醇用于稽留流产,完全流产率在90%以上<sup>[14-15]</sup>。临床常规口服米非司酮、米索前列醇治疗前开始口服戊酸雌二醇片5 mg, tid, 服用3 d<sup>[14]</sup>。

### 5 辅助生殖技术方面的应用

排卵障碍占女性不孕的15%~25%<sup>[16]</sup>。克罗米芬是目前治疗排卵障碍最常用的药物,促排卵率高达70%~80%,但仅30%~40%的患者妊娠,且流产率反而高达20%<sup>[17]</sup>。因其在促排卵的同时可作用于子宫内膜雌激素受体,导致子宫内膜发育延迟。雌激素可改善子宫内膜的容受性,从而提高妊娠率。大量文献报道戊酸雌二醇片配合克罗米芬治疗排卵功能障碍的

\* 硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:182386135@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士研究生导师。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-89011092。E-mail:zcq113@aliyun.com

患者在改善子宫内膜的效果要优于单用克罗米芬,这可能与戊酸雌二醇片是天然的雌激素,在减轻或消除克罗米芬的雌激素受体拮抗作用方面具有明显的优势有关<sup>[18-20]</sup>。高燕等<sup>[20]</sup>通过阴道超声评估克罗米芬加用戊酸雌二醇片对多囊卵巢综合征(PCOS)的治疗作用时发现,克罗米芬加戊酸雌二醇片组有排卵者较单用克罗米芬者子宫动脉血流流速明显增高,阻力明显降低,到黄体中期血流流速最高,阻力最低。说明克罗米芬加用戊酸雌二醇片时围排卵期和黄体中期子宫供血丰富,保证了子宫内膜的良好发育,能提供适宜的着床环境,提高妊娠率。月经第5天口服克罗米芬50 mg/d,共5 d,同时于月经第8天口服戊酸雌二醇片1~2 mg,直至阴道B超监测卵泡成熟排出<sup>[19]</sup>。

## 6 产后回奶

产后泌乳是生理现象。对于中晚期妊娠引产后不需要哺乳或产后因某种原因不能哺乳的患者可以使用戊酸雌二醇片回奶<sup>[21]</sup>。郑娇妮<sup>[22]</sup>针对戊酸雌二醇片同溴隐亭、苯甲酸雌二醇、金黄散之间对于回奶的疗效进行比较,认为戊酸雌二醇片在临床上的疗效甚佳,安全,属于首选药。陈志敏等<sup>[23]</sup>在研究戊酸雌二醇片在产后及中晚期妊娠引产后回奶的效果时将戊酸雌二醇片分为3个剂量组,分别为戊酸雌二醇片I组(口服戊酸雌二醇片每次3 mg, tid, 连服5 d)、戊酸雌二醇片II组(口服戊酸雌二醇片每次5 mg, tid, 连服5 d)、戊酸雌二醇片III组(口服戊酸雌二醇片每次7 mg, tid, 连服5 d)。结果发现,随着戊酸雌二醇片剂量的增加,回奶效果无明显提高,但不良反应明显增加。故临床上用戊酸雌二醇片回奶时,推荐使用中剂量,即口服戊酸雌二醇片5 mg, tid, 连服5 d。

## 7 子宫内膜异位症治疗时反添加疗法

子宫内膜异位症患者常使用促性腺激素释放激素(GnRH-a)治疗,可有效地缓解疼痛、防止复发<sup>[24]</sup>。但GnRH-a抑制下丘脑-垂体-性腺轴,导致雌激素水平低下,出现一系列绝经症状。补充小剂量雌激素可缓解GnRH-a治疗后引起的低雌激素性更年期症状,同时又不降低GnRH-a的治疗效果。当雌激素的补充达到体内30 pg/ml左右,则可以最大限度地抑制异位内膜的生长,又防止骨质脱去<sup>[25]</sup>。Zou SE等<sup>[26]</sup>认为,对于严重的子宫内膜异位症术后的患者治疗使用GnRH-a反添加疗法时,连续联合口服0.5 mg/d戊酸雌二醇片和地屈孕酮5 mg/d为宜。Morelli M等<sup>[27]</sup>还报道,对于子宫内膜异位症术后患者,戊酸雌二醇可减轻盆腔疼痛,并有效防止复发。

## 8 绝经后妇女取环

绝经后妇女子宫、宫颈萎缩,宫颈组织变脆变硬,甚至宫颈管粘连使取环变得困难;同时,子宫体变小、变硬使宫内节育器对子宫的损伤加速,节育器易嵌顿、变形,难以取出。术前口服戊酸雌二醇片和(或)阴道放置米索前列醇能有效减轻患者的痛苦,使手术较易进行。建议术前1周根据患者情况给予口服戊酸雌二醇片1~3 mg/d<sup>[28-29]</sup>。

## 9 其他

戊酸雌二醇片联合甲硝唑或乳酸菌阴道胶囊等治疗老年性阴道炎,取得较满意的疗效<sup>[30]</sup>。戊酸雌二醇片还应用于改善宫颈黏液从而提高受孕率、性幼稚、下丘脑-垂体-卵巢性闭经等。

## 10 结语

总之,戊酸雌二醇片相较于传统雌激素用药不良反应及毒副作用低,广泛用于妇产科临床工作中。短期内应用戊酸雌二醇片安全、有效,但长期使用雌激素会增加子宫内膜癌、乳腺癌的风险<sup>[31]</sup>。故临床上用药需严格掌握指征,根据情况调整个体所需的剂量。

## 参考文献

[1] 高彩梅.补佳乐配合安宫黄体酮治疗青春期功血30例临床报告[J].基层医学论坛,2012,16(8):1 010.

[2] Allen AJ, McCubbin JA, Loveless JP, et al. Effects of estrogen and opioid blockade on blood pressure reactivity to stress in postmenopausal women[J]. *J Behav Med*, 2014, 37(1):94.

[3] 冯瑶.围绝经期妇女泌尿生殖系统症状的激素替代治疗[J].中国妇幼保健,2011,26(34):5 378.

[4] Soares CN, Frey BN. Is there a role for estrogen in treating depression during menopause?[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2010, 35(6):6.

[5] 张雪梅,杨学.补佳乐替代治疗妇女绝经综合征90例临床观察[J].中国药物经济学,2013(3):94.

[6] Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH, et al. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy[J]. *Maturitas*, 2008, 61(3):227.

[7] 王泓霞,陶淑琼.补佳乐用于子宫全切术后的替代治疗[J].吉林医学,2011,32(24):5 027.

[8] 邱瑜,胡继芬.不同剂量补佳乐用于宫腔粘连分离后的效果观察[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(6):196.

[9] 袁涛,王清,祁丽亚.补佳乐配合安宫黄体酮治疗宫腔粘连30例临床分析[J].中国妇幼保健,2010,25(32):4 803.

[10] 程艳香,胡敏,李秉书,等.补佳乐的规范治疗模式对女性生殖健康的促进作用[J].中国优生与遗传杂志,2011,19(2):107.

[11] Graziosi GC, Mol BW, Reuwer PJ, et al. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(8):1 894.

[12] Hamoda H, Templeton A. Medical and surgical options for induced abortion in first trimester[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24(4):503.

[13] Zeqiri F, Paçarada M, Kongjeli N, et al. Missed abortion and application of misoprostol[J]. *Med Arh*, 2010, 64(3):151.

[14] 崔晓黎.补佳乐在稽留流产中的临床应用[J].河南外科学杂志,2012,18(5):99.

[15] 潘静,张清华.补佳乐配伍米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产150例分析[J].心理医生杂志,2012(12):20.

[16] O'Leafy S, Lloyd ML, Shellam GR, et al. Immunization with recombinant murine cytomegalovirus expressing murine zona pellucida 3 causes permanent infertility in BALB/c mice due to follicle depletion and ovulation failure[J]. *Biol Reprod*, 2008, 79(5):849.

[17] Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, et al. Comparison of treatment outcomes of infertile women by clomiphene citrate and letrozole with gonadotropins underwent intrauterine insemination[J]. *Acta Med Iran*, 2012, 50(1):18.

[18] Chonthicha, Siripen W, Rattiya J, et al. Effect of estradiol valerate on endometrium thickness during clomiphene citrate-stimulated ovulation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(1):96.

[19] 李凤娥.克罗米芬联合补佳乐治疗女性不孕症的疗效研究[J].吉林医学,2010,31(18):2 776.

[20] 高燕,陆琳.经阴道超声评估克罗米芬和克罗米芬加补佳乐对多囊卵巢综合征的治疗作用[J].吉林医学,2010,31(25):4 266.

[21] Oladapo OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 21(1):CD005937.

# 女性更年期患者的用药特征与药学管理

路敏<sup>1\*</sup>,周颖<sup>1</sup>,程小侠<sup>2,3</sup>,胡哲文<sup>4</sup>,王宝京<sup>2</sup>,苏世萍<sup>2</sup>,崔一民<sup>1#</sup>,白文佩<sup>2#</sup>(1.北京大学第一医院药剂科,北京 100034;2.北京大学第一医院妇产科,北京 100034;3.北京通州区中西医结合医院妇产科,北京 101100;4.北京大学第一医院营养科,北京 100034)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0935-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.26

**摘要** 目的:介绍我院更年期综合门诊患者用药情况以及临床药师参与的用药管理模式。方法:分析就诊的255例患者疾病及用药情况,药师提供咨询、指导教育及档案建立等系统的用药管理服务。结果:患者为年龄(50.3±6.9)岁的更年期女性,药物治疗主要涵盖降糖药(6.8%)、性激素(10.1%)、调脂药(11.8%)、骨质疏松治疗药物(12.3%)、精神障碍治疗药物(14.7%)、降压药(20.3%)和植物药(26.1%)等。药师对255例患者进行用药管理,协助处置药品不良反应15例,对随访的38例重点患者进行全程监护和评估。结论:更年期患者用药复杂;临床药师参与用药管理提高了药物治疗的正确率、依从性,优化了临床获益。

**关键词** 更年期;临床药师;用药特征;用药管理

## Medication Characteristics and Pharmaceutical Management of Menopausal Female Patients

LU Min<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1</sup>, CHENG Xiao-xia<sup>2,3</sup>, HU Zhe-wen<sup>4</sup>, WANG Bao-jing<sup>2</sup>, SU Shi-ping<sup>2</sup>, CUI Yi-min<sup>1</sup>, BAI Wen-pe<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tongzhou District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 101100, China; 4. Dept. of Nutrition, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To introduce the medication of menopausal patient and the medication management model in which clinical pharmacists involved in our hospital. METHODS: The diseases and medications of 255 patients were analyzed, and pharmacists provide systemic management as consultation, guidance education and file establishment. RESULTS: Patients were menopausal female aged (50.3±6.9) years. Drugs mainly covered hypoglycemic agents (6.8%), sex hormone (10.1%), lipid-lowering drugs (11.8%), drugs for osteoporosis (12.3%), drugs for mental disorders (14.7%), antihypertensive drugs (20.3%), botanicals (26.1%) and so on. Pharmacist provided medication management for 255 patients, disposed 15 cases of adverse drug reactions, and followed up 38 cases for care and evaluation. CONCLUSIONS: Menopausal patients have been given complex medication; pharmacist can improve the accuracy and compliance of drug therapy, and finally optimize clinical outcomes.

**KEYWORDS** Menopause; Clinical pharmacist; Medication characteristics; Medication management

[22] 郑娇妮.浅析回奶治疗的临床分析[J].中医临床研究, 2010,21(8):108.

[23] 陈志敏,史惠蓉,任芳.补佳乐在产后及中晚期妊娠引产后回奶的效果[J].中国实用医刊,2010,37(18):41.

[24] Kim NY, Ryoo U, Lee DY, et al. The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 154(1): 85.

[25] Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain [J]. *Fertil Steril*, 1995, 63(5): 955.

[26] Zou SE, Long QQ, Zhang SF, et al. Oral continuous combined 0.5 mg estradiol valerate and 5 mg dydrogesterone as daily add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis in Chinese women[J]. *Clin Exp Med*, 2013, 6(1):67.

[27] Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, et al. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(5):985.

[28] 卢蓉.绝经后取宫内节育器的临床观察[J].中国妇幼保健,2010,25(9):1 255.

[29] 徐彩凤,施淑歆,黄迎春,等.补佳乐配伍米索前列醇用于绝经期妇女取环的疗效观察[J].海南医学,2012,23(22):82.

[30] 张振芹.乳酸菌阴道胶囊配伍补佳乐治疗老年性阴道炎240例疗效分析[J].中国实用医药,2012,07(9):147.

[31] Terry MB, Tehranifar P. Hormone replacement therapy and breast cancer risk: more evidence for risk stratification? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(18): 1 342.

(收稿日期:2013-12-06 修回日期:2014-01-09)