



Marvelon[®] 妈富隆[®]

30 μ g 炔雌醇/150 μ g 去氧孕烯

科学资料

妈富隆® Marvelon®

30 μ g 炔雌醇 / 150 μ g 去氧孕烯 (地索高诺酮)

科学资料

江苏工业学院图书馆
藏书章

目 录

1. 序言	1
1.1 口服避孕药 40 年研究	1
雌激素剂量减少	1
孕激素剂量减少	2
选择性更高的孕激素	2
结论	3
2. 药代动力学	4
2.1 去氧孕烯	4
吸收	4
代谢	4
分布	5
清除	5
结论	5
2.2 炔雌醇	6
3. 药效学	7
3.1 受体亲和力	7
结论	8
3.2 选择性指数	8
3.3 垂体-卵巢轴效应	8
结论	9
4. 避孕效果	10
4.1 作用机理	10
排卵抑制	10
宫颈粘液效应	11
结论	11
4.2 临床可靠性	11
结论	12
5. 接受性	13
5.1 周期调控	13
撤退性出血	13
不规则出血	13
撤退性出血延迟	15
结论	16
5.2 对体重的影响	16

结论	17
5.3 主观副反应	17
结论	18
6. 雄激素样副反应	19
6.1 妈富隆对 SHBG 和游离睾酮的作用	19
结论	20
6.2 妈富隆对痤疮和多毛症的作用	20
痤疮	20
多毛症	21
结论	22
7. 安全性方面	23
7.1 口服避孕药和静脉血栓	23
止血参数	23
流行病学数据	24
结论	27
7.2 口服避孕药和动脉疾病	27
脂代谢	28
糖代谢	29
血压	30
流行病学数据	30
结论	32
7.3 妇科肿瘤	32
乳房癌	33
宫颈癌, 卵巢癌和子宫内膜癌	34
结论	34
8. 小结	35
9. 参考文献	36
10. 产品特性小结	43

1. 序言

- 去氧孕烯（地索高诺酮）- 第一个高选择性的孕激素。
- Etonogestrel（依托孕烯）- 去氧孕烯的活性代谢物，具有极高的孕激素活性而几乎没有雄激素活性。
- 现在有关于妈富隆大量的临床研究数据。

自从二十世纪 60 年代第一个复合口服避孕药（COC）问世以来，妇女们得以能够控制自己的生育。在经历了最初的犹豫后，口服避孕药的使用迅速增长，截止到 2000 年，全球约有 9 千万妇女在服用口服避孕药，而且这一数目还在逐年增长。

口服避孕药优异的可靠性和接受性使得它在计划生育中继续扮演着重要的角色，越来越多的妇女正在成为长期的使用者。

在过去的 30 年中，口服避孕药的配方缓慢但却显著地发生着改变，因为研究一直在努力寻求最佳的口服避孕药，即向更多的妇女提供口服避孕药的益处，而将其副作用降低到最低。口服避孕药的发展方向集中在降低雌激素和孕激素的含量及开发具有更高选择性的孕激素上。

这本科学资料将讨论妈富隆的临床特性。妈富隆是含有高选择性的孕激素去氧孕烯（也称：地索高诺酮）的第一个现代口服避孕药。

1.1 口服避孕药 40 年研究

多年以来，口服避孕药的成分不断地发生着变化，其目的就是发展最佳口服避孕药，即向使用者提供所有益处，同时使副作用降到最低。

这种发展以量变和质变为特征：

1. 雌激素剂量的减少；
2. 孕激素剂量的减少；
3. 发展具有选择性的孕激素。

雌激素剂量减少

口服避孕药的第一个改进之一是雌激素剂量的减少。这是为了回应一些揭示雌激素剂量与静脉栓塞关联的研究而做出的（Inman et al 1970; RCGP 1974; Stolley et al 1975; Vessey et al 1977; Böttiger et al 1980）改进。此外，口服避孕药中的雌激素还会引起一些虽不严重但让人讨厌的副作用，如恶心、呕吐和乳房胀痛（Guillebaud 1985）。

为了将口服避孕药的对心血管的危险性降至最低, 增加其耐受性, 其中的雌激素成分从最早的每片 $150\mu\text{g}$ 逐渐降至低于 $50\mu\text{g}$ 或更低剂量。与含更高雌激素剂量的口服避孕药相比, 只含有 $30\mu\text{g}$ 炔雌醇 (EE) 所引起的循环系统副作用要减少很多 (Böttiger et al 1980; Vessey et al 1984, 1986, 1988; Gerstmann et al 1991; Lidegaard 1996)。

尽管雌激素的减少明显降低了循环副作用, 但同时也带来了显著的脂代谢问题。早期口服避孕药中的孕激素具有相对较高的雄激素活性, 对脂代谢有一些潜在的不利影响, 如降低 HDL- 胆固醇, 增加 LDL- 胆固醇水平。不过由于这时期的口服避孕药中雌激素的含量较高, 能增加 HDL- 胆固醇, 降低 LDL- 胆固醇水平, 而这些效应足以抵消甚至逆转孕激素的副作用。但是当雌激素的剂量降低到 $30\mu\text{g}$ 时, 它对血脂的有益作用就不足以抵消孕激素的副作用了。所以, 早期的低剂量口服避孕药会伴有脂代谢的副作用。

孕激素剂量减少

在口服避孕药中雌激素剂量减少的同时, 具有更高选择性的孕激素也开发出来, 这使得孕激素剂量减少成为可能。这一点尤其重要, 因为一些发现显示了孕激素的剂量与动脉疾病的发生频率之间有一定的联系 (Meade et al 1980; Kay 1982)。

但是, 即使剂量降低, 早期的孕激素如左旋 18 甲基 - 炔诺酮和炔诺酮仍然具有相当高的雄激素活性, 会引起诸如痤疮这样的副反应。而且, 和 $30\mu\text{g}$ 的炔雌醇 (EE) 组成复合片剂时, 它们仍对脂代谢有负面影响。三相口服避孕药的出现使每一个周期中所含孕激素的量更低, 代表了另一种减少孕激素含量的方法 (Pasquale 1984), 它减少了孕激素对脂代谢的不利影响。

更高选择性的孕激素

上面这些问题使得研究者们将目标集中在发展新的、具有选择性的化合物的方向上。

欧加农公司发展的去氧孕烯 (DSG), 是用于口服避孕药的第一个具有高选择性的孕激素。

去氧孕烯的活性代谢物 etonogestrel (依托孕烯); 即 3 - 酮 - 地索高诺酮孕激素受体有很强的亲和力而几乎没有雄激素活性。它是一个强效排卵抑制剂 (Skouby 1976; Cullberg et al 1982a), 并且和所有的孕激素一样, 阻止精子穿越宫颈粘液。

1981 年, 含有高选择性孕激素的妈富隆的上市树立了激素避孕的里程碑, 妈富隆含有 $150\mu\text{g}$ 的去氧孕烯和 $30\mu\text{g}$ 的炔雌醇,

它受到了妇女们的极大欢迎，迄今已成为了世界范围内用量最大的口服避孕药品牌之一。

现在，全球有超过 4 百万的妇女在使用妈富隆，有 500 多个对它的临床研究，以及由此得到的包含 130 万个周期和超过 7 千万妇女年的临床数据。

结论

妈富隆含有高选择性的孕激素去氧孕烯。去氧孕烯（DSG）的活性代谢产物依托孕烯是一个强效排卵抑制剂，150 μg 的去氧孕烯与 30 μg 的炔雌醇复合，成为百万妇女值得信赖的口服避孕药。

2. 药代动力学

- 去氧孕烯口服后迅速被吸收并转化成它的活性代谢物依托孕烯 (etonogestrel)。
- 依托孕烯的血清水平显著低于相似剂量的孕二烯酮 (gestodene)。

2.1 去氧孕烯

吸收

去氧孕烯 (DSG) 本身活性很低, 它的大部分药理学活性是由其活性代谢物依托孕烯来发挥的。在体内, 口服剂量的 DSG 迅速而且几乎完全地被吸收, 主要在十二指肠处被吸收。

口服以后, DSG 快速而且几乎完全地转化为活性孕激素依托孕烯 (Hasenack et al 1986)。体外研究显示这一生物转化发生在肝脏和肠粘膜两个部位 (Madden et al 1989; 1990), 经过多次给药后, 其生物利用度可达 62-81% (Timmer et al 1990)。

代谢

服药 30 分钟后, DSG 在胃肠道和肝脏被生物转化成依托孕烯。这时依托孕烯的浓度与服下 150 μg 依托孕烯/30 μgEE 后的血清浓度几乎完全一至 (Hasenack et al 1986; Kuhl et al 1995)。

可能的药物相互作用

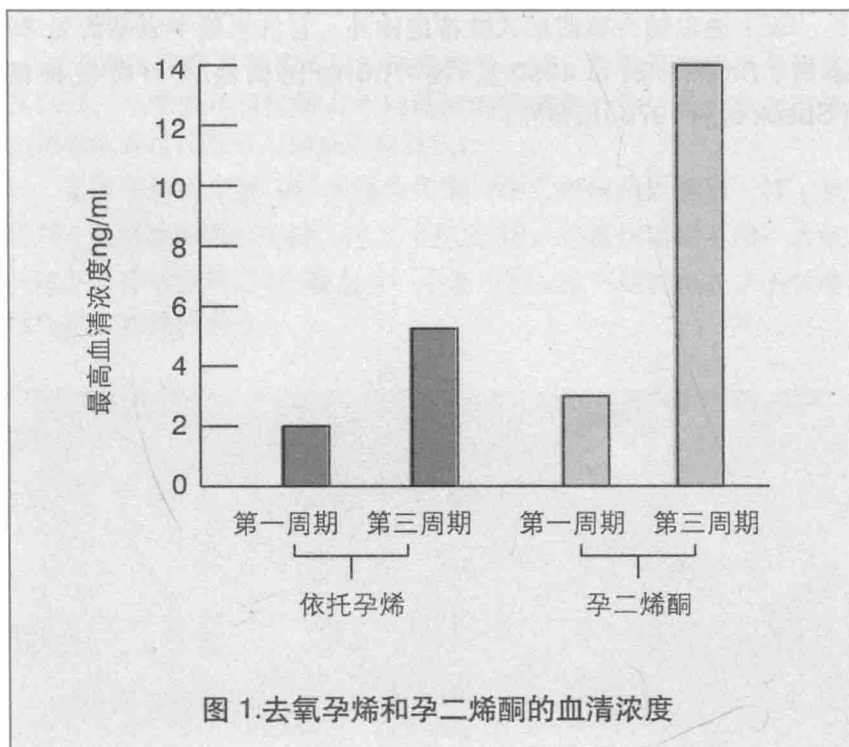
DSG 的主要代谢途径为先被细胞色素 P450 催化羟基化, 然后再脱氢。参与甾体避孕药代谢的肝脏细胞色素 P450 酶系统可能会受利福平, 灰黄霉素和一些抗惊厥药 (乙内酰脲, 巴比妥类, 去氧苯比妥, 酰胺咪唑) (Geurts et al 1993) 的诱导。也有怀疑它会受奥卡西平、利福布丁、曲格列酮和非氨脂的诱导。对苯巴比妥的动物研究显示它会诱导 DSG 和依托孕烯的代谢。因此, 理论上正在服用某种酶诱导药物的妇女如果同时服用妈富隆, 妈富隆的药效可能会被降低。

分布

在吸收和生物转化之后, 依托孕烯分布到全身。研究显示 96 - 98% 的依托孕烯同蛋白质结合, 主要是白蛋白和性激素结合球蛋白 (SHBG) 多次给药后, EE 诱导的血浆 SHBG 增加使其结合的依托孕烯相应增加, 而与白蛋白结合的相对减少 (Hammond et al

1984)。

不同孕激素之间的比较显示，在孕激素的口服剂量和血清水平之间存在有差异。按正常剂量服用后，去氧孕烯的血清水平要显著低于服用孕二烯酮后的血清水平，如图 1（Hammond et al 1994; Kuhn et al 1992; Dibbelt et al 1992）。实际上，尽管孕二烯酮单相片中孕激素的含量只有妈富隆中孕激素剂量的一半（75 μg 每片比上 150 μg 每片），血清中孕二烯酮的浓度却是依托孕烯 3 倍。



(Kuhn et al 1992; Dibbelt et al 1992)

清除

依托孕烯主要以结合和多羟基化的代谢产物从体内清除 (Viinikka et al 1980)。它的清除半衰期约为 30 小时 (Archer et al 1994)。去氧孕烯和其代谢产物按 1.5:1 的比例经尿和粪便排出体外 (Viinikka et al 1980)。

结论

口服后，去氧孕烯迅速而几乎完全地被吸收，然后经生物转化为活性代谢产物依托孕烯。约有 96-98% 的依托孕烯与蛋白质结合，经尿和粪便排出体外。

2.2 炔雌醇(EE)

口服下妈富隆以后, EE 在 1.5 小时内被吸收 (Jung-Hoffman et al 1992) 并分布到全身。多次服下 DSG/EE 后, EE 的绝对生物利用度为 59% (Back et al 1987)。血浆中的 98.5% 的 EE 与蛋白质结合, 而且几乎全为白蛋白 (Kuhl 1990)。

EE 的代谢包括细胞色素 P450 催化的羟化作用, 以 2-羟基-EE 和 2-甲氧基-EE 为主要代谢物 (Purba et al 1987)。

EE 主要以结合物的形式被排出体外, 它的消除半衰期约为 29 小时 (Bergink et al 1990), 按 1:1.6 的比例经尿和粪便排泄 (Speck et al 1976) 出体外。

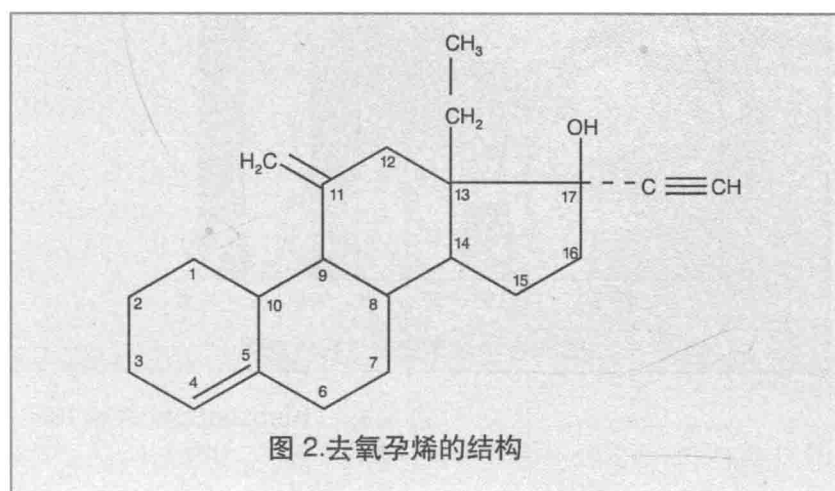
3. 药效学

- 依托孕烯具有很高的选择性指数。
- 妈富隆有效地抑制促性腺激素和卵巢激素。
- 妈富隆抑制卵泡生长和排卵。

3.1 受体亲和力

不同的孕激素有着不同的激素特性：除了抑制排卵的孕激素活性以外，孕激素还可能带有不同程度的雄激素活性，后者常会带来一些雄激素过度效应，如皮肤副反应。

去氧孕烯同左旋 18-甲基炔诺酮，孕二烯酮和诺孕酯一样，也是 19-去甲睾酮的衍生物，但是与左旋 18-甲基炔诺酮不同，去氧孕烯在其化学结构的 11 位上有一个亚甲基，这一结构阻止了去氧孕烯与雄激素受体结合。



体外受体 - 结合研究在预测孕激素的激素特性方面极为有用。此类研究显示去氧孕烯对孕激素、雌激素和雄激素受体几乎没有亲和力 (Bergink et al 1981; Breiner et al 1986; Juchem and Pollow 1990)。但是它的活性代谢产物 - 依托孕烯却不同，它显示出：

- 比左旋 18-甲基炔诺酮和炔诺酮更强的孕激素受体亲和力；
- 对雄激素受体几乎没有亲和力（比左旋 18-甲基炔诺酮和孕二烯酮要低很多）；
- 与雌激素受体几乎无亲和力 (Bergink et al 1981, 1983; Hoppen and Hamman 1987; Juchem and Pollow 1990; Kloosterboer et al 1988)。

结论

去氧孕烯高选择性地与孕激素受体结合，与雄激素受体只有极低的亲和力而与雌激素受体几乎无亲和力。

3.2 选择性指数

选择性指数（即：与孕激素和雄激素受体亲和力之比值）是孕激素和雄激素作用相比的一个指数（Stone 1995）。见图 3，依托孕烯的选择指数更高于炔诺酮，左旋 18- 甲基炔诺酮和孕二烯酮（Kloosterboer et al 1988），因此服用抑制排卵所需的剂量时，依托孕烯所产生的雄激素样副作用要少得多。

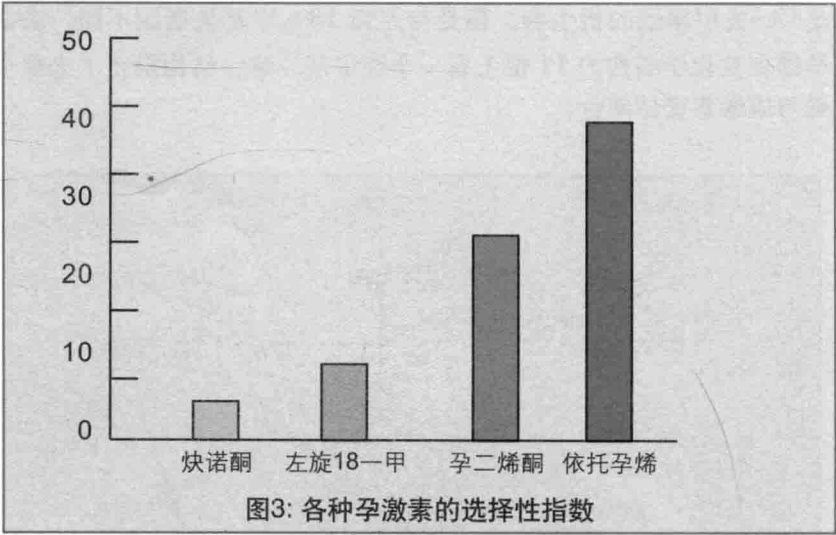


图3: 各种孕激素的选择性指数

(Kloosterboer et al 1988)

3.3 垂体 - 卵巢轴效应

复合口服避孕药的作用机理主要为抑制垂体腺 FSH 和 LH 的分泌，进而抑制卵泡的生长和排卵。

妈富隆的避孕效果可以从服用后 FSH，LH，雌二醇和孕酮血清浓度的改变看出来。图 4 显示了在服用妈富隆前，服用期间和停药后血清中FSH、LH，雌二醇和孕酮的水平（Cullberg et al 1982b）。

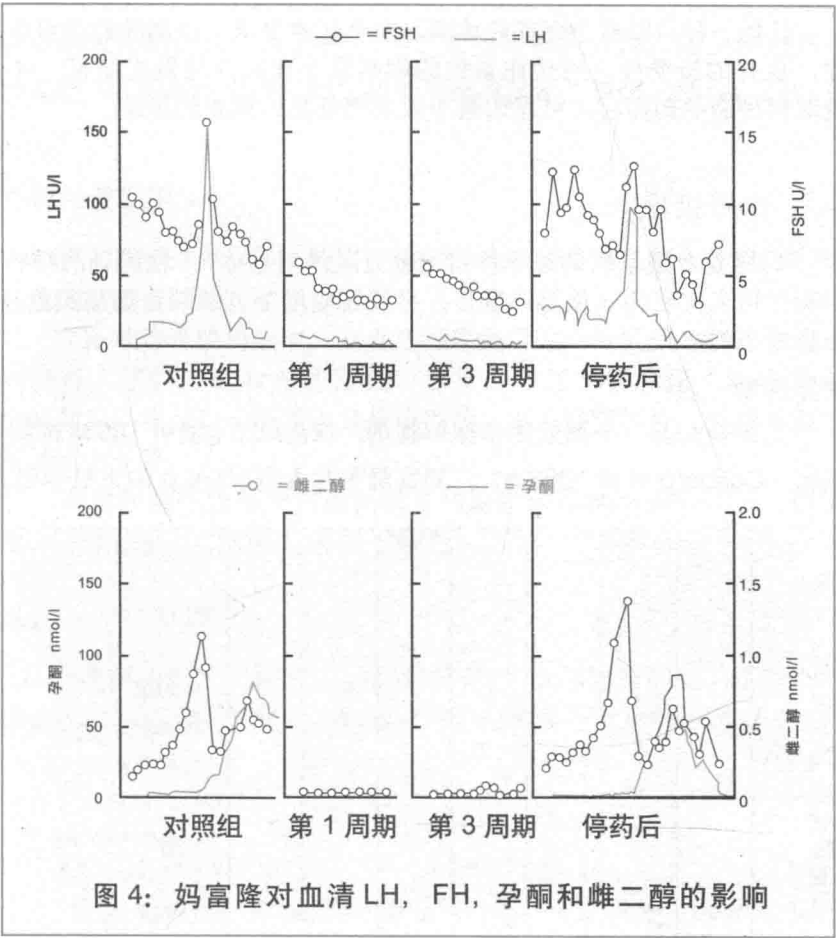
研究显示，所有妇女在服用妈富隆以前可以观察到血清雌二醇的升高，中期的 LH 峰和随后孕酮的升高。在服用妈富隆的第一个周期，FSH 水平和中期 LH 的峰就已受到了抑制，而内源性的雌激素保持在卵泡早期的状态—表明卵泡发育受到抑制—孕激素的水平仍然很

低，这些发现都充分证明妈富隆抑制卵泡发育和排卵的作用。

而在停药后的第一个周期内，妇女体内的激素即可恢复到正常的生理水平。这证明只要停服妈富隆，卵泡的生长和排卵就会恢复正常。

结论

妈富隆抑制 LH 和 FSH 的水平 and 内源性雌激素的产生，表明卵泡生长和排卵受到了抑制。



(Cullgerg et al 1982b)

4. 避孕效果

- 妈富隆的主要作用机理为排卵抑制。
- 另一个作用机理为增加宫颈粘液的粘稠度，防止精子的穿透。
- 妈富隆可靠性极高，其珍珠指数（Pearl index）只有0.05。

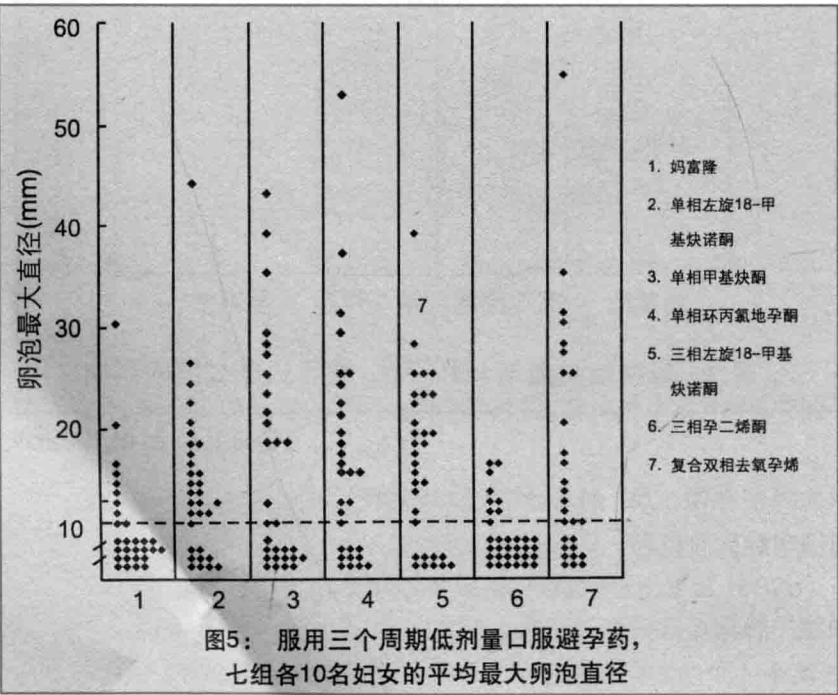
任何一种口服避孕药都应该满足四个基本要求：极高的避孕可靠性，良好的接受性，对代谢参数的影响最小和副反应发生率低。不论对何种避孕药而言，可靠的避孕效果都是其最重要的品质。

4.1 作用机理

口服复合避孕药的避孕作用主要是通过对垂体—性腺轴的排卵抑制作用来实现的（见第三章），另外还能增加宫颈粘液的粘稠度，阻止精子的穿入。

排卵抑制

去氧孕烯是一个强效的排卵抑制剂，仅用60 μg 就可 100% 抑制排卵（Cullberg et al 1982 a）。妈富隆每片含有150 μg 的去氧孕烯，



(Kloosterboer et al 1986)

2.5倍于完全抑制排卵的剂量，这使得妈富隆具有极高的可靠性。

Van der Vange 等（1986）用超声检查及 17β 雌二醇和孕酮测定等方法研究了七种低剂量的口服避孕药，也证明了妈富隆对排卵的强效抑制作用。图 5 显示了这一研究的结果，即服用口服避孕药三个周期中最大的卵泡直径情况。可以发现除了孕二烯酮三相复合片剂外，服用妈富隆期间，其卵泡发育程度显著低于其他口服避孕药。

妈富隆的强抑制排卵作用在最近的一个研究中也得到了证实（Rabe 1997）。在这项对 7 种不同的口服避孕药使用者的研究中，以卵泡大小来比较，妈富隆显示了最低的卵巢活性，而另两种避孕药左旋 18-甲基炔诺酮三相片和诺孕酯也显示了较强的活性。

宫颈粘液效应

除了抑制排卵以外，妈富隆避孕的第二个作用机制为：增加宫颈粘液的粘稠度，阻止精子穿越到达子宫。

在正常的月经周期中，只有在排卵前后的一段较短的时间内精子才能进入子宫，此时期的宫颈口放松，宫颈粘液稀薄；而在其他的时间里，宫颈口小而紧而且是闭锁的，宫颈粘液厚稠，有效地阻挡精子进入子宫。

妈富隆能有效地使宫颈粘液在周期中保持排卵前的状态，使精子穿入率极低（Cullberg et al 1982b）。

结论

妈富隆内含 2.5 倍于完全抑制排卵的去氧孕烯的剂量，能有效地抑制排卵。妈富隆还能增加宫颈粘液的粘稠度，阻止精子穿入进入子宫。

42. 临床可靠性

任何一种口服避孕药的可靠性都可以用珍珠指数（Pearl Index）来衡量。它是指当 100 名妇女服用一年的口服避孕药以后所可能发生的妊娠数，通常又将这一指数进一步细分为‘方法失败’和‘使用者失败’。方法失败是指当所有的药片都按照处方要求服完后所发生的妊娠数，使用者失败是指由于漏服一片或一片以上药片，或者由于其他原因（如呕吐、腹泻或与其它药物相互反应）降低了口服避孕药的效果而发生的妊娠数。

为了评价妈富隆的临床效果，Fotherby(1995)总结了 12 年来妈富隆的临床使用经验，其中包括了 14 个报道过的临床研究，涉

及 44 , 000 名妇女 190, 000 多个周期, 所发生的 17 例妊娠全是由于使用者失败而造成的。这项研究也支持了更早一些的研究结果 (Bilotta and Favilli 1988; Rekers 1988) , 在涉及总共 98, 225 个周期的研究中, 方法失败的珍珠指数为 0.00 而使用者失败的珍珠指数为 0.05。所有这些研究都证明了妈富隆具有极高的避孕效果和可靠性。

表 1:妈富隆的避孕效果

研究	周期数	妊 娠 数	
		方法失败	使用者失败
Reker 1988	23,258	0	1
Bilotta and Favilli 1988	74,967	0	3
总计	98,225	0	4
珍珠指数		0	0.05

(Reker 1988; Billota and Favilli 1988)

这些结果在后来的一些研究中也得到证实 (Comparato 1998; Halbe 1998) , 它们显示尽管有时药片被漏服, 但并没有妊娠发生, 证明妈富隆具有极优的避孕效果。

结论

妈富隆大量的使用经验证明, 它具有极高的避孕效果和可靠性, 珍珠指数只有 0.05。

5. 接受性

- 妈富隆具有优良的周期调控和极高的可接受性。
- 妈富隆服用期间不规则出血的发生率极低。
- 妈富隆能用于有效地推迟月经周期。
- 妈富隆对体重几乎没有影响。
- 妈富隆服用期间的主观副反应发生率极低。

口服避孕药的接受性一方面由主观副反应如恶心、头痛和乳房触痛决定，另一方面则由一些客观的指标来决定，如周期调控、对皮肤和体重的影响等。

5.1 周期调控

周期调控是影响口服避孕药接受程度的最重要的因素之一，它指的是用药期间或停药间期不规则出血和撤退性出血的状况。正常撤退性出血的量过多，出血时间延长或者服药期间常有不规则出血是口服避孕药耐受性差和妇女停用的主要原因（Oddens 1994）。并且使用了下述一些定义：

不规则出血：在服药期间发生的出血，可再进一步分为点滴出血和突破性出血。

点滴出血：少量出血，无需使用卫生措施或至多每天一片卫生巾。

突破性出血：量大一些的出血，每天需要两片或两片以上的卫生巾。

撤退性出血：两次服药期之间的出血。

撤退性出血使妇女们能确信自己没有怀孕，通常是被她们接受和欢迎的，只要它没有比她们服药前的周期长，经量没有增加就可以接受。不过，同没有服药的妇女也会出现月经不规则一样，服用口服避孕药的妇女偶尔在停药间期可有会没有撤退性出血，但这并不意味着她就怀孕了。

撤退性出血

一个涉及 1, 613 名妇女和 23, 258 个周期的大规模多中心研究对妈富隆的撤退性出血特点进行了测定（Rekers 1988）。通常从服用妈富隆的第一个周期开始，96.1%的撤退性出血都为正常，很少见到经期延长或经量增加。