

口服避孕药可能引起的不良反应

福州军区军医学校

苏开仲 魏文树

目前全世界估计有5千万以上的妇女应用口服避孕药,因此近年来有关口服避孕药的利、弊因素曾作了大量的研究。据调查口服避孕药是最有效的可逆性避孕方法,对比之下,宫内避孕器的一年失败率比口服避孕药高2倍多、避孕套是3倍、子宫帽是4倍,其它方法是5倍以上。一般认为,只要正确地、有规律地、合理地使用口服避孕药不致发生严重的不良反应。但是对35岁以上的妇女,尤其是吸烟者,往往产生多方面的不良反应。

一、口服避孕药与心血管疾病

许多学者研究避孕药在机体内的变化,发现使用口服避孕药者血清脂质增加,胆固醇及甘油三酯浓度均升高。而且血清高密度脂蛋白水平与口服避孕药所含激素成分有关。如血清高密度脂蛋白水平低者,缺血性心脏病发病率升高;服低雌激素的口服避孕药者,糖代谢有轻度改变。使用口服避孕药后血压升高者其血清催乳素亦升高。自1963年以来大量的文献报道,口服避孕药对心血管的并发症主要表现为心肌梗塞、高血压、脑血管疾患及静脉血栓形成。尤其在采用口服避孕药早期与心血管的发病率更为密切相关。

1、心肌梗塞

Boyce于1963年提出了心肌梗塞与口服避孕药有关,而且与吸烟、肥胖、高血压、糖尿病等诱因密切相关。Shapiro对234例初次发生心肌梗塞的绝经前妇女与1742例因其它原因住院者作对照研究,结果发现心肌梗塞发病率在口服避孕药组较非口服避孕药组

高4倍。

2、高血压

多数妇女用口服避孕药后,平均收缩压升高5 mmHg,舒张压升高1~2 mmHg。一般口服避孕药者较非口服避孕药者引起高血压发病率高3~6倍。Beck认为,口服避孕药引起高血压的病理生理过程是由于影响到肾素—血管紧张素—醛固酮系统。服用口服避孕药后,含有肾素底物、血浆肾素活性及血管紧张素升高,停用口服避孕药后能恢复正常;但有5%左右的妇女血压不能恢复至正常值。其原因可能是由于激素反馈失效,即血管紧张素持续在较高水平,不能控制肾素底物和血浆肾素活性所致。

3、脑血管疾病

1969~1972年美国对12个城市91所医院598例15~44岁患各类中风的妇女进行了调查,发现应用口服避孕药患血栓性中风为同期住院非口服避孕药者的9.5倍。Stadel报道了育龄妇女血栓性或出血性中风占应用口服避孕药者的37/100,000/年。约5~10%为致病性,且多数为蛛网膜下腔出血。曾有报道,死于蛛网膜下腔出血的患者,口服避孕药者与非口服避孕药者的相对危险性为4:1;但也有人认为蛛网膜下腔出血的死亡与口服避孕药无关,而与高血压有关。此问题尚有争论,有待进一步研究。

4、口服避孕药与血栓症

1961年Jordan首次报道了一例应用口服避孕药的妇女引起肺血栓病。据估计,每年每一万名应用口服避孕药者中有20例发生

明显的特发性静脉血栓症，其相关危险性为非口服避孕药者的3~11倍。Stadel认为，应用口服避孕药的第一个月发生的危险性较大。这种机理目前尚未搞清，据有关文献报道，应用口服避孕药对血栓形成有关的某些血液成份有一定的影响；例如增加血小板聚集性、粘附性，增加血凝因子I、II、VII、VIII，减低凝血酶失活的抗凝血酶III的含量。值得注意的是口服避孕药中雌激素的含量与增加某些血栓栓塞病的危险因子有关，短效避孕药中雌激素的含量以降低到30μg为宜。曾有试验表明，使用口服避孕药的妇女的血小板聚集程度较服药前明显增高，而停药后基本可恢复至正常水平。雌激素较低的口服避孕药对血小板聚集程度的影响较小。

血凝和纤溶两大对立系统，在机体统一调整下朝着维持动态平衡方向发展，这样有利于服药者的身体健康。因此应用短效或减量的长效口服避孕药可减少血栓症的发生，故在医生的指导下，这种给药方案是计划生育可行的措施。但对患高血压、糖尿病、心脏病、肥胖症及其它血栓栓塞症倾向者最好改用其它避孕方法。

二、口服避孕药与致癌

妇女患乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌等可能与使用口服避孕药有关；但最近美国癌症研究所的研究结果表明，使用口服避孕药的妇女患卵巢癌和子宫内膜癌的可能性仅为非口服避孕药者的一半左右，此结果与以往报道相反，似乎口服避孕药并不增加妇女患乳腺癌等的危险。但使用口服避孕药长达10年或16年以上者，其患乳腺癌的危险性增加。此外，使用口服避孕药妇女中有9%有溢乳症，尤其是口服避孕药中的雌激素含量>50μg时更容易发生。有人认为，使用口服避孕药而有溢乳症者，应考虑其有催乳瘤或功能性高催乳素血症存在的可能性。因此对使用口服避孕药而出现高催乳素血症者应立即停用。

此外，澳大利亚多胎生育协会(Australian Multiple Birth Association)调查了2000例有关双胞胎的生物学资料，发现孕前用过口服避孕药者单卵双胎率明显增加，先天畸形率亦增高。他们建议，在大量前瞻性研究澄清这一问题之前，妇女想妊娠，至少应停用口服避孕药三个月以上再怀孕。

综上所述，口服避孕药与发生上述疾病有一定关系；但还应该考虑到其它诱因的影响。这些因素包括：

1、与吸烟者有关：采用口服避孕药的妇女每天吸烟25支以上，心肌梗塞的发病率可增加20~40倍。Petill等对16,759名妇女调查平均追踪6年半，发现若单纯口服避孕药对心肌梗塞发病率的影响不明显，但有吸烟者其发病率明显增高。Beck认为脑血管意外的发生与口服避孕药内雌激素含量无关，但与吸烟者肯定有关。

2、与服用时间的长短有关：Stone认为，正在服用口服避孕药者心肌梗塞的危险性为非口服避孕药者的3~4倍。应用不到5年者其心肌梗塞的危险性不增加，而年龄为40~49岁、其服药时间为5~9年者，其心肌梗塞的发病率增加1.6倍；若服药为10~10年以上其发病率增加至2.5倍。说明长时间应用口服避孕药的妇女其心肌梗塞的危险性增加。另有报道，使用口服避孕药5年以上者，大约有5%出现高血压。因而对长期应用者须严密观测。

3、与雌激素含量有关：1970年Inman提出口服避孕药引起心肌梗塞主要与其雌激素含量有关。Shapiro指出口服避孕药雌激素含量超过50μg者其心肌梗塞发病率明显增加。但也有人认为高血压与口服避孕药内雌激素含量无关，而与炔诺酮含量有关。

总之，尽管口服避孕药可出现一些不良反应，但与其他诱因也是紧密相关的。同时还应考虑口服避孕药的优点，例如口服类固醇类避孕药可减少子宫内膜剥脱时的出血。

此外，使用口服避孕药者可减少月经不调，还可防止盆腔炎症性疾病和异位妊娠，预防子宫内腺癌、卵巢癌、良性乳房疾患等。只要

在医生和药师的指导下，正确、合理地应用口服避孕药，不良反应是可大大减少的。

(参考文献15篇，略)

接受常用量氟哌啶醇、去甲丙咪嗪 及苄托品治疗患者的抗胆碱能性精神病

本文记述了一服用氟哌啶醇、去甲丙咪嗪、苄托品而加重精神症状的病人，其服用剂量低于能引起抗胆碱能精神病的剂量。

病例报告：一例52岁白人妇女，无精神病史，仅有一周抑郁症状，收进一家精神病院。该病人体质瘦弱（身高163cm，体重40kg）经体检无其它异常现象。此人性性格孤僻、敌对，曾有过听觉幻觉。住院头四天，给予单剂量氟哌啶醇治疗焦虑，和单剂量苄托品治疗紧张异常症状。第六天起服用去甲丙咪嗪。为治疗继续发生的焦虑和幻觉，在第7、9、11、12天给予氟哌啶醇。第12、13天给予苄托品治疗肌僵。第13天左右，病人产生了视觉、触觉幻觉、语言不连贯，心动过速、口干、瞳孔散大、手足肌颤。服毒扁豆碱减轻焦虑症状，中止氟哌啶醇及去甲丙咪嗪，然而发现两者血清浓度有所升高。第13、14天加大毒扁豆碱剂量，治疗焦虑、烦躁不安，尿潴留。第15天起病人趋于安静，反应正常，排泄无困难。以后病情继续改善，第35天停止治疗并出院。

讨论：该病人的临床表现，中毒性精神病症状比抑郁性精神病更明显。这种谵妄、触觉及视觉幻觉与抗胆碱能精神病是一致的。当停用去甲丙咪嗪、氟哌啶醇、苄托品时，与药物使用有关的精神病表现形式、药物血清浓度以及症状的改善都提出了与药物有关的问题。

抗胆碱能精神病是合并使用多种精神病

药物治疗的不良反应。具有抗胆碱能作用的药物能引起中枢和周围症状。氟哌啶醇和去甲丙咪嗪的抗胆碱能效应与其它抗精神病药物及三环抗抑郁药相比是低的，对于本例病人，抗胆碱能毒性是在使用苄托品后13天才表现出来的。

与许多曾报道使用超剂量药物引起抗胆碱能精神病的病例不同，本病人所采用的剂量在正常范围，然而氟哌啶醇及去甲丙咪嗪的血清浓度高于通常治疗精神病的浓度。该病人身体瘦小可能升高血清浓度，药物相互作用的可能性尚未包括进去。随着药物抗胆碱能效应的提高、年龄增大或器质性脑病的存在，多种药物合并使用，也会增加发生副作用的危险。对于本病例，认为中毒反应是特异性的。

已经证明毒扁豆碱能反转抗胆碱能精神病的症状。它的半衰期很短，而三环类抗抑郁药则很长。因此反转三环类抗抑郁药的作用需反复给予毒扁豆碱。

结论：中毒性精神病是使用大量精神病药物引起的特异反应，对任何剂量、任何人都可能发生。抗抑郁药和抗精神病药物合并使用能引起两种药物血清浓度的提高。

[AJHP 《美国医院药学杂志》，40
(5) : 893~896, 1983 (英文)]

费逸明译 陈刚校