



# 达那唑Danazol

讲课药师：廖新航

指导药师：郭 婧

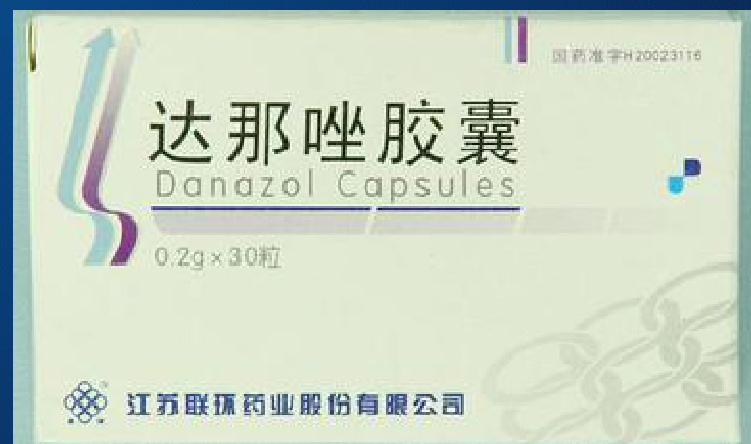
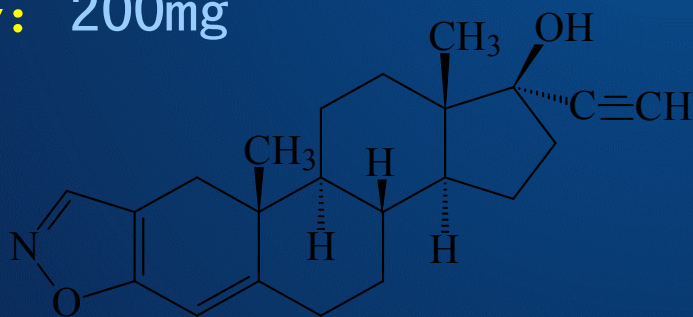
2016.03.10

# 主要内容

- 概况
- 药物分类
- 药理作用
- 药代动力学
- 适应症
- 用法用量
- 不良反应及应对措施
- 药物相互作用
- 特殊人群用药
- 参考资料

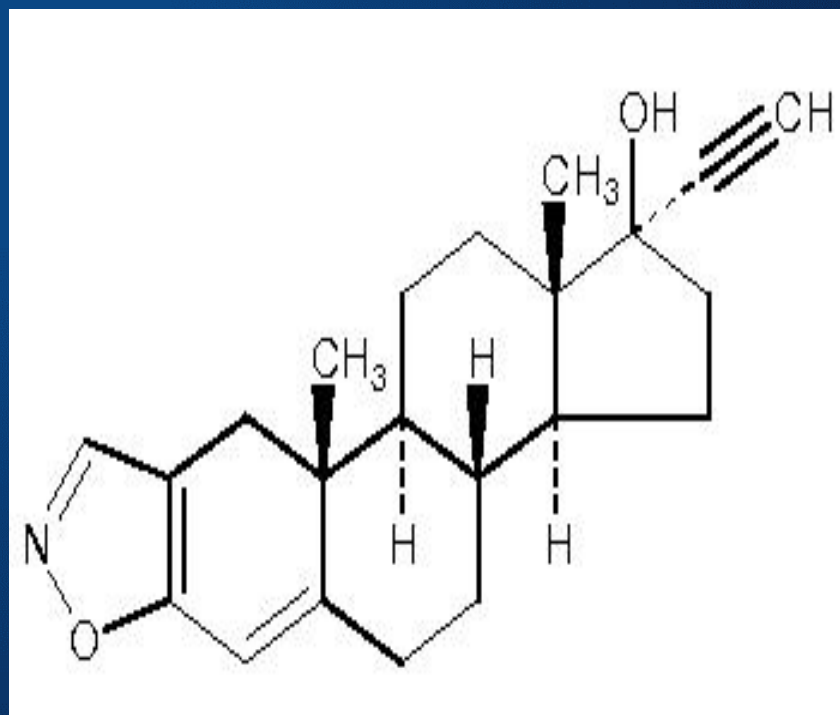
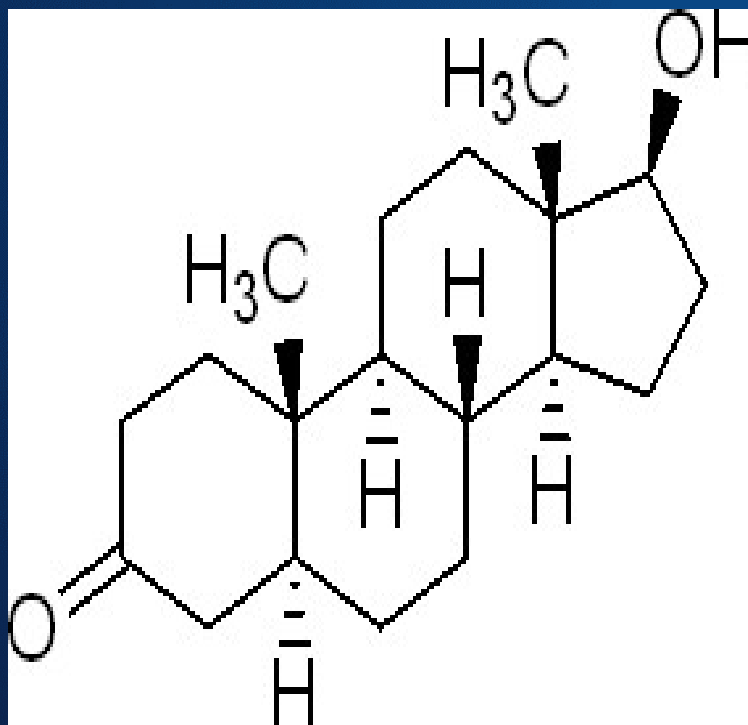
# 概述

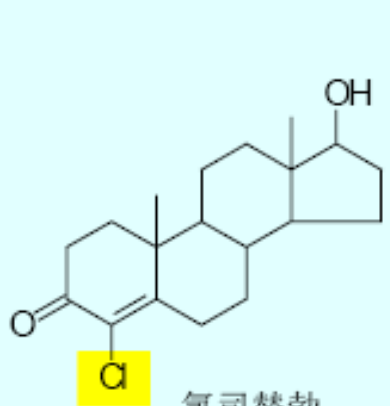
- 达那唑 Danazol
- 别名：丹那唑，安宫唑，炔羟雄烯异恶唑，炔睾醇
- 药物分类：蛋白同化激素（本药为弱雄激素，蛋白同化作用和抗孕激素作用。）
- 结构：达那唑为人工合成的一种甾体杂环化合物，即雄激素17 $\alpha$ -乙炔睾酮的衍生物。
- 性状：为白色或乳白色结晶或结晶性粉末。
- 规格：200mg



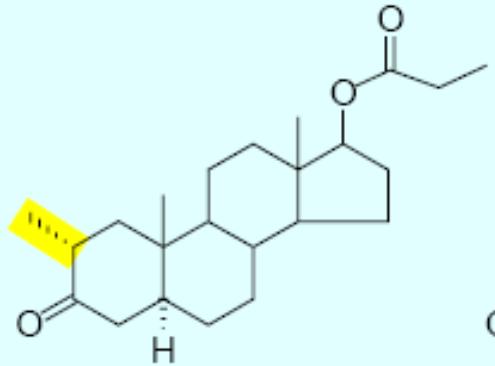
## 药物构效关系

- 达那唑一种人工合成的 $17\alpha$ -乙炔睾酮的异恶唑衍生物。由于引入了异恶唑环，故男性激素活性较弱。
- 对睾酮结构稍加改变（如19去甲基，A环取代，A环骈环等修饰）就可以使雄性活性降低，蛋白活性增加。但是完全没有活性很困难，因此雄性活性仍是其主要副作用。

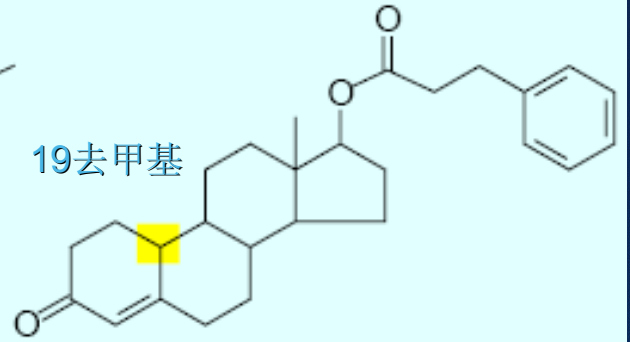




氯司替勃  
Clostebol

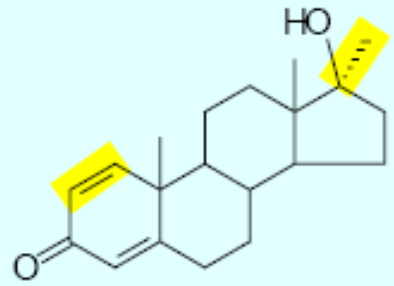


屈他雄酮  
Drolban



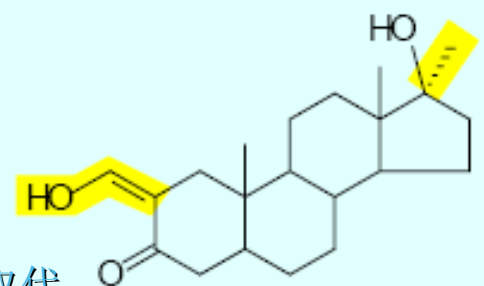
19去甲基

苯丙酸诺龙  
Nandrolone Phenylpropionate

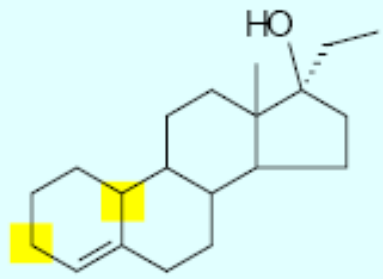


美雄酮  
Methadienone

A环取代

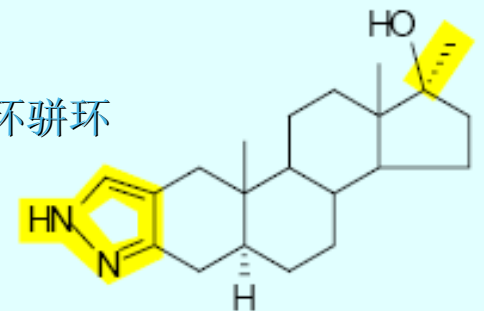


羟甲烯龙  
Oxymetholone



乙雌烯醇  
Ethylestrenol

A环骈环



司坦唑醇  
Stanozolol

## 常见的雄性激素及蛋白同化激素

化合物名称	M	A	M/A	剂量, mg
丙酸睾丸素 Testosterone propionate	1	1	1	20~100/周
氯司替勃 (醋酸氯睾酮) Clostebol	0.85	0.1	8.5	50/天
雄诺龙 (氢睾酮) Androstanolone	2.5	1.53	1.6	50/天
屈他雄酮 Drolban	2	0.5	4	100/月
苯丙酸诺龙* Nandrolone Phenylpropionate	1.5	0.15	10	10~25/月
甲基睾丸素 Methyltestosterone	1	1	1	10~20/天
美雄酮 Methandienone	2.14	0.57	3.7	5/天
羟甲烯龙 (康复龙)* Oxymetholone	4.09	0.39	10.5	5~10/天
司坦唑醇* Stanozolol	30	0.25	120	4~6/天
乙雌烯醇 (去氧乙诺酮)* Ethylestrenol	3	0.2	15	2~16/天

注：M=蛋白同化活性，A=雄性活性，\*为蛋白同化激素。

## 药动学

- **吸收** 口服易从胃肠道吸收，与食物同服可使吸收显著增加，且血药浓度高于3-4倍。
- **代谢**  $T_{1/2}$ 约为4.5小时。在**肝内代谢**，其代谢物为 $\alpha$ -羟甲基乙炔睾酮和乙炔睾酮。
- **排泄** 主要从尿中排泄，在体内无明显蓄积作用。

# 药效学

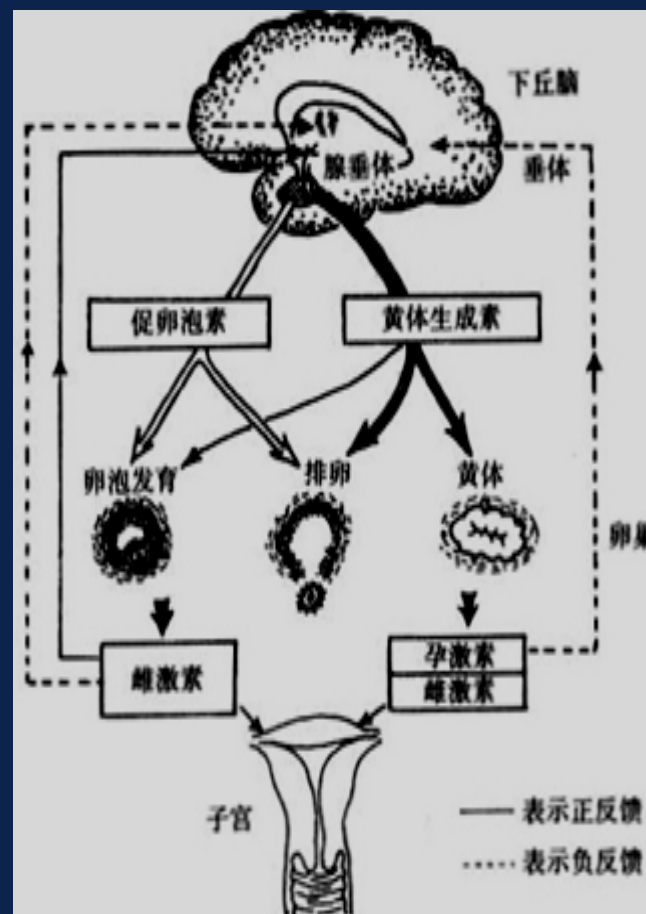
本药为合成雄激素，具有弱雄激素活性，兼有蛋白同化作用和抗雌激素作用，但无孕激素和雌激素活性

## 1) 抑制子宫内膜生长

**a. 抑制促性腺激素：**抑制垂体-卵巢轴：抑制垂体促性腺激素可使卵泡刺激素（FSH）和促黄体生成素（LH）释放减少；

**b. 直接抑制卵巢的甾体激素的生成：**从而使雌激素水平下降。抑制子宫内膜和异位子宫内膜生长，使其萎缩。

**c. 抑制雌激素的效能：**作用于子宫内膜细胞的雌激素受体部位，有抑制雌激素的效能，使子宫正常的和异常的内膜萎缩和不活动，导致不排卵及闭经，可持续达6-8个月之久。





# 药效学

## 2) 增加血清中的C1酯酶抑制物的水平

导致补体系统的C4血清内的浓度升高，可用于治疗遗传性水肿时，

## 3) 蛋白同化作用

增加体重以及**提升血小板数量**。

4) 治疗纤维性乳腺病，可使结节消失，减轻疼痛和触痛，可能发生月经失调或闭经。

## 5) \*可促进肝细胞产生 $\alpha$ -抗胰蛋白酶

该酶与COPD发生发展有关，可用于COPD稳定期。

## 适应症

1. 子宫内膜异位症的治疗
2. 纤维囊性乳腺病
3. 特发性血小板减少性紫癜（ITP）
4. 遗传性血管性水肿
6. 系统性红斑狼疮
7. 男子女性性乳房
8. 青春期性早熟

## 用法用量

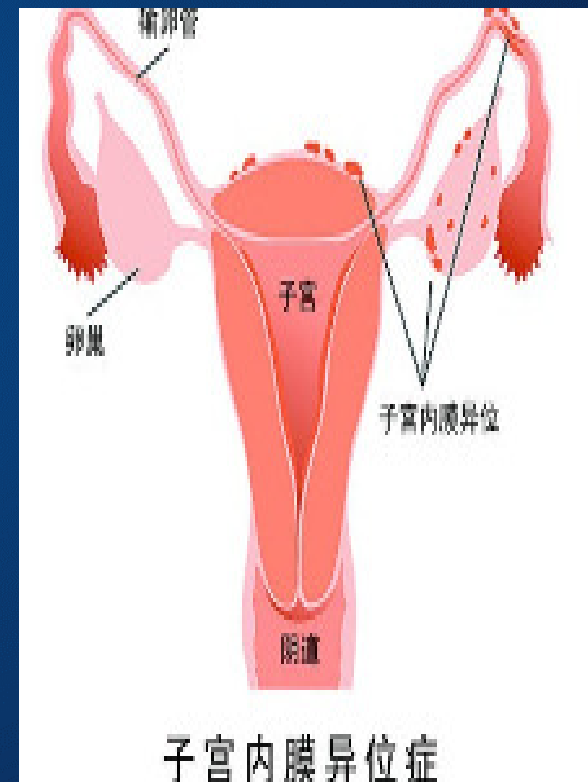
**子宫内膜异位症 (endometriosis EM)** 是指内膜细胞种植在不正常的位置而形成的一种女性常见妇科疾病。主要表现为痛经，月经异常，不孕和性交疼痛等。

**达那唑：**用于子宫内膜异位症，从月经周期第1~3天开始服用，一日量400-800mg，分次服用，总量一天不超过800mg，连服3-6个月，必要时可继续到第9个月，如停药后症状再出现，可再给药一疗程。

因其导致子宫内膜萎缩，导致患者短暂闭经，故人们将达那唑治疗称为**假绝经疗法**。

因其肝损害，**达那唑通用于轻度或中度子宫内膜异位症但痛经明显或要求生育的患者。**

**孕三烯酮 2.5mg (1粒)，每周2次。**



# 用法用量

适应证	用法用量
纤维性乳腺炎	每天100~400mg, 2次分服, 连用3~6个月。
男性乳房发育	每天200~600mg。
性早熟	每天200~400mg。
特发性血小板减少性紫癜 (ITP)	每次200mg, 1日2~4次。疗程2个月以上。
血友病	每天600mg, 连用14天。
遗传性血管水肿	开始每日600mg, 3次分服, 6~12周后逐日下降100~200mg, 直至恒定控制症状的发作。
系统性红斑狼疮	每天400~600mg。
功能性子宫出血	200mg/d, 3个月为一疗程;

# 给药说明

1. 治疗子宫内膜异位症与纤维囊性乳腺病，应于月经来潮的第一天开始服药。
2. 治疗子宫内膜异位症时，服药期间出现闭经，是达那唑治疗的临床反应，治疗应持续用药3~6个月，必要时可延长到9个月。
3. 如停药已60~90天，仍无规则月经，则应进行诊治。服药期间需避孕者，应采用非甾体激素的避孕方法，不用口服避孕药。
4. 治疗纤维囊性乳腺病时，治疗前应除外乳腺癌；治疗时如果结节存在或增大，亦应除外乳腺瘤。治疗一个月，乳房胀痛即可减轻，治疗2~3个月症状消失。连续治疗4~6个月，乳房的结节消退。
5. 连续治疗遗传性血管性水肿，所需的剂量应根据病人的临床反应情况而酌定。
6. 如果出现男性化症状，应停止达那唑治疗。

# 不良反应

- 1. **较常见的不良反应**：女性为**闭经**，突破性子宫出血和滴血，并可有乳房缩小、音哑、毛发增多等；无论男女，均可出现痤疮、皮肤或毛发的油脂增多、下肢浮肿或**体重增加**，症状与药量有关，是**雄激素效应**的表现。
- 2. **较少见的不良反应**：血尿、鼻出血、牙龈出血、白内障（视力逐渐模糊）、**肝功能损害**、**颅内压增高**（表现为严重头痛、视力减退、复视和呕吐）、白细胞增多症、急性胰腺炎、多发性神经炎等。
- 3. **罕见的不良反应有**：女性阴蒂增大、男性睾丸缩小；肝脏功能损害时，男女均可出现巩膜或皮肤黄染。
- 4. 本药有致**血栓**形成，血栓栓塞和血栓静脉炎，包括矢状窦静脉炎和脑卒中的报道。

# 不良反应

- 以下反应如果持续出现须引起注意：
  - ①由于雌激素效能低下，可使妇女有阴道灼热、干枯及瘙痒，或阴道出血，发生真菌性阴道炎；
  - ②男女均可出现潮红或皮肤发红、情绪或精神状态的改变、神经质或多汗；
  - ③有时且可出现肌痉挛性疼痛，属于肌肉中毒症状。

# 注意事项

- (1) **慎用**：癫痫、偏头痛、糖尿病患者慎用。
- (2) **禁忌症**：血栓症患者、心肝肾疾患者、异常性生殖器出血患者禁用。
- (3) **药物对妊娠影响**：已有女胎阴蒂肥大，阴道闭锁等报道女性开始时，应采取工具避孕，防止妊娠；一旦发生妊娠，立即停药并终止妊娠。
- (4) **药物对检验值的判断和影响**：如糖耐量试验、甲状腺功能试验、血清总T4可降低而血清T3则可增加。
- (5) **用药前后应当检查或监测**
  - 1. 使用本品时应注意有无心脏功能损害、肾脏功能损害、生殖器官出血及肝脏功能损害，对男性应注意睾丸大小。
  - 2. 男性用药时，需检查精液量、粘度、精子数和活动力，每3-4月检查一次，特别是青年患者。出现男性化症状，应停止治疗。



# 药物相互作用

1. 与华法林合用时可增强抗凝效应，容易发生出血；
2. 与胰岛素合用时，容易产生耐药性；
3. 卡马西平，氨苄西林，苯巴比妥，苯妥英钠，扑痫酮，利福平可减弱本品疗效；
4. 与环孢素合用，增加环孢素不良反应；
5. 与肾上腺皮质激素，可加重水肿；

# 特殊人群用药

## 【孕妇】

对女性胎儿可能有雄激素效应，FDA对本药安全级别分为X级。

## 【哺乳期妇女用药】

哺乳期妇女不能服用。

## 【老年患者用药】

一般老年患者生理机能低下，应减量服用（如一日100mg-200mg）。

# Comment & 问题讨论

- 毛乾泰 药师：
  - 达那唑用于ITP的药理机制
- 廖新航 药师：
  - 可能与蛋白同化激素增加血小板数量有关。
- 郭婧 药师：
  - 达那唑是一种人工合成的弱雄性激素，能对抑制性T细胞起作用，可使血小板抗体减少，从而减少对血小板的破坏，间接提高血小板数量。同时达那唑具有弱雄性激素样作用，可促进蛋白同化加强，使血小板增加。

## 参考资料

[1] 达那唑胶囊说明书

[2] 药物化学（第7版）尤启东

[3] 妇产科合理用药 王少华

[4] 中国医师药师临床用药指南

[5] 临床药理学

[6] 达那唑的多种临床应用 杨永革，王虎军，夏卫华

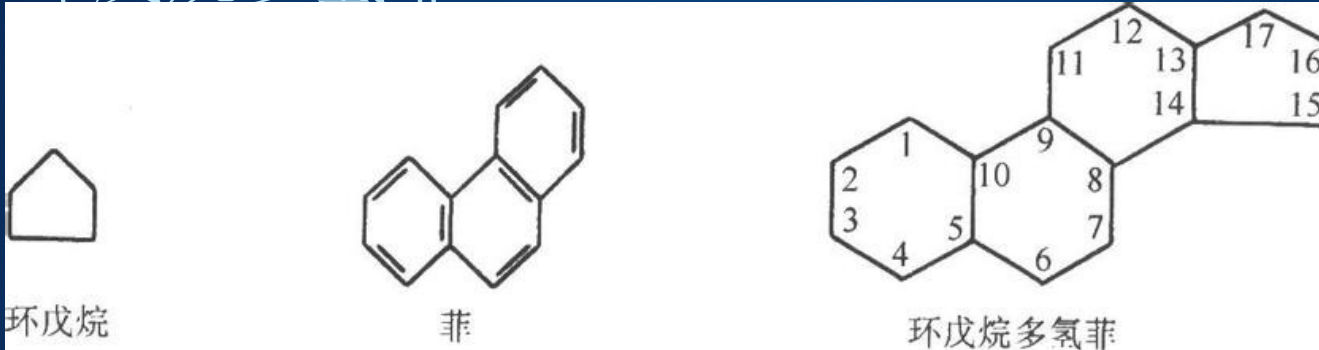
[7] 达那唑治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效 李永锋，张彩凤等

[8] 妇科学（第7版）乐杰

[9] 临床药物治疗 Lloyd yee young 等

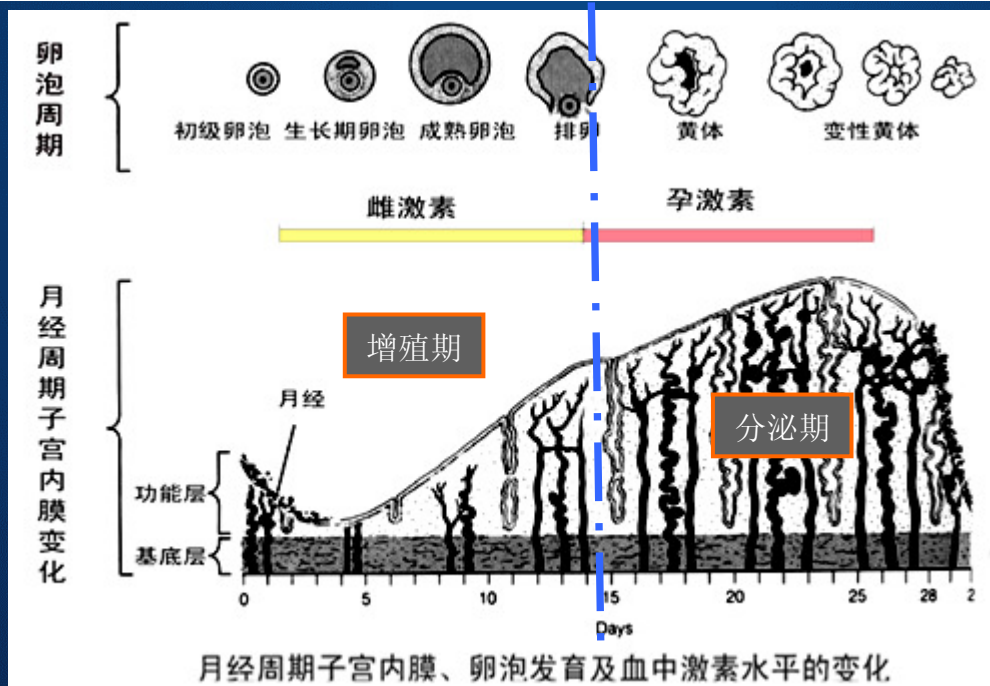
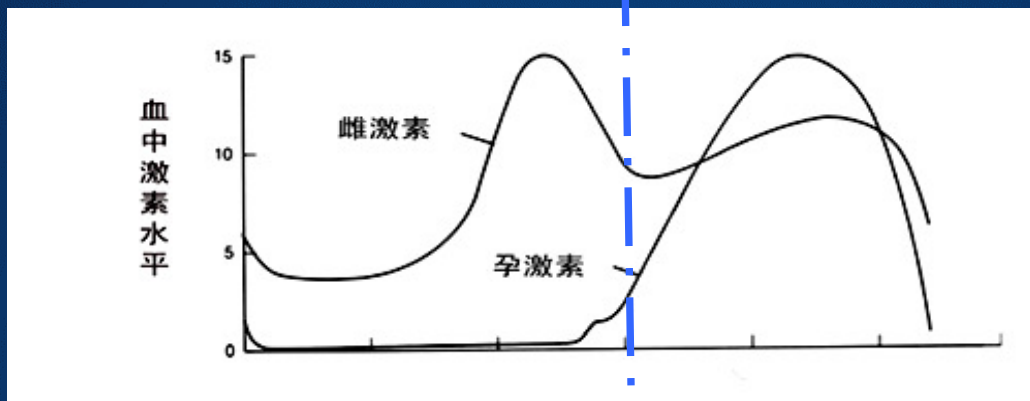
# 甾体激素的基本化学结构

- 环戊烷多氢菲



- 21C: 孕激素-孕酮
- 19C: 雄激素-睾酮
- 18C: 雌激素-雌二醇、雌酮

# 子宫内膜周期性变化



# 雄性激素

## ○ 药理作用

生殖系统

- 促进男性生殖器官发育，维持第二性征
- 促进前列腺分泌腺液，发挥润滑作用

同化作用

提高骨髓造血功能：促进EPO分泌

免疫增强作用

心血管调节作用

# 蛋白同化激素

- 由雄性激素经结构改造，降低雄激素活性，提高蛋白同化活性而得到的半合成激素类药物。

促进蛋白质合成，减少蛋白质分解

减少尿素生成，正氮平衡

- 促进生长发育，使肌肉发达，体重增加
- 水、钠、钙潴留现象



## 课后习题

1. 达那唑一天最大剂量不超过（ ）

a. 600mg

b. 800mg

c. 1000mg

d. 1200mg

2. 一般老年患者生理机能低下，用法用量应\_\_\_\_\_。