

复方口服避孕药的非避孕用途及风险

【作者】 池里群¹ 刘维莉² 于景娴¹

1 北京市海淀区妇幼保健院药剂科 (北京 100080)

2 军事博物馆门诊部 (北京 100038)

【摘要】 口服避孕药的种类繁多, 其临床用途与其主要成分的药代动力学和药理作用密切相关。复方口服避孕药除了具有确切的避孕效果外, 确有对某些疾病的防治作用如治疗青春期和围绝经期功能失调性子宫出血、防止骨质疏松、降低子宫内膜癌和卵巢肿瘤的风险等。但是, 临床应用标准差异较大, 且存在一定的用药风险。复方口服避孕药在临床非避孕应用方面存在确切的疗效, 但还需要在今后的工作中加强对其效益与风险的评价, 合理应用药物, 充分发挥复方口服避孕药最有效的作用。

【关键词】 复方口服避孕药; 非避孕应用; 风险

【中图分类号】 R979.21; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0041-04

Non-contraceptive benefits and risk of compound oral contraceptives

【Writers】 Chi Li-qun Liu Wei-li Yu Jing-xian

【Abstract】 In addition to the exact contraceptive effect, compound oral contraceptives(COC) is indeed able to prevent and treat certain diseases. such as treatment of adolescent and perimenopausal dysfunctional uterine bleeding, to prevent osteoporosis, to lower the incidence of endometrial cancer and ovarian cancer risk, etc. However, the standards of clinical application is quite different and certain risks exist. The non-contraceptive benefits of COC is exact. In future, it also need to strengthen the benefits and risks evaluation of COC, and make application of drugs more reasonable, to play the most effective role of COC.

复方口服避孕药 (compound oral contraceptives, COC) 由雌激素和孕激素复方组成。作为临床应用人数最多的药物之一, 它已经逐渐为人们所接受, 是使用最为广泛的避孕药物之一。复方口服避孕药除具有避孕作用外, 其非避孕用途也很广泛^[1], 临床上还将其用于治疗子宫内膜异位症、功能失调性子宫出血等妇科疾病。现就复方口服避孕药非避孕治疗方面的用途进行综述。

1 治疗功能失调性子宫出血

功能失调性子宫出血 (dysfunctional uterine bleeding, DUB), 简称功血, 是一种常见的妇科疾病, 是指异常的子宫出血, 经诊查后未发现有全身及生殖器官器质性病变, 而是由于内分泌系统功能失调所致。临床表现为不规则的子宫出血, 月经周

期紊乱, 出血时间延长, 经血量多, 甚至大量出血或淋漓不止。

近年研究表明, 对月经周期不规则、出血量多且时间长的功血患者, 含 0.03mg 炔雌醇与 0.15mg 地索高诺酮的复方口服避孕药妈富隆可以减少其月经量, 缩短其出血时间, 并可有效控制月经周期, 该药已被临床广泛使用^[2]。Tahara 等^[3]应用含 0.5mg 炔诺酮和 0.05mg 炔雌醇的口服避孕药治疗剖宫术后反复阴道出血的病例。经过几个周期治疗, 均停止了阴道出血, 达到了很好的疗效。

2 治疗子宫内膜异位症

子宫内膜异位症 (endometriosis) 是指具有生长功能的子宫内膜, 在子宫被覆面及宫体肌层以外的地方生长繁殖而形成的一种妇科疾病。子宫内膜异

位症的临床表现有时与病变程度很不相符, 临床表现很严重的患者, 其病变可能是轻度或局限的, 而病变广泛甚至盆腔解剖结构严重变形的患者, 其临床表现却很少。据统计, 约 70% 的子宫内膜异位症患者有典型的月经改变、继发痛经及不育。

复方口服避孕药可以影响子宫内膜的生长, 改善子宫内膜异位症的症状, 适用于轻中度患者、有生育要求者、术后复发者及手术前后的辅助治疗^[4-5]。Vessey 等^[6]1993 年报道使用口服避孕药的妇女与未使用的妇女相比, 子宫内膜异位症的发生率减少 (RR= 0.4), 经量减少, 疼痛减轻。

3 治疗和改善原发性痛经, 缓解经前紧张征

痛经 (dysmenorrhea) 是指经期前后或行经期间出现下腹剧烈疼痛、腰酸, 甚至恶心、呕吐的现象, 它是妇女的常见病。痛经总会给女性带来许多烦恼, 严重时甚至会直接影响正常的工作和生活。而月经前期有部分妇女伴有生理上、精神上以及行为上的改变, 称为经前紧张征 (premenstrual tension syndrome)。这种情况的发生与年龄、胎次无关。症状轻者可以忍受, 重者需用药物治疗。

原发性痛经的发生与月经时子宫内膜释放前列腺素 (PG) 有关, 痛经患者子宫内膜和月经血中 PG 的含量较正常妇女明显升高, 并且子宫内膜中的 PG 浓度越高, 痛经越严重。有研究表明, 复方口服避孕药可以抑制排卵, 降低前列腺素 F₂ (PGF₂) 和血栓素 B₂ (TXB₂) 水平, 同时降低雌激素水平, 减小子宫内膜厚度, 减少月经血量及 PG 合成, 从而减轻痛经^[7]。经前紧张征的主要症状包括: 疲乏 (反应淡漠)、易激动、焦虑紧张、乳房胀痛、情绪不稳定、抑郁、过度敏感、水肿、烦躁易怒、头痛、健忘、胃肠道症状、潮热、心悸及眩晕等。主要是雌激素水平相对过高、孕激素水平相对不足以及组织对孕激素的敏感性失常所致, 进而引起精神和行为方面的症状。复方口服避孕药中含有的炔诺酮或屈螺酮都有利于改善患者的抑郁、焦虑、易激动等症状, 并且没有明显的不良反应。

4 预防与治疗妇科恶性肿瘤

妇科恶性肿瘤是继乳腺癌之后妇女最常见的肿

瘤。主要包括宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌等。妇科恶性肿瘤严重影响妇女的生活质量和生命时间, 给其生活带来诸多不便。

4.1 子宫内膜癌

复方口服避孕药能降低子宫内膜癌的风险, 其机制可能是低剂量的雌激素可以防止子宫内膜过度增生, 从而减小其恶变的概率, 特别是在高危人群中, 其中未产妇和少产妇最为明显。流行病学证据表明使用口服避孕药可使子宫内膜癌的风险降低 50%, 保护作用始于用药 1 年后。随时间延长, 保护作用增加, 在停止服用口服避孕药后这种保护作用仍可持续 ≥ 20 年^[8]。Horn-Ross 等^[9]对 493 例子宫内膜癌患者和 481 例对照者所做的研究结果也提示, 口服避孕药有利于预防子宫内膜癌, 将未曾服用口服避孕药与子宫内膜癌发生的比值比 (OR) 定为 1.0, 则服药 < 5 年者与子宫内膜癌的 OR 为 0.79 (95% CI: 0.57 ~ 1.1); 服药 ≥ 5 年者 OR 为 0.52 (95% CI: 0.36 ~ 0.73)。

4.2 卵巢癌

卵巢癌是发病率为第二位的女性生殖器恶性肿瘤, 一般无明显的临床症状, 发现时间的延误使卵巢癌成为最致命的妇科恶性肿瘤。复方口服避孕药抑制卵巢癌的确切生物学作用机制尚不明确, 但是最有可能是抑制排卵和减少卵泡发育的双重作用, 减少了卵巢癌发生的风险, 与生育和延长哺乳降低卵巢癌发生概率的机制类似^[10-11]。Shulman^[12]提出服用口服避孕药者卵巢癌的风险降低 10% ~ 60%, 这种作用随服药时间的延长而增加, 停药后此作用仍能维持 >10 年。

4.3 结肠直肠癌

结肠直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤。其发病率和病死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌。中国在世界上属于低发地区, 但其发生率在不少地区有不同程度的增加趋势。流行病学调查研究表明围绝经期妇女结肠直肠癌的风险上升, 而服用口服避孕药可降低其风险。有报道表明服用避孕药可使直肠癌、结肠癌的发生率下降 20% ~ 50%^[13]。

5 预防骨质疏松症

骨质疏松症 (osteoporosis) 是一种系统性骨病, 其特征是骨量下降和骨的微细结构破坏, 表现为骨的脆性增加, 因而骨折的风险大大增加, 即使是轻微的创伤或无外伤的情况下也容易发生骨折。

骨质疏松症是一种多因素所致的慢性疾病。在骨折发生之前, 通常无特殊临床表现。该病女性多于男性, 常见于绝经后妇女和老年人。复方口服避孕药对绝经前期妇女有良好的保护作用, 这种作用与复方口服避孕药中雌激素的含量以及用药时间的长短有关。瑞典的一项大型病例对照研究显示, ≥ 40 岁的妇女服用口服避孕药者, 与未服用口服避孕药者相比, 绝经后髌部骨折的风险可降低约 30%^[14]。近年来还有研究表明, COC 用于绝经过渡期可以有效缓解围绝经期综合征的症状如血管舒缩症状、神经精神症状及焦虑等, 还可以增加骨量, 服用 ≥ 10 年后将表现出最大的保护作用, 从而预防骨质疏松症^[15]。

6 预防多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。持续性无排卵、多卵泡不成熟、雄激素过多和胰岛素抵抗是其重要特征, 是生育期妇女月经紊乱最常见的原因。PCOS 的临床表现包括月经紊乱、闭经、无排卵、多毛、肥胖、不孕和双侧卵巢增大呈囊性改变。

PCOS 的临床表现轻重不一, 多发生于 20 ~ 40 岁的生育期妇女, 雄激素过多是 PCOS 的基本特征。复方口服避孕药周期疗法是一种简单、有效和安全的方法。复方口服避孕药可以使卵巢和肾上腺产生的雄激素浓度降低, 其中的雌激素成分使性激素结合球蛋白浓度增加, 以至于游离睾酮减少; 孕激素成分通过抑制黄体生成素 (LH) 而减少卵巢产生的雄激素。改善 PCOS 患者中雄激素水平过高的症状, 首选达英-35 (炔雌醇环丙孕酮片), 也可用其他口服避孕药。另外, PCOS 患者使用复方口服避孕药还有控制月经周期、保护子宫内膜从而对抗雌激素单纯对子宫内膜的作用^[16-17]。

7 预防和治疗盆腔炎及异位妊娠

由于盆腔炎可引起输卵管黏膜炎和输卵管周围炎, 而输卵管黏膜炎可使输卵管变窄或造成不同程度的堵塞。这样会因管腔狭小或纤毛缺损影响受精卵在输卵管内的正常运行, 中途受阻而停留在输卵管处着床、种植及发育, 从而形成异位妊娠。复方口服避孕药中孕激素会使宫颈黏液黏稠形成栓子, 不利于微生物上行, 防止生殖道感染; 同时也可缩短经期和减少月经量, 从而减少可能被污染的经血逆流至输卵管和腹腔。和其他的避孕方法相比, 复方口服避孕药服用者异位妊娠的发生率最低, 可减少 90% 的风险^[18]。

8 口服避孕药的不良反应

口服避孕药不良反应的发生与其所含雌、孕激素的种类和剂量有一定关系。与雌激素相关的不良反应, 在服药较近期发生; 与孕激素相关的不良反应, 在服药较远期发生。不同妇女对各种激素的反应亦不一样, 更换制剂可能减轻不良反应。

常见的轻度不良反应包括类早孕反应, 少数患者在服药 1 ~ 2 个周期后可出现恶心、呕吐、食欲不振、头晕^[19]、乏力、困倦等, 一般在继续服药后减轻或消失; 阴道出血一般发生在服药初期, 常出现点滴状或月经样突破性出血, 需在医生指导下处理; 部分患者可出现月经减少, 少数月经量增加或闭经, 这些情况不影响健康, 无需处理; 少数患者可出现体重增加、乳房胀痛、白带增多、性欲下降、维生素缺乏、皮肤过敏、精神抑郁等不良反应。

严重不良反应的发生率很低, 一旦发生则会对人体造成很大伤害。口服避孕药可使血压升高, 因此定期的监测血压是很有必要的; 还可增加血栓^[20]、心脏病发作、卒中等心血管疾病的风险^[21]; 还可造成不育、出生缺陷等生育问题; 此外还存在糖耐量降低、视神经水肿、胆囊疾病^[22] 以及静脉栓塞的风险^[23]。目前, 对 COC 的安全性研究随着时间的推移和研究实践的积累在不断深化, 虽然在某些方面存在不可确定因素和争议, 但诸多的流行病学严格调查和临床循证研究提供的大量证据表明: 对女性癌症的影响趋于有益的方向。

9 小结

综上所述, 复方口服避孕药除避孕之外还能发挥许多近期及远期有利于健康的作用。结合患者的自身条件, 充分了解各种复方口服避孕药的成分、剂量、用途、不良反应, 合理、安全、有效地按照科学的周期使用复方口服避孕药, 必然会发挥避孕药最有效的作用, 享受其非避孕的益处, 同时还将最大可能地减少使用风险。

【参考文献】

- [1] Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality [J] . Contraception, 1999, 59:S29-S33.
- [2] Coll Capdevila C. Dysfunctional uterine bleeding and dysmenorrhea [J] . Eur J Contracept Reprod Health Care, 1997, 2:229-237.
- [3] Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar [J] . Fertil Steril, 2006, 86:477-479.
- [4] Vessey M. Oral contraceptives and cancer [J] . J Fam Plann Reprod Health Care, 2007, 33:133.
- [5] Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis [J] . Hum Reprod Update, 2011, 17:159-170.
- [6] Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics [J] . BMJ, 1993, 306:182-184.
- [7] Powell-Dunford N, Cuda AS, Moore JL, et al. Menstrual suppression using oral contraceptives: survey of deployed female aviation personnel [J] . Aviat Space Environ Med, 2009, 80:971-975.
- [8] Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis [J] . Hum Reprod, 1997, 12:1851-1863.
- [9] Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk [J] . J Natl Cancer Inst, 2003, 95:1158-1164.
- [10] Treviño LS, Buckles EL, Johnson PA. Oral contraceptives decrease the prevalence of ovarian cancer in the hen [J] . Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5:343-349.
- [11] Crane K. Oral contraceptives as ovarian cancer prevention [J] . J Natl Cancer Inst, 2011, 103:1286-1288.
- [12] Shulman LP. Oral contraceptives. Risks [J] . Obstet Gynecol Clin North Am, 2000, 27:695-704, v-vi.
- [13] Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis [J] . Br J Cancer, 2001, 84:722-727.
- [14] Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study [J] . Lancet, 1999, 353:1481-1484.
- [15] Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review [J] . Contraception, 2006, 73:445-469.
- [16] Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis [J] . Hum Reprod, 2007, 22:317-322.
- [17] Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeorgiou E, et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome [J] . Fertil Steril, 2006, 85:420-427.
- [18] Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA. [Intrauterine contraception in nulliparous women] [J] . Akush Ginekol (Mosk), 1991:5-8.
- [19] Allais G, Gabellari IC, Airola G, et al. Headache induced by the use of combined oral contraceptives [J] . Neurol Sci, 2009, 30:S15-S17.
- [20] Weiss C, Walter B, Dorsch MF, et al. Fibrinolytic response to exercise in women using third-generation oral contraceptives [J] . Blood Coagul Fibrinolysis, 2006, 17:563-568.
- [21] Beller JP, McCartney CR. Cardiovascular risk and combined oral contraceptives: clinical decisions in settings of uncertainty [J] . Am J Obstet Gynecol, 2012.
- [22] Etminan M, Delaney JA, Bressler B, et al. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study [J] . CMAJ, 2011, 183:899-904.
- [23] Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study [J] . CMAJ, 2011, 183:E1319-E1325.