**药 学 快 讯**

2016年第2期

编者按： 我院的双磷酸盐制剂有唑来膦酸、帕米膦酸二钠，可用于骨质疏松以及转移性骨癌的治疗，最近英国药品和健康产品管理局发布消息称，长期用双磷酸盐治疗可能出现外耳道坏死。2014年11月16日 ，FDA提示初步试验数据显示长期抗血小板治疗的患者非心血管死亡风险升高 ，因此FDA针对长期抗血小板治疗开展了评估工作。评估发现长期使用血液稀释药物波立维（氯吡格雷）未升高或降低心脏病患者或具有心脏病风险患者的总体死亡风险。

**英国发布双膦酸盐导致外耳道骨坏死的极罕见报道**

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，使用双膦酸盐时有极为罕见的（少于1/10 000例患者）外耳道骨坏死报道，主要与2年或以上的长期治疗有关。

双膦酸盐用于治疗骨质疏松、Paget病以及作为某些癌症方案的一部分治疗，特别是治疗转移性骨癌和多发性骨髓瘤。不同的双膦酸盐具有不同的适应症。已在英国上市的双膦酸盐有：阿仑膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸钠、氯曲膦酸钠和唑来膦酸。

良性特发性外耳道骨坏死是一种罕见的疾病，可发生在未接受骨吸收抑制治疗时，有时与局部外伤有关。

与双膦酸盐治疗相关的外耳道骨坏死的证据来自临床文献和报告至药品监管部门的病例，包括通过英国黄卡收到的一份病例证据。这些证据支持双膦酸盐与外耳道骨坏死之间存在因果关系。双膦酸盐产品信息在更新，以纳入给医护人员和患者的建议。

在全球范围内共确定了29份提示外耳道骨坏死与双膦酸盐相关的报告，包括临床文献报道的11例病例。癌症相关性疾病或骨质疏松患者静脉注射或口服双膦酸盐均有病例报道，目前尚无充足的证据确定癌症相关性疾病中使用更大剂量的双膦酸盐是否会增加风险。大多数病例与2年或以上长期使用双膦酸盐有关。大多数病例存在可能的危险因素包括使用皮质类固醇激素、化疗，以及可能的局部危险因素如感染、耳部手术或使用棉签。与颌骨坏死相似，在有些患者中报告了双侧外耳道骨坏死。

**给医护人员的建议：**
　　**·** 在接受双膦酸盐治疗且出现耳部症状包括慢性耳部感染的患者中，或在疑似胆脂瘤患者中应考虑外耳道骨坏死的可能。
　　**·** 危险因素包括使用皮质类固醇激素和化疗，伴有或不伴局部危险因素如感染或外伤。
　　**·** 建议患者在双膦酸盐治疗期间报告任何发生的耳部疼痛、耳部分泌物或耳部感染。
　　**·** 报告任何疑似与双膦酸盐或其他任何药物（包括地诺单抗）相关的外耳道骨坏死病例。（英国MHRA网站）

**美国通报长期使用氯吡格雷未改变患者总体死亡风险**

美国食品药品监督管理局（FDA）曾于2014年11月16日发布药物安全性通讯，提示初步试验数据显示长期抗血小板治疗的患者有临床获益，但非心血管死亡风险升高。因此FDA针对长期抗血小板治疗开展了评估工作。评估结果未发现氯吡格雷对冠状动脉疾病患者或具有冠状动脉疾病风险患者的总体死亡率存在良好或不良影响的证据，也未发现对癌症影响的证据。长期使用血液稀释药物波立维（氯吡格雷）未升高或降低心脏病患者或具有心脏病风险患者的总体死亡风险。此外，双重抗血小板治疗（DAPT）1试验和多项其他临床试验的评价结果也未表明氯吡格雷增加了癌症或癌症所致死亡的风险。

FDA同时提示由于可能导致心脏病发作和血栓风险升高，故患者不应停用氯吡格雷或其他抗血小板药物。如果对氯吡格雷有任何疑问或顾虑，请咨询医疗保健专业人士。医疗保健专业人士在开始治疗前应考虑现有抗血小板药物的获益和风险。

在双重抗血小板治疗（DAPT）的大型临床试验中，为了研究报告的氯吡格雷治疗后死亡和癌症相关死亡风险的升高，FDA审查了DAPT试验及可获得有关死亡率、癌症所致死亡或将癌症报告为不良事件等数据的其他大型长期氯吡格雷临床试验的结果2-13。DAPT试验在行药物洗脱冠脉支架放置术患者中，将接受双重抗血小板12个月治疗（氯吡格雷[波立维]或普拉格雷[Effient]联合阿司匹林）与30个月治疗进行对比。与接受氯吡格雷12个月治疗的患者相比，接受30个月治疗的患者心脏病发作和支架血栓形成的发生率降低，但主要由癌症或外伤所致的死亡率升高。

FDA进行了荟萃分析，对其他多项长期临床试验的结果进行了研究，以评估氯吡格雷对全因死亡率的影响。结果表明，长期（≥12个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林进行双重抗血小板治疗与短期（≤6个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林或阿司匹林单药治疗相比，未显示改变总体死亡风险。而且，长期治疗时癌症相关死亡风险或癌症相关不良事件也未明显增加。（FDA网站）

 药学部 临床药学室

2016年3月28日