

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0124-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.08.029



药师参与用药咨询门诊对左炔诺孕酮避孕失败患者妊娠选择及母婴结局的影响*

肖 灿, 刘 湘[△], 龙 靓, 谢 希

(湖南省湘潭市中心医院, 湖南 湘潭 411100)

摘要:目的 为进一步优化开展妊娠期患者用药咨询提供参考。方法 查询某院用药咨询门诊妊娠用药咨询数据, 选取2021年1月至2023年5月9例左炔诺孕酮避孕失败患者的妊娠相关用药咨询, 电话随访了解患者的妊娠选择及妊娠结局, 并结合文献分析。结果 9例患者平均年龄(29.33 ± 3.60)岁; 使用左炔诺孕酮时间多在同房后1 d(6例); 6例有其他风险因素(注射疫苗或服药)。听取药学咨询门诊药学建议后, 1例患者主动选择终止妊娠, 其余8例患者选择继续妊娠, 其中5例顺利分娩且母婴情况良好(Apgar评分 ≥ 9分), 3例(异位妊娠、胚胎停育、阴道流血各1例)终止妊娠。文献显示, 服用左炔诺孕酮后避孕失败, 或在妊娠后无意间使用该药的妊娠妇女均建议继续妊娠。结论 药师参与用药咨询门诊可在患者妊娠选择及评价意外妊娠的妊娠结局中发挥重要作用。

关键词: 意外妊娠; 药师; 左炔诺孕酮; 药学服务; 用药风险; 避孕失败; 妊娠结局

Pharmacological Intervention and Reflection on the Impact of Levonorgestrel Contraceptive Failure on Maternal and Infant Outcomes

XIAO Can, LIU Xiang, LONG Liang, XIE Xi

(Xiangtan Central Hospital, Xiangtan, Hunan, China 411100)

Abstract: Objective To provide a reference for further optimizing medication consultation for pregnant patients. **Methods** Retrieve pregnancy medication consultation data from a certain hospital's medication consultation clinic, pregnancy related medication consultation for 9 patients with failed levonorgestrel contraception from January 2021 to May 2023 were selected, telephone followed up to understand patients' pregnancy choices and outcomes, combined with literature analysis. **Results** The average age of the 9 patients with contraceptive failure due to levonorgestrel was (29.33 ± 3.60) years old. Six cases using levonorgestrel for 1 day after sexual intercourse. Six cases with other risk factors (vaccination or take medicine). After receiving pharmaceutical advice from the pharmacy consultation clinic, 9 patients initially considered continuing their pregnancy, with 1 patient subjectively choosing to terminate the pregnancy at the beginning. Eventually, 5 cases were successfully delivered with good maternal and infant conditions (Apgar score ≥ 9 points), 3 patients (1 case each of ectopic pregnancy, embryonic arrest, and vaginal bleeding) terminated their pregnancy. Literature shows that pregnant women who fail contraception after taking levonorgestrel or unintentionally use the drug after pregnancy are advised to continue the pregnancy. **Conclusion** Pharmacists' participation in medication consultation clinics can play an important role in patients' pregnancy selection and evaluation of unintended pregnancy outcomes.

Key words: unintended pregnancy; pharmacist; levonorgestrel; pharmaceutical care; medication risk; contraction failure; pregnancy outcome

2020年2月26日, 国家卫生健康委等6部委联合印发《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》^[1], 再次指出医疗机构要围绕患者需求和临床治疗特点开展专科药学服务, 指导精准用药, 鼓励医疗机构开设用药咨询门诊, 为患者提供用药咨询和指导。妊娠期妇女以往遇到用药问题时多咨询产科医师, 而产科医师因门诊量巨大与专业局限性, 可能无法及时有效解答。该类问题的有效解答, 对于改善母亲健康状况, 以及胎儿获益或使其潜在风险降至最低具有重要意义。然而, 妊

娠期用药涉及的药物类型及问题分类广泛, 且对妊娠期用药所带来的风险和获益评估是一项复杂且高度个体化的过程。在此过程中, 临床药师应发挥专业特长, 主动担当妊娠期用药咨询和教育的重任, 发挥主导作用^[2]。目前我国部分公立医院相继建立了妊娠期用药咨询专科门诊, 由专业药师向孕妇提供药学服务^[3]。在此, 追踪随访我院用药咨询门诊9例左炔诺孕酮避孕失败患者的妊娠结局, 为临床更好地开展妊娠相关用药咨询及提高用药安全性提供参考。现报道如下。

*基金项目: 湖南卫生健康委卫生科研课题[D202313019675]。

第一作者: 肖灿, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)64306070@qq.com。

[△]通信作者: 刘湘, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)lx19890@163.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源

查询2021年1月至2023年5月,我院用药咨询门诊就诊患者的药物咨询记录,选取其中涉及左炔诺孕酮的妊娠相关用药咨询案例9例,进行案例随访与分析(患者大多在规避妊娠的情况下暴露左炔诺孕酮后仍意外妊娠)。

1.2 研究方法与流程

调取药学科门诊咨询记录表,通过智能药学科—药学科门诊模块(见图1)建立妊娠相关用药咨询门诊就诊流程(见图2),记录患者的咨询时间、孕周、孕产史、基础疾病、暴露药物名称、药物类别、给药剂量/途径、暴露药物时间、药师建议等内容,并采用电话方式随访,从患者基本信息、暴露药物、妊娠结局、满意度及新生儿健康情况等方面进行统计与分析。患者均在2024年1月前随访1次。

2 结果

2.1 患者基本情况

9例患者中,>30岁4例,<30岁5例;平均年龄(29.33±3.60)岁;8例末次月经规律,1例(较规律);既往有不良孕产史1例;药物暴露时间多在同房后1d。其他风险因素包括接种疫苗及口服药物(单例最多口服了3种药物)6例,无其他风险因素3例。详见表1。

2.2 随访结果

9例患者随访成功率为100%,满意度100%。听取药学科门诊药师的药学科建议后,1例主观选择终止妊娠;其余8例中,5例顺利分娩且母婴情况均较好,3例分别因胚胎停育、异位妊娠、合并口服抗真菌药物(伊曲康唑)最终阴道流血被迫终止妊娠。详见表2(HCG为人绒毛膜促性腺激素)。

3 讨论

3.1 风险分析

随着国家对生育政策的开放,高龄产妇数不断增加,围孕期药物暴露的病例数也逐年增加。一方面由于合并慢性疾病,采用辅助生殖技术的孕妇逐年增加,意外妊娠暴露人群较多;另一方面妊娠合并症发生率升

高,如便秘、妊娠剧吐、甲状腺功能异常、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等,增加了药物暴露风险。因此,围孕期药物暴露与致畸风险问题受到孕产妇的广泛关注^[2,4]。

紧急避孕是指女性在未采用任何保护性的避孕措施或避孕失败后,在有效时间内及时采用避孕以防止妊娠发生的补救措施^[5]。紧急避孕药是国内外公认能有效降低意外妊娠风险的有效办法,目前在市场上常用的避孕药物包括左炔诺孕酮和米非司酮片^[6-7],其中左炔诺孕酮属高效孕激素,而米非司酮是孕激素受体拮抗剂,两者作用机制均为干扰排卵。前者在排卵前黄体生成素分泌高峰之前用药,通过抑制黄体生成素分泌

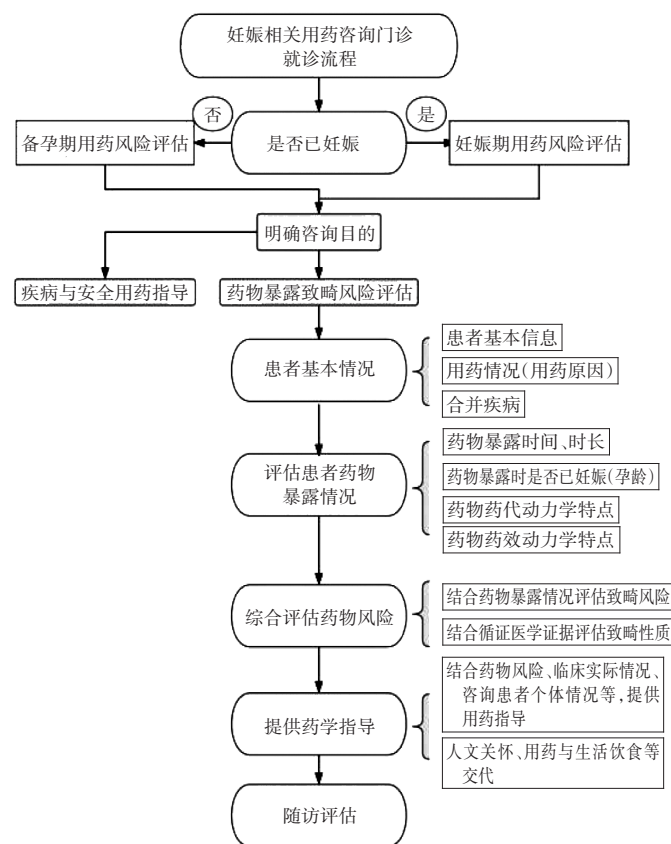


图2 妊娠相关用药咨询门诊就诊流程

Fig. 2 Pregnancy related medication consultation outpatient consultation process

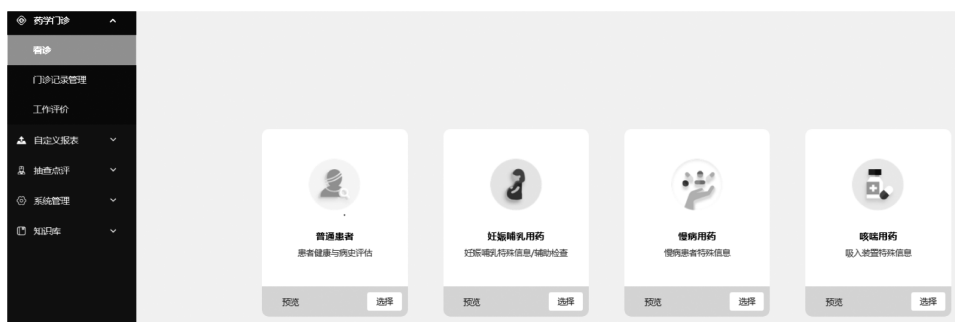


图1 妊娠相关用药咨询门诊信息化模块

Fig. 1 Information modules of pregnancy related medication consultation outpatient clinic

表1 患者基本情况

Tab.1 Summary of basic information on patient exposed to levonorgestrel

编号	咨询日期	年龄	药物暴露日期	同房日期	末次月经时间(月经情况)	既往生育史	其他风险因素(包括吸烟/饮酒)
1	2021-04-29	23	04-06	04-05	2021-03-24(规律)	G ₃ P ₁ ,人工流产1次,无不良孕产史	无
2	2021-07-14	32	06-15	06-14	2021-06-03(规律)	G ₂ P ₁ ,无不良孕产史	07-02接种新冠疫苗
3	2021-09-08	28	08-19	08-19	2021-07-29(规律)	G ₂ P ₁ ,无不良孕产史	08-20接种新冠疫苗
4	2022-02-08	28	01-13	01-12	2021-12-29(较规律)	G ₃ P ₁ ,人工流产1次,无不良孕产史	01-25至01-29伊曲康唑片0.1g,口服,1次/d
5	2022-02-28	29	02-04	02-04	2022-02-28(规律)	G ₁ P ₀ ,无不良孕产史	02-05红花川芎汤,口服,1次;02-07日本止痛片1粒,口服,1次
6	2022-10-24	31	10-07	10-06	2022-09-23(规律)	G ₂ P ₁ ,无不良孕产史	10-12至10-17,阿莫西林胶囊0.5g、感冒灵颗粒1包、抗病毒口服液1支,均口服,2次/d
7	2023-03-07	35	01-31	01-29	2023-01-17(规律)	G ₃ P ₁ ,人工流产1次,无不良孕产史	无
8	2023-03-28	32	03-11	03-10	2023-02-20(规律)	G ₃ P ₁ ,因胎膜早破、难免流产1次	无
9	2023-05-16	26	05-01	04-30	2023-04-15(规律)	G ₂ P ₁ ,无不良孕产史	05-02感冒灵颗粒1包,口服,1次

表2 患者暴露左炔诺孕酮的产检情况与妊娠结局

Tab.2 Prenatal examination results and pregnancy outcomes of patients exposed to levonorgestrel

编号	咨询时间	产检情况	结局
1	2021-04-29	妊娠产检整体情况良好	12-25顺利分娩,Apgar评分9分(1min)、10分(5min),体质量3750g。产后正常抱坐,母乳喂养
2	2021-07-14	07-26产科彩超:胎心未发育,胚胎停育	07-28终止妊娠
3	2021-09-08	妊娠产检整体情况良好	04-20(次年)外院足月顺利分娩,体质量3550g。产后正常抱坐,母乳喂养
4	2022-02-08	02-08产科彩超:宫角妊娠待排除	02-16下腹隐痛,阴道少许流血;02-18终止妊娠
5	2022-02-28	早期产期筛查21三体临界高风险,中期产前筛查低风险,行无创DNA提示低风险。其余妊娠产检整体情况良好	10-19顺利分娩,Apgar评分9分(1min)、10分(5min),体质量3600g。产后正常抱坐,母乳喂养
6	2022-10-24	11-02产科彩超:输卵管妊娠;11-03血HCG:100IU/L	11-03考虑宫外孕妊娠,终止妊娠
7	2023-03-07	03-06产科彩超未见明显异常	03-28个人原因,终止妊娠
8	2023-03-28	早期产期筛查21三体高风险,中期产前筛查低风险,行无创DNA提示低风险。其余妊娠产检整体情况良好	11-29顺利分娩,Apgar评分9分(1min)、10分(5min),体质量3200g
9	2023-05-16	妊娠产检整体情况良好	01-08(次年)顺利分娩,Apgar评分9分(1min)、10分(5min),体质量3250g

峰而卵泡发育成熟和(或)抑制排卵;后者则在黄体生成素分泌峰前后使用均可抑制排卵,并延迟卵泡破裂^[8]。一项对未采取避孕措施而发生性生活后72h内女性的随机对照试验显示^[9],米非司酮组避孕成功率较左炔诺孕酮组高25%。服用左炔诺孕酮后避孕失败,或在妊娠后无意间使用该药的妊娠妇女均建议继续妊娠,因该药不会对妊娠者或胎儿造成伤害,不增加流产率升高、低出生体质量、先天畸形或其他妊娠并发症的风险。但患者若服用米非司酮,会直接影响子宫内膜正常生理状态及作用,更易导致黄体形成受损或子宫内膜的组织学或生化变化,直接影响受精卵着床、生长发育,继续妊娠存在风险。本研究中,9例患者进行药学科门诊咨询后,8例初始愿意继续妊娠,表明药师基于上述理论的建议产生了作用。

目前,国内对于紧急避孕药避孕失败相关妊娠安全性的案例报道不多。DE SANTIS等^[10]的研究认为,左炔诺孕酮暴露妊娠患者期新生儿先天性畸形风险未增加。ZHANG等^[11]的研究发现,左炔诺孕酮避孕失败后分娩儿童的身体生长、心理发育均正常,无出生缺陷。虽然左炔诺孕酮紧急避孕药安全可靠,但左炔诺孕酮暴露在自

然流产、异位妊娠、妊娠及新生儿并发症方面均无明显影响,且不增加异位妊娠发生风险,然而广泛应用之后,国内外不断有避孕失败后出现异位妊娠的个案报道^[12]。国外研究显示,左炔诺孕酮的少见的严重不良反应之一仍包括异位妊娠,其中,人工流产史、剖宫产史均会增加左炔诺孕酮意外暴露后异位妊娠风险^[13-14]。除了孕激素,左炔诺孕酮可能对女性胎儿产生男性化作用,特别是导致阴蒂肥大;且通常在妊娠第8至10周内暴露和高剂量高效避孕药使用情况下更明显^[15]。本研究中,1例因个人原因终止妊娠;1例因胚胎停育终止妊娠,但该患者无不良孕产史,既往病史、用药史并无特殊;1例因出现异位妊娠终止妊娠,该患者既往无不良孕产史、无人工流产史,但其2年前因胎儿宫内窘迫行剖宫手术(术后恢复情况良好);1例患者妊娠早期因甲真菌暴露伊曲康唑,产检提示宫角妊娠可能,结合循证医学证据^[16],药师综合分析认为,患者同时暴露左炔诺孕酮、伊曲康唑会增加胎儿畸形风险(尤其是眼部畸形),建议患者权衡利弊下慎重选择是否继续妊娠,就诊1周后患者出现明显腹痛伴阴道流血,最终终止妊娠。

即使临床经验有限,但基于目前询证医学证据及

案例随访结果可认为,左炔诺孕酮避孕失败不会导致先天性异常或不良妊娠结局的风险显著增加,因此,妊娠早期接触左炔诺孕酮不应是终止妊娠的理由,但有多次流产史、剖宫产手术史患者应密切注意排除异位妊娠,同时,患者若合并其他疾病及用药史则应进行额外的妊娠用药安全性分析。建议育龄女性无须仅出于对异位妊娠的担忧而放弃使用紧急避孕药,但也不应将服用紧急避孕药作为常规避孕方法。尤其具有剖宫产史、流产/引产史、围排卵期等高危因素的使用者,一旦在用药后出现停经、阴道出血、下腹痛等症状,应警惕异位妊娠的发生并及时就诊^[17]。相对于用药后评估风险,加强妊娠安全用药宣传和教育的教育更重要。现有用于评估妊娠用药风险的资料仍较有限,期待更多证据和更科学的风险评估体系,推动评估更精准^[18]。结合国外发展经验及国内现状,对孕妇开展药学服务十分必要。在药学服务过程中,除专业技能外,也应与患者进行充分交流,用易理解、通俗的语言解释潜在药物暴露风险及对母胎的影响。患者在充分理解相应风险后,由夫妻双方自主选择妊娠处理措施,尊重患者自主选择权。药师在进行药物暴露风险交代时需注意目前证据主要是提示药物暴露风险大小,不能代表个体情况。且因药物因素直接导致的胚胎流失、畸形等占比较小,还应考虑疾病本身、母体健康情况、遗传因素、环境因素等多方面内容^[19]。值得关注的是,药师的用药分析常会影响妊娠期妇女及医师的决策,因此药师应结合国内外研究现状及新发展动向慎重提出用药建议。

3.2 本研究之不足

一是样本量有限,后续需追踪更多病例,并结合病例变化情况进一步深入探讨药物暴露风险。二是研究随访主要分析药物与不良妊娠结局(包括巨大儿、早产、低出生体质量、新生儿窒息、死胎、新生儿死亡、新生儿畸形),但药物对胎儿的长期致畸性(如身高、体质量、智力发育等)仍需长期随访观察,以提高研究结果的可信性和可靠性。

3.3 展望

目前,我院妊娠相关用药咨询门诊拟通过规范化妊娠用药登记管理,建立妊娠期用药人群的随访资料数据库,探索建立妊娠期患者用药风险评估与随访体系,为患者提供“妊娠期用药风险评估与沟通”新型药学服务,最终提高妊娠患者孕育质量,进而加快我院药学工作向技术服务型转变,为创新药学服务赋能。

参考文献

[1] 国家卫生健康委,教育部,财政部,等.关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[A/OL].(2020-02-21)[2023-01-16].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202002/ea3b96d1ac094c47a1fc39cf00f3960e.shtml>.

[2] 黄桦,李晓魁,张峻,等.8408例次门诊妊娠期用药咨询分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(5):616-619.

[3] 周京伊,盖迪,李轶凡,等.北京妇产医院妊娠期妇女用药咨询的帕累托法则分析[J].临床药物治疗杂志,2018,16(8):39-42.

[4] 易丹,张娟,黄丽.某门诊妊娠患者用药分析[J].中国药物警戒,2020,17(8):518-522.

[5] 童樱.左炔诺孕酮肠溶片与复方左炔诺孕酮片对紧急避孕临床效果及安全性对比研究[J].中外医疗,2022(14):91-94.

[6] 蔡春秀.复方口服避孕药的应用进展[J].中国城乡企业卫生,2020,35(8):59-62.

[7] 胡堃,张丽,张宝喜,等.临床常用女性避孕节育器具研究进展[J].医药导报,2020,39(11):1506-1510.

[8] 杨勇,梅喆,吴越,等.妊娠和哺乳期用药咨询案例讲解[M].北京:中国医药科技出版社,2023:252.

[9] 张云霞.紧急避孕服用米非司酮的临床观察[J].中国医药指南,2020,18(10):103-104.

[10] DE SANTIS M, CAVALIERE AF, STRAFACE G, et al. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study [J]. Fertil Steril, 2005, 84(2): 296-299.

[11] ZHANG L, YE WP, YU W, et al. Physical and Mental Development of Children after Levonorgestrel Emergency Contraception Exposure: A Follow - Up Prospective Cohort Study [J]. Biol Reprod, 2014, 91(1): 1-7.

[12] 陈颖,朱向璐,周健,等.左炔诺孕酮紧急避孕失败后异位妊娠报告及质量分析[J].中国妇幼保健,2020,35(12): 2287-2289.

[13] LEELAKANOK N, METHANEETHORN J. A Systematic Review and Meta - analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive [J]. Clin Drug Investig, 2020, 40(5): 395-420.

[14] TARAFDARI A, BANDARIAN M, HANTOUSHZADEH S, et al. Assessing the risk factors and management outcomes of ectopic pregnancy: A retrospective case - control study [J]. Int J Reprod Biomed, 2023, 21(5): 403-414.

[15] FITZPATRICK RB. Reprotox: an information system on environmental hazard to human reproduction and development [J]. Med Ref Serv Q, 2008, 27(1): 73-80.

[16] LIU D, ZHANG C, WU L, et al. Fetal outcomes after maternal exposure to oral antifungal agents during pregnancy: A systematic review and meta - analysis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 148(1): 6-13.

[17] 陈颖,朱向璐,周健,等.左炔诺孕酮紧急避孕失败后异位妊娠报告及质量分析[J].中国妇幼保健,2020,35(12): 2287-2289.

[18] 普燕芳,朱泽梅,黄帮华,等.药学门诊妊娠相关用药咨询分析研究[J].中国医院药学杂志,2023,43(2):211-216.

[19] 王然,冯欣,杜博冉.围孕期妊娠用药暴露风险评估与药学实践进展[J].中国药物警戒,2023,20(7):836-840.

(收稿日期:2024-02-01;修回日期:2024-11-07)