

小剂量米非司酮和左炔诺孕酮用于紧急避孕的临床研究

步桂英¹ 杨铭越² 曹雪莲¹

(1 黑龙江省齐齐哈尔市富拉尔基区人民医院妇产科 161041)

(2 黑龙江省齐齐哈尔一重医院妇产科 161041)

摘要 目的:以左炔诺孕酮为参比制剂,探讨 10mg 米非司酮用于紧急避孕的临床效果,副反应及可接受性。方法:采用随机对照性的试验方法,征集 100 例单次无保护性交 72 小时内来院就诊的要求紧急避孕的妇女,随机分配到观察组($n=50$)和对照组($n=50$),观察组单次口服 10mg 米非司酮,对照组口服左炔诺孕酮 0.75mg,12 小时后再服左炔诺孕酮 0.75mg,服药后嘱两组对象按时随访直至月经复潮,并观察其避孕效果,副反应,对月经的影响及药物的可接受性。结果:采用 Dixon 方法计算,两组对象各有 1 例妊娠,观察组避孕效果达 81.19%,对照组为 81.06%,统计学上无明显差异,两组副反应轻,无任何不良反应发生。结论:小剂量米非司酮用于紧急避孕与左炔诺孕酮是同样有效的。

关键词: 米非司酮;左炔诺孕酮;紧急避孕

Clinical study on Administration of Low Dose of Mifepristone and Levonorgestrel in Urgent Postcoital Contraception

BU Gui-ying, YANG Ming-yue, CAO Xue-lian

Department of Gynecology & Obstetrics, Fulaji People's Hospital, Qiqihar 161041, Heilongjiang, China

Department of Gynecology & Obstetrics, Yizhong Hospital, Qiqihar 161041, Heilongjiang, China

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effects of administration of low dose of Mifepristone(10mg) in urgent contraception, taking Levonorgestrel as reference preparation. **Methods:** 100 women, who had once had unprotected coition and asked for urgent contraception within 72 hours after sexual intercourse, were randomly divided into observation group($n=50$) and control group($n=50$). The observation group was given only mifepristone(10mg, orally); while the control group was firstly given levonorgestrel(0.75mg, orally) and then levonorgestrel(0.75mg, orally) again in 12 hours. After administration, the women in the two groups were told to be followed up steadily until the next menstruation appears. Meanwhile, birth control effect, side effects, the influence of the medicines on menstruation and medicinal acceptability were observed. **Results:** According to Dixon method, there was 1 pregnant woman in each group, respectively. The contraception rate of observation group was 81.19%, and that of control group 81.06%. Statistically, there was no significant difference between the two groups, with slight side effects. **Conclusion:** Low dose of Mifepristone is suitable for urgent contraception, which has the same effect as Levonorgestrel.

Key words: Mifepristone; Levonorgestrel; Urgent contraception

米非司酮是 20 世纪 80 年代初期由法国 RousselUclaf 公司合成的抗孕酮类药,最初只用于抗早孕,近年来随着紧急避孕方法的深入研究,米非司酮用于紧急避孕经历了从大剂量到小剂量、从单药到配伍用药的不断完善过程。本研究以左炔诺孕酮为参比制剂,对小剂量米非司酮(10mg)用于紧急避孕进行随机对照性研究,目的在于验证小剂量米非司酮用于紧急避孕的临床效果及可接受性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2004 年 4 月至 2005 年 10 月共征集 100 例年龄在 48 岁以下、单次无保护性交 72 小时内自愿要求避孕的健康妇女,平均年龄(36.2 ± 2.4)岁(22-48 岁),平均孕次(1.6 ± 1.4)次(0-4 次),平均产次(0.8 ± 0.5)次(0-1 次),用药距性交时间平均(28.3 ± 1.84)小时,随机分成两组,两组间差异无显著性

($P>0.05$)。受试者接纳标准:健康状况良好,近 3 个月月经规律,单次无保护性交 72 小时内要求紧急避孕,尿妊娠实验阴性,且未用过其他甾体激素避孕药或糖皮质激素类药物,无使用米非司酮禁忌症,并愿意在月经复潮前禁欲或保证使用避孕套避孕,同意按时随访者。

1.2 给药方法

观察组:单次口服米非司酮 10mg(由北京第三制药厂提供)。服药前后各空腹 2 小时。对照组:口服左炔诺孕酮 0.75mg,间隔 12 小时后再服左炔诺孕酮 0.75mg(左炔诺孕酮商品名“毓婷”,由北京第三制药厂提供)。

1.3 观察方法

全部随访至月经复潮,若经期延长超过 7 天以上者,行尿妊娠试验或 B 超检查,以确定或排除妊娠。服药后 4 小时内如发生呕吐,需补服同样剂量的药物,观察项目包括有效性、副反应及下次月经情况。

1.4 效果评价

①成功:服药后月经按时来潮,或虽有延迟但尿妊娠试验或B超排除妊娠。②失败:月经延迟,尿妊娠试验阳性,B超证实妊娠,且妊娠与停经时间相符。

1.5 统计学方法

避孕有效率采用Dixon方法计算^[1],即 $(E-O)/E \times 100\%$ ^[2],以预期的下次月经日前14天定为排卵日(为0天),

排卵日前为负天数,排卵日后为正天数,根据排卵日前后各不同天数的妊娠概率计算出各组对象的总预期妊娠数(E),实际发生的妊娠数为(O),计算出避孕有效率。组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 避孕效果(见表1)

表1 不同性交时间两组的避孕效果

性交时间	预期妊娠数	观察组			对照组		
		例数	预期妊娠数	实际妊娠数	例数	预期妊娠数	实际妊娠数
< - 8	0.000	1	0	0	1	0	0
- 8	0.001	2	0.002	0	2	0.002	0
- 7	0.007	0	0	0	2	0.014	0
- 6	0.025	1	0.025	0	0	0	0
- 5	0.055	1	0.055	0	2	0.110	0
- 4	0.104	3	0.312	0	3	0.312	0
- 3	0.146	4	0.584	0	3	0.438	0
- 2	0.169	6	1.014	0	6	1.014	0
- 1	0.173	8	1.384	0	9	1.557	1
0	0.141	10	1.410	1	10	1.410	0
+ 1	0.091	4	0.364	0	3	0.273	0
+ 2	0.049	2	0.098	0	2	0.098	0
+ 3	0.019	3	0.057	0	2	0.038	0
+ 4	0.005	2	0.010	0	3	0.015	0
+ 5	0.001	2	0.002	0	1	0.001	0
> + 5	0.000	1	0	0	1	0	0
合计		50	5.317	1	50	5.282	1
避孕有效率			81.19%			81.06%	

如表1所示,两组各有1例妊娠,避孕有效率分别为观察组81.19%、对照组为81.06%,两组间无显著性差异($P>0.05$)。

2.2 服药后副反应(见表2)

表2 两组对象服药后副反应发生率[例(%)]

组别	例数	无主诉	恶心	头晕	下腹胀痛	腹泻
观察组	50	42(84.0)	2(4.0)	1(2.0)	3(6.0)	2(4.0)
对照组	50	41(82.0)	3(6.0)	1(2.0)	4(8.0)	1(2.0)

两组副反应基本相似,大多数人服米非司酮后无主诉,仅有少数服药当天出现轻度一过性恶心呕吐、头晕乏力、下腹胀痛及腹泻等不适,反应持续1-2天,自行消失,可耐受,无需特殊处理。

2.3 服药后对下次月经的影响(见表3)

表3 两组对象服药后下次月经情况[例(%)]

组别	例数	月经周期变化		
		无变化	提前	延迟
观察组	50	37(74.0)	4(8.0)	9(18.0)
对照组	50	36(72.0)	9(18.0)	5(10.0)

两组经期和经量均与正常月经相似,但服药后月经周期有所改变,月经周期延长(≥ 5 天)观察组占18%,对照组占10%,两组间差异无显著性($P>0.05$)。周期缩短(≤ 5 天)观察组占8%,对照组占18%,两组间差异无显著性($P>0.05$)。

2.4 服药7天内阴道出血情况

观察组1例,对照组2例在服药7天内发生阴道出血,呈点滴状或似月经样出血。

3 讨论

3.1 避孕效果和副反应

紧急避孕是指无防护性交或避孕失败后为避免妊娠而临时采取的一些紧急补救措施,虽然这些补救方法不能替代常规的避孕措施,但其在防止意外妊娠、降低人工流产率方面起到了较重要的作用^[3]。

近年来诸多研究证实抗孕激素米非司酮不仅有高效抗早孕作用,而且对妇女正常月经周期有抑制卵泡发育、排卵或使排卵延迟、抑制子宫内膜发育、阻止胚胎种植等多环节而起到了紧急避孕的作用。本研究以左炔诺孕酮为对照,在无防护性交72小时内单次服用10mg米非司酮紧急避孕效果为81.19%,与左炔诺孕酮相当,与有关文献报道基本一致^[4]。两组各有1例妊娠,均发生在围排卵期(预期排卵日前后各3天),这与个体差异、围排卵期高妊娠概率等因素有关。另外,本研究提示服用米非司酮后副反应发生率低,仅少数在服药当天

(下转第58页)

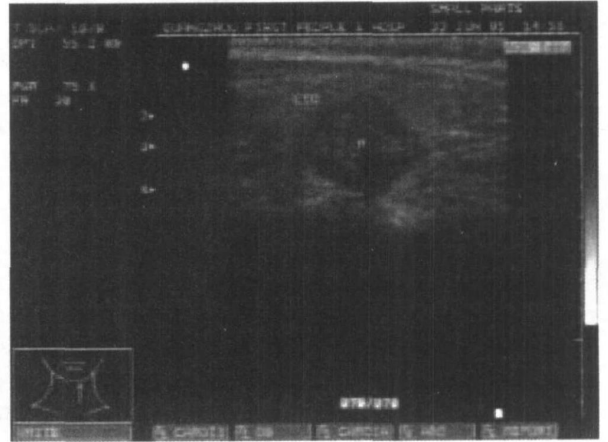
为37~75.7%,微钙化发生率5.5~68%^[1],而本组钙化14.28%(包括钙化和微钙化)。各研究有差异的原因可能在于:(1)B超检查受操作者主观因素影响大,且常由于太小或隐藏于粗钙化和纤维化声影后方,而出现对甲状腺钙化的遗漏。所以要提高甲状腺结节的术前诊断率,应由专科超声医师来操作以减少误诊。(2)病理方面,可能由于甲状腺癌的钙化结节通常很小,石蜡切片难于恰好通过钙化灶,加之钙化灶并非病理定性所需,所以除非是前瞻性研究或特别提请病理医师注意,通常都不会有太高检出率。

甲状腺良性疾病出现钙化较相对较少,通常是炎症血肿吸收机化后形成的结节壁钙化或纤维隔带钙化,超声表现为结节边缘的片状、团状或弧形粗大钙化,后方伴声影,出现微钙化机率小。文献报道,良性病钙化率在6~14%^[2],而粗大钙化率及微钙化率尚无统计;本组钙化率11.11%。另外,B超报告微钙化的病例中有1例病理描述细胞生长活跃,有假乳头形成,所以即使良性疾病出现点状钙化也应引起高度警惕,因假乳头形成现在看来是一种类癌前病变,有较强的手术指征。本组也有假阴性,其原因可能是:(1)病灶较小造成误诊或漏诊;(2)病变太早,在超声图像上尚规则,边界较清晰,有包膜,对邻近腺体无明显浸润,导致误诊。

甲状腺微钙化对甲状腺癌的诊断具有很高特异性,国内外普遍认为它是诊断甲状腺癌特异性最高的指标,文献报道为83~90.3%,对乳头状癌则可达93~95%^[3]。本研究中,甲状腺良、恶性疾病钙化率分别为10%和14.28%,差异有显著性;所以,术前B超若发现实性不均结节内有微钙化,应高度怀疑甲状腺恶性肿瘤;而对于囊性结节,超声发现囊壁上有结节状隆起、隆起中出现微钙化者,很可能有乳头状癌的成分存在,据报道恶变率可达70~80%^[4];而光滑囊壁内的微钙化通常并不需要进一步处理。不过,超声对微钙化的检出敏感性相对较低。对此,需在超声检查中结合包膜完整性、血流情

况、淋巴肿大情况等来综合判断。

超声检查对于确定甲状腺肿块的诊断与鉴别较为重要的意义,本研究认为超声探测到甲状腺钙化与甲状腺癌有很大关系,尤其是某些群体如年轻患者或伴有单发结节的患者,需要认真仔细检查和监控。



甲状腺乳头状癌结节内沙砾样钙化

参考文献

- [1] Taki S, Terahata S, Yamashita R, et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer[J]. Clin Imaging. 2004, 28(5): 368-371
- [2] Cheng SP, Lee JJ, Lin J, Liu CL. Eggshell calcification in follicular thyroid carcinoma[J]. Eur Radiol. 2005, 15(8): 1773-1774
- [3] Consorti F, Benvenuti C, Boncompagni A, et al. Clinical significance of thyroid nodule calcification[J]. G Chir. 2003, 24(3): 78-81
- [4] Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma[J]. Head Neck. 2002 Jul, 24(7): 651-655

(上接第54页)

出现轻度恶心、头晕、下腹胀痛,但均不影响正常工作与生活,无需特殊处理,仅1~2天自行消失,这说明10mg米非司酮用于紧急避孕是非常安全有效的。

3.2 对月经的影响

研究还表明,尽管10mg米非司酮对下次月经的影响、经间期出血发生情况与对照组相似,但仍存在一些不足,如观察组月经延迟有高于对照组的趋势(这与米非司酮延迟排卵的机制有关),这也是米非司酮用于紧急避孕的最主要的缺点,有待于在今后的工作中进一步研究。此外,两组共有3例出现经间期出血,该现象与受试者服药时间有关,以黄体早、中期服药最明显。因为在黄体早、中期如果部分子宫内膜发育至分泌期,那么药物使转化为分泌期的子宫内膜均匀脱落,未发育至分泌期的子宫内膜残留至黄体化时脱落,故有发生经间期出血或两次出血的现象发生^[5]。

总之,本研究结果表明小剂量(10mg)米非司酮应用于紧急避孕,避孕效果好、服药简单、副反应小、对月经影响不大,是一种高效、安全、简便的紧急避孕法,在临床中值得推广使用。

参考文献

- [1] Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, et al. Ethinyl estradiol and conjugated as postcoital contraceptives[J]. JAMA, 1980, 244(2): 1336
- [2] Khanna J, Van Look PFA, Griffin PD. Challenges in reproductive health research, biannual report 1992~1993[J]. Geneva: WHO, 1994: 143
- [3] 赵双玲综述. 紧急避孕法的使用现状、影响因素和应用前景[J]. 生殖与避孕, 1999, 19(3): 152
- [4] 韩学军, 翁梨峭, 肖碧莲. 米非司酮用于紧急避孕的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(9): 526
- [5] 刘蓓, 朱楣光综述. 紧急避孕的研究进展[J]. 国外医学计划生育分册, 1996, 15(4): 202