

# 目 录

•综述与专论•	1
化疗相关性恶心呕吐（CINV）的药物防治及指南指导下的临床实践	1
晚期乳腺癌药物研究与治疗进展	8
•医药文摘•	16
阿格列汀不增加 2 型糖尿病患者心力衰竭风险	16
二甲双胍与 DM 患者心梗后 30 天全因死亡率降低相关	17
太极拳有助于心肌梗死患者的心脏康复	18
PPI 可显著改善喉咽反流症状	18
阴道黄体酮具有安胎作用	19
对比剂诱导的急性肾损伤：碘克沙醇优于碘比醇	20
是否应推荐他汀用于多发性硬化症？	21
•药物警戒•	22
欧盟评估氨溴索和溴己新的严重过敏反应风险	22
英国评估与异维 A 酸相关的精神障碍风险	22
英国警告手术中使用过氧化氢可能导致气体栓塞	23
加拿大评估多奈哌齐的横纹肌溶解等风险	24
加拿大评估非典型抗精神病药的肝衰竭风险	25
加拿大发布关于多潘立酮的重要安全性信息	27
•药事管理•	28
2015 年 4 月院内门诊中药处方检查情况汇总	28
2015 年 5 月院内门诊中药处方检查情况汇总	30
•不良反应•	33
2015 年第二季度不良反应总结	33

## • 综述与专论 •

# 化疗相关性恶心呕吐 (CINV) 的药物防治及指南指导下的 临床实践

陈歆妮 陈映霞 \* 秦叔逵 (解放军八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科)

化疗药物引起的恶心和呕吐是一种常见且令人畏惧的伴随症状,称为化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting,CINV)。CINV 往往导致患者化疗依从性下降,严重影响生活质量及化疗的实施和疗效。

CINV 发生频率及程度取决于患者个体差异和化疗方案,根据化疗药物的种类、剂量、用法及途径而有所不同。目前将化疗药物的致吐风险分为 5 级,即高致吐风险(HEC,  $\geq 90\%$ )、中致吐风险(MEC,  $30\% \sim 90\%$ )、低致吐风险( $10\% \sim 30\%$ )和极低致吐风险( $<10\%$ )。CINV 发生还受到患者个体差异的影响,如年轻(年龄低于 55 岁, OR =2.56)<sup>[1]</sup>、女性(OR =2.96)<sup>[1]</sup>、低酒精摄入(OR =1.90)<sup>[1]</sup>、不吸烟(OR=1.40)<sup>[1]</sup>、体力状态较差、便秘、晕动病史以及妊娠期呕吐者更易发生呕吐。另外,原发灶部位、肿瘤病理分型、临床分期及脑转移或器官衰竭等也可能影响 CINV 发生和程度。

### 1 化疗相关性恶心呕吐(CINV)的分类

CINV 可分为急性、迟发性、预期性、突破性 & 难治性 5 类。急性呕吐是指用药后几分钟到数小时内出现,一般用药后 5~6h 达到最高峰,24h 内缓解。迟发性呕吐是指用药后 24h 后出现。预期性呕吐属于大脑皮层条件反射,在前一次化疗中出现 CINV 的患者,下一次化疗开始前就出现恶心、呕吐症状,发生率约 18%~57%,常以恶心为主,年轻人发生率高于老年人。突破性呕吐(暴发性呕吐)是在给予预防后仍出现且需解救治疗的呕吐。难治性呕吐是指经预防性和解救性止吐治疗均失败的呕吐。无论何种 CINV 都会对患者生活质量、治疗依从性产生不良影响,严重者还可导致水、电解质紊乱及营养状况恶化。因此,合理使用药物有效地预防或减轻 CINV 是肿瘤化疗的重要任务。

### 2 参与 CINV 的受体及神经递质

多种神经递质及其受体参与 CINV 发生,主要有 5-羟色胺(5-HT)及 5-HT<sub>3</sub> 受体、P 物质及神经激肽 1(NK-1)受体、多巴胺及 D<sub>2</sub> 受体。体内 90% 的 5-HT 存在于胃肠道嗜铬细胞中,P 物质、多巴胺与小部分 5-HT 等多种神经递质则共存于脑干中与呕吐有关的

两个重要部位即孤束核和最后区。其他还有组胺、内啡肽、乙酰胆碱、大麻类及  $\gamma$ -氨基丁酸等神经递质及其相应受体参与。大多数化疗药物可通过刺激胃肠道释放神经递质与相应受体结合，刺激迷走神经及交感神经传入呕吐中枢导致呕吐；一部分化疗药物以其原型或代谢产物通过血液和脑脊液直接刺激化学感受器触发区（CTZ），传递至呕吐中枢引发呕吐。另外还有少部分药物通过感觉、神经因素刺激大脑皮质通路诱发呕吐，多见于预期性 CINV。

### 3 防治 CINV 的主要药物

#### 3.1 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂

5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂（5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, 5-HT<sub>3</sub> RA）通过与内脏神经和迷走神经上的 5-HT<sub>3</sub> 受体竞争性结合，阻断胃肠道嗜铬细胞释放的 5-HT 与 5-HT<sub>3</sub> 受体结合引起迷走神经传入兴奋而导致呕吐反射。第一代 5-HT<sub>3</sub> RA 对急性 CINV 控制率可达 52.9%~68.8%<sup>[2]</sup>，但在迟发性 CINV 控制方面均效果不佳<sup>[3]</sup>。第二代 5-HT<sub>3</sub> RA 帕洛诺司琼能显著提高迟发性 CINV 控制率<sup>[4-5]</sup>。

#### 3.2 糖皮质激素

糖皮质激素止吐作用机制尚不明确，可能通过减轻黏膜细胞的炎症损伤、稳定胃肠道嗜铬细胞膜或通过释放内啡肽导致情绪高涨、产生幸福感觉或刺激食欲等途径实现。研究证实糖皮质激素与 5-HT<sub>3</sub> RA 联合应用，可使 CINV 的控制率获得进一步改善。但即使使用地塞米松联合 5-HT<sub>3</sub> RA（包括第二代 5-HT<sub>3</sub> RA），临床实践中仍有较多的患者发生 CINV，特别是迟发性 CINV 发生率仍高达 50%。

#### 3.3 神经激肽-1 受体拮抗剂

P 物质属于一种多肽类的神经激肽，与神经激肽（NK-1）受体均分布于包含呕吐反射的大脑部位，例如孤束核和最后区，二者结合能释放神经冲动启动呕吐发生。NK-1 受体拮抗剂（NK-1 receptor antagonist, NK-1RA）通过高度选择性地竞争性阻断 P 物质的结合位点而发挥作用。临床研究发现接受顺铂为主要化疗方案时在格拉司琼联合地塞米松基础上增加 NK-1RA 能够加强 CINV 控制，特别是迟发性 CINV 控制率由 33% 提高至 82%<sup>[6]</sup>。

阿瑞吡坦是首个获批上市的 NK-1RA，它的出现使 CINV 的治疗从所谓的“5-HT<sub>3</sub> RA 时代”进入一个全新时代。通过放射性特异性受体示踪剂和正电子放射断层成像等研究手段发现<sup>[7]</sup>，口服阿瑞吡坦剂量达到 100mg·d<sup>-1</sup> 或以上时其血脑屏障穿透力良好，竞争性结合大脑内 NK-1 受体，阿瑞吡坦 125mg（单剂量）受体结合率可高达 90% 以上，3d 方案则可达到 95% 以上。对于中国人群高剂量顺铂所致恶心呕吐，阿瑞吡坦联合标准止吐方案对迟发性 CINV 完全缓解率由 59.4% 提高至 74%（ $p=0.001$ ）<sup>[8]</sup>。依据现有的研

究证据，对于多天化疗，指南推荐 3d 阿瑞吡坦或 1d 福沙吡坦。小样本研究<sup>[9]</sup>显示阿瑞吡坦延长服用至 5d 未出现明显不良反应。仍然需要更多的研究来证实其必要性和可行性。

### 3.4 抗精神病药

近年来研究<sup>[10]</sup>表明奥氮平、咪达唑仑、加巴喷丁、大麻隆等抗精神病药对 CINV 有一定作用。奥氮平能阻断多种与恶心呕吐发生相关的受体，对多巴胺受体和 5-HT 受体的作用尤为突出<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12-13]</sup>发现对于标准方案预防后出现爆发性呕吐甚至难治性呕吐，采用奥氮平能产生良好疗效。研究<sup>[14]</sup>还发现，奥氮平联合 5-HT 3 RA 和地塞米松组成“三联方案”作为 HEC 药物的预防方案，无论是急性期或是延迟期，疗效可与标准三联预防方案相比，且恶心的控制更佳。所以，其不但可以作为难治性或突破性 CINV 的解救治疗药物，还可作为 HEC 预防药物。化疗所致恶心常较呕吐更难控制，且对生活质量带来更多的负面影响<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>显示丙氯拉嗪用于迟发性恶心的控制率优于第一代 5-HT 3 RA，且可用于解救治疗。与 5-HT 3 RA 及地塞米松联合应用时，控制 HEC/MEC 所致延迟性恶心作用不亚于阿瑞吡坦<sup>[17]</sup>。

## 4 CINV 的分时段防治

化疗药物进入体内，会刺激多种神经递质释放引起 CINV。不同神经递质释放峰时相各异，使得 CINV 的发生具有时段性。给予顺铂后 3.5~6h 血液中 5-HT 标记物 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 水平达到峰值，4~6h 尿液中 5-HT 代谢物达到峰值，8~24h 恢复基线水平<sup>[18]</sup>。由此推测 5-HT 3 RA 的作用应该在化疗后的 24h 内最强。但 P 物质的释放则与 5-HT 不同。Gerald 等<sup>[19]</sup>发现接受高剂量顺铂方案 ( $>75\text{mg m}^{-2}$ ) 的患者血液中 P 物质含量在 24h 内缓慢升高，24~72h 则显著升高。说明 P 物质主要参与延迟期恶心呕吐的发生，急性期参与的程度较弱。临床试验数据<sup>[20]</sup>分析 CINV 时间进程，同样发现 5-HT 3 RA 主要在顺铂给药后的初始时间段，特别是前 8~12h 发挥作用；而 NK-1RA 则主要作用于用药后 8~120h。因此可认为 5-HT 在 CINV 中的作用局限于急性期，而急性期晚期和延迟期由作用于中枢 NK-1 受体的 P 物质介导。系统分析显示，含 NK-1RA 方案能提高总 CINV 控制率 (54%vs72%；OR = 0.51, P < 0.01)，急性期及延迟期恶心症状明显改善，迟发性呕吐控制率明显提高 (OR = 0.48, P < 0.01)<sup>[21]</sup>。该结果印证了呕吐发生的不同机制对于 CINV 处理的影响，明确了分时段控制、多靶点拮抗的策略。

## 5 关于 CINV 指南

5.1 重要的 CINV 国际指南目前国际上多家影响较大的肿瘤专业学会均就 CINV 的处理发表了临床实践指南，主要包括美国临床肿瘤学会 (ASCO)《肿瘤患者止吐药应用指

南》、《多国癌症支持治疗学会 (MASCC) / 欧洲肿瘤学会 (ESMO) 止吐指南》及《美国国立综合癌症网络 (NCCN) 止吐临床实践指南》等, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 (CRPC) 和中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗肿瘤药物安全管理专家委员会 (ASMC) 也发表了相应指南<sup>[22]</sup>。

## 5.2 CINV 指南要点

纵观各学会发布的指南, 可以总结以下几个共同点: ①强调 CINV 的处理应以预防为主。②主张根据化疗药物及方案的致吐风险进行分级管理。对于 HEC 提倡采用最强的三联标准疗法 (5-HT<sub>3</sub> RA 联合地塞米松及 NK-1RA), MEC 可采用二联疗法 (5-HT<sub>3</sub> RA 联合地塞米松), 而低致吐风险药物可采用单药预防, 轻微致吐风险药物则不主张常规进行预防。NCCN 指南既往将顺铂  $50\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  作为中度及高度致吐性的分界, 而自 2013 年起则与其他指南相一致, 将任意剂量顺铂均归于 HEC; 另外各家指南均将口服药物的致吐性强度及处理单独归类, 并对分子靶向药物的致吐性风险进行分级。③主张根据呕吐发生机制进行分时段管理。自 2003 年第一个 NK-1RA 批准上市后, 多家指南即推荐将其作为迟发性 CINV 的主要预防药物。④多日化疗方案的预防。将每一个化疗日均作为“第 1 天”进行预防 (帕洛诺司琼采用隔日 1 次), 且建议预防延续至化疗结束后 2~3d。⑤出现爆发性呕吐采用不同作用机制的药物进行处理。预期性呕吐的处理可采用苯二氮卓类、行为疗法。

另一方面, 各家指南亦存在一定的区别, 主要为: ①对于 HEC 预防时 5-HT<sub>3</sub> RA 种类选择, NCCN 指南强调帕洛诺司琼为优选, 其他指南则未对其种类进行优选。②对于 MEC 的预防, MASCC/ESMO 指南明确推荐使用帕洛诺司琼联合多天地塞米松方案。NCCN 和 ASCO 指南则主张第一代和第二代 5-HT<sub>3</sub> RA 均可选择, 但是帕洛诺司琼作为优选; 并主张对某些选择性病例可联合 NK-1RA (卡铂剂量  $\geq 300\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、环磷酰胺剂量  $\geq 600\sim 1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、多柔比星剂量  $\geq 50\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ); 选择第一代 5-HT<sub>3</sub> RA 时如未联合 NK-1RA, 可在化疗的第 2 天及第 3 天使用地塞米松单药或第一代 5-HT<sub>3</sub> RA 单药预防迟发性呕吐。③ NCCN 指南推荐的地塞米松剂量均为联合 NK-1RA 时的剂量, 与化疗方案的致吐风险等级无关, 而 MASCC/ESMO 和 ASCO 指南中则指出在未联合 NK-1RA 时, 地塞米松的剂量更大。④ 2014 年版 NCCN 指南依据新的临床研究证据<sup>[14]</sup>, 将帕洛诺司琼 + 地塞米松 + 奥氮平的三联方案推荐为 HEC 的预防方案之一。

## 5.3 遵循指南的临床实践

虽然相关指南已发布多年, 但从目前调查数据看, 国内外临床实践对于指南的遵循仍然

不尽人意。在欧美多国开展的 PEER 观察<sup>[23]</sup>中发现,接受 HEC/MEC 者,第 1 周期急性期、延迟期以及全程遵照指南预防用药的比例仅分别为 55%、46% 和 29%。主要错误为未使用 NK-1RA 和糖皮质激素。另一项大规模调查<sup>[24]</sup> (n=4 868) 也显示,临床实践中通常单用 5-HT<sub>3</sub> RA 预防 HEC/MEC 所致 CINV,采用三联疗法者较少(AC 方案 20.1%,含顺铂方案 19.3%,含卡铂方案 2.8%)。同时发现延迟期未依从指南用药者高于急性期(89% vs 39%),主要表现为延迟期过度使用 5-HT<sub>3</sub> RA<sup>[25]</sup>。遵照指南进行 CINV 预防带来明显临床获益。按指南推荐方法进行预防的患者,恶心呕吐的完全缓解率明显高于不遵循者 59.9%vs50.7%, p=0.008; OR =1.43,p=0.027)<sup>[20]</sup>。美国的观察<sup>[26]</sup>显示按指南推荐方案进行预防者,呕吐完全控制率达 53.4%,未按指南预防者为 43.8% (p<0.01; OR =1.31,p=0.037),尤其是接受 HEC 者(49.2%vs37.8%,p=0.024)。在我国临床实践中,CINV 的发生现状缺乏详实的数据,同时由于 NK-1RA 阿瑞匹坦在 2013 年才获准上市,CINV 的规范化诊疗还有更长的路要走。

## 6 总结

CINV 指南的制定依赖于大量临床研究数据,对临床实践有指导意义。迫切需要大力倡导指南的实际应用,在遵循指南的基础上为患者制定个体化的预防方案,全程控制恶心呕吐的发生。

### 【参考文献】

- [1] Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(6): 711-717.
- [2] Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis[J]. *Support Care Cancer*, 2007,15(9):1023-1033.
- [3] Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(6):1289-1294.
- [4] Celio L, Agustoni F, Ricchini F, et al. Palonosetron plus dexamethasone in highly emetogenic chemotherapy: pooled data from two Phase III trials[J]. *Future Oncol*, 2013, 9(10):1451- 1458.
- [5] 陈映霞,秦叔逵,程颖,等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*,2007, 12(3):161-165.
- [6] Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a

selective neurokinin-1-receptor antagonist.L-754,030 Antiemetic Trials Group[J]. N Engl J Med, 1999, 340(3):190-195.

[7] Bergström M, Hargreaves RJ, Burns HD, et al. Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant[J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(10):1007-1012.

[8] Hu Z, Cheng Y, Zhang H, et al. Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(4):979-987.

[9] Uchida M, Ikesue H, Kato K, et al. Antiemetic effectiveness and safety of aprepitant in patients with hematologic malignancy receiving multiday chemotherapy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(4):343-349.

[10] Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Cancer J, 2008, 14(2): 85-93.

[11] Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 131.

[12] Vig S, Seibert L, Green MR. Olanzapine is effective for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting irrespective of chemotherapy emetogenicity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(1):77-82.

[13] Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(6):1655-1663.

[14] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial[J]. J Support Oncol, 2011, 9(5):188-195.

[15] Pirri C, Bayliss E, Trotter J, et al. Nausea still the poor relation in antiemetic therapy? The impact on cancer patients' quality of life and psychological adjustment of nausea, vomiting and appetite loss, individually and concurrently as part of a symptom cluster[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(3):735-748.

[16] Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(10): 765-772.

- [17] Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27):3389-3395.
- [18] Castejon AM, Paez X, Hernandez L, et al. Use of intravenous microdialysis to monitor changes in serotonin release and metabolism induced by cisplatin in cancer patients: comparative effects of granisetron and ondansetron[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291 (3):960-966.
- [19] Higa GM, Auber ML, Altaha R, et al. Concordance between substance P levels and antiemetic guidelines[J]. *J Support Oncol*, 2009, 7(4):138-142.
- [20] Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(8):1074-1080.
- [21] dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(17):1280-1292.
- [22] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会（CRPC），中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会（ASMC）. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南（2014版）[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(3):263-273.
- [23] Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8):1986-1992.
- [24] Hatoum HT, Lin SJ, Buchner D, et al. Comparative clinical effectiveness of various 5-HT<sub>3</sub> RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(5):941-949.
- [25] Burmeister H, Aebi S, Studer C, et al. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1):141-147.
- [26] Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, et al. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study[J]. *J Oncol Pract*, 2014, 10(1):68-74.

## 晚期乳腺癌药物研究与治疗进展

陈占红 王晓稼（浙江省肿瘤医院肿瘤内科）

乳腺癌为全球妇女高发的恶性肿瘤之一，全球每年新发病例达 138.4 万，约 45.8 患者死于乳腺癌<sup>[1]</sup>。中国妇女乳腺癌发病率还将升高<sup>[2]</sup>。4% ~ 6% 乳腺癌诊断时即为转移性乳腺癌，而接受辅助治疗的早期患者中 30% ~ 40% 可发展为转移性乳腺癌，患者 5 年生存率约 20%<sup>[3-4]</sup>。转移性乳腺癌通常不可治愈，是临床医师面临的一大挑战。随着可获得的药物的增加、治疗水平的进步，改善了乳腺癌患者的生存率。但是，由于耐药机制的存在，这些肿瘤通常会出现耐药，如激素受体阳性的晚期乳腺癌有 30%~50% 的患者对他莫昔芬治疗无效，HER-2 阳性的晚期乳腺癌只有 11% ~ 34% 的患者对曲妥珠单抗单药治疗有效，三阴性的患者一线化疗缓解率仅 39%<sup>[5]</sup>。

### 1 HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗

对于 HER-2 阳性的晚期乳腺癌，曲妥珠单抗 + 化疗药物治疗已成规范，对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌，2012 年美国国家癌症综合网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐可选择的方案是继续应用曲妥珠单抗联合其他化疗药物或拉帕替尼 + 卡培他滨，也可以选择双靶向药物曲妥珠单抗和拉帕替尼的联合使用。对于激素受体阳性的患者，也可以采用曲妥珠单抗联合内分泌药物治疗策略。

#### 1.1 联合靶向（帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗）

2012 年 Baselga 等<sup>[6]</sup>发表了 CLEOPATRA 研究结果，研究入组 808 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者，随机分为两组，分别接受曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 多西他赛三药联合或曲妥珠单抗 + 多西他赛两药联合，治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，主要终点为中位无进展生存 (progression free survival, PFS)。结果显示，含有帕妥珠单抗组患者的中位 PFS 为 18.5 个月，而曲妥珠单抗和多西他赛组的 PFS 只有 12.4 个月 ( $P < 0.0001$ )。这相当于中位无进展生存期延长 6.1 个月、疾病进展或死亡的风险降低 38%，具有统计学意义。曲妥珠单抗联合化疗治疗组的中位总生存期 (overall survival, OS) 为 37.6 个月。在分析时，增加帕妥珠单抗组的中位总生存期尚未达到，意味着该组中的一半以上的患者仍继续生存。中期分析结果还表明三药联合组总生存更好 ( $P = 0.0053$ )。同时 3 药联合组在腹泻、皮疹、发热性中性粒细胞减少、黏膜炎症和皮肤干燥的发生率较两药联合组更为常见，

但心脏毒性无显著性差异。基于这项 CLEOPATRA 的III期临床试验结果, 2012年6月8日美国食品药品监督管理局(FDA)批准了帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合用药, 用于治疗 HER-2 阳性乳腺转移癌且从未使用抗 HER-2 药物治疗过的患者。但帕妥珠单抗的供应和费用值得关注, 医生和患者也应注意其不良反应的潜在风险。

## 1.2 新的抗 HER-2 药物

ado- 曲妥珠单抗 emtansine (Kadcyla) 是一种靶向 HER-2 抗体药物结合物, 曲妥珠单抗是人源化抗 HER-2 IgG1。小分子细胞毒素 DM1 是一种微管抑制剂。临床研究称为曲妥珠单抗 emtansine (T-DM1)。Verma 等<sup>[7]</sup>的研究是一个企业赞助、III期、随机和开放标签的临床试验, 该试验纳入了 991 例 HER-2 阳性、不能手术、局部晚期或转移性乳腺癌患者, 患者曾接受过曲妥珠单抗和一种紫杉烷类治疗。患者接受 T-DM1 ( $3.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 或拉帕替尼 (每天 1250mg) 联合卡培他滨 ( $1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) (LC) 治疗, 每 3 周重复至疾病进展, 并且按照世界地区、先前因晚期疾病接受化疗的方案数和是否存在内脏转移分层。主要终点是 PFS、OS 和安全性, 次要终点包括客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疗效持续期和至症状进展的时间。T-DM1 治疗组的中位 PFS 显著长于 LC 组 [9.6 个月对 6.4 个月, 风险比 (HR) 为 0.65,  $P < 0.0001$ ], 中位 OS 也有类似现象 (30.9 个月对 25.1 个月, HR 为 0.68,  $P=0.0006$ )。T-DM1 组的 ORR 优于 LC 组 (43.6% 对 30.8%,  $P < 0.001$ )。T-DM1 与 LC 的 3 或 4 级不良事件发生率分别是 40.8% 和 57.0%。与卡培他滨和拉帕替尼的标准治疗相比, T-DM1 可以显著提高 HER-2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌的无进展生存期, 2013 年 2 月 22 日 FDA 批准用于治疗 HER-2 阳性晚期转移性乳腺癌。是继曲妥珠单抗(1998), 拉帕替尼 lapatinib) (2007)和帕妥珠单抗 (pertuzumab) (2012) 第四个被 FDA 批准的靶向药物。近期临床肿瘤学杂志 (JCO) 在线发表的一项研究, 对比 T-DM1 与曲妥珠单抗联合多西他赛用于一线治疗复发转移或局部晚期乳腺癌<sup>[8]</sup>。研究纳入 137 例 HER-2 阳性复发转移或局部晚期乳腺癌患者, 随机分配到曲妥珠单抗联合多西他赛 (HT,  $n = 70$ ) 或 T-DM1 组 ( $n = 67$ ), 一线解救治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。研究主要终点是研究者评估的 PFS 和安全性。关键的次要终点包括 OS, ORR, 客观缓解时间, 临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 和生活质量。结果: HT 组患者中位 PFS 为 9.2 个月, T-DM1 组为 14.2 个月 (HR 0.59, 95% CI: 0.36 ~ 0.97) 两组的中位随访时间为 14 个月。HT 组患者 (ORR 为 58.0%, 95% CI: 45.5% ~ 69.2%) 而 T-DM1 组 (ORR 为 64.2%, 95% CI: 51.8% ~ 74.8%)。T-DM1 与 HT 组相比, 有良好的安全性: 较少出现  $\geq 3$  级不良反应 (两组不良反应为 46.4% 对 90.9%), 因不良

事件导致治疗的停药 (7.2%对 40.9%), 严重不良事件 (20.3%对 25.8%)。通过对两组患者中位 23 个月的随访, 初步结果 OS 在两个治疗组中的相似。在这项随机 II 期临床研究中, T-DM1 一线治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者能够显著改善 PFS, 相比 HT 治疗, 具有良好的安全性。

## 2 激素受体阳性的晚期乳腺癌治疗

### 2.1 合适的剂量

氟维司群注射液 (芙仕得) 是一种新型雌激素受体拮抗剂。在 0020 北美、双盲) 和 0021 (欧洲、开放) 两项随机对照的 III 期临床研究<sup>[9-10]</sup>, 研究既往接受过抗雌激素药物, 或孕激素辅助治疗, 或转移后一线内分泌治疗失败的绝经后激素受体阳转移性乳腺癌患者, 结果证实了氟维司群 (250mg、每月 1 次) 的疗效和阿那曲唑 (每日 1mg) 相似, 且耐受性良好。基于上述研究, 氟维司群 (250mg) 2007 年在美国上市。2010 年, 在中国完成了与之相似的双盲随机对照临床研究 (D6997L00004)<sup>[11]</sup>, 氟维司群组的至疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 110d, ORR 为 10% (8/121), CBR36%, 同阿那曲唑组比较无统计学上差异。据此, 2011 年 3 月, 氟维司群 (250mg) 获得国家食品药品监督管理局批准在中国上市。目前在中国的适应证为抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发的, 或抗雌激素治疗中进展的绝经后 (包括自然绝经和人工绝经) 雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。而临床前与 I、II 期临床研究发现氟维司群的疗效具有剂量依赖性, 500mg 比 250mg 可以更显著抑制 ER、PR 和 Ki-67 的水平。有研究比较了氟维司群三种给药模式: 每月 250mg 批准剂量 (AD); 负荷剂量 (LD) 500 mg 第 0 天, 250mg 第 14 天, 第 28 天, 然后每月 250mg; 大剂量 (HD) 500mg 第 0 天, 500mg 第 14 天, 然后每月 500mg, 药动学显示 LD 和 HD 比 AD 更快达到稳态浓度<sup>[12-14]</sup>。CONFIRM (氟维司群治疗转移性乳腺癌患者的剂量方案比较) 是一项 III 期、随机双盲的临床试验<sup>[15]</sup>, 共纳入了来自 17 个国家 128 个医疗中心的 736 例绝经后女性, 氟维司群 250mg 显著且有临床意义地延长了 PFS (中位 PFS 6.5 个月对 5.5 个月; HR =0.80; 95%CI :0.68,0.94; P =0.006), 同时没有出现任何因剂量增加导致的不良事件增加或新的安全性事件。故氟维司群 500mg 自 2010 年 9 月已经在美国、欧盟以及日本等国家获得批准。CONFIRM 试验最终的总生存期分析结果显示, 500mg 剂量组和 250mg 剂量组的总生存期分别为 26.4 个月和 22.3 个月 (P =0.016), 接受 500mg 氟维司群剂量方案的患者的死亡风险下降了 19%, 两个剂量组的严重不良事件发生率相似。国家食品药品监督管理局将氟维司群的批准剂量从 250mg 改为 500mg。

## 2.2 联合内分泌药物

自 ATAC 研究[16]初步分析结果显示,阿那曲唑片和他莫昔芬(tamoxifen,TAM)联合用药组与三苯氧胺组相比没有疗效或安全性上的优势,故联合用药组停止研究后,很少再有两个内分泌药物联合的临床研究。2012年 Mehta 等<sup>[17]</sup>发表 SWOG0226 研究:基于氟维司群在低雌激素水平下活性更强且可以下调一系列内分泌药物耐药蛋白的前期研究。该研究拟观察氟维司群与阿那曲唑两药联合是否具有协同作用,优于阿那曲唑单药组。不良反应大多可耐受,3级以上不良反应的发生率为14.5%和12.7%,且两组间无统计学差异,但联合组有3例治疗相关性死亡(2例为肺栓塞,1例为缺血性脑病)。结果显示氟维司群500mg第0天,250mg第14天,第28天,然后每月250mg)联合阿那曲唑1mg治疗组和单药组的中位PFS分别为15个月和13.5个月( $P=0.0145$ ;  $HR=0.81$ , 95%  $CI:0.68 \sim 0.96$ ),对亚组进一步分析显示,PFS的改善在既往未经过他莫昔芬治疗的患者中具有显著性,而在接受过TAM治疗的患者中,无显著性差异。联合治疗组OS亦具有显著优势(47.7个月对41.3个月, $P=0.049$ )。同样,亚组分析显示OS的改善在既往未经过TAM治疗的患者中具有显著性,而在接受过TAM治疗的患者中无显著性差异。该研究提示氟维司群联合阿那曲唑能够延长PFS及OS,因此二者联合有望成为激素受体阳性晚期乳腺癌一线内分泌治疗新的选择方案,但是临床应用应注意选择合适人群。

## 2.3 联合新的靶向药物

2012年12月美国圣安东尼奥乳腺癌会议公布的III期 BOLERO-2 数据再次证实了内分泌联合依维莫司治疗能为内分泌治疗失败激素受体阳性晚期乳腺癌患者带来临床获益。研究纳入724例经来曲唑或阿那曲唑治疗后复发或进展、不可切除的局部晚期或转移性绝经后ER阳性乳腺癌患者,按2:1将其随机分为依维莫司+依西美坦组与安慰剂+依西美坦组,主要研究终点是PFS。中位随访18个月的结果显示,依维莫司+依西美坦组较单药依西美坦组的PFS超过1倍(11.0个月对4.1个月, $P < 0.0001$ ),疾病进展风险降低64%,ORR(12.6%对1.7%)和CBR(51.3%对26.4%)也明显占优。亚组分析显示,依维莫司+依西美坦组的PFS优势不受年龄、有无内脏转移、孕激素受体是否阳性、地区、种族等亚组因素影响。此外,针对亚洲人群的亚组分析显示,与依西美坦组相比,依维莫司+依西美坦组的PFS改善也达1倍(8.48个月对4.14个月, $HR=0.56$ ,  $P < 0.05$ ),ORR和CBR也占优,提示对于亚洲曾接受过芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗失败的激素受体阳性晚期乳腺癌患者,依维莫司+依西美坦疗效确切。在不良反应方面,联合组的不良事件基本与之前依维莫司临床研究报道一致,无预期外的不良事件发生。基于

BOLERO-2 临床研究结果, 2012 年 7 月 FDA 批准依维莫司联合依西美坦用于来曲唑或阿那曲唑治疗失败的晚期 ER 阳性及 HER-2 阴性绝经后女性乳腺癌患者。同时欧洲药品管理局也推荐依维莫司扩大适应证。毫无疑问, 依维莫司联合依西美坦为医生和患者提供了一个重要的新选择。一项 II 期随机临床研究 (TAMRAD 试验) 表明<sup>[18]</sup>, 曾用 AI 治疗或耐药的 HER-2 阴性转移性乳腺癌, TAM 联合依维莫司可克服耐药, 提高临床获益率、至疾病进展时间和总生存期, 对继发耐药者更好。研究入组 111 例患者, 随机分为 TAM 组 (57 例) 或 TAM + 依维莫司组 (每天 10mg, 54 例); 研究终点为 CBR (6 个月)。结果显示, 原发耐药者 49%, 继发耐药者 50%。中位随访 22 个月, 依维莫司组和 TAM 组 CBR (61.1% 对 42.1%,  $P=0.045$ )、中位 TTP (8.6 个月对 4.5 个月,  $HR=0.53$ ,  $P=0.0026$ ) 均有显著性差异。依维莫司组 OS 优于 TAM ( $HR=0.32$ ,  $P=0.0019$ )。亚组分析显示, 依维莫司组继发耐药者 CBR (77.8%) 和 TTP (17.4 个月) 优于 TAM (44.8%, 5.0 个月)。依维莫司组毒性反应 (多为 I - II 级) 包括疲乏、皮疹、口腔炎、食欲缺乏和腹泻。联合 TAM 和依维莫司的 TAMRAD 研究进一步肯定了内分泌治疗联合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂的疗效。在第 35 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会上公布了一线治疗 ER 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的随机 II 期研究结果 (TRIO-18 试验), 其细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 PD-0332991 和来曲唑联合用药与来曲唑单独用药相比, 延长晚期 ER 阳性的乳腺癌患者中位无进展生存期达 18 个月 (26.1 个月对 7.5 个月,  $HR=0.37$ ,  $P<0.001$ )。主要不良反应包括疲乏和嗜中性白细胞减少。

### 3 三阴晚期乳腺癌治疗

三阴乳腺癌患者一旦复发病情发展迅速, 内分泌治疗和分子靶向治疗无效, 对一线化疗、放疗有一定的敏感性; 辅助治疗既往选择常规的标准治疗, 其预后依然很差, 无病生存和总生存率均较低。因此, 针对晚期三阴性乳腺癌患者如何选择最佳治疗方案与策略是人们面临的挑战。在新药研究中, 依沙匹隆被证实与卡培他滨联合应用于对蒽环类及紫杉类耐药的晚期乳腺癌及三阴乳腺癌较单用卡培他滨疗效好。目前国际上正在进行聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂、血管生成抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、Src 抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂等研究。

#### 3.1 聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂是治疗三阴乳腺癌和 BRCA 突变乳腺癌的一个全新药物。PARP 抑制剂临床试验<sup>[19]</sup>: 曲贝替定在 43 例既往接受过治疗且进展转移性三阴性乳腺癌中仅 2 例 PR, 使得研究中止; 另一项 II 期试验对 27 例复发的化疗难治性 BRCA

缺失的晚期乳腺癌患者给予 olaparib 口服, ORR 为 38%。iniparib(BSI-201) 为一项晚期三阴乳腺癌的多中心 II 期临床试验检测到的一种具有通过静脉通道抑制 PARP 活性的小分子<sup>[20]</sup>。研究中将病人随机分配至吉西他滨 ( $1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 第 1 天和第 8 天) 联合卡铂 (曲线下面积 AUC 为 2, 静脉滴注, 第 1 天和第 8 天) 联合或不联合 iniparib 组 ( $5.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 静脉滴注, 第 1 天、第 4 天、第 8 天、第 11 天, 21d 重复)。结果显示, 增加 iniparib 可显著地改善化疗的客观缓解率(33%)、提高无进展生存 (5.9 个月和 3.6 个月)和总生存时间 (12.3 个月和 7.7 个月)。iniparib 在少见的三阴乳腺癌中的疗效仍不清楚。

### 3.2 血管生成抑制剂

实验室和临床证据都支持血管生成在乳腺癌的进展中有重要作用。TURANDOT 研究 [21]有 12 个国家、51 个研究中心参与, 是比较两种含贝伐珠单抗方案一线治疗 HER-2 阴性转移性乳腺癌的 III 期临床研究, 主要终点为 OS, 入组 564 例患者, 随机分为贝伐珠单抗  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  第 1 天, 第 15 天 + 紫杉醇  $90\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  第 1 天、第 8 天、第 15 天, 每 4 周 ( $n=285$ ) 和贝伐珠单抗  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 卡培他滨  $1\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ , bid, 第 1 天至第 14 天, 每 3 周 ( $n=279$ ) 治疗直至 PD 或出现不可耐受的毒性, 主要终点中位 OS (30.5 个月对 26.0 个月, HR 1.042,  $P=0.0593$ ), 次要终点中位 PFS (11.0 个月对 8.1 个月, HR 1.36,  $P=0.052$ ) 均无显著性差异。2011 年 11 月 FDA 撤消贝伐珠单抗在转移性乳腺癌治疗中的应用。而在新辅助研究 [22] 中, 三阴性乳腺癌亚组患者接受联合贝伐珠单抗治疗可显著提高病理学完全缓解率 (pCR) (39.3% 对 27.9%,  $P=0.003$ ), 这提示需要寻找真正能从贝伐珠单抗治疗中得到获益的亚组患者。

### 3.3 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 是研究三阴乳腺癌治疗中应用较广的过表达蛋白。到目前为止, 3 个 II 期临床试验评价了西妥昔单抗, 即抗 EGFR 单克隆抗体单独或联合化疗的疗效。例如在其中一项研究中, 将 102 例转移性三阴乳腺癌患者以 2:1 随机分配至西妥昔单抗联合卡铂组, 或者是西妥昔单抗进展时加卡铂组 [23]。西妥昔单抗联合卡铂组的临床获益率明显优于西妥昔单抗进展时加卡铂组 (27% 对 10%)。西妥昔单抗联合化疗治疗转移性三阴乳腺癌具有一定的疗效, 为了使其成为一个有价值的治疗方法, 要求有更好的方法来确认这种治疗方法对哪些三阴乳腺癌患者更有效。

## 4 小结

晚期乳腺癌是不可治愈的疾病, 严重威胁着患者的生命, 但是良好的姑息治疗可以改善

生活质量和延长生存。关于乳腺癌晚期的治疗，不断有新的药物和新的方案被临床试验证实有效并运用于临床，帕妥珠单抗、T-DM1、氟维司群注射液、依维莫司等就是很好的药物，但耐药的产生，迫使医学界必须积极寻找有效的克服或逆转耐药的方法以及新的药物方案。

#### 【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J].CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Linos E, Spanos D, Rosner BA, et al. Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China:A modeling analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(19):1352-1360.
- [3] Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2011,22(Suppl 6):vi25-30.
- [4] Huober J, Thürlimann B . The Role of Combination Chemotherapy in the Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer[J]. Breast Care (Basel), 2009, 4(6): 367-372.
- [5] Trapé AP, Gonzalez-Angulo AM. Breast Cancer and Metastasis:On the Way Toward Individualized Therapy[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2012, 9(5):297-310.
- [6] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):109-119.
- [7] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. New Engl J Med,2012, 367(19):1783-1791.
- [8] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013,31(9): 1157-1163.
- [9] Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant,formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment[J]. J Clin Oncol,2002, 20(16): 3396-3403.
- [10] Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind,Randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial[J]. J Clin Oncol,2002, 20(16): 3386-3395.

- [11] Xu B, Jiang Z, Shao Z, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(1):223-230.
- [12] Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers[J]. *Brit J Cancer*, 2002, 87(12): 1354-1359.
- [13] Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(12):2342-2347.
- [14] Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(2):453-461.
- [15] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4594-4600.
- [16] Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1):45-53.
- [17] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer[J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(5): 435-444.
- [18] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22): 2718-2724.
- [19] Fornier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment[J]. *Breast J*, 2012, 18(1):41-51.
- [20] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.[J]. *New Engl J Med*, 2011, 364(3): 205-214.
- [21] Zielinski C, Lang I, Inbar M, et al. First Efficacy Results from the Turandot Phase Iii Trial Comparing Two Bevacizumab (Bev)-Containing Regimens as First-Line Therapy for

Her2-Negative Metastatic Breast Cancer (Mbc)[J]. Ann Oncol, 2012,23(Suppl 9): 116-116.

[22] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer[J]. New Engl J Med, 2012, 366(4):299-309.

[23] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21):2615-2623.

## •医药文摘•

### 阿格列汀不增加 2 型糖尿病患者心力衰竭风险

近期，FDA 要求在沙格列汀的药品标签中添加心力衰竭风险信息。然而，2015 年 5 月，发表在《Lancet》上的一项研究显示，在近期发生急性冠脉综合症的 2 型糖尿病患者中，阿格列汀并未增加心力衰竭结局风险。

背景：EXAMINE 试验表明，DPP-4 抑制剂阿格列汀较安慰剂治疗对 2 型糖尿病和急性冠脉综合症患者的主要不良心脏事件（MACE）具有非劣效性。在其他 DPP-4 抑制剂试验中报道的较高的心力衰竭住院率倍受关注。因此我们评估了 EXAMINE 试验中的心衰入院率。

方法：那些在 15~90 天内发生过急性冠脉综合症事件的 2 型糖尿病患者被随机分配接受阿格列汀或安慰剂联合标准治疗用于糖尿病和心血管疾病的预防。预先设定的扩展主要不良心脏事件终点是全因死亡率、非致命性心肌梗死、非致死性卒中、因不稳定心绞痛的紧急血运重建和心衰入院。对心血管死亡和因心衰住院进行上市后分析，基线评估心力衰竭病史和脑钠肽（BNP）浓度。我们还评估了在基线到 6 个月 N 末端前-BNP（NT-pro-BNP）的变化。本研究在 ClinicalTrials.gov 中注册，序号 NCT00968708。

结果：5380 名患者被分配到阿格列汀组（n = 2701）或安慰剂组（n = 2679），平均随访 533 天（IQR 280~751）。阿格列汀组 433 名患者（16.0%）出现探索性扩展 MACE 终点，安慰剂组为 441 名（16.5%）（风险比[HR] 0.98，95% CI 0.86~1.12）。因心衰是第一事件而入院的患者在服用阿格列汀组患者有 85 名（3.1%），安慰剂组有 79 名（2.9%）（HR 1.07，95% CI 0.79~1.46）。上市后分析显示阿格列汀对心血管死亡和因心衰住院的复合事件没有影响（HR 1.00，95% CI 0.82~1.21），结果不受基线 BNP 浓度的影响。NT-pro BNP 浓度在

两组间均呈现显著降低，且两组间无差异。

解释：在近期发生急性冠脉综合症的 2 型糖尿病患者中，阿格列汀并未增加心力衰竭结局风险。

## 二甲双胍与 DM 患者心梗后 30 天全因死亡率降低相关

动物实验显示心梗(MI)后使用二甲双胍对心肌细胞具有保护作用。在本研究中，我们检查在糖尿病 (DM) 患者中，二甲双胍对左心室射血分数 (LVEF) 和心梗后死亡率的影响。结果表明，糖尿病患者使用二甲双胍，与更低的 30 天全因死亡率相关，也与心梗后 12 个月全因死亡率有降低趋势相关，但 LVEF 无显著改善。相关报告发表在 2015 年 6 月《Cardiovasc Drugs Ther》。

在该项研究中，研究人员对进入 UAMS 医学中心治疗的 MI 患者的图表进行评估。同时收集患者基线特征及 12 个月的随访数据。患者被分类为以下 3 组：对照组-无 DM (n = 464)、二甲双胍组-DM + MI (n = 88) 及无二甲双胍组- DM + MI (n = 168)。首先，研究人员将二甲双胍组和无二甲双胍组与对照组进行比较。然后，研究人员在 DM 患者中进行倾向得分匹配，同时对二甲双胍组和无二甲双胍组进行比较。

结果显示，与对照组相比较，无二甲双胍组患者的 30 天全因死亡率和 12 个月全因死亡率显著更高(30 天时：13.5 vs 9.3 % p = 0.03；12 个月时：23.7 vs 15.9 % p = 0.03)。然而对照组和二甲双胍组 30 天全因死亡率和 12 个月全因死亡率相似(30 天时：9.3 vs 6.8 % p = 0.93；12 个月时：15.9 vs 11.4 % p = 0.97)。图表描述的(三组中均为 45%)和随访期间的(对照组、二甲双胍组和无二甲双胍组分别为 47.84%、46.38%和 43.62 %)平均 LVEF 并无统计学差异。对于再住院、再干预、新发卒中、CHF 进展、新发心梗或可辨认的心率失常无显著差异。在 DM 患者中，二甲双胍是更低的 30 天全因死亡率和 12 个月全因死亡率的独立预测因子 (HR 0.25, p = 0.02 及 HR 0.32, p = 0.01)。在匹配分析中，与二甲双胍组相比较，无二甲双胍组 30 天全因死亡率显著更高(21.1 vs 8.8 %, p = 0.05)，然而 12 个月全因死亡率并没有达到统计学显著差异(24.6 vs 15.8 %, p = 0.15)。

该概念验证研究表明，糖尿病患者使用二甲双胍，与更低的 30 天全因死亡率相关，也与心梗后 12 个月全因死亡率有降低趋势相关，但 LVEF 无显著改善。

此前，在 2015 年美国临床内分泌学医师协会年会 (AACE2015) 上，相关人员报告了“即使是与二甲双胍使用相关的轻微体重改变，也可能降低糖尿病患者的 MI 和心衰风险”这一

研究成果，而该项研究也证明，二甲双胍可降低 DM 患者心梗后 30 天全因死亡率，再一次说明了二甲双胍对心肌细胞的保护作用。

## 太极拳有助于心肌梗死患者的心脏康复

2015 年 6 月，发表于《Am Heart J》的一篇文章考察了太极拳心脏康复计划对近期心肌梗死患者康复的影响。随机临床试验的结果为近期 MI 患者中，太极拳与 VO<sub>2</sub> 峰值的增加相关，是该患者群体心脏康复的一种有效的形式。

**背景：**最近发生心肌梗死（MI）的患者会表现出功能能力的降低，其表现为耗氧峰值（VO<sub>2</sub> 峰值）降低。太极拳心脏康复计划对近期 MI 康复患者的影响还没有进行过评估。我们的目的是评估最近 MI 患者进行了基于太极拳的心脏康复计划后，其功能能力有何变化。

**方法：**我们进行了单盲随机临床试验。进行检测的研究者对分组盲。出院后的第 14 天~第 21 天，所有患者都进行了心肺运动试验和实验室血液检查。患者的平均年龄相似，太极拳组为 56±9 岁，对照组为 60±9 岁。分到干预组中的 31 名患者进行了为期 12 周的 3 周一个疗程的北京风格太极拳训练。对照组中的 30 名患者参加了 3 周一个疗程的全身伸展运动。

**结果：**12 周的研究后，太极拳组中的患者的 VO<sub>2</sub> 峰值较基线显著增加了 14%（21.6±5.2~24.6±5.2mL/kg/分），而对照组的患者的 VO<sub>2</sub> 峰值非显著性降低 5%（20.4±5.1~19.4±4.4mL/kg/分）。两组间的差异具有显著性（P<0.0001）。

**结论：**近期 MI 患者中，太极拳与 VO<sub>2</sub> 峰值的增加相关，是该患者群体心脏康复的一种有效的形式。

## PPI 可显著改善咽喉反流症状

在 2015 年 4 月的《J Clin Gastroenterol》一项荟萃分析，目的在于比较质子泵抑制剂（PPI）治疗和安慰剂治疗咽喉反流（LPR）患者的效果。其结果为 LPR 患者在接受 PPI 治疗时会明显改善反流症状。

**目标：**比较 PPI 治疗和安慰剂治疗 LPR 患者的效果。

**研究：**从 PubMed、Cochrane Library 和 EMBASE 上选取研究开始至 2014 年月份的数据。被纳入到这项荟萃分析中的随机对照临床实验（RCTs）比较了 LPR 患者 PPI 治疗和安慰剂

治疗的效果。在结局评估的时候计算风险差异、标准评价差（SMD）以及他们各自的 95% 置信区间（CI）。

结果：一共有 14 项符合条件的 RCTs 被纳入研究，并荟萃分析了他们的 771 例患者。通过集合所有符合条件的数据，我们发现经过 PPI 治疗的患者的应答率要明显高于安慰剂治疗的患者（风险差异=0.15；95% CI 0.01~0.30）。与安慰剂相比，PPI 治疗还能显著提高整体反流症状指数（SMD=1.65；95% CI 0.15~3.14），但特殊疾病的反流症状指数会有所变化。然而，PPI 治疗在反流计分方面和安慰剂治疗类似（SMD=0.62；95% CI, -0.96~2.19）。

结论：在这个纳入 14 项符合条件 RCTs 的荟萃分析中，研究人员发现 LPR 患者在接受 PPI 治疗时会明显改善反流症状。

## 阴道黄体酮具有安胎作用

在 2015 年 3 月的《Am J Obstet Gynecol.》杂志中，一篇文章介绍了一项随机对照试验，目的在于分析孕酮阴道给药用于单胎妊娠早产的安胎疗效。其结果为使用阴道黄体酮可能用于预防早产、显著延长妊娠并降低新生儿败血症发生率。

目的：研究人员希望通过试验组与对照组的（安慰剂或不治疗）的随机对照试验，分析孕酮阴道给药用于单胎妊娠早产的安胎疗效。

研究设计：研究人员以关键字“黄体酮”、“安胎”和“早产”对 MEDLINE、OVID、SCOPUS、ClinicalTrials.gov 和 Cochrane Central Register of Controlled Trials 等在 1966 年至 2014 年 11 月的研究进行了检索。纳入所有关于单胎妊娠伴有早产征兆（preterm labor, PTL）的随机试验，再按照安胎治疗方式随机将其分成阴道黄体酮组和对照组（安慰剂或不治疗）。严格审阅所有已发表的关于黄体酮安胎的随机研究。排除标准包括安胎妇女出现膜早破、使用 17- $\alpha$ -己酸羟孕酮安胎并口服孕酮维持。最终以相对风险（RR）和 95% 置信区间（CI）作为综合性指标。主要终点是早产（<37 周）的发生情况。

结果：研究共纳入 5 项随机试验进行分析，其中包括 441 单胎妊娠案例。进行阴道黄体酮安胎治疗的 PTL 保胎妇女，其 <37 周 PTB 的发生率显著降低（42% vs 58%；RR, 0.71；95% CI, 0.57~0.90；3 项试验，298 名妇女）。进行阴道黄体酮治疗的妇女，从出现症状到最终妊娠的时间显著延长（平均差 13.80 天；95%CI, 3.97~23.63；4 项试验，368 名妇女），此外分娩胎龄后延（平均差 1.29 周；95%CI, 0.43~2.15；4 项试验，368 名妇女），复发性 PTL（24%

vs 46%; RR, 0.51; 95%CI, 0.31~0.84; 2 项试验, 122 名妇女) 和新生儿败血症 (2% vs 7%; RR, 0.34; 95%CI, 0.12~0.98; 4 项试验, 368 名妇女) 发生率降低。

结论: 阴道黄体酮有预防早产、显著延长妊娠并降低新生儿败血症发生率的作用。但由于缺乏盲法试验以及纳入研究的质量普遍较差, 研究人员不能以此结果推荐临床使用阴道黄体酮治疗伴有 PTL 妇女。需要进一步严格设计的、安慰剂对照、随机试验来证实本文荟萃分析的结果。

## 对比剂诱导的急性肾损伤: 碘克沙醇优于碘比醇

对比剂诱导的急性肾损伤(CI-AKI)是一种广泛使用的试验终点, 但是无法区别肾损伤原因是对比剂相关还是对比剂无关, 比较各对比剂间的肾毒性仍然面临挑战。本研究建立了一种定量方法选择性的评估不同对比剂的剂量依赖性肾毒性作用。研究人员使用碘克沙醇和碘比醇进行该方法研究, 结果表明, 与碘比醇相比较, 碘克沙醇肾毒性较小, 该方法具有潜力。相关报告发表在 2014 年 7 月《J Cardiovasc Med (Hagerstown)》。

在该项研究中, 研究人员将 113 名经历冠状动脉手术的患者随机分配到碘克沙醇 320 mg/ml 组或碘比醇 350mg/ml 组。同时计算基线肌酐清除率(CrCl)和血清肌酐的手术后变化。然后研究人员进行个体碘负荷对肌酐最大变化的回归分析[负荷-损害关系 (LDR)]。研究人员假设其 R 值能估计对比剂剂量效应对肾功能改变的预测准确度, LDR 的斜率能显示对比剂固有的肾毒性。研究人员也进行了手术严重程度半定量评价去评估术后 AKI 的补充作用。

研究人员发现碘比醇(R: 0.29; P<0.0001)和碘克沙醇(R: 0.15; P=0.00028)组中对比剂负荷与肌酐变化均显著相关。然而与碘克沙醇相比较, 碘比醇 LDR 斜率显著更陡(19.03±4.02 vs. 14.50±4.63 Cr\*CrCl/I; P<0.001), 与非糖尿病患者相比较, 糖尿病患者的 LDR 斜率同样显著更陡(24.35±4.96 vs. 4.59±3.25 Cr\*CrCl/I; P<0.001)。将手术严重程度评分加入到对比剂负荷中显著增加回归模型对于术后肾功能改变的预测能力(所有患者中 R 值增加的 P<0.02), 暗示着手术严重程度在术后肾功能损害中的作用。

结果表明, LDR 斜率是评价特定对比剂相关术后 AKI 的潜在方法。

随着心脏介入诊治技术的日益普及, CI-AKI 已成为心血管疾病介入诊疗术后并发症防治研究的热点。CI-AKI 临床危害极大, 可增加肾衰竭和死亡风险, 并造成住院时间延长

和住院费用增加，但其发病多无明显的临床症状和体征，易被临床医生忽视。该研究中的方法对于预测特定对比剂的肾脏损伤可行，因此可帮助医生提前选择适宜的对比剂。

## 是否应推荐他汀用于多发性硬化症？

多发性硬化症（MS）是一种慢性炎症性疾病，能够造成进行性残疾。他汀类药物发挥了免疫调节和神经营养的作用，并因其可靠的安全性特征和良好的成本成为 MS 治疗的具有吸引力的候选药物。2015 年 4 月，发表在《CNS Drugs》的一项研究评估了当前支持他汀类药物治疗 MS 和临床孤立综合征（CIS）的证据。

**背景：**多发性硬化症（MS）是一种慢性炎症性疾病，能够造成进行性残疾。他汀类药物（羟甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂）广泛用于高胆固醇血症的治疗中。他汀类药物发挥了免疫调节和神经营养的作用，并因其可靠的安全性特征和良好的成本成为治疗 MS 的具有吸引力的候选药物。小鼠 MS 模型和 MS 开放标签试验中的他汀类药物研究已经表现出其能够降低疾病的严重程度。

**目的：**旨在评估当前支持他汀类药物治疗 MS 和临床孤立综合征（CIS）的证据。

**方法：**我们进行了一项 Embase、Pubmed 和 CINAHL 数据库、临床试验注册、未发表的会议摘要以及参考文献列表的系统文献回顾，时间为 2014 年 6 月 1 日~8 日，在 2014 年的 12 月 1 日又重复进行一次。以任何剂型或剂量给药，复发缓解型 MS（RRMS）、进展型 MS、CIS 的单一疗法或现有治疗的添加疗法的他汀的随机对照试验（RCTs）都纳入到本分析中。使用预先定义的提取数据检测研究质量。由于各研究间的异质性低，所以使用固定效应模型对复发活动、核磁共振（MRI）活动、扩展残疾状态量表（EDSS）进展、不良事件等预先定义的结局测量的指标进行 Meta 分析。

**结果：**8 项试验纳入到本回顾中，其中，5 项为将他汀添加到 RRMS 的干扰素（IFN）-β 的治疗中，1 项为 CIS 的他汀单药治疗，1 项为视神经炎（ON）/CIS 的他汀单药治疗，1 项为继发进展型 MS（SPMS）的他汀单药治疗。3 项具有符合标准特征的试验未在同行评审期刊中发表，因此没有将其纳入进去。由于 CIS 和 SPMS 试验的数量较少，因此首要结局的 Meta 分析仅在 RRMS 的研究中进行。Meta 分析表明，添加他汀对 IFN-β 的治疗无显著效果。的确，在新的 T2 病灶、复发患者比例、全脑萎缩而非 EDSS 进展上，他汀组显示出了疾病活动程度增加的趋势。对于 SPMS，他汀单药治疗表现出了在脑萎缩和残疾进展上具有显著性降低，但是对疾病复发率没有任何影响。对于 CIS，一项 2 期试验表明，在复发活动、

MRI 活动或 MS 风险上，他汀单药治疗和安慰剂间没有差异。对于急性 ON，他汀单药治疗产生了较好的视力结局，但是在复发活动、MRI 活动或 MS 风险上没有差异。

结论：在复发型 MS 上，他汀类药物的多效性作用和在小鼠 MS 模型中的有效性都不能直接等同，因此无论作为单一疗法还是与 IFN- $\beta$  联用治疗 RRMS，以及作为 CIS 的单一疗法，目前都不推荐使用他汀类药物。但是，他汀可能在 SPMS 中获益。因此，他汀的这种获益以及这是否是由于他汀的直接免疫调节和神经保护作用造成的，需要进一步研究。

## • 药物警戒 •

### 欧盟评估氨溴索和溴己新的严重过敏反应风险

欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）已完成了对含氨溴索或溴己新药物的审查。该审查针对的是这些被广泛用作祛痰剂（帮助清除呼吸道粘液）的药物诱发过敏反应的风险。PRAC 认为这些药物诱发过敏反应的风险较低，但仍然建议在这些药物的说明书中增加关于严重过敏反应的风险提示，即增加严重皮肤反应的不良反应信息。严重皮肤反应包括多形性红斑和 Stevens-Johnson 综合征等。

欧盟对氨溴索和溴己新的评估是在收到氨溴索相关的过敏反应和严重皮肤反应的病例报告后开展的。医学文献中也发现了几例可能与氨溴索相关的严重皮肤反应报告。本次审查还涉及了含溴己新的药物，因为溴己新在体内主要转化为氨溴索，此外也收到了一些与使用溴己新相关的过敏反应报告。

PRAC 对现有数据和关于氨溴索和溴己新引起的严重过敏反应和严重皮肤反应的报告进行了评估。评估结果证实了已知的过敏反应风险，尽管这些风险依然很低；评估还确认了与这些药物相关的、较低的严重皮肤反应风险。基于以上结论，PRAC 建议在产品说明书中添加严重皮肤反应的风险信息，并建议在发生严重皮肤反应症状之后立即停药。

PRAC 提出的建议将递交给人用药物互认和非集中程序协调组（CMDh），等待其作出最终的决定。

（EMA 网站）

### 英国评估与异维 A 酸相关的精神障碍风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）在评估了异维 A 酸与精神障碍之间的最新证据

之后，提醒患者应对可能存在的抑郁状态进行监测，必要时给予适当的治疗。

在英国，异维 A 酸被批准用于治疗对全身性及局部抗生素治疗具有耐药性的严重痤疮。

MHRA 收到了关于服用异维 A 酸的患者出现精神障碍的报告（如抑郁症、焦虑、罕见的自杀观念和自杀），并促使其对已发表的文献和病例报告进行了评估。由于研究结果之间存在矛盾且数据量有限，故无法得出服用异维 A 酸患者发生精神障碍的风险明显高于未服用异维 A 酸的患者的结论，也未找到异维 A 酸引起精神障碍的明确的生物学机制。痤疮本身就与某些精神障碍相关，另外，许多服用异维 A 酸患者的年龄段也是患者经常被诊断出某些精神障碍的年龄段。

尽管评估未得出明确结论，但 MHRA 认为，根据现有的证据，应该在药品说明书中加入相关警示信息。异维 A 酸的患者说明书中已经建议患者在服药之前与医生就任何精神疾病病史进行讨论。该使用说明书还告诉患者，如果出现了说明书所列出的任何精神障碍症状，需马上其医生取得联系。加拿大正在更新产品说明书，要求患者家属和朋友协助观察患者可能存在的精神障碍症状。

针对医疗专业人员的建议：

异维 A 酸处方只能由使用过此类药物全身给药治疗严重痤疮，且详细了解异维 A 酸风险和监测要求的皮肤病专科医生开具（或在其监督下开具）。

警告患者及其家属，异维 A 酸可能会引发精神障碍，例如抑郁、焦虑、罕见情况下还可能出现自杀意念，告诉他们对可能出现的症状保持警惕。

在为存在抑郁病史的患者开具异维 A 酸处方时，需仔细权衡治疗获益与可能存在的精神障碍风险。

应对所有患者的抑郁症状进行监测，必要时给予适当治疗。停用异维 A 酸可能并不足以缓解症状，应进一步评估患者的精神或心理状态。

MHRA 《Drug Safety Update》 2014 年第 5 期)

## 英国警告手术中使用过氧化氢可能导致气体栓塞

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布安全性信息，称发现在手术过程中使用过氧化氢导致气体栓塞危及生命或致死病例，因此警告不得在手术过程中使用过氧化氢，禁止在封闭体腔或较深、较大的伤口内使用过氧化氢。因为过氧化氢与组织接触后，迅速分解为水和氧气，如果反应发生在密闭空间内，所生成的大量氧气可导致气体栓塞。

在英国，浓度达到 6%的过氧化氢用于消毒小切口、小伤口及皮肤溃疡；浓度为 1.5%的过氧化氢作为漱口水使用。

2014 年 5 月，英国收到了 1 例手术中使用过氧化氢造成气体栓塞的报告，在全球已发表文献中也发现了多例因术中使用过氧化氢而造成危及生命或死亡的气体栓塞病例，其中 5 例病例来自英国。大部分病例都报告了在使用过氧化氢灌洗伤口或浸泡伤口敷料棉签后数秒至数分钟之内，患者出现了呼吸循环衰竭。这些病例有时还伴有因过量气体的生成所造成的一些状况，如手术气肿、颅腔积气、从中央静脉导管吸入气体，或经食管超声心动图上出现气泡。非致死性事件有时导致永久性的神经损伤，如神经植物状态或缺氧性脑病。因此 MHRA 建议过氧化氢不得在手术中使用。

(MHRA 网站)

参考文献：

1. Dubey et al. *AnesthAnalg* 2002; 95(2): 497.
2. Haller et al. *Br J Anaesth* 2002; 88(4): 597-9.
3. Henley et al. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(4): 821-2.
4. Ahluwalia et al. *Injury Extra* 2006; 37: 139-40.
5. Beattie et al. *J PlastReconstrAesthetSurg* 2010; 63(3): e253-4.
6. Chhabra et al. *Br J Neurosurg* 2000; 4(6):549-51.

(MHRA 《Drug Safety Update》2014 年第 5 期)

## 加拿大评估多奈哌齐的横纹肌溶解等风险

2015 年 1 月 21 日，加拿大卫生部发布了对多奈哌齐的安全性评估结果。此前，加拿大卫生部实施了一项安全评估，对多奈哌齐诱发横纹肌溶解和神经阻滞剂恶性综合征（NMS，一种危及生命的神经系统疾病）的潜在风险信息进行了评估。实施此次评估的原因是加拿大卫生部接收到了 1 例横纹肌溶解的病例报告。

多奈哌齐用于治疗阿尔茨海默氏病，于 1997 年以商品名 ARICEPT 在加拿大上市销售，2006 年 ARICEPTRDT（口腔崩解片）上市。截至 2014 年 11 月，16 家公司已获得了在加拿大销售多奈哌齐仿制药的许可。

横纹肌溶解是一种可引起肌肉组织崩解的疾病，典型的临床症状包括肌肉疼痛、发热、乏力、恶心、尿色深，并可导致危及生命的心律失常和肾功能衰竭。横纹肌溶解可以由药物

诱发，也可由造成肌肉损伤的化学物质、身体过于疲劳及其他原因诱发。NMS 是一种罕见的危及生命的病症，可造成神经、肌肉和心血管系统的病变。NMS 的症状包括发热、心理改变、躁动、谵妄以及可导致横纹肌溶解的肌肉僵硬。NMS 往往与使用抗精神病药物和增强多巴胺作用的药物的使用相关。一般认为 NMS 是由脑细胞化学物质失衡引起的。

加拿大评估了现有的与多奈哌齐诱发横纹肌溶解及 NMS 有关的证据，包括加拿大的不良反应报告、科学文献、相关药物在加拿大和其他国家的使用经验。除了对风险进行评估，还提出了风险最小化方案。由于横纹肌溶解的临床症状与 NMS 引起的肌痛、肌肉僵硬症状有相似之处，在多个病例中，同时报告了横纹肌溶解和 NMS，因此，加拿大同时对横纹肌溶解和 NMS 风险进行了审查。

评估发现，从 2008 年开始，加拿大的多奈哌齐处方数量以大约每年 10% 的速度增长。据估计，2013 年加拿大的多奈哌齐处方数量将达到 2,041,755（包括商品名药和仿制药）。

截至 2014 年 6 月 30 日，加拿大卫生部收到了 1 例与多奈哌齐相关的横纹肌溶解的病例报告。该患者在服用多奈哌齐的同时还服用了其他药物，患者已经康复。横纹肌溶解事件被认为可能与多奈哌齐相关。截至 2014 年 6 月 30 日，尚未收到与多奈哌齐相关的 NMS 病例报告。

加拿大卫生部共收到多奈哌齐生产商提交的 88 例横纹肌溶解和 67 例 NMS 的国外病例，并进行了评估。多数病例仅单独出现了横纹肌溶解或 NMS，但某些病例同时报告了两种疾病。其中，横纹肌溶解导致 3 人死亡，NMS 导致 9 人死亡。绝大多数死亡病例发生在日本。欧洲、澳大利亚、日本等国家的处方信息中已包含了有关 NMS 导致横纹肌溶解的风险信息。

经评估，加拿大卫生部认为现有证据提示了横纹肌溶解及 NMS 可能与多奈哌齐的使用有关。ARICEPT 和 RICEPTRDT 的说明书已经更新，包含了有关横纹肌溶解和 NMS 的风险信息。仿制药生产商也将更新说明书信息。重要的是，医疗专业人员和患者需要认识到发生此类罕见但严重反应的可能性，为早期发现横纹肌溶解及 NMS 采取措施。

（加拿大卫生部网站）

## 加拿大评估非典型抗精神病药的肝衰竭风险

加拿大卫生部 2015 年 1 月 22 日发布了有关非典型抗精神病药与肝功能衰竭风险的评估结果。实施此项评估的原因是有医学文献指出喹硫平存在诱发肝功能衰竭的风险。

加拿大目前上市销售的非典型抗精神病药包括：阿立哌唑、阿塞那平（asenapine）、氯氮平、鲁拉西酮（lurasidone）、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。这些药物批准的适应症不完全相同，但一般来说，非典型抗精神病药主要用于治疗精神分裂症和双相情感障碍，有时还用于治疗抑郁症。在加拿大，非典型抗精神病药多为处方药。喹硫平是最常见的非典型抗精神病处方药，2012年处方量达到7,054,492。加拿大所有非典型抗精神病药的处方总量从2008年的10,311,586增加至2012年的14,786,633。

此次评估的证据包括加拿大的不良反应报告、科学文献、国际安全数据以及在加拿大和其他各国使用此类药品的经验。

启动此次评估的直接原因是4例文献中报道有关使用喹硫平导致肝功能衰竭的病例（Al Mutairi等，2012；El Hajj等，2004；Li等，2010；Naharci等，2011）。3例已发表病例（1例来自加拿大，2例来自其他国家）提示喹硫平可能与急性肝功能衰竭相关，其中2例肝功能衰竭导致了死亡。对于其他非典型抗精神病药，支持肝功能衰竭与药品使用有关的证据很有限，但氯氮平和奥氮平除外，这两种药物诱发肝功能衰竭的风险已得到了公认，他们的产品信息中对此也有说明。

加拿大卫生部已接收到多例疑似与非典型抗精神病药相关的肝功能衰竭报告（阿立哌唑=2；阿塞那平=0；氯氮平=16；鲁拉西酮=0；奥氮平=3；帕潘立酮=0；喹硫平=3；利培酮=2；齐拉西酮=0）。其中一些病例涉及肝功能的迅速丧失（急性肝功能衰竭）。但是，多数报告并未提供足够的信息，故无法进行详细分析。

世界卫生组织全球个案病例不良反应报告数据库系统（Vigibase）已收录了一些与非典型抗精神病药相关的肝功能衰竭报告（阿立哌唑=15；阿塞那平=4；氯氮平=85；鲁拉西酮=0；奥氮平=70；帕潘立酮=15；喹硫平=54；利培酮=34、齐拉西酮=15）。

加拿大卫生部得出以下评估结论：

非典型抗精神病药的应用非常广泛。与这些药物使用相关的肝功能衰竭病例报告相对较少，但是，这些病例均很严重，甚至导致患者死亡。当前含氯氮平和奥氮平的药品的说明书中已包含了有关肝功能衰竭的风险提示。至于其他的非典型抗精神病药物，多数收集到的证据均涉及喹硫平。

加拿大卫生部认为，在按照推荐剂量使用的情况下，喹硫平的总体获益大于风险，但是加拿大卫生部仍然采取了以下风险管理措施：

在2014年4月的《加拿大不良反应通告》中发表了一篇关于喹硫平与急性肝功能衰竭风险的文章。

肝功能衰竭风险已被添加到喹硫平的说明书中，喹硫平仿制药生产商也将对其说明书进行更新。

关于其他6种非典型抗精神病药（阿立哌唑、阿塞那平、鲁拉西酮、帕潘立酮、利培酮和齐拉西酮）的肝功能衰竭证据非常有限。加拿大卫生部将按照惯例，持续对非典型抗精神病药的不良反应进行监测，以识别和评估其潜在危害。

参考文献：

1. Al Mutairi F, Dwivedi G, Al Ameel T. Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: A casereport. J Med Case Rep 2012;6(1):418.

2. Bawolak MT. Quetiapine and acute liver failure. Can Advers Reaction Newsl 2014;24(2):1-2.

3. El Hajj I, Sharara AI, Rockey DC. Subfulminant liver failure associated with quetiapine. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16(12):1415-8.

4. Li J, Zhu X, Liu F, et al. Cytokine and autoantibody patterns in acute liver failure. J Immunotoxicol 2010;7(3):157-64.

5. Naharci MI, Karadurmus N, Demir O, et al. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low dose quetiapine. Am J Psychiatry 2011;168(2):212-3.

（加拿大卫生部网站）

## 加拿大发布关于多潘立酮的重要安全性信息

加拿大卫生部2015年1月20日发布通告，称多潘立酮会小幅增加严重室性心律失常或心源性猝死的风险。

多潘立酮主要用于治疗与慢性及亚急性胃炎和糖尿病性胃轻瘫相关的成人上消化道蠕动障碍，还可用于与多巴胺激动剂类抗帕金森药物相关的胃肠道症状的治疗。

多潘立酮在加拿大的销售历史已有30年。在此期间，加拿大卫生部收到了19例与多潘立酮相关的严重心脏事件的报告。通过对流行病学研究和近期上市后安全数据的审查表明，严重室性心律失常或心源性猝死风险的增加与多潘立酮的使用有关。基于这一新的证据，生产商正在更新多潘立酮的说明书，以更好地提示和管理这些风险。

多潘立酮可能会小幅增加严重室性心律失常或心源性猝死的风险。以下人群中观察到的风险加大：60岁以上老年人；每日使用剂量超过30mg；存在QT间期延长危险因素，包括

合并使用可延长 QT 间期的药物或 CYP 3A4 抑制剂。

多潘立酮的禁忌症包括：心脏传导时间延长，特别是 QT 间期延长；电解质严重紊乱；心脏疾病（例如充血性心力衰竭）；中度或重度肝损伤；使用可延长 QT 间期的药物和强效 CYP3A4 抑制剂。

使用多潘立酮时，应采用最低有效剂量，建议每日剂量不超过 30mg，疗程越短越好。

在使用多潘立酮治疗前以及治疗过程中，医疗专业人员应考虑对有 QT 间期延长及心律失常风险的患者进行心脏检查，包括心电图检查。如果患者在服用多潘立酮过程中出现心率或心律异常体征或症状，应建议其停止服用多潘立酮，并立即就医。

（加拿大卫生部网站）

## •药事管理•

### 2015 年 4 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 4 月 16 日门诊中药处方共 1250 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 21 张，不合格率 21% 。

**主要问题为：**

1. 处方存在用法用量错误
2. 联合用药不适宜
3. 无特殊情况门诊处方超过 7 日用量

详情见下表：

科室	处方号	存在问题
中医	15697	联合用药不适宜 人参归脾丸不宜和感冒类的蓝芩口服液同时服用
中医	15925	遴选的药品不适宜 肤痒颗粒是消化道溃疡患者的慎用药，而处方中诊断有胃溃疡，且用时较长为 15 天

中医	20971	联合用药不适宜 补肾益脑丸不宜和清热发散类的辛芳鼻炎胶囊同时服用
干部	4709	联合用药不适宜 感冒清热颗粒不宜与滋补性的百令胶囊同时服用
干部	17362	药物用量不适宜 血塞通片用法为一次0.5~1片，一日3次，而处方中的用法为一次2片，一日2次
干部	20510	药物用量不适宜 脑血康胶囊用法为一次1粒，一日3次，而处方中的用法为一次2粒，一日2次
呼吸	20243	药物用量不适宜 消咳喘片的规格为0.31g，而处方中的用量为每次1.6g
呼吸	19556	药物用量不适宜 感冒清热颗粒用法为一次1袋，一日2次，而处方中的用法为一次2袋，一日2次 一清胶囊用法为一次2粒，一日3次，而处方中的用法为一次4粒，一日3次
心内	4434	药物用量不适宜 银杏叶片的规格为19.2mg，而处方中的用量为每次40mg
内科简 易	6139	药物用法用量不适宜 寒痛乐熨剂的规格为55g，而处方中的用量为每次210g 寒痛乐熨剂的用法为一日一次，而处方中的用法为一日二次
外科	12807 16749	药物用量不适宜 乳癖散结颗粒按照处方中的用法用量应开4盒，但处方中开了5盒

外科	17633	无特殊情况门诊处方超过7日用量 处方诊断为乳腺纤维囊性增生,而所开具的乳癖散结颗粒、血府逐瘀胶囊的药量为14天
外科	6200	无特殊情况门诊处方超过7日用量 处方诊断为乳腺增生,而所开具的乳癖散结颗粒的药量为30天
泌外	10019	药物用量不适宜 宁泌泰胶囊的规格为0.38g,而处方中的用量为每次2g
泌外	7363 17061	药物用量不适宜 前列舒乐颗粒的用法为一次1袋,一日2~3次,而处方中的用法为一次2袋,一日3次
妇科	8001	药物用量不适宜 当归补血丸的用法为一次6g,一日2次,而处方中的用法为一次12g,一日1次
皮科	4067	无特殊情况门诊处方超过7日用量 处方中的诊断为湿疹、皮肤感染、心悸,而所开具的百癣夏塔热片的药量为14天
皮科	19707	无特殊情况门诊处方超过7日用量 处方中的诊断为银屑病,而所开具的复方青黛胶囊、百癣夏塔热片的药量为10天
药剂科	12962	药师未对方剂进行适宜性审核 处方后记的审核、调配、核对、发药栏目无审核调配药师及核对发药药师签名

## 2015年5月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015年5月15日门诊中药处方共1156张,从其中抽查处方共100张,不合格处方18张,不合格率18%

**主要问题为:** 1. 处方存在用法用量错误

## 2. 遴选的药品不适宜

详情见下表:

科室	处方号	存在问题
中医	47928	药物用法不适宜 消痛贴膏的用法为外用，而处方中的用法为口服
中医	38295	联合用药不适宜 蓝芩口服液不宜与治疗风寒感冒的感冒清热颗粒同时服用
中医	49629	遴选的药品不适宜 百令胶囊、仙灵骨葆胶囊在感冒期间不宜服用，而处方中诊断有呼吸道感染
中医	32774	药物用量不适宜、联合用药不适宜 感冒清热颗粒的用法为一次1袋，一日2次，而处方中的用法为一次2袋，一日2次 感冒清热颗粒不宜与滋补性的仙灵骨葆胶囊、强骨胶囊同时服用
呼吸	36528 45678 33519	药物用量不适宜 消咳喘片的规格为0.31g，而处方中的用量为每次1.6g
老年	42265	无适应证用药 处方的诊断中无所开的复方血栓通软胶囊的适应症
老年	48587	遴选的药品不适宜 处方的诊断中有糖尿病，而所开具的六味地黄丸为水蜜丸
干部	45516	遴选的药品不适宜 生脉胶囊在感冒期间不宜服用，而处方的诊断中有呼吸道感染
干部	48442	药物用量不适宜 肾炎四味胶囊的规格为0.45g，而处方中的用量为每次2.4g

内分泌	35182	<p>药物用量不适宜</p> <p>金水宝胶囊的规格为0.33g,而处方中的用量为每次1.99g</p>
泌外	42838	<p>药物用量不适宜</p> <p>前列舒乐颗粒的用法为一次1袋,一日2~3次,而处方中的用法为一次2袋,一日3次</p>
泌外	49050	<p>药物用量不适宜</p> <p>宁泌泰胶囊的规格为0.38g,而处方中的用量为每次2g</p>
骨科	43789	<p>药师未对方进行适宜性审核、药物用量不适宜</p>
药剂科		<p>处方后记的审核、调配、核对、发药栏目无审核调配药师及核对发药药师签名</p> <p>强骨胶囊的用法为一次1粒,一日3次,而处方中的用法为一次2粒,一日3次</p>
妇科	47841	<p>无特殊情况门诊处方超过7日用量</p> <p>处方诊断为阴道炎、女性盆腔炎,而所开具的金刚藤胶囊的药量为14天</p>
妇科	36410	<p>药物用量不适宜</p> <p>益母草颗粒的用法为一次1袋,一日2次,而处方中的用法为一次2袋,一日3次</p>
皮科	33203	<p>遴选的药品不适宜</p> <p>雷公藤多甙片的不良反应中有中毒性肝损伤,而处方中的诊断有肝损伤</p>

# •不良反应•

## 2015年第二季度不良反应总结

2015年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告30例。

本季度发生不良反应多是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

### 一、抗菌药类27例

药品名称	例数	ADR表现
左克（左氧氟沙星）	9	皮疹；注射部位反应；腹痛、腹泻；过敏样反应
头孢西丁钠	6	头晕、头痛、心悸；皮疹；腹泻、呕吐
毕立枢（头孢美唑钠0.5g）	4	皮疹；心悸；恶心；注射部位皮疹
安灭菌（阿莫西林克拉维酸钾）	2	过敏样反应
其仙（乳糖酸阿奇霉素）	1	恶心、呕吐
依替米星+曼奇	2	斑丘疹；皮疹
依替米星+奥硝唑注射	1	头晕；乏力；视物模糊
头孢美唑钠+左克	1	瘙痒
膦甲酸钠氯化钠注射液	1	注射部位疼痛

### 二、其他类3例

药品名称	例数	ADR表现
前列地尔注射剂	2	头晕、心悸、恶心；过敏样反应
前列地尔注射液+疏血通	1	疼痛；下肢肿胀

本季度上报的30例不良反应中多是一般常见的不良反应，其中抗菌药注射液的不良反应最多，不良反应表现多是皮疹，皮肤瘙痒、注射部位红肿和皮疹，其次是头晕、心悸、恶心、腹痛。部分不良反应不排除与单次用药剂量过大、输液时输注速度过快有关。我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2015年7月03日