

药物警戒快讯

第10期（总第138期）

内容提要

欧盟进一步加强阿戈美拉汀肝损害风险警告
美国发布达比加群酯与华法林对比的研究结果
WHO通报决奈达隆与房室传导阻滞信号
研究认为疾病终末期可停止使用他汀类药物

欧盟进一步加强阿戈美拉汀肝损害风险警告

2014年9月26日，欧洲药品管理局（EMA）发布消息称，已完成对抗抑郁药阿戈美拉汀的审查，结论是该药品的获益仍大于风险。然而，管理局建议应采取进一步的措施，使发生肝毒性的风险降至最低。

阿戈美拉汀用于治疗成人重症抑郁症。2009年2月在欧盟首次获得批准，现已在所有欧盟国家及冰岛上市。该药作用方式有两种，一种是通过刺激通常被褪黑激素激活的MT1和MT2受体起作用，另一种是通过阻断通常被神经递质5-羟色胺（也称为血清素）激活的5-HT2C受体起作用。这被认为可导致大脑区域内控制情绪的神经细胞间多巴胺和去甲肾上腺素水平升高，有助于缓解抑郁症状。该药还有助于患者恢复正常睡眠。

该药在2009年被批准上市是因为研究表明阿戈美拉汀具有与其他抗抑郁药相似的疗效，但该药与现有抗抑郁药相比具有不同的作用机制和不同的安全性，故认为只要定期进行肝功能检查，阿戈美拉汀可能是某些患者有价值的治疗药物。然而，不断有报道称该药对肝脏产生副作用。一项观察性研究表明，在临床使用中有明显不遵守说明书要求的肝功能监测计划的情况。因此，管理局认为需要反复说明肝功能监测的重要性，这是安全使用该药的基础。

管理局提出了新的风险管理建议，要求向所有使用阿戈美拉汀的患者发放患者手册，使其了解可能存在的肝脏风险和需要留意的肝病征象。该手册还包括监测肝功能重要性的信息。同时在药品说明书中加强警告，强调患者应在开始用药前和治疗期间定期进行肝功能检查。如果检查结果显示有肝损伤（即氨基转移酶升至正常上限的3

国家食品药品监督管理局发布

倍以上），患者将被禁止使用阿戈美拉汀治疗或停止已经使用的该药。

新建议是继欧洲药管局药物安全风险评估委员会（PRAC）最近一次对阿戈美拉汀进行的获益-风险评估后提出的。PRAC建议阿戈美拉汀应禁用于75岁的患者，因为这些患者存在发生肝脏严重不良反应的较高风险，且没有资料表明该人群能从药品中获益。然而，阿戈美拉汀当前的产品说明书中已经包括了75岁的患者不应使用该药的警告，CHMP认为现有数据不支持将该警告升级至禁忌症。CHMP意见已呈报给欧洲委员会，由欧洲委员会做出有法律约束力的决定。

致患者的信息：

已报道使用阿戈美拉汀治疗重症抑郁症的患者出现了肝脏问题。为将肝损伤的风险降至最低，患者应了解下列信息：

- ？ 医生应在您使用阿戈美拉汀治疗开始前和治疗期间定期检查肝功能。如果检查发现存在肝损伤，医生将立即停止治疗。
- ？ 必须了解肝损伤的症状和体征，包括尿液颜色变深、粪便颜色变浅、皮肤 / 眼部黄染、右上腹痛和出现长时间及不明原因的疲劳。如果出现这些症状，应立即停药并及时就诊。
- ？ 已要求向所有使用阿戈美拉汀的患者发放患者手册，该手册包含更多肝脏副作用的风险信息。有任何问题都可以向医生或药剂师咨询。

致医生的信息：

医生应遵循下列这些建议：

- ？ 应对每位患者进行基线肝功能检查，血清氨基转移酶超过正常上限3倍的患者不应使用该药治疗。
- ？ 在治疗期间，必须在第3、6、12和24周监测肝功能，此后当有临床表现时也应定期监测。
- ？ 如果血清氨基转移酶超过正常上限的3倍或患者出现肝损伤的症状或体征，必须立即中止治疗。
- ？ 应告知患者肝损伤的症状和肝功能监测的重要性，并告知患者如果出现这些症状应立即停用阿戈美拉汀，并及时就诊。

美国发布达比加群酯与华法林对比的研究结果

FDA最近在医保患者进行了一项新的研究，对达比加群酯（Pradaxa）与华法林发生缺血性或血凝块相关卒中、脑出血、胃肠（GI）大出血、心肌梗死（MI）和死亡的

国家食品药品监督管理局发布

风险进行了比较。这项新的研究纳入了来自超过134,000例65岁医保患者的信息。结果表明，在新使用稀释血液药物的患者中，Pradaxa引起血凝块相关卒中、脑出血和死亡的风险低于华法林。该研究还表明，使用Pradaxa发生胃肠大出血的风险高于华法林。这两种药物发生心肌梗死的风险相似。

重要的是，参加这项新的研究的患者人数和年龄远大于FDA早先审查上市后数据时使用的患者人数和年龄，并且使用更为先进的分析方法收集和分析相关事件。除心肌梗死以外，该研究结果与作为Pradaxa批准依据的临床试验结果一致。基于这些最新结果，FDA坚持认为获益大于风险，不改变目前的标签或使用说明。

FDA建议患者在未经医生同意的情况下不应停用Pradaxa（或华法林）。停用稀释血液药物（如Pradaxa和华法林）可能增加卒中的风险，结果导致永久残疾和死亡。医生应坚持按药物标签中的给药说明开处Pradaxa。医生和患者要将与使用这些药物有关的不良事件或副作用报告给FDA MedWatch（安全性信息和不良事件报告项目）。

WHO通报决奈达隆的房室传导阻滞风险信号

在2014年第3期WHO药品通讯中，WHO发布了关于决奈达隆与房室(AV)传导阻滞信号的信息。决奈达隆是一种不含碘的胺碘酮类似物，其作用包括减慢窦性心律、延长PR间期以及轻度延长QTc间期而不影响QRS间期。决奈达隆400 mg每日两次自2009年起已在美国、加拿大、澳大利亚、欧盟和其他国家获批用于降低阵发性或持续性房颤（AF）或房扑（AFL）患者，以及近期发生AF / AFL及伴有相关心血管危险因素患者心血管住院的风险1-3。

截止2013年9月20日，WHO全球个案安全性报告（ICSR）数据库VigiBase TM共收到15份决奈达隆与AV传导阻滞之间关联的报告，其中13份ICSR中决奈达隆为唯一的可疑药物，1份来自关于70例患者心电图监测结果的文献。对于这些ICSR，尽管在6例患者中无法排除其他伴随用药的作用，因果关系评估总体提示AV传导阻滞的发生与决奈达隆之间存在可能的关联。在采用检索词“决奈达隆和（AV传导阻滞OR房室传导阻滞）”检索PubMed，未检出已发表的病例或病例系列报告。标签产品信息未提到AV传导阻滞为决奈达隆的不良反应，仅在一份临床试验发表物中专门将AV传导阻滞报告为不良反应。“AV传导阻滞与决奈达隆”组合值得进一步研究，应将其视为一项信号。

VigiBase中的病例报告分析

截止2013年9月20日，WHO全球ICSR数据库VigiBase TM共收到14份个案安全性报告（ICSR）和1份文献数据中的ICSR 5。这些ICSR来自美国（8份）、德国（3份）、加

国家食品药品监督管理局发布

拿大（1份）、以色列（1份）和西班牙（1份）。

14份ICSR中有10例女性和4例男性患者；10例患者报告了年龄，范围从28岁至87岁，（7例患者>65岁；4例患者75岁以上）；12例为“严重”，其中1例为致死性；14例中6例未报告AV传导阻滞的程度，6例I度AV传导阻滞，2例II度传导阻滞；8例病例的决奈达隆剂量为400 mg每日两次，2例为400 mg但未报告给药频率，4例剂量不详；9例报告了停药；4例结局“痊愈”（2例在决奈达隆停药次日恢复），1例“正在恢复”；

一例装有起搏器的28岁女性在开始决奈达隆治疗14天后由于II度AV传导阻滞I型、完全性AV传导阻滞和起搏器节律加快而就诊，首先减小了决奈达隆的剂量，患者病情改善，在27天后停用决奈达隆，再用药时未复发。在所有ICSR中，除1份外，决奈达隆均为可疑药物；在10例中报告了伴随用药，在7例提到地高辛、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和胺碘酮（1例）为既往伴随用药；在7例病例中，未报告发病时间；1例死亡病例由于患者死亡日期与使用日期的同一月内，故可认为发病时间小于1个月；在7例病例中报告的发病时间范围是7天至1年零5个月。其中1例病例发病时间与使用时间不一致，无法判断该病例中决奈达隆与AV阻滞之间存在可能的关联。

来自文献数据的ICSR含有一项研究，在该研究中70例平均年龄67岁、NYHA分级I-III级、左心室射血分数正常的房扑或阵发性或持续性房颤患者（男性35例，女性35例）在住院心电图监护下开始接受决奈达隆400 mg治疗，每日两次共3天5，4例患者出现了II度AV传导阻滞、QT间期延长伴窦性心动过缓（未说明AV传导阻滞患者的例数），并需要中止决奈达隆治疗，在其他4例患者中，由于未说明的副作用在4周随访期间内中止了决奈达隆治疗。

文献和标签

在EMA产品特征概要、2013年3月27日的FDA决奈达隆标签或Auspar（澳大利亚公众评估报告）决奈达隆产品信息中均未提到房室传导阻滞不良反应。

Auspar“临床结果”一节中包含了6项安全性研究的安全性数据结果，在研究DAFNE中，决奈达隆组中的2例患者（1%）出现了AV传导阻滞（1200 mg组中1例患者，1600 mg组中1例患者），与之相比，安慰剂组中为2例患者（3%）；在ADONIS研究中，决奈达隆组6例死亡病例中的1例由III度AV传导阻滞所致；在治疗后心脏不良事件（TEAE）中未提到AV传导阻滞；在ERATO、EURIDIS、ATHENA或DIONYSOS研究中未提到AV传导阻滞不良反应；在ERATO研究中，决奈达隆组更常发生PR间期延长。

Auspar“临床结果”一节还纳入了生物利用度和生物等效性（BA/BE）以及药代动

国家食品药品监督管理局发布

药理学研究的安全性数据结果²。在包括332例健康志愿者的11项BA/BE、药代动力学和相互作用研究中，44例受试者在决奈达隆单药疗法（39例）或联合普萘洛尔（1例）、地尔硫卓（1例）、雌激素（2例）和葡萄柚汁（1例）治疗时发生了I度或II度AV传导阻滞；1例AV传导阻滞为严重不良事件（SAE），2例由于AV传导阻滞而退出研究（1例为提到的严重不良事件）；导致AV传导阻滞的剂量范围为400 mg至2400 mg，但未全部说明。在5项研究中PR间期延长。

在<http://www.clinicaltrials.gov/>网站上，有6项决奈达隆研究的结果。在HESTIA、ODYSSEUS或PALLAS研究中，未将AV传导阻滞收录为严重不良事件或不良事件；在I期“健康受试者中达比加群酯与决奈达隆的药物相互作用研究”（36例健康志愿者）中接受达比加群酯150 mg + 2小时后决奈达隆400 mg治疗的1例受试者发生I度AV传导阻滞不良事件；III期研究ATHENA中决奈达隆组的1例患者发生了完全性房室传导阻滞（严重不良事件）；III期研究DIONYSOS中决奈达隆组无AV传导阻滞，胺碘酮组的1例患者发生了II度AV传导阻滞（严重不良事件）。

此外，还检索了关于奈达隆临床试验结果的已发表文献，但未开展系统评价。EURIDIS和ADONIS试验（828例患者接受决奈达隆治疗，409例患者接受了安慰剂治疗）在接受决奈达隆治疗的22例患者（2.7%）和接受安慰剂治疗的8例患者（2%）中发生了“心动过缓或传导阻滞”不良事件（ $p = 0.56$ ）；在接受决奈达隆治疗的8例患者（1%）和接受安慰剂治疗的3例患者（0.7%）为严重不良事件（ $p = 1.0$ ）。其中术语“任何心动过缓或传导阻滞事件”包括完全性AV传导阻滞、窦性心动过缓、I度AV传导阻滞和结性心律失常。

ATHENA试验（2,301例患者接受了决奈达隆400 mg每日两次，2,327例患者接受了安慰剂治疗）未提到AV传导阻滞为不良事件，该研究强调在伴有更广泛的心血管疾病并已接受确定的（二级）心血管预防药物，即 β 受体阻滞剂、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂和抗血栓疗法的患者亚组中，使用决奈达隆降低了死亡率和因心血管疾病引发的住院率。PALLAS试验结果中未提及AV传导阻滞不良反应。决奈达隆组有13例心律失常所致的死亡（2.5%），安慰剂组有4例死亡（0.8%），但未说明心律失常的类型。三分之一的患者接受了地高辛治疗，在该亚组中21%的决奈达隆患者，11%的安慰剂患者永久性提前中止治疗，未说明原因。

2011年发表的一篇综述论文未提及AV传导阻滞为决奈达隆的可能不良反应，但提到决奈达隆减慢了心率并延长了AV结不应期，因此可导致PR间期延长。

讨论

国家食品药品监督管理局发布

如前所述，对VigiBase TM中的ICSR进行分析，因为报告日期与药物使用日期不一致，有1例病例无法判断关联性。在其余13份ICSR中的6份，在开始决奈达隆治疗前给予了可能延长PR间期的伴随药物：地高辛（1例）、β受体阻滞剂（美托洛尔2例，比索洛尔1例，卡维地洛2例，阿替洛尔1例，吲哚洛尔1例）和钙通道阻滞剂（乐卡地平）。另外，其中1例病例中胺碘酮为伴随用药（与地高辛联用），对房室传导可能存在协同效应，I类或III类抗心律失常药如胺碘酮与决奈达隆联用是禁忌的。在所有这6例病例中，伴随用药在AV传导阻滞中起到了协同效应，但由于发生时间以及决奈达隆的药效学特征，无法排除该药物的作用。在2例病例中，伴随用药无导致AV传导阻滞的潜在可能，在4例病例中（包括唯一的死亡病例），未报告伴随用药。

在所分析的13份ICSR中，9例患者（70%）为女性。值得注意的是，在健康受试者中实施的一项药代动力学研究中，决奈达隆在老年女性中的血浆浓度升高，老年男性中的决奈达隆暴露与年轻男性相比大约增加了25%，老年女性与老年男性相比大约增加了50%，老年女性中决奈达隆的药代动力学参数与老年男性相比大约增加了60%。

II度和III度AV传导阻滞在临床试验EURIDIS 2, 7、ADONIS 2, 7、ATHENA 2, 6、DIONYSOS 2, 6和ERATO 2中为排除标准之一，除了装有起搏器的患者以外，它们是决奈达隆治疗的禁忌症之一1-3。所有ICSR均未报告II度或III度AV传导阻滞病史（2例装有起搏器的患者，未提到起搏器的适应症和植入的详细情况）。

结论

如前所述，由于生物学合理性、发生时间和停药结果，对这13份ICSR的总体分析支持决奈达隆与AV传导阻滞之间存在关联，但伴随用药可能具有诱发或协同作用。在关于70例患者心电图监测结果的文献中（尽管它未说明在决奈达隆治疗后出现AV传导阻滞的患者例数，也未详细说明伴随用药或病理状态），鉴于发生的时间，决奈达隆在AV传导阻滞发作中所起的作用似乎是明确的。

在Pubmed中采用检索词“dronedarone AND (AV block OR atrioventricular block)”进行检索，未发现已发表的病例或病例系列。产品标签信息说明AV传导下降是决奈达隆的电生理效应之一，但未提到AV传导阻滞为决奈达隆的不良反应。在报告临床试验结果的已发表论文中，提到了AV传导阻滞为不良反应。在<http://www.clinicaltrials.gov/>中公布的研究结果（6项临床试验）中的2项研究中发现了AV传导阻滞不良事件或严重不良事件。

按照WHO定义，信号为“有关某一不良反应与某药物之间可能存在因果关联的报告信息，该关联为此前未知或未完全证实的”。因此，从一方面讲，在处方告知中未提到AV传导阻滞为决奈达隆的不良反应，在III期临床试验结果的发表物中也很少报

国家食品药品监督管理局发布

告，从另一方面讲，两项药代动力学临床试验的信息以及对VigiBase中ICSR的分析提供了决奈达隆与AV传导阻滞之间的可能关联，应将该组合视为一项信号，并值得进一步研究。

研究认为疾病终末期可停止使用他汀类药物

《美国医学会杂志》2014年7月发表了一篇关于疾病终末期停止使用他汀类药物的文章。最新研究结果显示，在癌症终末期或其他终末期疾病患者中停止使用他汀类药物不会造成有害影响，并可能有助于改善患者的生活质量。

最近，在芝加哥举行的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上演讲的数据显示，在晚期疾病患者中停止使用他汀类药物似乎能产生一定的益处。本研究的第一作者，来自位于奥罗拉的科罗拉多大学癌症中心的Jean Kutner，将有关何时停止预防性用药的研究称为“一种全新的研究”。

他汀类药物由于能够降低胆固醇，降低心脏病发作和卒中的风险，是最常用的药物之一。大约40%的药物被处方用于预防首次心脏病发作或卒中，患者通常在随后的一生中服用这些药物。

Kutner和她的助手以及姑息治疗研究协作组（EPCRC）（在美国拥有超过20家成员单位）入选了381例寿命估计为7个月的患者。大约一半患有癌症，所有这些患者均服用他汀类药物治疗至少3个月。三分之二的患者服用他汀类药物超过5年。

一半患者随机化继续接受该药物治疗，另一半则停用该药物。至少监测患者1年，追踪其心血管事件、生活质量的变化以及生存期。

两组60天内死亡率相似，大约为20%。心血管事件发生率相似，大约为6%。继续接受他汀类药物治疗的患者的中位生存期为190天，相比而言，停用他汀类药物患者的中位生存期为229天。退出他汀类药物治疗的患者生活质量显著改善，尤其是幸福感和支持感。另外，停用该药物还节省了费用。终止服用他汀类商品名药物的患者在研究期间节约了716美元，而终止服用他汀类通用名药物的患者节约了629美元。研究者提到，在临终治疗中是否以及何时停止预防性药物是一个重要问题。有些患者甚至开始使用抗癌药物或用于镇痛的阿片类，更增加了药物蓄积的不良事件风险。

Kutner建议预期寿命小于1年，正在服用他汀类药物但近来未出现心脏病发作或卒中的患者应与医生讨论停用该药物。

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/111661.html>