

口服避孕藥

顏兆熊¹

¹新泰綜合醫院婦產科, 臺北, 台灣

口服避孕藥在 1960 年代開始上市,其成份為合成之雌激素與黃體素。早期的避孕藥為順序型的 (sequential oral contraceptive), 在週期的前段只服用雌激素,而在週期的後段服用雌激素與黃體素。此種順序型避孕藥因可能引起子宮內膜癌,現在已停售。目前市面上的避孕藥都是複合型的 (combined oral contraceptive),每顆藥都同時含有雌激素與黃體素。早期的複合型避孕藥所含的雌激素與黃體素的劑量較大,後來發現較小的劑量也可以有相同的避孕效果。目前避孕藥中雌激素與黃體素的含量只有早期避孕藥的五分之一至十分之一,稱為低劑量的避孕藥。口服避孕藥的效果主要是由黃體素而來,避孕藥加入雌激素的目的在於維持子宮內膜的穩定性,減少週期間的不正常出血 (稱為突破性出血, breakthrough bleeding), 另也可加強避孕效果。少數口服避孕藥只有黃體素成份,稱為迷你避孕藥,可用於不適用於使用雌激素的婦女。

複合型口服避孕藥之機轉主要為抑制下視丘分泌性腺激素釋放荷爾蒙 (gonadotropin releasing hormone), 抑制腦下垂體分泌濾泡刺激荷爾蒙 (follicular stimulating hormone, FSH)

與黃體化荷爾蒙 (luteinizing hormone, LH) 等性腺激素,因而抑制排卵。只有黃體素成份的避孕藥抑制排卵的效果只有 50%, 主要經由改變子宮頸黏液 (變得濃稠而不利於精蟲的穿透) 與子宮內膜 (因而不適合受精卵著床) 而達避孕效果。

近年口服避孕藥物的新發展包括 (1) 發展出來新的黃體素, (2) 減低藥物的劑量, (3) 改變藥物服用方式。市面上現有各不同品牌口服避孕藥避孕效果並無不同,新上市避孕藥的優點在於改善安全性與耐受性。

壹、新發展的黃體素

Norethynodrel、norethindrone、norgestrel、norgestimate、acetate、ethynodiol diacetate 為最早用於避孕藥的合成黃體素,到 1970 年代發展出第二代黃體素活性較強的 levonorgestrel,可用較低的劑量便可以有避孕效果。1990 年代又發展出第三代黃體素 desogestrel、gestodene、norgestimate 等,主要的特點為減低雄性素活性 (Rowlands, 2003)(表一),這類黃體素具較強的黃體素活性,只要較低劑量就可達避孕效果;而其具較

通訊作者: 顏兆熊 醫師
電話: 02-29962121
地址: 242 新北市新莊區新樹路 176 號

	黃體素之相對活性	雄性素活性	對抗雄性素之活性
Progesterone	1	-	+/-
Medroxyprogesterone	4	+	-
Norethisterone	4	+	-
Levonorgestrel	6	++	-
Desogestrel	8	+	-
Gestodene	9	+	-
Norgestimate	4	+	-
Cyproterone acetate	4	-	+++
Drospirenone	4	-	+

表一 . 各個不同黃體素之特性 (Rowlands, 2003)

低的雄性素活性, 可望減少雄性素所造成的副作用例如痤瘡、多毛症、體重增加、焦慮、碳水化合物代謝改變等, 並對血脂肪有較好的改變。例如 desogestrel 可減低低密度脂蛋白膽固醇達 15%, 而高密度脂蛋白膽固醇則會增加; levonorgestrel, norethindrone 則無此作用。

Drospirenone 為 spironolactone 的衍生物, 是最新發展出來的黃體素, 有人稱為第四代黃體素。Drospirenone 除有黃體素之活性外, 還有擬抗礦物質皮質素的作用, 可減少體內水份堆積、減輕體重, 對血壓也有好處; 它還有擬抗雄性素的作用, 對痤瘡、多毛症也有治療效果 (Rowlands, 2003)。Cyproterone acetate 亦屬第四代黃體素, 具有最強的擬抗雄性素作用 (表一)。

貳、減低藥物劑量

用於避孕藥的雌激素主要有 mestranol 與 ethinyl estradiol。Mestranol 的雌激素活性

約為 ethinyl estradiol 的 60%, 目前的避孕藥幾乎都使用 ethinyl estradiol。最早期的避孕藥 ethinyl estradiol 含量高達 150ug, 後來減為 50ug, 再減至 30~35ug, 目前市面上的避孕藥都是劑量小於 50 ug 的低劑量的避孕藥, 新上市的避孕藥甚至只有 15~20ug (表二)。減少雌激素劑量可望減少因雌激素作用所引起的副作用, 如噁心、乳房疼痛、血管性頭痛, 也可減少靜脈血栓栓塞、腦中風、心肌梗塞的發生率。但雌激素劑量較低的避孕藥較易引起出血異常 (包括無月經、月經次數過少、不規則出血、出血過久或月經週期間的突破性出血 (Gallo, 2013))。

早期的避孕藥每顆藥丸所含的雌激素與黃體素的劑量都是相同的, 稱為單相型避孕藥。後來為減低藥物的劑量而發展出雙相型或三相型的避孕藥 (表二)。以家計一號避孕藥 (三相型) 為例, 它在用藥前六天每顆藥含 levonorgestrel 0.05 mg, 在中間五天含 levonorgestrel 0.075 mg, 而在最後十天則為 levonorgestrel 0.125

商品名 (藥廠)	雌激素	黃體素
單相型避孕藥		
Remexin (世達)	Ethinylestradiol 20 ug	Norethisterone 10 mg
Minigynon (先靈)		
Nordette (惠氏) 家計二號	Ethinylestradiol 30 ug	Levonorgestrel 0.15 mg
Nordirol (惠氏)		
Neovlar (先靈) 家計三號	Ethinylestradiol 50 ug	Levonorgestrel 0.25 mg
Marvelon (歐嘉隆)	Ethinylestradiol 30 ug	Desogestrel 0.15 mg
Mercilon (歐嘉隆)	Ethinylestradiol 20 ug	Desogestrel 0.15 mg
Gynera (先靈)		
Minulet (惠氏)	Ethinylestradiol 30 ug	Gestodene 75 ug
Minesse (惠氏)	Ethinylestradiol 15 ug	Gestodene 60 ug
Ovulen 0.5/50 (法瑪西亞)	Ethinylestradiol 50 ug	Ethinodiol diacetate 0.5 mg
Ovulen 1/50 (法瑪西亞)	Ethinylestradiol 50 ug	Ethinodiol diacetate 1 mg
Diane 35 (先靈)	Ethinylestradiol 35 ug	Cyproterone acetate 2 mg
Yasmin (拜耳)	Ethinylestradiol 30 ug	Drospirenone 3 mg
Yaz (拜耳)	Ethinylestradiol 20 ug	Drospirenone 3 mg
三相型避孕藥		
Logynon (先靈)	Ethinylestradiol 30 ug	Levonorgestrel 0.05 mg (6 days)
Trinordiol (惠氏)	Ethinylestradiol 40 ug	Levonorgestrel 0.075 mg (5 days)
家計一號	Ethinylestradiol 30 ug	Levonorgestrel 0.125 mg (10 days)

表二. 台灣地區常見之口服避孕藥

mg; 與單相型的家計二號 (單相型, 每顆藥含 levonorgestrel 0.15 mg) 比起來, 整個週期 levonorgestrel 的劑量可減少 37%。

多相型避孕藥減少整個週期中黃體素的劑量, 理論上可減少黃體素引起的副作用, 然而研究未證實多相型避孕藥明顯優於單相型。van Vliet (2011) 收集分析 23 篇相關研究, 發現三相型口服避孕藥的避孕效果與單相型無差別, 有些

研究顯示三相型口服避孕藥有較好的出血型態 (較少點狀出血、突破性出血或無月經), 但因不正常出血或不良反應而停用避孕藥的數目在三相型與單相型避孕藥並無差別。若黃體素成份相同, 則三相型也不見得比雙相型避孕藥有更好的週期控制 (van Vliet, 2006)。在目前僅有的一篇研究中, 並未證實雙相型避孕藥比單相型避孕藥對出血的控制更好 (van Vliet, 2006)。使用多相型避孕藥者血液的荷爾蒙濃度的波動較大, 有些

婦女可能因而引起情緒症狀；再者，使用多相型避孕藥者可能因要在不同的日子服用不同顏色的藥丸而造成困擾。故通常建議開始時先選用單相型口服避孕藥。

參、藥物服用方式的改變

傳統的口服避孕藥包括 21 顆含荷爾蒙成分的藥丸以及 7 顆無荷爾蒙成分的安慰劑，每天吃一顆（有的避孕藥只有 21 顆含荷爾蒙成分的藥丸，吃 3 個星期，休息一個星期）。通常在吃到第 2-3 顆安慰劑時（或是在吃完含荷爾蒙成分的藥丸 2-3 天後）會有月經出血。為避免每個月的月經出血及月經相關問題（如經血過多、經痛、偏頭痛等），有人持續 84 天（或更久）使用複合型避孕藥，這樣可每隔三個月（或更久）才來一次月經，稱為延長使用避孕藥。Edelman(2014) 收集分析 12 篇隨機式研究，發現延長使用（持續服用含荷爾蒙的藥丸使用超過 28 天）或連續使用（每天服用含荷爾蒙的藥丸，沒有停藥期）口服避孕藥的避孕效果與傳統 21+7 天週期性使用者無差別，用藥順從性與滿意性亦無顯著差別，延長使用者之出血型態與傳統週期性使用者相近或較好。延長或連續使用口服避孕藥可能在用藥期間出現突破性出血，此種突破性出血乃因子宮內膜變薄萎縮而引起，不代表避孕效果降低。

在使用傳統 21+7 天的口服避孕藥時，有的婦女在停用荷爾蒙成分的那幾天會有情緒症狀、頭痛、骨盆疼痛等現象。為避免這些問題，有的避孕藥（例如 Yaz）將每個週期使用雌激素與黃體素的時間延長至 24 天，停用有效成分的時間則減至 4 天，這樣可避免血液荷爾蒙的大幅波動，可改善經前症狀以及經前憂鬱症；減少停藥時

間也可更有效避免卵巢濾泡的發育。另外有的避孕藥（例如 Mircette）在使用 21 天雌激素與黃體素之後，於第 22-26 天再使用 10 µg 的 ethinyl estradiol，只有第 27、28 天不服藥，希望減少不正常出血以及減少荷爾蒙不足所引起的症狀。

肆、使用口服避孕藥一般注意事項

某些危險因子會增加使用避孕藥後發生嚴重副作用的機率，如果有這些危險因子則不應使用避孕藥。表三所列之口服避孕藥禁忌症大多與心臟血管併發症（包括靜脈血栓栓塞、心肌梗塞、腦中風）有關。其他內科狀況（例如控制良好的高血壓或無血管併發症之糖尿病等）仍可使用口服避孕藥，但必需評估用藥是否利多於弊；要考慮到若這類有內科疾病的婦女如果懷孕，可能造成疾病的惡化以及對懷孕、胎兒造成不良影響。

禁忌症

- 年齡 >35 歲且每天抽煙 >15 支
- 收縮壓 >160 mmHg，舒張壓 >99 mmHg
- 高血壓合併血管疾病
- 深部靜脈血栓或肺栓塞病史
- 需長期臥床休息的重大手術
- 易栓塞體質 (thrombophilia)
- 缺血性心臟病病史
- 腦中風病史
- 複雜性心瓣膜疾病（合併心房纖維顫動、肺循環高血壓、有細菌性心內膜炎病史）
- 生產前後心肌病變，心臟功能中度 / 重度受損者
- 有先兆症狀之偏頭痛
- 全身性狼瘡併抗磷脂質抗體陽性（或抗體狀態不明）
- 目前有乳癌
- 懷孕
- 產後 <4 週且餵食母乳者
- 嚴重肝硬化、良性或惡性肝腫瘤

表三．口服避孕藥之禁忌症 (WHO, 2015)

婦女使用避孕藥前應先經過篩選 - 通常只要詢問病史，再加上量血壓就可以判斷是否可使用口服避孕藥。測量體重與身體質量指數有助於追蹤用藥後是否體重有變化。骨盆腔檢查、抹片檢查以及實驗室檢查可視個別狀況決定是否要做，非屬絕對必要 - 主要為了盡可能減少使用避孕藥的障礙。

通常建議於來月經的第一天開始服用口服避孕藥，這樣可有最好的避孕效果。第二種方式則是於月經開始後的第一個星期天開始用藥。若能確定沒有懷孕，也可於月經周期的任一天開始用藥，不必等到下次月經來後再開始用藥，以避免在這段等待期間懷孕 (Brahmi, 2013; Curtis, 2016); 此種快速開始用藥的方式 (quick start method) 不會造成突破性出血或其他副作用的增加。由於口服避孕藥要在連續使用七天後才可有效避孕，故除非是在月經第一天開始用藥，否在用藥的前七天要避免性交或使用其他避孕方式 (例如保險套)。在人工流產或藥物流產之後，也可以馬上開始使用口服避孕藥。

若遺忘吃一顆避孕藥，可於想起來時再補吃一顆，不需採取其他避孕措施或緊急避孕。若漏吃超過兩顆以上，應於發現時盡快補吃，並於其後七天採取其他避孕方式 (例如保險套或禁慾); 若是在週期的第一週忘記服藥且在前面五天內有性交，應考慮緊急避孕 (例如緊急避孕藥); 若是在第二週或第三週忘記服藥，通常不需緊急避孕 - 除非未補吃避孕藥或屢次忘記吃，但建議在吃完這個週期後立即接著吃下一包避孕藥，中間不要停用含荷爾蒙成分的藥丸。若漏吃口服避孕藥超過 3 顆以上，通常會有類似月經的停藥性出血 (withdrawal bleeding)。

體重正常、沒有內科疾病、沒有的吸菸女性若不打算懷孕，避孕藥可一直使用到停經 (ACOG, 2006), 沒有必要隔一段時間休息不用藥 (Black, 2017)。由於服用口服避孕藥會抑制停經婦女 FSH 的上升，故這類婦女無法經由檢驗血液 FSH 濃度而準確判斷是否停經，通常建議在 50-55 歲停止口服避孕藥。停經後荷爾蒙補充療法雖也是包含雌激素與黃體素，但劑量太低，沒有避孕效果。

有些藥物可增加肝臟代謝酵素 CYP3A4 的活性，使雌激素與黃體素代謝加速，可引起不正常出血或降低避孕藥的避孕效果，較常見者為抗癲癇藥物如 phenytoin、carbamazepine、barbiturates、primidone、topiramate、oxcarbazepine; 使用這些抗癲癇藥物者若要給口服避孕藥，應選擇雌激素含量 >30 ug 者。不會降低口服避孕藥效果的抗癲癇藥物有 gabapentin、levetiracetam、tiagabine。Rifampin、griseofulvin 等抗生素也會降低口服避孕藥的效果。

伍、避孕藥之嚴重副作用

早期研究發現避孕藥可能造成嚴重的心臟血管併發症或癌症，這些嚴重副作用發生的機率雖然很低，但卻使得婦女因而不敢使用避孕藥。使用低劑量避孕藥之後，這些嚴重副作用發生率已有下降

• 靜脈血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)

未用避孕藥婦女靜脈血栓栓塞 (包括深部靜脈血栓與肺栓塞) 的發生率為每一萬位

婦女每年 1-5 例，懷孕期間為 5-20/10,000，產後期為 40-65/10,000，使用複合型口服避孕藥者為 3-15/10,000 (ACOG, 2012)。de Bastos(2014) 的統合分析亦顯示使用複合型口服避孕藥靜脈栓塞機率增加 3.5 倍。靜脈血栓栓塞的發生率與雌激素的劑量有關，含較高劑量的 ethinyl estradiol(>50ug) 的口服避孕藥引起靜脈血栓栓塞的機率比含較低劑量 ethinyl estradiol(<50ug) 者高；理論上，含 20ug ethinyl estradiol 的避孕藥應比含 35ug 者發生血栓栓塞的機率更低，但目前研究並未證實此觀點 (ASRM, 2017)。

de Bastos(2014) 的統合分析發現使用複合型口服避孕藥含第三代或第四代黃體素 (gestodene、desogestrel、cyproterone acetate、drospirenone) 者比含 levonorgestrel 者靜脈血栓栓塞的發生機率增加 50-80%。Dragoman(2018) 的統合分析也有類似的結果。由於現有的研究都為非隨機式研究，故上述不同黃體素引發靜脈血栓栓塞風險之差異性仍不是很確定，例如 Dinger(2014) 的研究便顯示使用含 drospirenone 的避孕藥者，發生靜脈血栓栓塞的機率與使用 levonorgestrel 或其他黃體素者類似。目前認為假使第三代或第四代黃體素真的會增加靜脈血栓栓塞發生率 (估計約 10-15/10,000) (ASRM, 2017)，增加的絕對數目也不是很多，且比在懷孕期間或產後的靜脈血栓栓塞發生率為低 - 假使未避孕而懷孕，則發生靜脈血栓栓塞的風險比使用口服避孕藥引起靜脈血栓栓塞的風險為高。

年齡較高 (>35 歲)、吸菸、肥胖、高血壓、糖尿病、易栓體質 (特別是第五凝血因子突

變)、抗磷脂質症候群、活躍的全身性狼瘡、癌症、長期不動、有靜脈血栓栓塞之家族史為發生靜脈血栓性栓塞的危險因子 (ASRM, 2017)。這些高風險者建議使用不含雌激素的避孕藥或其他非荷爾蒙之避孕方式。剛開始使用口服避孕者的前 3 個月發生靜脈血栓栓塞的機率較高，其後會慢慢降低 (Heinemann, 2011)。

• 腦中風

Roach(2015) 收集 24 篇研究做統合分析，發現使用複合型口服避孕藥者發生缺血性中風增加 70% (相對風險 1.7, 95% 信賴區間 1.5-1.9)，雌激素劑量較高的避孕藥發生機率較高，但不同的黃體素的缺血性中風發生率未有明顯差別。有高血壓、偏頭痛病史或吸煙的婦女服用避孕藥後，發生缺血性中風的機率會增加。一個無危險因子的婦女在使用低雌激素劑量的避孕藥後，並不會增加缺血性中風的機率。

Xu(2018) 收集分析 15 篇研究，發現正在使用口服避孕藥者發生出血性中風的機率增加 39% (風險比值 1.39, 95% 信賴區間 1.05-1.83)，使用雌激素劑量較高者，發生出血性中風的機率較高。使用口服避孕藥發生蛛網膜下腔出血機率增加，腦內出血則與口服避孕藥無相關性。使用口服避孕藥婦女若有吸菸、高血壓或偏頭痛者，發生出血性中風的機率增加更多。小於 35 歲且無上述危險因子者，使用低劑量避孕藥不會增加出血性中風的機率。

Peragallo(2013) 的統合分析發現使用口服避孕藥者缺血性中風機率增加 (風險比值 1.90, 95% 信賴區間 1.24-2.91)，出血性中風則未增加 (風險比值 1.03, 95% 信賴區間 0.71-1.49)。

• 心肌梗塞

Roach(2015) 的統合分析顯示使用複合型口服避孕藥者發生心肌梗塞機率增加 60%(相對風險 1.6, 95% 信賴區間 1.2 -2.1), 雌激素劑量較高的避孕藥發生機率較高, 但不同的黃體素之心肌梗塞發生率未有明顯差別。Peragallo(2013) 的統合分析則發現使用口服避孕藥者, 心肌梗塞發生率沒有增加 (風險比值 1.34, 95% 信賴區間 0.87-2.08)。

心肌梗塞在生育年齡婦女極為罕見, 其發生率隨年齡的增加而升高, 吸煙、高血壓、糖尿病亦為心肌梗塞的危險因子。沒有上述危險因子的婦女使用低劑量避孕藥後, 心肌梗塞發生率不會增加 (Black, 2017)。

• 乳癌

1996 年有研究團隊統合分析 54 篇研究 53,297 例乳癌患者 (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996) 後發現, 與未曾使用避孕藥者相比, 目前在使用避孕藥的婦女發生乳癌的相對危險性為 1.24, 停藥後 1-4 年的相對危險性為 1.16, 停藥 5-9 年的相對危險性為 1.07, 停藥十年以後乳癌的發生率與未使用者相同。Iversen(2017) 也報告在停止使用避孕藥五年後, 乳癌發生率增加的現象會消失。

Hunter(2010) 長期追蹤 116,608 位護理人員, 發現現在使用口服避孕藥者, 乳癌發生率輕微上升 (相對風險 1.33, 95% 信賴區間 1.03-1.73), 但其中使用一種含 levonorgestrel 的三相型避孕藥者乳癌發生率明顯增加 (相對風險 3.05, 95% 信賴區間 2.00-4.66)。

丹麥全國性的調查 (包括 180 萬女性, 追蹤平均 10.9 年) 發現與未曾使用口服避孕藥者比起來, 目前使用避孕藥或最近有使用避孕藥者發生乳癌的相對風險增加 19%(相對風險 1.19, 95% 信賴區間 1.13-1.26), 使用愈久者增加愈多; 估計每十萬婦女使用避孕藥一年可增加 13 例乳癌 (Morch, 2017)。不同組合 (不同的黃體素、不同劑量的雌激素) 的複合型口服避孕藥增加乳癌的風險無明顯差別。

2002 年 Marchbanks 等人收集四千多個乳癌患者做個案對照研究, 則未能證實目前或過去曾使用避孕藥的婦女乳癌發生率會增加。

• 子宮頸癌

Smith(2003) 等人分析 28 篇研究 12,531 個子宮頸癌患者, 發現使用避孕藥小於 5 年的婦女發生子宮頸癌的相對風險為 1.1, 使用 5-9 年者相對風險為 1.6, 使用超過 10 年者相對風險為 2.2。Appleby(2007) 分析 24 篇研究的數據, 發現與未曾用過口服避孕藥者比起來, 使用口服避孕藥超過五年者發生侵襲性子宮頸癌的相對風險為 1.90 (95% 信賴區間 1.69-2.13), 停用後風險逐漸下降, 停用十年後風險與未曾用過口服避孕藥者相同。Iversen(2017) 也報告在停止使用避孕藥五年後, 子宮頸癌發生率增加的現象會消失。

使用口服避孕藥可能經由改變子宮頸細胞對於持續性人類乳突瘤病毒感染的感受性, 因而增加子宮頸癌的風險。子宮頸癌可經由篩檢而早期發現早期治療, 原則是可預防的疾病, 所以應建議婦女定期接受抹片檢查或 / 與人類乳突病毒檢查。但目前並沒有證據支持使用避孕藥的婦女要比一般人更頻繁地篩檢。

陸、避孕藥之輕微副作用

大約 25% 使用口服避孕藥的婦女會有輕微的副作用，較常見者為不正常出血、噁心、體重增加、情緒改變、乳房脹痛、頭痛。這些副作用雖不會對使用者的健康造成嚴重危害，但卻常會影響她們用藥的順從性，甚至因而停止用藥。為避免困擾，我們應在給避孕藥前就教育婦女，告知可能會有這些情形，同時告訴她們這些現象在剛開始使用時較常見，通常在三個月後大都可自行消失。假使過了一段時間後仍有這些副作用，可考慮改用不同製劑或劑量的避孕藥。有噁心、水腫、乳房脹痛、頭痛者，可選含雌激素劑量較低的避孕藥。有體重增加、情緒改變、青春痘、月經量過少、疲倦、焦慮、憂鬱、下腹疼痛、性慾減低者，可選黃體素劑量較低或含第三代黃體素的避孕藥。要避免噁心，可建議避孕藥與食物一起服用或在睡前服用。

不規則出血為最常造成停用避孕藥的副作用。10~30% 婦女在使用避孕藥的第一個月會有週期間出血的情形，此時應先確認婦女有正確使用避孕藥，是否有忘了服藥或沒有每天在相同時間服藥，是否服用抗癲癇藥物或 rifampin。其次要做檢查排除其他可能造成不正常出血的原因（如子宮頸息肉、子宮頸糜爛或贅瘤、子宮肌瘤、子宮內膜炎、子宮內膜癌）。若經評估後未發現異常，可向她解釋這些現象通常過一陣子可自行消失，不必擔心。若用藥超過三個月仍有不正常出血，可給與雌激素或非類固醇抗發炎藥物，或是改用雌激素含量較高的避孕藥或含較強效黃體素的避孕藥。

黃體素可促進食慾，而雌激素可引起水份堆積，所以很多婦女擔心使用避孕藥後體重會增加。近年研究顯示使用新的低劑量避孕藥其實不會造成體重增加 (Coney, 2001; Gallo, 2014)。Drospirenone 具擬抗礦物質皮質素的活性，有促尿鈉排泄作用 (natriuresis)，有研究顯示含 drospirenone 的避孕藥有減肥效果 (Foidart, 2000)。含 levonorgestrel 的避孕藥則可能使體重稍增。

柒、口服避孕藥對身體的其他影響

口服避孕藥可引起三酸甘油脂與高密度脂蛋白膽固醇血液濃度上升，但在停止用藥後可回復正常，口服避孕藥對其他新陳代謝或發炎性標記的影響不大 (Wang, 2016)。使用避孕藥的婦女血壓會增加 6-8 mmHg (Cardoso, 1997)，主要乃因雌激素引起 angiotensinogen 濃度增加所致，通常並沒有臨床上的重要性，但偶有婦女於使用避孕藥後出現明顯的高血壓。有高血壓的婦女若要使用口服避孕藥需特別小心 - 特別是年齡 >35 歲者。

現有的研究顯示使用口服避孕藥不會引起子宮肌瘤 (ACOG, 2010)。雖有少數女性在停用避孕藥後的早期會有月經延遲現象，但在停用避孕藥 90 天後，幾乎所有女性都能恢復正常月經或已懷孕。沒有證據顯示使用口服避孕藥會影響未來的懷孕機率，停藥一年後的受孕率與未避孕或使用保險套者無差別 (Mansour, 2011; Mikkelsen, 2013)。懷孕婦女不可使用避孕藥，但受孕前或懷孕期間不慎使用口服避孕藥不會增加胎兒畸形的機率 (Charlton, 2016)。

捌、避孕以外的好處 (表四)

• 預防癌症

有關避孕藥與卵巢癌的研究結果相當一致，使用避孕藥可減少卵巢癌發生率 30-50%，保護作用於使用後 3-6 個月開始出現，使用愈久卵巢癌減少愈多，且在停藥後 30 年仍有作用 (Havrilesky, 2013; Michels, 2018)。新型的低劑量避孕藥也有預防卵巢癌的作用。避孕藥減少卵巢癌的機轉在於抑制排卵、減少對卵巢上皮的傷害，此外與避孕藥減低性腺激素的分泌可能也有關係。

相關的研究都證實複合型避孕藥可減少子宮內膜癌約 50%，在使用一年後就可看到此保護作用，使用愈久子宮內膜癌減少愈多 (Michels, 2018)，且在停藥 20 年仍有保護作用 (ACOG, 2010)。各種複合型避孕藥對子

宮內膜癌的預防效果都差不多，其機轉為黃體素抑制子宮內膜製造雌激素接受器，使子宮內膜細胞無法受雌激素刺激而增生、惡化。Michels(2018) 報告口服避孕藥減少子宮內膜癌的效果在肥胖、吸菸、少運動的女性特別顯著。

研究顯示使用避孕藥的婦女將來發生大腸直腸癌的機率減少 18-26%(Luan, 2015; Murphy, 2017; Iversen, 2017)，可能與避孕藥中的雌激素降低血液膽酸濃度有關 (Murphy, 2017)。

口服避孕藥可減少卵巢癌、子宮內膜癌與大腸直腸癌，但可能增加乳癌與子宮頸癌。Iversen(2017) 追蹤 46,022 例婦女長達 44 年，發現曾使用口服避孕藥者整體癌症發生率比未使用過口服避孕藥者稍有減少 (相對風險 0.96，99% 信賴區間 0.90-1.03)，但此差異性沒有統計學上的意義。

好處

- 減少卵巢癌
- 減少子宮內膜癌
- 減少大腸直腸癌
- 減少乳房良性疾病
- 預防新的卵巢囊腫發生
- 治療月經不規則
- 調經 (提前或延後經期)
- 治療經血過多及其引起的貧血
- 治療經痛
- 治療子宮內膜異位症
- 治療經前症候群
- 治療更年期症狀
- 治療痤瘡
- 治療多毛症
- 改善骨密度
- 減少輸卵管炎
- 減少子宮外孕

• 預防骨盆腔感染

由於避孕藥中的黃體素使子宮頸黏液變濃稠，抑制細菌的上行性感染，使用口服避孕藥超過 12 個月可減少骨盆腔炎達 50%(Rubin, 1982)。此外，使用避孕藥後子宮內膜受抑制，經血減少，出血日數減少也有助於避免感染。但口服避孕藥無法預防下生殖道的感染，如子宮頸披衣菌或淋病菌的感染。避孕藥無法預防疱疹、愛滋病或人類乳突瘤病毒感染，如果要避免這些性傳染病，使用保險套較有效。

改善月經相關症狀 避孕藥可抑制子宮內膜的生長，可減少月經出血量約 40-50%，可用於治療經血過多及其所引起的貧血 (ACOG,

表四 . 避孕藥用於避孕之外的其他好處

2010)°Davis(2000) 報告子宮異常出血婦女使用口服避孕藥有 80% 得以改善。70-80% 的避孕藥使用者可有效減輕經痛 (ACOG, 2010), 其機轉為減少經血中的前列腺素、減少子宮內膜局部血管收縮與缺血, 同時也抑制子宮收縮。對於子宮內膜異位引起的經痛, 口服避孕藥也有效 (Harada, 2008)。

研究證實含 drospirenone 的口服避孕藥可改善嚴重的經前症候群 (經前憂鬱症), 至於含 drospirenone 的口服避孕藥是否比其他黃體素的避孕藥有更好的效果仍不確定 (Lopez, 2012)。延長或連續使用口服避孕藥, 讓月經少來或不來, 可進一步改善經血過多、經痛以及經前症狀。

• 調經

服用避孕藥者固定會在停用含荷爾蒙成分的藥丸之後 2-3 天來月經, 稱為停藥後出血。因此月經不規則或無月經婦女使用口服避孕藥可有規律的月經出血。有的婦女因重要生活事件 (例如考試、出國旅遊) 希望將月經提前或延後時, 也可使用口服避孕藥來達成。

• 預防卵巢囊腫

避孕藥抑制腦下垂體分泌性腺激素, 因而抑制卵巢濾泡的發育, 同時它也抑制卵巢排卵與黃體的形成, 所以避孕藥可減少卵巢發生濾泡囊腫與黃體囊腫等功能性囊腫; 減少的程度達 40-90%。卵巢之功能性囊腫大都可自行消失, 未能自行消失者, 通常為病理性囊腫 (例如畸胎瘤或子宮內膜異位瘤)°Grimes(2014) 收集分析八篇隨機式研究 (686 例), 未證實使用口服避孕藥能加速已存在囊腫的消失。目前

認為口服避孕藥可預防新的卵巢囊腫的發生, 但對已存在的囊腫未能加速其消失, 對發現有卵巢囊腫女性不建議使用口服避孕藥做治療 (ACOG, 2010)。

• 痤瘡與多毛症的治療

痤瘡的發生與雄性素的活性有關, 原則上所有低劑量避孕藥對痤瘡都有治療效果 (Arowojolu, 2012), 因其可抑制性腺激素, 再抑制卵巢與腎上腺製造雄性素, 此外也會增加血液中之性荷爾蒙結合球蛋白 (sex hormone-binding globulin), 使游離的睪丸酯酮減少。而避孕藥中的雌激素可減少皮脂腺分泌, 對痤瘡也有好處。在黃體素當中, cyproterone acetate 有最強的對抗雄性素作用 (表一), 故含 cyproterone acetate 的避孕藥 (Diane) 為最常用於治療痤瘡的口服避孕藥。有研究顯示含有 drospirenone 或 cyproterone acetate 的口服避孕藥比含 levonorgestrel、norgestimate 或 desogestrel 者用於治療痤瘡的效果較好, cyproterone acetate 的效果又比 drospirenone 更好。

多毛症也與雄性素活性有關, 故口服避孕藥可用於治療多毛症。由於 drospirenone 與 cyproterone acetate 等黃體素具有抗雄性素作用, 理論上含 drospirenone 或 cyproterone acetate 的口服避孕藥用於治療多毛症應該會比含其他黃體素的避孕藥有較好的效果, 但研究並未證實此觀點 (Martin, 2018)。由於 levonorgestrel 有較強的雄性素作用, 治療多毛症應避免使用含 levonorgestrel 的避孕藥。

• 改善骨頭健康

雌激素可促進骨頭吸收鈣質、減少鈣質流失、抑制毀骨細胞、減少骨質被吸收。有很多研究證實口服避孕藥可改善骨密度，有些研究（但不是全部研究）顯示先前使用避孕藥可減少停經後之骨折。避孕藥對骨頭的保護作用在雌激素低下時（例如下視丘性閉經症或接近更年期時）特別明顯（Nappi, 2012），且使用愈久效果愈好。由於骨質疏鬆及其引發的骨折都發生於年齡較大的女性，較年輕女性使用避孕藥預防骨質疏鬆與骨折的效果較不明確。

• 改善更年期症狀

接近更年期的婦女可能會有月經不規則或出現熱潮紅、心悸、情緒不穩定、失眠、陰道乾澀等更年期症狀，但仍有懷孕的可能性。此時使用低劑量口服避孕藥一方面可以避孕，同時也可改善月經不規則及更年期症狀。使用傳統 21+7 天之避孕藥者，可能在沒有服用活性荷爾蒙那幾天復發更年期症狀，此時可延長或連續使用避孕藥，或選擇 24+4 天的避孕藥（例如 Yaz）。在不吸煙且沒有內科疾病的婦女，低劑量口服避孕藥可以放心地用到 50 歲以後（Seibert, 2003）。

• 其他

避孕藥可有效地抑制排卵，除了避免子宮內懷孕外，也可以避免子宮外孕。由於避孕藥的避孕效果非常好，對於有按規定服用避孕藥的婦女，原則上可排除子宮外孕的可能性。

使用口服避孕藥可減少纖維囊腫、纖維腺瘤等乳房良性疾病（Vessey, 2007），其機轉可能是黃體素抑制乳房雌激素接受器的製造。

英國的研究追蹤 46,112 例婦女 39 年，發現曾使用口服避孕藥者比未曾使用避孕藥者有較低的總死亡率（相對風險 0.88，95% 信賴區間 0.82-0.93），癌症死亡率、心血管死亡率也較低（Hannaford, 2010）。

捌、避孕藥的選擇

市面上各個避孕藥的效果都差不多，新上市的避孕藥與舊藥的差別主要在於其副作用可能較少。雖然第三代的合成黃體素可望減少部分使用者的副作用，但目前並無足夠證據顯示在臨床使用上，新的第三代黃體素一定比較老的黃體素好（Lawrie, 2011）。假使婦女使用含較老黃體素的避孕藥而沒有問題，則不一定要改換成含新黃體素的避孕藥。此外雖然含 30~35ug ethinyl estradiol 的避孕藥發生心臟血管嚴重副作用的機率比含 50ug 者為低，但目前並無足夠證據證實 20ug 的低劑量避孕藥發生心臟血管嚴重副作用比含 30~35ug 者來得低。舊的劑量較高的避孕藥若偶有一天忘了吃，不會有太大問題；新的低劑量避孕藥如果按規定服用，避孕效果不會較差，但若忘了服藥兩天以上，較可能會有排卵，因而造成避孕失敗。總之，目前的研究並未證實顯示新的避孕藥一定比舊的更好，新藥的意義主要在於可視個別婦女的狀況而提供臨床使用上更多的選擇。

事實上大多數婦女對較老的含 levonorgestrel 或 norethisterone 的單相型避孕藥適應良好，所以對於沒有特別需求（例如有痤瘡或擔心體重增加）的婦女，在開始時可選擇這類避孕藥中劑量較低者（如家計二號）。假使使用這些較舊的避孕藥時出現因黃體素所引起的副作用，可改用三相型避孕藥

(如家計一號)以減少黃體素的總劑量。假使還不行,可選含 desogestrel 或 gestodene 的避孕藥(如 marvelon、minulet、gynera)。如果使用避孕藥時出現噁心、乳房疼痛、血管性頭痛、脹氣等雌激素引起的副作用,可改用雌激素劑量較低的避孕藥。使用避孕藥發生週期間出血大多是因雌激素不足,此時可改用雌激素劑量較高的避孕藥。

玖、結語

口服避孕藥是最有效的避孕方法之一,若能正確、持續使用,其失敗率約為 0.3%(相對地,通常被認為是永久性絕育的輸卵管結紮術仍有 0.5% 的失敗率)。然而在實際的使用中,婦女可能未按規定服用或因嘔吐、腹瀉(造成藥物吸收不良)或併用抗癲癇藥物而影響避孕藥效果,所以第一年使用之實際失敗率為 9%(Trussell, 2011)。新型避孕藥主要希望能減少副作用,促進服用的順從性。新型低劑量避孕藥也可減少部分的嚴重心臟血管副作用,但若要避免這些心臟血管副作用,篩選適合的使用者可能同樣重要。對絕大多數年輕、健康、不吸煙而又需要避孕的婦女來說,目前的低劑量避孕藥是相當安全的;如果有必要可一直使用到停經。避孕藥在避孕之外還有其他好處(表四),但一般人可能不知道,我們在做避孕的諮詢時要向婦女介紹這些好處,應可讓她們更有意願選擇使用避孕藥。

參考文獻

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion #540. Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012;120:1239-42.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. #73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-72.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin #110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010;115:206-18.
4. American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:43-51.
5. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.
6. Arowojolu A, Gallo M, Lopez L, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
7. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. SOGC clinical practice guideline No. 329-Canadian contraception consensus part 4 of 4 chapter 9: combines hormonal contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:229-68.
8. Brahma D, Curtis KM. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs)? A systematic review. *Contraception* 2013;87:524-38.
9. Cardoso F, Polónia J, Santos A, et al. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59:237-43.
10. Charlton BM, Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, et al. Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective nationwide cohort study. *BMJ* 2016;352:h6712.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
12. Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
13. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendation for contraceptive use, 2016.

- MMWR Recomm Rep 2016;65:1.
14. Davis A, Godwin A, Lippman J, et al. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:913-20.
 15. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010813.
 16. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the international active surveillance study of women taking oral contraceptives. *Contraception* 2014;89:253-63.
 17. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141:287-94.
 18. Edelman AB, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: CD004695.
 19. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.
 20. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
 21. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003987.
 22. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20µg versus >20µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003989.
 23. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, et al. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006134.
 24. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
 25. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139-47.
 26. Heinemann K, J Heinemann LAJ. Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. *J Fam Plan Reprod Health Care* 2011;37:132-5.
 27. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496-502.
 28. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580.e1-9.
 29. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD004861.
 30. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006586.
 31. Luan NN, Wu L, Gong TT, et al. Nonlinear reduction in risk of colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Cause Control* 2015;26:65-78.
 32. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011;84:465-77.
 33. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilens HG, et al. Oral contraceptive and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
 34. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1233-57.
 35. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-21.
 36. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod* 2013;328:1398-405.
 37. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
 38. Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, et al. Reproductive and menstrual factors and colorectal cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *Br J Cancer* 2017;116:117-25.
 39. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, et al. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012;86:606-21.
 40. Peragallo UR, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:380-9.
 41. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and

- ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8: CD01105428.
42. Rowlands S. Newer progestogens. *J Fam Plan Reprod Health Care* 2003;29:13-6.
 43. Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:630-5.
 44. Seibert C, Barbouche E, Fagan J, et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann Intern Med* 2003;138:54-66.
 45. Smith JS, Green J, Berrington GA, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systemic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
 46. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404.
 47. van Vliet HA, Grines DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CDE003283.
 48. van Vliet HA, Grines DA, Helmerhost HU, et al: Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002032.
 49. van Vliet HA, Grines DA, Lopez LM, et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD003553.
 50. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007;76:418-24.
 51. Wang Q, Wurtz P, Auro K, et al. Effects of hormonal contraception on systematic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *Int J Epidemiol* 2016;45:1445-57.
 52. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. ed 5. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
 53. Xu Z, Yue Y, Bai J, et al. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:5:1181-91.

