

目 录

•案头参考•	- 1 -
来氟米特在风湿免疫性疾病及肾脏疾病中的临床应用	- 1 -
非甾体消炎药上消化道不良反应的防治	- 6 -
•指南解读•	- 12 -
解读“中国抗癫痫药物治疗专家共识(2011)”	- 13 -
•药学服务•	- 19 -
三类药易用错用药时要小心	- 19 -
溃疡病用药三大原则	- 20 -
服用维生素 B1 的 7 个禁忌	- 21 -
警惕药物性牙龈增生	- 22 -
•药物警戒•	- 23 -
澳大利亚发布局部使用去氧肾上腺素导致肺水肿的风险	- 23 -
加拿大发布芬太尼与 5-羟色胺能药物同时使用可能导致 5-羟色胺综合症	- 24 -
加拿大警示米诺环素在青少年中引起药物性红斑狼疮和自身免疫性肝炎	- 25 -
FDA 更新来那度胺发生新恶性肿瘤风险的安全性信息	- 26 -
FDA 发布关于阿奇霉素与心源性死亡风险的声明	- 27 -

•案头参考•

——摘自《世界临床药物》2011 年第 32 卷第 7 期

来氟米特在风湿免疫性疾病及肾脏疾病中的临床应用

葛勇鹏¹, 张源潮²(1.首都医科大学附属北京友谊医院内科 2. 山东大学附属省立医院风湿免疫科)

免疫抑制剂和抗细胞增生药物来氟米特(leflunomide), 商品名爱诺华(Arava), 是 20 世纪 70 年代末德国 Hoechst 公司在开发农用杀虫剂过程中合成的一系列含氟化合物中的一种。1985 年, 其免疫抑制和抗炎作用率先在佐剂性关节炎大鼠模型得到证实。1998 年来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)的临床研究在美国完成, 同年美国食品药品监督管理局(FDA)批准来氟米特作为首个治疗 RA 的免疫抑制剂(可改变 RA 病程及减轻骨质破坏)在美国上市。

本文简要回顾相关作用机制, 重点综述其在风湿性疾病和肾脏疾病中的临床应用评价。

1 作用机制

来氟米特可阻断嘧啶核苷酸的从头合成, 抑制核苷酸代谢。其活性代谢产物丙二酸次氮酰胺对嘧啶核苷酸从头合成途径限速酶二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)具有可逆性抑制作用^[1-2], 可有效抑制细胞内 DNA 和

RNA 的合成^[3]。丙二酸次氮酰胺主要作用于活化状态下的淋巴细胞, 使细胞停止于 G1-S 期, 抑制淋巴因子和抗体的合成, 阻止淋巴细胞介导的细胞和体液免疫^[4]。与静息状态下淋巴细胞通过补救途径获取细胞代谢所需的嘧啶核苷酸不同, 在免疫激活状态下, 从头合成途径成为维持代谢的主要途径, 此时淋巴细胞对嘧啶核苷酸的需求显著增加, 因此, 来氟米特用于风湿性疾病等处于免疫激活状态的患者可达到满意的临床疗效。

来氟米特的作用机制尚涉及多种细胞信号转导。T 细胞活化信号转导早期需要抑制蛋白酪氨酸激酶(PTK)参与, 后者是信号转导的关键酶。本品可抑制 PTK 的活性^[5], 阻止 T 细胞活化的第一信号(抗原特异性信号)转导, 阻断抗原肽-主要组织相容性复合体(MHC)所携带的活化信号向下游传递。机体免疫反应中, 淋巴细胞接受第一和第二信号(非特异性协同刺激信号)的共同作用并完成细胞内信号转导, 进入基因转录和表达阶

段。特定基因序列的转录需要启动子和转录因子(TF)的共同参与,核因子(NF)- κ B 和 NF-AT 的激活。本品可抑制 NF- κ B 的活化和转位。本品首先抑制 κ B 降解酶,使活化淋巴细胞中 NF- κ B 无法摆脱抑制状态;其次抑制 NF- κ B 亚单位向细胞核内转移,使已活化的 NF- κ B 无法发挥作用^[6]。

2 临床应用

2. 1 风湿免疫性疾病

2. 1. 1 类风湿关节炎(RA)

来氟米特最初开发用于治疗 RA,多项临床研究表明,在延缓和阻止骨关节的破坏、缓解患者关节症状、改善日常生活能力等方面,本品明显优于甲氨蝶呤,且不良反应少。Strand 等^[7]报道的治疗活动性 RA 的对照研究中,482 例患者随机分为 3 组:来氟米特组(口服来氟米特一日 20 mg)、甲氨蝶呤组(口服甲氨蝶呤一周 7.5 mg)和安慰剂组,疗程为 12 个月。研究结果显示,来氟米特组的 ACR 应答率(52%)及有效率(41%)和甲氨蝶呤组的 ACR 应答率(46%)及有效率(35%),均高于安慰剂组(ACR 应答率为 26%,有效率为 19%),且组间差异具有统计学意义。

2. 1. 2 系统性红斑狼疮(SLE)

来氟米特可通过抑制树突状细胞的成熟和抗原递呈功能来抑制 T 细胞的增殖与活化,阻止 Th0 细胞向 Th2 细胞转化,从而降低 T 淋巴细胞刺激 B 细胞分化增殖的能力,间接抑制体液免疫,达到调节机体的

免疫平衡,改善 SLE 患者的病情^[8]。Remer 等^[9]予 18 例 SLE 患者来氟米特治疗(前 3 日予负荷剂量一日 100 mg,3 天后,予维持量一日 20mg)2~3 个月,结果显示,规律服药的 14 例患者中,10 例病情改善,9 例狼疮活动指数下降。Baltimore 等^[10]报道 20 例 SLE 合并活动性关节炎患者,服用泼尼松、羟氯喹、甲氨蝶呤等药物疗效较差,给予来氟米特一日 100mg,3 天后,一日 40mg 维持。结果表明,30%的患者病情明显缓解。

2. 1. 3 强直性脊柱炎(AS)

国外研究^[11]发现,来氟米特对伴有周围关节炎的强直性脊柱炎效果较好。张洪峰等^[12]选择 40 例活动性 AS,按患者体重分成>50 kg 组或<50 kg 组,在治疗开始的 3 天分别给予来氟米特负荷剂量一日 50 或 40 mg,在此之后的维持量分别为一周 50 或 40 mg,同时口服柳氮磺胺吡啶 0.75g,一日 3 次。研究结果显示,治疗组患者强直性脊柱炎活动指数(BASDAI)、强直性脊柱炎测量指数(BASMI)及血沉(ESR)均明显下降($p<0.01$)。

2. 1. 4 多发性肌炎(DM)与皮肌炎(PM)

本组疾病属于以横纹肌受累为主的特发性炎症性肌病。来氟米特用于难治性 PM 治疗可显著消退皮损、改善肌肉症状、提高肌力、降低肌酶水平、减少糖皮质激素(GCS)用量等^[13]。孔庆云^[14]比较了来氟米特联合糖皮质激素(GCS)与 GCS 单用治疗 PM 的疗效,结果显示,GCS 联用来氟米特疗效提高

显著，且可缩短 GCS 的应用时间并减少 GCS 用量；18 例患者中除 1 例因未坚持治疗而死亡外，其余在治疗过程中均无病情反复。

2. 1. 5 韦格纳肉芽肿(WG)

WG 是一种以侵犯小动脉、微动脉及小静脉的系统性坏死性肉芽肿和血管炎性疾病，属自身免疫性疾病。来氟米特与低剂量 GCS 联用是临床 WG 的有效治疗方案。Gross 等^[15]以来氟米特(一日 20mg)治疗 11 例 WG 患者，治疗 3 个月后根据治疗反应剂量可增至一日 30~40 mg，治疗 6 个月评估疗效。结果显示，所有患者病情均明显缓解，血抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)滴度均明显下降。Metzler 等^[16]予 WG 患者来氟米特治疗，最初剂量为一日 20 mg，12 周后增至一日 30 mg，24 周后改为一日 40 mg，期间使用低剂量泼尼松，治疗时间为 1~2.5 年，40% 患者病情改善，且较少复发。

2. 1. 6 干燥综合征

干燥综合征是一种主要累及外分泌腺的慢性炎症性自身免疫性疾病。临床 GCS 和对症处理效果并不理想。近来研究^[17]表明，来氟米特可用于干燥综合征治疗，接受治疗者眼部干燥及疼痛症状均得到缓解，唾液分泌量增加。Woerkom 等^[18]报道的来氟米特治疗原发性干燥综合征的研究提示，接受本品一日 20 mg 治疗，24 周后患者血清 IgG 水平降低，血管炎症状得到有效改善。

2. 1. 7 儿童特发性关节炎

Silverman 等^[19]发现多关节受累的特发性关节炎儿童患者，对甲氨蝶呤反应差或不能忍受，加用来氟米特可获得令人满意的疗效。19 例患儿，在甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、非甾体抗炎药、泼尼松的基础方案上，加用来氟米特，而后在治疗 4 周内停用甲氨蝶呤，泼尼松逐渐减量或停用，疗效评价结果显示，治疗第 4、8、12 和 26 周的平均有效率分别为 9.13%、24.6%、33.3% 和 47.2%；26 周体温控制有效率为 12.5% 关节症状改善有效率达 68.4%^[20]。

3 肾脏疾病

3. 1 肾病综合征

肾病综合征是常见的肾小球疾病，是由不同疾病组成的临床症候群，降低尿蛋白、保护肾功能为其主要治疗目标。来氟米特联合 GCS 治疗难治性肾病综合征可减少 GCS 用量，缩短疗程，从而减轻 GCS 的不良反应，不失为难治性肾病综合征的一种有效治疗手段。徐世新^[21]报道的研究纳入原发性肾病综合征患者 34 例，在保肾和 GCS 治疗的基础上，加用来氟米特，显效时间、尿蛋白定量、肾功能、肝功能、血常规以及不良反应等观察结果提示，来氟米特平均显效时间为用药后第 3~5 周，其中尿蛋白完全缓解 11 例，显著缓解 10 例，部分缓解 7 例，总有效率为 82.34%。王成等^[22]报道，60 例难治性肾病综合征患者随机分别接受来氟米特联合泼尼松或麦考酚酸酯联合泼尼松治疗，为期 7 个月的研究显示，来氟米特组

24 小时尿蛋白定量显著减少,血清白蛋白显著升高,总有效率达 80%,疗效与麦考酚酯组无显著差异。

3. 2 IgA 肾病

国内外使用 GCS 和环磷酰胺治疗 IgA 肾病的报道较多,但部分患者临床效果并不好,且不良反应多。来氟米特与其他免疫抑制药物相比不良反应小,可为治疗 IgA 肾病提供一种新的途径。傅鹏等^[23]证实伴有肾功能中度减退的 IgA 肾病患者,在 GCS 的基础上加用来氟米特,对于延缓肾功能减退具有独特的优势。患者肾小球滤过率减退速率显著低于单用 GCS 者。张虹等^[24]予 IgA 肾病患者来氟米特,前 3 天用量为一日 50 mg,继以一日 20 mg 维持,同时口服泼尼松一日 20mg,治疗时间为 3~14 个月。结果显示,22.6%患者完全缓解,58.1%部分缓解,19.4%无效。表明,来氟米特合并低剂量 GCS 治疗 IgA 肾病有一定疗效,且不良反应较小。

3. 3 紫癜性肾炎(HSPN)

HSPN 是免疫球蛋白 IgA 及复合物沉积于皮肤小血管及肾小球系膜区、内皮下的免疫复合物性疾病。来氟米特对肾小球疾病的治疗有效,但用于治疗 HSPN 很少有报道。任岳钦等^[25]报道过敏性 HSPN 患者 60 例,治疗组(30 例)患者口服来氟米特初始剂量为一日 50 mg,3 天后改为一日 20 mg,完全缓解后减量至一日 10 mg,维持 3 个月;对照组(30 例)口服泼尼松一日 30~50 mg,

尿蛋白完全消失后 2 周起逐渐减量至最低维持量。两组患者均根据病情给予降压、护肾和抗凝等治疗。结果显示,治疗组患者 24 小时尿蛋白定量、尿红细胞数明显减少,血浆白蛋白含量明显升高,与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组完全缓解率为 73.3%,显著高于对照组(46.7%, $P < 0.05$)。

4 不良反应

来氟米特的不良反应较少、较轻,且易控制。常见不良反应有腹泻、皮肤瘙痒、皮疹、脱发及可逆性肝酶升高。不良反应一般可逆,但严重肝功能损害、酗酒、肝炎患者,不建议使用本品。来氟米特不良反应一般出现在用药的半年内,主要是 3 个月以内。

5 展望

来氟米特作为一种新型免疫调节剂,抑制嘧啶的从头合成途径和酪氨酸激酶活性,对多种风湿免疫性疾病有较好的疗效,且安全性好,目前已在风湿性疾病、肾脏疾病、皮肤病及器官移植等临床多个领域应用。随着研究的深入,其临床应用将进一步推广。

参考文献:

- [1] Cherwinski HM, Byars N, Ballaron SJ, et al. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis[J]. *Inflamm Res*, 1995, 44(8): 317-322.
- [2] Bartlett RR, Brendel S, Zielinski T, et al. Leflunomide, an immunorestoring drug for the therapy of autoimmune disorders,

- especially rheumatoid arthritis[J]. Transplant Proc, 1996. 28(6): 3074-3078.
- [3] Ruckemann k FaiTbanks LD, Cagey EA, et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen — stimulated T-lymphocytes from healthy humans[J]. J Biol Chem, 1998, 273(21): 682-691.
- [4] Morris RE, Huang X, Cao W, et al. Leflunomide(HWA 486)and its analog suppress T-and B—cell proliferation in vitro, acute rejection, on — going rejection, and antidonor antibody synthesis in mouse, rat and cynomolgus monkey transplant recipients as well as arterial intimal thickening after balloon catheter Inury[J]. Transplant Proc, 1995, 27(1): 445-451.
- [5]Xu X, Williams JW,Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation[J]. Biochem Pharmacol, 1996, 52(4): 527—534.
- [6] Manna SK,Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite(A771726)blocks TNF-dependent nuclear factorkB activation and gene expression[J]. J Immunol, 1999, 162(4): 2095. 2102.
- [7] Strand vCohen S, SchiffM, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(22): 2542-2550.
- [8] 张晓, 周华, 董光富. 等. 来氟米特对狼疮患者树突状细胞作用机制的初探[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(5): 370-373.
- [9] Remer CF,Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus : a pilot observational study[J]. Lupus, 2001. 10(7): 480-483.
- [10]Baltimore M. High dose arava in lupus(HAIL)[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(suppl): S280.
- [11]Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, et al. Six month open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis[J]. AnnRheum Dis, 2005, 64(3): 124—126.
- [12]张洪峰, 肖卫国, 侯平, 等. 来氟米特治疗活动性强直性脊柱炎 I 临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(3): 317-320.
- [13]徐峰, 李锋, 冯树芳. 来氟米特治疗难治性结缔组织病例疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(11): 697. 699.
- [14]孔庆云. 一种新型的免疫抑制药——来氟米特在皮肤科治疗中的疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2004, 28(1): 55-56.
- [15]Gross WL. New concepts in treatment protocols for severe systemic

- vaseulitis[J]. *Curt Opin Rheumatol*, 1999, 11: 41.
- [16] Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis[J]. *Rheumatology*, 2004, 43(3): 315—320.
- [17] Fox RL. Sjögren's syndrome: Current therapies remain inadequate for a common disease[J]. *Expert Opin Investigating Drugs*. 2009, 9(9): 2007-2016.
- [18] Woerkmann JV, Kruize AA, Jacobs KMG, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: preliminary result of a pilot study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(3): 1003—1008.
- [19] Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1655—1666.
- [20] 潘宁琛, 么远, 胡艳. 来氟米特治疗难治性儿童特发性关节炎(全身型)初探[J]. *儿科药理学杂志*, 2006, 12(5): 1-2.
- [21] 徐世新. 来氟米特治疗难治性原发性肾病综合征 34 例[J]. *医药产业资讯*, 2006, 3(14): 235—236.
- [22] 王成, 姜探奇, 唐骅, 等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征 60 例 I 临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(12): 1096-1098.
- [23] 傅鹏, 于光, 许静, 等. 来氟米特联合激素延缓进展型 IgA 肾病肾功能减退的临床研究[J]. *临床内科杂志*, 2006, 23(11): 731-733.
- [24] 张虹, 朱起之. 来氟米特合并小剂量激素治疗 IgA 肾病 31 例临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(9): 1056-1058.
- [25] 任岳钦, 李延国, 马云航, 等. 来氟米特治疗过敏性紫癜性肾炎的临床研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2005, 5(4): 169-171.
- [26] 韩星海, 刘或, 施治青, 等. 来氟米特的作用机制临床应用进展[J]. *药学服务与研究*, 2004, 4(3): 243-246.

——摘自《临床药物治疗杂志》2012 年第 5 月第 10 卷

非甾体消炎药上消化道不良反应的防治

郭津生（复旦大学中山医院消化科）

非甾体消炎药（non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs）是一组具有抗炎、镇痛、退热作用但又有不同化学结构的药物，其使用已有 ≥ 3500 年的历史，是世界范围内最常见的处方药物之一。主要用于关节炎和其他肌肉骨骼疾病，以及作为镇痛药物用于其他广泛的临床病况。然而该类药物可能引起不同程度的恶心、反酸、烧心、消化不良和一般的溃疡症状，甚至严重的出血、穿孔性溃疡等一系列胃肠道不良反应，是临床引起消化性溃疡和上消化道出血的常见药物^[1]，这使 NSAIDs 的药物选择和不良反应防治成为重要的临床和经济问题。

1 NSAIDs 的药物作用和不良反应的发生机制

人类有 2 种 COX 异构酶（COX-1，COX-2）被识别。COX-1 为结构型酶，产生的前列腺素具有胃肠道保护和自稳作用，因此对 COX-1 的抑制被认为是导致 NSAIDs 消化道不良反应的主要原因；而诱生型 COX-2 可在炎症等刺激下高度诱导，是大量炎性前列腺素类物质产生的主要来源，因此抑制 COX-2 被认为是 NSAIDs 的消炎、镇痛等药理作用的机制。

糜烂和溃疡等胃肠道并发症是 NSAIDs 的主要不良反应。约 25% 的慢性 NSAIDs 使用者可发生溃疡病，2%~4% 出现出血

或穿孔。一项大的荟萃分析结果显示，服用 NSAIDs 患者胃肠道并发症的总的相对危险度（RR）约为 2.4。NSAIDs 上消化道不良反应的产生在于抑制了胃肠道保护性前列腺素（具有维持胃黏膜血流、增加保护性黏液及碳酸氢盐的产生和分泌的功能）^[2-3]。此外一些 NSAIDs 还具有表面损伤作用，如酸性 NSAIDs（如阿司匹林）能捕获离子，减小了胃黏膜表面的疏水性和使氧化磷酸化解偶联，使上皮屏障功能遭到破坏并使酸反弥散进入黏膜。

2 NSAIDs 的分类

至今世界上已有 ≥ 50 种不同的 NSAIDs 投放市场，根据其化学结构及药物对 COX 异构酶抑制作用的选择性不同可进一步将其分类（表 1 及表 2）。大量临床流行病学研究的结果证实，NSAIDs 的使用是发生消化性溃疡的独立危险因素，并且会增加出血、穿孔、胃十二指肠梗阻等严重胃肠道并发症的危险和病死率，特别是在一些高危人群和患者。不同的 NSAIDs 胃肠道不良反应的发生率和严重程度也明显不同。使用 NSAIDs 引起的不良反应可因住院、手术、胃镜检查 and 服用预防及治疗性药物等使医疗费用增多^[4]。正确选择适合患者的 NSAIDs 种类及其对消化道不良反应的防治具有重要的临床和经济价值。

表 1 NSAIDs 的化学结构分类

分类	代表性药物
水杨酸类	阿司匹林

芳基脂肪酸类	吲哚美辛、双氯芬酸、萘丁美酮、舒林酸
2-芳基丙酸类或布洛芬类	布洛芬、酮洛芬、萘普生
邻氨基苯甲酸或灭酸类	甲氯芬那酸
吡唑烷衍生物	保泰松
昔康类	吡罗昔康、美洛昔康
磺酰苯胺类	尼美舒利
昔布类	塞来昔布、罗非昔布、依托昔布

表 2 NSAIDs 对 COX 异构酶抑制作用的选择性分类

分类	代表性药物	COX-1 的 IC_{50} /COX-2 的 IC_{50} ¹
非选择性 COX 抑制药	阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸等	>1 ²
选择性 COX-2 抑制药	尼美舒利、美洛昔康等	0.01~0.13
高选择性或特异性 COX-2 抑制药	昔布类如塞来昔布、罗非昔布、依托昔布	0.001~0.014

注： IC_{50} 为半抑制浓度；1 反映 COX-2 的选择性比；2 对 COX-1 和 COX-2 的抑制作用相似或对 COX-1 的抑制作用更强；3 对 COX-2 的抑制作用更强；4 高选择性抑制 COX-2

3 NSAIDs 上消化道不良反应的特殊危险因素和预防。

研究发现一些特殊危险因素可引起或加重 NSAIDs 引起的溃疡：①既往消化性溃疡病史和出血史；②老年（ > 65 岁）；③伴随其他退行性疾病（特别是心血管疾病）；④同时使用抗凝药物（如阿司匹林）或皮质激素；⑤大剂量的 NSAIDs 或多种 NSAIDs 合用；⑦幽门螺杆菌（Hp）感染等。其他可能的危险因素有：饮酒、吸烟等。根据危险因素的程度可将患者分为高危、中危和低危 3 类：①高危为既往复杂溃疡（伴出血、穿孔或梗阻）发生史，特别是近期内；多种危险因素（ >2 种）；②中危（1~2 种危险因素）为年龄 >65 岁；大剂量 NSAIDs 治疗；既往有非复杂溃疡史；同时使用阿司匹林（包括小剂量）、皮质激素或抗凝药物；③

低危为无危险因素。需要注意的是，Hp 是一个独立和叠加的危险因素，要分别处理。

对中、高危人群在选择和使用 NSAIDs 时要特别注意上消化道不良反应的预防。防止 NSAIDs 胃肠道不良反应发生的最好方法是^[5]：①尽量避免使用这些药物；②在使用非选择性 NSAIDs 时尽量选择最小有效剂量，或选择具有较小的胃肠道反应的非选择性 NSAIDs（如布洛芬）；③使用高选择性 COX-2 抑制药；④同时使用胃黏膜保护性药物如制酸药、胃黏膜保护药及前列腺素替代物；⑤其他如戒烟和对 Hp 阳性患者进行根除 Hp 的治疗等。

4 药物对 NSAIDs 上消化道不良反应的预防作用

4.1 预防性药物

预防 NSAIDs 的上消化道不良反应可

通过同时使用 H₂ 受体拮抗药 (H₂-RAs)、质子泵抑制药 (PPI)、胃黏膜保护药 (如前列腺素 E₁ 合成类似物米索前列醇) 和高选择性 COX-2 抑制药而不是非选择性 NSAIDs, 以及清除 Hp 而实现。

Cochrane 系统综述数据库中的荟萃分析显示, 米索前列醇、PPI 和双倍剂量的 H₂-RAs 能有效减少 NSAIDs 引起的内镜下胃及十二指肠溃疡^[6]。米索前列醇每天 800 μg 比每天 400 μg 减少内镜下胃溃疡发生的效果更好 (RR=0.17 对 0.39, P=0.0012), 但米索前列醇特别是大剂量时伴有明显的不良反应 (如腹泻等)。标准剂量的 H₂-RAs 能减少内镜下十二指肠溃疡的危险 (RR = 0.36, 95% CI:0.18 ~ 0.74), 但对预防 NSAIDs 引起的胃溃疡效果不显著 (RR = 0.73, 95% CI:0.50 ~ 1.09)。双倍剂量的 H₂-RAs 及 PPI 均能有效减少内镜下十二指肠及胃溃疡的危险 (十二指肠溃疡: RR = 0.44, 95% CI:0.26 ~ 0.74; 胃溃疡: RR = 0.40, 95% CI:0.32 ~ 0.51), 并且比米索前列醇的耐受性好。

比较不同 COX 抑制选择性的 NSAIDs 上消化道不良反应的系统综述, 结果显示高选择性 COX-2 抑制性 NSAIDs 的上消化道不良反应显著减少^[6]。治疗骨关节炎、风湿及类风湿关节炎的随机对照临床试验的荟萃分析显示, 与非选择性 NSAIDs 相比, 塞来昔布、依托昔布、罗非昔布出现胃肠道不良反应事件特别是严重胃肠道不良反应 (穿

孔、溃疡、出血或梗阻) 的危险均显著减少^[7-9]。

一项含 5 个随机对照试验比较 939 例服用非选择性 NSAIDs 患者清除 Hp 与否在内镜下有显著的溃疡发生率率的荟萃分析显示, 在清除组患者比非清除组患者溃疡的发生率显著下降 (7.4% 对 13.3%)。

4.2 预防 NSAIDs 胃肠道不良反应方法的临床经济学比较

NSAIDs 造成的经济负担不仅来自药物价格本身 (特别是高选择性 COX-2 抑制药), 还来自对 NSAIDs 使用后引起的诸多不良反应的预防、诊断和治疗。尽管选择性 COX-2 抑制药在引起上消化道不良反应方面优于非选择性 NSAIDs, 但价格昂贵, 可引起较高的成本- 效果比 (cost-effectiveness ratio, CER)。决策分析模型 COX-2 抑制药与非选择性 NSAIDs 的直接费用比较显示, 在 NSAIDs 胃病高危人群前者低于后者, 而在无或低危 NSAIDs 消化道不良反应人群前者高于后者^[10]。因此, 从经济学方面考虑的决策是, 对低危患者不常规使用 COX-2 抑制药的危险人群考虑使用: ①长期使用最大推荐剂量的传统 NSAIDs; ②年龄 > 65 岁; ③既往溃疡病史; ④同时服用加重上消化道不良反应的药物如皮质激素和抗凝药; ⑤患有严重合并疾病。

另一种在 NSAIDs 使用同时应用胃肠道保护性药物 (如 PPI) 也可引起较高的 CER。PPI 能促进溃疡愈合, 对凝血功能没

有影响,因此除上述几种 NSAIDs 胃肠道不良反应发生的高危人群外,还有以下几种情况也考虑用 PPI 进行保护:①具有心血管病和需要预防性使用小剂量阿司匹林抗凝的患者;②原有消化性溃疡病史以及在使用选择性和高选择性 COX-2 抑制药治疗时发生溃疡的患者。

有关高选择性 COX-2 抑制药与非选择性 NSAIDs 联合 PPI、H2-RAs 或米索前列醇治疗方案的 CER 的比较研究较少,一项通过决策分析模型进行的研究结果显示前 2 种方案 CER 优于联合 H2-RAs 或米索前列醇的治疗方案;进一步分析的结果提示使用 COX-2 抑制药治疗的增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 低于 NSAIDs 联合 PPI 等胃肠道保护性药物^[11],使用 COX-2 抑制药的 ICER 为 5651 美元/质量调整寿命年 (quality adjusted life year, QALY); 而 NSAIDs 联合 PPI 为 355747 美元/QALY, 因此单独选择 COX-2 抑制药在经济上优于联合用药方案。但敏感性分析显示这一评价结果对 PPI 的价格、COX-2 抑制药的不良反应发生率敏感,PPI 价格的降低会改变这一经济学上的比较。因此该项研究仅具参考价值。

4.3 高选择性 COX-2 抑制药使用的心血管事件 临床随机对照研究结果支持高选择性 COX-2 抑制药比传统的非选择性 NSAIDs

表 3 NSAIDs 使用的临床指南^[15]

减少了胃肠道不良反应发生的同时,发现高选择性 COX-2 抑制药 (特别是罗非昔布,该药目前已在全球撤药)可增加患者的心血管事件如心肌梗死和卒中的危险 (RR = 2.36, 95% CI: 1.38~4.02)^[12-13]。其生物学机制有多方面,并与 COX-2 的合成部位有关。如成熟的血小板没有 COX-2,但存在 COX-1 并能合成有血小板聚集和血管收缩作用的血栓素 A₂ (TXA₂),高选择性 COX-2 抑制药在抑制 COX-2 来源的保护性前列环素 (有抑制血小板、血管扩张、抗炎作用) 产生的同时,不能抑制 COX-1 来源的 TXA₂,因而能增强对血栓形成和高血压刺激的反应,并启动和加速动脉粥样硬化。这一心血管事件危险可能在不同的 NSAIDs 有差别,并可能具有剂量和时间依赖的效果^[14]。因此目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐 COX-2 抑制药应被限制为仅对一些仔细选择的患者使用的 2 线或 3 线药物。进一步研究有待于进行,以识别使用 COX-2 抑制药最可能获益或受到危害的人群、小剂量阿司匹林等联合治疗是否能减少 COX-2 抑制药诱发的心血管事件的危险,以及 COX-2 抑制药在慢性使用剂量下是否会导致心血管事件危险的转化。

5 NSAIDs 临床应用指南

目前推荐的 NSAIDs 使用的临床指南见表 3^[15]。

	无/低危	中危	高危
低心血管事件危险(无需阿司匹	单用 NSAIDs(采用最小有剂量的、最少发生溃疡的	NSAIDs ± PPI/米索前列醇	如有可能采用替代药物治疗或用 COX-2 抑制药 + PPI/米索前列醇
高心血管事件危险(需小剂量使用阿司匹林)	萘普生 ± PPI/米索前列醇	萘普生 + PPI/米索前列醇	避免 NSAIDs 或 COX-2 抑制药, 使用替代药物治疗

提供考虑的治疗选择(证据级别)^[16]

为: ①需使用 NSAIDs 治疗的胃肠道不良反应高危患者(如既往溃疡、出血或多种胃肠道不良反应危险因素), 应接受替代治疗(如氯吡格雷), 或如果必须抗炎治疗, 选择 COX-2 抑制药, 并同时使用米索前列醇或大剂量 PPI (1B); ②胃肠道不良反应中危患者可单独使用 COX-2 抑制药或非选择性 NSAIDs 加米索前列醇或一种 PPI (1B); ③胃肠道不良反应低危患者如没有危险因素可用非选择性 NSAIDs (1A); ④建议使用消炎镇痛药并因心血管疾病需小剂量阿司匹林治疗的患者可使用萘普生加米索前列醇或 PPI (2C); ⑤有中危胃肠道不良反应和高危心血管事件的患者应使用萘普生联合米索前列醇或 PPI 治疗, 有高胃肠道不良反应和高心血管事件危险的患者应避免使用 NSAIDs 或昔布类, 应处方替代药物 (2C); ⑥所有将开始长期传统 NSAIDs 治疗的患者无论危险状态均应考虑检测 Hp, 并对阳性患者进行治疗 (1A)。(证据级别: 1 强烈支持推荐; 2 支持推荐; 3 对推荐的支持模棱两可; 4 不支持推荐。推荐强度: A 较强的证据来源于多个发表的、较好的随机对照试验或较好设计的荟萃分析; B 较强

的数据来自至少单个发表的随机对照试验或设计良好的队列或配对的病例一对照研究; C 基于临床证据或较好设计但是非对照或非随机化临床试验的专家的共识意见。) 需注意的是所有 NSAIDs(包括昔布类药物)在活动性消化性溃疡中均为禁忌证; 此外昔布类药物与其他非选择性 NSAIDs 也都不同程度地与心血管事件危险有关, 特别是在那些长期大剂量使用的患者。

参考文献】

- [1] Yeomans ND. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26:S35-S41.
- [2] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself [J]. Physiol Rev, 2008, 88: 1547-1565.
- [3] Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, et al. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers [J]. Inflammation, 2010, 33:224-234.
- [4] Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects [J]. Pharmacoeconomics, 2003, 21:623-650.

- [5] Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention [J] . Semin Arthritis Rheum, 2010, 39:294-312.
- [6] Roston A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAIDs-induced gastroduodenal ulcers [J] . Cochrane Database Syst Rev, 2002:CD002296.
- [7] Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review [J] . BMJ, 2004, 329:948.
- [8] Moore A, Phillips C, Hunsche E, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non — selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK [J] . Pharmacoeconomics, 2004, 22:643-660.
- [9] Gamer SE, Fidan DD, Frankish RR, et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis [J] . Cochrane Database Syst Rev, 2005:CD003685.
- [10] Rahme E, Barkun AN, Adam V, et al. Treatment costs to prevent or treat upper gastrointestinal adverse events associated with NSAIDs [J] . Drug Saf, 2004, 27:1019-1042.
- [11] Yun HR, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis [J] . Rheumatol Int, 2005, 25:9-14.
- [12] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: culminate meta-analysis [J] . Lancet, 2004, 364:2021-2029.
- [13] Becker RC. COX-2 inhibitors [J] . Tex Heart Inst J, 2005, 32:380-383.
- [14] Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials [J] . Clin Pharmacol Ther, 2011, 89:855-866.
- [15] Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities [J] . J Clin Invest, 2006, 116:4-15.
- [16] Lanza FL, Chan FKL, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J] . Am J Gastroenterol, 2009, 104:728-738.

•指南解读•

——摘自世界临床药物 2012 年 33 卷第 1 期

解读“中国抗癫痫药物治疗专家共识(2011)”

王宇卉(上海市浦南医院神经内科)

癫痫是神经科很常见的慢性疾病,其主要治疗方法是服用抗癫痫药物(AED)。针对我国农村人群的流行病学研究^[1]发现,癫痫患者中 40.6% 尚未得到治疗,35.4% 接受非正规治疗,活动性癫痫治疗缺口高达 62% 以上。经过一个多世纪的发展,AED 的种类不断增加,临床的治疗选择日益增多,因此临床合理选用有效治疗方案,成为治疗的关键。近期《中国抗癫痫药物治疗专家共识(2011)》(以下简称“共识”)的发布^[2],为临床提供了纲领性依据,必将大大推动中国抗癫痫药物的规范化应用进展。本文结合该《共识》,综述 AED 的临床应用,供临床参照。

1 目前可用的抗癫痫药物

1993 年前,治疗各种癫痫的 AED 只有 6 种,即苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、卡马西平、丙戊酸和乙琥胺。上述药物对新诊断的癫痫病例疗效好,且价格低廉,然而其药动学特性各异且不良反应较多。如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和扑米酮均为肝药酶诱导剂,而丙戊酸是肝药酶抑制剂,因此 AED 的联合治疗异常复杂,其还可改变体内激素环境,并可与多种常用药物如华法林、口服避孕药、钙拮抗剂和化疗药物等产生重要的

相互作用。1993 年后,美国食品药品监督管理局(FDA)陆续批准了一些新的 AED,包括非氨酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、托吡酯、替加宾、左乙拉西坦、奥卡西平和唑尼沙胺。新的 AED 不良反应较少,对 CYP450 酶系统和其他代谢途径无影响或影响小,因而药物相互作用较少^[3-5]。

根据药物对不同癫痫发作类型与癫痫综合征的疗效,AED 可分为广谱类和窄谱两类。广谱 AED 对多数成年癫痫或癫痫综合征患者有效,包括丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦与唑尼沙胺。

窄谱 AED 如卡马西平、苯妥英、加巴喷丁、替加宾与奥卡西平等仅对部分性癫痫患者有效^[6],对特发性全面性癫痫综合征(如青少年肌阵挛癫痫、儿童失神癫痫)的疗效弱于广谱 AED,并可能加重部分癫痫类型的发作。

2 癫痫的总体治疗策略

癫痫发作患者首选 AED 治疗,应根据患者的发作类型和严重度、癫痫综合征、合并用药和共患病、患者的生活方式、特征和偏好,个体化选择治疗方案。起始治疗多于第二次发作后开始,首选单药治疗并以低剂量开始,逐渐增量直至发作缓解或出现不良反应。癫痫发作如经足量足疗程治疗不能有

效控制,或出现难以忍受的不良反应,应开始第二种药物治疗(可能是一线或二线药物),待第二种药物达到足够剂量或最大耐受剂量,然后逐渐停用第一种药物。如果第二种药物无益,在开始另一种药物治疗前,第一种或第二种药物应逐渐减量,具体取决于药物的相对疗效、不良反应以及耐受性^[2-6-13]。

3 新诊断癫痫患者的初始用药

3.1 新诊断特发性全面性癫痫

《共识》指出,新诊断的全面性癫痫中,全身强直-阵挛发作的一线药物包括丙戊酸、托吡酯和拉莫三嗪,丙戊酸为惟一首选药物。失神发作和肌阵挛发作的一线与首选药物均只有丙戊酸。丙戊酸治疗失败后,全身强直-阵挛发作的一线药物包括拉莫三嗪、托吡酯与左乙拉西坦,首选拉莫三嗪;失神发作的首选与一线的药物均为拉莫三嗪;肌阵挛发作无首选药物,一线用药是左乙拉西坦。拉莫三嗪或托吡酯治疗失败后的上述三种全面性发作均首选丙戊酸^[2]。

3.2 新诊断症状性部分性癫痫

《共识》指出,新诊断症状性部分性癫痫(简单部分性发作、复杂部分性发作和继发性全面性发作)初始治疗一线药物还有卡马西平、奥卡西平、托吡酯和左乙拉西坦,继发性全面性发作的一线药物还有丙戊酸。三种发作类型的初始治疗均首选卡马西平与奥卡西平,治疗失败后的首选药物为拉莫三嗪。如初始治疗选用其他药物(托吡酯、

苯妥英、丙戊酸、加巴喷丁、左乙拉西坦)治疗失败后的首选药物是卡马西平、奥卡西平与拉莫三嗪^[2]。

3.3 联合用药

《共识》指出,仅在 AED 单药治疗不能控制癫痫发作时才考虑药物联合治疗(辅助或叠加治疗),推荐 2 种不同作用机制的药物联合,避免具有相互作用的 AED 联用。特发性全面性癫痫首选丙戊酸与其他药物(拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯)联合治疗。症状性部分性癫痫选择卡马西平(奥卡西平)+托吡酯、卡马西平(奥卡西平)+左乙拉西坦、卡马西平(奥卡西平)+丙戊酸、丙戊酸+拉莫三嗪、拉莫三嗪+卡马西平(奥卡西平)及苯妥英+托吡酯联合治疗^[2]。

多药治疗有可能达不到预期目的,有时甚至可致发作增加和不良反应加重^[14],此时应恢复到已证实的该患者最能接受的治疗方案(单药治疗或联合治疗),权衡有效减少癫痫发作和不良反应,提高患者耐受性^[6]。

4 特殊人群的药物治

4.1 女性

女性患者的治疗必须综合考虑 AED 与口服避孕药之间可能发生的药物相互作用、AED 的致畸性;妊娠期癫痫发作频率增加风险、妊娠期分娩出血风险以及母乳喂养等。目前尚无明确的证据表明癫痫妇女妊娠期产科并发症风险增加,也不提示妊娠期发作频率或癫痫状态的发生率增高,或发作已得到控制的癫痫妇女妊娠期复发风险增加

[15]。《共识》指出，育龄期妇女特发性全面性癫痫与症状性部分性癫痫首选拉莫三嗪，特发性全面性发作一线用药是拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯，症状性部分性发作的一线用药是拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和托吡酯；计划受孕并哺乳者，特发性全面性发作与症状性部分性发作的首选用药均为拉莫三嗪，一线用药均为拉莫三嗪和左乙拉西坦^[2]。

4. 2 老年人

老年人癫痫的发生率位居各年龄段人群的榜首，老年癫痫患者由于年龄相关性生理变化，其血药浓度会有一些改变，且老年患者常合并其他疾病，或同时服用多种药物，因此可能更易出现不良反应^[16,17]。《共识》指出，患癫痫但无其他系统疾病的老年患者首选拉莫三嗪或奥卡西平，伴有其他系统疾病者首选拉莫三嗪或左乙拉西坦^[2]。

4. 3 儿童

认知功能与各种行为问题在儿童癫痫中较为常见，并与 AED 的不良反应有关，但亦能通过控制癫痫发作而改善。儿童患者选用 AED 时要考虑认知效应、共患病、神经毒性、学习问题、发作频率与控制程度、年龄和发作类型，以及对治疗的耐受性和其他不良反应等。尽量使用最低有效剂量，以减少中枢神经系统不良反应^[17]。《共识》指出，学龄期儿童全面性发作首选拉莫三嗪，一线用药还有左乙拉西坦。症状性部分性发作首选奥卡西平与拉莫三嗪，一线药物还有

左乙拉西坦、卡马西平和丙戊酸^[2]。

5 某些特殊状况的用药和中成药

5. 1 共患病

共患病系指患者同时患有两种或多种疾病。癫痫患者较普通人群更为常见的共患病有抑郁、焦虑、睡眠障碍、认知功能损害、精神病以及其他系统疾病。伴抑郁的癫痫患者，特发性全面性发作首选丙戊酸与拉莫三嗪，继发性部分性发作首选拉莫三嗪、奥卡西平与卡马西平。《共识》指出：①伴有行为问题者，特发性全面性发作首选丙戊酸与拉莫三嗪，继发性部分性发作首选拉莫三嗪、奥卡西平与卡马西平；②伴有认知功能损害的儿童与老年癫痫患者，特发性全面性发作首选拉莫三嗪，一线用药还有左乙拉西坦和丙戊酸，症状性部分性发作首选拉莫三嗪或奥卡西平，一线用药还有左乙拉西坦；此外，左乙拉西坦亦可作为老年患者首选用药；③伴有肾衰竭且需透析治疗者，特发性全面性发作首选丙戊酸，一线用药还有拉莫三嗪与左乙拉西坦，症状性部分性发作的首选与一线用药为拉莫三嗪，一线用药还有左乙拉西坦；④肝病患者的 AED 治疗，应首先考虑其肝功能状况，避免可能引起明显肝损害的 AED。无论肝功能是否正常，特发性全面性发作首选托吡酯与左乙拉西坦，一线用药还有拉莫三嗪。对于肝功能正常的乙型肝炎病毒携带者的继发性部分性发作患者首选奥卡西平，一线药物还有托吡酯、左乙拉西坦和拉莫三嗪；而对肝功能指标异常

者, 首选用药为托吡酯与左乙拉西坦, 一线用药还有拉莫三嗪。伴有其他肝病的癫痫患者, 特发性全面性发作与症状性部分性发作的首选药物均为托吡酯或左乙拉西坦^[2,18]。

5. 2 驾驶

癫痫与驾车既是医学问题, 也是社会问题。驾驶可明显增加活动性癫痫的发病风险, 但服从驾驶限制和经适当药物治疗得以控制的患者并无额外风险。禁驾可能使癫痫患者失去一种便捷的交通工具, 甚至是就业机会, 也是造成患者有被歧视感的原因之一。某些西方国家已取消相关禁令, 癫痫无发作 2 年以上的患者或并不影响驾车的简单部分性发作患者取得驾照可不受限制^[19-20]。

《共识》指出, 在发作控制的情况下, 无论正逐步减停 AED 或换用其他 AED, 在停药及换药期间应停止驾车^[2]。

5. 3 急诊室癫痫患者的处理

急诊癫痫患者大多不能确定其发作类型, 且常需要医生进行快速处理, 需要选择广谱、使用方便且剂量滴定快的药物。《共识》首选丙戊酸与左乙拉西坦, 一线用药还有托吡酯^[2]。

5. 4 脑卒中后癫痫

脑卒中后癫痫多为老年人, 发作类型多为症状性部分性发作。《共识》指出, 对于脑卒中后无其他系统疾病的癫痫患者首选拉莫三嗪或奥卡西平, 一线用药还有卡马西平、左乙拉西坦及托吡酯; 伴有其他系统疾病者首选左乙拉西坦, 一线用药还有拉莫三

嗪、奥卡西平和托吡酯^[2]。

5. 5 癫痫的中成药治疗

中成药治疗癫痫是我国临床面临的特例, 建议依据《共识》做类似处理。目前我国大陆临床使用的中成药, 大多掺有各种西药成分, 如苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸与卡马西平等, 尤以苯巴比妥为多见。对于中成药控制良好且无不良反应的癫痫患者, 建议换用正规治疗, 对于出现药物不良反应或发作控制不佳者, 应停用中成药。《共识》指出, 发作已控制的特发性全面性发作者首选丙戊酸, 症状性部分性发作者首选拉莫三嗪; 发作尚未控制者首选奥卡西平或拉莫三嗪^[2]。

6 换药与停药

6. 1 换药

尽管在《共识》中并未对此做过多表述, 但临床上第一种 AED 治疗失败需换用另一种 AED 治疗者达 50% 以上, 换药过程中需考虑药物及患者个体等多种因素^[21-22]。

6. 1. 1 药物因素

药物因素包括在用药物和计划用药物两方面。成功换药包括逐渐减少在用药物和逐渐增加计划用药物, 不引起癫痫发作频率及严重程度、不良反应或患者生活质量的恶化。推荐计划用药达到有效剂量后才能开始减少在用药的剂量, 在用药物剂量减低过程中尽可能使复发危险降到最低。单药转换过程中要考虑 AED 的相互作用, 包括酶诱导或去诱导、酶抑制以及蛋白质结合置换。如

果在用药物是苯妥英，计划用药为丙戊酸、奥卡西平或托吡酯，由于酶抑制作用可能致血药浓度增高，并可通过血浆蛋白质置换提高游离药物水平，因此要更快地减低苯妥英剂量以避免在其停用前产生剂量相关的不良反应；而停用具有肝药酶诱导作用的 AED 如卡马西平或苯妥英，换用奥卡西平、替加宾、托吡酯和唑尼沙胺时，必须谨慎以避免过快减低卡马西平或苯妥英剂量。卡马西平或丙戊酸减量过快可能发生撤药性发作，因此在患者出现明显不良反应需停药时须缓慢减量。但如果患者出现严重的特异质反应，须快速撤除 AED。

6. 1. 2 患者因素

换药过程中还要考虑患者的年龄、生活方式、职业和驾驶状态。老年患者更易出现不良反应，需谨慎滴定 AED 剂量。临床必须慎重权衡促使换药的原因(癫痫发作不能控制或 AED 不良反应)与减用正在使用的 AED 导致发作加剧的风险。

6. 2 停药

至少 2 年不发作的患者可讨论停药问题。停药可能增加再发风险，风险程度受无发作期、发作类型(少年肌阵挛性癫痫复发高危)、开始治疗后有 1 次或多次发作以及患者是单药或多药治疗等因素影响。脑电图异常对复发风险预测的作用很弱^[14]。

7 结语

癫痫治疗的总体目标是无发作、不良反应少、生活质量改善以及长期安全性。AED

是绝大多数患者的治疗选择，首选单药治疗，通常在 2 次发作后开始，初始治疗即应考虑影响治疗目标的关键因素，还应评估患者的共病状况，如是否存在可能引起疾病恶化的因素和药物之间的相互作用。卡马西平、苯妥英和丙戊酸等老的、更便宜的 AED 在国内成人新发癫痫一线药物选择中仍占据重要地位；各种 AED 新药有可能让更多患者达到满意的治疗目标。

参考文献：

- [1] 王文志，吴建中，王德生，等．中国五省市农村人群癫痫流行病学抽样调查[J]．中华医学杂志，2002，82(7)：449-452.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组．抗癫痫药物应用专家共识[J]．中华神经科杂志，2011，44(1)：56-65.
- [3] LaRoche SM， Helmers SL． The new antiepileptic drugs: scientific review[J]． J Am Med Assoc， 2004， 291(5)：605-614.
- [4] LaRoche SM， Helmers SL． The new antiepileptic drugs: clinical implications[J]． J Am Med Assoc， 2004， 291(5)：615-620.
- [5] Hitris N， Brodie MJ． Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond[J]． Curr Opin Neurol， 2006， 19(2)：175-180.
- [6] French JA， Kanner AM， Bautista J， et al，． Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy : report of the Therapeutics and Technology Assessment subcommittee and

- Qual standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. Neurology, 2004, 62(8): 1252—1260.
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 76: newer drugs for epilepsy in adults[EB/OL]. (2005-07—05)[2011-07—05]. <http://www.nice.org.uk/TA076guidance>.
- [8] National Collaborating Centre for Primary Care. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care[EB/OL]. (2005-07-05)[2011—07-05]. http://www.rcgp.org.uk/nccpc/docs/guidelines_epilepsies.pdf, and <http://www.nice.org.uk/pdf/CG020NICEguideline.pdf>.
- [9] Frost S, Crawford P, Mera S, et al. National statement of good practice for the treatment and care of people who have epilepsy. Joint Epilepsy Council 2002[EB/OL]. (2005—07-05)[2011—07•05]. <http://www.jointepilepsycouncil.org.uk/nsgoodprac.asp>.
- [10] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline 2003: Addendum released June 2004[EB/OL]. (2005—07-05)[2011-07-05]. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/update.html>.
- [11] Ross SD, Estok R, Chopra S, et al. Management of newly diagnosed patients with epilepsy: a systematic review of the literature. Evidence Report / Technology Assessment No.39(Contract 290. 97. 0016 to MetaWorks, Inc.) AHRQ Publication No. 01-E038. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality[EB/OL]. (2005-07—05)[2011—07—05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstatl.chapter.55359>.
- [12] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsia, 2006, 47(7): 1094—1120.
- [13] Trost 3rd LF, Wender RC, Suter CC, et al. Management of epilepsy in adults. treatment guidelines[J]. Postgrad Med J, 2005. 118(6): 29-33.
- [14] Aylward RLM. Epilepsy: a review of reports, guidelines, recommendations and models for the provision of care for patients with epilepsy[J]. Clin Med, 2008, 8(4): 433-438.
- [15] Harden CL, Hopp J, Ting TY, et

- al, . Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy(an evidence — based review) : obstetrical complications and change in seizure frequency : report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society[J]. Neurology, 2009, 73(2): 126-132.
- [16]Osseman M, Bruls E, de Borchgrave V, et al. Guidelines for the management of epilepsy in the elderly[J]. Acta Neurol Belg, 2006, 106(3): 111-116.
- [17]Glauser TA, Sankar R, Co-chairs of the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development Faculty. Core elements of epilepsy diagnosis and management: expert consensus from the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development (LEAD) faculty[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(12): 3463-3477.
- [18]Kerr M, Scheepers M, et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability[J]. J Intellect Disabil Res, 2009, 53(8): 687-694.
- [19]Lefter S, O'Toole O, Sweeney B. Epilepsy and driving: new European Union guidelines[J]. Ir Med J, 2010, 103(3): 86—88.
- [20]Schmedding E. Epilepsy and driving in Belgium: pros and justification[J]. Acta Neurol Belg, 2004, 104(2): 68—79.
- [21]Vezzani A. Monotherapy in epilepsy. Role of the newer antiepileptic drugs[J]. Arch Neurol, 2004, 61(9): 1361-1365.
- [22]St. Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al, . Conversions between monotherapies in Epilepsy: expert consensus[J]. Epilepsy Behav, 2007, 11(2): 222—234.

•药学服务•

三类药易用错用药时要小心

口含片与舌下片

共同点：都在口腔内用药

不同点：一个舌头上，一个舌头下

口含片又称含片，比如西瓜霜润喉片。具有局部消炎、杀菌、止痛等作用。口含片使用时应含在口腔中让其慢慢溶解来发挥药效，不要咀嚼。药物溶解后一段时间内，不要吃东西或饮用任何液体。

舌下片则是由舌下黏膜直接吸收而发挥全身作用的片剂，如硝酸甘油舌下片。与口服药物相比，这类药物吸收更快、更彻底。服用硝酸甘油片后至少 5 分钟内不要喝水，药物溶解过程中不要吸烟、进食或嚼口香糖。

分散片与泡腾片

共同点：崩解快速、服用方便、起效迅速

不同点：一个可含服，一个需溶水后口服

分散片是指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂，多用于难溶性药物，常见分散片有阿奇霉素分散片、尼美舒利分散片等。分散片放入水中可分散成均匀的混悬液，一般 3 分钟内可完全崩解，适用于老人、小孩和有吞咽功能障碍的患者服用。分散片服用时，可加水分散后口服，也可将分散片含于口中吮吸。

泡腾片是指含有泡腾剂的片剂，多用于可溶性药物，如阿司匹林泡腾片、维生素 C 泡腾片等。因含有泡腾剂，放入水中会产生大量气泡（二氧化碳），使片剂迅速崩解。泡腾片服用时应先将其溶于水后再口服，不能将其直接含服或吞服。

缓释剂与控释剂

共同点：维持血药浓度，减少给药次数

不同点：一个恒速释放，一个非恒速释放

控释剂与缓释剂不同的是，缓释剂是非恒速释放药物，而控释剂可恒速或接近恒速释放。与普通制剂相比，这类药物可在较长时间内维持一定血药浓度，从而减少给药次数，使血药浓度保持在较平稳且持久的有效范围内，有利于减少药物不良反应。

服用这类药物时注意严格遵医嘱，用药剂量及次数不宜过多或过少。服用时不宜掰开或嚼碎服用，以免使药物在短时间内大量释出，引起毒性反应。只是个别缓控释制剂采用特殊缓释技术使其分成半片服用，需在医生指导下使用。

溃疡病用药三大原则

消化性溃疡是一种常见病，且病程长、并发症多（如出血、穿孔、梗阻及癌变等），往

往治愈后不久又会复发。为此，医学界常用“难治的溃疡，难防的复发”来形容溃疡病。其实，只要掌握好用药原则，并有战胜疾病的信心，加强自我保健，溃疡病是完全可以治愈的。

掌握最佳服药时间 治疗溃疡病的药物有很多种，因作用机理不同服药的时间也不同。抗酸药（氢氧化铝、氧化镁等）主要是中和胃酸，降低胃及十二指肠内酸度，其最佳服药时间是餐后 60～90 分钟；抗胆碱药（颠茄、普鲁苯辛等）能减少胃酸分泌，解除平滑肌痉挛，延长胃排空，因其作用高峰在口服后 60～90 分钟，故服药时间在餐前 15～30 分钟最佳；H₂ 受体阻断剂（西咪替丁、雷尼替丁等）是通过阻断 H₂ 受体，减少组胺和促胃液素引起的胃酸分泌，现主张临睡前一次服药，不仅疗效好，又能减少药物的副作用，可长期服用。

合理安排用药疗程 疗程不足是溃疡患者用药的大忌，也是导致溃疡病复发的主要原因。据研究，十二指肠溃疡完全愈合需 2～4 周，胃溃疡需 4～6 周。溃疡病在静止期还可以复发，尤其是十二指肠溃疡，治愈后若立即停药，复发率高达 80%。因此，为防止复发，必须用小剂量做维持治疗，短则一年半载，多则 3～5 年。因溃疡病维持治疗时间长，所以不仅要考虑药物疗效，更需注意药物的安全性。据临床经验，用雷尼替丁 150 毫克或法莫替丁 40 毫克作维持治疗，副作用小，可以有效地预防溃疡病复发。

注意联合用药方法 在应用一种药物治疗效果不好时，可根据患者的病情，考虑两种或三种药物联用。如抗酸药与抑制胃肠蠕动的药物联用，或 H₂ 受体阻断剂与抗酸药联用等，这样既可增加药物疗效，也可减少不良反应。近年来的研究证实，溃疡病可因细菌（幽门螺旋杆菌）感染引起，因此尚需与抗菌药物联用。该菌对庆大霉素、红霉素、羟氨基青霉素等敏感。但要注意，在治疗期间要严禁服用对胃肠道有强烈刺激的药物，如激素类药物和解热镇痛类药物等。

来源：中国医药报

服用维生素 B1 的 7 个禁忌

导读：维生素 B1 的用途以往主要用于防治维生素 B1 缺乏症，目前临床上常用于治疗失眠和疲劳症。其实和所有药物一样，使用维生素 B1 也有注意事项，以下“七忌”须牢记心中：

一忌饭前服。要知道，饭后服用维生素 B1 最有利于其吸收。因为维生素 B1 是水溶性的，倘若空腹服用后就会被快速吸收而进入血液，在人体利用之前便经肾脏等排出体外，这样一来就使药物不能充分发挥作用。

二忌与阿司匹林合用。由于阿司匹林在胃中水解为水杨酸，维生素 B1 可使胃液 pH 值降低，从而使阿司匹林对胃黏膜的刺激加剧。故两者不可同时服用。

三忌与口服避孕药并用。口服避孕药能够加速维生素 B1 的代谢，降低其在血液中的浓度。长期口服避孕药者应适当补充一些维生素 B1。

四忌与含鞣质的中成药合用。中成药四季青片、感冒宁、复方千日红片、紫金粉、舒痔丸、七厘散、虎杖浸膏片、肠风槐角丸等含鞣质，可与维生素 B1 结合产生沉淀，不易被人体吸收利用，并可使维生素 B1 变质而降低药效。

五忌与氨茶碱(碱性药物)合用。维生素 B1 在碱性环境中不稳定，并会很快分解，使之遭受破坏，药力降低甚至失效。

六忌与药用炭合用。维生素 B1 可被药用炭吸附而降低药效。倘若必须合并应用，可先口服维生素 B1，2~3 小时后再服用药用炭。

七忌饮酒。因为酒精可损伤胃肠道黏膜，妨碍肠黏膜的运转机能，进而减少维生素 B1 的吸收利用。

来源：大众医药网

警惕药物性牙龈增生

药物性牙龈增生是指长期服用某些药物引起的牙龈纤维增生和体积增大。据临床统计资料表明，可致牙龈增生的药物主要有：抗癫痫药，如苯妥英钠、苯巴比妥、氨己烯酸、扑癫酮等；抗高血压药，如心痛定、尼莫地平、非洛地平等；免疫抑制剂，如环孢素；抗心率失常药，如异搏定。

根据解剖特点，可见牙龈分为边缘龈、附着龈和龈乳头。药物性牙龈增生一般开始于服药后的一年内。病变初期时，龈乳头或边缘龈呈小球突起，继之增生的乳头逐渐增大而相互靠近或相连，覆盖部分牙面（约牙冠的 1/3 左右），少数较严重的可能波及附着龈，妨碍咀嚼、增生的牙龈质地坚实，略有弹性，呈桑葚状或分叶状，淡红色，不易出血，无痛感。但是，由于牙龈肿大，常致菌斑堆积，因此，多数患者会合并牙龈炎。这时牙龈松软，呈暗粉色红或深红色，易出血。

一般停药 3-6 个月后，药物性牙龈增生的患者增生的牙龈可自行消退，如单纯切除增生的牙龈而不停药，病情常会复发。因此，治疗药物性牙龈增生最根本的办法是停药或更换其他药物。对于伴有牙龈炎的患者，应进行彻底的牙周治疗，消除一切局部刺激因素。在炎症

消退后，牙龈增生严重者，可采用牙龈切除术修整牙龈外形，并在术后认真控制菌斑，防治疾病复发。

需要长期服用能导致牙龈增生药物的患者，应该在开始用药前治疗已有的牙龈炎症，服药期间还应注意口腔卫生，经常漱口，以尽量减少药物性牙龈增生的发生。

来源：中国医药报

•药物警戒•

澳大利亚发布局部使用去氧肾上腺素导致肺水肿的风险

澳大利亚医疗产品局（TGA）发布《药物安全性信息更新》，提醒医务人员局部使用去氧肾上腺素同时使用 β 受体-阻滞剂时，存在发生严重全身性不良反应（包括肺水肿）的潜在风险。

风险证据

去氧肾上腺素（别名：苯福林、苯肾上腺素）是一种 α 受体激动剂，在耳鼻喉外科手术中用作局部血管收缩剂，在眼科手术中用作瞳孔扩张剂。已公布的病例报告显示，发生肺水肿的患者与围手术期局部使用去氧肾上腺素相关。在大多数病例中，肺水肿均发生在使用 β 受体-阻滞剂试图纠正可能由去氧肾上腺素全身吸收引起的高血压的之后。

已发布的指导原则

局部使用去氧肾上腺素引起四岁儿童在手术中死亡后，纽约州卫生部起草了指导原则
1. 该指导原则建议：

应给予最低有效剂量的局部去氧肾上腺素，以减少发生全身不良反应的潜在风险

不应使用 β 受体-阻滞剂和钙离子阻滞剂治疗 α 受体激动剂引发的高血压（全身性吸收的结果）

在手术部位给予去氧肾上腺素（或其他药物）前，应咨询麻醉师。

加拿大发布芬太尼与 5-羟色胺能药物同时使用可能导致 5-羟色胺综合症

5-羟色胺综合症是一种潜在威胁生命的不良反应，可能被预防和治愈。其常被描述为精神状态改变、自主神经过度兴奋和神经肌肉异常的临床三联症。然而，上述症状并非在所有该类患者中均出现。根据通常认为是优先诊断工具的 Hunter 5-羟色胺毒性标准，阵挛（自发、诱导和眼部）是确诊的最重要体征。直接或间接将突触内 5-羟色胺增加至危险水平会诱导 5-羟色胺综合症。此综合症通常发生在通过不同机制影响 5-羟色胺神经传递的多种药物中。成功治疗 5-羟色胺综合症需要增强预防、认识和快速治疗的临床意识。

芬太尼是一种人工合成的阿片类受体激动剂，作为麻醉辅助用药及一般外科手术和剖宫产的术后疼痛治疗。还用于不能通过其他途径治疗的持久性、中度至重度疼痛及癌性爆发痛的治疗。不同给药途径的芬太尼被广泛用于各种临床实践。肠外给药产品自 1967 年已在加拿大上市销售。

当芬太尼单独使用时，尚不知其是否能引起 5-羟色胺综合症。然而，当芬太尼与 5-羟色胺能药物同时使用时，可能与 5-羟色胺综合症相关。尚未完全了解芬太尼引起 5-羟色胺综合症的机制。芬太尼属于阿片类镇痛药，被称为苯基哌啶类（其中也包括度冷丁、曲马多、美沙酮和右美沙芬），这些均被认为是弱的 5-羟色胺再摄取抑制剂。然而，缺乏芬太尼 5-羟色胺转运体亲和力的数据。

截至 2011 年 9 月 30 日，加拿大卫生部收到 5 例芬太尼与一种 5-羟色胺能药物同时使用且视为疑似药物导致 5-羟色胺综合症的报告（表 1），所有病例均在过去 10 年发生，这些病例中的 1 例是致死性的。共公布了 10 例病例（包含提交给加拿大卫生部 5 例中的 1 例），其中 8 例是在过去 4 年期间公布的。然而，文献中无对此论题的研究。

表 1: 截至 2011 年 9 月 30 日提交至加拿大卫生部的 5 例芬太尼与一种 5-羟色胺能药物同时使用且视为疑似药物导致 5-羟色胺综合症的报告汇总*

病例	年龄 / 性别	芬太尼给药途径	适应症	结局	与具有 5-羟色胺能作用的药物同时使用?
1	49/女性	静脉给药	麻醉：心脏手术	康复	帕罗西汀、氟伏沙明、度冷丁、亚甲蓝
2	38/女性	透皮贴剂	镇痛：慢性疼痛综合症	未知	舍曲林
3	51/男性	透皮贴剂	镇痛：背痛	康复	文拉法辛

4	27/男性	透皮贴剂	未知	康复	文拉法辛
5	74/女性	未知	未知	死亡	帕罗西汀
*这些数据不能用于确定不良反应发生率，这是由于不良反应报告不完全且既未考虑患者暴露也未考虑药物上市的时间长短。					
± 未包含其他通常未知是否能产生 5-羟色胺能活性的药物					

当患者同时暴露于 5-羟色胺能药物和芬太尼时，会出现许多临床症状，这些可能会导致潜在威胁生命的 5-羟色胺综合症。加拿大卫生部正在审查芬太尼和 5-羟色胺综合症相关性的现有证据并将传达新安全性信息或采取相应举措（如有）。加拿大卫生部鼓励医务人员和患者向其报告疑似与使用芬太尼相关的任何 5-羟色胺综合症病例。

加拿大警示米诺环素在青少年中引起药物性红斑狼疮和自身免疫性肝炎

米诺环素是一种具有抗菌和消炎双重特性的第二代四环素。目前在加拿大用于治疗各种感染。由于痤疮的发病机制包括细菌增殖（痤疮丙酸杆菌）和炎症，因此，常超适应症处方口服抗菌药（如四环素）用于治疗中度至重度痤疮。口服抗菌药通常至少需要六周才可看到治疗效果，且治疗可持续数月。

自身免疫性疾病如红斑狼疮和自身免疫性肝炎与使用一些健康产品（包括米诺环素）有关。当这些疾病与药物使用相关时，虽然作用机制不是很清楚，但通常与长期用药有关。系统性红斑狼疮是最常见的自身免疫性疾病之一，这些病例中的 10% 与药物使用相关。药源性红斑狼疮能够产生包括肌痛、关节痛和浆膜炎在内的症状，及炎症标志物升高和抗核抗体异常。米诺环素诱导的自身免疫性肝炎与自身免疫性肝炎有许多相似特征，如存在抗核抗体和抗平滑肌抗体、免疫球蛋白水平升高和组织学特征。

通常认为米诺环素引起药物性红斑狼疮的风险较低。然而，与长期使用米诺环素相关的药物性红斑狼疮和药物性自身免疫性肝炎之间的临床表现有显著的交叉。而且，米诺环素诱导红斑狼疮和自身免疫性肝炎证据充分。

截至 2011 年 9 月 30 日，加拿大卫生部收到怀疑与使用米诺环素相关的在青少年中发生的 4 例药物性红斑狼疮和 3 例自身免疫性肝炎报告，所有不良反应均是严重不良反应，均使用米诺环素治疗痤疮，发生时间在 2004 年和 2009 年之间（详见表 1）。

表 1: 截至 2011 年 9 月 30 日报告至加拿大卫生部的 7 例怀疑与使用米诺环素治疗青少年痤疮发生的药物性红斑狼疮和自身免疫性肝炎的报告汇总

病例	年龄/性别	不良反应 (AR)	暴露持续时间	结局
1	15/女性	药物性红斑狼疮	20 个月	康复
2	15/女性	药物性红斑狼疮	5 个月	康复
3	16/女性	药物性红斑狼疮	9 个月	未康复
4	17/女性	药物性红斑狼疮	3 周	康复
5	16/男性	自身免疫性肝炎	8 个月	康复
6	15/女性	自身免疫性肝炎	2 年	康复
7	18/男性	自身免疫性肝炎	未指明	康复

2006、2007 和 2011 年还报告了 3 例病例，但并未列在上述表格内，主要是由于 3 例报告均未确诊，其中前两个病例是药物性红斑狼疮，第 3 个病例是自身免疫性肝炎。首个病例是在一位 15 岁女孩服用米诺环素 18 个月 after 发生了药物性红斑狼疮常见的实验室结果异常（抗核抗体阳性）和关节痛。第 2 个病例也是一位 15 岁的女孩，使用米诺环素 12 个月 after 发生了类系统性红斑疾病。第 3 个病例是一位 14 岁女孩服用米诺环素 14 个月 after 出现了肝炎、多关节痛和多发性关节炎，据报告是发生了自身免疫性疾病。

米诺环素诱导的红斑狼疮是发生在接受痤疮治疗的健康青少年中的严重不良反应。他们的临床症状在停药后常可逆转。然而，如果未意识到米诺环素可引起自身免疫性肝炎，且持续药物暴露，则可能发展为肝纤维化和慢性肝病。医务人员应注意与长期使用米诺环素相关的自身免疫性疾病的风险。

（加拿大卫生部）

FDA 更新来那度胺发生新恶性肿瘤风险的安全性信息

来那度胺可与地塞米松联合用于已经接受过其他治疗的多发性骨髓瘤，也可用于治疗某些类型的骨髓增生异常综合征。

2012 年 5 月 7 日，美国食品与药品监督管理局（FDA）发布信息，称接受来那度胺治疗的新诊断的多发性骨髓瘤患者发生第二原发恶性肿瘤（新的肿瘤类型）的风险增高。在来那度胺得到批准 after 进行的临床试验结果显示，与安慰剂相比，经来那度胺治疗的新诊断多发性骨髓瘤患者发生第二原发恶性肿瘤的风险增高。上述试验结果提示，此类患者发生急性骨

髓性白血病、骨髓增生异常综合征以及霍奇金淋巴瘤的风险增高尤其明显。

在三项前瞻性、随机试验中，新诊断多发性骨髓瘤患者被随机分为两组，在接受初始化疗或化疗联合血液肝细胞移植治疗后分别给予来那度胺或安慰剂。研究结果提示，来那度胺组的 824 例患者中有 65 例发生第二原发恶性肿瘤，安慰剂组的 665 例患者中仅有 19 例发生第二原发恶性肿瘤（发生率分别为 7.9%和 2.8%； $p<0.001$ ），来那度胺组新发恶性肿瘤的风险几乎为安慰剂组的 3 倍。第二原发恶性肿瘤包括急性骨髓性白血病（AML）、骨髓异常增生综合征（MDS）和 B 细胞恶性肿瘤。来那度胺组和安慰剂组中分别发生 30 例（3.6%）第二原发血液科恶性疾病（22 例 MDS/AML，5 例霍奇金淋巴瘤，3 例急性 B 型淋巴细胞白血病）和 2 例（0.3%）AML。自开始来那度胺治疗至诊断出第二原发恶性肿瘤的中位时间为 2 年。基于目前的数据，接受来那度胺治疗患者和未接受来那度胺治疗患者的非黑色素瘤皮肤癌或实体肿瘤发生率无差异。

在两项多中心、双盲、安慰剂对照、平行组试验的研究中，复发或难治性多发性骨髓瘤患者被随机分为两组，分别使用来那度胺联合高剂量地塞米松或单纯地塞米松治疗。结果显示，来那度胺/地塞米松组和安慰剂/地塞米松组患者第二原发恶性肿瘤发生率分别为每 100 患者年 3.98 例和 1.38 例。来那度胺/地塞米松组第二原发恶性肿瘤发生率较高的主要原因为该组中非黑色素瘤皮肤癌的发生率较高，来那度胺/地塞米松组和安慰剂 / 地塞米松组分别为每 100 患者年 2.4 例和 0.91 例。雷利米得/地塞米松组患者接受研究治疗的时间较安慰剂 / 地塞米松组更长（分别为 467 患者年和 218.7 患者年）。经校正研究观察时间的差异后，发现两组的侵袭性非黑色素瘤皮肤癌发生率无显著差异，分别为每 100 患者年 1.71 例和 0.91 例。

上述安全性信息已增加到来那度胺药品说明书的警示与使用注意事项部分。为使患者了解这一风险，患者用药指导也进行了相应更新。医务人员在对患者处方来那度胺时，应综合考虑这类药物的获益和发生第二原发恶性肿瘤的风险，并对患者进行风险监测。

FDA 发布关于阿奇霉素与心源性死亡风险的声明

美国食品与药品监督管理局（FDA）于 2012 年 5 月 17 日发表声明，称已获知发表于 2012 年 5 月 17 日的《新英格兰医学杂志》的一项研究，该研究中比较了接受阿奇霉素、阿莫西林、环丙沙星、左氧氟沙星和不接受抗生素药物治疗患者的心源性死亡风险。该研究表明，与接受阿莫西林、环丙沙星或不接受任何药物治疗的患者相比，接受 5 日疗程阿奇霉素

治疗的患者心源性死亡和全因死亡风险小幅升高，与左氧氟沙星引起的心源性死亡风险相似。FDA 正在对这项研究的结果进行评估，并将及时公布新的相关信息。

阿奇霉素属于大环内酯类抗生素。该研究是一项队列研究，目的是监测与药物的短期心脏作用相关的死亡风险的增加。该队列研究中包含接受阿奇霉素（347,795 次处方）治疗的患者、倾向性评分匹配的未接受抗生素治疗的人群（1,391,180 个对照间期）以及接受阿莫西林（1,348,672 次处方）、环丙沙星（264,626 次处方）或左氧氟沙星（193,906 次处方）治疗的患者。

在为期 5 天的治疗期间，与未接受抗生素治疗者相比，接受阿奇霉素治疗患者心源性死亡（风险率为 2.88；95%可信区间[CI] 1.79~4.63； $P<0.001$ ）和全因死亡风险增高（风险率为 1.85；95% CI 为 1.25~ 2.75； $P=0.002$ ）。在治疗期间，接受阿莫西林治疗患者的死亡风险无增高。与阿莫西林相比，阿奇霉素与心源性死亡（风险率为 2.49；95% CI 为 1.38~ 4.50； $P=0.002$ ）和全因死亡风险增高相关（风险率为 2.02；95% CI 为 1.24~ 3.30； $P=0.005$ ），估计每 100 万疗程增加 47 例心源性死亡。对于基线心血管疾病风险处于最高十分位数的患者，估计每 100 万疗程增加 245 例心源性死亡。阿奇霉素相关心源性死亡风险显著高于环丙沙星，但与左氧氟沙星无显著性差异。

该研究得出结论认为，在为期 5 天的阿奇霉素治疗期间，心源性死亡风险有小幅绝对增加，尤其是在心血管疾病高危患者中风险增高最为显著。值得关注的是，在发表的这项研究中，阿奇霉素是评估的唯一的环内酯类抗生素；该研究中未涉及其他大环内酯类抗生素药物如克拉霉素和红霉素对心源性死亡的潜在影响。

FDA 建议在获得医务人员认可之前，正在接受阿奇霉素治疗的患者不可擅自停药。医务人员在处方或给予抗生素类药物治疗时，应了解患者有无发生 QT 间期延长和心律失常的潜在风险

阿奇霉素具有一定的心血管影响，尤其是与 QT 间期延长相关。QT 间期延长相关可能导致尖端扭转型室速(TdP)，这是一种致死性心律失常。FDA 于 2012 年 3 月修改了 Zmax（阿奇霉素缓释口服混悬剂）药品说明书的警告和注意事项部分，增加了关于 QT 间期延长风险的信息，这种事件的发生率较低。克拉霉素和红霉素的药品说明书警示部分中也包含了关于 QT 间期延长的信息。FDA 正在更新其他大环内酯类抗生素药物说明书中的风险信息。