



# 家庭計劃通訊

## 荷爾蒙避孕藥研究摘要

林文彬譯

編者註：本期是十三篇於一九八二年三月十九日在荷蘭阿姆斯特丹市舉行的一次國際性荷爾蒙避孕藥研討會上所發表的論文及研究報告摘要。多篇的重點都是針對新式「三相型」(triphasic) 荷爾蒙避孕藥的研究，以及它和固定劑量型 (fixed) 避孕藥的比較，頗值參考。特請省立臺中醫院婦產科主任林文彬醫師翻譯。

### 1. 臨床上使用EE和LNG的三相式製劑和固定型製劑(EE=30ug, LNG=150ug)之比較

Clinical Performance of A "Triphasic" Administration of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Comparison with The 30 Plus 150mg Fixed Dose Regime

研究者：Göran Zador 瑞士 婦產科副教授

臨床試驗已得到一個結論，就是進一步將避孕藥成份中的EE和LNG降低到每天少於30ug和150ug以下，會造成子宮的不規律出血，致使個案難於接受，為了更進一步降低劑量以求得更安全的口服避孕藥，不斷努力的結果，已發展出一種EE和LNG的三相式荷爾蒙避孕藥，此藥能產生更具正常生化現象的月經週期，此種新發明的口服藥，可使人們吃下去的黃體素 (LNG) 總量更加減少。

為了分析人們對此口服藥的適應狀況，主要是了解月經週期的情形，此新藥曾與已被公認的低劑量口服避孕藥：30ugEE+150ug LNG，在多個地

區進行了客觀的比較，所參與的婦女人數共有489人。

該試驗進行六個月，參與的個案所接受的口服藥種類，是事先排定的，而依她們來院時的順序，按規定給藥，總共完成2,777個月經週期試驗。

結果，在這試驗內沒有因失敗而妊娠的個案。大約90%個案，對兩種避孕藥都服完所預定的六個月期限。服三相式的婦女，0.9%發生停藥無月經的現象，固定型的，有2.3%，這個結果，已達統計顯著水準 ( $P < 0.001$ )。在服用期間，兩組個案都發現，月經來潮，有逐漸變短的情形，和不規律出血現象，但固定型的(30/150ug)比三相式的發生率較高(15.7%比10.1%)。

總共72個婦女(14.7%)，沒有完成所預定的六個月期限，兩組各佔一半，即36案。其中，44個是因醫學上的理由停藥，最多原因是點狀出血(每組各佔8%)。大多數婦女(85%)經過六個月的服用後，體重均維持在未服藥前之加減2公斤左右。

從本研究得知：這種新的三相式口服避孕藥，

與固定型 (30/150ug) 者同樣安全，再者，關於不規律的出血，三相式比固定型發生率較低。

## 2. 由高劑量口服避孕藥轉換三相型口服藥之結果

Effects of Switching from Higher-Dose Oral Contraceptives to A Three-Phase Preparation  
研究者：Th. Neufeld

奧地利 Frauenklinik 大學婦產科

令二十位婦女改服三相型口服避孕藥，其中某些人曾經使用過各種不同成分之高劑量避孕藥，結果發現使用三相型避孕藥後，月經週期更趨穩定，而副作用也更少，體重、血壓、肝機能檢查及血醣之數值都沒有改變。在服用這種三相型製劑六個月後，類脂質代謝中的 HDL-Cholesterol 稍為增高，而 HDL-Cholesterol 與全部膽固醇之比值有顯著增加。

## 3. 三相型口服避孕藥 (TRIGYNON) 之六佰個週期的臨床經驗

Clinical Experience with Triphasic Oral Contraceptives (Trigynon) in 600 Cycles

研究者：U.J. Gaspard 等 比利時 Liège 大學婦產科

根據流行病學研究及實驗室的發現已很明顯的指出口服避孕藥的副作用與其成分中的動情素及黃體素的性質及劑量有密切的關係。有鑑於此，因此我們對所有避孕製劑中含類固醇劑量最低的三相型口服藥 SHB 264 AB (先靈藥廠出的 Trigynon) 也作了一些研究。用七十五個健康年輕婦女使用六佰個週期來作評估，平均年齡約 20.3 歲，其中百分之七十過去都是有規則正常的月經週期的。這其中有百分之六十五是從來不曾使用過避孕方法的，另外的百分之三十五則曾使用過合併型口服避孕藥，或是僅含黃體素之避孕藥，或曾使用過子宮內避孕器的。平均每人使用這種三相型口服藥的期間為八個週期。結果在六佰個服用週期中未發現有懷孕的。其中百分之十五因某些原因而無法繼續研究，例如：乳房脹痛、點狀出血、體重增加、噁心、頭痛、腿部痙攣等 (其發生率依次遞減)。使用 Trigynon 約有百分之二十產生乳房痛之症狀 (佔使用週期之百分之九點八)，但這個症狀半數以上在使用後三個月內就消失了。其餘較少發生的副作用尚有噁心 (使用週期之 3.8%)，陰道分泌物 (3.8%)，腹

部及腿部痙攣 (2.8%) 體重增加 (3%)，頭痛 (2.3%)。而點狀出血及突破性出血則發生率相當的低，約佔 1.8%。所有使用 Trigynon 者都有經間出血 (withdrawal bleeding) 的現象；至於體重及血壓的改變非常微小而不具統計學上的意義。因三相型口服避孕藥的黃體素含量比含固定低劑量 levonorgestrel 的合併型口服藥藥例如 Microgynon-30<sup>R</sup> 更少，這就可用來解釋某些婦女所以會產生和動情素有關的一些症狀 (例如乳房疼痛及消化機能失調) 的原因了。然而，在我們的研究中，痛經及經前緊張症並未因此而增加。因此從我們臨床的研究可以下個結論：Trigynon 對避孕效果及週期的控制非常好，副作用非常輕微。無疑的，這將增加低劑量合併型口服避孕藥的可接受性。

## 4. 低劑量口服避孕藥之可接受性：三相型與固定型製劑於瑞典所作隨機試驗之結果比較

Acceptability of Low-Dose Contraceptives: Results of A Randomized Swedish Trial Comparing A Three-Step and a Fixed Formulation

研究者：Lars Carlborg 瑞典 婦產科醫師

從多個地區共收集了八百多個婦女隨機分派成二組，一組使用三相型口服避孕藥 Trionetta (Triquilar, Trigynon, Logynon<sup>R</sup>)，另一組使用固定劑量合併型口服藥 Neovletta (Microgynon-30<sup>R</sup>)。其中三相型組又隨機分派為服用二十一顆或二十八顆裝。服後三個月、六個月分別作追蹤檢查，某些則追蹤檢查至使用後十二個月。每一組使用者之年齡、產科史、過去採用之口服避孕藥，尤其未使用前之月經型式，都配對得很好，得到控制。如此共收集了 6472 個週期。將其結果加以分析 (尤其著重在週期之控制及副作用方面) 結果如下：使用三相型製劑有一個懷孕，其主治醫師歸因於病人使用不當所致。月經週期的長短，持續時間及數量均受到藥物的影響，兩組在月經過多症狀都有顯著地改善。三相型避孕藥與固定劑量避孕藥相較，三相型除了週期性荷爾蒙負荷量大為減少外，其發生經期間出血的比率亦較低。二組副作用的發生率皆非常的低。從這個二組臨床比較試驗結果，顯示二者都是非常有效且能被接受之口服避孕藥。含 levonorgestrel 及 ethinylestradiol 固定劑量的口服

藥對於月經週期的控制比其他低劑量型口服藥好，而三相型製劑則更優於前者。

## 5. 脂蛋白質與口服避孕藥的雌激素性

Lipoproteins and The Estrogenicity of Oral Contraceptives

研究者：U. Larsson-Cohn 瑞典 婦產科醫師

在簡略地討論了口服避孕藥可能在臨床上與血漿脂肪及脂蛋白質有所關聯之後，作者就最近所作的四種不同 EE/LNG 劑量組合的口服藥，對性荷爾蒙連結球蛋白 (SHBG) 及一些血漿脂肪和脂蛋白質的作用所作的臨床研究結果，作綜合性的摘要。

由於藥劑中 EE/LNG 的不同組合，它們作用於血漿中性荷爾蒙連結球蛋白 (SHBG) 的數量，有一個很好的對稱關係。

以 LNG 為主的藥劑，例如 20/250 和 30/250 的組合劑，會顯著的降低「有益膽固醇」(good cholesterol)，即高密度脂蛋白—膽固醇 (HDL-cholesterol) 而 30/150 及三相式 (Triguilar) 的低組合劑，對於高密度脂蛋白—膽固醇，僅有微小的作用而已。

結論是口服避孕藥對於血漿脂蛋白質作用的決定因素在於 EE/LNG 組合劑之全雌激素性，也只有藉着謹慎地平衡此兩種成份的拮抗作用，才能減低這種組合劑對血漿脂肪及脂蛋白質的作用。

## 6. 三相型及雙相型口服避孕藥對各種凝血因素之影響

Effects of A Triphasic and A Biphasic Oral Contraceptive on Various Hemostatic Parameters

研究者：G. Winckelmann, E. Kaiser 及 H. K. Christl 西德

這個研究針對三十六位使用三相型或雙相型避孕藥六個月之婦女作用雙盲試驗法觀測多種血液中凝血因子的變化。三相型避孕藥的成分及劑量為 ethinylestradiol (0.03—0.04—0.03mg) + levonorgestrel (0.05—0.075—0.125mg)；雙相型口服藥則為 ethinylestradiol (0.05mg) + lynestrenol (2.5mg)。未服藥前先抽血各得其增殖期與分泌期中各凝血因素的數值，再和使用避孕藥後第二、第六個月及停藥後二個月的數值比較。兩

組使用者至少在使用第二個月時，其各種凝血因素之平均值皆呈現過度凝固之現象。使用前與使用後之凝血因素之數值改變在統計學上皆是顯著增加，如：血小板自發性集結，纖維蛋白原，第七因子，第八因子類凝固力，第八因子 V. Willebrand 因子，部分凝血活酶時間激活作用，凝血酶元時間及血小板數目之改變。然而使用後之平均數值雖有改變却仍在正常值內，且兩組之改變無甚差異。兩組中皆有某些個案凝血因子數值呈現不正常現象，表示這些人對口服藥的反應增強。因此，口服藥對凝血因子的影響不僅和其成分有關，對某些人其反應似乎比大多數的使用者要強得多。

## 7. 口服避孕藥的隨機前瞻比較研究

Comparative Studies of Oral Contraceptives Using Rrandomized, Prospective Protocols

研究者：M. H. Briggs 澳洲 Deakin 大學

本篇敘述關於口服避孕藥商品對年輕健康婦女代謝變化影響的兩個研究結果。第一個研究是比較以 levonorgestrel 和 ethinylestradiol 配合成的四種不同劑量的合併型口服藥。第二個研究是拿以 levonorgestrel 和 ethinylestradiol 作三相式組合的口服藥與以 desogestrel 和 ethinylestradiol 組合成兩種不同比例的口服藥的比較。研究的項目是，關於耐糖試驗，血漿胰島素之反應，凝血因子：I、VII、VIII、X，血漿質原，抗凝血酶 III 和腎高血壓蛋白酶等的活性，以及有關代謝物和濃度等問題。

第一個研究顯示各種代謝的改變與所含荷爾蒙之劑量有正比關係，而以女性荷爾蒙為最。使用最低劑量合併型口服藥 (150mg levonorgestrel + 30mg ethinylestradiol) 及三相式口服藥之婦女，其各種化驗結果變化最小，四種口服藥對腎高血壓蛋白酶有影響，而以最低劑量口服藥引起之改變最小。

在第二個研究中，以 desogestrel 和 ethinylestradiol 作成之連續型口服藥在各種試驗結果中影響最大，而以三相式口服藥的改變最小。

大部份生化上的變化都是在服藥的初期幾個月即發生，然後就保持一種穩定狀態。女性荷爾蒙與黃體素因不同的劑量組合而有不同的影響，同時兩者間之互相作用也有關。

## 8. 服用三相式口服藥時子宮頸與子宮內膜的變化

Cervical and Endometrial Changes During The Triphasic Pill

研究者: I. A. Brosens 比利時 Leuven 大學婦產科

本篇是研究子宮頸粘膜與子宮內膜在經過一個月及六個月服藥期後之變化。

三相式口服藥可使子宮內膜形成一種生理性的序列，這序列是先有一較短之增生期，然後出現一個拖長了的分泌期，但子宮內膜並未達到完全分泌狀態，子宮頸粘膜也是產生相同型式的變化，動情期很弱。

這種子宮頸粘膜與子宮內膜之變化再加上抑制排卵作用，可能是使三相式口服藥有較高避孕效果之原因。

## 9. 服用三相式口服藥時腦下垂體敏感度之改變

Sensitivity Changes of The Pituitary During Administration of A Three-Phase Oral Contraceptive

研究者: H.-D. Taubert, H. Fischer 及 J.S. E Dericks-Tan 西德 歌德大學婦產科 婦科 分泌組

以九個健康年齡介於19到26歲，有排卵婦女來測驗三相式口服藥 (Triquilar) 對她們腦下垂體能力及對下視丘釋放荷爾蒙敏感度的影響。

在對照週期及實驗處理之第一及第三週期，各在6、11、21 和第26天，給予 100mg LH-RH 及 200mg TRH 的刺激試驗。

當使用三相式口服藥後，腦下垂體荷爾蒙對外來 LH-RH 刺激的典型週期變化已經明顯地受影響而改變了。在吃了三相式口服藥第一相藥的六天後，因 LH-RH 而造成 LH 之釋放比起對照組有顯著的增加，而 LH 對 LH-RH 的反應在第二相及第三相之最後一天 (第11天及第21天) 時降低了。在第21天這種作用反而比對照組低了很多。停藥五天後，給予 LH-RH 引起之 LH 釋放比第21天稍有增加。

在服用中因 TRH 引起之 prolactin 釋放有增加。相反地，Triquilar 對基本 TSH 值及刺激後 TSH 值，並沒有明顯作用。

重覆再測發現第三週期的第六天，LH 釋放所增強的，比第一週期還多，其他則無改變。得到的

結論是：這種三相式口服藥抑制排卵之作用主要是由於對腦下垂體敏感度正常週期型式微妙地改變的結果，在21天的服藥的最後幾天前，LH 受 LHRH 刺激後之釋放能力並沒有下降的現象。

## 10. 口服藥對下視丘—腦下垂體—卵巢成熟過程之影響

Influence of Hormonal Contraception on The Maturation Process of The Hypothalamic-Pituitary-Ovary Axis

研究者: R. Wyss

瑞士日內瓦 大學診所婦產科醫師

從初經算起，5年內青春少女的下視丘及腦下垂體很少達到成年婦女的功能能力。

103 個青春少女在初經起5年內服用了3至24個月的口服避孕藥來與17個無服藥之少女比較，在停藥後之下一個週期的第21到25天中間，給予 50mg LHRH 及 200mg TRH 靜脈注射，而在注射前與注射後分別測其 gonadotropin、prolactin 及 TSH 值，雌激素及黃體激素亦同時加以測量，然後與對照組比較。

本研究結果發現：停止服藥後，腦下垂體就立即恢復其正常之功能，二氫基雌激素與黃體素的平均值及排卵率與對照組相似。

## 11. 使用口服避孕藥者不會罹患心臟缺血性疾病

Absence of Correlation between Oral Contraceptive Usage and Ischemic Heart Disease

研究者: R. A. Wiseman 先靈公司醫學主任

從1968年至1980年間，服用口服避孕藥和心臟缺血疾患死亡率之間的關係，特別是對35—44歲的婦女群，在英國所作的研究，其結果如下：

(a) 1968 年至 1976 年，使用的口服避孕藥，由 1,410萬包增加到4,510萬包，到了1980年稍為減少到3,710萬包。

(b) 15—34歲育齡婦女之心臟缺血疾患死亡率，顯然沒有變動，至於 35—44 歲婦女之心臟缺血疾患死亡率，從1968年到1980以來却逐漸遞減了20%。

假如按照某些流行病學的研究報告所說，口服避孕藥與心臟欠血疾患有關係，那麼由上述所得之結果以觀，並不能同意。

導致這種矛盾不一致的結果，懷疑可能有影響的反作用因素，諸如35—44婦女之使用率減少，或在這段期間內危險性的相對減低等，經過檢定也無法成立。其他死亡率資料的證據指出反作用因素並不存在。

這個英國所做的研究顯示心臟欠血疾患死亡率沒有關聯，是對流行病學研究結論的反證，尤其是對35—44歲婦女服用口服避孕藥更具危險的論調的反駁。

## 12. 過去20年澳洲人使用荷爾蒙避孕藥之經驗

Australian Experiences with Hormonal Contraception over Two Decades

研究者：J.H. Evans

澳洲皇家婦女醫院 內分泌學科

在1960年代初期，世界上使用口服避孕藥最多的是澳洲和紐西蘭，其次是美國和加拿大，到了1973年，荷蘭和西德也追上來了。

各種對荷爾蒙避孕藥可能產生副作用提出警告的醫學報導對它影響很大，主要的副作用在1969和1970年發表，造成了澳洲婦女15%以上的停止使用率。

儘管在1977年有更多醫學上的憂慮和反對的報導出現，荷爾蒙避孕藥的使用及普遍化依然持續，而最近已有使用回升的跡象。

事實上，所有對荷爾蒙避孕藥副作用的報導，均來自已開發國家，而這些研究進行當時，避孕藥都含有較高劑量的雌激素和黃體素。引進低劑量低危險性的製劑時，必須要辨識可能較有副作用危險的婦女，並讓她們曉得。

## 13. 大眾傳播媒體在對口服避孕藥態度上所造成的影響

Influence of Mass Media on The Attitude towards Oral Contraceptives

研究者：G. A. Hauser 瑞士 婦產科醫師

在使用口服避孕藥的頭十年裡，有一個很明顯的現象，就是副作用的發生率變動很大，這個現象，起初我們無法了解。分析當時的日報、週刊和月刊，特別是那些被調查區域裡的婦女雜誌，我們發現，在報刊上對口服避孕藥的評論或一般性的報導出現的頻度，與一般婦女自動提出有關副作用查詢的概率，有密切的關係。比較尖銳性的報告，例如：有三篇關於血栓形成概率的報告，沒有造成任何的影響，相反的，有關造成乳癌的動物（小獵犬）實驗報告，却迫使五種口服避孕藥的製劑從市面上消失，並且要求服用這些藥的婦女必須立刻請醫師診療，致使口服避孕藥的副作用，有了實質上的增加。然而，在天主教發行的 *Humanae Vitae* 公報中，却反而報導在天主教徒為主的區域內，口服避孕藥的副作用，不但沒有增加反而却降低了。

自從一九七五年五月起，大眾傳播不斷報導有關口服避孕藥的批評性和反面性的文章，這些的發生和英國報刊對皇家全科醫師學院對口服避孕藥的調查研究以及家庭計畫討論會中各專家們演講的關切很有關係，甚至加封以「口服避孕藥疲乏」的標題。諸如這類報導，凡是參加那些討論會的新聞記者們，不能免於誇大其詞和過度批評的責任。

為了要了解婦女自動查詢口服避孕藥頻度上的變化，特別是為了要排除女性對它的有意識和無意識的恐懼，我們必要去研究的，不是醫學文獻的報導，而是平常報刊的泛泛報導，尤其是婦女的雜誌等。