

妇产科医生对复方短效口服避孕药的雌激素剂量和服药方案的认知调查研究

武冰雪^{1,2}, 张妍¹, 丁璟¹, 车焱¹

(1.国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室/上海生殖健康药具工程技术研究中心/
上海市生物医药技术研究院,上海 200237;2.国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室/
上海生殖健康药具工程技术研究中心/上海市生物医药技术研究院/复旦大学公共卫生学院,上海 200237)

[摘要]目的 了解当前我国妇产科医生对不同种类复方短效口服避孕药(COC)服药方案及其雌激素剂量的认识和适应症应用情况,以期为临床个体化用药决策提供参考。方法 2022年8月至12月在全国20个省、自治区、直辖市的155家医院邀请妇产科医生进行问卷调查,了解其对国内目前五种常用COC的雌激素剂量和服药方案的认知及适应症应用情况。采用卡方检验、Bonferroni法、Cramer's V系数、雷达图等方法对数据进行统计分析并归纳总结。结果 向653名妇产科医生发放调查问卷,回收有效问卷650份,回收率99.54%。妇产科医生对国内目前五种常用COC的知晓率差别较大,其中以屈螺酮炔雌醇片(II)(20 μ g/片,87.69%;24/4方案,84.77%)知晓率最高,去氧孕烯炔雌醇片(20 μ g/片,45.69%;21/7方案,83.54%)最低。对于治疗痤疮、经前焦虑障碍、易怒、抑郁、经前综合征、多毛症和多囊卵巢综合征,28.77%~31.69%的妇产科医生选择24/4方案,37.54%~47.85%的妇产科医生选择雌激素剂量20 μ g/片的COC;其中对改善易怒症状($\chi^2=9.403, P=0.009$)方面,硕士及以上妇产科医生选择24/4方案的比例高于本科及以下学历者,差异有统计学意义。在改善月经周期规律性、治疗月经过多、经期周期控制效果方面,49.38%~50.00%的妇产科医生选择两方案效果相似,44.46%~56.31%的妇产科医生选择两剂量效果相似;其中在改善月经周期规律性($\chi^2=8.402, P=0.015$)和治疗月经过多($\chi^2=6.451, P=0.040$)方面,选择两剂量相似的副主任医师及以上的比例高于主治医师及以下者,差异均有统计学意义。妇产科医生对不同雌激素剂量和服药方案的选择呈弱相关($0.2 < \text{Cramer's } V < 0.3, P < 0.05$)。结论 国内妇产科医生对不同COC的知晓率参差不齐,普遍存在对COC的作用机制认知不足。鉴于COC应用的广泛性,建议对妇产科医生加强COC药物作用机制的相关培训,了解雌激素剂量、种类与服药方案的关系,准确掌握适应症,以期更好地提供个体化推荐用药。

[关键词]复方短效口服避孕药;雌激素;孕激素;服药方案;妇产科医生

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.003

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)08-0014-10

A survey study on obstetricians and gynecologists' awareness of estrogen dosage and medication regimen in combined short-acting oral contraceptives

WU Bingxue^{1,2}, ZHANG Yan¹, DING Jing¹, CHE Yan¹

(1.National Health Commission Key Laboratory of Family Planning Devices/Shanghai Engineering Research Center of Reproductive Health Devices/Shanghai Institute of Biomedical Technology, Shanghai 200237, China; 2.National Health Commission Key Laboratory of Family Planning Devices/Shanghai Engineering Research Center of Reproductive Health Devices/Shanghai Institute of Biomedical Technology/School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200237, China)

[Abstract] **Objective** To understand the current awareness and application of different types of combined short-acting oral contraceptive (COC) regimens and their estrogen dosages among obstetricians and gynecologists in China, and to provide a reference for clinical individualized medication decisions. **Methods** From August to December 2022, obstetricians and gynecologists from 155 hospitals in 20 provinces, autonomous regions, and municipalities were invited to participate in a questionnaire survey. The survey aimed to assess their understanding of the estrogen dosages, medication regimens, and indications of the five most commonly used COC in China. Statistical analysis and summarization were conducted using methods including chi-square test, the Bonferroni method, Cramer's V coefficient, radar chart, etc. **Results** Survey questionnaires were distributed to 653 obstetricians and

[收稿日期]2023-06-25

[基金项目]上海市科学技术委员会2021年度“科技创新行动计划”科普专项面上项目:科学避孕、远离人流——产后/流产后女性生殖健康系列科普教育课程和课件开发(21D2305800)

[作者简介]武冰雪(1999—),女,在读博士研究生,主要从事生殖流行病学的研究。

[通讯作者]车焱,研究员。

gynecologists, and 650 valid responses were collected, resulting in a recovery rate of 99.54%. There was significant variation in awareness among obstetricians and gynecologists regarding the five most commonly used COC in China. Drospirenone and ethinyl estradiol tablets (II) (20 μg /tablet, 87.69%; 24/4 regimen, 84.77%) had the highest awareness, while desogestrel and ethinyl estradiol tablets (20 μg /tablet, 45.69%; 21/7 regimen, 83.54%) had the lowest awareness. For the treatment of acne, premenstrual dysphoric disorder, irritability, depression, premenstrual syndromes, hirsutism and polycystic ovary syndrome, 28.77% to 31.69% of obstetricians and gynecologists preferred the 24/4 regimen, while 37.54% to 47.85% selected COC with an estrogen dose of 20 μg /tablet. Notably, for improving irritability symptoms ($\chi^2=9.403, P=0.009$), the proportion of obstetricians and gynecologists with a master's degree or higher who selected the 24/4 regimen was significantly higher than those with a bachelor's degree or lower, showing a statistically significant difference. Regarding the improvement of menstrual cycle regularity, treatment of menorrhagia and the effectiveness of cycle control, 49.38% to 50.00% of obstetricians and gynecologists considered the effectiveness of the two regimens to be similar, and 44.46% to 56.31% considered the effectiveness of the two dosages to be similar. Notably, for improving menstrual cycle regularity ($\chi^2=8.402, P=0.015$) and treating menorrhagia ($\chi^2=6.451, P=0.040$), the proportion of associate chief physicians and above who selected the two doses as similar was significantly higher than that of attending physicians and below, with statistically significant differences. There was a weak correlation between obstetricians and gynecologists' choices of different estrogen doses and medication regimens ($0.2 < \text{Cramer's } V < 0.3, P < 0.05$). **Conclusion** The awareness of different COC among obstetricians and gynecologists in China is uneven, with a generally insufficient understanding of the mechanisms of action of COC. Given the widespread use of COC, it is recommended to enhance training for obstetricians and gynecologists on the mechanisms of action of COC drugs. This includes understanding the relationship between estrogen-progestin dosages, types, and medication regimens, and accurately mastering the indications. This will better enable them to provide individualized medication recommendations.

[Key words] combined short-acting oral contraceptive; estrogen; progestin; regimen; obstetrician and gynecologist

复方短效口服避孕药(combined oral contraceptive, COC)是一种含低剂量雌激素和孕激素的复方避孕制剂;其中雌激素主要作用是减少不规则出血,并建立稳定、规律的月经出血模式,但也增加了血栓形成的风险^[1-2]。目前国内 COC 最常用的雌激素为炔雌醇(ethinylestradiol, EE),每片 20~35 μg ;不同 COC 的孕激素差别较大,常见的有左炔诺孕酮(levonorgestrel, LNG)、去氧孕烯(desogestrel, DSG)、屈螺酮(drospirnone, DRSP)等;其中, LNG 和 DSG 具有弱雄激素活性, DRSP 具有抗雄激素和抗盐皮质激素作用^[3]。既往对 COC 的研发重点是对孕激素的更新迭代,以减少 COC 中孕激素所带来的不良反应,如减轻痤疮和多毛、改善经前情绪障碍^[3-5]。但近年来, COC 给药方案和 EE 的剂量也在不断改进,如从 21/7 方案(连服 21 天活性药片,随后停药 7 天或连服 7 天安慰剂),改进为 24/4 方案(连服 24 天活性药片,随后连服 4 天安慰剂)^[1,6-7]; EE 剂量从每片 30 μg 减少至每片 20 μg 。

除避孕有效性之外,部分使用者可能更看重避孕方法对身体的其他影响,如给药的方式、对月经出血模式的影响等^[2]。使用者愿意承担一定非意愿妊

娠的风险,而选择对身体健康影响更小的避孕方法^[2]。但是对于不同 COC 的选择常取决于医生的建议和使用者的自身经验,使用者的特征(健康状况、服药偏好、性生活频率等)和经历也会影响临床医生对药物的推荐。目前国内关于 COC 临床应用的专家共识重点关注孕激素成分对健康的影响,较少涉及雌激素剂量和服药方案的选择及建议^[3,8]。本研究在全国 20 个省、自治区、直辖市对 155 家医院的妇产科医生进行了调查,了解其对不同 COC 服药方案和雌激素剂量的临床应用认知及选择倾向,以期妇产科医生更好地根据妇女的具体情况给予个体化推荐和用药提供数据支撑。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用便利抽样的方法,于 2022 年 8 月至 12 月,在全国 20 个省、自治区、直辖市(东部地区占 43.0%,西部地区和中部地区各占 28.5%),邀请了 155 家医院妇产科(包括计划生育科、妇科内分泌等专业)的临床医师参加了问卷调查。

本次调查通过计划生育协作网络抽取所调查的

医院,对抽中医院的妇产科医生采取自愿的原则进行调查。本次调查涉及不同等级的医院,临床医师在各个职称分布均衡,调查范围覆盖较为全面,其样本代表性优于单中心或局部地区开展的研究,能在较大程度上代表国内妇产科医生对 COC 的认知。

本调查获得了上海市生物医药技术研究院医学伦理委员会的批准(编号:PJ2022-27)。

1.2 调查方法

在前期对国内部分妇产科临床医师的线下访谈基础上,结合既往文献^[9-10]和国内妇产科医生专家意

见设计调查问卷,主要包括:①调查对象基本特征,包括学历、职称;②调查对象对不同 COC 的认知情况,包括对国内五种常见 COC 的雌激素剂量(20 μ g/片或 30 μ g/片)、服药方案(24/4 方案或 21/7 方案)的认知情况,见表 1;③调查对象对 COC 不同雌激素剂量和服药方案的临床应用看法,包括对避孕适应症和非避孕适应症的使用倾向。本次调查采用了线上问答形式,共发出 653 份电子问卷,回收有效问卷 650 份,回收率 99.54%。

表 1 国内常见 COC 的成分信息和服药方案

Table 1 Composition and regimen information of commonly used combined oral contraceptives in China

COC 名称	雌激素	孕激素	服药方案*
复方左炔诺孕酮片(国药准字 H19983159)	炔雌醇(30 μ g/片)	左炔诺孕酮(0.15mg/片)	22/7 方案
去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20171176)	炔雌醇(30 μ g/片)	去氧孕烯(0.15mg/片)	21/7 方案
去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258)	炔雌醇(20 μ g/片)	去氧孕烯(0.15mg/片)	21/7 方案
屈螺酮炔雌醇片(国药准字 HJ20170316)	炔雌醇(30 μ g/片)	屈螺酮(3mg/片)	21/7 方案
屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)	炔雌醇(20 μ g/片)	屈螺酮(3mg/片)	24/4 方案

注:* 连服活性药片天数/随后停药天数或连服安慰剂天数。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据,计数资料以频数(n)和百分率(%)进行描述,采用 χ^2 检验比较不同职称和学历的妇产科医生对 COC 雌激素剂量和服药方案的认知和临床应用看法的差异;采用 Bonferroni 法进行多组别两两比较;以 Cramer's V 系数评估妇产科医生选择不同 COC 雌激素剂量和服药方案之间的关联程度,当 Cramer's V 系数 <0.3 为弱相关,0.3~0.6 为中相关, ≥ 0.6 为强相关;采用 Excel 2019 绘制雷达图。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象的基本特征

在纳入的 650 名调查对象中,学历为本科及以下 238 人(36.62%)、硕士 282 人(43.38%)、博士 130 人(20.00%);职称为主治医师及以下 256 人(39.38%)、副主任医师 254 人(39.08%)、主任医师 140 人(21.54%);来自三级医院 509 人(78.31%)、

二级医院 141 人(21.69%)。

2.2 妇产科医生对不同 COC 雌激素剂量及服药方案的认知情况

妇产科医生对不同 COC 的知晓率差别较大。在雌激素剂量方面,对复方左炔诺孕酮片(国药准字 H19983159)(68.77%,447/650)和去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258,EE 为 20 μ g/片)(45.69%,297/650)的知晓率均较低,而对屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)的知晓率较高(87.69%,570/650);在服药方案方面,对五种 COC 的知晓率均超过 80%,其中对去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20171176,EE 为 30 μ g/片)的知晓率最高(90.77%,590/650),对屈螺酮炔雌醇片(国药准字 HJ20170316)(82.62%,537/650)和去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258,EE 为 20 μ g/片)(83.54%,543/650)的知晓率均较低,见表 2。不同职称和学历的妇产科医生对五种 COC 雌激素剂量及其服药方案的知晓率比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.014\sim 3.030$, $P=0.082\sim 0.906$)。

表 2 妇产科医生对 COC 剂量和服药方案知晓率情况 [n(%)]

Table 2 Awareness of COC dosages and regimens among obstetricians and gynecologists [n(%)]

COC 名称	知晓雌激素剂量(n=650)	知晓服药方案(n=650)
复方左炔诺孕酮片(国药准字 H19983159)	447(68.77)	561(86.31)
去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20171176)	506(77.85)	590(90.77)
去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258)	297(45.69)	543(83.54)
屈螺酮炔雌醇片(国药准字 HJ20170316)	465(71.54)	537(82.62)
屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)	570(87.69)	551(84.77)

2.3 妇产科医生对不同 COC 雌激素剂量及服药方案的临床应用情况

2.3.1 COC 服药方案的选择

对于治疗痤疮效果、治疗经前焦虑障碍、改善易怒症状、改善抑郁风险、治疗经前综合征、治疗多毛症和多囊卵巢综合征,28.77%(187/650)~31.69%(206/650)的妇产科医生选择 24/4 方案;在改善月经周期规律性、治疗月经过多方面,49.38%(321/650)~50.00%(325/650)的妇产科医生选择两方案

效果相似。在缓解痛经效果和治子宫内异位症方面,49.85%(324/650)~57.23%(372/650)的妇产科医生认为 21/7 方案和 24/4 方案的效果相似;而对降低乳房胀痛风险和体重控制效果方面,其认为 24/4 方案更好和两方案相似的比例相近[41.85%(272/650)~45.23%(294/650)];对改善点滴出血方面,其认为 24/4 方案、21/7 方案和两方案相似的比例分别为 31.85%(207/650)、35.38%(230/650)、32.77%(213/650)。具体情况见图 1。

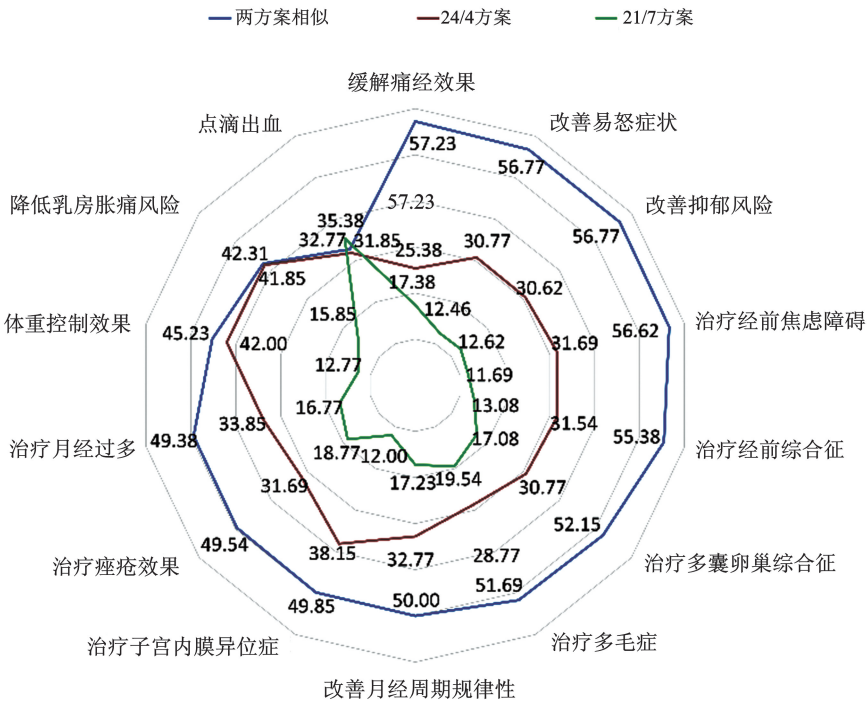


图 1 妇产科医生在非避孕应用和不良反应方面对不同 COC 服药方案效果的选择比例(%)

Fig.1 Proportion of obstetricians and gynecologists' choices regarding the effectiveness of different COC regimens in non-contraceptive applications and adverse effects(%)

不同职称的妇产科医生对各种 COC 服药方案的非避孕应用选择比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。进一步分析发现,对改善易怒

症状($\chi^2=9.403, P=0.009$)、体重控制效果($\chi^2=6.607, P=0.048$)方面,硕士及以上妇产科医生选择 24/4 方案的比例高于本科及以下学历者;对治疗多

囊卵巢综合征($\chi^2=12.376, P=0.002$)方面,硕士及以上妇产科医生选择两方案相似的比例高于本科及以下学历者,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。关于其他非避孕作用和不良反应,不同学历的妇产科医生选择的比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.3.2 COC 雌激素剂量选择

有66.31%(431/650)的妇产科医生认为雌激素剂量20 μ g/片和30 μ g/片的避孕效果相似。对于治疗痤疮效果、治疗经前焦虑障碍、治疗经前综合征、治疗多毛症和多囊卵巢综合征,37.54%(244/650)~47.85%(311/650)的妇产科医生选择雌激素剂量

20 μ g/片的COC;在改善月经周期规律性、治疗月经过多、经期控制效果方面,44.46%(289/650)~56.31%(366/650)的妇产科医生选择两剂量效果相似。对有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、人工流产后等特征的患者,有41.38%(269/650)~64.77%(421/650)的妇产科医生倾向于选择雌激素20 μ g/片的COC;而对缓解痛经效果,选择20 μ g/片和两剂量效果相似的妇产科医生在40.92%(266/650)~42.77%(278/650)之间,比例大致接近。对于点滴出血,有50.62%(329/650)的妇产科医生倾向于选择雌激素剂量30 μ g/片的COC。具体情况见图2。

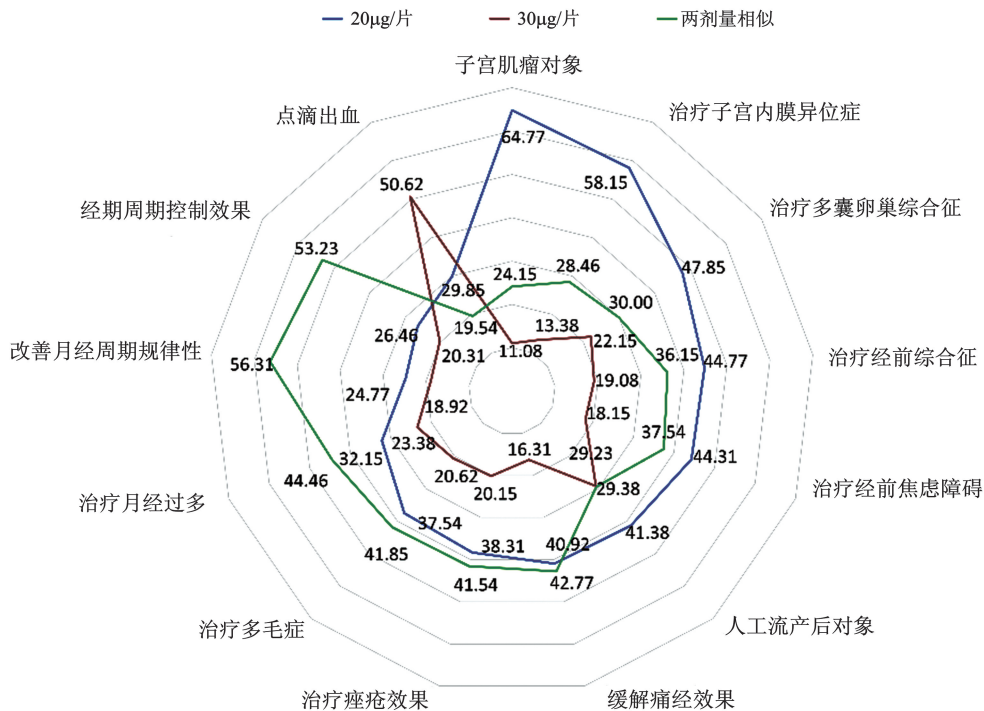


图2 妇产科医生在非避孕应用和不良反应方面对不同COC雌激素剂量的选择比例(%)

Fig.2 Proportion of obstetricians and gynecologists' choices regarding the effectiveness of different COC estrogen dosages in non-contraceptive applications and adverse effects (%)

在经前焦虑障碍($\chi^2=8.659, P=0.013$)和经前综合征($\chi^2=12.113, P=0.002$)两方面,选择20 μ g/片COC的副主任医师及以上的比例更高,差异均有统计学意义($P<0.05$);在改善月经周期规律性方面,选择两剂量相似的硕士及以上($\chi^2=7.345, P=0.025$)、副主任医师及以上($\chi^2=8.402, P=0.015$)的比例均高于本科及以下、主治医师及以下者,差异

均有统计学意义($P<0.05$);在治疗月经过多方面,选择两剂量相似的副主任医师及以上的比例高于主治医师及以下者,差异有统计学意义($\chi^2=6.451, P=0.040$);关于其他非避孕作用和不良反应,不同学历、不同职称的妇产科医生选择的比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3和表4。

表 3 不同职称的妇产科医生在非避孕应用和不良反应方面对各种 COC 的
服药方案及雌激素剂量选择比例的比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of the proportion of obstetricians and gynecologists of different professional titles in the selection of
estrogen dosages and regimens of various COC for non-contraceptive applications and adverse effects [n(%)]

类别		例数 (n)	服药方案的选择			χ^2	P	雌激素剂量的选择			χ^2	P
			21/7 方案	24/4 方案	两方案相似			20 μ g/片	30 μ g/片	两剂量相似		
缓解痛经效果	主治医师及以下	256	55(21.48)	60(23.44)	141(55.08)	5.056	0.080	93(36.33)	44(17.19)	119(46.48)	3.742	0.154
	副主任医师及以上	394	58(14.72)	105(26.65)	231(58.63)			173(43.91)	62(15.74)	159(40.36)		
改善易怒症状	主治医师及以下	256	28(10.94)	80(31.25)	148(57.81)	0.900	0.638	—	—	—	—	—
	副主任医师及以上	394	53(13.45)	120(30.46)	221(56.09)			—	—	—		
改善抑郁风险	主治医师及以下	256	31(12.11)	78(30.47)	147(57.42)	0.120	0.942	—	—	—	—	—
	副主任医师及以上	394	51(12.94)	121(30.71)	222(56.35)			—	—	—		
治疗经前焦虑障碍	主治医师及以下	256	30(11.72)	84(32.81)	142(55.47)	0.266	0.876	99(38.67)	59(23.05)	98(38.28)	8.659	0.013
	副主任医师及以上	394	46(11.68)	122(30.96)	226(57.36)			189(47.97)	59(14.97)	146(37.06)		
治疗经前综合征	主治医师及以下	256	33(12.89)	83(32.42)	140(54.69)	0.153	0.926	96(37.50)	63(24.61)	97(37.89)	12.113	0.002
	副主任医师及以上	394	52(13.20)	122(30.96)	220(55.84)			195(49.49)	61(15.48)	138(35.03)		
治疗多囊卵巢综合征	主治医师及以下	256	44(17.19)	78(30.47)	134(52.34)	0.018	0.991	119(46.48)	59(23.05)	78(30.47)	0.347	0.841
	副主任医师及以上	394	67(17.01)	122(30.96)	205(52.03)			192(48.73)	85(21.57)	117(29.70)		
治疗多毛症	主治医师及以下	256	51(19.92)	77(30.08)	128(50.00)	0.517	0.772	90(35.16)	56(21.88)	110(42.97)	1.091	0.580
	副主任医师及以上	394	76(19.29)	110(27.92)	208(52.79)			154(39.09)	78(19.80)	162(41.12)		
改善月经周期规律性	主治医师及以下	256	46(17.97)	84(32.81)	126(49.22)	0.185	0.912	55(21.48)	62(24.22)	139(54.30)	8.402	0.015
	副主任医师及以上	394	66(16.75)	129(32.74)	199(50.51)			106(26.90)	61(15.48)	227(57.61)		
治疗子宫内膜异位症	主治医师及以下	256	30(11.72)	98(38.28)	128(50.00)	0.032	0.984	137(53.52)	37(14.45)	82(32.03)	3.813	0.149
	副主任医师及以上	394	48(12.18)	150(38.07)	196(49.75)			241(61.17)	50(12.69)	103(26.14)		
治疗痤疮效果	主治医师及以下	256	46(17.97)	87(33.98)	123(48.05)	1.304	0.596	88(34.38)	56(21.88)	112(43.75)	2.823	0.244
	副主任医师及以上	394	76(19.29)	119(30.20)	199(50.51)			161(40.86)	75(19.04)	158(40.10)		
治疗月经过多	主治医师及以下	256	43(16.80)	93(36.33)	120(46.88)	1.307	0.520	83(32.42)	72(28.13)	101(39.45)	6.451	0.040
	副主任医师及以上	394	66(16.75)	127(32.23)	201(51.02)			126(31.98)	80(20.30)	188(47.72)		
体重控制效果	主治医师及以下	256	35(13.67)	101(39.45)	120(46.88)	1.174	0.556	—	—	—	—	—
	副主任医师及以上	394	48(12.18)	172(43.65)	174(44.16)			—	—	—		
降低乳房胀痛风险	主治医师及以下	256	39(15.23)	102(39.84)	115(44.92)	1.187	0.552	—	—	—	—	—
	副主任医师及以上	394	64(16.24)	170(43.15)	160(40.61)			—	—	—		
点滴出血	主治医师及以下	256	80(31.25)	92(35.94)	84(32.81)	4.261	0.119	79(30.86)	121(47.27)	56(21.88)	2.262	0.323
	副主任医师及以上	394	150(38.07)	115(29.19)	129(32.74)			115(29.19)	208(52.79)	71(18.02)		
子宫肌瘤对象	主治医师及以下	256	—	—	—	—	—	159(62.11)	33(12.89)	64(25.00)	7.841	0.398
	副主任医师及以上	394	—	—	—			262(66.50)	39(9.90)	93(23.60)		
人工流产后对象	主治医师及以下	256	—	—	—	—	—	106(41.41)	75(29.30)	75(29.30)	0.002	0.999
	副主任医师及以上	394	—	—	—			163(41.37)	115(29.19)	116(29.44)		
经期周期控制效果	主治医师及以下	256	—	—	—	—	—	63(24.61)	52(20.31)	141(55.08)	0.818	0.664
	副主任医师及以上	394	—	—	—			109(27.66)	80(20.30)	205(52.03)		

注：—表示该类别未设计服药方案选择或雌激素剂量选择的对应问题。

表 4 不同学历的妇产科医生在非避孕应用和不良反应方面对各 COC 的
服药方案及雌激素剂量选择比例的比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the proportion of obstetricians and gynecologists with different educational backgrounds in the selection of
estrogen dosages and regimens of various COC for non-contraceptive applications and adverse effects [n(%)]

类别		例数 (n)	服药方案的选择			χ^2	P	雌激素剂量的选择			χ^2	P
			21/7 方案	24/4 方案	两方案相似			20 μ g/片	30 μ g/片	两剂量相似		
缓解痛经效果	硕士及以上	412	67(16.26)	105(25.49)	240(58.25)	1.025	0.599	167(40.53)	65(15.78)	180(43.69)	0.459	0.795
	本科及以下	238	46(19.33)	60(25.21)	132(55.46)			99(41.60)	41(17.23)	98(41.18)		
改善易怒症状	硕士及以上	412	39(9.47)	129(31.31)	244(59.22)	9.403	0.009	—	—	—	—	—
	本科及以下	238	42(17.65)	71(29.83)	125(52.52)			—	—	—		
改善抑郁风险	硕士及以上	412	47(11.41)	128(31.07)	237(57.52)	1.489	0.475	—	—	—	—	—
	本科及以下	238	35(14.71)	71(29.83)	132(55.46)			—	—	—		
治疗经前焦虑障碍	硕士及以上	412	47(11.41)	131(31.80)	234(56.80)	0.088	0.957	180(43.69)	71(17.23)	161(39.08)	1.333	0.514
	本科及以下	238	29(12.18)	75(31.51)	134(56.30)			108(45.38)	47(19.75)	83(34.87)		
治疗经前综合征	硕士及以上	412	49(11.89)	129(31.31)	234(56.80)	1.629	0.443	181(43.93)	79(19.17)	152(36.89)	0.352	0.839
	本科及以下	238	36(15.13)	76(31.93)	126(52.94)			110(46.22)	45(18.91)	83(34.87)		
治疗多囊卵巢综合征	硕士及以上	412	58(14.08)	119(28.88)	235(57.04)	12.376	0.002	191(46.36)	91(22.09)	130(31.55)	1.427	0.490
	本科及以下	238	53(22.27)	81(34.03)	104(43.70)			120(50.42)	53(22.27)	65(27.31)		
治疗多毛症	硕士及以上	412	74(17.96)	116(28.16)	222(53.88)	2.625	0.269	151(36.65)	85(20.63)	176(42.72)	0.441	0.802
	本科及以下	238	53(22.27)	71(29.83)	114(47.90)			93(39.08)	49(20.59)	96(40.34)		
改善月经周期规律性	硕士及以上	412	69(16.75)	126(30.58)	217(52.67)	3.399	0.183	89(21.60)	76(18.45)	247(59.95)	7.345	0.025
	本科及以下	238	43(18.07)	87(36.55)	108(45.38)			72(30.25)	47(19.75)	119(50.00)		
治疗子宫内膜异位症	硕士及以上	412	42(10.19)	154(37.38)	216(52.43)	4.739	0.094	240(58.25)	51(12.38)	121(29.37)	1.178	0.555
	本科及以下	238	36(15.13)	94(39.50)	108(45.38)			138(57.98)	36(15.13)	64(26.89)		
治疗痤疮效果	硕士及以上	412	70(16.99)	124(30.10)	218(52.91)	5.387	0.068	156(37.86)	80(19.42)	176(42.72)	0.738	0.692
	本科及以下	238	52(21.85)	82(34.45)	104(43.70)			93(39.08)	51(21.43)	94(39.50)		
治疗月经过多	硕士及以上	412	69(16.75)	134(32.52)	209(50.73)	0.993	0.609	125(30.34)	96(23.30)	191(46.36)	2.066	0.356
	本科及以下	238	40(16.81)	86(36.13)	112(47.06)			84(35.29)	56(23.53)	98(41.18)		
体重控制效果	硕士及以上	412	43(10.44)	182(44.17)	187(45.39)	6.607	0.048	—	—	—	—	—
	本科及以下	238	40(16.81)	91(38.24)	107(44.96)			—	—	—		
降低乳房胀痛风险	硕士及以上	412	58(14.08)	168(40.78)	186(45.15)	4.670	0.097	—	—	—	—	—
	本科及以下	238	45(18.91)	104(43.70)	89(37.39)			—	—	—		
点滴出血	硕士及以上	412	144(34.95)	130(31.55)	138(33.50)	0.271	0.873	117(28.40)	214(51.94)	81(19.66)	1.190	0.552
	本科及以下	238	86(36.13)	77(32.35)	75(31.51)			77(32.35)	115(48.32)	46(19.33)		
子宫肌瘤对象	硕士及以上	412	—	—	—	—	—	266(64.56)	40(9.71)	106(25.73)	3.064	0.216
	本科及以下	238	—	—	—			155(65.13)	32(13.45)	51(21.43)		
人工流产后对象	硕士及以上	412	—	—	—	—	—	168(40.78)	119(28.88)	125(30.34)	0.496	0.780
	本科及以下	238	—	—	—			101(42.44)	71(29.83)	66(27.73)		
经期周期控制效果	硕士及以上	412	—	—	—	—	—	99(24.03)	80(19.42)	233(56.55)	5.289	0.071
	本科及以下	238	—	—	—			73(30.67)	52(21.85)	113(47.48)		

注：—表示该类别未设计服药方案选择或雌激素剂量选择的对应问题。

2.4 妇产科医生对不同 COC 服药方案和雌激素剂量认知的相关性分析

经 Cramer's V 系数分析结果显示,在治疗痤疮效果、多毛症、经前综合征、经前焦虑障碍、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、月经过多和缓解痛经效果、改善月经周期规律性、点滴出血等方面,雌激素剂量和服药方案对应的适应症呈弱相关($0.2 < \text{Cramer's } V < 0.3$, $P < 0.05$)。

3 讨论

COC 在高效避孕的同时具有一些非避孕益处,如经期控制、缓解痛经、治疗多毛症等^[8,11]。鉴于多数 COC 为非处方药,使用者在药店或线上药房可自行购买,或通过计划生育免费服务渠道可方便获得。本调查前期开展的线下访谈发现,妇产科医生在临床工作中以 COC 进行非避孕应用多于避孕应用。同时,有研究表明,妇产科医生对 COC 的认知不足会影响其对 COC 的临床应用^[12]。因此,掌握 COC 的药理学机制及其适应症非常重要。

3.1 妇产科医生的 COC 知识知晓率存在不足

本调查发现,我国妇产科医生对国内常用 COC 的雌激素剂量和服药方案的知晓率参差不齐,其中以屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)和去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20171176, EE 30 μg /片)的知晓率较高,可能是因为近年屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)在国内宣传推广力度较大,而去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20171176)在临床应用时间早、范围广,妇产科医生对这两种药物较熟悉。反之,妇产科医生对复方左炔诺孕酮片(国药准字 H19983159)和去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258, EE 20 μg /片)的知晓率偏低。复方左炔诺孕酮片(国药准字 H19983159)为第二代 COC,于上世纪 90 年代末在我国上市,现常由国家免费发放,极少在医院销售。去氧孕烯炔雌醇片(国药准字 HJ20170258)曾短期进入国内市场后又退出,现改名后重新进入国内市场,在国内上市时间较短,因此妇产科医生与这两种药物接触相对较少。

3.2 妇产科医生对 COC 的认知深度有待加强

本调查发现,妇产科医生对不同 COC 服药方案

与对应雌激素剂量的认识不够深入。例如,目前国内只有屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)的药品说明书明确了除避孕外的适应症,包括中度痤疮和经前焦虑障碍,且国内 24/4 方案仅见于屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)^[4]。但是本调查结果显示,仅 31.69%~44.31%的妇产科医生选择该药物用于治疗经前焦虑障碍。由于 DRSP 具有抗雄激素的作用,因此可用于治疗与雄激素相关的疾病,如焦虑、痤疮等^[3,8]。虽然屈螺酮炔雌醇片(国药准字 HJ20170316)理论上具备相同特性,但其药品说明书只明确了避孕适应症。这提示屈螺酮炔雌醇片(国药准字 HJ20170316)用于避孕以外的适应症未经严格的临床验证,如果继续使用,建议临床上提供更多的证据,证明其用于这些适应症的安全性和有效性。

经前焦虑障碍、易怒、抑郁均为经前综合征的临床表现。有研究显示,每片含 EE 为 20 μg 和 DRSP 为 3mg(24/4 方案)的 COC 可以改善经前综合征症状^[4-5]。其作用机制是 DRSP 的抗盐皮质激素活性可以减轻水钠潴留症状,抗雄激素活性可以抑制雄激素分泌,而黄体期水钠潴留、游离睾酮水平增高均与经前综合征症状相关^[3]。尽管易怒、抑郁、经前综合征未列为屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(国药准字 HJ20140972)的适应症,但在本调查中,有 1/3 的妇产科医生认为 24/4 方案的 COC 能够用于缓解上述症状。

LNG 为第二代孕激素,具有兴奋雄激素作用;DSG 为第三代孕激素,具有微弱雄激素活性,LNG 和 DSG 属于睾酮来源的孕激素。与第一至第三代孕激素相比,DRSP 具有抗雄激素活性,其生化特性更类似于天然孕酮,因此,含 DRSP 和 EE 成分的 COC 可用于治疗多毛症和多囊卵巢综合征等雄激素相关疾病^[13]。国内专家共识也建议将其作为治疗多毛症的一线用药^[3,8]。而在本调查中,有 37.54%~47.85%的妇产科医生认为 EE 为 20 μg /片的 COC 治疗多毛症和多囊卵巢综合征效果更好,有 28.77%~30.77%的妇产科医生认为 24/4 方案效果更佳。这提示多数妇产科医生对 COC 治疗多毛症和多囊卵巢综合征的药物机制可能并不十分清楚。

COC 对下丘脑—垂体—卵巢轴产生抑制作用,雌孕激素规律性的交替作用可以在一定程度上控制子宫内膜生长、抑制排卵,达到调理月经、控制月经周期、改善出血等目的,但这些功效与雌激素剂量和服药方案关系不大^[3,13-14]。有研究表明,在改善月经出血模式和经期控制方面,每片含 EE 20 μ g 和 DSG 0.15mg(21/7 方案)的 COC 与每片含 EE 20 μ g 和 DRSP 3mg(24/4 方案)的 COC 效果相似,每片含 EE 30 μ g 和 DRSP 3mg(21/7 方案)的 COC 与每片含 EE 20 μ g 和 DRSP 3mg(24/4 方案)的 COC 效果相似^[15-16]。本调查显示,在改善月经周期规律性、治疗月经过多方面,仅约半数的妇产科医生选择两剂量或两方案效果相似。这提示,关于 COC 对月经的影响,妇产科医生缺乏对其背后作用机制的认知。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)避孕药具使用指南指出,COC 可以缓解痛经、减轻子宫内膜异位症的症状^[17]。国内专家共识中提出 COC 是子宫内膜异位症疼痛和原发性痛经的一线治疗药物,但并未涉及不同雌激素剂量的选择建议,其作用机制是 COC 通过抑制子宫内膜生长和排卵、减少前列腺素水平,达到缓解疼痛的目的^[8]。同时 WHO 和国内专家共识指出,对子宫肌瘤患者没有使用 COC 的限制^[8,17]。尚无确切证据表明低剂量 COC 对痛经、子宫内膜异位症和子宫肌瘤的治疗效果更差^[3,18-19]。在本调查中,有 40.92%~64.77%的妇产科医生倾向于选择雌激素剂量 20 μ g/片的 COC 用于治疗痛经、子宫内膜异位症和子宫肌瘤患者。因此,尚需更多临床研究探索不同雌激素剂量对痛经、子宫内膜异位症和子宫肌瘤的影响。

国内专家共识提出,对于未落实长效避孕方法的人工流产后对象,COC 是优先考虑的避孕方法,其主要原因是由于 COC 中的雌激素可以促进子宫内膜修复、减少人工流产后出血、控制月经周期,孕激素可以改变宫颈黏液形状、预防盆腔感染和宫腔粘连的发生^[8]。WHO 也强调在人工流产后可即时使用 COC,不受人工流产方式及其并发症的限制^[20]。人工流产后即时使用不同 COC 的避孕效果并无明显差别^[8]。本调查显示,仅 1/3 的妇产科医生认为每片雌激素剂量 20 μ g 和 30 μ g 的治疗效果相似。这提

示妇产科医生虽然了解 COC 可应用于人工流产后避孕,但是对其背后的作用机制可能并不熟悉。

出现点滴出血属于 COC 常见的不良反应之一。Marr 等^[16]综合评估两项多中心、Ⅲ期临床试验结果发现,在服用 COC 早期,每片含 EE 20 μ g 和 DRSP 3mg(24/4 方案)的 COC 发生计划外撤退性出血的比例高于每片含 EE 30 μ g 和 DRSP 3mg(21/7 方案)的 COC,但随着服用时间延长,两种药物发生计划外撤退性出血的比例逐渐一致。但是对于计划内的撤退性出血而言,两种药物的发生次数和持续时间无明显差异^[16]。本调查显示,在点滴出血方面,近半数妇产科医生认为雌激素剂量 30 μ g/片的 COC 表现优于 20 μ g/片的 COC。这提示多数妇产科医生可能根据使用者短期的临床表现判断不同剂量雌激素的 COC 临床应用效果。

此外,本调查还发现,妇产科医生对 COC 雌激素剂量和相应的服药方案的知识知晓率普遍较高,而在适应症选择时二者的关联性较弱。这也表明妇产科医生普遍对不同种类 COC 的药理作用缺乏认知。

3.3 小结

总体上,我国妇产科医生对不同成分的 COC 认知不全面,并且对其背后的作用机制缺乏了解,认知深度不足。因此,建议加强对妇产科医生的培训,掌握 COC 不同剂量雌、孕激素药理作用的机制,提高认知度,以期更好地根据妇女的具体情况给予个体化推荐和用药。本研究的调查对象为方便抽样,代表性不如随机抽样。调查内容主要围绕妇产科医生对 COC 雌激素剂量和服药方案的认知,内容的深度和广度有一定的局限性,未来研究可增加对 COC 孕激素剂量、成分、药理作用及其他不良反应(如静脉血栓)的调查。

[参考文献]

- [1]Archer D F, Mansour D, Foidart J M. Bleeding patterns of oral contraceptives with a cyclic dosing regimen: an overview[J]. J Clin Med, 2022, 11(15): 4634.
- [2]Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: a review[J]. JAMA, 2021, 326(24): 2507-2518.

- [3] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015 (2): 81-91.
- [4] The Bayer group, Germany. Yasmin® (drospirenone & ethinylestradiol) product information[EB/OL]. <https://www.bayer.com.au/en/au-products#Y>.
- [5] Lopez L M, Kaptein A A, Helmerhorst F M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (2): CD006586.
- [6] Nakajima S T, Pappadakis J, Archer D F. Body mass index does not affect the efficacy or bleeding profile during use of an ultra-low-dose combined oral contraceptive[J]. Contraception, 2016, 93(1): 52-57.
- [7] Jirakittidul P, Angsuwathana S, Rattanachaiyanont M, et al. The effectiveness of quick starting oral contraception containing norgestrel acetate and 17- β estradiol on ovulation inhibition: a randomized controlled trial[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8782.
- [8] 程利南, 狄文, 丁岩, 等. 女性避孕方法临床应用的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(7): 433-447.
- [9] 胡承裕, 陆志领, 屠加加, 等. 长期使用口服避孕药妇女对计划生育服务需求的调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(12): 726-728.
- [10] Sweeney L A, Molloy G J, Byrne M, et al. A qualitative study of prescription contraception use: the perspectives of users, general practitioners and pharmacists[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144074.
- [11] 蒋涛, 李幼平. 口服避孕药对妇女健康及子代的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2007, 18(1): 80-83.
- [12] 武冰雪, 张妍, 丁璟, 等. 2021—2022 年妇产科医生复方短效口服避孕药处方知信行网络调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(3): 505-511.
- [13] De Leo V, Musacchio M C, Cappelli V, et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(5): 634-646.
- [14] Schrager S, Larson M, Carlson J, et al. Beyond birth control: noncontraceptive benefits of hormonal methods and their key role in the general medical care of women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2020, 29(7): 937-943.
- [15] Anttila L, Neunteufel W, Petraglia F, et al. Cycle control and bleeding pattern of a 24/4 regimen of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 μ g compared with a 21/7 regimen of desogestrel 150 μ g/ethinylestradiol 20 μ g: a pooled analysis[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(8): 519-525.
- [16] Marr J, Gerlinger C, Kunz M. A historical cycle control comparison of two drospirenone-containing combined oral contraceptives: ethinylestradiol 30 μ g/drospirenone 3mg administered in a 21/7 regimen versus ethinylestradiol 20 μ g/drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 162(1): 91-95.
- [17] World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP). Knowledge for Health Project. Family planning: a global handbook for providers (2018 update) [R]. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.
- [18] Vilos G A, Allaire C, Laberge P Y, et al. The management of uterine leiomyomas[J]. J Obstet Gynecol Can, 2015, 37(2): 157-178.
- [19] Brown J, Crawford T J, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5): CD001019.
- [20] World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition 2015 [EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>.
- [专业责任编辑: 王 丽]
[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 冯佳圆]