

避孕药及其应用



BI YUN YAO

JI QI YING YONG

陈 湫 波

浙江人民出版社

R979.2

浙江书店

编 者 的 话

随着形势的发展，要求做到人口的增长与国民经济发展相适应，把人口自然增长率有效地控制在国民经济计划之内，这是当前及今后的一个重要问题。

避孕药是目前节制生育，控制人口的主要措施之一。它具有简便、有效、安全的优点。全国各地应用很广，深受广大群众的欢迎。

本书对国内常用甾体避孕药进行了较系统的叙述，对其他避孕药的进展也作了简要的介绍，供计划生育技术干部、基层医务工作者和赤脚医生参考。

本书由浙江医科大学附属妇女保健院刘天香教授审阅，计划生育科全体同志和有关科室的同志，在本书编写过程中提供了宝贵意见，在此一并表示感谢。

由于水平的限制，本书一定会有缺点和错误，殷切希望同志们批评指正。

一九七八年一月

目 录

甾体避孕药

一、甾体避孕药概述.....	1
二、甾体避孕药的分类.....	1
三、常用甾体避孕药的化学结构.....	2
四、甾体避孕药的激素活性.....	9
五、甾体避孕药的基本避孕机理.....	10
六、甾体避孕药在人体内吸收代谢与排泄.....	12
七、使用甾体避孕药的适应症、禁忌症和 注意事项.....	14
八、常用甾体避孕药的使用方法.....	16
九、用药后机体内分泌及三大代谢的观察.....	20
十、甾体避孕药付作用及处理.....	21
十一、有关甾体避孕药的若干问题.....	26
十二、简述甾体避孕药在妇产科临床的应用.....	29

非甾体避孕药

一、中草药.....	31
二、免疫避孕法.....	31
三、前列腺素在避孕方面的进展.....	32
四、抗癌药物.....	34
五、精神病类药物.....	34
六、其他药物.....	34

甾体避孕药

一、甾体避孕药概述

甾体避孕药为合成的甾体激素化合物。1956年起国外开始试用于临床，1960年正式应用于避孕。同年，我国试制成功孕激素类药物——甲孕酮，1963年试制成功炔诺酮，并开始在临床应用全量复方炔诺酮（Ⅰ号）及复方甲地孕酮（Ⅱ号），避孕效果可靠。为了减少副作用，提高药物安全性，使用剂量已逐渐减至 $1/2$ 、 $1/4$ ，最近又减量至 $1/8$ ，避孕效果仍保持99.97%。

近年来，又相继试制成功各种探亲药、长效避孕针、长效口服避孕药等。目前临床常用的已有二十几种。

二、甾体避孕药的分类

可分人工合成孕激素与人工合成雌激素两大类。

（一）人工合成孕激素

又可分为两类：

1. 19-去甲基睾酮衍生物 在睾酮第19碳原子上去除甲基，即形成19-去甲基睾酮衍生物。其雄激素作用较睾酮明显减低，但却具有孕激素样作用。目前常用的有炔诺酮、异炔诺酮、醋酸炔诺酮与三烯高诺酮、3-去氧炔诺酮、炔诺醇、双醋酸炔诺醇、醋酸醚（醋酸炔诺醇环戊醚）、18-甲基炔诺酮及炔诺

酮庚酸酯等。其中双醋酸炔诺醇与18-甲基炔诺酮的作用较强,炔诺酮庚酸酯为长效避孕药。

2. 17 α -羟基黄体酮衍生物 口服具有强的孕激素样作用。目前常用的有甲孕酮、甲地孕酮、氯地孕酮、16-次甲基氯地孕酮、己酸孕酮等。其中己酸孕酮为长效避孕药。

(二) 人工合成雌激素

目前人工合成的雌激素类避孕药有乙炔雌二醇(简称炔雌醇)、乙炔雌二醇三甲醚、戊酸雌二醇、环戊醚乙炔雌二醇等。其中乙炔雌二醇的雌激素效力较乙萸酚强10~20倍。戊酸雌二醇及环戊醚乙炔雌二醇均为长效雌激素类避孕药,前者供肌肉注射,后者供口服,亦可作肌肉注射。

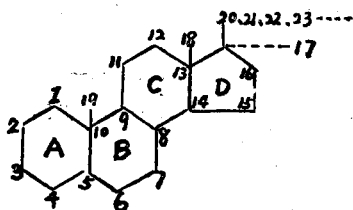
另外,还有医工53号,是一种A环失碳的甾体化合物,雌激素活性为乙炔雌二醇的2.8%,无孕激素活性,小剂量使用有协同孕激素的作用,而大剂量使用时则拮抗之。

三、常用甾体避孕药的化学结构

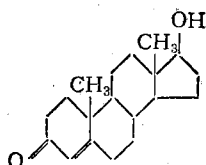
人体性激素的结构与胆固醇相似,故称为类固醇,亦称甾体。由A、B、C三个苯环和一个D戊环组成,每个碳原子都有一定的序号,因各序号所带基团不同,就成为具有不同性质的甾体物质。

甾体避孕药具有环戊烷全氢菲碳架。各种常用甾体避孕药的化学结构式简述如下:

(一) 甾体避孕药饱和碳环的基本结构

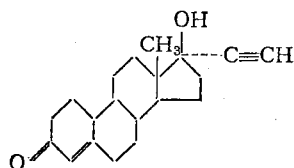


(二) 睾丸酮 (Testosterone)

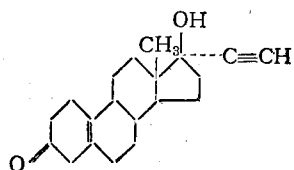


(三) 19-去甲基睾丸酮衍生物

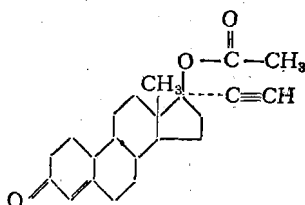
1. 炔诺酮 (Norethindrone, Norlutin)



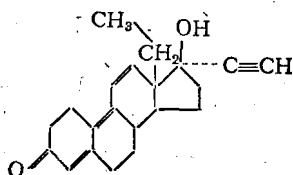
2. 异炔诺酮 (Norethynodrel)



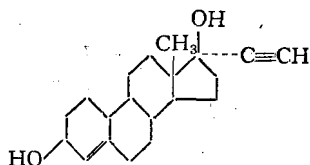
3. 醋炔诺酮 (Norethidrone Acetate)



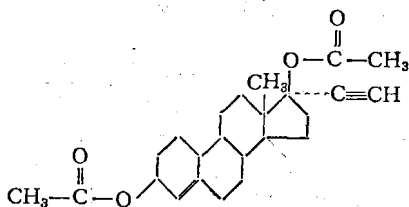
4. 三烯高诺酮 (23号避孕药, R 2323) (Norgestrienone)



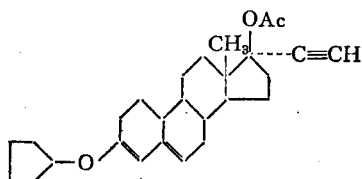
5. 炔诺醇 (Ethinodiol)



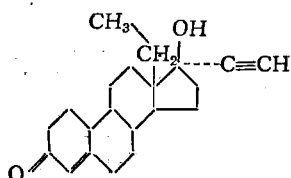
6. 双醋炔诺醇 (Ethinodiol Diacetate)



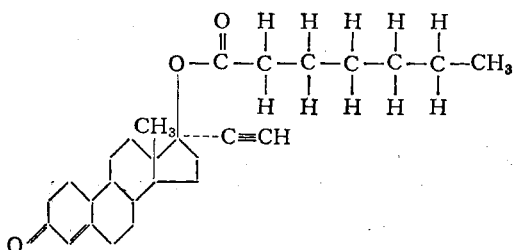
7. 醋炔醚 (醋炔诺醇环戊醚) (Quingestanol)



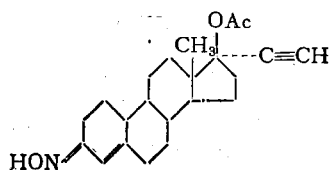
8. 18-甲基炔诺酮 (Norgestrel)



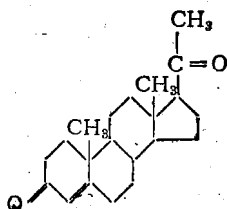
9. 炔诺酮庚酸酯 (Norethindrone Enanthate)



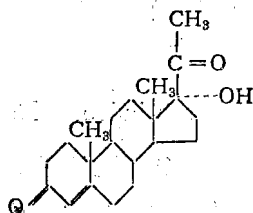
10. 醋炔诺酮酮肟



(四) 黄体酮 (Progesterone)

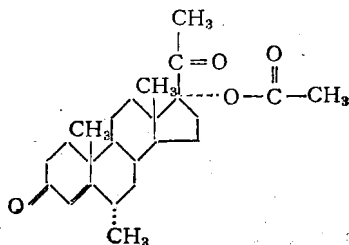


(五) 17a-羟基黄体酮 (17a-Hydroxy Progesterone)

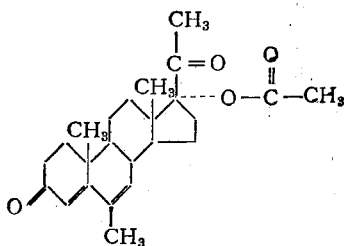


(六) 17a-羟基黄体酮衍生物

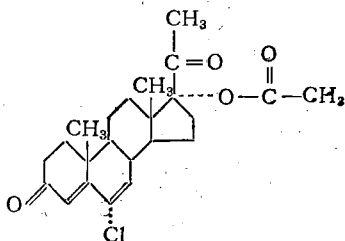
1. 甲孕酮 (Medroxy Progesterone Acetate)



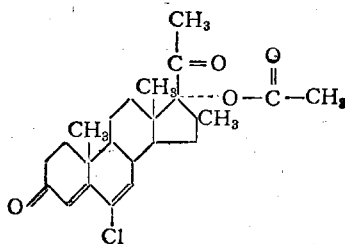
2. 甲地孕酮 (Megestrol Acetate)



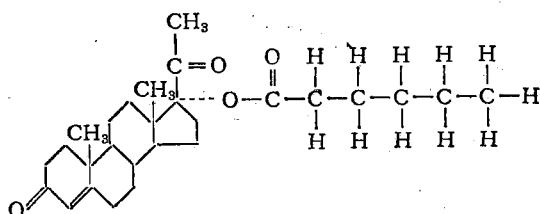
3. 氯地孕酮 (Chlormdinone)



4. 16-次甲基氯地孕酮

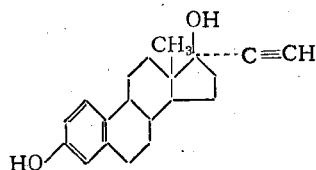


5. 己酸孕酮 (Hydroxy Progesterone Caproate)

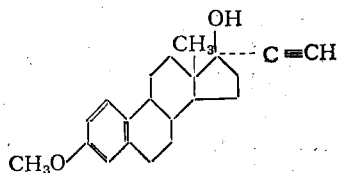


(七) 人工合成雌激素

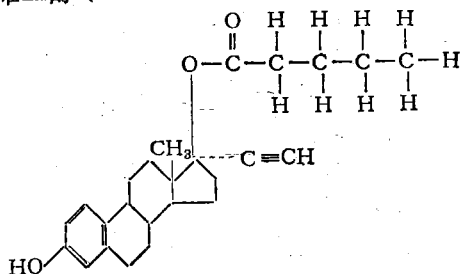
1. 乙炔雌二醇 (炔雌醇 Ethynl estradiol)



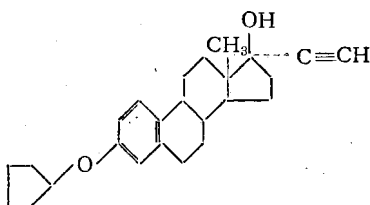
2. 乙炔雌二醇三甲醚 (Mestranol, EE3AM)



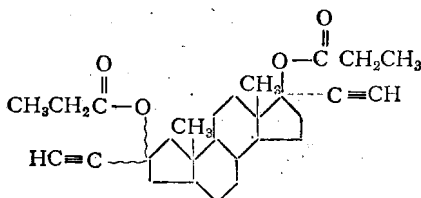
3. 戊酸雌二醇 (Estradiol Valerate)



4. 环戊醚乙炔雌二醇(Quinestrol, CEE)



(八) “53”号探亲避孕药(双醋失碳酯)



四、甾体避孕药的激素活性

(一) 孕激素类甾体避孕药的激素活性

1. 孕激素活性 17 α -羟基黄体酮衍生物有强的孕激素活性, 对子宫内膜转化作用好, 能转化宫颈粘液, 有维持妊娠作用, 19-去甲基睾酮则作用较弱。

2. 雌激素活性 炔诺酮有轻微雌激素活性, 异炔诺酮有较强的雌激素活性, 17 α -羟基黄体酮衍生物(即孕酮类)不呈现雌激素活性。

3. 抗雌激素活性 两大类孕激素皆具有一定的抗雌激素活性, 炔诺酮庚酸酯具有明显抗雌激素作用, 己酸孕酮无抗雌激素作用。

4. 雄激素活性及促蛋白质同化作用 17 α -羟基黄体酮衍

生物不呈现明显雄激素活性及促蛋白质合成作用，炔诺酮具有较弱的雄激素活性。

（二）雌激素甾体避孕药的激素活性

1. 主要为雌激素活性，使子宫内膜增生，肌层增厚，宫颈粘液分泌增多、变稀，阴道上皮角化，乳腺管增生及促使水钠潴留等。

2. 有抗孕激素活性。

3. 有轻微的雄激素活性，能使去势动物的精囊稍增重。

五、甾体避孕药的基本避孕机理

（一）抑制排卵

以外源性激素，通过干扰下丘脑、垂体系，抑制促卵泡成熟激素和黄体生成激素的产生，而达到抑制排卵，起避孕作用。

（二）改变子宫内膜

应用不同种类的甾体避孕药，可以出现不同的子宫内膜改变。如应用复方炔诺酮、复方甲地孕酮口服短效避孕药后，子宫内膜表现为腺体提早分泌，提早衰竭，内膜腺体以萎缩为主。而长效复方18-甲基炔诺酮、复方炔雌醚等，由于其含有强效长效雌激素之炔雌醚，用药后大多子宫内膜呈瑞士干酪型增生。应用各种探亲药后，又有另一些改变，但总的变化是使子宫内膜不适于孕卵着床。

（三）改变子宫颈粘液

宫颈粘液的分泌受卵巢激素调节。雌激素刺激能产生大量稀薄、水样、碱性和无细胞的宫颈粘液，具有高度羊齿现象、拉丝度和精子容受性。黄体酮则抑制宫颈上皮的分泌活性，而产生少量粘稠、含细胞的粘液，缺乏羊齿现象，拉丝度也很

低，精子不能通过黄体相的宫颈粘液。宫颈粘液性能和成分的周期变化，不仅影响精子的穿透，也影响精子的营养和存活。甾体避孕药服用后，大部分抑制宫颈上皮的分泌活动，使精子不易穿透与存活，但也有因雌激素含量高，反而出现粘液分泌旺盛及相应的变化，如长效避孕药复方十八甲及复方炔雌醚等。

（四）输卵管蠕动的改变

在正常情况下，卵子在输卵管壶腹部受精后，通过输卵管纤毛运动及管壁肌肉的蠕动渐向子宫方向移动，在受精后3~4天到达子宫腔，并在子宫腔内停留3~4天，受精卵一方面由输卵管运行到子宫腔，另一方面在不断发育，大约6~7天发育成囊胚期其滋养层细胞能分泌溶解蛋白质的酶而具有着床能力。服用避孕药后，改变输卵管的蠕动，使受精卵的发育与运行步调不一致，不利于受精卵的着床，而自然排出或吸收。

（五）影响精子的获能

精子的获能根本问题是顶体反应的解阻，使精子能借助于溶解酶的作用，穿透卵子周围的透明带和放射冠细胞。这一系列的过程都得在生殖道宫颈、宫腔及输卵管内完成，如由于药物的影响使以上器官的组织生化、生理功能等方面发生改变，就可影响精子的获能。

每个服用甾体避孕药的妇女，以上几种避孕机理不一定都具备，不同药物种类，不同剂量与配伍，不同施用方法及不同个体，所引起避孕作用的环节不完全一样。如使用小剂量（一日一次，每次0.5mg）氯地孕酮，有报道，60%的服药对象仍然排卵，它的避孕环节可能是由于氯地孕酮的抗雌激素活性，使子宫颈粘液变稠，阻止精子移行和通过，同时也改变了内膜，从而达到避孕作用；而连续服用18-甲基炔诺酮（一日一次，每次0.5mg），可以从四个环节来影响生育。同样是小剂量，

由于孕激素的种类不同，其避孕作用的环节也不同。又如炔诺酮(5mg)一日一次连服10~14天，作为探亲药，应用于经净后不久，能抑制排卵，若应用于接近排卵期、排卵期或排卵期后，则不能抑制排卵，其作用主要是改变子宫内膜及宫颈粘液，使精子不易穿透宫颈粘液，内膜不利于孕卵着床，从而达到避孕目的。复方炔诺酮(I号口服短效避孕药)、复方甲地孕酮(II号口服短效避孕药)，剂量减至1/8以后，服药者大部分排卵受抑制，而尚有12%的服药者仍保留排卵功能，从其它环节来达到避孕目的。这说明同一剂量、同样使用方法，由于机体内在条件不一样，其避孕作用也可有所不同。

理想的避孕药，其避孕环节应不影响全身机体功能，不干扰内分泌，而干扰其它环节，达到避孕目的。因此在药物合成上、配伍上及施用方法上均在不断改进。

六、甾体避孕药在人体内吸收代谢与排泄

(一) 合成孕激素在人体内的代谢

1. 19-去甲基睾酮衍生物与天然孕激素代谢途径相似。一般在服药后的24小时内，从小便排出的总量约为原量的1/2。各药的半衰期为19~26小时。口服和静脉注射后小便的回收量相似，可见口服吸收是快而完全的。小便内排泄的药物约有45%是与葡萄糖醛酸结合的，10~16%是与硫酸结合的，游离型少于5%。从小便排泄出的量约为原剂量的33~81%，从大便排出的约为13~38%，也有肝肠循环。用炔诺酮后24小时，原剂量的5%仍存在于血液中，其中游离型仅为0.4%。

2. 17 α -羟基黄体酮衍生物代谢途径与上类不同。用甲地孕酮后，7天内可从小便排泄56~78%，从大便排泄7.7~30%。用氯地孕酮后，可在小便排泄33~43%，大便排泄24~

28%。代谢产物多为葡萄糖醛酸结合型，少量为硫酸结合型。本类药物在体内代谢速度一般较上类为快。用标记的甲地孕酮后，血内乙醚提取部分的放射性量峰在1~3小时。用2mg氯地孕酮后，血浆内浓度高峰在2小时，据测定，其第一半衰期为26小时，第二半衰期为81.8小时。

（二）合成雌激素在人体内的代谢

口服雌二醇很快吸收，部分在肠壁及肝脏与葡萄糖醛酸结合并迅速排泄。血浆内的雌酮和雌二醇主要与硫酸结合。硫酸雌酮和硫酸雌二醇约占血浆内雌激素的一半。胆汁内的雌酮结合型主要为葡萄糖醛酸型。血浆中的硫酸雌酮约有98%以上与蛋白结合，因此其清除率仅为雌酮或雌二醇的1/10。

给予一个剂量的雌酮或雌二醇后，4~6天内，有50~80%从小便排出。小便内排出的代谢产物主要为雌酮、雌三醇和2-羟雌酮，其大部分为葡萄糖醛酸结合物。大便内的排出量可达18%，但给予带胆瘻管的病人后，12小时内约有50%从胆汁排出，因此必然具有肝肠循环。

注射雌二醇后15~30分钟内，其结合代谢物的血浓度可达高峰。天然激素非结合型在血浆内的半衰期为20分钟，第二个半衰期为70分钟。

给予标记的炔雌醇后5天内，小便中排出量可达60%，口服和静脉给药结果并无区别，半衰期约为27小时。炔雌醇三甲醚在小便内排泄量与炔雌醇相似，但半衰期为71小时。炔雌醚排泄甚慢，24小时小便中排泄不到10%，直到100天后尚有少量从尿中排出。

和天然雌激素不同。从小便排出的炔雌醇大部分为原形（68%），少量与葡萄糖醛酸结合（23%）。从大便排出的至少为原剂量的30%，原形为9%。炔雌醇三甲醚和炔雌醚在小

便内的主要代谢产物为快雌醇。

七、使用甾体避孕药的适应症、禁忌症和注意事项

(一) 适应症

凡已婚生育期年龄的妇女，要求避孕，经医院检查无禁忌症者，皆可服用。医务人员对服用避孕药的妇女，应给予指导，并进行临床观察及定期随访。

(二) 禁忌症

凡患有急慢性肝炎、肾炎、恶性肿瘤、糖尿病、动静脉血栓栓塞、高血压病或心脏病充血性心力衰竭等的妇女，应避免应用。

如过去曾患急慢性肝炎，现已治愈，功能已恢复正常，或一般性高血压(140/90mmHg 以下)、乳房良性肿块、子宫肌瘤等的妇女，可在医务人员观察下使用。

哺乳期妇女六个月以内服用避孕药可影响乳汁分泌，同时，如哺乳期服用长效快雌醚类避孕药可使乳儿乳房增大，故哺乳期妇女应尽量避免服用。

以孕激素活性为主的甾体避孕药及1/8量的复方快诺酮与复方甲地孕酮，据观察一般不影响乳汁分泌，可以使用。

(三) 注意事项

1. 不少避孕药的主要成分在糖衣中，如保管不好，潮解或脱落会影响药效，须注意放在阴凉干燥处。

2. 注射用的避孕药应用时应注意吸取药液要干净，注射时要全部注完，以免药量不足影响效果。作深部注射，以免局部疼痛。

3. 个别病例，对注射用的避孕药有过敏反应，注射后应观察15分钟后，方能离开。