口服避孕药的临床应用



口服避孕药（COC）的发展

- 1933年：全球第1个单一孕激素口服避孕药（Proluton）问世
- 1960年：全球第1个复方口服避孕药 (Enovid) 在美国问世
- 1961年：Anorlar 在德国上市
- 此后：　COC的品种日渐增加并在全球应用

对COC的评价

- 20世纪最重要的发明之一
- 控制生育方法的新突破 (成功率最高)，解决了当时人口过多的情况
- 保护女性生殖健康，也是女性自己选择生育权的体现
- 对H-P-O-U 的再认识

Organon

口服避孕药的应用现状

- 女性绝育术19%
- IUD13%
- 口服避孕药使用率
  - 发达国家：　22.5%
  - 发展中国家：11.2%
- 国际上约10亿妇女使用过COC
- 中国和印度应用COC比例少

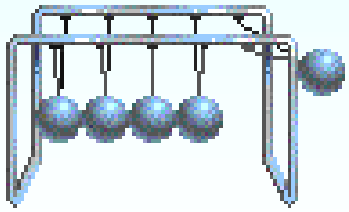
Organon

我国COC的应用现状

- 2019年统计：中国妇女服用COC仅占各种避孕方法的2.3%；
- 以采用长效避孕措施为主

主要内容

- 避孕药的主要成分与机理
- COC的安全性评价
- OC的健康益处
- 新一代COC ---
- COC在临床中的应用



Organon

第一部分

避孕药的主要成分与作用机理



甾体避孕药

- 主要成分：雌激素与孕激素
- 制剂
  - 一单药与复方
    - 一长效、短效、速效
      - 一口服、针剂、缓释剂
        （皮下埋植、阴道环）

乙炔雌二醇（炔雌醇，EE）

- 是目前COC中最常用的雌激素成分，剂量20-35μg/d，其活性是雌二醇的10-39倍；
- 在口服避孕药中的主要作用是维持内膜，防止突破性出血；
- 不与SHBG结合，但明显刺激肝脏合成SHBG；

乙炔雌二醇（炔雌醇，EE）

- 升高HDL、TG；
- 低剂量时，FSH分泌不受影响，仅协同孕激素抑制LH ；
- EE>50μg/d，抑制FSH、LH分泌；
- EE>50μg/d，FIB、凝血酶原等增加，AT-III减少，故高剂量COC可能导致血栓问题。

口服避孕药中EE 含量

第一代含量：≥50微克

第二代含量：30-35微克

第三代含量：20-30微克



Organon

COC中孕激素的发展

- 第一代孕激素：　炔诺酮
  甲地孕酮
- 第二代孕激素：　左旋18甲基炔诺酮
  左炔诺孕酮（LNG）
  特居乐-左炔诺孕酮炔雌醇(3相片)
  为首个获准OTC的进口三相COC

Organon

COC中孕激素的发展

- 第三代孕激素：
  - 妈富隆(地索高诺酮150微克、炔雌醇30微克)
  - 敏定偶(孕二烯酮75微克、 炔雌醇30微克)
  - 美欣乐(地索高诺酮150微克、炔雌醇20微克)

含全新孕激素结构屈螺酮的COC

优思明(屈螺酮3毫克、炔雌醇30微克)

Yaz(已在国外应用) (屈螺酮3毫克、炔雌醇20微克)

Organon

COC中孕激素的发展

- 第三代孕激素：

  达英-35：

  醋酸环丙孕酮来源于17α羟孕酮，与炔诺酮等来源于19-去甲睾酮的结构不同。是目前唯一具有治疗高雄激素血症的COC。达英-35具有可靠的避孕效果。且因其独特的多环节抗雄激素作用，可显著改善PCOS患者的多毛、座疮等症状。

COC中孕激素的作用

- 协同雌激素对HPO轴的抑制，从而抑制排卵；
- 单一孕激素抑制内源性E_2对LH的正反馈，故可抑制排卵；探亲片、事后片或低剂量单一孕激素抑制黄体发育，进而抑制孕酮合成；
- 对抗E_2对宫颈黏液的作用，使其分泌量少且高度粘稠；
- 抑制子宫内膜增殖，长时间单一使用孕激素可导致内膜变薄、间质致密、腺体稀疏，表现为闭经或不规则出血
- 雌、孕激素共同作用，影响输卵管功能。

Organon

新型口服避孕药的成分

低剂量雌激素：

30微克或20微克/日

高选择性孕激素（第三代）：

去氧孕烯、孕二烯酮、炔诺肟酯

第二部分

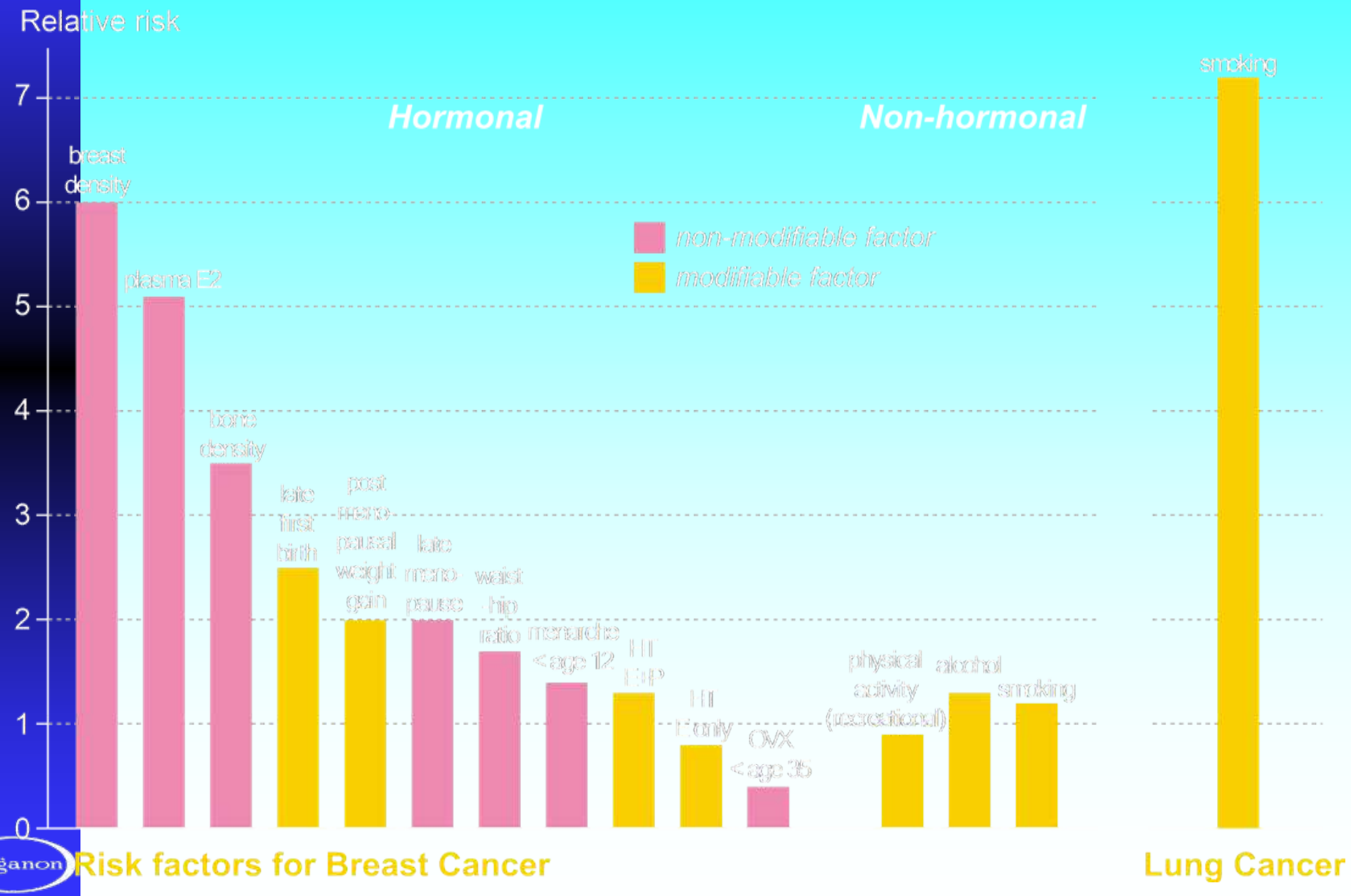
COC的安全性评价



正确看待妇科肿瘤的风险



影响乳腺癌的不同危险因素



OC与乳腺癌的关系研究结果

- 全世界范围内众多流行病学家和癌症调查员组成协作组，试图阐明使用口服避孕药与乳腺癌的关系；
- 重新分析了26个国家的54项研究资料，包括53,297名乳腺癌患者和100,239名健康妇女；
- 服用过COC的妇女在乳腺癌患者（41%）和健康妇女（40%）中所占的比例非常接近。

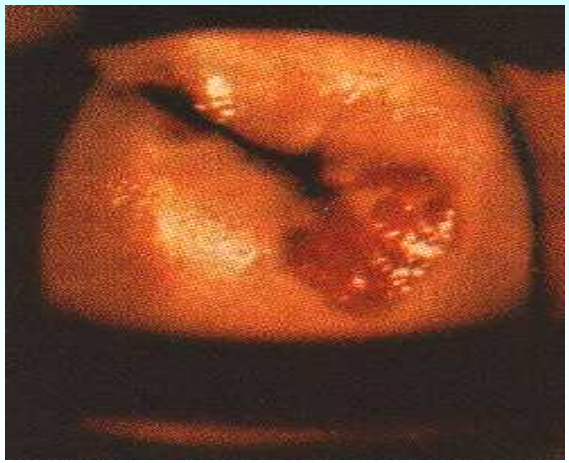
OC与乳腺癌的关系研究结果

- COC对乳腺癌的发生率没有影响
- 乳腺癌发生的可能性与服用COC时间长短无关
- 有乳腺癌家族史服用COC与乳腺癌危险增加无相关性
- 年轻时开始服用COC与乳腺癌增加无相关性
- 使用过COC发生乳腺癌的相对风险几乎没有意义：RR=1.07

参考文献: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Contacept 54:1S,2019
Polly et al. *The New England Journal of Medicine* 2019

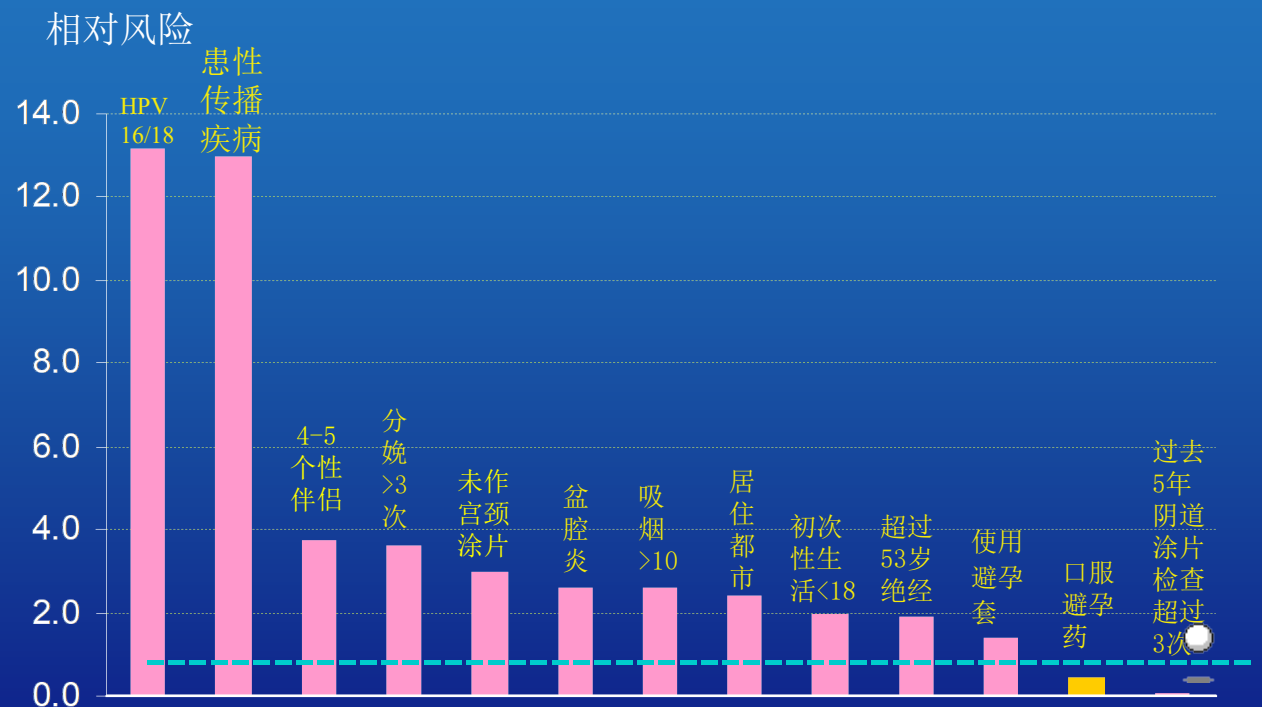
COC与宫颈癌

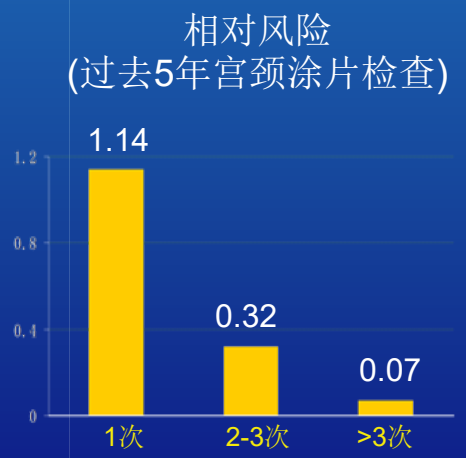
- 每年宫颈癌大约有500万新发病例，其中80%来自发展中国家。
- 90%以上的宫颈癌与HPV感染有关。
- COC并不增加HPV感染的发生率。
- 美国等发达国家COC的使用比例约30-40%，约80－90%女性服用过COC，宫颈癌发生率呈逐年下降趋势。



Salud Publica Mex. 2019 Jul-Aug;39(4):274-82.
J Am Acad Nurse Pract. 2019 Oct;16(10):

宫颈癌风险因素





Silins I et al. Gynecol Oncol. 2019;93:484-92

Cavalcanti SM et al. J Infect. 2000;40:80

Brinton LA et al. Gynecol Oncol.1993;51:301

心血管及代谢方面



COC与动脉疾病

- 卒中：

  低剂量COC对缺血性和出血性卒中的发生率升高不明显

- 心梗：

  - 低剂量COC、无高血压、不吸烟的妇女其心梗的发生率不增加；
  - 高选择性孕激素的COC可能降低冠心病的发病风险（特别是急性心梗)

参考文献: IPPF Medical Bulletin 1994; 29 (4) Contraception 2019; 54: 125-129

COC对凝血功能的影响

- 1960年报道避孕剂（与雌激素有关）增加血栓性疾病的危险性
  - 使血小板凝聚增加
  - 凝血因子增加
- 新一代COC对凝血因子和纤溶因子具有弱的、炔雌醇依赖性的影响
- 雌激素含量的减少明显降低了COC使用者血栓并发症的危险
  - 多发生于有血栓形成倾向患者
  - 对中、重度吸烟者长期可有促凝血作用

Organon

OC对血脂的影响

- 总胆固醇不变
- 甘油三脂升高
- LDL-C不变或降低
- HDL-C不变或升高
- 新一代COC对血脂不产生负面影响，主要表现在不降低血HDL-C的浓度

Organon

对糖代谢的影响

- 未观察到新一代COC对空腹血糖或胰岛素浓度的影响
- 服药后的血糖和胰岛素增高，其AUC轻微增加、不变或降低

COC对子代的影响



COC对子代的遗传效应

- COC为外源性激素，理论上可直接作用于胚胎，引起染色体结构和数目的改变，或造成胎儿生长发育的异常
- 国外对70余种避孕药、孕激素及其代谢产物的动物致畸研究发现，约10种药对试验动物有致畸作用。但其应用剂量远远超过现用的口服、注射或埋植避孕药所含剂量。
- 国内外专家已达成共识，即短效COC不致畸，停药后即可考虑妊娠，不必等待6个月

Organon

第三部分

口服避孕药的健康益处



经典的健康益处

- 痛经和月经过多
- 宫外孕
- 卵巢囊肿
- 良性乳腺疾病
- 子宫内膜癌
- 卵巢癌

Organon

痛　　经

- 发病率：我国36.06% (1988)，瑞典72% (1982)
- 与年龄密切相关：16~18岁占82%
- 初潮早、经期长、经量多者痛经重；
- 治疗：水杨酸类、前列腺素合成酶抑制剂、COC
- COC可使痛经的发生率降低60%

Organon

COC改善原发痛经的机理

- 减少PG合成

- 抑制原有的雌、孕激素水平
- 抑制排卵，减少由于孕激素刺激子宫内膜产生前列腺素；
- 通过减少经量降低经血中的前列腺素水平。

- 连用3～6周期，停药后复发

contraceptiononline.org

宫外孕

- 发病率逐年上升
- 约占妊娠的2%（美国，1992年108,800例宫外孕）
- 妊娠前半期首要的死亡原因
- 下一次宫外孕的危险增加8倍
- 2/3的妇女将发生继发不孕

◆ COC可使宫外孕下降

Organon

乳腺良性疾病

- 发生率随COC使用时间增加而逐渐降低
- 第一次足月妊娠前使用COC，有效降低良性乳腺疾病的危险(P=0.002)
- 妊娠前用 COC 1-48个月，下降40%

功能性卵巢囊肿

- 导致15-34岁妇女入院和手术常见原因；
  - COC可使功能性卵巢囊肿发生率下降48%。
- 牛津大学实验结果：
  - 黄体囊肿下降78%
  - 滤泡囊肿下降40%
  - 良性囊肿：每10万妇女中有38名需接受切除手术；服用COC者，每10万人中仅有3名需要手术治疗。

COC治疗功能性卵巢囊肿的机理

- 抑制下丘脑、垂体的功能
- 卵巢功能低下
- 囊肿缩小、消失
- 保持规律的“月经”
- 3－6周期
- 无效停用

子宫内膜癌

- 流行病学证实COC使子宫内膜癌危险降低50%
- 在US：2019年有36,000人诊断为子宫内膜癌
- 使用COC一年后开始出现保护作用
- 随时间延长保护作用得以加强
- 停药后仍有保护作用

COC非避孕益处

卵巢癌

- 1977年开始注意到对卵巢有保护作用
- 有10个研究确认可以减少50 %以上
- 英国的研究对4600妇女进行25年随访，用COC者卵巢癌危险减少5倍
- 卵巢癌高危人群：未产妇女
  有卵巢癌家族史
  BRCA1基因突变

参考文献：Stanford JL.Oral contraceptives andneoplasia of the ovaries. Contraception 1991;43:543-56

Organon

近期发现的COC非避孕益处

- 治疗痤疮
- 预防骨质疏松



第三代孕激素

达英-35：

醋酸环丙孕酮来源于17α羟孕酮，与炔诺酮等来源于19-去甲睾酮的结构不同。是目前唯一具有治疗高雄激素血症的COC。达英-35具有可靠的避孕效果。且因其独特的多环节抗雄激素作用，可显著改善PCOS患者的多毛、座疮等症状。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：https://d.book118.com/268072110010006050