

岁)的 GERD 患者的疗效进行评价。在欧洲, Nexium 已被批准用于治疗成人的与 GERD 有关的胃灼热和其他症状、反流性食管炎及治愈后的长期控制以防复发;此外, Nexium 的适应证还包括使用非甾体抗炎药后可能出现的胃溃疡和十二指肠溃疡。

### Avastin 在欧洲被批准作为晚期肾癌的一线治疗药物

[关键词] Avastin; 贝伐单抗; 晚期肾癌

[中图分类号] Q78; R979 1

罗氏公司的抗癌新药贝伐单抗(商品名: Avastin)于 2007 年 12 月 19 日在欧洲获准与干扰素(IFN)联用作为晚期肾癌(RCC)的一线治疗药物, IFN 为目前 RCC 的标准治疗药物。

全球每年有 10 万以上的人死于 RCC, 病人早期很少有临床症状, 这也使得大多数病人入院时就被诊断为晚期, 目前对该病的有效治疗手段还很少。肾癌对普遍用于其他癌症的化疗和放疗方法很容易产生耐药性。

RCC 是 Avastin 继被批准用于结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌之后被批准的第 4 个适应证, 此次批准基于对来自 18 个国家、101 个试验点的晚期 RCC 患者进行的名为 AVOREN 的随机、双盲、对照的 III 期临床试验结果。该试验将患者随机分为两组, A 组患者服用 Avastin 和  $\alpha_2$  干扰素, B 组患者服用安慰剂和  $\alpha_2$  干扰素, 所有患者接受相同标准的护理。结果显示, A 组无进展生存期(PFS)中位数由 5.4 个月增加到 10.2 个月, 几乎增加了 1 倍; 与单用干扰素相比, Avastin 与干扰素联用能显著提高肿瘤的应答率(31.4% vs 12.8%), 且联用时, 减少干扰素的用量并不降低疗效。

AVOREN 试验还显示, 服用 Avastin 可增加患者的总体生存率, 然而这些数据的可靠性还需经进一步的验证。目前尚未发现新的或意外副作用。

对 AVOREN 试验进行的一项中期数据分析显示, Avastin 疗效甚好, 以至于药物安全监测委员会建议将试验破盲, 且所有病人都接受 Avastin 的治疗。该试验首次表明, 将 Avastin 与包括干扰素在内的免疫疗法药物联用可产生更好的疗效。

(金璐燕 编译)

## 药物不良反应报道

### 加拿大卫生部发布莫达非尼的安全警告

[关键词] 莫达非尼; Alertec; 过敏反应

[中图分类号] R971 7

在加拿大, 曾有报道称服用莫达非尼(商品名: Alertec)的儿童和成人中出现过罕见的中毒性表皮坏死溶解(TEN)和史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)的病例, 包括一起非致命病例。莫达非尼用于治疗伴有发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征及换班导致的睡眠障碍的嗜睡症。该药上市后报告的 TEN 和 SJS 发生率超过一般群体的背景发生率(每 100 万人中出现 1~2 例)。由于报告不全面, 这个数据还是保守估计。此外, 在服用莫达非尼的儿童和成人中还有出现精神方面不良事件的报道。有精神病史的病人及抑郁症或躁狂症病人服用本品时, 可能更易出现精神病症状或症状加重的现象。

对此, 加拿大希雷公司和加拿大卫生部于 2007 年 12 月 21 日联合发布关于使用莫达非尼的新的安全警告, 包括以下内容: 莫达非尼可引起致命的皮肤及其他严重的过敏反应, 包括 TEN、SJS 及伴有嗜酸性细胞增多和全身症状的药疹(DRESS)等严重的皮肤不良反应和血管性水肿、过敏反应、多器官超敏反应; 莫达非尼不适用于儿童; 莫达非尼可引起精神方面不良反应; 莫达非尼不能用于有左心室肥大史的病人, 或与中枢神经系统兴奋剂联用时不能用于有明显二尖瓣脱垂症状的病人。

警告称, 如果出现以下症状, 如皮肤疹、荨麻疹、口腔痛、皮肤起泡和脱皮; 脸部、眼睛、嘴唇、舌头或喉咙肿胀; 吞食或呼吸困难; 声音沙哑或出现精神问题, 建议停用本品, 立即就医。

### 芬太尼贴剂使用不当可导致死亡等严重副作用

[关键词] 芬太尼; 贴剂; 呼吸抑制; 死亡

[中图分类号] R971

美国 FDA 于 2007 年 12 月 21 日发布有关芬太尼贴剂(商品名: Duragesic)的公众健康忠告, 称该药可能产生致命性副作用。若医生未按规定开处方, 给头痛、偶尔发作或轻度疼痛的患者及手术后需止痛的患者开芬太尼贴剂; 或患者不遵守药品使用

说明书, 过于频繁地更换贴剂; 或使用比处方量多的贴剂; 或加热贴剂, 都会导致芬太尼血药浓度过高。

芬太尼为麻醉止痛药, 仅适用于对阿片类药物耐受的患者, 这些患者需昼夜使用阿片类止痛药以缓解中至重度的顽固性疼痛, 他们对阿片类药物引起的副作用能较好地耐受。而对于那些不能耐受阿片类药物的患者, 即使使用一片芬太尼贴剂也会产生严重的副作用, 如呼吸抑制(呼吸困难、呼吸变慢或变浅)及死亡。

FDA 提出了芬太尼贴剂的诸多使用注意事项, 包括: 芬太尼贴剂只能用于对阿片类药物耐受、其他止痛药不起作用的慢性疼痛患者, 不适用于治疗突发性、偶发性或轻度疼痛, 也不适用于手术后止痛; 医生和患者都应了解过量使用此贴剂可能产生的不良反应症状, 如呼吸困难、呼吸变慢或变浅、心跳变慢、嗜睡、皮肤湿冷、行走或说话困难、昏厥、眩晕等, 一旦发现这些症状, 须立刻就医; 有些药物可能会与芬太尼发生相互作用, 使芬太尼血药浓度过高, 出现严重的甚至致命的呼吸方面的不良事件, 故开药时病人需告知医生他们正在服用的所有其他药物; 医生应告知病人如何使用芬太尼贴剂, 包括用药频次、贴剂剥落后的重新粘贴及更换贴剂;

贴剂的加热能促进其中芬太尼的吸收, 使血药浓度异常升高, 引起致命性的呼吸障碍或死亡, 故患者使用贴剂时应避免接触热源, 如加热垫、电热毯, 避免泡桑拿浴、洗热水澡、晒日光浴等, 如果使用贴剂时体温达 38.9℃, 须立刻告知医生。

### 卡马西平可能导致严重的皮肤反应

[关键词] 卡马西平; 皮肤反应; 基因

[中图分类号] R971

美国 FDA 于 2007 年 12 月 12 日宣布, 生产含有活性成分卡马西平的药品的厂商已同意补充药物标签上的说明, 即有亚洲血统的病人在服用该类药物前, 需进行基因检测, 以确定其是否有出现罕见但严重的皮肤反应的风险。卡马西平(商品名: Carbatrol, Equetro, Tegretol)的适应证为癫痫、双相性精神障碍和神经性疼痛。

FDA 药品评价与研究中心主管 Janet Woodcock 博士称, 现代医学有助于根据病人的个体差异给药, 具高风险性基因的病人需要使用卡马西平时, 应

先接受医学检测以帮助医生给出个性化给药方案, 以避免严重皮肤反应的发生。

该类药品标签上的警示语应包括: 服用本品时, 不论何种种族的病人都有可能出现罕见但非常严重甚至致命的皮肤不良反应, 如中毒性表皮坏死溶解和史蒂文斯-约翰逊综合征, 具体症状有皮肤破损或起水泡、发烧、瘙痒等。这些不良反应在以白人为主的国家中的发生率是每 1 万名新用药者中出现 1 到 6 个, 而一些亚洲国家则是其 10 倍。

研究发现, 某些严重皮肤反应与一种免疫系统基因——基因遗传变异体 HLA-B\*1502 有密切的关系, 该基因几乎只存在于有亚洲血统的人身上。如果病人的该基因检查结果为阳性, 则不能使用卡马西平, 除非其疗效明显超过严重皮肤反应的风险。但如果患者已服用卡马西平数月, 且未出现皮肤反应, 则发生皮肤反应的可能性就很小。正在服用卡马西平的患者即使担心会出现皮肤反应, 也要在咨询过医生后再决定是否停药。

### 霉酚酸缓释片可致流产和胎儿先天畸形

[关键词] 霉酚酸缓释片; Myfortic; 流产; 先天畸形

[中图分类号] R979.5

美国 FDA 和诺华公司于 2007 年 11 月 27 日发布通告称, 妊娠期服用霉酚酸缓释片(商品名: Myfortic)会增加流产和胎儿先天畸形的风险。该药可与环孢素和皮质激素合用, 以预防接受肾移植病人的器官排异反应。

根据美国国家移植妊娠登记处(United States National Transplantation Pregnancy Registry)的药品上市后数据统计及在服用霉酚酸酯(MMF, 口服或静脉给药后可在体内转化为 Myfortic 中的活性成分)的妊娠期妇女中搜集的资料, Myfortic 在妊娠期药品安全分级目录(pregnancy category)中的级别已上升为 D 类(即有对胎儿伤害风险的确切证据)。

通告称, 计划妊娠的患者不宜服用 Myfortic, 除非使用其他免疫抑制剂得不到有效治疗。医生应与病人讨论服用 Myfortic 和其他免疫抑制剂替代品的利弊, 而育龄期女病人须接受避孕咨询, 在服用 Myfortic 期间须采取有效的避孕措施。

(金璐燕 编译)