

女用长效避孕药的研究现状

(综述)

药理学教研室 郑江*

甾体激素类避孕药临床应用已有二十余年,尚属安全有效。由于育龄妇女需要避孕的年限长,对避孕药的安全性、可靠性以及使用简便等方面的要求比一般药物为高。因此,近几年来科学界对这类药物的长效制剂进行了大量的研究。本文就这方面的研究进展加以概述。

为了解决长期用药的安全性与用法简便等问题,目前一般采用的方法:①化学修饰:即将甾体分子接上脂肪酸以形成脂类或合成烯醇衍化物,使之在体内缓慢水解,逐步释放出游离甾体分子。②改变物理性状:将甾体避孕药制成微晶,减慢其溶出速率,在注射部位形成“贮存库”,缓慢地释放、吸收。③制成缓释系统:即将甾体避孕药与生物降解和生物相溶性聚合物均匀地混合,制成注射用微丸,或将此混合液包入微囊,植入皮下或肌注,使其中的甾体激素类药物缓慢地释放。

使用方法方面着重在给药途径、剂量、给药间隔时间等问题上进行研究观察。现有长效制剂的给药途径为口服、肌注和皮下植入等三种,但以肌注为优,因其有效性高,给药简便,毋需循规用药,其吸收与消化功能无关,且不影响胃肠道功能及性功能。

临床常用的长效制剂有两类,一类为单纯的长效孕激素类制剂,另一类为孕激素合并长效雌激素的注射剂,以下分别予以简述。

一、单纯孕激素类避孕药

17- α 羟基黄体酮己酸酯为第一个长效注射避孕药应用于临床,1963年 Siegel 等给25位育龄妇女应用该制剂两年,未发现有人怀孕。此后 Benagiano 等开始对各种黄体酮制剂进行深入研究,多数制剂均干扰月经周期,现仅两种制剂进入国际市场,即缓释型甲孕酮和炔诺酮庚酸酯。第三种化合物17- α 羟基黄体酮癸酸酯正在我国进行临床试验。

1. 缓释型甲孕酮(Depot Medroxyprogesterone Acetate, 简称DMA) DMA是从天然孕酮衍化而成的孕激素(图1)。

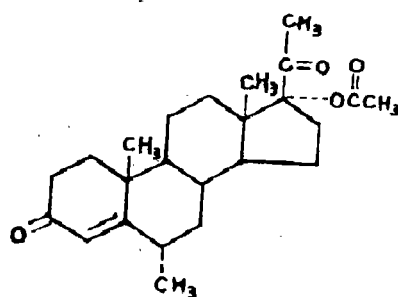


图 1

最近世界上已有80多个国家应用DMPA,认为可有效地控制生育。美国与加拿大最早应用此药,当时认为不能完全达到避孕效果,且有一定的不良反应,后经美国食品药品监督管理局(FDA)对大量临床资料

* 研究生

分析认为该药避孕效果确切,在非连续应用时并无明显危害性⁽¹⁾。

(一)作用原理与避孕效果

DMPA水中溶解度为1mg/ml,商品制剂含微粒50~400mg/ml,肌注后在用药部位缓慢释放,避孕可维持数月。据Ortiz等报道^(2,3)甲孕酮(MPA)初始血浓度维持在1~3ng/ml,150天内MPA可维持在1ng/ml水平。DMPA应用者促性腺激素分泌减少,LH和FSH水平降低,但雌二醇的分泌却和早期卵泡相似,说明卵巢的功能并非完全静止,组织学观察发现卵巢内为一些小而不成熟的卵泡和黄体,缺乏三期和成熟的卵泡。

DMPA有3个月或6个月注射一次的2种制剂,前者常用剂量为150mg,后者为250mg。Fotherby等⁽⁴⁾报道血药浓度检测结果,用量100mg与150mg相比效果无明显差别。

据WHO等⁽⁵⁾报道DMPA具有较佳的避孕效果,53,107位受试妇女,每3个月注射150mg,按每100个妇女用药年统计,12个月内怀孕率不超过0.5%,多数有较好的连续用药率,1年内连续用药率在50%以上。Schwallie⁽⁶⁾等对11,500受试者,共208,894个妇女用药月进行了临床调查,据统计在12个月内怀孕率为0.3%,18个月为0.37%,30个月为0.53%,37~70个月为0.90%。

对于6个月注射一次的临床试验,McDaniel等⁽⁷⁾进行了不同剂量的试验,250mg共试2600个妇女用药年,每100个妇女用药年怀孕率为1.4,300mg共试验8组,计11,747个妇女用药年,其怀孕率不超过3.6%,400mg共试4450个妇女用药年,其怀孕率低于0.6%,剂量500mg及1000mg试验了少数妇女,无怀孕报道。

(二)副作用

DMPA主要的副作用为月经失调。据

WHO两次调查报告^(8,9),由于不规则出血,一年内累积停药率分别为9.3%与15.1%,闭经停药率分别为11.5%及12.1%。并随着用药时间的延长,由月经失调而停药率相应增加。Parker等⁽⁹⁾以长效雌激素与DMPA合用及DMPA单用作比较,并未能明显改善阴道不规则出血。

多数DMPA试用者体重有所增加,可能与脂肪沉积有关。对血压一般无明显影响,少数舒张压可升高,也有收缩压稍下降。

此外,头痛的发生率约10.7%,少数有情绪、性欲的改变及腹部不适、疲劳、头晕和恶心等。对肝功能及主要代谢无明显影响。

(三)对凝血机制的影响

Whigham等⁽¹⁰⁾对26位试用者进行凝血及纤溶24周短期研究,证明DMPA对纤维蛋白原、维生素K依赖因子及抗凝血因子Ⅱ均无明显改变,但纤维蛋白溶酶原水平下降。Tsakok等⁽¹¹⁾对104位应用DMPA的亚洲妇女进行凝血、纤溶及血小板功能长期研究,一般仅很小改变,但个别也有纤维蛋白原升高及凝血酶原时间缩短。同时观察到纤溶活性增加,而血小板计数、粘度或凝集均无改变。

(四)停药后生育能力的恢复

Schwallie等⁽⁶⁾对115位受试者进行恢复生育力的调查。据统计,停药15个月内的怀孕率为82%,24个月内为97%。Pardthaisong等⁽¹²⁾调查了429位DMPA停药者,其平均怀孕延缓期为5.5个月。Fotherby等⁽⁴⁾报道某些受试者经最后一次注射DMPA 6个月内未排卵。其原因为MPA在体内的蓄积。

(五)致畸作用

Harlap等的预期性流行病研究资料表明,接触过各种激素新生儿的畸型率为10.9%,未接触的为7.8%,继后Heinonen等⁽¹³⁾报道,接触过甾体激素的新生儿中

18.8%有心血管疾患,未接触的为7.8%,但还不能充分肯定DMPA的致畸作用,因所调查的用药者中,多数是用以防止先兆性流产和习惯性流产,所以这一致畸的调查报道还需重新考虑。

(六)泌乳作用及对哺乳婴儿的影响

DMPA能增加产后和哺乳期的泌乳量,并延长泌乳期。MPA可分泌到乳汁中去,MPA在乳汁和血浆的分配比为1:1。Phillipon等进行过计算,口服大剂量的MPA,仅1/500进入血循环,因而仅微量MPA可随乳汁被婴儿吸收。连续性研究表明,接触DMPA的婴儿在生长和发病率方面与对照组无明显差异。

(七)致癌作用

这一问题争论最大,也是目前难以解决而急于解决的问题。为此,人们进行了大量的动物实验和临床调查。从动物实验表明MPA对Beagle狗有致癌作用。而El Etreby等⁽¹⁴⁾认为Beagle狗的生殖和内分泌生理与其他动物(包括人)不同,不能作为DMPA致癌作用的动物模型。McDaniel⁽¹⁵⁾对泰国北部的7所医院进行临床调查,所发现9例子宫内膜癌没有一个用过口服避孕药或DMPA。相反,DMPA能逆转肿瘤前期的子宫内膜破坏,而且对治疗恶性肿瘤是一种较好的药物⁽¹⁶⁾。

2.炔诺酮庚酸酯(Norethisterone Oenanthate,简称NET-OEN)为孕激素衍生物(图2),其经肝脏水解,缓慢释放

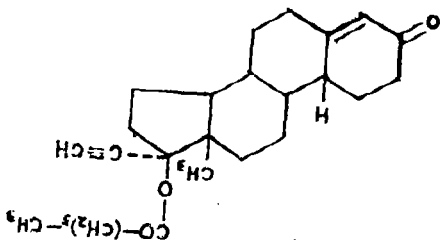


图2

NET,水解速率取决于特定酯键的分布。家兔血浆中酯酶活性高,水解NET-OEN较快,而人体血浆中酯酶在90分内水解量不到2.5%。

(一)作用原理与避孕效果

NET的作用原理较为复杂。一般认为NET抑制生育系通过复合机制,在NET活性前期作用于下丘脑,排卵恢复后,仍可能作用于子宫和宫颈而影响生育^(20,4)。

临床上常用200mg的NET-OEN油剂,每12周注射一次。近来WHO建议用新的给药法,即前6个月内每2个月注射一次,然后每12周给药一次。Fotherby等⁽⁴⁾对NET-OEN进行的药代学研究表明,注射一周后血药浓度达到峰值,但下降颇快,8周后降至很低的水平。而Sang等⁽¹⁵⁾研究阐明NET-OEN注射后大约5周进入周围循环。

Giwa-Osagie等⁽¹⁶⁾在1978年首次报道新给药法的结果,295位用药妇女,超过1606个用药月中未发现怀孕,一年内连续用药率为69.1%。最新WHO组织的多国临床试验中期资料报道,一组790位妇女用NET-OEN,2个月注射一次,18个月,每100个妇女用药怀孕率为0.6%;另一组796位妇女以新的给药法(前已述),用药18个月,怀孕率为1.8%。

(二)副作用

NET-OEN的主要不良反应为月经失调,可出现不规则出血和闭经,为此,一些用药者不得不停药,但月经失调率可随用药时间延长而下降。据WHO⁽⁸⁾对12周给药一次的临床调查资料表明,每100个妇女用药年12个月内的停药率为10.3%,2个月给药法为13.6%。

短期使用NET对血凝和代谢几无影响,但有一定的体重增加。此外,可伴有头痛、焦虑、腹部不适、头晕、恶心等不良反应。

(三)停药后生育能力的恢复

Benagiane⁽¹⁾报道,16位受试者单次

注射NET-OEN, 2个月内10名受试者恢复了排卵后孕激素分泌, 其卵巢功能的恢复比停用DMPA为快。

(四)对泌乳的作用及对哺乳婴儿的影响

有报道表明NET-OEN对少数哺乳妇女有增乳作用, 受试者的婴儿体重比对照组明显增加。Saxena等报道NET在乳中的量大约为血浆的10%, 说明仅少量的NET被婴儿摄取。

(五)致畸和致癌作用

至今还未见有关NET-OEN致畸作用的报道。至于致癌作用, 目前争论也很大。现有的资料还未足以证明NET-OEN有致癌作用。1979年WHO所部署的这方面研究在1984年以前还难以得到结果。

二、孕激素、长效雌激素混合注射剂

二羟黄体酮乙酸苯酯、雌二醇戊酸酯混合注射剂, 二羟黄体酮为孕激素衍生物, 作用比黄体酮强, 雌二醇戊酸酯活性维持时间约为一个月。

1.作用原理和避孕效果

一般认为该制剂抑制下丘脑、垂体和卵巢轴激素的调节。Sheffield等⁽¹⁷⁾发现用药后子宫内膜发育不全, 伴有微弱的内膜脱落, 逐渐萎缩, 最后导致子宫内膜崩溃、出血。

孕激素和雌激素的用量比以150:10mg为佳。据统计, 3100位受试者共32,025个月药月未发现怀孕。

2.副作用

与DMPA一样, 其主要不良反应为月经失调, 也有痛经的报道, 停药率还难以估计。

用药后肝脏的分泌功能可暂时降低, 但凝血功能几无影响。有一定的体重增加。可减少哺乳妇女的泌乳量。其次, 伴有经前紧张、头痛、性欲改变和局部疼痛反应等。

3.停药后生育能力的恢复

Yussman等⁽¹⁸⁾报道, 用药2年的妇女停药后12~24周内都可恢复自发排卵, 并认

为生育恢复时间随用药时间的增加而相应延长, 一般需数月。

4.致畸与致癌作用

至今尚未有用药后怀孕的报道, 故难以对致畸作出评价。有报道用药妇女经检查未发现子宫异常和宫颈涂片的改变。从目前有限的资料还不能说明该制剂的致癌作用。

三、结 语

DMPA和NET-OEN经大量的临床试验表明, 两者易被多数育龄妇女所接受, 其避孕效果颇为满意。尤DMPA, 每100个妇女用药年12个月内怀孕率低于0.5%。主要的问题是月经不调, 大多数DMPA使用者都可出现阴道不规则出血和闭经等不良反应。然而, 雌激素在一定程度上能调节孕激素引起的月经不调。但长效雌激素亦可影响代谢, 这些问题是当前亟需解决的。至于致畸和致癌尚有争论, 但应予以重视, 因其用于避孕用药期较长, 剂量较大, 所以, 在未完全否定致癌和致畸作用以前, 应考虑到其潜在的危险性。

因此, 在使用这些药物时, 应在维持有效浓度前提下, 尽可能减少用药剂量, 延长用药间隔时间, 以保证药物安全有效性。

(本文经方瑞英、章元沛老师审阅)

参 考 文 献

1. Benagiano G. *Drugs* 1983; 25: 570.
2. Ortiz A, et al. *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977; 44: 32.
3. Werawatgoompa S, et al. *Contraception* 1979; 20: 319.
4. Fotherby K, et al. *Fertility and Sterility* 1980; 34: 131.
5. WHO. *Contraception* 1982 a; 25: 1.
6. Schwallie PC, Assenzo JR. *Contraception* 1974; 10: 181.
7. McDaniel EB, Potts M. *International J Gynaecology and Obstetrics* 1979; 17: 297.

(下转第327页)

院后月经正常。1983年8月随访已剖宫产得一足月婴儿,母婴均健。

讨 论

近20余年来国内外有关采用单纯化疗保留患者子宫及生育功能的报道已屡见不鲜^(1,2),然而对少数化疗耐药、子宫内存在顽固滋养叶病灶患者,仍将切除子宫。若能作病灶剜出术而保留子宫,无疑地会给切望生育的年轻患者带来希望。有关子宫内病灶剜出术适应证的选择极为重要,被选择对象的子宫内病灶不宜过多、过大,否则子宫因疤痕过大、过多,日后易发生子宫破裂。结合我国国情及计划生育政策,应强调本法仅适合于:①年轻未育;②单个子宫内耐药的顽固病灶;③HCG值不很高;④子宫外转移灶轻;⑤宫内病灶不与宫腔相通者。术前先作化疗2~3疗程,使子宫内病灶趋向局限,周围包膜形成,有利于术时完整剜出。术时操作宜轻柔,尽量避免挤压,防止滋养叶细胞外溢。操作时先以无齿卵圆钳钳夹双侧漏斗韧带及阔韧带,阻断卵巢及子宫血管。病灶剜出后周围肌层作多点注入MTX,然后以羊肠线作肌层和浆肌层间断缝合,但须避免内膜种植,日后发生子宫内子宫内膜异位症。术后应继续化疗1~2疗程。

手术前对子宫内病灶的大小、数目、范围、部位必须作出正确估价,可采用盆腔动脉造影、腹腔镜检查、超声显象图或子宫造

影术等方法。盆腔动脉造影对病灶定位正确性高,但该操作本身具有出血和感染等并发症。腹腔镜检查对患者仍有一些小创伤,但可发现从浆膜面突起的病灶。超声显象图能正确地发现子宫内浸润病灶,且比腹腔镜更有效⁽³⁾。本文作者认为上述三种检查各有利弊,均须一定的设备,其正确性要根据检查者掌握该项技术的熟练程度而定;而子宫造影术可以根据其有无显影缺损、造影等异常表现,确定子宫内有无病灶,并可以对比观察化疗效果、病灶有否消除等,在决定子宫是否保留和病灶的定位等方面有很大价值⁽⁴⁾。

本手术比选择性子宫切除术更易被病人接受,其优点为可减少对切除子宫手术的思想负担,减少使HCG转阴所需的化疗时间,减少化疗的可能毒性和住院日数,更能达到保留子宫的最大目的。但术后须严密随访,严格避孕2年,防止肿瘤复发或术后过早妊娠。一经妊娠须做好围产期保健,提早入院待产,做好剖宫产准备工作。对原病灶浅表、疤痕小者可予严密观察下争取阴道分娩。

参 考 文 献

1. 石一复, 高永良. 中华妇产科杂志 1979; 14: 52.
2. 金沢浩三他. 日产妇志 1980; 32: 69.
3. Ber Kowitz RS, et al. Gynecol Oncol 1983; 15: 403.
4. 石一复, 等. 浙江医科大学学报 1981; 10: 135.

(上接第325页)

8. WHO. Contraception 1977; 15: 513.
9. Parker RA, McDaniel ER. Contraception 1980; 22: 1.
10. Whigham KAE, et al. British J Obstetrics and Gynecology 1979; 86: 806.
11. Tsakok FAM, et al. International J Gynecology and Obstetrics 1980; 18: 105.
12. Pardthaisong T, et al. Lancet 1980; 1: 509.
13. Heinonen OP, et al. New England J Medicine 1977; 296: 67.
14. El Etreby MF, et al. Contraception 1979; 20

: 237.

15. Sang GW, et al. Contraception 1981; 24: 15.
16. Giwa-Osagie OF, et al. British medical J 1978a; 1: 1600.
17. Sheffield WH, et al. American J Obstetrics and Gynecology 1969; 103: 828.
18. Yussman MA, Taymor ML. American J Obstetrics and Gynecology 1970; 108: 901.
19. Rozier JC, Underwood Jr PB. Obstetrics and Gynecology 1974; 44: 60.
20. Benagiano G, et al. Fertility and Sterility 1980; 34: 456.