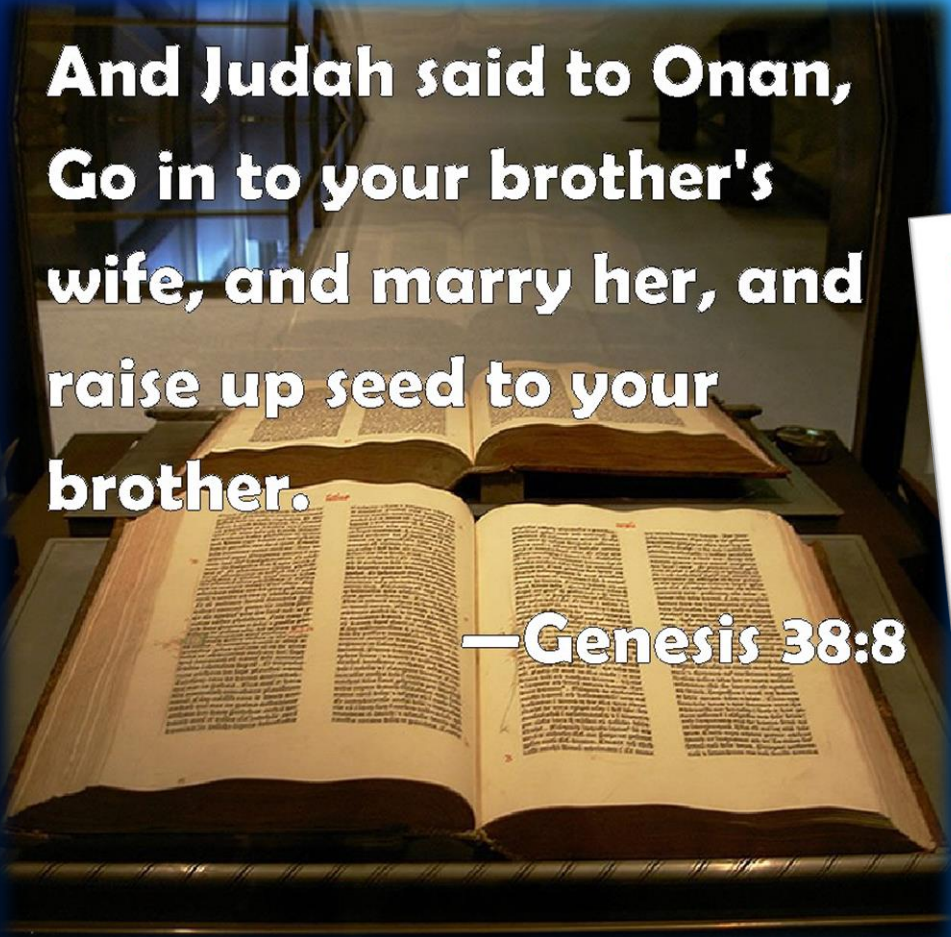




口服避孕藥之演進

中山醫院婦產科
翁榮聰醫師



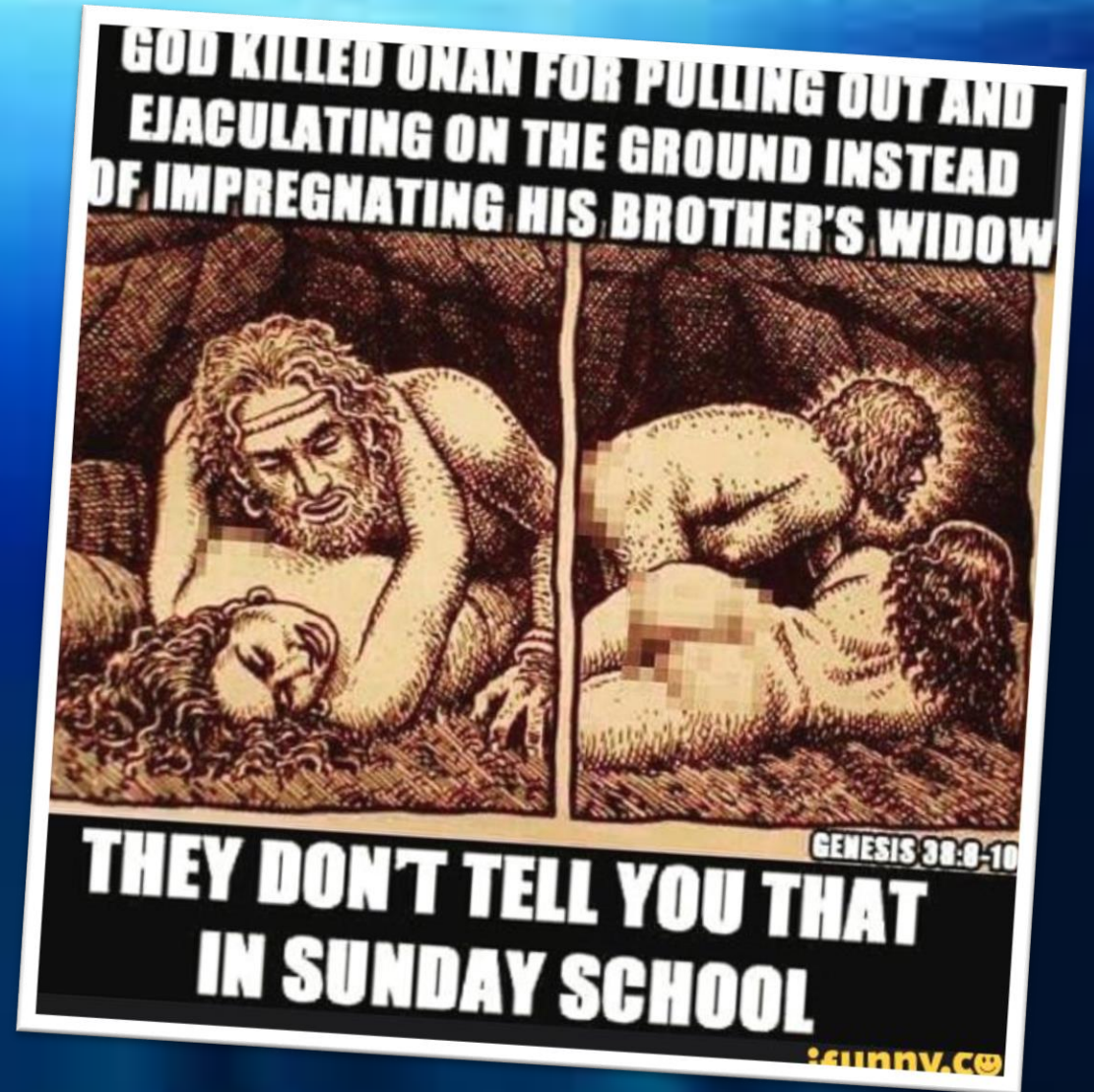
**And Judah said to Onan,
Go in to your brother's
wife, and marry her, and
raise up seed to your
brother.**

—Genesis 38:8

Then Judah said to Onan, "Sleep with your brother's wife and fulfill your duty to her as a brother-in-law to raise up offspring for your brother." But Onan knew that the child would not be his; so whenever he slept with his brother's wife, he spilled his semen on the ground to keep from providing offspring for his brother. What he did was wicked in the Lord's sight; so the Lord put him to death also.

Onan didn't have any
other birth control options.

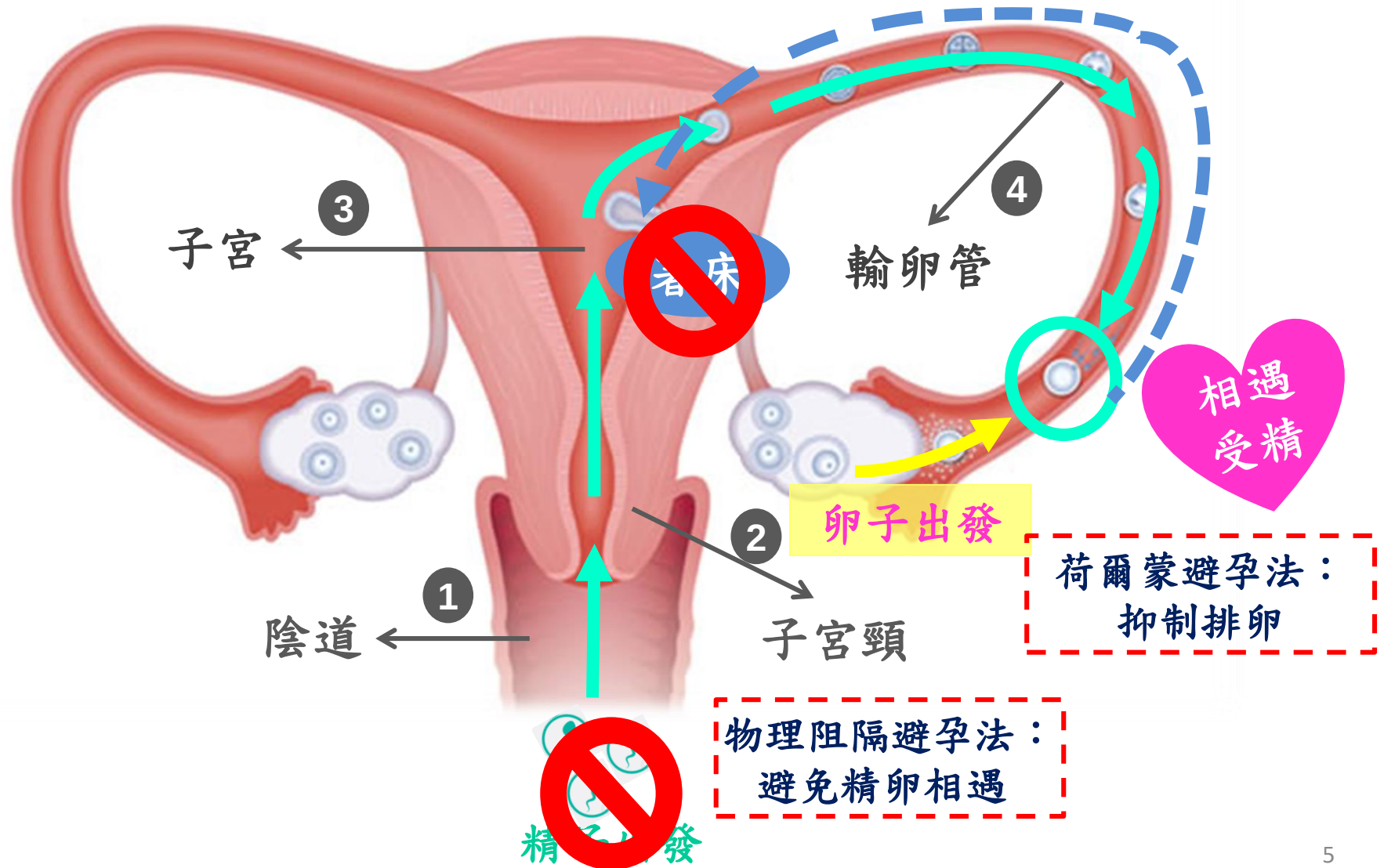
So...he died for *Onaism*.



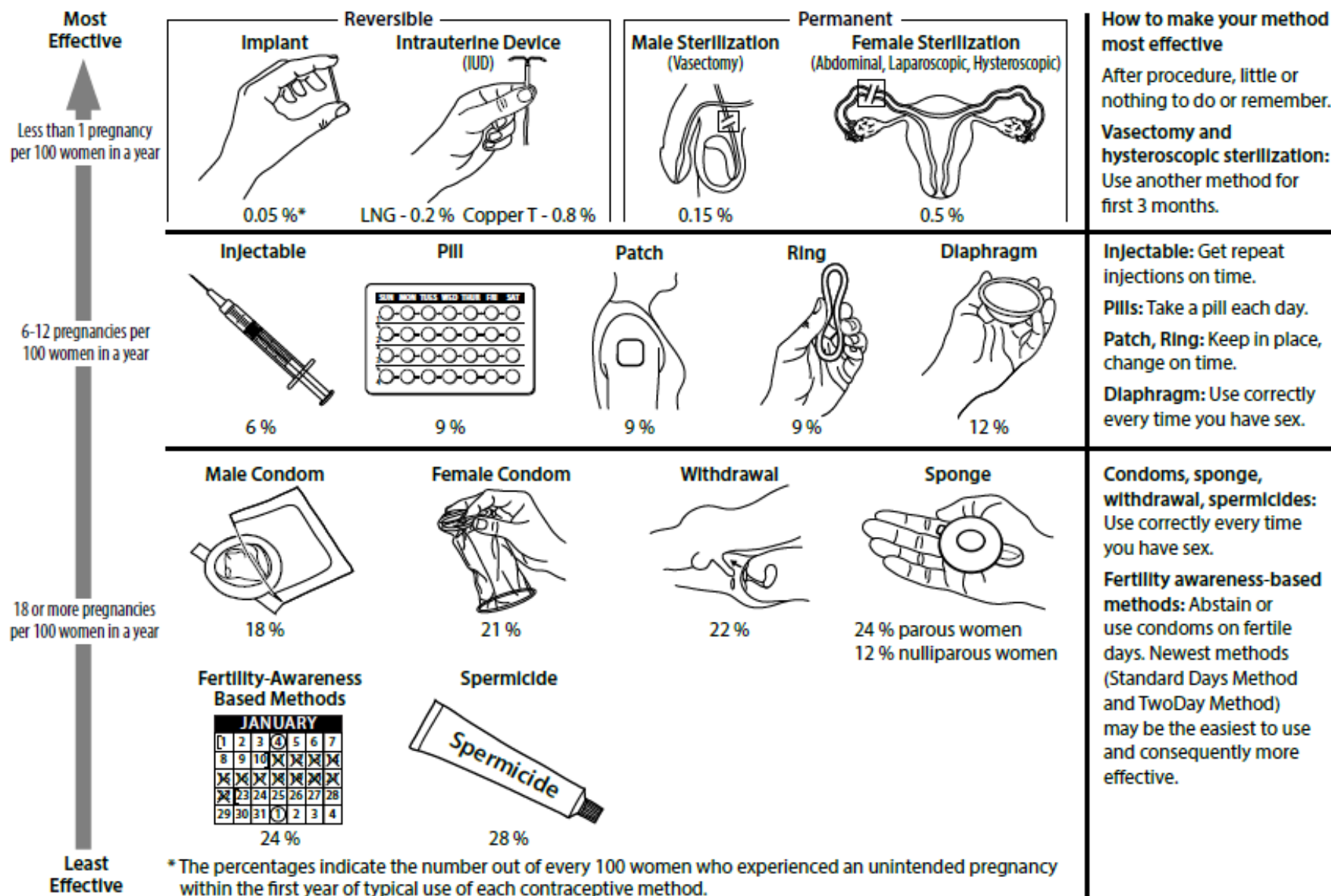
大綱

- ▣ 古法避孕
- ▣ 避孕藥發展史
- ▣ 事後避孕藥種類
- ▣ 常規避孕藥種類
- ▣ 臨床常見問題

受孕過程



Effectiveness of Family Planning Methods



大綱

- ▣ 古法避孕
- ▣ 避孕藥發展史
- ▣ 事後避孕藥種類
- ▣ 常規避孕藥種類
- ▣ 臨床常見問題

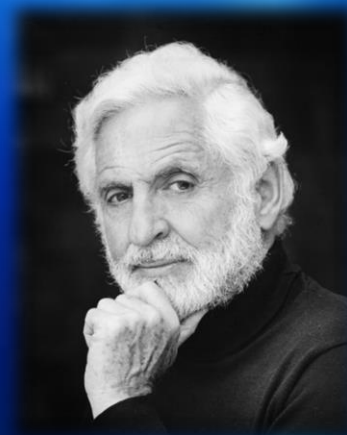
避孕藥發展



生理學家Ludwig Haberlandt首次揭示了大腦和卵巢分泌的荷爾蒙可調節女性月經，並從動物實驗中揭示避孕的原理。



1953年生物學家Pincus確定動物施打黃體素之後就會暫停排卵。



1960年化學家Djerassi開發出第一個口服避孕藥Enovid。



避孕藥中荷爾蒙的角色

Role of Estrogen

Enhances cycle control through stabilizing the endometrium

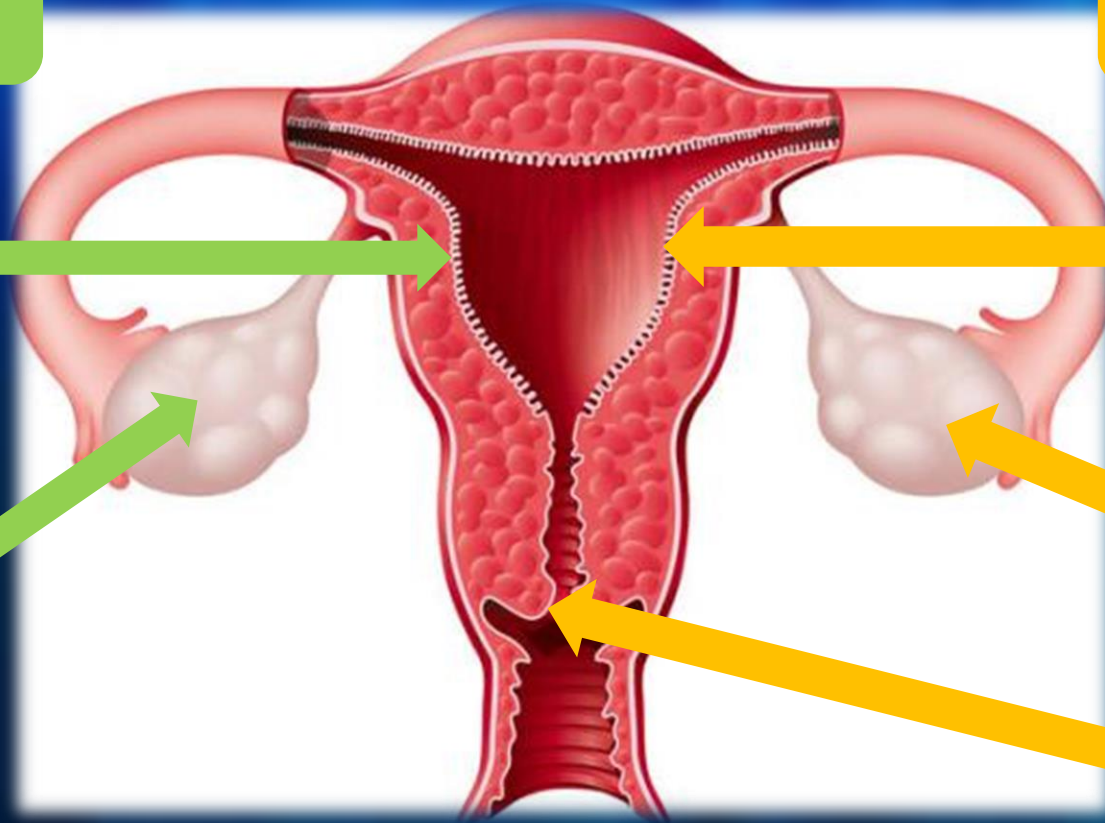
Inhibits follicular development

Role of Progestagen

Change endometrium making implantation less likely

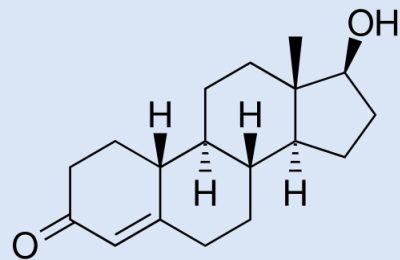
Inhibits LH surge: prevents ovulation

Thickens cervical mucus impedes sperm

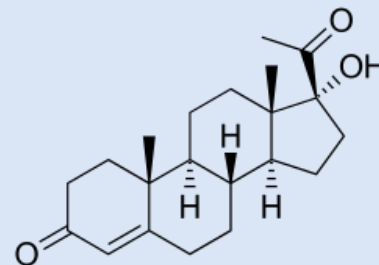


合成黃體素來源

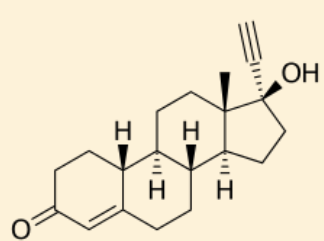
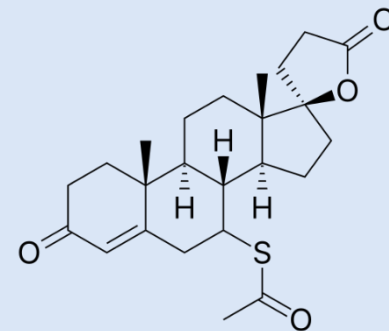
19-Nortestosterone



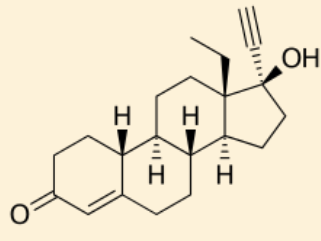
17 α -Hydroxyprogesterone



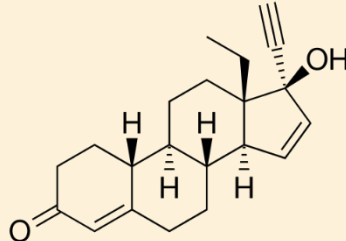
17 α -Spironolactone



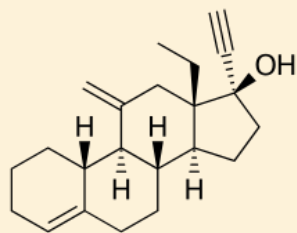
Norethisterone (1st)



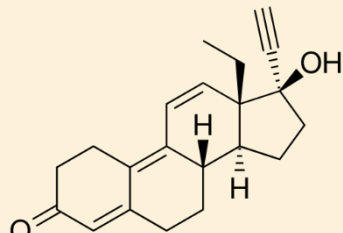
Levonorgestrel (2nd)



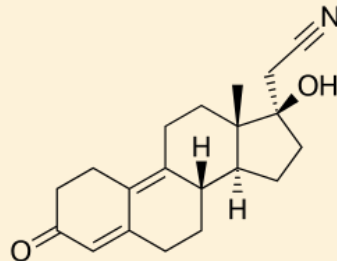
Gestodene (3rd)



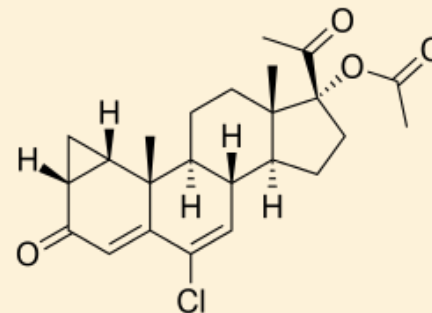
Desogestrel (3rd)



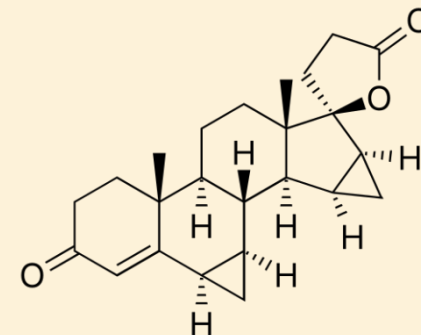
Gestrinone (3rd)



Desogestrel (3rd)



Cyproterone acetate (4th)



Drospirenone (4th)

避孕藥發展

第一個避孕藥
Enovid上市
Norethisterone
+ mestronol

-1970s

Yuzpe method

Levonorgestrel
(2nd Microgynon, Winstop)

Desogestrel
(3rd Mercilon, Meirolyn)

1980s

Danazol
Mifepristone

Cyproterone
(4th Diane-35)

1990s

Levonorgestrel + EE
(Preven)
Levonorgestrel
(Plan B, 愉婷錠)

Drospirenone
(4th Yasmin / Yaz / 愛己/愛薇)

2000s

Ulipristal acetate
(Ella One)

常規避孕藥
事後避孕藥

大綱

- ▣ 古法避孕
- ▣ 避孕藥發展史
- ▣ **事後避孕藥種類**
- ▣ 常規避孕藥種類
- ▣ 臨床常見問題

事後避孕藥別名



Morning after pill
Day after pill

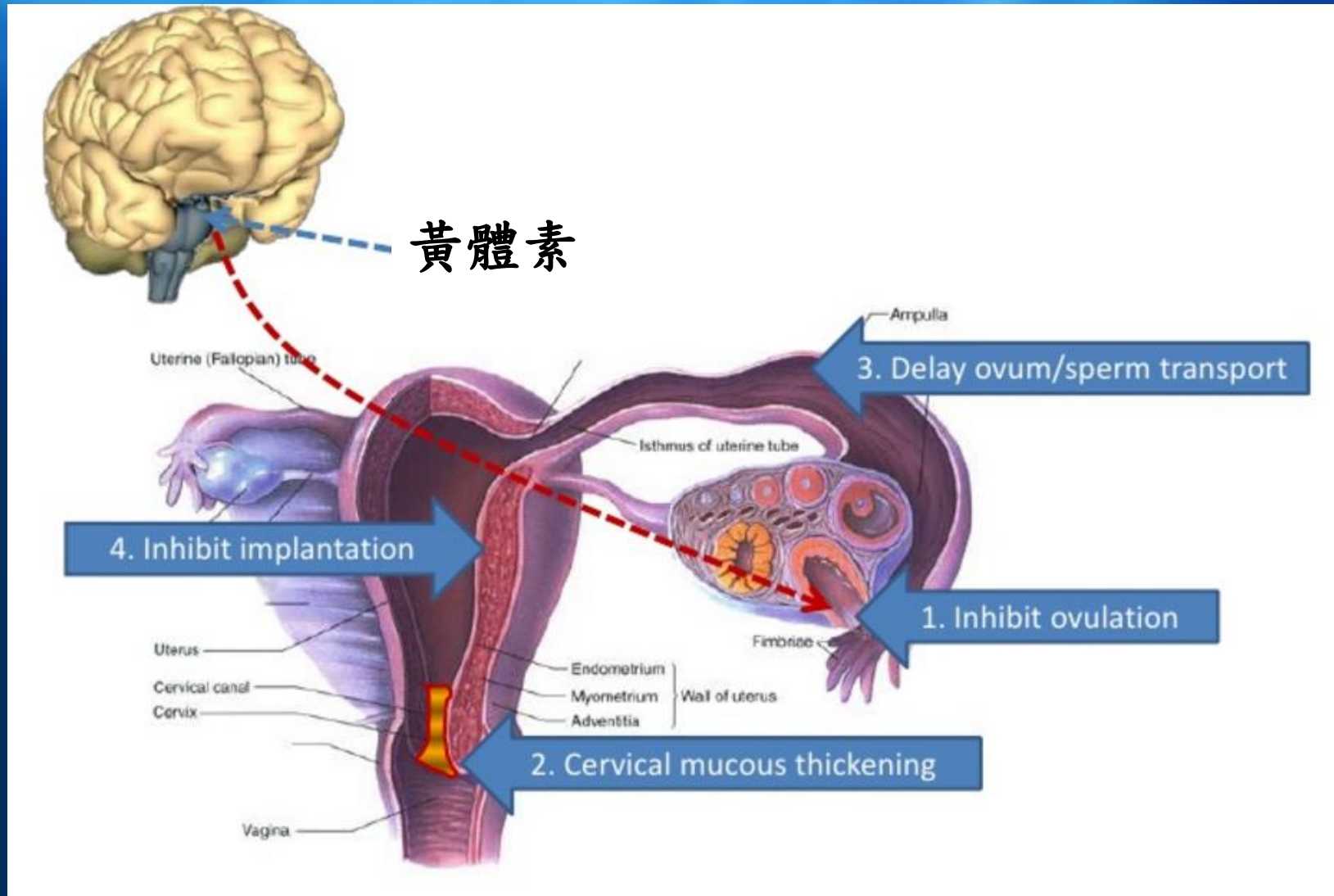


World Health
Organization

事後避孕藥服藥時間：

無防護性交後5日內服用一次Levonorgestrel 1.5 mg
或 ulipristal acetate 30mg。

荷爾蒙避孕法作用機轉



作用機轉



最初的

Yuzpe Method

- ▣ 唯一含雌激素的事後避孕藥
- ▣ PREVEN™ Emergency Contraceptive Kit
- ▣ 0.25mg levonorgestrel + 0.05mg ethinyl estradiol
- ▣ 事後72小時服用2顆，12小時候再服用2顆
- ▣ 頭痛、噁心、嘔吐、乳房脹痛等副作用發生率較高
- ▣ 成功率75%
- ▣ 考量有效性及副作用，現今多以單方黃體素為主流



最新的

Ulipristal Acetate

- ▣ 最新的事後避孕藥
- ▣ Ulipristal acetate 30 mg
- ▣ 作用機轉與mifepristone同為SPRM
- ▣ 事後120小時服用一顆
- ▣ 常見副作用：噁心、腹痛、嗜睡、頭痛、暈眩
- ▣ 成功率：依服藥時間而不同 (24小時內>95%)



最多的

Levonorgestrel

- ▣ 臨床經驗最多的事後避孕藥
- ▣ 單顆藥錠含Levonorgestrel 1.5mg¹
- ▣ 事後72小時內服用1顆¹
- ▣ 常見副作用：噁心、腹痛、嗜睡、頭痛
- ▣ 成功率：依服藥時間而不同(24小時內>95%)
- ▣ 無與Levonorgestrel 相關的致死案例
- ▣ 不會增加子宮外孕的風險³



1. Safe Plan PI

2. Lancet 2010; 375: 555–62

3. Obstet Gynecol 115(6):1263-6. Jun, 2010

事後避孕藥禁忌症

▣ Yuzpe method : ¹

■ 與一般常規避孕藥禁忌症相同

心血管疾病患者

血栓類病史

嚴重的**肥胖**或高膽固醇血症

35歲以上

抽菸

▣ Levonorgestrel與Ulipristal acetate : ^{2,3}

■ 已知對LNG / UPA 或附型劑過敏者

影響事後避孕藥效果的因素

▣ 事發當天排卵

事後避孕藥的作用機制是阻止濾泡排卵，若無保護性生活當天已排卵，則無任何事後避孕藥可有效阻止受孕。

▣ 太晚服藥

無論是Yuzpe、LNG或UPA，均須在事後72小時內，最久120小時內服藥，若超過120小時，建議使用IUD。

▣ BMI值 ≥ 30

研究顯示BMI ≥ 30 的婦女使用事後避孕藥的懷孕機率是BMI < 25 的3.6倍。

▣ 同一月經週期內再次發生無保護性生活

研究顯示用藥後，在同一月經週期內再次發生無保護性行為，比有避孕的婦女多3.3倍的意外懷孕機率。

大綱

- ▣ 古法避孕
- ▣ 避孕藥發展史
- ▣ 事後避孕藥種類
- ▣ **常規避孕藥種類**
- ▣ 臨床常見問題

避孕藥中黃體素種類

Generation	Progestagen	Product
1st	Norethisterone	Zoesyn 洛依欣
2nd	Levonorgestrel	Microgynon 欣無妊 Winstop T/28 溫不妊(三相型)
3rd	Desogestrel	Mercilon 美適儂/Meirollyn美侏琳
	Gestodene	Gynera 祈麗安/Meliane玫麗安
	Dienogest	Qlaira月潔娜(四相型)
4st	Cyproterone acetate	Diane-35 黛麗安
	Drospirenone	Gveza 愛己/愛薇 Yasmin / Yaz

避孕藥中荷爾蒙的角色

Role of Estrogen

Enhances cycle control through stabilizing the endometrium

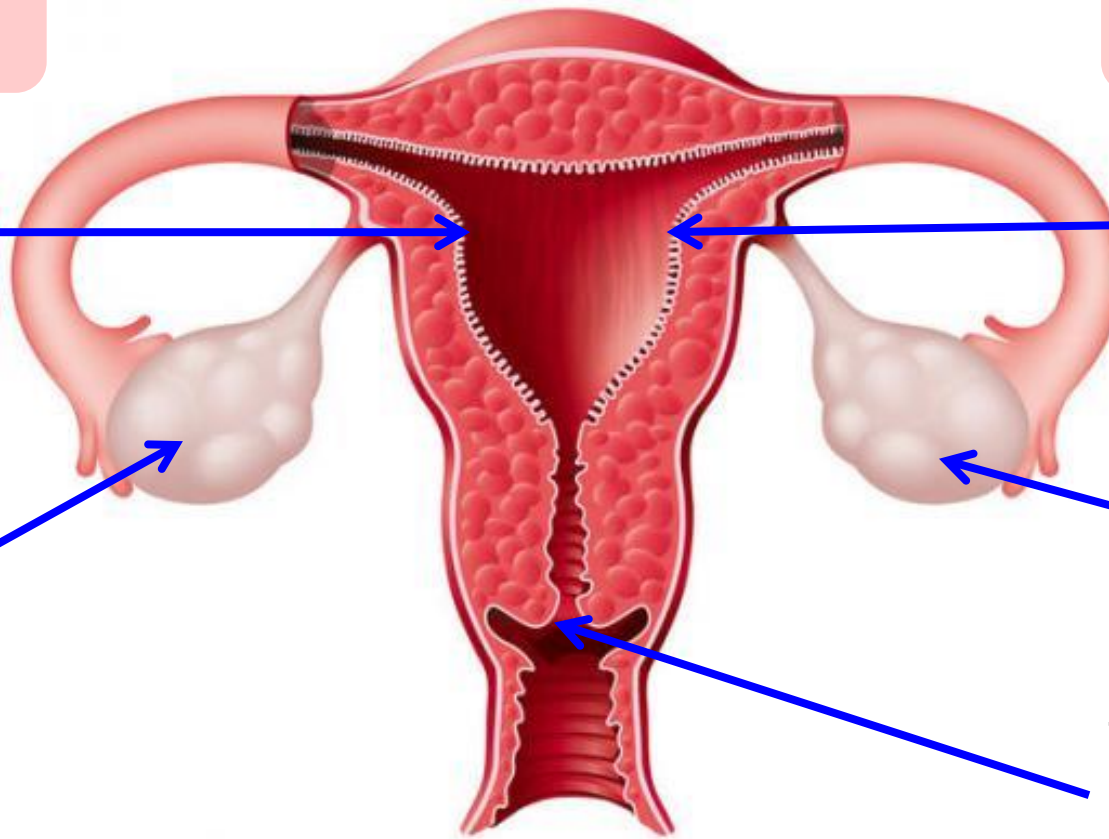
Inhibits follicular development

Role of Progestagen

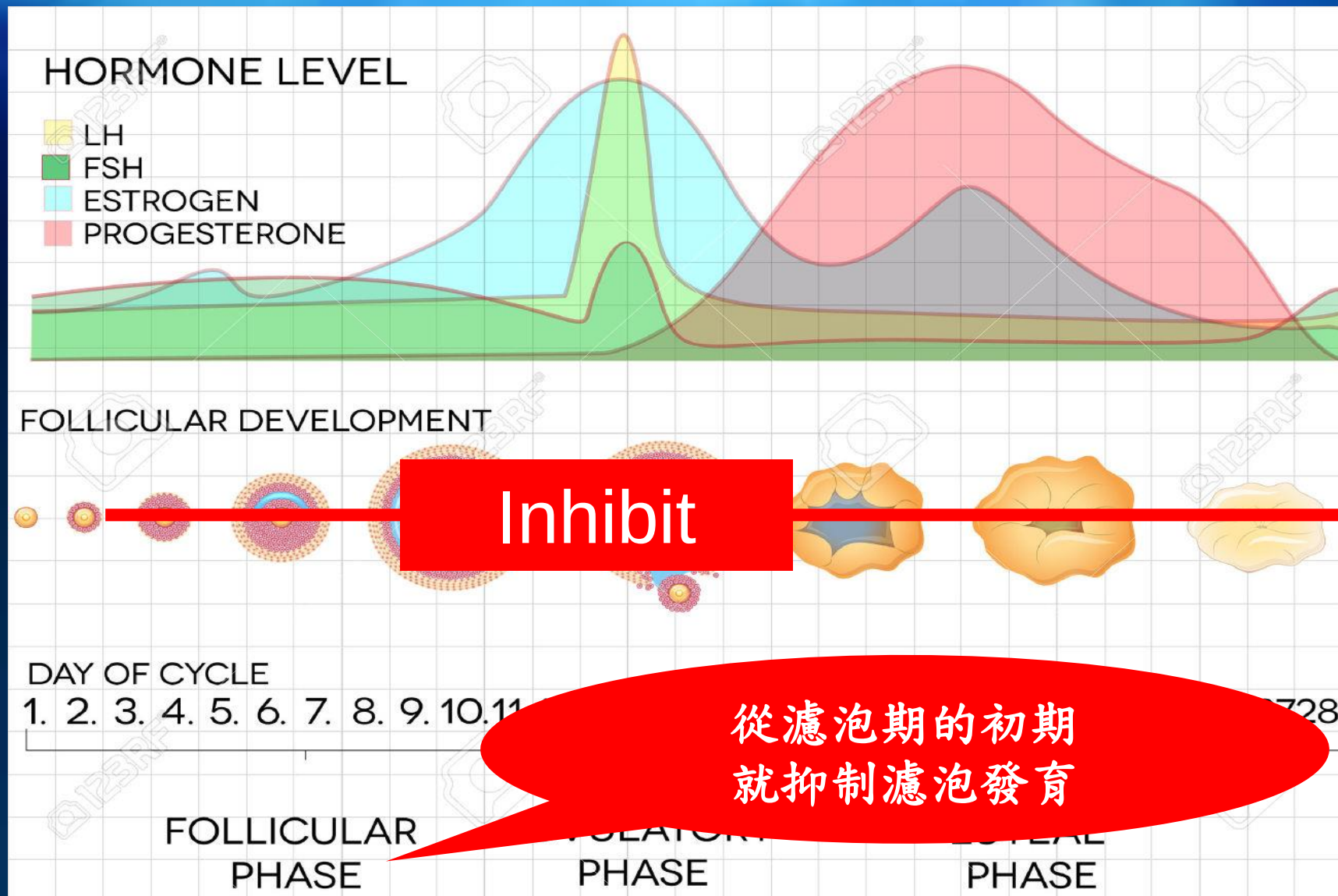
Change endometrium making implantation less likely

Inhibits LH surge: prevents ovulation

Thickens cervical mucus impedes sperm

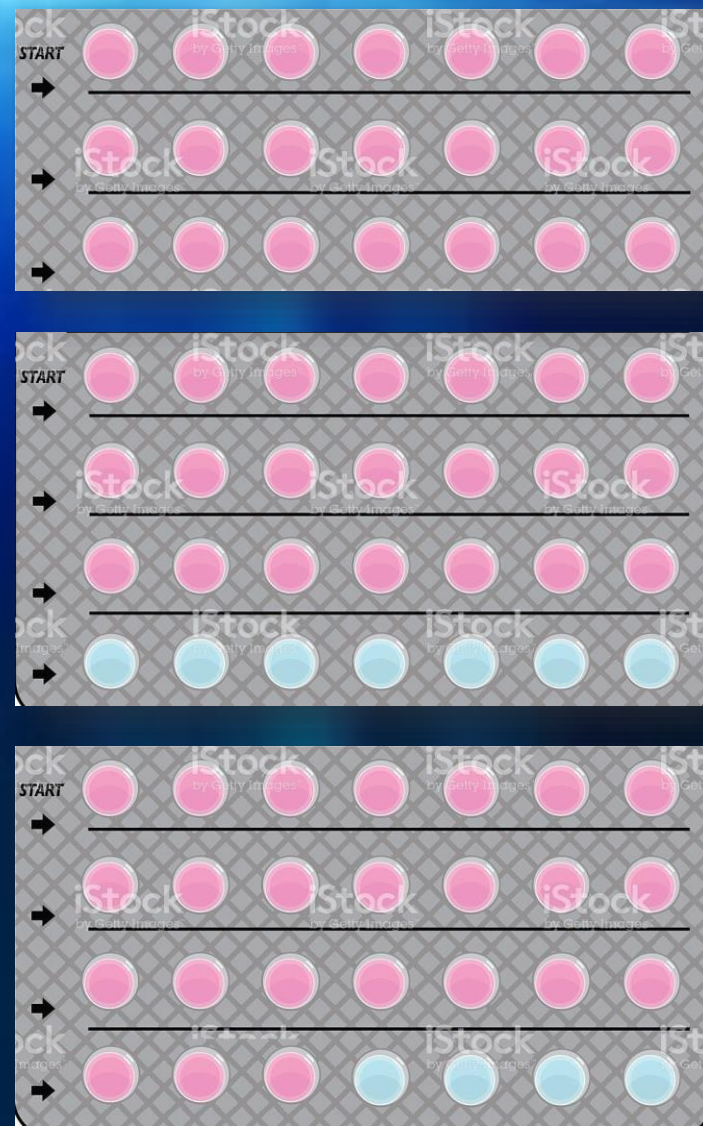


作用機轉



服藥方式

- ✓ 月經來第一天開始吃
- ✓ 21顆裝-連續吃21天，停藥7天
- ✓ 28顆裝-連續吃不停藥
- ✓ 停藥期間或服用空白錠期間
會有消退性出血



臨床應用

▣ **Primary Use**

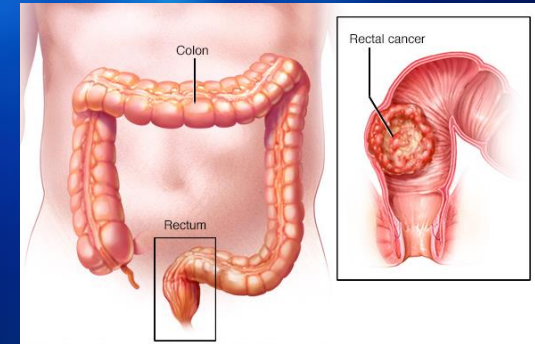
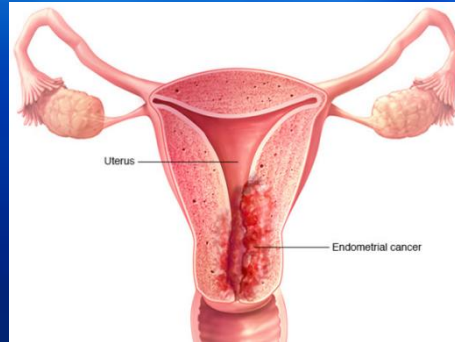
- Prevent pregnancy

▣ **Secondary Uses**

- Heavy or irregular menstruation
- Endometriosis
- Polycystic ovary syndrome
- Dysfunctional uterine bleeding

常規避孕藥的「附」作用

- ▣ Decrease 12% in overall cancer risk



- ▣ Improve acne
 - Cyproterone, Drospirenone
- ▣ Reduce edema
 - Drospirenone



荷爾蒙活性與相關副作用

Estrogenic



Progestogenic



Androgenic



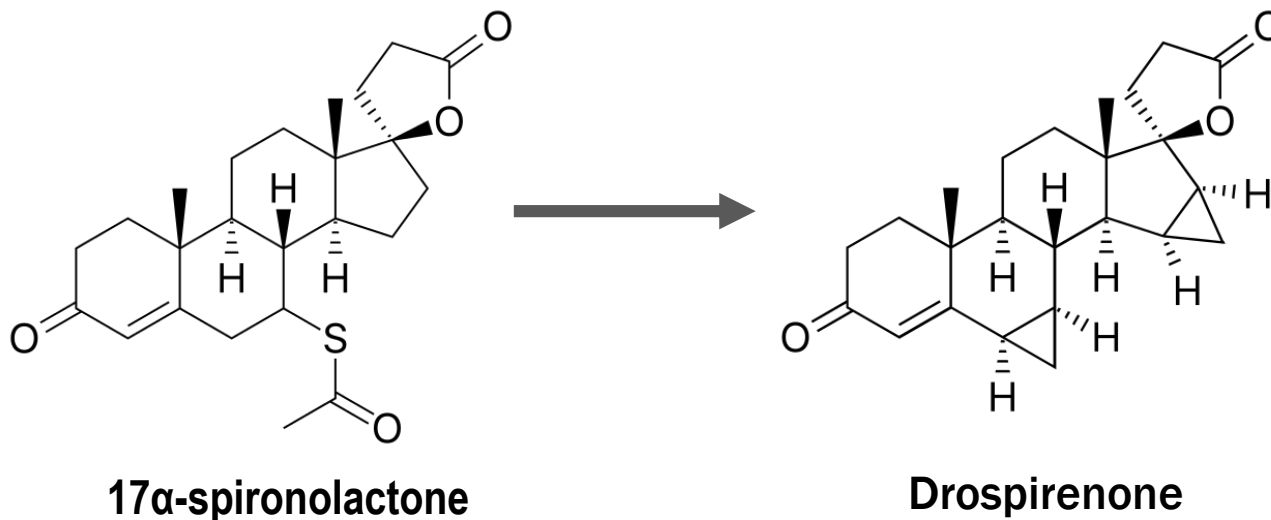
不同黃體素 結果不同

Type of Progestogen 黃體素活性	Progestogenic 黃體素活性	Androgenic 雄性化活性	Anti-androgenic 抗雄性化活性	Anti-mineralocorticoid 抗礦物皮質類固醇
Progesterone 天然黃體素	+	-	(+)	+
Drospirenone 3mg (DRSP)	+	-	+	+
Dienogest 2mg	+	-	+	-
Cyproterone 2mg	+	-	+	-
Gestodene 0.075mg	+	(+)	-	(+)
Desogestrel 0.15mg	+	(+)	-	-
Levonorgestrel 0.15-0.25mg	+	+	-	-
Norethisterone 1mg	+	(+)	-	-

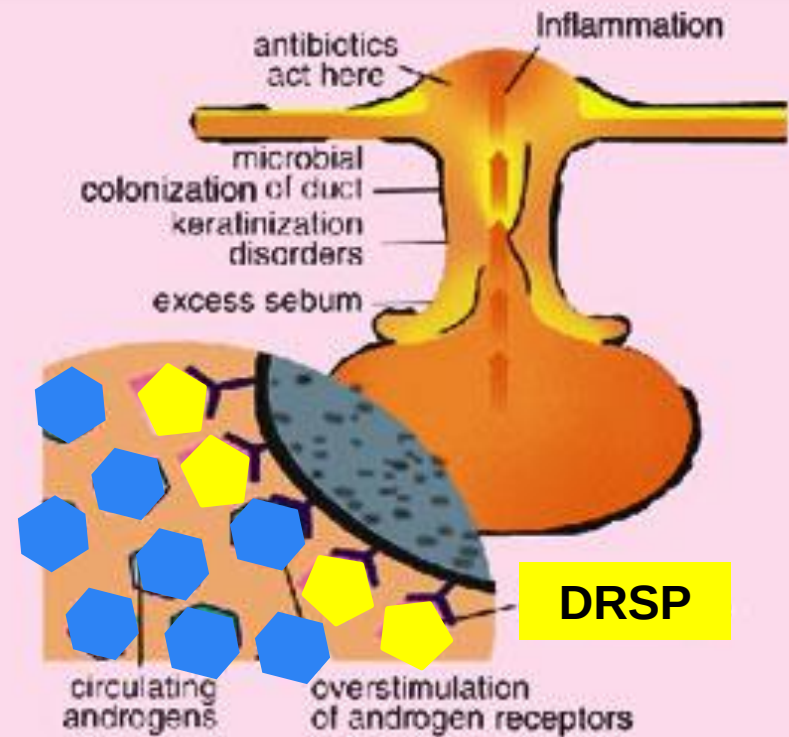
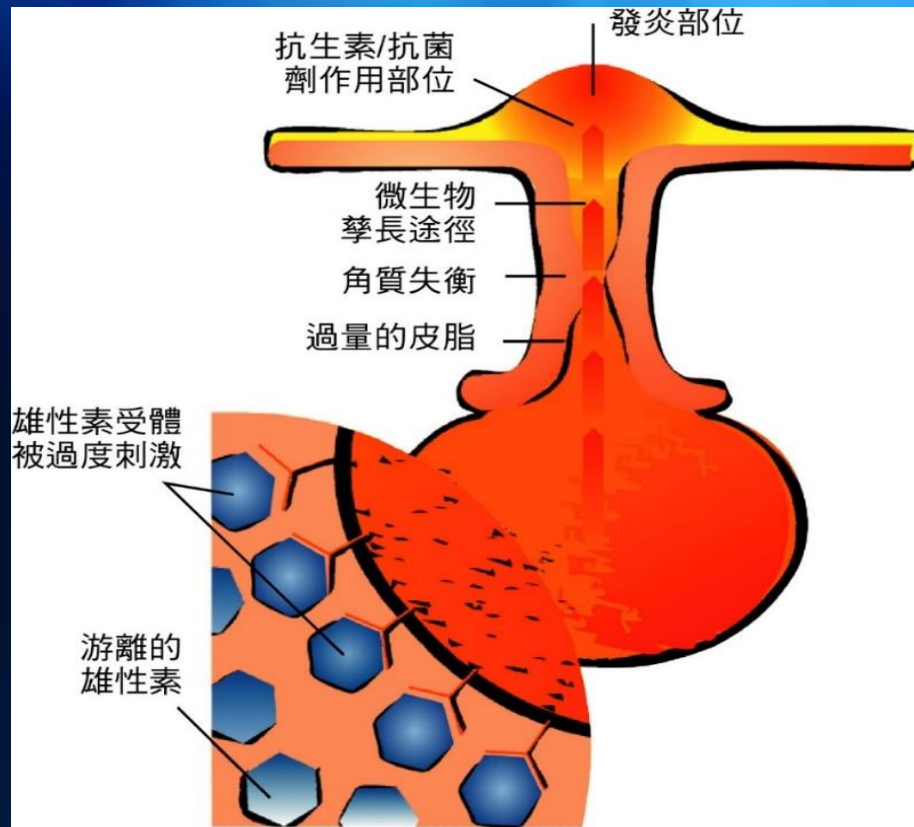
+ 作用明顯 ; (+) 作用輕微 ; - 沒有作用

第四代天然黃體素 Drospirenone

- ▣ 與人體內天然黃體素藥理作用最相似的黃體素。
- ▣ 17 α -spironolactone衍生物，具有抗雄性化(anti-androgenic)及抗礦物皮質類固醇(anti-mineralocorticoid)的特性。



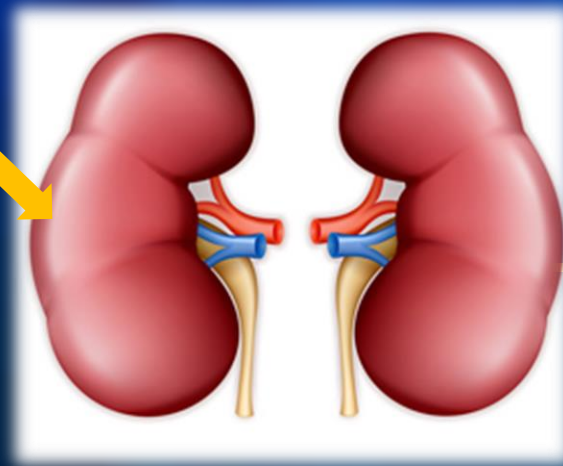
DRSP改善痘痘肌



- Potent androgen receptor blocker
- Has progestogenic property

DRSP抑制水分蓄積

DRSP



Angiotensinogen 血壓素原



Adrenal gland 腎上腺



Aldosterone 醛固酮



Aldosterone Receptor



水腫

體重增加

血壓升高

乳脹及觸痛

其他水分蓄積相關症狀

口服避孕藥禁忌症

- ▣ 現有或曾有靜脈或動脈血栓/血栓性栓塞症病史或腦血管意外
- ▣ 現有或曾有血栓症的前兆
- ▣ 具靜脈或動脈血栓症的高風險
- ▣ 曾有局部神經症狀之偏頭痛
- ▣ 併有血管問題的糖尿病
- ▣ 現有或曾患嚴重的肝臟疾病且肝功能指數仍未回復正常時
- ▣ 嚴重腎功能不足或急性腎衰竭
- ▣ 現有或曾有肝臟腫瘤(良性或惡性)
- ▣ 患有或疑似有受性類固醇影響(例：在生殖器官或乳房處)的惡性腫瘤
- ▣ 不明原因的陰道出血
- ▣ 已知懷孕或疑似懷孕

那些人血栓風險較高？

- ▣ 體重過重BMI > 30 kg/m²
- ▣ 年齡超過35 歲，抽菸
- ▣ 曾有近親在50 歲以下發生過血栓
- ▣ 最近幾週剛生產完
- ▣ 最近進行手術
- ▣ 下肢長期靜止不動
- ▣ 長途旅程(例如長程飛機)
- ▣ 患有心血疾病

血栓風險

Table 3. Risk of developing venous thromboembolism in a year according to the European Medicines Agency [European Medicines Agency, 2013].

Women not using a combined hormonal pill/patch/ring and are not pregnant	About 2 out of 10,000 women
Women using a combined hormonal contraceptive (CHC) containing levonorgestrel, norethisterone or norgestimate	About 5–7 out of 10,000 women
Women using a CHC containing etonogestrel or norelgestromin	About 6–12 out of 10,000 women
Women using a CHC containing drospirenone, gestodene or desogestrel	About 9–12 out of 10,000 women
Women using a CHC containing chlormadinone, dienogest or nomegestrol	Not yet known

VS

↑ 0.04%

¹Further studies are ongoing or planned to collect sufficient data to estimate the risk for these products.

Pregnant women : About 29 out of 10,000

大綱

- ▣ 古法避孕
- ▣ 避孕藥發展史
- ▣ 事後避孕藥種類
- ▣ 常規避孕藥種類
- ▣ 臨床常見問題

事後避孕藥

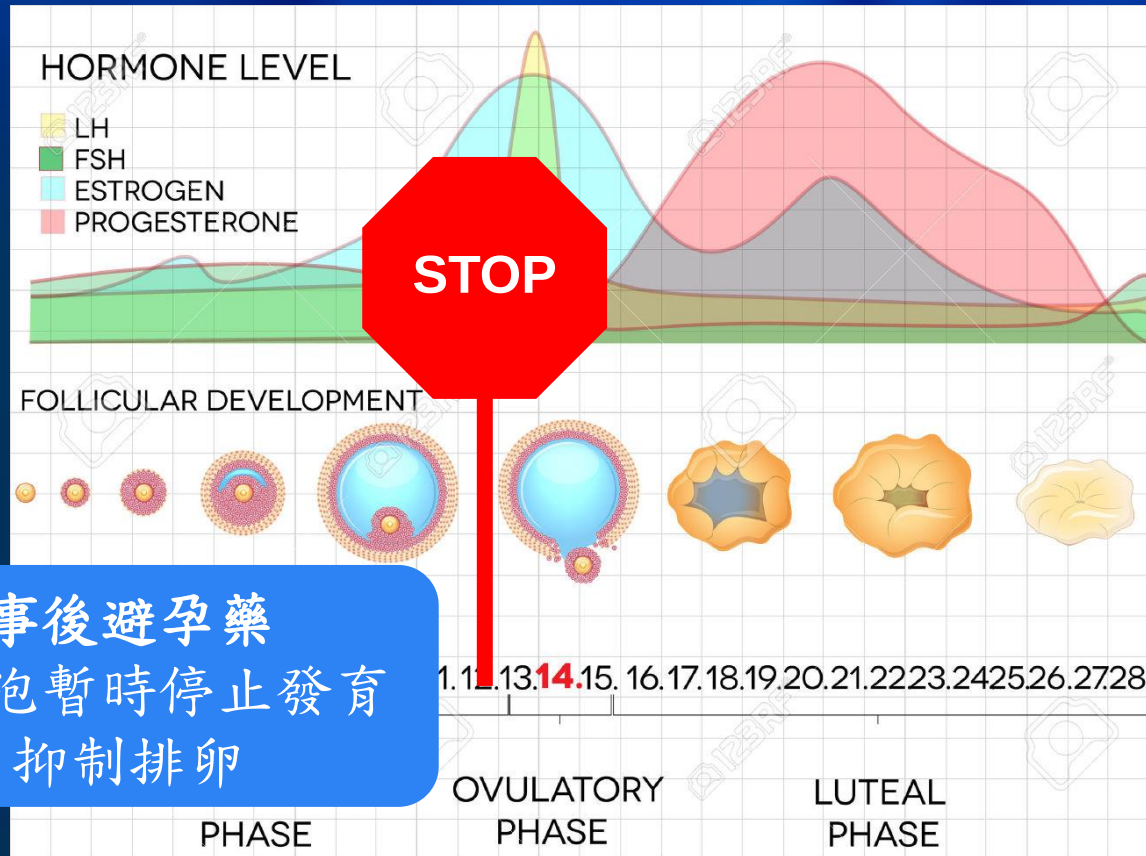
1. 吃事後會亂經？
2. 同一月經週期可以重複用藥嗎？
3. 經常服用會不孕？
4. 吃事後會造成子宮外孕？
5. 失敗了，寶寶可以生嗎？
6. 吃了事後，母乳要停多久？

常規避孕藥

1. 避孕藥吃久了會不孕？
2. 避孕藥停藥多久可以懷孕？
3. 避孕藥吃三個月停藥一陣子再吃對身體比較不傷？
4. 長期吃避孕藥會增加乳癌機率？
5. 忘了吃藥怎麼辦？
6. 吃避孕藥可以豐胸？！
7. 吃避孕藥可以變美、變瘦？！

吃事後會亂經?!

- 排卵前吃，可能會延後，排卵後吃，大多會提早。
- 單次使用，普遍僅影響下一次的月經時間。



事後避孕藥
使濾泡暫時停止發育
抑制排卵

吃事後對月經週期的影響

- ▣ Levonorgestrel 1.5mg : ¹
 - 87%在預計時間± 7天
 - 13%比預計時間延遲7天以上

- ▣ Ulipristal acetate 30mg : ²
 - 74.6% 在預計時間± 7天
 - 6.8% 比預計時間提早7天以上
 - 18.5% 比預計時間延遲7天以上
 - 8.7% 會有月經間不規則出血，平均天數2.4天

同月經週期是否可重複用藥？

- ▣ 若24小時內多次發生無保護性生活，無須重複用藥。¹
- ▣ 若今後無懷孕計畫，建議開始或恢復使用常規避孕措施。¹
- ▣ 萬不得已必須服藥時：
 - Levonorgestrel可以，但會有不規則陰道出血。²
 - Ulipristal acetate缺乏臨床研究資料，不建議。¹

意外懷孕機率會明顯增加³

經常吃事後會不孕？

- ▣ 沒有研究顯示經常使用緊急避孕藥會增加不孕症機會。
- ▣ 相反的，經常使用LNG緊急避孕會增加意外懷孕的機會。

事後 Q4

吃事後會造成子宮外孕？

Ectopic Pregnancy and Emergency Contraceptive Pills

A Systematic Review

Kelly Cleland, MPA, MPH, Elizabeth Raymond, MD, MPH, James Trussell, PhD, Linan Cheng, MD, and Haoping Zhu, MD

看來
不會增加風險!!!

Table 2. Results by Regimen (Pregnancies of Known Location Only)

Regimen	Population*	Pregnancies	Ectopic	Pregnancies That Were Ectopic [% (95% CI)]
Mifepristone (all)	35,867	494	3	0.6 (0.1–1.8)
English studies	14,669	179	2	1.1 (0.1–4.0)
Chinese studies	21,197	315	1	0.3 (0.0–1.8)
Levonorgestrel (all)	15,696	307	3	1.0 (0.2–2.8)
English studies	11,405	201	2	1.0 (1.2–3.5)
Chinese studies	4,291	106	1	0.9 (0.0–5.1)

CI, confidence interval.

* Excludes women who received treatment but either were known to have been pregnant before treatment or were lost to follow-up after treatment.

Ectopic 1%

一般人子宮外孕機率0.8-2%

Levonorgestrel 失敗，寶寶生不生？

▣ 2005 Fertility&Sterility 及 2009 Hum Reprod.研究：

1. 不增加先天性畸形的風險
2. 不增加產前產後相關併發症的機率
3. 不增加懷孕相關的不良結果

~~~ 要跟家人討論 ~~~

## 吃事後，母乳停多久？

- ▣ levonorgestrel透過母乳到嬰兒體內的量為1-6%。
- ▣ levonorgestrel對嬰兒生長發育、母乳產量及品質沒有發現任何不良反應。
- ▣ Levonorgestrel半衰期: 24小時，五天後再餵母乳，可確保藥物完全清除。
- ▣ Ulipristal acetate 建議停止哺乳一周。

# 避孕藥吃久了會不孕？ 避孕藥停多久，可以懷孕？

- ▣ 避孕藥是抑制作用，非破壞排卵生育功能。
- ▣ 2002年Hum Reprod大規模研究(n=12,106)
  - 停藥後一年內懷孕機率88.1%
  - 依照OC使用年限  $P>0.05$

**看起來，沒差耶！**

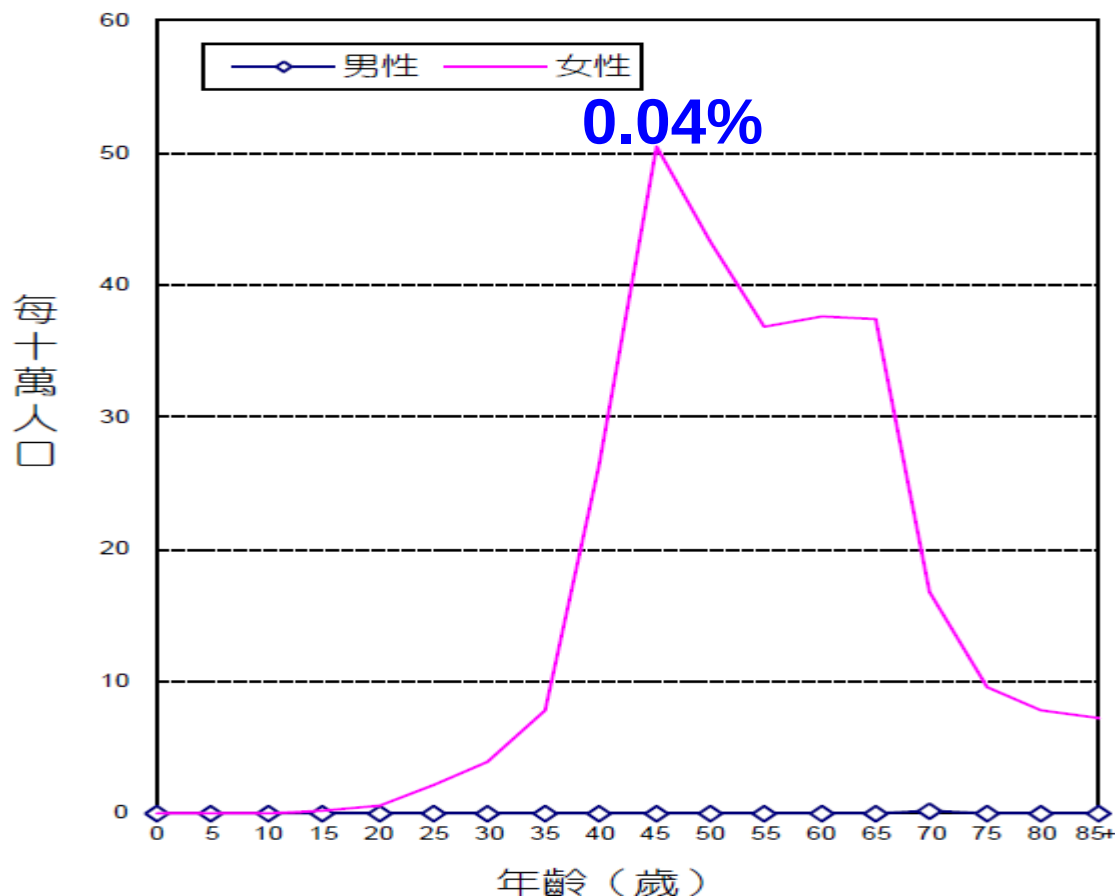
|             | 未使用   | > 5 年 | 3-4年 | 1-2年  | 低於1年  |
|-------------|-------|-------|------|-------|-------|
| 一年內<br>懷孕機率 | 85.4% | 89.5% | 88%  | 85.2% | 83.5% |

停藥時上了年紀，高齡懷孕!!! 本來就難啊~~~

## 吃三個月停藥一陣子再吃 對身體比較不傷？

- ▣ 規律性地服用避孕藥，能良好的避免懷孕。
- ▣ 開始服用避孕藥，身體荷爾蒙的變化比較敏感，副作用較明顯，當身體適應後，副作用降低。
- ▣ 間歇性的停藥，反而副作用明顯。

# 長期吃避孕藥會增加乳癌風險？



| 項 目                          | 發生個案 |       |
|------------------------------|------|-------|
|                              | 男性   | 女性    |
| 個案數(人)                       | 3    | 2,149 |
| 年齡中位數                        | 52   | 52    |
| 粗率(每10萬人口)                   | 0.03 | 18.31 |
| 年齡標準化率 <sup>2</sup> (每10萬人口) | 0.02 | 12.34 |
| 年齡標準化率 <sup>3</sup> (每10萬人口) | 0.02 | 13.05 |
| 性別比(年齡標準化率)                  | 1    | 652.5 |

族群不同，免緊張!!!!

# 忘了吃藥麼辦？

## ▣ 忘記一顆

- 當天需服用兩顆，然後繼續每天服用。

## ▣ 忘記兩顆

- 當日需服用三顆，然後繼續每天服用，並在未來7天同時使用保險套避孕。

## ▣ 忘記三顆

- 停用避孕藥，改採保險套避孕，待月經開始再使用新的一盒。

## 吃避孕藥可以豐胸!?

- ▣ 避孕藥由黃體素與雌激素組成，雌激素會刺激乳腺生長，靠避孕藥豐胸效果短暫，停藥後，效果消失。

**!!! 罩杯升級，只是暫時性 !!!**



# 吃避孕藥變美、變瘦!?

## ▣ cyproterone

- 具有抗雄性化作用，可治療嚴重痤瘡。

## ▣ Drospirenone

- 具有抗雄性化及減少水分滯留的作用，減少青春痘、皮膚油膩問題，同時消除水腫。

**!!! 可以消水腫，不是真的變瘦 !!!**

# 藥品風險管理計畫

- ▣ 為配合TFDA於105年9月1日1051408772號公告，確保病人用藥安全，執行風險管理計畫。
  - 含norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone等成分之複方口服避孕藥品因具有可能發生嚴重血栓不良反應之風險，為確保病人用藥安全，經本部彙整國內外相關資料進行整體性評估，決定該類複方口服避孕藥品應執行「含norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone等成分之複方口服避孕之藥品風險管理計畫書」。
- ▣ 為配合TFDA了解醫療人員對於此風險管理計畫之成效，提供此QRcode方式由醫療人員用手機掃描並完成問卷。



