



# 家庭計畫通訊

## 新長效荷爾蒙避孕法

蔡榮福譯

[本文摘譯自：“Hormonal Contraception: New Long-Acting Methods,” Population Reports, Series k, No. 3, March-April 1987, The Johns Hopkins University. 本文說明 norplant (諾普蘭) 植入劑，生物溶解性植入劑、微球體及微膠囊針劑、長效避孕針劑、陰道環，及其他開發中新避孕方法的現況及將來展望。據估計，公元二千年時，將有五種新避孕方法供婦女採用。譯者現任中華民國國際訓練中心主任。]

### 諾普蘭植入劑 (Norplant Implants)

諾普蘭植入劑係以具有彈性，非生物溶解性矽質膠囊中袋有人造黃體素 (levonorgestrel) 者。植入劑裝置在婦女肘關節上或下方手臂內側皮膚下。荷爾蒙將以一定速度逐漸釋放於血液中達數年之久。諾普蘭由人口局 (The Population Council) 開發，並已在卅一國四萬四千多婦女試用過。至一九八七年，諾普蘭業經七國核准上市：芬蘭、瑞典、印尼、泰國、厄瓜多、多明尼加共和國、及哥倫比亞等。

諾普蘭植入劑有二種，一種稱諾普蘭，有六支矽質膠囊，每支長3.4公分，直徑0.24公分，含36毫克黃體素，為較為普遍採用的一種，可以避孕達五年之久。新的一種稱為諾普蘭—2 (Norplant—2)

，有矽質膠棒二支，各長4.4公分，含黃體素70毫克，可以避孕至少三年，芬蘭業於一九八七年核可上市。

諾普蘭在尚未全面推廣前已在世界各地分別試用。其中百分之四十在亞洲與太平洋，包括中國大陸、印尼、泰國等。百分之三十在拉丁美洲，包括巴西、多明尼加共和國、及厄瓜多。諾普蘭—2則正在智利、哥倫比亞、中國大陸、多明尼加共和國、厄瓜多、印度、墨西哥、泰國、及美國等地計有四千五百名婦女試用中。

兩種植入劑的黃體素緩慢釋出。裝置二十四小時後，黃體素在血中的濃度便已高到足以抑制排卵的水準。第一年每天的釋出量約為平均50至80ug，此後降至每天30至35ug。

表一 非生物溶解性植入劑現況，1987年3月

方 法	開發及試 驗機構	荷爾蒙	效 期	動物實 驗	人 體 實 驗			預計上市時間
					第一期	第二期	第 三 期	
Norplant (6支)	人口局	levonor- gestrel	五年	完成	完成	完成	完成或在31國 44,000多婦女 中試用	在哥倫比亞、多明尼 加共和國、厄瓜多、 芬蘭、印尼、瑞典及 泰國核可，1990年代 可望全面推廣
Norplant-2 (2支)	人口局	levonor- gestrel	至少三年	完成	完成	完成	在9國4,500 婦女中試用	芬蘭已核可，1980年 後代可望有更多地區 核可，
1支	人口局	ST-1435	二年	部份完成	完成	完成	計畫中	1990年代中期
1支	人口局 organon inter- national	3-keto desogestrel	2.5-4年	完成	完成	在三國 進行中	計畫中	1990年代初期

### 植入與取出

為一小型手術，需局部麻醉並做一小切口。取出較難也較費時。通常在月經周期間或周期第五至七日內植入，以便確定婦女並未懷孕。否則，給予其他避孕方法，並請婦女於月經周期間來植入。

諾普蘭通常植入於肘關節上或下約6至8公分的手臂內側皮膚下，分開成扇狀。有經驗醫師可以在五至十分鐘內植入六支。諾普蘭—2較易植入。(植入及取出程序參閱附錄。)

感染及其他植入後的併發症很少，每一千名婦女中約有三名發生感染。在印尼，828次植入中有12次感染，約為千分之14。除印度一例，兩種諾普蘭都很少排出。植入處感染，或植入劑太接近切口，則可能發生排出。植入時可能發生瘀傷。少見的併發症有輕癢及切口部份結疤等。

植入當時或直後，大部份婦女並不覺痛。切口可能瘀血或酸痛數日。例如，七百個泰國婦女中，69%在植入時並不覺痛，28%略有不適，只有3%有中度至強度的不適。膠囊或膠棒既柔軟又富於彈性，一旦植入後既不痛苦也不影響婦女的活動。

取出六支諾普蘭約需15至20分鐘，通常只需一道切口。植入若在皮膚下，取出較易；若太深，取出較難。取出時的併發症很少。美國150次取出中，並未發生感染或其他併發症。印尼122次取出中

，在取出一星期內發生11次血腫 (hematoma) 及兩次感染。

取出後可以立即植入一組新的諾普蘭。如果植入處並未腫脹，可以原地植入。否則，可植入另一手臂上，或就地朝相反方向植入。

禁忌症不多：凡以藥物預防凝血的婦女，或有肝病、黃疸、未經診斷的生殖器官不正常出血，或出血異常等婦女均不可使用。為避免可能影響嬰兒，哺乳中的婦女最好不用。

### 效 果

諾普蘭的避孕效果很高。使用六支諾普蘭的婦女中，其前五年的懷孕率低於每一百婦女年之一，較口服避孕藥、子宮內避孕器、或阻隔法等為低。第六年時約有2.5至3%婦女懷孕。因此建議每五年更換一次。

諾普蘭—2的避孕效果在前三年與諾普蘭相同。三年後，在五個國家的大型試驗中，發生相當高的懷孕率，約5至6%。人口局因此建議三年後取出諾普蘭—2。

諾普蘭的避孕原理並不十分清楚。與其他只含黃體素的避孕方法一樣，諾普蘭可能以不同的方式避孕。諾普蘭至少在一半以上的月經周期中抑制排卵。即使排卵，黃體素使子宮黏液變稠、變少，使精蟲不易通過。黃體素也使50%以上的婦女抑制子宮內膜的周期性發展。

表二 諾普蘭的效果，1982-1986

研究者及 追蹤月數	地點	方法	婦女 數	累積淨停用率 (每百婦女)						繼續使 用率
				懷孕	月經 異常	感染	其他醫學 上問題	排出	非醫學 上問題	
<u>12 個月</u>										
Lopez 1986	哥倫比亞	Norplant	389	0	6	<0.5	2	<0.5	1	92
Lubis 1983	印 尼	Norplant	813	1	2	<0.5	1	缺	1	95
Marangoni 1983	厄 瓜 多	Norplant	283	0	7	1	3	0	1	87
		TCu 200	283	2	2	1	1	4	2	88
Satayapan 1983	泰 國	Norplant	704	<0.5	4	2	3	缺	2	88
Shaaban 1983	埃 及	Norplant	250	1	7	0	1	0	2	90
		TCu 380A	100	1	6	0	1	2	3	87
<u>24 個月</u>										
Affandi 1984	印 尼	Norplant	451	<0.5	4	<0.5	2	缺	2	92
印度醫學研究局	印 度	Norplant	88	0	15	缺	缺	4	6	77
		Norplant-2	84	0	20	缺	缺	6	12	66
Lopez 1986	哥倫比亞	Norplant	389	0	14	<0.5	<0.5	0	3	77
Shaaban 1984	埃 及	Norplant	250	1	16	0	5	0	9	68
		TCu 380A	100	2	21	0	9	3	13	52
<u>36 個月</u>										
Bardin 1986	缺	Norplant	300	2	16	缺	11	缺	10	61
		Norplant-2	750	1	16	缺	10	缺	12	61
<u>60 個月</u>										
Affandi 1987	印 尼	Norplant	437	2	9	缺	4	0	7	78
Diaz 1982	智 利	Norplant	101	0	10	缺	14	缺	22	54
Shaaban 1987	埃 及	Norplant	250	2	19	缺	7	0	14	58
Sivin 1984	芬蘭、智利 多明尼加	Norplant	324	1	14	<0.5	14	缺	29	42

### 月經變化

不規則月經出血是諾普蘭最常見的副作用。約有60%婦女在第一年間發生月經周期的變化。最常見的是：出血日數增加，經期間點狀出血，或經期縮短。大部份婦女在經過一段時間後，不規則出血情形減少。116名使用六支諾普蘭五年的婦女，出血及點狀出血的平均日數，自第一年的92日（平均

每周期七日）減至第五年的70日（平均每周期五日）。無月經的情形較出血或點狀出血延長的情形少見。

月經變化並無顯然的不良效果。雖然出血日數增加，失血總量並無太大改變。在四項研究中，平均血紅素水準在植入諾普蘭後反而顯著增加，有助於貧血的預防。

## 生殖作用

使用者中並未發現嚴重的生殖上副作用。10%的使用者中曾發現暫時性卵巢囊腫。有些囊腫大約10公分。囊腫多半在六週內消失，因此不必手術摘除，或取去植入劑。

有人擔心諾普蘭的使用，可能增加子宮外孕。主要原因是，使用只含黃體素口服藥的婦女，有相當多的子宮外孕。至一九八七年一月止，國際避孕研究委員會(International Committee for Contraceptive Research)就諾普蘭及諾普蘭-2的研究結果，在6,800婦女年中曾發現10次子宮外孕，為每一千婦女年之1.5，與使用含銅及其他子宮內避孕器(子宮盾除外)的子宮外孕率大致相同，而較不使用任何避孕方法婦女的子宮外孕率低。當然，使用諾普蘭期間的懷孕率很低。

一旦取出諾普蘭後，避孕效果迅速消除，懷孕情形也類似一般婦女。95名希望懷孕的諾普蘭使用者中，50%在停用三個月後懷孕，86%在一年後懷孕。

初步研究結果顯示，諾普蘭釋出的少量黃體素，對懷孕中的胎兒或哺乳中的嬰兒無礙。截至目前，研究人員曾追蹤15名在諾普蘭使用期間懷孕的嬰兒，結果一切正常。因為人數過少，尚不足於做出具體結論。

在智利及印尼，研究人員比較由諾普蘭使用者及銅T使用者婦女哺乳的嬰兒。在智利，兩組間在前六個月以人工餵奶的比例，在十二個月時仍以母乳哺乳的比例，及每月平均體重增加的情形等，並無差異。在印尼，兩組嬰兒在六個月間體重、身高的成長同樣令人滿意。諾普蘭使用者的嬰兒其體重增加較少，但速度較快。

哺乳間使用諾普蘭並不改變嬰兒的荷爾蒙水準。諾普蘭使用者和阻隔法使用者或未避孕者以母乳哺乳的嬰兒間，在血清中的免疫球蛋白水準，或尿中的FSH、LH、和睪丸脂酮水準均同。

## 其他副作用

除月經變化外，諾普蘭引起的副作用很少。頭痛是其一。全身性的變化也很少。其中脂類代謝因與心血管疾病關連，因此特別重要。截至目前的六項研究結果不一致。其他的臨牀研究發現，肝功能、碳水代謝、血液凝固、血壓、免疫球蛋白、血清腎上腺素、尿酸、尿酸、鈉、鉀、鈣、無機磷、及體重各方面略有改變，但均在正常值內。

## 續繼使用情形

三分之二以上婦女至少使用諾普蘭二年。一年後的使用率約為87至95%，二年後則為66至92% (參閱表二)。不規則出血為停用的最常見原因。頭一年約有2至7%婦女因此停用。

長效及容易使用是諾普蘭的特點。在泰國七百名婦女中，31%認為藥效長達五年之久是她們選用諾普蘭的主要原因。

## 使用情形

約有一萬八千印尼婦女在全面推廣以前採用諾普蘭，一九八六年核可後至一九八七年元月間，又有五萬七千婦女採用。在泰國約有七千婦女使用。在芬蘭約有九千名，在瑞典約有一萬名婦女使用。目前，聯合國人口基金會 (UNFPA) 是唯一購贈諾普蘭給開發中國家的機構。

## 生物溶解性植入劑 (Biodegradable Implants)

這種植入劑經由能逐漸溶解在體內的容器釋放黃體素。目前試驗中的植入劑有兩種：

- 裝有人造黃體素 (levonorgestrel) 的聚合體膠囊物；及
- 裝有 progestin norethindrone 及少量膽固醇的小丸物。

初步結果顯示，兩種均安全有效。預計一九九〇年代中期可以上市。

## Capronor

由三角研究所 (Research Triangle Institute) 開發的 Capronor，使用聚合體 (polymer poly) 膠囊裝有人造黃體素。目前試驗中使用的膠囊約

2.5或4公分長，直徑0.24公分。短膠囊含16毫克，長膠囊含26毫克黃體素。黃體素懸浮於油酸鹽乙基 (ethty oleate) 油質溶液中。兔、猴的實驗結果顯示避孕效果至少有十八個月，甚至更長。聚合體容器在18至24個月間不變形，此時可以取出。此後開始溶解，數年後才完成吸收。

第一次試驗始於一九八〇年。以 2.5公分長每天平均釋放20ug黃體素的 Capronor 試驗結果，在一次月經周期中，使26名婦女中的22名抑制排卵。4公分長平均每日釋放30至50ug黃體素的 Capronor，使10名受試的婦女完全抑制排卵。比較 2.5公分與 4公分兩者的第二期試驗，除由美國兒童健康與人類發展局 (US NICHD)，世界衛生組織、印度醫學研究局等於一九八七年初期展開，預計一年內試驗250至300名婦女。初期結果顯示副作用極少

表三 NET丸荷爾蒙釋出率及懷孕數

丸數	平均每日釋放量 ( $\mu\text{g}$ )	婦女數	懷孕數
2粒	110 $\pm$ 20	50	6個月時3名
3粒	150 $\pm$ 7	51	12個月時2名
4粒	213 $\pm$ 9	30	12個月時0名

四粒丸似乎有十二個月以上的避孕效果，將為今後研究的重點。使用三或四粒 NET 丸的婦女，有一半以上有不規則月經。經期間的出血或點狀出血最為常見。一段時間後，月經型態恢復到植入前的型態。例如，使用四粒丸的婦女中，每一月經周期有五日以上的出血或點狀出血的百分比，在植入前為40%，植入後第一個月為70%，植入後第六個月則減至43%。六個月時有14%的婦女發生無月經。少數婦女有其他副作用，如 4%婦女有胸疼或排出物。少量的膽固醇 (約為一個雞蛋中膽固醇的2%以下) 不致影響血中膽固醇的水準。

丸物植入於上臂內側皮膚下約 3公分，植入程序與 Capronor 同。

### 微球體及微膠囊針劑 (infectable microspheres and microcapsules)

此類針劑係由生物溶解性共聚合體 (biode-

美國研究的八名婦女，無人有經期間出血的情形。平均月經周期約縮短四天。血壓、脂類、血液化學等方面均無變化。

Capronor 植入於臀部或上臂皮膚內。先施予局部麻醉，再做一小切口，然後以特製植入器植入。膠囊不會引起植入部位發炎。

### Norethindrone 丸

該丸由 Gopi Gupta 在人口局服務期間開發出。丸內含15%純膽固醇 (cholesterol) 和85% norethindrone (NET)。每一丸含約35毫克NET，隨丸體逐漸溶解而釋出。丸體約為米粒大小，植入後不容易從外表看出。

初期在四個國家一百名婦女中，以二粒、三粒、四粒等方式試驗。結果如表三：

gradale copolymer)及一種或多種荷爾蒙組成。各個球體與膠囊以不同速度釋出荷爾蒙，維持每天一致的釋出量。由於成份的不同，一次微球體的注射，可以避孕一、三、六個月之久。與其他針劑同，微球體和微膠囊的使用不難，但一旦注射後，無法取出。

目前試驗中的微球體和膠囊使用外科縫線採用多年的可溶性聚合體。黃體素和其他荷爾蒙可以散佈在球體上，或裝在膠囊內。荷爾蒙先以濾出或擴散自容器的方式，而後以浸蝕容器的方式釋出。

球體或膠囊的大小與數量，以及荷爾蒙的含量，決定每天荷爾蒙的釋出量。效期三個月的微球體直徑約0.06至0.1公釐，含50%荷爾蒙。

注射時，將微球體裝入針筒內，再將無菌懸液抽入針筒內。以三個月效期的微球體為例，針筒內約有2.5cc的液體，以21號針 (21 gauge needle) 注入臀部。

除避孕外，微球體也用在治療上。美國正在試驗以睪丸脂酮微球體來治療低度睪丸脂酮的病人。

經試用多種荷爾蒙的結果，目前較有希望利用微球體以達到避孕效果的荷爾蒙為 norethindrone 或一種叫 norgestimate 的新黃體素。微球體也同時考慮用在男性避孕上。目前考慮中的荷爾蒙有睪丸脂酮 (testosterone)，或睪丸脂酮加 LHRH 的類似物。

## Norethindrone 微球體

含 Norethindrone (NET) 微球體針劑曾試用於二百名婦女，結果不錯。以不同劑量的三個月效期針劑，在短期臨牀試驗結果，發現避孕效果高，且除不規則月經外，並未引起其他副作用。NET 微球體由 Stolle 研究與開發公司的 Lee Beck 和 Danny Lewis 開發，由生殖調節研究計畫 (PARFR) 資助。國際家庭計畫組織 (Family Planning International) 則正在四個國家以 65 和 100 毫克 NET 的三個月效期針劑做臨牀試驗中。美國食品藥物局 (FDA) 則已核准自一九八七年起以 65 毫克針劑試用於一千二百名婦女。

含 75 毫克 NET 的三個月效期針劑，每天平均釋出 0.48 毫克的 NET；含 100 毫克的針劑，則每天平均釋出 0.66 毫克。含 NET 的口服避孕藥，每天約釋出 0.5 至 1 毫克的 NET。在初期試驗中，使用 75 或 100mg 針劑的十名婦女，在試驗期間並未排卵

。第二期試驗期間，在 300 婦女月中，在接受 65 毫克針劑的 60 名婦女中有一人懷孕；65 名接受 100 毫克針劑的婦女中，無人懷孕。

200 毫克 NET 六個月效期的針劑，似乎不理想。十名試用婦女在 24 週內無人懷孕，十名中有二名婦女似在六個月內排卵，有一名婦女在注射 26 週後懷孕。

不規則月經是 NET 微球體的唯一副作用，其中以無月經及長周期間點狀出血最為常見。其他副作用較少見。避孕作用在停用後很快消失。三個月或六個月注射後，大部份婦女在兩個月內恢復排卵。

## 微膠囊與其他荷爾蒙

以 Drtho 藥廠的新黃體素 norgestimate 做動物試驗的結果，顯示比其他黃體素較少引起點狀出血。含 50 毫克 norgestimate 的膠囊試用於六隻狒狒，結果顯示可以抑制排卵 90 至 120 日，且無點狀出血。50 毫克 norgestimate 的三個月針劑，目前正在美國做初期試驗。

含天然黃體素 (progesterone) 的膠囊，於一九八六年時在美國及智利做初期試驗，有十名婦女接受 275 毫克三個月期的針劑。結果發現荷爾蒙的每日釋出量太低。目前正設法增加荷爾蒙量，使每日釋出量能增加 20%。

表四 微球體及微膠囊針劑現況，1987年3月

荷爾蒙	開發及試驗機構	效期	動物實驗	人體實驗			預計上市時間
				第一期	第二期	第三期	
Norethindrone (微球體)	Stolle 研究與開發公司，國際家庭計畫組織	三個月	完成	完成	在美、墨、智及意八地點及 65 及 100mg 藥量試驗 160 名婦女試驗中	預計 1987 年以 65mg 藥量試驗 1,200 名婦女	1990 年代初期
		六個月	完成	200mg 藥量已在墨及美完成			最早在 1990 年代後期
		一個月	完成	15 和 30mg 藥量已在墨就 30 名婦女完成			1990 年代中期

Norgestimate (微膠囊)	Ortho藥廠 Contra- ceptive Research and Development	三個月	完成	正在美試用 50mg藥量		1990年代中期
Progesterone (微膠囊)	Stolle 研究與開發 公司	三個月	完成	在智、美進行 中		最早在1990年晚期
Levonorgestrel (微球體)	全 上	三個月	完成	獲准在美進行		全上
Norethindrone (NET) 和 ethinyl estradiol (EE) (微球體)	全 上	三個月	完成	獲准在美以 30mgNET 及 5mgEE 進行		全上

## 陰道環 (vaginal rings)

陰道環與其他新長效荷爾蒙法略有不同。雖然也同樣釋出荷爾蒙，陰道環並不注射或植入皮下。婦女只需將陰道環置於陰道內，也隨時可以取出。

### levonorgestrel 環

世界衛生組織開發的陰道環，每日可以釋出20ug的levonorgestrel。該環可置於陰道內達三個月。該環內環含6毫克黃體素與矽質 (silastics)，外環則為矽質環。環直徑5.56公分，橫切面直徑0.95公分。陰道環能抑制一半以上月經周期的排卵，也能使子宮頸黏液變稠，阻止精蟲進入子宮。

黃體素環的效果低於植入劑或針劑。在一年期試驗中，一千名婦女有25次懷孕，懷孕率為每一百婦女年之3.5。陰道環也引起不規則出血，使停用人數增加。8%婦女因排出物、不適，或感染而停用。4%則因排出而停用。婦女蹲着大小便時較易排出。

### Progesterone 環

另一種陰道環含天然黃體素。經母乳婦女可以不必擔心人造黃體素可能影響母乳的質與量。該環也可以放置陰道內三個月。目前世界衛生組織及人口局正在試驗每日可以釋出5或10毫克黃體素的陰道環。

## Progestin-Estrgen 環

人口局正在開發含黃體素與動情素的各種陰道環。這種環一般都放置陰道內三星期，取出一星期以便月經出血。初期研究結果，每日釋出400ug黃體素與40ug動情素的陰道環能抑制排卵，而且不規則出血很少。人口局並計畫以其他兩種黃體素，ST-1435和 levonorgestrel acetate，單獨或與 ethinyl estradiol混合使用的陰道環。

### 優點與缺點

截至目前，採用陰道環的婦女不多，因此能否普遍，甚難預測。在英國，27名試用 levonorgestrel環婦女中有26名自稱因其方便使用，寧可使用陰道環，而不願使用口服藥、保險套，或子宮隔膜。

陰道環較之其他長效避孕法，最大的優點是婦女可以自行裝入與取出，不需醫護人員的幫忙。因此，陰道環可以透過許多途徑廣為分發。

不像其他阻隔法，陰道環不必在性交前裝入。事實上，只在性交時使用，陰道環並不發生避孕作用。初期試驗中，約有四分之一婦女，因為對方能感覺到陰道環而將之取出一段時間。暫時取出，progesterone環二小時，levonorgestrel環24小時，不致影響效果。

有些婦女不喜歡接觸生殖器官，因此不肯採用。陰道環一般的效果還是低於其他荷爾蒙法、結紮，或高效果的子宮內避孕器。

表五 陰道環現況，1987年3月

荷爾蒙	開發及試驗機構	期	動物實驗	人體實驗			預計上市日期
				第一期	第二期	第三期	
Levonorgestrel	WHO HRP	三個月	完成	完成	完成	完成	在英國申請核可中，可望1988年上市
Progesterone	WHO HRP 人口局	三個月	完成	完成	進行中		1990年代初期

WHO HRP=World Health Organization Human Reproduction Program

### 長效針劑 (long-acting injectables)

目前使用較廣的長效避孕針劑有兩種：狄波 (Depo-Provera, DMPA, 普強公司) 和寧天 (NET EN, 先靈公司)，避孕效果好，而且生殖力可以復元。90餘國已核准狄波做為避孕用；40餘國已核准寧天的使用。狄波一次注射 150毫克，效期為三個月。寧天一次注射200毫克，效期為12週。

#### 效 果

兩種針劑的避孕效果很高，以標準劑量言，狄波的懷孕率約為一百婦女年之一，寧天則為每一百婦女年之二。

狄波有幾種不同劑量。在一次試驗中，使用150毫克劑量的婦女無人懷孕；使用每三個月100毫克劑量的懷孕率是每一百婦女年之0.44。以每六個月250至450毫克的劑量，懷孕率為每一百婦女年之0至3.6。

寧天有二個月及12週兩種。其中兩個月期的效果較好，懷孕率為每一百婦女年之0.4至1.8。

月經周期第一週內注射的避孕效果較好。第一週後的注射，可能無法抑制該周期的排卵，懷孕的機會較大。泰國八千名婦女中，在月經周期的前八日注射者的懷孕率為每一百婦女年之1.6；在周期第九至二十八日內注射者，其懷孕率為每一百婦女年之6.2。

有些婦女不可使用只含黃體素的針劑。世界衛生組織建議，凡懷孕婦女，有乳癌或生殖道癌，或子宮異常出血者不可使用。世界衛生組織又建議，在勸導婦女採用針劑時，衛生人員應該要以黃體素與動情素混合的口服避孕藥的禁忌症來過濾婦女。世界衛生組織也建議，凡有糖尿病或懷孕期間曾發生糖尿病的婦女，必須小心追蹤，因為檢驗結果發現狄波會改變碳水代謝作用。

表六 長效針劑現況，1987年3月

荷爾蒙	開發及試驗機構	效 期	動物實驗	人 體 實 驗			預計上市日期
				第 一 期	第 二 期	第 三 期	
DMPA (150mg)	普強公司	三個月	完成	完成	完成	完成	90餘國已核可
NET EN (200mg)	先靈AG	二個月或十二週	完成	完成	完成	完成	40餘國已核可
HRP 002	WHO HRP	三個月	正在進行	在三地點就五十名婦女完成	1987年中開始		預計1992年做登記前實驗
HRP 011	WHO HRP	二個月	完成	以三十名婦女在三地點進行中	1988年初開始		1990年代中期



## 月經變化

月經型態的改變是針劑最常見的副作用。使用狄波的婦女有三分之二以上，使用寧天的婦女有一半以上，在第一年沒有正常的周期，包括：無月經，不規則出血或點狀出血，以及出血時間的長短與經血量的改變。其中，無月經最常見於狄波使用者。第一年約有55%的婦女無月經達九十餘日，寧天使用者則只有30%有此情形。

長時間或多量的出血不多見。世界衛生組織的研究，在14,000婦女月中，1,200名婦女的6名(0.5%)需要因多量出血而接受治療。在這種情形下，世界衛生組織建議：(1)每天一粒混合型口服避孕藥繼續服用14日；或(2)肌肉注射一劑合成動情素—5毫克的estradiol cypionate或estradiol valerate。無月經和輕度出血或點狀出血則不需治療。

許多婦女因月經困擾而停用。最近的調查中，約有6至30%的婦女因為月經變化，在注射第一年內停用。

## 生殖作用

兩種針劑對生殖力似乎沒有永久性的影響。不過，婦女在停用後數個月內可能仍不排卵或懷孕。在一項大型研究中，注射狄波後懷孕的中位數是九個月，或自預計避孕效果消失後5.5個月。雖然如此，約有60%狄波使用者在十二個月懷孕，90%以上在24個月內懷孕。寧天使用者中有73%在停用一年後懷孕。

荷爾蒙針劑對胎兒或哺乳中的嬰兒有無影響，一九七〇年代的研究均認為針劑並不引起胎兒的缺陷或早產。最近泰國的一項研究却指出，使用過狄波的婦女產生末梢肢體缺陷的機會約為不使用避孕方法婦女的兩倍；產生染色體異常的機會則高達五倍。因為個案少，而且部份個案暴露的時期在懷孕前很久，因此這項研究結果很難加以判斷。以色列的一項研究，包括200名曾經在胎兒期間暴露於medroxy-progesterone acetate的成人，以及950名控制成員，初步分析結果並未發現任何發展上的

遲緩或早發，或性發展，性行為，或成長上的困擾。泰國和以色列等世界衛生組織支持的研究計畫，仍繼續在探討於胎兒期間暴露於狄波、medroxy-progesterone acetate (MPA)、或口服避孕藥的後果。

經母乳傳送的少量荷爾蒙似乎不影響嬰兒。一項智利的研究指出，狄波使用者的四歲大小孩，體重低於平均的百分比比較高。一般認為可能原因並不是狄波，而是狄波使用婦女多半年紀較大，有較多小孩，而且母乳餵奶的時間長。

## 心血管效果

不似含動情素的口服避孕藥，狄波與寧天對心血管系的影響似乎不大。使用針劑而引起血液凝固或心血管性併發症的報告很少。不過，這一方面有待更進一步的流行病學調查。在實驗室中，多項研究發現血壓、或凝固及纖維蛋白分析系統上並無變化。

由於長程研究尚未完成，有關脂類代謝方面的影響還不清楚。多數研究均發現總膽固醇及三甘油脂方面並無變化，甚至減少。世界衛生組織正在五個國家測量短期及長期使用狄波和寧天婦女的脂類代謝。

## 癌症

有關長效針劑是否引起癌症，頗多爭論。因為：(1)以大量狄波或寧天長時期投予小獵犬和恆河猴的結果，引起良性與惡性乳房或子宮內膜腫瘤；(2)至目前為止，人體實驗仍十分有限。動物實驗結果是否可以用在人類上，仍在爭議中。

最近兩項研究結果認為，狄波不會增加某些癌症的機會。世界衛生組織曾在肯亞、墨西哥、泰國等就一千五百餘名個案及五千八百餘名控制婦女做過對照研究。美國疾病控制中心(US CDC)及其他機構則在哥斯達黎加，就七百名乳癌、侵襲性子宮頸癌、或原位性子宮頸癌的婦女，及七百六十名控制婦女做過對照研究。世界衛生組織的研究發現，

使用狄波與乳房、子宮內膜、卵巢、或肝臟等的癌症無關。事實上，如同口服避孕藥，狄波可能有助

於卵巢和子宮內膜癌的預防（見表七）。

表七 狄波與癌症，WHO研究（1986）

癌症部位	使用狄波個案/全部個案 (%)	使用狄波控制婦女/全部控制婦女 (%)	曾使用狄波婦女之相對危機
乳房	39/427 (9)	557/5,951 (9)	1.0
子宮頸	126/920 (14)	545/5,833 (9)	1.2
卵巢	7/105 (7)	74/637 (12)	0.7
子宮內膜	1/52 (2)	30/316 (9)	0.3
肝臟	7/57 (12)	34/290 (12)	1.0

哥斯達黎加的研究則發現，狄波使用者較不使用者發生乳癌的危機為兩倍。研究人員認為此項結果有待商榷。個案數太少，19名患乳癌的婦女曾使用過狄波。而且如果狄波會引起乳癌，則使用愈久，危機愈大。研究結果並未支持此項看法。

世界衛生組織的研究發現，曾經使用狄波的婦女較之控制婦女，其發生侵襲性子宮頸癌的危機略高，不過統計上並不顯著。該研究中又發現，36歲以下曾使用狄波四年以上的婦女，其罹患子宮頸癌的機會兩倍於三十六歲以下的控制婦女。因為個案太少，該項結論有待商榷。哥斯達黎加的研究則發現，不論是侵襲性或原位性子宮頸癌，曾使用狄波的婦女，不論年齡或使用期限長短，均無增加情形。

## 優點

使用針劑的婦女，血紅素水準統統升高，有助於預防貧血。狄波似也能預防某些生殖道感染。三百名患有骨盆發炎疾病（PID）的婦女與六百名控制婦女的對照研究結果，狄波使用者的發病率約為不使用者的一半。狄波似也減少罹患卵巢和子宮內膜癌的機會。

## 一個月期針劑（monthly injectables）

這種針劑普遍使用於拉丁美洲及中國大陸。這種針劑含有動情素及黃體素，效果很高。

這種混合型的針劑比只含黃體素的針劑有若干

優點：月經周期規則，較少點狀出血與不規則出血，較少無月經。每月針劑的副作用也較其他針劑的副作用消失得快。這種針劑的缺點是：需要多次注射，費用較高，動情素也會引起若干副作用。

## 兩種針劑

現行的一個月期針劑有兩種：

- (1) 75-150mg dihydroxyprogesterone acetophenide 和 5-10mg estradiol enanthate 多半在拉丁美洲使用；
- (2) 250mg 的 17-hydroxyprogesterone caproate 和 5mg estradiol valerate，在中國大陸使用

第一種針劑在墨西哥有三十多萬婦女使用，拉丁美洲其他國家也有不少。該針劑原由 Squibb 藥廠開發，稱為 Deladroxate，不過已停止製造。目前的產品則由拉丁美洲的一些小藥廠製造。在臨牀實驗中，以 150mg dihydroxy progesterone acetophenide 和 10mg estradiol enanthate 注射於二千四百婦女共二萬三千周期中，無人懷孕。有 8 至 26% 婦女因為出血問題停用。這類針劑的安全性，尚有待證實。

所謂「第一號針劑」，在中國大陸約有百分之一的避孕者使用。注射時，第一個月注射兩針，以後每一個月注射一針。第一號針劑最大的缺點是縮短月經周期並延長月經出血期間。有關毒性及使用

效果的資料目前尚缺。

## 二種新針劑

目前研究中的新針劑有：

- (1) Cycloprovera, 含25mg DMPA和5 mg estradiol cypionate。
- (2) HRP 102, 含50mg NET EN和5 mg estradiol valerate。

目前世界衛生組織及國際家庭計畫組織即將在三個國家完成二千四百名婦女的實驗。初步結果顯示，兩種針劑的效果很好：cycloprovera 的懷孕率為655婦女年之1；HRP 102則為648婦女年之4，其中二名可能在注射前已懷孕。

初步的研究結果顯示兩種針劑都產生正常的月經周期。其他副作用甚少，體重略增，生殖力恢復略緩。兩種針劑均尚未上市。

表八 月針劑現況，1987年3月

荷爾蒙	開發及試驗機構	效期	動物實驗	人體實驗			預計上市日期
				第一期	第二期	第三期	
Cycloprovera	WHO HRO 國際家庭計畫組織	一個月	完成	完成	150名婦女在三個地點進行中	1,200名婦女在17個地點進行中	1990年代初期可望第一次核可
HRP 102	同上	一個月	完成	完成	200名婦女在4個地點進行中	同上	同上

## 針劑的使用情形

表九 高齡有偶女使用針劑情形，1974-1984

地區/國家	年	避 孕 %		避孕者中使用針劑者%
		任何方法	針 劑	
<b>亞 太</b>				
孟加拉	1979-80	9	<0.5	1
香港	1982	72	3	4
印尼：雅加達	1983	44	7	17
韓國	1979	54	<0.5	<0.5
菲律賓	1978	39	<0.5	<0.5
泰國	1984	65	8	12
<b>拉丁美洲</b>				
哥倫比亞	1986	63	2	4
哥斯達黎加	1981	66	2	3
墨西哥	1982	48	5	11
牙買加	1983	52	8	15

## 附錄一：婦女最常問到有關諾普蘭的問題

下面是多明尼加共和國、尼瓜多、印尼、肯亞、菲律賓、錫蘭、泰國等的婦女，最常問到有關諾普蘭的問題：

- 植入會痛嗎？要多久？
- 植入後，植入劑會不會在身體內移動？
- 從外面看得到植入劑嗎？
- 難看嗎？
- 植入和取出的切口會不會有疤？
- 會不舒服嗎？
- 碰到或撞到時，植入劑會斷嗎？
- 植入劑使手臂活動不便嗎？
- 植入後還能工作嗎？植入劑會使人虛弱嗎？

## 附錄二：諾普蘭的植入與取出

### 植 入

諾普蘭植入於肘關節上或下6至8公分的手臂內側皮膚下。經由一切口，六支諾普蘭分成扇狀，扇底接近切口。不可植入皮膚下太深，否則取出時較難。為避免感染，必須維持無菌狀態。

所需器械有：婦女可以躺下的手術枱，有一支架支持手臂，無菌手術衣，無菌手套，肥皂，消毒水 (betadine)，局部麻醉，4至4.5公分麻醉針、手術刀、鑷子或鉗子，皮膚縫合器，消毒紗布及止血布，以及有特別記號的10號套管 (trocar)。

植入時：

1. 清洗局部。
2. 局部麻醉植入部位。
3. 以手術刀或套管，在植入部位切開約0.2公分，切與肘彎平行。
4. 將套管插入切口。套管有兩處記號，在尖端及中端。徐徐插入套管至中端處，約4至4.5公分。
5. 將植入劑裝入套管內，徐徐推進至有反應為止。然後徐徐抽出套管至尖端記號處，植入劑便離開套管。請勿取出套管。
6. 裝入第二支植入劑，略調整套管角度至與第一支成15度角。壓住第一支，徐徐將套管插入至中端記號處，然後抽出套管。
7. 植入完成後，以紗布按住切口，然後縫合。
8. 以乾止血布蓋住切口，以紗布包住手臂四日。

### 取 出

取出較難。如果植入太深，或在植入劑附近形成纖維組織，困難就較大。

取出時：

1. 清洗局部。
2. 以手指感覺植入劑。
3. 在肘關節植入劑下做局部麻醉。
4. 在植入劑下端做0.4公分切口。
5. 取出第一支植入劑。
6. 徐徐壓出植入劑，以鉗子夾出。
7. 如無法壓出，以鉗子切除植入劑周圍纖維。
8. 如有必要，再做局部麻醉。
9. 如婦女不想再植入，則縫合切口。如需要，可以再植入一組。
10. 如有一支無法取出，請婦女於二至四週後再來。傷口癒合後比較容易取出。這期間務必提供婦女另一種避孕方法。

## 附錄三：提供長效針劑時應注意事項

1. 標準劑量是：狄波每三個月150毫克，寧天每二個月或十二週200毫克。
2. 針劑十分有效，失敗率約為百分之一、二以下。
3. 資料顯示狄波不致引起癌症。寧天與癌症的關係尚無研究。
4. 針劑會改變月經型態。30至60%婦女可能發生無月經。
5. 不必治療不規則月經，除非出血太多。這種情形不多。
6. 注射後可能有四至九個月以上失去生殖能力。生殖力最後仍會恢復。
7. 針劑並不干擾母乳哺育。母乳中的少量荷爾蒙不會影響嬰兒。
8. 在接受針劑前，務必告訴婦女副作用可能在針劑有效的二、三個期間不斷發生，生殖能力的恢復可能延後。
9. 如可能，要在月經周期第一週內注射，以確定婦女並未懷孕。
10. 針劑有其他健康上的好處：提高血中鐵份的水準，可能預防骨盆發炎及卵巢與子宮內膜癌。