

·专家论坛·

长效可逆避孕方法的使用现状

刘菊红 李 坚[△]

【摘要】 非意愿妊娠人工流产是一个世界性的问题,对女性健康造成多重性影响。研究表明,长效可逆避孕方法(LARC)能有效降低非意愿妊娠的风险,已被发达国家推荐使用。LARC包括宫内节育器、皮下埋植剂和注射避孕针,具有高效、长效、可逆、安全、使用简便的优点,效果不依赖于使用者的依从性,终止使用后较快恢复生育能力,在全球已被许多育龄妇女接受。

【关键词】 避孕;长效制剂;宫内避孕器;皮下埋植剂;注射避孕针

Current Status of Long-acting Reversible Contraceptives LIU Ju-hong, LI Jian. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: LI Jian, E-mail: lijian02@hotmail.com

【Abstract】 The unintended pregnancy resulting in abortion is a worldwide problem, with multiple adverse effects on women. There was good evidence that the use of long-acting reversible contraception (LARC), including intra-uterine device, subdermal implant and injectable contraceptive, was associated with the lowered risk of unintended pregnancy. LARC is efficient, long-acting, fertility-reversible, safe and easy to use. Its effect is not dependent on the user's compliance. Therefore, LARC methods are recommended to fertile women in the world.

【Key words】 Contraception; Long-action preparations; Intrauterine devices; Contraceptive implant; Contraceptive injection

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2013, 32: 233-235)

非意愿妊娠人工流产是一个世界性的问题,全球每年有8.1亿例非意愿妊娠^[1-2],4 000~5 000万例以人工流产结局,其中约2 000万例为不安全流产,对妇女和社会造成多重性影响。主要原因为不避孕、不能坚持正确使用避孕方法,或使用低效避孕失败^[3-4]。妇女一生中有30年左右处于生育年龄阶段,避免非意愿妊娠是每一个妇女及其性伴侣或家庭所应该面对的极其重要的问题,解决的措施包括:计划生育、使用激素避孕和长效可逆避孕方法^[5-9]。据英国可靠研究表明,包括宫内节育器(IUD)、皮下埋植剂(contraceptive implant)和注射避孕针(contraceptive injection)的长效可逆避孕方法(long-acting reversible contraception, LARC)能有效降低非意愿妊娠的风险^[7]。由于LARC具有高效、长效、安全、简便、可逆、不依赖使用者的行为等多重优势,值得临床推荐使用,2005年英国卫生与临床优化研究院(NICE)就制订了LARC的使用指南^[8]。

1 IUD

IUD最早于1909年用于避孕,20世纪60年代开始广泛研制。IUD种类很多,经不断的改进,释放铜、

激素等活性物质的IUD是目前全世界使用最广泛的LARC之一。在发展中国家,约14.5%的育龄妇女采用IUD,其中朝鲜使用者最高,达78%。而在发达国家使用者仅有7.6%,美国为1.3%,在避孕妇女中占2.1%^[9];但随着左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS,商品名:曼月乐)的问世,使用避孕方法者的比例增加。中国自1959年开始推广使用IUD,80年代前后由活性IUD替代了惰性IUD。作为一种高效、安全、可逆、经济、使用简便的避孕方法,IUD长期以来是中国使用最广泛和政府着力推荐的长效避孕措施。目前中国采取IUD避孕的妇女占已婚育龄采取避孕措施人群的45%,占全世界使用IUD者的三分之二^[10]。

1.1 含铜IUD 是国内外广泛使用的、主要的IUD类型。含铜IUD通过长期缓慢释放铜离子,被子宫内膜吸收后改变内膜酶系统活性,如碱性磷酸酶和碳酸酐酶,并影响糖原代谢、雌激素摄入及DNA合成,使内膜细胞代谢受到干扰,使受精卵着床及囊胚发育受到影响^[11]。研究表明,IUD含铜表面积越高,妊娠率越低。临床上将铜表面积 $\geq 300 \text{ mm}^2$ 的IUD,称为高铜表面积IUD,除对宫内妊娠有效防护外,由于降低了妊娠的发生,对异位妊娠起到了预防作用。TCu380A是目前国际上公认的较理想的IUD,其高效的铜离子起到近似于绝育的抗生育效应。中国自

作者单位:100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院

[△]通信作者:李 坚, E-mail: lijian02@hotmail.com

行研发的含铜300以上的高铜表面积IUD均有较好的避孕效果,观察1年的累积妊娠率均低于1/百妇女年^[11]。当需要紧急避孕同时之后希望继续采取长效可逆避孕时,高铜表面积的含铜IUD是目前唯一推荐使用的LARC。

含铜IUD的常见不良反应是腰腹部不适、经量过多和月经前后的不规则出血,也是因症取出的主要原因。为了减少其不良反应的发生,研制上市了固定式无支架的IUD;中国推出了同时含吡啶美辛(消炎痛)和铜的IUD。

1.2 含孕激素IUD 20世纪70年代开始研发释放甾体激素的IUD,1976年孕激素缓释系统开始应用于临床。含孕激素IUD主要通过抑制子宫内膜生长发挥避孕作用,使子宫内膜腺体萎缩、间质蜕膜化,从而干扰受精卵着床;同时也可改变宫颈黏液性状,抑制精子本身氧的摄取及对葡萄糖的利用。小剂量的激素释放主要对子宫局部起作用。目前广泛使用的LNG-IUS含左炔诺孕酮52 mg,每天恒定释放20 μg,能持续维持避孕作用5年以上。LNG-IUS是高效避孕药具,是最有效和长效的方法之一。使用第1年的妊娠率为(0~0.2)/百妇女年,5年的累计妊娠率为(0.5~1.1)/百妇女年,比尔指数(Pearl index)为0.14/百妇女年。LNG-IUS是避孕同时又具有治疗作用的IUD。除防止非意愿妊娠风险外,还有助于防止缺铁性贫血、预防盆腔炎性疾病,减少经期子宫痉挛和子宫内膜异位症的症状等健康益处,从而治疗月经过多和缓解痛经等。也使伴有月经过多的妇女可以利用LNG-IUS避孕。此外还具有预防和治疗子宫内膜异位症和激素替代治疗等避孕外的作用。

IUS常见的不良反应主要是出血模式的改变等单激素避孕方法类型多见的不良反应。

2 皮下埋植剂

皮下埋植剂是将孕激素与塑胶或硅橡胶等缓释材料制成胶囊或小棒,植入皮下后药物缓慢、恒定地释放入血而发挥长期避孕的作用^[12]。1966年美国人口理事会开始研发世界上最早的左炔诺孕酮皮下埋植避孕技术,20世纪80年代Norplant I(6根型)和Norplant II/Jadelle(2根型)在欧洲上市,在全球60多个国家1 100多万育龄妇女中使用^[13]。目前发达国家普遍应用的皮下埋植剂为单根型依托孕烯植入剂(Implanon、依伴依),操作简便,一次皮埋有效避孕3年,避孕有效率超过99.5%。1984年中国从国外引进皮下埋植避孕技术,于20世纪90年代初成功

研发出国产皮下埋植剂——左炔诺孕酮硅胶棒 I型(6根)和II型(2根),至2010年全国约有72万正在或曾经使用者,在使用的避孕方法中占0.3%。但由于仅通过地方药监批准,临床应用受到限制。2012年新型皮下埋植剂Implanon获中国食品药品监督管理局批准上市,目前在中国开始推广使用。

皮下埋植避孕通过干扰下丘脑-垂体-卵巢的功能,抑制排卵,干扰月经周期,使宫颈黏液变稠,阻止精子穿透^[14]等多环节发挥作用机制。皮下埋植技术操作简便、创面小、易被服务对象接受,国内外关于其不良反应的报道中月经问题^[12]比较普遍,主要是出血模式的改变等单激素避孕方法类型多见的不良反应,也是导致不能耐受的主要原因。与其他LARC相比,Implanon导致出血频发或出血时间延长的比例更低^[15],1年持续使用率高达84%^[16]。

3 注射避孕针

Siegel于1963年首先报道用孕激素缓慢释放注射剂作为女用避孕药,单用己酸孕酮或与戊酸雌醇合用。目前,注射避孕针仍限于使用甾体激素,即单方孕激素和复方雌、孕激素制剂2种。避孕针注射后药物主要滞留在肌肉内,逐步释放,主要通过抑制排卵而发挥避孕作用,肌肉注射1次可避孕8~12周,有效率达99%。

目前国外常用的是单纯孕激素避孕针,包括醋酸甲羟孕酮避孕针(depot-medroxyprogesterone acetate, DMPA),每支150 mg,每3个月肌肉注射1次,国内临床也有应用;炔诺酮庚酸酯避孕针(orethindrone enanthate, NET-EN),每支200 mg,每2个月肌肉注射1次。经过临床应用研究显示,两者均具高效、安全、有2个月以上的避孕效果,用药后年妊娠率在1%以下。主要不良反应为月经紊乱、停药后生育力恢复缓慢。研究显示,DMPA与NET-EN避孕效果无差异,但DMPA更易导致闭经^[16]。停药后DMPA最长需要等18周才能恢复生育能力^[17]。Kaunitz^[18]的研究表明,女性平均在末次注射DMPA后第10周恢复生育力,但药物对卵巢的抑制作用有时会持续至末次注射后第22个月。因此,DMPA不适合希望在近2年内妊娠的妇女。

多年的临床应用经验已证实,LARC是长效、可逆、高效、安全的避孕措施,使用简便,效果不依赖于使用者依从性,满意度高,终止使用后可较快恢复生育能力,已被许多育龄妇女接受。美国的研究显示,妇女更愿意选择LARC,2 500例调查对象中,

67%选择长效避孕方法^[19]。另一项研究显示,青少年更愿意选择LARC,在658例选择LARC的人群中,63%的14~17岁女孩选择了皮下埋植剂,71%的18~20岁女孩选择了IUD^[20]。近年来,因非意愿妊娠而人工流产的妇女年龄有年轻化趋势,青少年、年轻未婚女性的比例近半数,且重复流产率高。来自发达国家的文献报道,要求加强青少年及年轻妇女使用LARC(IUD和皮下埋植剂)的意识^[21],并且多个国际指南^[22-24]推荐流产后可立即采用皮下埋植剂以避免重复流产。据统计,中国15~45岁已婚妇女中,49.8%使用IUD。但年轻未婚人群不避孕或不常规避孕及使用低效避孕方法率高,以致中国人工流产率居高不下。因此,需要政府、社会、专业人员、民众共同努力,多途径广泛宣传避孕知识,提高妇女及性伴侣和家人的避孕意识。专家们呼吁,通过专业的服务,鼓励和促进适宜人群及时选择LARC,包括未经产女性和青少年,尤其在流产后,增加长效避孕率,减少非意愿妊娠^[6]。推进避孕方法的使用,包括长效方法,使之成为地方和国家促进妇女生殖健康的常规项目。

参 考 文 献

- [1] Population Reference Bureau Staff. Transitions in world population [R]. State of California:Population Reference Bureau,2004:1-3.
- [2] World population data sheet of the Population Reference Bureau [R]. Washington,DC:Population Reference Bureau,2004:1-7.
- [3] Darroch JE,Sedgh G,Ball H. Contraception Technologies: Responding to Women's Needs [R]. New York:Guttmacher Institute,2011.
- [4] Trussell J. Contraceptive failure in the United States [J]. *Contraception*,2011,83(5):397-404.
- [5] National Institute for Clinical Excellence. NICE implementation uptake report:long acting reversible contraception (LARC) [R]. London:NICE,September 2010.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice;Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion No450:Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*,2009,114(6):1434-1438.
- [7] Santelli JS,Lindberg LD,Finer LB,et al. Explaining recent declines in adolescent pregnancy in the United States:the contribution of abstinence and improved contraceptive use [J]. *Am J Public Health*,2007,97(1):150-156.
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception [R]. London:NICE,2005.
- [9] Arcangues CD. Worldwide use of intrauterine devices for contraception [J]. *Contraception*,2007,75:S2-S7.
- [10] WHO/RHP,吴尚纯,王士嫻. 中国提高其IUD技术等级 [J]. *中国计划生育学杂志*,2003,11(4):222-224.
- [11] 国家十五攻关课题“IUD失败原因和预防对策研究”课题组. 月经间期放置7种宫内节育器的临床效果比较 [J]. *中国计划生育学杂志*,2008,16(9):552-556.
- [12] 韩丽辉. 皮下埋植避孕的不良反应与治疗 [J]. *中国计划生育学杂志*,2007,15(9):573-574.
- [13] World Health Organization. Contraceptive implants come of age [R]. Geneva:Progress in Reproductive Health Research,2003:61.
- [14] 雷贞武,周静. 皮下埋植避孕剂出血不良反应及安全性的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*,2011,30(6):425-432.
- [15] Laban M,Abd Alhamid M,Ibrahim EA,et al. Endometrial histopathology, ovarian changes and bleeding patterns among users of long-acting progestin-only contraceptives in Egypt [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*,2012,17(6):451-457.
- [16] Draper BH,Morrison C,Hoffman M,et al. Depot medroxyprogesterone versus norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2006,19(3):CD005214.
- [17] Branden PS. Contraceptive choice and patient compliance. The health care provider's challenge [J]. *J Nurse Midwifery*,1998,43(6):471-482.
- [18] Kaunitz AM. Injectable contraception. New and existing options [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*,2000,27(4):741-780.
- [19] Secura GM,Allsworth JE,Madden T,et al. The Contraceptive CHOICE Project:reducing barriers to long-acting reversible contraception [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2010,203(2):115.e1-e7.
- [20] Mestad R,Secura G,Allsworth JE,et al. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project [J]. *Contraception*,2011,84(5):493-498.
- [21] Teal SB,Romer SE. Awareness of long-acting reversible contraception among teens and young adults [J]. *J Adolesc Health*,2013,52(4 Suppl):S35-S39.
- [22] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Medical eligibility criteria for contraceptive use:A WHO Family Planning cornerstone. 4th edition [R]. Geneva:World Health Organization,2010.
- [23] NICE guideline. Long-acting reversible contraception:the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception [R]. London:NICE,October 2005.
- [24] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121:Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices [J]. *Obstet Gynecol*,2011,118(1):184-196.

(收稿日期:2013-06-13)

[本文编辑 李淑杰]