



醋酸亮丙瑞林临床应用评价

南方医药经济研究所 林碧莲
厦门大学医学院 耿方明 金鑫教授

[中图分类号] R984 [文献标识码] A [文章编号] 1671-945(2005)09-0059-02

醋酸亮丙瑞林 (LE) 是一种促性腺激素释放增效剂, 可刺激垂体分泌促性腺激素, 诱发生殖器官生成类固醇。长期使用会抑制促性腺激素及性腺甾体生成, 1998年在法国批准上市, 1992年获得我国进口药品许可证。目前主要应用于临床治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤等疾病。

药物动力学

亮丙瑞林在首次给药的1~3d间, 睾丸素有一过性的上升, 3周以后则降至除睾水平(1.0 ng/mL以下)。对前列腺患者, 一次皮下注射LE 3.75 mg, 血液中的药物浓度在给药的1~2d达到峰值, 而后大约4周大致维持在一定值。每隔4周1次, 经3次皮下注射, 其原形药物的血中浓度没有蓄积性。给前列腺患者一次皮下注射本品3.75 mg, 至用药后28d的原形药物及代谢物在尿中的累积排泄率分别为2.9%和1.5%^[2-4]。

临床应用

目前, 醋酸亮丙瑞林在临床常用于治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤、前列腺癌、真两性早熟等疾病。

1. 亮丙瑞林对子宫内膜异位症的作用

亮丙瑞林及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)是治疗子宫内膜异位的常用药。有关亮丙瑞林的作用原理, 现在尚无统一的认识。大部分观点认为, 亮丙瑞林及其它GnRHa的治疗作用在于刺激垂体分泌促性腺激素, 诱发生殖器官生成类固醇。长期使用会抑制促性腺激素及性腺甾体生成, 亮丙瑞林能够有效的缓解子宫内膜异位引起的疼痛^[2]。但是预后效果并不理想^[1-4], 停药后容易发生症状的反弹。所以临床不

推荐长期使用亮丙瑞林及促性腺激素类似物。

在威尔士医学部妇科康复中心进行的试验中^[1], 选择了从上个世纪60年代至1999年在威尔士大学医学部妇科康复中心就诊的患有子宫内膜异位症的并顺利完成6个月治疗114名妇女分为两组, 分别给予曲普瑞林和亮丙瑞林进行治疗。实验结果表明, 亮丙瑞林和曲普瑞林都能够缓解子宫内膜异位症的疼痛和流血症状, 但是两组患者在治疗结束后都出现了不同程度症状的反弹。

2. 亮丙瑞林对治疗子宫平滑肌瘤的作用

临床子宫平滑肌瘤的治疗主要采用手术治疗, 醋酸亮丙瑞林主要用于术前的治疗。醋酸亮丙瑞林及其它GnRHa能够使子宫平滑肌瘤体积缩小, 消除贫血和月经过多症状, 有利于手术治疗^[5-6]。

子宫平滑肌瘤组织孕酮及雌激素受体密度高于周围正常的平滑肌层, 因而对血清中雌激素变化反应更大。GnRHa治疗可能会减少内源性雌激素浓度, 减少蛋白质合成, 相关组织发生萎缩, 导致核酸失活, 引起肿瘤及子宫缩小, 缓解发胖、痛经、不育等子宫平滑肌瘤症状, 减少子宫大量出血。注射LE微球等治疗可使肿瘤体积缩小30%~50%, 而且显著增加动脉阻力, 减少子宫平滑肌瘤内及周边组织中血流。临床推荐肌瘤切除术前采用GnRHa疗法可减少子宫血流及术中出血。另外, GnRHa治疗能增加患者血红蛋白及红细胞水平, 其疗效优于补铁方法, 可在术前纠正子宫平滑肌瘤引起的贫血症状^[1-4]。

3. 亮丙瑞林在辅助排卵和体外受精方面的应用

醋酸亮丙瑞林是现在体外受精, 胚胎移植所用的常用药物之一。醋酸亮丙瑞林和其它GnRH辅助排卵能促进卵泡发育,

提高体外受精及妊娠率,有利于防止卵巢过度刺激综合征。研究报道表明^[7-9],体外受精时子宫内膜和胚胎发育的不同步是引起着床失败的重要原因,亮丙瑞林能够调节性激素的分泌,从而改变子宫内膜的生理周期状态,使胚胎顺利着床。

动物实验表明^[7-9],亮丙瑞林能够防止因雌二醇升高而引起的内源性促黄体激素(LH)过早出现,使雌二醇水平下降,失去周期性波动。说明醋酸亮丙瑞林能有效抑制垂体功能,调节子宫内膜激素水平,促进胚胎着床。

4. 醋酸亮丙瑞林对特发性真性性早熟的治疗及对身高的影响

现在醋酸亮丙瑞林已经广泛用于中枢性性早熟(ICPP)的治疗。ICPP患者由于性腺提前发育,导致青春期提前发动,骨龄提前,骨骺提前闭合,使身高受抑。醋酸亮丙瑞林和其它GnRH通过抑制垂体的作用,减少性激素的分泌,从而抑制骨龄的超前,改善身高^[10]。亮丙瑞林是促性腺激素释放类药物,注射后短期内可以引起黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)一过性的升高,后期则导致垂体的敏感性下降,LH和FSH也相应下降^[10-11]。因此长期使用亮丙瑞林和其它GnRHa会减缓生长,最终仍然会影响到身高的增长。临床推荐短期小剂量使用,可达到最经济有效的结果^[11]。

亮丙瑞林的副作用及禁忌证

糖尿病人在使用亮丙瑞林期间会出现血糖增高的现象,所以糖尿病人应该减少剂量和密切关注血糖水平。部分病人出现肝功能下降和黄疸症状,在治疗期间应给予密切的观察和合适的治疗^[11]。

对女性患者,长期使用亮丙瑞林会产生一系列停经后雌激素样症状副作用,如发热和盗汗、头痛、情绪抑郁、胃肠功能紊乱、痤疮、性欲减退、体重增加、乳房变化等。GnRHa疗法还剧烈促进骨小梁脱矿质化,促进骨再吸收。正常更年期妇女每2年骨损失约为1%,而GnRHa治疗后每月骨损失就为1%,连续给药6~9个月,骨损失会进一步加剧。停药1年后患者骨密度仍无明显增加。因此,美国FDA不推荐LE微球制剂单一连续治疗6个月以上^[11]。

参考文献

- [1] 薛子萌. 中国药学杂志, 1994, 29(6):378.
 - [2] 冯凤, 郭建新, 平其能, 等. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(10):680-683.
 - [3] OKADA H. One-and-three month release injectable microspheres of the LH2RH superagonist leuporelin acetate J. Adv Dru g Deliv Rev, 1997, 28(1):43270.
- (本文参考文献共13条,因版面原因保留3条,如需查阅全部参考文献请与编辑部联系或到www.chinapd.net上查阅)

德国先灵集团举行在华业务120周年庆典

短信

全球激素避孕药巨头德国先灵集团日前在京举行了盛大的在华业务120周年庆典。在庆典上,德国先灵公司执行董事会主席Erlen博士宣布:除了影像诊断、抗肿瘤领域外,先灵公司将花更大力气投入中国口服避孕药市场,未来7年计划引进多种独具特色的避孕药,给中国妇女更多样化的选择。据悉,继去年12月在华上市三相口服避孕药“特居乐”之后,先灵另一款避孕新药“优思明”中国上市前的临床试验和注册也在紧张进行中。

特意赶来参加德国先灵在华业务120周年庆典的先灵集团执行董事会主席Hubertus Erlen博士表示,“2004年先灵在华全年销售增长高于30%,中国已成为先灵在亚太地区业务发展最迅速的国家,不久中国还将成为先灵全球多中心临床开发网络的一部分。我们的成功主要得益于先灵一直以来的创新战略和先灵与当地学术界在医药科技上的交流。”

据悉,先灵集团2004年全球净销售额达66.43亿美元,其中避孕药销售收入超过16亿欧元,以26%的占有率居全球首位。

在中国的影像诊断领域,德国先灵颇具盛名,其独特的学术交流风格和产品的安全性和有效性使其在影像对比剂市场独占鳌头。近年来,先灵在妇科界和抗肿瘤领域也越来越活跃,受到医生们的关注和信赖。尤其是强大的后继创新产品线令这间研发型跨国公司越来越富有活力。在未来七年内,有多达20余种创新产品计划在中国上市。在庆典上,先灵公司展示了7年内即将在中国上市的创新药品中的代表品种。