

警惕来氟米特的严重不良反应

★ 刘丽丽 (解放军第八十九医院药剂科 潍坊 261021)

关键词: 来氟米特; 不良反应

来氟米特(leflunomide, 商品名 arava)是一种新的免疫调节剂,被用于治疗成人活动期类风湿性关节炎来氟米特(leflunomide)与其他免疫抑制剂相比,具有多环节作用(抑制嘧啶合成、抑制蛋白酪氨酸激酶活性等)的特点,并具有抗病毒作用。它最初用于类风湿性关节炎的治疗,以后也用于治疗其他自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)等炎症来氟米特(leflunomide)是一种新型的免疫调节剂,临床上用于治疗类风湿关节炎,临床应用中发生的不良反应有转氨酶升高、皮疹、瘙痒、腹泻、脱发、恶心、厌食、消化不良、白细胞下降、耳鸣、水肿等。据了解近来有关该药的不良反应有新报道。

1 间质性肺炎

据生产该药的法国万安特公司日前称,5 例日本患者在服用该公司来氟米特后死亡。该药在日本上市 4 个多月以来,在 3412 例服用该药的患者中,16 例患者发生了间质性肺炎,其中 5 例死亡。万安特公司还说,目前全球共有 10 例服用该药的患者死于间质性肺炎。该公司已经向医师发出呼吁,既往有间质性肺炎病史的患者和服用该药后出现咳嗽等呼吸系统症状的患者应停用该药,并警告医师,在给患者开处方之前更应慎重考虑。目前国内尚没有类似报道,但此事件已引起国家食品药品监督管理局的高度重视,国家食品药品监督管理局日前发布消息认为,由于该药活性代谢产物半衰期长,服药后应仔细观察。国家食品药品监督管理局已要求生产企业严密观察和监测该药品的不良反应。医生开处方后应加强对患者的用药观察,及时监测药品的不良反应。

2 严重肝损害及其它

据报道,美国公众健康研究组已要求 FDA 从美国市场撤出来氟米特,该机构声称该产品自 1998 年上市以来出现了令人担忧的大量严重肝脏问题,包括死亡。该产品在美国获准上市以前已有证据表明,它会导致肝脏的并发症。

加拿大卫生部最近在《加拿大药物不良反应通讯》上,发表了来氟米特引起血液、肝和呼吸系统不良反应报告的汇总报告。报告认为,因为来氟米特

的活性代谢产物有较长的半衰期(大约 2 周),因此,即使在停止服用来氟米特后,也可出现严重的药物不良反应(肝脏、血液毒性和过敏反应)。

来氟米特于 2000 年 3 月在加拿大上市。截至 2002 年 5 月 31 日,加拿大卫生部门共收到 99 份怀疑与来氟米特有关的不良反应报告,其中 79 例反应严重,致死 4 例。3 例死亡病例与呼吸系统疾病有关,其中 1 例报告与甲氨蝶呤配伍,第 4 例死亡与心血管系统疾病有关。

甲氨蝶呤和来氟米特联合应用可增加毒性,因此,在加拿大禁忌两药配伍,但在收到的不良反应报告中仍有许多是两药联合应用的。

以下是加拿大发现的该药详细不良反应及发生例数(括号内的数字为例数)。

血液系统:白细胞减少(5)、血小板减少(5)、贫血(4)、粒细胞减少(4)、全血细胞减少(3)、白细胞增多(2)、再生性障碍性贫血(1)、溶血性贫血(1)、直接 Coombs 实验阳性(1)、嗜酸性细胞增多(1)、鼻衄(1)、淋巴细胞减少症(1)、骨髓抑制(1)、凝血酶原时间延长(1)、紫癜(1)。

肝胆系统:丙氨酸转氨酶增高(8)、天冬氨酸转氨酶增高(7)、肝功异常(3)、碱性磷酸酶升高(2)、γ 谷酰基转移酶升高(2)、肝酶升高(1)、病毒性肝炎(1)。

呼吸系统:呼吸困难(5)、肺浸润(4)、支气管炎(2)、咳嗽(2)、低氧症(2)、肺炎(1)、大叶性肺炎(1)、肺炎(1)、肺纤维化(1)、呼吸系统病症(1)、呼吸功能不全(1)、上呼吸道感染(1)。

鉴于该药可引起严重不良反应,所以在使用中应注意以下几点:在治疗前和治疗的头 6 个月中,每月或更短间隔时间测定 1 次丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平,其后每 8 周检测 1 次;治疗前和治疗头 6 个月后每两周测定 1 次全血细胞计数,包括白细胞、血小板计数,其后每 8 周检测 1 次。

对于是否选用该药应考虑各种因素,权衡利弊。严重肝脏损害和明确的乙肝或丙肝血清学指标的后者慎用。服药前及用药后每月检查 SGPT(谷丙转

氨酶),检测时间间隔视病人具体情况而定。免疫缺陷、未控制的感染、活动性胃肠道疾病、肾功能不全、骨髓发育不良的患者慎用。准备生育的男性应该考虑中断治疗,同时服用消胆胺。如果剂量过大或出现毒性时,可给予消胆胺或活性炭快速降低该药浓度。孕妇及尚未采取可靠避孕措施的育龄妇女及哺乳期妇女禁用,对来氟米特及其代谢产物过敏者禁用已知用于治疗人类精神疾病的药物会导致严重程度不一的皮肤反应。印度 J. S. S 医学院医院 Shastri 等报告了 5 例关于来氟米特(一种新近用于治疗类风湿关节炎的免疫调节剂)导致严重皮肤反应的病例。

这 5 例患者均在严重皮肤反应发生前应用来氟米特治疗类风湿关节炎 4~6 周,因共同主诉“发热、皮疹和全身乏力”收入院。所有这些症状发生都有其特有的方式,如反应发生延迟,皮疹分布广泛且持续时间长,以及内部器官受损。这些特征提示,机体可能出现了来氟米特药物超敏综合征。

研究者认为,对接受来氟米特治疗的患者谨慎用药并进行周期性监测,这有助于发现不良反应。一位长期服用“爱若华”的患者询问,“爱若华”和 Arava 的分子式一模一样,是否就能证明国产“爱若华”和法国安万特公司生产的 Arava 是一种药?

虽然目前国内还没有法国安万特公司生产的药品 Arava,但患者武先生在看了《北京青年报》的报

道后,还是想尽办法查阅到了 Arava 产品的说明,并对比了“爱若华”和 Arava 的分子式。他发现,Arava 的分子式和他近年来服用的国产药品“爱若华”的分子式完全相同。经过对比,两者的分子式均为: $C_{12}H_9F_3N_2O_2$,分子量也都是 270.2,结构式也相同。在安万特网站,Arava 是商品名,leflunomide(来氟米特)是通用名。

北京大学医学部药学院药物化学系的研究人员表示,如果“爱若华”和 Arava 的结构式相同,应当能够证明它们是一种药。

一名患者曾致电国产“爱若华”公司免费服务热线,工作人员向他表示,这两种药虽然结构式相同,但制作工艺不同,他们的提炼纯度较高,用药后不会发生日本患者的情况。

从国家食品药品监督管理局安全监管司了解到,国产“爱若华”和法国的 Arava 是同一种药,就如同“阿司匹林”一样,许多厂家都在生产,虽然药的成分相同,但不同厂家生产的同一种药,患者服用后的效果也不完全一样。现在安全监管司已经就此着手展开调查,一方面让生产企业将近年来的销售和售后情况、用药反应等数据收集汇总,一方面通过国家药监局药物不良反应中心的数据库,对服用这种药品的患者是否曾有与日本患者类似的反应的情况进行调查。

试论中西医结合诊治疾病模式

★ 范美玲 (江苏省苏州市社会福利院苏州老年病医院 苏州 215000)

关键词: 中西医结合; 医疗模式

中西医结合医学是一门充满生机和活力的新兴学科。但由于其历史较短,并受诸因素限制,目前尚处于探索阶段。为促进中西医结合医学的发展,有必要深入研究中西医结合诊治疾病的方法,并将这种诊疗模式上升为理论。

1 中西医结合诊断疾病的意义

中西医认识疾病有各自的理论体系。中医的一个“证”往往包括西医的多个病,而西医的一个病也常散见于中医的多个“证”内。究其原因,中医诊病以临床表现为依据,运用中医理论推测其病因病理,

并指导治疗。这种以证论治的模式体现了中医治病的变通性,但无疑存在片面的弊端。因此,为明确疾病的本质,综合运用中西医两种知识和技能诊断疾病,首先可及时准确地认识疾病。由于条件所限,中医诊断疾病的手段主要为四诊,即依靠感官获得临床资料,它的准确性和敏感性受病者的客观反应、病变程度以及医者的知识水平和经验的影响较大。其缺陷为主观色彩较强,而且在疾病尚未引起患者出现明显症状和体征之前较难发现病变。因此需借助有关检查作为医者感官的延伸,及早发现病变。笔