

迟服或漏服复方口服避孕药的处理

杨月华

基金项目:江苏省卫计委科研课题(项目编号:Q201603);江苏省妇幼健康科研项目(项目编号:F201675);江苏省计划生育科研所科研项目(项目编号:JSFP2015001)

作者单位:210036 江苏 南京,江苏省计划生育科学技术研究所/国家卫计委计划生育药具不良反应监测中心

作者简介:毕业于南京医科大学,硕士,助理研究员,研究方向为避孕药具不良反应防治

【关键词】复方口服避孕药;迟服;漏服

【中图分类号】R 979.2⁺¹ 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)06-012-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.06.03

复方口服避孕药(combined oral contraceptives, COCs)作为一种高效、可逆的避孕药物,在全球应用广泛,使用人数约有1亿;在我国,尽管使用比例较低,但使用人数仍有百万^[1]。在正确和坚持使用的条件下,COCs使用第1年的意外妊娠率仅有0.3%,而实际使用中意外妊娠率却达到8%^[2],从而导致人工流产数量相应增加。其中,COCs迟服/漏服现象比较常见,使用电子监控设备客观记录服药情况的研究显示每个使用者平均每个周期至少会漏服4片以上^[4]。可见,减少COCs的漏服,加强漏服后补救,对减少意外妊娠和人工流产有着积极意义。

无论是COCs提供者还是COCs使用者,对COCs正确使用知识都比较匮乏。国内一项对382名妇产科医务人员进行COCs知识、态度和行为的调查发现,仅25.82%的被调查者能提供详细的COCs咨询服务;93.13%的被调查者有相关知识培训需求^[5]。另一项对224名因COCs避孕失败进行人流的女性调查显示,失败原因包括未按要求服药、漏服、伴随疾病/合并用药、药品质量问题等,但所有被调查者全部不清楚本次避孕失败的原因,并要求获得更详细的使用方法^[6]。

针对上述现状,本文将结合《复方避孕药社区服务使用指南》中建议^[7],对COCs迟服/漏服情况

作一简单综述,以期指导COCs的正确使用,减少意外妊娠的发生。

1 复方口服避孕药的服用要求和迟服/漏服的定义

正常情况下,COCs一个包装为一个使用周期,规格一般分为21片和28(21+7)片,要求妇女每日同一时间服用1片,二者都要求服用方21片的含激素活性片后保留7d的无激素间隔(hormone-free interval, HFI)再重新开始下一包装,区别在于前者的7d HFI不需要服用任何药物,后者的7d HFI需要每日服用1片不含激素的非活性片。

对于迟服和漏服的定义,目前并不统一,但多数定义为迟服(late)是指COCs在既定时间后的24h内服用;漏服(missed)是指COCs在超过既定时间24h以上服用^[8],本指南亦沿用该定义。

2 复方口服避孕药的避孕机制和迟服/漏服后的妊娠风险

2.1 复方口服避孕药的避孕机制

COCs是由雌、孕激素组成的复方制剂,一方面通过雌激素反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,影响正常月经周期中期的黄体生成素和促卵泡激素峰形成,改变卵巢对促性腺激素释放激素(gonadotropin-

releasing hormone, GnRH)的正常反应以达到抑制排卵的目的;另一方面,可通过对生殖器官(特别是卵巢、子宫内膜、宫颈)的直接作用,干扰精子与卵子运行及胚泡着床,阻止妊娠的发生。

2.2 复方口服避孕药迟服/漏服后的妊娠风险

COCs 虽然抑制垂体 GnRH 的基础分泌水平,但不能完全抑制卵巢活性。卵巢抑制作用随着周期中服药量而增加,通常在周期末达到最高;达到最大抑制作用后,理论上最多可漏服 7 d 药物,即 7 d HFI,若 HFI 延长,妊娠风险加大。HFI 时加用雌激素、缩短或取消 HFI、在月经周期的第 1 d 而不是第 5 d 开始新的周期用药更能有效抑制排卵。

漏服药后的妊娠风险取决于漏服的时间和漏服的量。有研究通过卵泡生长发育、是否排卵、孕激素水平等相关测量指标来间接推测妊娠风险,认为卵巢活性尤其可能出现在服药周期第 1 周漏服者中,服用 COCs 的第 1 周 GnRH 逐步下降,从而抑制了卵泡的发育;如果第 1 周末检测到卵巢活性,则第 2 周或第 3 周基本也不会出现;但如果周期中开始用药的时间更晚或服药的第 1 天已有优势卵泡,卵泡直径仍会增加,排卵风险依然存在。此外,与低雌激素含量(30~35 μg 炔雌醇)的 COCs 相比,超低雌激素含量(≤ 20 μg 炔雌醇)的 COCs 漏服后卵泡活性更大。尚无证据表明在服药周期的第 2 周或第 3 周漏服 3 片以内药物能够造成排卵的发生^[9-11]。

3 迟服/漏服复方口服避孕药的原因及预防

3.1 迟服/漏服复方口服避孕药的原因

COCs 使用者需要每日口服 1 片,且在 HFI 后开始新的周期,其避孕效果很大程度上依赖于使用者个人的服药行为。西班牙一项多中心研究显示^[12]，“忘记使用”是迟服/漏服药的主要原因,尤其是在假期、周末、前一天晚上出门、到不同时区旅行时更容易忘记;“出现不良反应”也是迟服/漏服药的重要原因。亦有研究表明,妇女如果未将服用 COCs 与日常活动(如化妆或刷牙)建立联系定时服药,每个周期漏服 2 片以上的风险是建立起日常联系的妇女 4.6 倍;妇女如果对 COCs 认识不足,每个周期漏服 2 片以上的风险是充分知情妇女的 2.4 倍。此外,使用时间长、对使用说明的理解能力差、对意外妊娠无所谓的态度、多性伴或性伴不支持、低社会经济状态以及文化信仰差异等因素都会导致依从性降低。

3.2 迟服/漏服复方口服避孕药的预防

鉴于上述迟服/漏服原因和我国 COCs 提供者和使用者的普遍缺乏 COCs 正确使用知识的现状,建议加强对 COCs 提供者的培训,在使用者选择 COCs 时能够予以正确指导,充分告知迟服/漏服后的妊娠风险,提高使用者规律用药的依从性。如反复漏服,可考虑改用其他不依赖于使用者个人行为的避孕措施(如宫内节育器)。

4 迟服/漏服复方口服避孕药的处理

4.1 有关迟服/漏服复方口服避孕药处理的指南或建议

国外有关迟服/漏服 COCs 处理的指南或建议较多,在实际应用中也存在一定的争议。2004 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织专家组进行循证讨论,得出如下结论:① 连续使用 COCs 7 d 后能够有效抑制排卵;② 漏服活性片后尽快补服很重要;③ 漏服后妊娠风险取决于漏服的量和时间;④ 同一服药周期中任何时间漏服 3 片及以上含 30~35 μg 炔雌醇的 COCs 活性片(或漏服 2 片及以上含 ≤ 20 μg 炔雌醇的 COCs 活性片)需要采取额外的预防措施;⑤ 当漏服临近服药周期的 HFI 导致 HFI 延长时妊娠风险最大。同年,WHO 颁布的第 2 版《避孕方法使用的选择性实用建议》中在上述结论的基础上首次根据 COCs 中炔雌醇的含量分类提出不同的处理建议,但受到了一定的质疑。Mansour 等^[14]认为,由于很多妇女对其所使用的药物中含有的炔雌醇的剂量并不确定,针对炔雌醇含量分类处理的原则会造成困惑,制定“唯一原则”可能会更好把握。此后,加拿大妇产科医生协会(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)、美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)、英国药品与健康管理中心(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)等组织机构在 WHO 指南的基础上加以改进,分别在各自的指南中提出了更为简易的“唯一原则”,同时为方便理解和记忆,将迟服/漏服 COCs 的处理原则与措施以流程图的形式表示出来^[8,15-17]。如加拿大 SOGC 2008 年发布的指南中强调了服药周期第 1 周漏服的严重性,认为第 1 周无论漏服几片都需尽快补服并采用备用避孕方法甚至进行紧急避孕,在服药周期第 2 周或第 3 周漏服 3 片以下药物是相对安全的,而漏服 3 片及以上则需按第 1 周漏服处理并取消 HFI,具体措施以流程图明示。英国 MHRA 2011 发布的指南及美国

表1 迟服或漏服复方口服避孕药的处理

迟服或漏服情况		处理
延迟服用1片含激素药物 <24 h	在任1周迟服	尽快补服1片含激素药物并继续1片/d用药直至本周期用药结束。
漏服1片以上含激素药物	在第1周,漏服≥1片	尽快补服1片含激素药物并继续1片/d用药直至本周期用药结束。使用备用避孕方法7 d,如果近5 d内有无保护性生活,考虑紧急避孕。
	在第2或第3周,漏服<3片	尽快补服1片含激素药物并继续1片/d用药直至本周期用药结束。丢弃所有不含激素药物,开始新的一个服药周期。
	在第2或第3周,漏服≥3片	尽快补服1片含激素药物并继续1片/d用药直至本周期用药结束。丢弃所有不含激素药物,开始新的一个服药周期。使用备用避孕方法7 d,如果反复或持续漏服,可考虑紧急避孕。

CDC 2013 年和 2016 年发布的两版指南基本沿用 WHO 指南中服药周期中迟服或仅漏服 1 片药物是相对安全的建议,要求补服即可,而不需采用额外的补救措施;与 SOGC 指南相比,除第 1 周漏服 1 片处理不同外,其余处理基本一致,关于迟服/漏服 COCs 的处理原则与措施,具体措施亦以流程图明示。2016 年,WHO 颁布了第 3 版《避孕方法使用的选择性实用建议》^[18],其中,漏服药的处理与第 2 版基本一致,除处理措施更为细化外,未有更新的证据或建议。

4.2 我国有关迟服/漏服复方口服避孕药处理的指南或建议

与多数国家严格的处方药管理方式不同,我国政府长期统一采购部分避孕药具,有避孕需求的育龄妇女在社区即可免费领取使用,因而加强社区宣教的意义更为重大。为方便基层人员记忆理解,基于上述指南中关于迟服/漏服 COCs 的处理原则与措施,2015 年编写的《复方避孕药社区服务使用指南》将迟服/漏服 COCs 的处理方法以简单、实用、方便、易懂的表格形式予以呈现,详见表 1。

目前该表已得到中华医学会计划生育学分会认可,为《临床诊疗指南与技术操作规范》计划生育分册(2017 修订版)所用。

4.3 迟服/漏服复方口服避孕药原则

迟服/漏服 COCs 应遵循两个主要原则:一是 HFI 不能超过 7 d;二是连续使用 COCs 7 d 后才能有效抑制排卵。因此,在迟服或漏服后,COCs 使用者应通过尽快补服、加用备用避孕方法、紧急避孕、缩短或取消 HFI 等多种方式降低妊娠风险。具体处理如下:① 迟服者仅需尽快补服 1 片活性片。漏服者无论漏服的量和时间,均需尽快补服 1 片活性片;② 如在服药周期的第 1 周漏服 1 片及以上或在第 3 周漏服 3 片及以上,需在补服药后的 7 d 禁欲

或加用备用避孕方法,此外,如在漏服前 5 d 已有无保护性生活,应采取紧急避孕;③ 如在服药周期的第 2 周或第 3 周漏服需取消 HFI;④ 由于不同成分的 COCs 在药代动力学上存在差异,以及 COCs 在人体内的代谢存在个体差异,不同妇女在迟服/漏服 COCs 后的妊娠风险和补救效果亦存在差异,临床上应根据漏服的不同情况,给予个体化的处理。

应用 COCs 主要目标是控制生育、避免非意愿妊娠,并在避孕同时获得额外的受益^[19]。今后需进一步加强社区 COCs 的使用指导,消除使用者的顾虑,提高使用 COCs 的依从性,减少迟服/漏服现象,重视迟服/漏服后补救,促进其在社区的安全有效应用。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委计划生育基层指导司. 人口与计划生育常用数据手册(2016) [M]. 北京:中国人口出版社,2016.
- [2] World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use (Second edition) [M]. Reproductive Health and Research, Family and Community Health, World Health Organization, 2005.
- [3] 高颖. 530 例人工流产妇女意外妊娠的原因分析 [J]. 中国医学工程, 2016, 24(1): 139-140.
- [4] HOU M Y, HURWITZ S, KAVANAGH E, et al. Using daily Text - Message reminders to improve adherence with oral contraceptives a randomized controlled trial [J]. Obstetrics and Gynecology, 2010, 116(3): 633-640.
- [5] 霍彦,张钰娟,王建梅,等. 天津市妇产科医务人员对复方口服避孕药的 KAP 研究 [J]. 天津医药, 2015, 43(3): 311-314.
- [6] 鲁培,区惠红,吴彩虹,等. 湛江市霞山区人流女性使用复方口服避孕药避孕失败原因和药学服务需求调查 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(17): 2521-2523.
- [7] 李瑛,王巧梅. 复方口服避孕药社区服务使用指南 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [8] Curtis K M, Jatlaoui T C, Tepper N K, et al. U. S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016 [J]. Mmwr Recomm Rep, 2016, 65(4): 1-66. (下转第 20 页)

- [4] Goldhill DR, White SA, S A. Physiological values and procedures in the 24 h before ICU admission from the ward [J]. *Anaesthesia*, 1999, 54(6): 529-534.
- [5] Say L, Souza JP, Pattinson RC, et al. Maternal near miss - - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23(3): 287-296.
- [6] WORLD HEALTH ORGANIZATION, DEPARTMENT of REPRODUCTIVE HEALTH and RESEARCH. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near - miss approach for maternal health [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [7] Kause J, Smith G, Prytherch D, et al. A comparison of antecedents to cardiac arrests, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom - the ACADEMIA study [J]. *Resuscitation*, 2004, 62(3): 275-282.
- [8] Lewis G, Clutton - Brock T, Cooper G, et al. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH) [M]. London: CEMACH, 2007.
- [9] Mhyre JM, D'oria R, Hameed AB, et al. The maternal early warning criteria a proposal from the National partnership for maternal safety [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(4): 782-786.
- [10] 董晓静, 常青, 李力, 等. 重庆市危重孕产妇预警管理, 救治和转诊系统构建与实施 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5): 539-543.
- [11] 秦敏, 杜莉, 施红, 等. 上海市妊娠风险预警评估管理模式初探 [J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(31): 4805-4807.
- [12] 张焕芳, 陈云, 刘冰. 三色预警在产科敏感指标中的应用 [J]. *实用临床护理学杂志*, 2016, 1(5): 6, 9.
- [13] Carle C, Alexander P, Columb M, et al. Design and internal validation of an obstetric early warning score; secondary analysis of the Intensive Care National Audit and Research Centre Case Mix Programme database [J]. *Anaesthesia*, 2013, 68(4): 354-367.
- [14] 刘兴会, 陈锰. 严重产后出血的早期预警 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2016, 12(5): 497-500.
- [15] Nathan HL, El Ayadi A, Hezelgrave NL, et al. Shock index: an effective predictor of outcome in postpartum haemorrhage? [J]. *BJOG*, 2015, 122(2, SI): 268-275.
- [16] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2): 266-273.
- [17] Shields LE, Wiesner S, Klein CA, et al. Use of maternal early warning trigger tool reduces maternal morbidity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(4): e1-e6.
- [18] 史峻梅, 杨孜, 陈蕾, 等. 重度子痫前期临床警示因素与产前随访时限 [J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(20): 2768-2771.
- [19] Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, et al. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(2): B16-B24.
- [20] Singh S, Mcglennan A, England A, et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS) [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(1): 12-18.

(收稿日期: 2017-11-22 编辑: 杨叶)

(上接第 14 页)

- [9] FOLGER S G, JAMIESON D J, GODFREY E M, et al. Evidence - based guidance on Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use: identification of research gaps [J]. *Contraception*, 2013, 87(5): 517-523.
- [10] CHABBERT - BUFFET N, JAMIN C, LETE I, et al. Missed pills: frequency, reasons, Consequences and solutions [J]. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2017, 22(3): 165-169.
- [11] ZAPATA L B, STEENLAND M W, BRAHMI D, et al. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: a systematic review [J]. *Contraception*, 2013, 87(5): 685-700.
- [12] TI de Zarate Martínez - Astorquiza - Ortiz. Díaz - Martín T, Martínez - Astorquiza - Corral T, MIA study investigators. evaluation of factors associated with noncompliance in users of combined hormonal contraceptive methods: a cross - sectional study; results from the MIA study [J]. *BMC Women's Health*, 2013, 13(1): 1-9.
- [13] KILLICK S. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2011, 117(1): 33-40.
- [14] MANSOUR D, FRASER I S. Missed contraceptive pills and the critical pill - free interval [J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1670-1671.
- [15] GUILBERT E, BLACK A, DUNN S, et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations [J]. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada*, 2008, 30(11): 1063-1077.
- [16] Medicines, Healthcare products Regulatory Agency. When to start taking the pill, and missed pill advice [EB/OL] [2018-05-08]. <http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/CON120481>.
- [17] Division of Reproductive Health. National center for chronic disease prevention and health promotion, centers for disease control and prevention (CDC). U. S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013; adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition [J]. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2013, 62(5): 1-64.
- [18] World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use (Third edition) [M]. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, 2016.
- [19] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(2): 81-91.

(收稿日期: 2018-3-06 实习编辑: 吕永胜)