

倍美安 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/313/2021\\_2022\\_\\_E5\\_80\\_8D\\_E7\\_BE\\_8E\\_E5\\_AE\\_89\\_c22\\_313658.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/313/2021_2022__E5_80_8D_E7_BE_8E_E5_AE_89_c22_313658.htm) 药品名称倍美安 英文名称Premelle 类别雌激素及其类似合成药物制剂每片片剂含：结合雌激素，conjugated estrogens 0.625 mg, 醋酸甲羟孕酮 medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg分子式成分本药中的结合雌激素是雌素酮酯、马烯雌酮和17a-二氢马烯雌酮的硫酸酯并可溶于水的钠盐，与之共存的还有少量的17a-雌二醇、马萘雌酮、17a-二氢马萘雌酮、17b-二氢马烯雌酮、17b-马萘雌酮、17b-雌二醇和delta-8, 9-二氢雌酮。醋酸甲羟孕酮为黄体酮的衍生物。该药为一种白至类白色、无气味的结晶状粉末，在空气中稳定，在200-210 °C间溶化。该药片易溶于氯仿，溶于丙酮和二氧化杂环己烷，略溶于酒精和甲醇，微溶于醚以及不溶于水。醋酸甲羟孕酮的化学名称为孕-4-烯-3, 20-二酮，17-乙酰氧基-6-甲基-(6a)。供口服用的每一浅桃色片，含0.625 mg结合雌激素，2.5 mg醋酸甲羟孕酮和下列非活性成份：磷酸钙、硫酸钙、棕榈蜡、纤维素、一油酸甘油、乳糖、硬脂酸镁、甲基纤维素、药用油、聚乙二醇、蔗糖、吡咯烷酮、二氧化钛、红色氧化铁。药理毒理雌激素对女性生殖系统以及第二性征的发育和维持是至关重要的。通过直接作用，雌激素促进子宫、输卵管和阴道的生长和发育。雌激素同其它激素一起，诸如脑垂体激素以及黄体酮，通过促进乳腺管的生长、基质的发育，以及脂肪的积聚促使女性乳房增大。雌激素与其它激素，尤其是黄体酮，在月经排卵周期和妊娠过程中的关系是错综复杂的，并影响脑垂体促性腺激素的释放。雌激素还作用于骨骼的形成，维护女性泌尿生殖

系组织结构的健康状态和弹性，改变长骨骨骺端的状态，从而有助于青春期的突发性发育并影响其终结，以及乳头和外生殖器的色素沉着。已报道，应用雌激素疗法可增加子宫内膜增生的危险性，后者有可能是子宫内膜腺癌的前期病变。临床研究结果表明，在用雌激素时加用孕激素进行替代疗法时，每个月经周期加用孕激素10日以上，对于子宫无器质性疾病的妇女来说，将减少子宫内膜增生的发生气率以及随之而发生的腺癌的危险。结果显示，使用雌激素时加用孕激素进行替代疗法不会削弱雌激素现有适应症的有效作用。由大量临床实验提供的资料表明，将参考剂量的醋酸甲羟孕酮授予接受结合雌激素0.625 mg的妇女服用可减少增生性病变的发生气会，因而减少发展为腺癌的危险性。这便是临床的合理用药。在心血管疾病低发、白色人种占97%的人群中进行的一项临床试验结果显示，本药在增加高密度脂蛋白-胆固醇和高密度脂蛋白2-胆固醇的亚片断方面明显小于单独使用结合雌激素，但在减低低密度脂蛋白-胆固醇方面与单独使用结合雌激素相同。经过一年治疗后，总胆固醇浓度明显低于基线浓度。应用结合雌激素的药理作用类似于内源性雌激素。在靶组织（女性生殖器、乳房、丘脑下部、脑垂体），雌激素进入细胞然后被输送进细胞核。作为雌激素的作用结果，产生了非凡的RNA和蛋白质的合成。已注重到醋酸甲羟孕酮的雄激素样作用和同化作用，但该药明显缺乏雌激素的活性。经肠道外途径应用醋酸甲羟孕酮可抑制促性腺激素的产生，随后阻止卵泡的成熟和排卵。尽管如此，现存资料表明，当每日一次以常用推荐口服剂量给予时，上述情况并不会发生。醋酸甲羟孕酮是部分通过减少子宫内膜细胞核雌激素受体

和抑制子宫内膜组织上皮DNA合成而起作用的。适应症减轻绝经期症状；预防骨质疏松；因手术摘除卵巢或其他原因而较早绝经的妇女发生的骨质疏松；治疗萎缩性阴道炎。不良反应生殖泌尿系统：阴道出血的形式改变和异常停药性出血、突发性大量出血、少量阴道出血、子宫颈分泌物量的改变、经前紧张综合征样症状、膀胱炎样症侯群、子宫平滑肌瘤增大、阴道念球菌病、闭经、子宫颈糜烂变化。乳房：压痛、增大、溢乳。胃肠道：恶心、胆汁郁积型黄疸、食欲改变、呕吐、下腹部痉挛、饱胀、胆囊疾病的发病率上升、胰腺炎。皮肤：当药物停用，褐黄斑或黑斑病可持续存在，多形性红斑、结节性红斑、出血性皮炎、头发脱落、多毛症、瘙痒、荨麻疹、全身性皮炎、痒或不痒的皮疹（过敏性）、痤疮。心血管系统：易感个体可出现血压改变、血栓性静脉炎、肺栓塞、脑血栓形成和栓塞。中枢神经系统：头痛、眩晕、精神压抑、神经紧张、偏头痛、舞蹈病、失眠、嗜睡。眼：视网膜血栓形成和视神经炎，角膜曲率变陡、难以放置角膜接触镜（隐形眼镜）。其它：体重增加或减轻、水肿、性欲改变、疲乏、背部疼痛、碳水化合物耐量减低、卟啉病加重、发热、过敏样反应、过敏反应。说明致癌作用、致突变作用和对生殖力的损伤 长期连续地将天然的或合成的雌激素给一些动物服用，会增加乳房、子宫、子宫颈、阴道、睾丸和肝脏癌变频率。在为期两年的研究中，给雌性大鼠天天按高达5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量喂食醋酸甲羟孕酮（根据曲线下面积值，该剂量50倍于服用10 mg醋酸甲羟孕酮的妇女中实验观察到的水平），已发生胰岛细胞肿瘤（腺瘤和癌肿）且发生率呈剂量相关性升高。在天天按1000-5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 给药时，胰腺

肿瘤发病率增加，而在天天200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量水平发病率不增加。在为期两年用大鼠做的研究中，与对照组相比较，在三个应用醋酸甲羟孕酮治疗组全部观察到自发性乳腺肿瘤发病率的减少。在醋酸甲羟孕酮治疗大鼠时观察到的乳腺肿瘤发病率下降的机理与这些大鼠中观察到的其血清催乳激素浓度显著减少有关系。用醋酸甲羟孕酮治疗的比哥猎狗出现乳房结节性病变，其中部分为恶性的。虽然对照组动物偶然也出现结节性病变，但其本质上是间歇，而用药动物出现的结节病变较大，数量较多，持续存在的、部分为有转移灶的乳腺恶性肿瘤。已知孕激素刺激猎狗体内合成与释放生长激素。生长激素与孕激素一起刺激乳房生长并发生肿瘤。相反，人类生长激素没有增加，该激素对乳房也没有任何作用。因此，由醋酸甲羟孕酮诱导使猎狗增加发生的乳房肿瘤也许对人类没有什么意义。猎狗没有发生胰腺肿瘤。本药在以下情况会一定程度上增加乳腺癌发生的危险性（相对危险指数1.3至2.0）：摄入较大剂量雌激素作替代疗法，或低剂量而长时间用药者，尤其是使用超过10年的妇女。然而，绝大多数研究并未显示，曾用雌激素作用替代疗法的妇女与乳腺癌的相关性。但尽管有报道显示在接受雌孕激素联合疗法的妇女中危险性有一定程度增加，加用孕激素诱发乳腺癌的危险作用尚属未知。其它研究并没有确定雌孕激素与乳腺癌的关系。在此临床试验中，乳腺癌总的发病率没有超过普通人群预期的发病率。对于使用激素替代疗法的妇女应定期进行乳房检查，并指导这些妇女进行自我乳房检查，对于年龄在50岁以上的女性应定期进行乳房X线照相术。已报导单独用雌激素者其子宫内膜癌的危险性是不用药者的2-12倍，甚至更大，并与治

疗的持续时间以及雌激素的剂量有关。在使用雌激素短于一年时，危险性并未明显增加。最大的危险性似乎与长期应用相关，应用五年或五年以上，危险性增加15-24倍。有三项研究表明在雌激素治疗停止8-15年以上，危险性依然存在。在一项研究中，报道子宫内膜癌的发生率在停止雌激素应用后六个月明显减少。一项大规模的临床实验表明，当结合雌激素并加用醋酸甲羟孕酮时，作为子宫内膜癌的先兆性病变的子宫内膜增生症的发生率显著下降。据这项大规模临床实验报道，子宫内膜增生症的发生率在用本药时约为1%或小于1%。研究还表明当雌激素替代疗法中加用孕激素时，子宫内膜癌的危险性下降。在上述规模的临床实验中，接受结合雌激素/醋酸甲羟孕酮联合治疗的妇女中，仅报道了一例子宫内膜癌。对于所有接受雌孕激素联合疗法的妇女进行临床监察是十分重要的。在所有诊断未明的持续或复发性异常阴道出血的病例中，应充分运用诊断手段，包括在有适应症时行子宫内膜的活组织检查。患乳腺癌和骨癌的病人服用雌激素会导致严重的高血钙症。如发现这种情况，应停药并采取相应措施来降低血钙水平。两项研究报道，绝经后妇女接受雌激素，经外科手术证实的胆囊疾病的危险性增加了2-4倍。在用雌激素替代疗法期间，偶然发现血压升高，该现象可归因于个体对雌激素的特异性反应。通常，血压维持原状或下降。一项研究表明，绝经后使用雌激素者较不用药者的血压为高。在一项大规模的临床试验中发现，短暂的收缩压从基线上升40 mmHg或以上和舒张压从基线上升20 mmHg或以上，分别占绝经后实验对象的2%和4%以下。另外的两项研究表明，雌激素用药者比起非用药者血压略低。绝经后使用雌激素并

不会增加中风的危险性。但是，使用雌激素时还是定期测定血压为好。在一些研究中已有报道，行雌激素替代疗法的妇女，无论是单独服用雌激素，或者是同时服用雌孕激素，血栓性静脉炎和/或血栓栓塞性疾病发病率有上升的危险。应了解血栓疾患（包括血栓性静脉炎、视网膜血栓症、脑血栓和肺血栓）在雌激素替代疗法期间出现的可能性，并且警惕它们最早出现的征兆。一旦这些征兆发生或怀疑存在，应立即停止雌激素替代疗法。对有血栓疾患危险因素的病人应当予以严密观察。如忽然出现部分或全部视觉丧失，或出现突发性眼球突出、复视、或偏头痛，应中断用药并进行有关的检查。假如检查发现视神经乳头水肿或视网膜血管病变，应停止使用雌激素。用法用量口服，每日倍美安（0.625 mg/2.5 mg）一片。用药过量儿童摄入大剂量含雌/孕激素的口服避孕药后并未发生严重中毒作用。过量服用可引起恶心和呕吐，在女性可发生停药性出血。注重事项已知或怀疑妊娠，包括用于过期流产或作为妊娠诊断性试验者禁用。雌激素或孕激素用于孕妇可对胎儿造成危害者禁用。已知或怀疑患乳腺癌的妇女者禁用。已知或怀疑患雌激素依赖性新生物者禁用。诊断未明的异常阴道出血者禁用。现有或过去曾患血栓性静脉炎、血栓栓塞疾患或有中风病史者禁用。肝功能不全或肝脏疾病者禁用。本药不得用于对其所含的成份过敏的病人者禁用。绝经后妇女进行雌激素替代疗法与减少心血管疾病的因果关系尚未被证实。此外，加用孕激素是否具有这种推测的益处尚未明了。近年来，很多发表的研究显示绝经期后雌激素替代疗法与妇女心血管疾病率下降存在着因果关系。尽管大部分观察性和用统计学手段评估的研究报道：服用雌

激素者其冠心病及其相关的死亡率下降了20%至50%，但解释这些报道时，应考虑下述内容。这些研究中仅有一项研究是随机的，其样本可能太小以致于不足以得出有统计学意义的结果。所以，所有相应的研究均倾向于选择偏差为条件的。这样，冠状动脉缺血性心脏病危险性明显减小并不能肯定地归因于雌激素替代疗法，而应归因于选择了健康女性使用雌激素疗法和被研究的妇女的生活方式以及对药物的特异性。一般而言，接受雌激素治疗的妇女较之不用药的妇女，其社会经济地位较高，受教育的层次较高，身材较苗条，较具活力，更有可能已接受手术治疗而绝经，且较少可能患糖尿病。尽管部分研究试图控制这些由选择病例带来的因素，而结果是严格设计的随机试验通常难以证实由那些设计不严格的研究所支持的雌激素的有益作用。因此，目前正在进行的以及以后进行的大规模随机试验将难以证实这一似乎显著的有益作用。在现行的医疗实践中通常还包含了同时应用孕激素治疗，将此用于子宫（完好无损）无器质性疾病的妇女。尽管加用孕激素可能会导致缺血性心脏病的危害作用尚属未知，本药中所含剂量的醋酸甲羟孕酮可削弱结合雌激素对高密度脂蛋白水平以及高密度脂蛋白/总胆固醇比率的大部分有利作用，而保留了结合雌激素降低低密度脂蛋白的水平有利作用。尽管加用孕激素是否会导致乳腺癌的危害作用尚属未知，但现有的流行病学证据显示孕激素不会降低乳腺癌的发病率，却可能增加发生乳腺癌的危险性。尽管危险性的增加是有限的，但这种情况在长时期行雌激素替代疗法时已见报道。有关本药的安全性资料主要来源于对绝经后期白种妇女的临床试验和流行病学研究，一般而言这些妇女发生心血管

疾病危险性较小，而骨质疏松症的易发性却高于一般人群。因此，来源于这些研究群体的有关本药的安全性资料未必适用于其他种族和/或人口统计学各组成的群体。当考虑使用本药时，建议医生权衡本疗法潜在的利弊以适合每位病人的个体差异。现存资料不支持将雌孕激素联合疗法用于已行子宫切除术的绝经期的妇女。潜在雌孕激素联合疗法可能出现的危险性包括葡萄糖耐量的部分减退，这在对本药的大规模临床试验中已见报道；还有对脂肪代谢的不良作用，这已与单独使用本药对脂肪代谢的作用作了比较。在开始任何雌/孕激素治疗前应完整地采集病人的医疗史和家庭史。治疗前和定期体格检查应包括血压、乳房、腹部以及盆腔器官。还应包括有参考价值的巴氏涂片（表皮脱落细胞染色法）。作为一般常规，如不作再一次体检，开具雌激素处方不能超过一年。由于雌/孕激素可导致某种程度的体液潴留，如有以下情况如支气管哮喘、癫痫、偏头痛以及心、肾功能不全时，需细致观察。某些病人可发生异常的子宫出血。一旦出现诊断不明的异常子宫出血，需要进行充分的诊断学检查。当将有关病理标本递交给病理医生时，应告知该标本取自使用雌孕激素疗法者。在脂蛋白代谢有家族性缺陷的病人中，雌激素治疗可能会大量增加血浆甘油三酯而导致胰腺炎以及其它并发症。一些研究显示接受雌激素替代疗法的妇女存在高凝状态，这主要与抗纤维蛋白酶活性的降低有关。这种作用看来是具有对剂量和用药时间依靠性的，并且不如口服避孕药的作用明显。此外，与绝经期前妇女比较，绝经期后妇女凝血参数的基线水平发生变化。一些报道提出小剂量的炔雌甲醚可能增加绝经后妇女血栓栓塞的危险性，但是绝大部分研究（

主要是结合雌激素的用药者) 报告并未见增加。有关先前已患血栓栓塞性疾病的妇女的高凝状态还没有充分的资料。在本药大规模的临床使用中, VII和X因子浓度以及纤维蛋白溶酶原高于基线, 分别增加了20%、13%和14%, 此外, 抗纤维蛋白酶III活性由基线下降了大约1%。如若抑郁症复发至严重程度应停止用药。某些病人可发生雌激素刺激而引起的不适表现, 如乳房痛。在本药的大规模临床试验中, 约1/3的用药者诉说在用药期间乳房疼痛。应对有抑郁症病史的病人进行观察。本药可使凝血酶原时间, 部分促凝血酶原激酶时间以及血小板聚集时间加快; 血小板计数增加; II, VII因子抗原增加, VIII凝血因子活性, IX, X, XII, VII-X复合物, II-VII-X复合物, 以及b凝血球蛋白增加; 抗Xa因子水平和抗纤维蛋白酶III水平下降; 抗纤维蛋白酶III活性下降, 纤维蛋白原水平和活性增加, 纤维蛋白溶酶原抗原和活性增加。甲状腺结合球蛋白增加而导致循环中总甲状腺激素增加, 可测定蛋白结合碘、T<sub>4</sub> (用柱状法或用放射免疫分析法) 或T<sub>3</sub>水平 (放射免疫分析法) 以反映总甲状腺激素水平的改变。T<sub>3</sub>树脂摄取减少, 这反映了甲状腺结合球蛋白的升高。游离T<sub>3</sub>以及游离T<sub>4</sub>浓度没有变化。在血清中的其它结合蛋白即皮质类固醇结合球蛋白、性激素结合球蛋白可增加, 它们分别导致循环血液中皮质类固醇以及类固醇性激素增加。游离或生物学活性的激素浓度水平不变。其它血浆蛋白可能增加 (酶解的血管紧张肽原/肾素、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶, 血浆铜蓝蛋白)。血浆高密度脂蛋白和血浆高密度脂蛋白-2亚片段浓度增加、低密度脂蛋白-胆固醇浓度降低, 甘油三酯水平增高。葡萄糖耐量减弱, 因此, 糖尿病病人用雌/孕激素治疗时应细

致观察。对于甲吡丙酮试验（用于测垂体功能）的反应性下降。血清叶酸盐浓度降低。服用醋酸甲羟孕酮同时服用氨基苯乙哌啶酮可明显抑制醋酸甲羟孕酮的生物利用度。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)