

左炔诺孕酮宫内节育系统在妇科病治疗中的应用

【作者】 杨欣

北京大学人民医院妇产科 (北京 100044)

【摘要】 左炔诺孕酮宫内节育系统除有提供长期有效可逆的避孕作用外,还在功血,月经过多,激素补充治疗的子宫内膜保护作用及降低盆腔炎方面有确切的疗效,同时对于子宫内膜异位症,子宫腺肌病,子宫肌瘤及子宫内膜增生方面也有较好的治疗作用。上环初期患者会有不规则阴道出血,应在上环前及上环后做好患者的咨询和解释。

【关键词】 左炔诺孕酮宫内节育系统;避孕;功能性子宫出血;盆腔炎;子宫内膜异位症;子宫腺肌病

【中图分类号】 R543.2;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0046-05

左炔诺孕酮宫内节育系统(Levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS, 曼月乐 Mirena)在 5 年内每天向宫内释放 LNG 20 μ g 具有极高的避孕可靠性,而其非避孕作用尤其是对月经过多,子宫内膜异位症等方面的治疗作用已有广泛研究。

1 LNG-IUS 的作用机制

LNG-IUS 的避孕作用为 LNG 对子宫的局部抑

制作用,使宫颈黏液变稠;抑制精子在子宫和输卵管内的活力和功能,阻止受精;阻止子宫内膜生长。对卵巢及内分泌激素的影响取决于血中 LNG 水平,放置后第一年,无排卵周期 55%,1 年后为 5%~15%^[1]。放置 LNG-IUS 期间,血中雌二醇(E₂)水平并不降低,有月经和无月经的妇女血中 E₂ 水平和排卵相似。

(上接第 45 页)

或皮下注射维生素 K₁ 注射液 1mg,8h 后视病情需要可重复。预防新生儿出血,可在婴儿出生后即肌肉或皮下注射 0.5~1mg,6~8h 后可重复注射。

3.2 在使用过程中加强药品管理

要避免冻结,维生素 K₁ 注射液有油滴析出或分层则不宜使用,但可在避光条件下加热至 70~80℃,振摇使其自然冷却,如澄明度正常则仍可继续使用;注意维生素 K₁ 注射液使用时的配伍问题。

3.3 应重视维生素 K₁ 注射液不良反应的预防、识别和处置

医护人员应熟悉维生素 K₁ 注射液的不良反应的常见症状、发生规律,用药前仔细询问患者的既往过敏史,对过敏体质的患者应密切观察患者给药后,特别是 30min 内的临床表现;一旦发生过敏性休克和疑似体征,在立即停药的同时,首先应给予肾上腺素 0.5mg 肌肉注射(成人及 >12 岁儿童剂

量),随后给予激素、抗过敏药物以及吸氧、扩容等支持,并进行生命体征的监测。

3.4 生产、经营企业应重视维生素 K₁ 注射液不良反应/事件病例的收集

生产、经营企业应主动地收集维生素 K₁ 注射液不良反应/事件的病例,开展该品种不良反应发生机制、配伍禁忌、药物相互作用等的深入研究,开展生产工艺研究,提高产品质量,以保证患者用药安全。

(杜晓曦简介:国家药品不良反应监测中心副主任)

【参考文献】

- [1] 杨国辉,雷招宝. 维生素 K₁ 注射液致过敏性休克 45 例分析[J]. 临床合理用药,2009,2:47-48.
- [2] 樊久芳. 维生素 K₁ 致胸闷心悸 1 例[J]. 中华误诊学杂志,2006,6:3683.
- [3] 冯波,孙慧丽,于萍萍,宋卫珍. 注射维生素 K₁ 致多型红斑型药疹 1 例[J]. 实用皮肤病学杂志,2011,4:53-54.

2 LNG-IUS 治疗功能性子宫出血和月经过多

功血为非全身及生殖系统的器质性疾病所引起的异常子宫出血,月经过多指连续数个规则周期经期失血量(menstrual blood loss, MBL)过多,客观测量 >80mL。治疗功血和月经过多的方法有口服药物治疗,使用 LNG-IUS,子宫内膜切除及子宫切除等方法。

2.1 LNG-IUS 对月经量的减少作用

在 LNG-IUS 放置入宫腔内 3~6 个月后,内膜厚度及血管生成逐渐降低,出血量减少。肖碧莲等^[2]研究了 34 例特发性月经过多的患者使用 LNG-IUS 的效果,上环前经血量为 124.2mL(80~277.5mL),上环后 6,12,24 及 36 个月的经血量分别减少为 23.4,26.4,2.7 及 13.7mL,血清铁蛋白从 $21.9\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,上升为 $92.8\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2 LNG-IUS 与药物对月经过多治疗的比较

Irvine 等^[3]将 44 例月经过多的患者随机分配使用 LNG-IUS 和周期第 5~26 天口服炔诺酮(每日 15mg)组,共计 3 个月,两组月经量分别减少了 94%,平均减少 103mL(70~733mL)和 87%平均减少 95mL(56~212mL),经血量均值分别为 6mL 和 21mL,治疗持续 3 个月的患者百分比分别为 91%和 73%,LNG-IUS 组有更多的患者对治疗满意并希望继续治疗(77%对 22%)。Milsom 等^[4]比较了 LNG-IUS 和非甾体消炎药氟比罗芬(flurbiprofen) 100mg, bid, 5d 及抗纤溶药氨甲环酸(tranexamic acid) 1.5g, tid, 3d, 1g, bid, 2d 治疗月经过多的疗效,4 个月后 3 组月经量分别降低 81.6%, 20.7%和 44.4%。

2.3 LNG-IUS 与内膜切除手术的比较

Rauramo 等^[5]随机比较 LNG-IUS 与内膜切除的疗效,治疗 3 年后,两组月经失血图评分(pictorial blood-loss assessment chart score, PBAC)分别从 261.5 降至 7,从 311 至 4。Busfield 等^[6]的研究显示,12 与 24 个月后, PBAC 在 LNG-IUS 组与内膜热球组分别为 11.5 对 60.0 和 12.0 对 56.5。Maia 等^[7]报道了 106 例内膜切除后的患者随机分为两

组,接收 LNG-IUS 的患者在 3,6 及 12 个月闭经率分别为 72%, 89% 和 100%,而在对照组,闭经率分别为 19%, 17% 和 9%, 19% 的患者接受了 2 次内膜切除术。内膜切除术由于需要特殊的内镜技术和手术器械,故总体费用高于 LNG-IUS 的治疗方法,同时对子宫内膜的作用是不可逆的。

2.4 LNG-IUS 与子宫全切手术的比较

Hurskainen 等^[8]比较 236 例随机使用 LNG-IUS 或行开腹子宫全切手术的疗效和费用,上环组 1 年及 5 年后,分别有 68% 和 42% 的患者使用 LNG-IUS, 20% 和 48% 行子宫全切手术,上环者中 75% 无阴道出血或点滴出血, 19% 有不规则出血, 6% 有少量规律出血。两组生活质量评分相同,总体医疗费用 LNG-IUS 组低于手术组,提示 LNG-IUS 治疗月经过多可部分取代子宫全切手术。

2.5 凝血功能障碍导致的月经过多

研究证据显示, LNG-IUS 对于各种类型的凝血功能障碍有效,包括 Willebrand's disease(遗传性假性血友病),血小板功能障碍,特殊的凝血因子缺乏,及使用抗凝治疗。Kingman 等^[9]研究了 16 例平均年龄 30.8 岁(26.5~39.6 岁),遗传性出血异常使用 LNG-IUS 治疗月经过多的疗效,其中 13 例为 von Willebrand's Disease, 2 例为 VI 因子缺乏, 1 例为 Hermansky-Pudlak 综合征(血小板存储异常合并白化病和眼球震颤症),所有患者既往使用口服避孕药及其他药物治疗失败,放置后随访至少 9 个月,所有患者月经减少,生活质量提高, 56% 的患者闭经,无明显不良反应。Vilos 等^[10]研究了 10 例平均年龄 45 岁(34~49 岁),肥胖其平均体质指数 $38\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (26~52 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$),接受华法林(warfarin) 4~12.5 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗既往静脉血栓妇女的月经过多,使用 LNG-IUS 后,所以患者在放置 3 和 6 个月后,月经量减少。1 年后 1 例患者由于子宫大肌瘤排除 LNG-IUS 而接受子宫动脉栓塞治疗, 2 例患者闭经, 7 例患者月经过少。2~5 年后, 1 例患者由于子宫腺疾病排出 LNG-IUS 后接受子宫全切术, 1 例行子宫内电切术, 4 例绝经, 2 例闭经, 1 例月

经过少。在 5 例合并子宫肌瘤体积($4.2 \sim 147\text{cm}^3$)患者中,肿瘤体积缩小 75%。作者认为 LNG-IUS 可用于肥胖,绝经前使用华法林对传统治疗月经过多高风险的患者。所以目前许多专家认为 LNG-IUS 是与凝血功能障碍的月经过多的第一选择^[11]。因此,英国 NICE 指南建议将 LNG-IUS 作为月经过多患者的一线治疗措施。

3 LNG-IUS 对子宫内膜异位症、慢性盆腔痛和痛经的作用

LNG-IUS 治疗子宫内膜异位症的机制可能和 LNG-IUS 的局部和全身作用有关。Vercellini 等^[12]在 1999 年报道 20 例患者,上环后 12 个月 PBAC 从 111 ± 36 降为 27 ± 26 ,疼痛视觉模拟评分 VAS($1 \sim 100$)从 76 降至 34。作者又在 2003 年报道了 20 例对腹腔镜术后子宫内膜异位症的患者随机使用 LNG-IUS 和不治疗组 1 年后痛经程度的改变,两组中度及重度痛经的发生率分别为 10% 和 45%^[13]。Fedele 等^[14]评价了 LNG-IUS 对 11 例直肠阴道膈子宫内膜异位症患者的疗效,1 年后,痛经程度,盆腔痛和深部性交痛明显改善,检查病灶缩小。Petta 等^[15]随机比较 I ~ IV 期 LNG-IUS (39 例)和 Gn-RH- α (43 例)治疗子宫内膜异位症的疗效,治疗前两组 VAS 评分为 7.3 ± 0.3 ($1 \sim 10$),两组 $3 < \text{VAS} < 7$ 均为 17 例, > 7 的两组分别为 22 和 26 例,治疗 1 个月和 6 个月,两组患者 VAS 评分下降,无显著性差异,III ~ IV 期的患者 VAS 评分改善快于 I ~ II 期患者。6 个月时两组闭经率分别为 70% 和 98%。

盛洁等^[16]观察了 48 例中到重度的子宫腺肌病患者使用 LNG-IUS 的疗效,12 个月后,44 例患者的 VAS 从 75 ± 13 下降为 11 ± 11 。月经量在 3, 6 及 12 个月时为上环前的 32%, 23% 和 21%。何淑明等^[17]对 42 例诊断为子宫腺肌病的患者使用 LNG-IUS 的疗效显示,治疗后 3 个月,子宫体积缩小,月经量为上环前的 27%,痛经明显缓解。

由于子宫内膜异位症和子宫腺肌病发病率高, LNG-IUS 可提供长期的治疗,又不影响体内雌激素

水平,是治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病和慢性盆腔痛的有效治疗手段之一。

4 LNG-IUS 在激素治疗中对子宫内膜的保护作用

雌激素补充治疗可缓解更年期症状,但对于子宫完整的患者需要加用孕激素,防止雌激素导致的子宫内膜增生和内膜癌。Boon 等^[18]比较了 100 例患者接受 2mg 雌二醇联合 LNG-IUS 或雌二醇 2mg 加醋酸炔诺酮 1mg (每周期 1 ~ 14d) 对子宫内膜的影响,用药前内膜无增生状态,用药后 13 和 26 个月内膜活检,显示内膜萎缩。Wildemeersch 等^[19]研究 170 例患者接受雌激素皮贴和 LNG-IUS 治疗,105 例患者的内膜活检提示退行性改变,间质假脱膜样改变。Raudaskoski 等^[20]比较戊酸雌二醇 2mg 联合每天释放 10 和 20 μg LNG 的 LNG-IUS 和戊酸雌二醇 2mg 周期性加用醋酸甲羟孕酮对内膜的作用, LNG-IUS 组无内膜增生,且内膜呈明显抑制状态,口服孕激素组 47 例患者有 18 例内膜为增殖期改变。Hampton 等^[21]对 79 例患者使用 1.25mg 孕马雌酮和 LNG-IUS,用药前和 5 年后增殖期内膜 46% 和 3.2%,内膜萎缩分别为 11.3% 和 88.5%,无内膜异常增生。

不规则阴道出血和点滴出血是激素治疗的常见不良反应,也是影响患者依从性的常见原因。LNG-IUS 与 2mg 雌二醇, 2mg 戊酸雌二醇及 1.25mg 孕马雌酮配伍使用,前 3 个月阴道出血延长和频繁出血率高于雌孕激素序贯治疗,1 年后闭经率为 54.3% ~ 62%,高于雌孕激素序贯治疗组,而且对血压、血脂及体重无明显影响^[19-21]。

5 LNG-IUS 对子宫肌瘤导致的月经量过多的作用

关于 LNG-IUS 对子宫肌瘤的研究很少, Magalhães 等^[22]前瞻性比较 LNG-IUS 治疗与子宫肌瘤相关的月经过多 ($n = 28$),特发性月经过多 ($n = 32$) 的疗效,并和单纯避孕作对照,3 年后,子宫体积及子宫肌瘤体积在两 LNG-IUS 组缩小,但差异无显著性。闭经率分别为 44.5%, 53.4% 和 57.1%,点滴出血率为 11%, 7.7% 和 4%。Varma 等^[23]在 2006 年综述了 LNG-IUS 治疗子宫肌瘤及

其相关月经过多的结果,这些研究均显示 LNG-IUS 可以显著降低月经血量(84%~90%),增加血红蛋白水平($2 \sim 3 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$),并减少肌瘤体积。由于子宫肌瘤可导致子宫腔变形,所以在选择使用 LNG-IUS 时,对于宫腔严重变形的患者,不建议选用。

6 LNG-IUS 对乳腺癌术后三苯氧胺治疗的内膜保护作用

Gardner 等^[24]在 122 例绝经后乳腺癌患者使用三苯氧胺的随机对照研究中,12 个月后组织学检查显示,LNG-IUS 组中 91% 的患者子宫内膜为萎缩状态,对照组为 75%,LNG-IUS 组阴道出血率高于对照组,但两组可接受性等方面无差异。目前认为使用 LNG-IUS 对乳腺癌术后三苯氧胺治疗的内膜具有一定的保护作用。

7 对子宫内膜增生和内膜癌的影响

LNG-IUS 与安宫黄体酮对内膜增生过长的对比研究显示,3 个月后 LNG-IUS 组内膜增生复原,普维拉组 31 例患者中 14 例病人内膜增生未缓解^[2]。Wildemeersch 等^[26]观察了 20 例诊断为子宫内膜增生,其中 8 例为子宫内膜非典型增生的患者使用 LNG-IUS $20 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的效果,观察时间 14~90 个月,除有 1 例上环前为子宫内膜非典型增生的患者内膜仍有增生外,其余患者子宫内膜均恢复正常。而且孕激素受体在治疗中受到明显抑制,提示 LNG-IUS 对内膜的抗增殖作用。Varma 等^[27]前瞻性研究了 105 例子宫内膜增生的患者放置 LNG-IUS 的疗效,其中单纯型、复杂型和非典型增生的例数分别为 16,80 和 9 例,随访采用 Pipelle 吸宫吸取内膜,放置后两年膜转化率为 90% (94/105),其中单纯型、复杂型及非典型分别为 94%,92% 和 67%,结果提示 LNG-IUS 可降低无非典型增生患者的子宫切除率。Gallos 等^[28]荟萃分析了口服孕激素和 LNG-IUS 对子宫内膜增生的效果,对于复杂性增生,口服孕激素与 LNG-IUS 对子宫内膜单纯增生的转化率分别为 89% 和 96% ($P=0.41$),二者对复杂性增生的转化率分别为 66% 和 92% ($P<0.01$),非典型增生

分别为 69% 和 90% ($P=0.03$),结果提示口服孕激素对子宫内膜增生的转化率低于 LNG-IUS。而对于子宫内膜癌的治疗,文献报道为 LNG-IUS 剂量为 $65 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

总之,LNG-IUS 除提供长期有效可逆的避孕作用外,还在功血,月经过多,激素补充治疗的子宫内膜保护作用及降低盆腔炎方面有确切的疗效,同时对子宫内膜异位症,子宫腺肌病,子宫肌瘤及子宫内膜增生等疾病也有较好的治疗作用,但还需要大样本长期的临床研究。在使用 LNG-IUS 时,应注意其上环初期的不规则出血,头痛,下腹痛,抑郁等不良反应,应在上环前及上环后做好患者的咨询和解释工作。

(杨欣简介:主任医师,医学博士,硕士生导师。北京大学医学部临床教学委员会委员,“中国妇联”专家委员会委员)

【参考文献】

- [1] Xiao B, Zhou L, Zhang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device[J]. Contraception, 1990, 41:353-361.
- [2] Xiao B, Wu SC, Chong J, et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. Fertil Steril, 2003, 79:963-969.
- [3] Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105:592-598.
- [4] Milsom I, Andersson K, Andersch B, et al. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intra-uterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 164:879-883.
- [5] Rauramo I, Elo I, Istre O. Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104:1314-1321.
- [6] Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding[J]. BJOG, 2006, 113:257-263.
- [7] Maia Jr H, Maltez A, Coelho G, et al. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis[J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2003, 10:512-516.

- [8] Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding [J]. *Curr opin obstet Gynecol*, 2004, 16: 487-490.
- [9] Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2004, 111: 1425-1428.
- [10] Vilos GA, Tureanu V, Garcia M, et al. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in women with abnormal uterine bleeding and anticoagulant therapy [J]. *J Min Invas Gynecol*, 2009, 16: 480-484.
- [11] Ian S. Fraser. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems [J]. *Contraception*, 2010, 82: 396-403.
- [12] Vercellini P, Aimi G, Paonazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study [J]. *Fertil Steril*, 1999, 72: 505-508.
- [13] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80: 305-309.
- [14] Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75: 485-488.
- [15] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 1993-1998.
- [16] 盛洁, 卢淡, 张建萍, 等. 左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病痛经的临床观察 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41: 467-470.
- [17] 何淑明, 韦明秀, 韩燕华, 等. 左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病的临床观察 [J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40: 536-538.
- [18] Boon J, Scholten PC, Oldenhav A, et al. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT [J]. *Maturitas*, 2003, 25: 69-77.
- [19] Wildemeersch D, Janssens D, Weyers S. Continuous combined parenteral estrogen substitution and intrauterine progestogen delivery: the ideal HST combination [J]. *Maturitas*, 2005, 51: 207-214.
- [20] Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response [J]. *BJOG*, 2002, 109: 136-144.
- [21] Hampton NR, Rees MC, Lowe DG, et al. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 2653-2660.
- [22] Magalhães J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas [J]. *Contraception*, 2007, 75: 193-198.
- [23] Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)-a systematic enquiry and overview [J]. *Eur J Obstetr & Gynec and Reprod Biol*, 2006, 125: 9-28.
- [24] Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2000, 356: 1711-1717.
- [25] Vereide AB, Arnes M, Straume B, et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone [J]. *Gynecologic Oncology*, 2003, 91: 526-533.
- [26] Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: Long-term follow-up [J]. *Maturitas*, 2007, 57: 210-213.
- [27] Varma J, Bhatia K, Bhatia K, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-A long-term follow-up study [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 139: 169-175.
- [28] Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203: 547. 1-10.