

因心血管不良反应撤市的药物情况分析

毛璐*,高杰(北京积水潭医院药剂科,北京 100035)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)06-0560-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.31

摘要 目的:调查近年来因心血管不良反应撤市的药品情况,总结其引发心血管不良反应的特点,为临床合理使用药物提供借鉴。方法:检索国内外文献数据库及互联网,收集近年来因引起心血管不良反应而撤市的药物及其相关信息,并进行总结。结果:近年来在国内外因心血管事件撤市的药品涉及非甾体抗炎药、减肥药、抗组胺药等十余品种。结论:临床应警惕药物的心血管不良反应,规范用药剂量及合并药物,提高临床用药的有效性和安全性。

关键词 心血管不良反应;撤市;分析

Analysis of Withdrawn Drugs Because of Cardiovascular Adverse Reactions

MAO Lu,GAO Jie(Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drugs withdrawn from the market because of cardiovascular adverse reactions in recent years, and to sum up the characteristics leading to cardiovascular adverse reactions and provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: Retrieved from domestic and foreign literature databases and the Internet, the data of drugs withdrawn from the market because of cardiovascular adverse reactions and related information were collected and summarized in recent years. RESULTS: In recent years because of cardiovascular events, more than ten drugs were withdrawn, involving non-steroidal anti-inflammatory drugs, diet pills, anti-histamine, etc. CONCLUSION: The cardiovascular adverse drug reactions should be noticed. The dosage and combined use of drugs should be standardized, in order to improve the safety and effectiveness of clinical medication.

KEY WORDS Cardiovascular adverse reaction; Withdraw; Analysis

药物,每日剂量1次给予,疗效增强。但由于甲硝唑不良反应常见,有15%~30%的病例出现不良反应,以消化道反应最为常见,包括恶心、呕吐、食欲不振、腹部绞痛;另有神经系统症状、荨麻疹、排尿困难、口中金属味及白细胞减少等。因此建议每日2次给药,既保证抗菌效果,又降低药品不良反应。对于浓度依赖型抗菌药物,由于药-时曲线下面积(AUC)/最低抑菌浓度(MIC) >125 和 c_{max}/MIC 的比值 >8 时不但起效快,且能有效地杀灭细菌和抑制耐药菌株产生,临床有效率可 $>90\%$,故应该大剂量每日1次给药^[5-7]。但硝基咪唑类抗菌药物药品不良反应如中枢神经系统毒性等有明显的浓度依赖性,根据其药动学及不良反应特点,宜每12h1次。甲硝唑所致不良反应以静脉滴注常见,为减少药品不良反应的发生,轻症感染可接受口服给药者,应选用口服;重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药,病情好转能口服时应及早转为口服给药^[6-8]。

1.4.3 由于药物相互作用,甲硝唑注射液+盐酸莫西沙星注射液联用不当。莫西沙星是具有广谱杀菌作用的8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药,其抗菌谱包括厌氧菌,与甲硝唑抗厌氧菌作用重叠。此例中头孢丙烯分散片+头孢呋辛酯片+左氧氟沙星片,头孢丙烯分散片和头孢呋辛酯片均为第2代头孢菌素抗生素,而左氧氟沙星具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,对大多数肠杆菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、淋球菌等革兰阴性菌有较强的抗菌活性,3种抗菌药物的抗菌谱部分重叠。

2 总结

综合上述2例使用硝基咪唑类抗菌药物的病例,此类药物不合理使用主要体现在替硝唑或甲硝唑注射液无指征长时间

外用(膀胱冲洗),增加细菌耐药性;盐酸莫西沙星或哌拉西林/他唑巴坦联用硝基咪唑类抗菌药物,前2种抗菌药物对厌氧菌有抗菌作用,此种联用属抗菌谱部分重叠。甲硝唑属浓度依赖型抗菌药物,每日剂量1次给予,疗效增强;但由于甲硝唑不良反应常见,建议每日2次给药,既保证抗菌效果,又降低药品不良反应。妊娠早期(3个月内)患者应避免应用。哺乳期患者用药期间应停止哺乳。

参考文献

- [1] 常会民,李健珍,陈育红.膀胱冲洗与非冲洗患者尿路感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2000,10(6):435.
- [2] 李敏,姜旭东,李传刚.膀胱冲洗次数的选择及其与尿路感染相关性的研究[J].中国医科大学学报,2011,40(9):832.
- [3] 赵文彩,王蕊梅.苯扎氯铵溶液膀胱冲洗对留置导尿相关泌尿系感染发生率的影响[J].陕西医学杂志,2011,40(8):1023.
- [4] 许蓉.甲硝唑的不良反应及在临床使用中应注意的问题[J].实用医技杂志,2008,15(13):1684.
- [5] 石焕阶.根据浓度依赖型与时间依赖型抗菌药物的特点制定给药方案[J].医药导报,2009,28(9):1223.
- [6] 任少琳.甲硝唑不良反应系统性分析[J].医药导报,2009,28(3):377.
- [7] 顾鹏,邢茂,张恩娟.PK/PD理论在治疗多重耐药菌中的意义与作用[J].中国药房,2011,22(38):3616.
- [8] 谢奕如,蔡德,魏敦灿.538例腹部手术围术期抗菌药物应用分析[J].中国药房,2008,19(29):2257.

(收稿日期:2012-02-18 修回日期:2012-04-16)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药品不良反应。电话:010-58516971。E-mail:maolu@yeah.net

随着医药科技的发展,新药不断开发上市。由于上市前的临床研究具有很大的局限性,一些发生频度低的不良反应很难在临床观察期间被发现,因此有必要对上市药品进行上市后再评价,特别对于出现非预期严重不良反应的药品,各国的药品监管机构会采取撤市、限制使用、警告和修改说明书(标签)的措施,以保障合理和安全使用。药源性心血管疾病是药源性疾病中最常见的表现之一^[1]。近年来一些上市后的药物因为出现心血管系统严重不良反应及心血管事件,甚至有致命的风险而撤出市场。本文检索近年来因引起心血管不良反应而撤市的药物及其相关信息,总结这些药物引发心血管不良反应的特点以及后续的监管措施,为新药开发及临床合理使用药物提供借鉴和参考。

1 文献检索方法

检索MEDLINE、“中国期刊全文数据库”、“中国科技期刊数据库”、“数字化期刊全文数据库”,以及美国FDA、国家食品药品监督管理局(SFDA)等网站,查找相关信息。近年来因引起心血管不良反应而撤市的药物、上市时间、撤市时间以及在我国现状等信息见表1。

表1 因心血管不良反应撤市的药物情况

Tab 1 Withdrawn drugs due to cardiovascular adverse reaction

药名	类别	上市时间	撤市时间	我国上市使用情况
西沙比利	胃肠动力药	1988年	2000年	使用中
替加色罗	胃肠动力药	2002年	2007年	2007年停产召回
伐地昔布	非甾体抗炎药	2001年	2005年	未上市
罗非昔布	非甾体抗炎药	1999年	2004年	已撤市
特非那定	抗组胺药	1982年	1997年	使用中
阿司咪唑	抗组胺药	1983年	1999年	2007年撤销批准文号
右丙氧芬	镇痛药	1957年	2010年	2011年撤市
西布曲明	减肥药	1997年	2010年	2010年停产召回
芬氟拉明	减肥药	1973年	1997年	2009年撤市
右芬氟拉明	减肥药	1996年	1997年	未上市
培高利特	帕金森综合征的辅助治疗	1988年	2007年	2008年停产并撤销批准文号
硫利达嗪	抗精神病药	1959年	2005年	使用中
氯丁替诺	中枢镇咳药	1961年	2007年	未上市
氟司喹南	抗心力衰竭药	1992年	1993年	未上市
恩卡尼	抗心律失常药	1986年	1991年	未上市
格帕沙星	抗菌药	1997年	1999年	未上市

2 撤市药物分类

2.1 非甾体抗炎药

2.1.1 罗非昔布(Rofecoxib)。罗非昔布商品名为Vioxx,是选择性环氧合酶(COX)-2抑制剂,由Merck&Co公司研发,FDA于1999年5月20日批准上市。导致罗非昔布最终撤市的决定性研究是2000年Merck&Co公司进行的VIGOR试验,试验发现,虽然罗非昔布可以减少胃肠道不良反应发生率,但其致心血管风险明显增高。这一试验直接证实了罗非昔布有可引起相关心血管的副作用^[2]。2004年9月23日FDA发布最新研究结果证实了该公司关于罗非昔布可增加心脏病发作风险的研究结果。同年9月30日Merck&Co公司宣布自愿将罗非昔布在全球范围内撤回^[3]。

2.1.2 伐地昔布(Valdecoxib)。伐地昔布是由Pifzer公司研发的选择性COX-2抑制剂类非甾体抗炎药,FDA于2001年11月20日批准该药物在美国上市,商品名为Bextra。2004年10月美国心脏协会首次提出伐地昔布可引起心血管风险^[4]。患者在心脏手术后服用伐地昔布易引起中风和心脏病发作。由于

该药物可能增加心血管事件(如心脏病发作)、中风和严重皮肤副作用的风险,FDA于2005年4月7日宣布停止伐地昔布在美国的销售。

2.2 减肥药

2.2.1 西布曲明。西布曲明是一种中枢神经抑制剂,具有兴奋、抑食等作用。2010年10月8日,美国、加拿大、澳大利亚药品管理当局分别发布了雅培制药有限公司自愿撤市西布曲明的信息。此项措施是依据西布曲明心血管终点试验(SCOUT)的数据,试验显示西布曲明组患者相对安慰剂组的主要心血管事件(包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中、可复苏的心脏骤停、心血管死亡)风险增加16%。在试验结束时(60个月),西布曲明组患者仅比安慰剂组降低较少体质量。FDA得出结论:受试人群使用西布曲明,其心血管事件风险超过其从体质量减少中获得的效益。

加拿大、澳大利亚同样基于SCOUT研究结果,采取了暂停和撤市西布曲明的措施。截止到2010年10月20日,雅培公司西布曲明已在全球68个国家暂停或撤市。SFDA于2010年10月30日发布公告停止西布曲明制剂和原料药在我国的生产、销售和使用,撤销其批准证明文件,已上市销售的药品由生产企业负责召回销毁^[5]。

2.2.2 芬氟拉明和右芬氟拉明。芬氟拉明和右芬氟拉明(右芬氟拉明为芬氟拉明的活性旋光异构体)为拟交感胺类衍生物。主要作用可能与中枢神经系统的5-羟色胺(5-HT)受体有关,刺激5-HT生成的增加或阻滞其再摄取,也可能与葡萄糖的利用有关,作为食欲抑制剂用于减肥。芬氟拉明和右芬氟拉明分别在1973和1996年被FDA批准上市。由于用药时间超过3个月,发生原发性肺动脉高压的风险加大,加上收到用药后发生心脏瓣膜病的病例报告,1997年9月FDA宣告禁用芬氟拉明和右芬氟拉明。1998年法国施维雅公司在全球范围内将这2个产品撤市。

20世纪80年代,我国批准盐酸芬氟拉明在我国上市,截至2009年共有30多家企业持有该药品的批准文号。右芬氟拉明在国内未上市。SFDA于2009年1月7日发出通知,鉴于使用盐酸芬氟拉明存在发生心脏瓣膜损害和肺动脉高压的风险,将盐酸芬氟拉明(包括原料药)撤出我国市场;停止盐酸芬氟拉明的生产(包括原料药)、销售和使用,并撤销该药品的批准文号^[6]。

2.3 抗组胺药

2.3.1 特非那定(Terfenadin)。特非那定别名:特非那丁^[7]。该药1982年首先在英、法、西德上市。1985年,在美国作为第1个无镇静作用的抗组胺药物上市。1990年6月,由于一些服用Seldane(在美国上市的商品名)后出现的严重室性心律失常的病例,FDA发布了一份警惕特非那定与大环内酯类抗生素和酮康唑之间相互作用的提示报告。1996年7月FDA批准非索非那定在美国上市,它具有和特非那定相同的治疗优点,但是却无心脏毒性,可以和红霉素及酮康唑合用,肝损害的患者也可使用,与特非那定比较有绝对的优势。1997年1月FDA建议特非那定撤市^[8]之后,特非那定相继在法国,希腊和卢森堡撤市。

该药在我国1989年由扬州制药厂(试字号)上市,之后在我国广泛使用。在FDA发布特非那定在美国撤市后,1997年4月24日,中国医学论坛报转载了FDA的决定,使该药在中国的销售受到了影响^[9]。截至2011年8月,目前SFDA批准销售含特非那定成分的药品共计10个厂家,12个品规,包含普通片剂、分散片剂、胶囊剂、颗粒剂,有20、30、60 mg 3种剂量。没

含有特非那定的复方制剂被批准上市^[10]。

2.3.2 阿司咪唑。该药作为一种非镇静性、长效的H₁受体拮抗药,1983年首先在英国上市,1988年FDA批准在美国上市,临床上广泛用于抗过敏治疗。与特非那定相似,该药也是因为心脏毒性反应,引发尖端扭转型室性心律失常。1992年初,英国药物安全委员会(CSM)警告使用阿司咪唑不要超过推荐剂量,并且不要与红霉素和酮康唑合用。由于阿司咪唑诱发心律失常的相对危险率较高,1999年美国强生公司自愿在全球停止生产阿司咪唑。

阿司咪唑于1987年进入我国市场。SFDA于2004年根据西安杨森制药有限公司申请阿司咪唑片剂修改说明书的申请,批准3 mg片剂上市,修改适应证、用量及药品说明书相关内容,同时注销原5 mg及10 mg规格片剂^[11]。2007年3月SFDA同意注销西安杨森制药有限公司阿司咪唑片的药品批准证明文件,同时注销药品批准文号^[12]。

SFDA于2002年^[13]和2008年^[14]分别发布2次警示药物相互作用的通讯,文中提到抗过敏药,如特非那定、阿司咪唑等,与咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素(红霉素等)并用后可发生严重心脏毒性,少数人甚至致死。

2.4 胃肠动力药

2.4.1 西沙必利。西沙必利是一种胃肠动力药,1988年上市,之后在世界近百个国家广泛使用。该药因为会引发严重的心率失常包括室颤、尖端扭转型室速和QT间期延长等,于2000年7月14日在美国停用,同年,英国于7月28日撤销该药的生产许可,加拿大于8月7日停用^[15]。

我国1994年正式批准进口西沙必利片剂,1995年批准进口西沙必利混悬剂,1996年批准西安杨森制药有限公司在国内生产片剂。2000年7月SFDA发布通知加强对该药的管理,停止该药在零售药店的销售,仅供在医师处方下在医院药房发售^[16]。目前该药在我国仍作为处方药生产和销售,共有20多个生产厂家进行该药原料及片剂、胶囊及混悬3种剂型的生产。

2.4.2 替加色罗。马来酸替加色罗,是一种5-HT₄受体部分激动药,可选择性与胃肠道内5-HT₄受体结合并激活受体。替加色罗通过激活5-HT₄受体来促进乙酰胆碱的释放,进而促进胃肠道的蠕动和分泌。用于女性便秘型肠易激综合征(IBS-C)患者缓解症状的短期治疗。

因为一项安全性分析发现使用替加色罗与安慰剂相比,心脏病发作、中风和不稳定心绞痛的发生率增高。2007年3月30日FDA要求诺华公司在美国市场上暂时停止销售替加色罗。2007年7月27日,FDA发布安全信息:替加色罗可以在企业申请的“治疗性临床试验”(Treatment IND)方案中继续使用,用于满足特定指导原则的女性IBS-C患者及55岁以下的慢性特发性便秘(CIC)患者。

SFDA发布公告,自2007年6月8日起,药品生产、经营、使用单位应暂停生产、销售和使用马来酸替加色罗各类制剂,已上市药品由生产企业负责收回;暂停马来酸替加色罗各类制剂的新药和仿制药注册申请的受理,并暂停马来酸替加色罗各类制剂的审批^[17]。但目前尚未撤销该药品的生产批准文号。

2.5 其他药品

2.5.1 右丙氧芬。右丙氧芬是阿片类药物,用以治疗轻到中度疼痛。该药于1957年在美国首次被批准,以商品名Darvon和Darvocet销售。

研究表明在推荐的剂量下,右丙氧芬可引起明显的心电

改变,包括PR间期延长、QRS波群加宽、QT间期延长。这些改变在心电图中可以显示出来,并可能增加患者出现严重心律失常的风险。在推荐剂量下,右丙氧芬的安全性风险大于其治疗疼痛的效益。2010年11月19日,根据美国FDA的要求,Xanodyne制药公司同意将右丙氧芬(商品名:Darvon)及其复方制剂Darvocet(对乙酰氨基酚+右丙氧芬)撤出美国市场。FDA同时要求其他含右丙氧芬的通用名药生产企业也自愿将该类产品撤出市场。

针对这一药物,SFDA于2011年1月28日发出通知:要求自2011年7月31日,药品生产、经营、使用单位应停止生产、销售和使用含右丙氧芬的药品制剂,并收回已上市药品。

2.5.2 培高利特。培高利特为多巴胺受体激动药,1988年获FDA批准,由礼来公司上市(商品名:Permax),用于帕金森综合征的辅助治疗,在全世界近50个国家上市。后来发现培高利特存在心脏瓣膜损害的风险。有关心脏瓣膜损害的描述已在2003年加入了美国说明书中,2006年又加入了黑框警告。2007年1月2项发表在《新英格兰医学杂志》上的文章进一步证实了培高利特可增加二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣反流的风险。鉴于以上原因,2007年3月29日,FDA发布安全性信息称由于培高利特可导致患者心脏瓣膜损害,企业自愿将该产品撤出美国市场^[18]。此后,韩国、巴林和以色列也相继从市场上撤出了该产品。SFDA宣布自2008年1月1日,药品生产、经营、使用单位应停止生产、销售和使用甲磺酸培高利特制剂;该药品批准证明文件被撤销^[19]。

2.5.3 氯丁替诺。氯丁替诺为中枢镇咳药,用于慢性支气管炎、肺结核、肺癌及支气管扩张所致的咳嗽,于1961年上市。2007年8月的一项健康志愿者试验发现,氯丁替诺的使用会使心脏QT间期延长,并可能导致心律失常。2007年8月31日,勃林格殷格翰公司发布声明,自愿在全球撤出含盐酸氯丁替诺(Clobutinol hydrochloride,商品名:Silomat)的产品。该药在我国未上市。

2.5.4 硫利达嗪(Thioridazine)。硫利达嗪又名甲硫达嗪,是一种吩噻嗪类抗精神病药,最早由诺华公司以商品名Melleril上市。由于该药在使用过程中发现心律失常和猝死等严重不良反应,其说明书被多次修改;一些国家对该药也采取了限制性措施,如美国在该产品说明书上加入了黑框警告,英国将此药作为二线治疗药使用。由于新的抗精神病药的出现,加之硫利达嗪的严重不良反应,诺华公司于2005年6月30日在世界范围内自愿将此品种的全部规格撤出市场^[20]。该药品目前有国内厂家生产,有原料药及25、50 mg 2个批准文号。

2.5.5 氟司喹南。氟司喹南具有扩张动脉和静脉血管作用,临床上作为常规辅助药治疗心力衰竭。1992年美国FDA批准上市,后经PROFILE试验发现其使死亡率增加,因此于1993年撤出市场^[21]。

2.5.6 恩卡尼。恩卡尼是一种抗心律失常药,临床上用于室性心律失常,1986年批准上市。由于会造成致死性心律失常,于1991年宣布撤出市场^[22]。

2.5.7 格帕沙星。喹诺酮类抗菌药,1997年上市,具有广谱抗菌性。与其他喹诺酮类药物不同的是,该药在肺和胆汁中浓度高,因此对胆囊炎及胆管炎抗炎活性高。由于上市广泛应用后出现致死性心律失常,1999年10月厂家宣布从全球撤市^[23]。

3 讨论

随着近年来人们对药品的不良反应研究不断深入以及各

国对药品上市后监管工作的不断完善,很多药物因为临床使用中观察到严重的不良反应而撤市或限制使用。由于心血管不良反应往往会导致较为严重的后果,因此因心血管不良反应而撤市的药品较多,涉及非甾体抗炎药、减肥药、胃肠动力药、抗组胺药、抗菌药等十几个品种。据不完全统计,在1997—2001年从美国撤市的药品约一半原因是心血管系统不良反应严重^[22]。

3.1 应警惕撤市同类药物的安全性问题

由于心血管不良反应对患者危害较大,严重者可导致死亡,因此有必要引起广大医护人员的充分认识和警惕。对于与撤市药物同类的药品,我们更应谨慎使用,因为与撤市药品同类的药物,同样可能导致心血管不良反应的发生,只是程度和发生率较撤市品种低。如非镇静抗组胺药,除了特非那定和阿司咪唑外,氯雷他定与西替利嗪同样收到过严重心率失常致死的病例报告^[24],但是其发生频率较前2种撤市药物要低。同样是喹诺酮类抗菌药物,左氧氟沙星、莫西沙星也有尖端扭转型室性心率失常的报道。对于需要使用以上药物的处方医师,应该在用药前仔细询问患者的既往病史,对于有心脏病史,或存在其他高危因素时更应谨慎,应权衡治疗获益与风险。

3.2 加强药物心血管不良反应的基础研究

加强对于心血管不良反应的基础研究,有助于趋利避害,并拓展药物的新用途。以特非那定为例,经过多年的研究发现,特非那定诱发心律失常的机制和其他能够引起尖端扭转型室速的药物相似,是由于其阻滞了钾通道^[25]。之后不断有针对该毒性的进一步拓展研究,如:利用特非那定与酮康唑的相互作用引起的心脏毒性制作QT间期延长动物模型的工具药^[26];由于特非那定可显著缩短室速持续的时间,研究发现其对氯化钡致室速的防治作用不低于胺碘酮^[27];还有研究将特非那定进行结构改造,合成了很多种类类似物,发现抗组胺作用和hERG活性是平行的^[28]。通过特非那定的结构改造和构效研究开发出新的抗心律失常药物是目前研究的方向。

目前仍有很多药物(包括已撤市品种)导致心血管不良反应的机制尚不明确,进行这些药物的基础研究不仅可以帮助人们认识药物的不良反应,寻找发生规律,而且可以为药物开发部门提供研究思路,拓展老药新用,或在其他新药开发中避免重蹈覆辙,减少和避免新开发的药物出现心脏毒性。

3.3 有关部门应完善监管体系的建设

国家药监部门应该加强上市药品的监管,完善不良反应的上报体系,减少漏报。通过众多撤市药物我们可以看到,即便因为该不良反应撤市的药品,其心血管不良反应的发生率也很低,这些都是新药临床试验很难发现的。很多药物的心血管不良反应是经过上市十几年甚至几十年的大规模临床使用,通过不断上报的散发病例才得以发现和认识的。由于药品不良反应与药物的关联判断具有时间滞后性,很难通过大规模的随机对照双盲研究来获得试验数据,因此完善的上报体系,对于相关研究的进行有着重大价值。

通过调查,发现一些在其他国家因为心血管事件撤市的药物,在我国由于各种原因目前仍有生产和使用,因此提示临床医师、药师应该注意这些可能导致心血管不良反应的药物,严格规范适应证与适用人群、用药剂量,警惕相互作用,以减少心血管事件的发生。对于药品监管部门,应该加强药物的监管与评价工作,对于确实导致严重不良反应或风险大于获益的药物应及时采取限制使用或撤市等监管措施,以保障临

床用药安全,降低用药风险。

参考文献

- [1] 贾公孚,谢惠民.药害临床防治大全[M].北京:人民卫生出版社,2002:296.
- [2] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(21): 1520.
- [3] Hagan K. *Drug unfit for sale, says judge in compo case* [EB/OL]. (2010-03-06) [2012-04-08]. <http://www.theage.com.au/national/drug-unfit-for-sale-says-judge-in-compo-case-20100305-powh.html>.
- [4] Lenzer J. Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems[J]. *BMJ*, 2004, 329(7472): 935.
- [5] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局要求停止西布曲明的生产、销售和使用[EB/OL].(2010-10-30) [2012-04-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/55313.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局.关于停止生产、销售和使用盐酸芬氟拉明原料药和制剂的通知[EB/OL].(2009-01-08) [2012-04-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/35158.html>.
- [7] 赵志刚,王爱国.当代药品商品名与别名词典[M].北京:化学工业出版社,2006:451.
- [8] Anon. Terfenadine to be withdrawn in the US[J]. *Reactions Weekly*, 1998, 683(10): 2.
- [9] 刘茂顺,范建荣,瞿梅.特非那丁的药物流行病学概况及应用价值评价[J]. *药物流行病学杂志*, 1999, 8(3): 129.
- [10] 国家食品药品监督管理局信息中心.数据查询[EB/OL]. [2012-04-05]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp>.
- [11] 王君,胡霞敏,曾繁典,等.阿司咪唑上市后心脏毒性安全性评价文献调研[J]. *药物流行病学杂志*, 2009, 18(2): 85.
- [12] 国家食品药品监督管理局.关于同意注销阿司咪唑片批准文号的批复[EB/OL].(2007-03-09) [2012-04-05]. <http://former.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W4278/A64018897.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理局.什么是药物相互作用[EB/OL].(2002-01-07) [2012-04-05]. <http://former08.sfda.gov.cn/WS01/CL0112/23734.html>.
- [14] 国家食品药品监督管理局.什么是药物相互作用[EB/OL].(2008-03-29) [2012-04-05]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0445/28914.html>.
- [15] 刘晓梅.英国和法国分别禁用和限用西沙必利[J]. *国外医学药学分册*, 2001, 28(1): 64.
- [16] 国家药品监督管理局.关于加强对胃肠动力药西沙必利管理的通知[EB/OL].(2000-07-21) [2012-4-5]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/9603.html>.
- [17] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局决定暂停替加色罗药品的生产销售使用[EB/OL].(2007-06-08) [2012-04-05]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/4053.html>.
- [18] 孙忠实,朱珠.培高利特在美国撤市的启示[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2007, 7(3): 166.
- [19] 国家食品药品监督管理局.关于将甲磺酸培高利特制剂逐

国产与进口他汀类药物说明书在药物相互作用方面的差异

徐静*,郎奕[#](天津市第三医院药剂科,天津 300250)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)06-0564-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.32

摘要 目的:对比国产与进口他汀类药物说明书提供的药物相互作用关键性信息。方法:收集相关他汀类药物(辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀)说明书,仔细阅读并进行比较。结果与结论:所有药理学相互作用包括可能产生效应的相关数据及相互作用机制都需体现在药品说明书中,以便确保其合理、安全使用。多数国产他汀类药物说明书提供的相互作用信息均比较全面,与进口药说明书表述的信息相接近;只有少数国产药说明书所列举的他汀类药物相互作用信息过于简单。相比之下,进口他汀类药物说明书含有更多的相关信息及数据。建议药品生产企业在说明书中增加更多的药物相互作用机制及数据信息介绍,以便为临床用药提供更多的帮助。

关键词 他汀类药物;药物相互作用;药品说明书;药物安全使用

Differences of Drug Interaction in Package Inserts between Domestic and Imported Statins

XU Jing, LANG Yi (Dept. of Pharmacy, Tianjin Third Hospital, Tianjin 300250, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare critical information of drug interaction in package inserts of domestic and imported statin drugs. METHODS: The package inserts of statin drugs (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin and rosuvastatin) were collected and compared. RESULTS&CONCLUSION: All pharmacokinetic interactions including the possible effects of the related data as well as the details of the interaction mechanism need to be reflected in the package inserts to ensure reasonable and safe use of drugs. The package inserts of most domestic statins provide comprehensive information of drug interaction, close to imported ones; the information of drug interaction provided in package inserts of few domestic statin is too simple. Package inserts of imported statins contain more relevant information and data. To provide more help for clinical doctors, we recommend that the drug manufacturers to add more data and mechanism of drug interaction in package inserts.

KEY WORDS Statins; Drug interaction; Package inserts; Safe use of drugs

他汀类药物(羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂)是冠心病的二级预防用药,也是治疗以胆固醇升高为主的血脂异常的首选药物^[1]。这类药疗效确切、安全性高、不良反应发生率较低,常见的不良反应是肌肉毒性,严重者可引起横纹肌溶解。这种不良反应或直接或间接与他汀类药物合用的其他药物所产生的药理学相互作用有关。由于药品说明书是临床用药的最初信息来源,在说明书中提供准确详尽的药物相互作用信息是

非常必要的。为此,笔者调查了临床常用的几种国产和进口他汀类药物(辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀)说明书,对比分析其分别是如何提供这种关键性信息的。

1 资料与方法

笔者选择了4种在当前临床常用的他汀类药物,包括辛伐他汀(舒降之,默沙东制药有限公司)和辛伐他汀(辛可,广州南新制药有限公司),氟伐他汀(来适可,瑞士诺华制药有限公

- 步撤出我国市场的通知[EB/OL].(2007-06-25)[2012-04-05].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/10710.html>.
- [20] vigimed论坛.药物警戒快讯 2005年第12期:总第12期[EB/OL].(2005-10-18)[2012-04-05].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/25163.html>.
- [21] Anon.Flosequinan withdrawn[J].*Lancet*,1993,342(8 865):235.
- [22] 张石革,宋菲.回顾若干处方药的淘汰史,重视药物的临床再评价[J].中国医院用药评价与分析,2002,2(4):195.
- [23] 崔银珠.Glaxo Wellcome从市场撤消Raxar[J].国外医药合成药生化药制剂分册,2000,21(2):124.
- [24] 刘志军,韩红蕾.药物相互作用基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2009:7.
- [25] Glassman AH, Thomas BJ. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death[J]. *American Journal of Psychiatry*,2001,158(11):1 774.
- [26] Rajput SK, Singh JN, Sharma SS. Evaluation of terfenadine and ketoconazole-induced QT prolongation in conscious telemetered guinea pigs[J]. *Pharmacological Reports*,2010,62(4):683.
- [27] 李学文,张改萍,吕吉元,等.特非那丁对心律失常防治作用的研究[J].中华心律失常学杂志,2009,13(4):279.
- [28] Aslanian R, Piwinski JJ, Zhu X. Structural determinants for histamine H₁ affinity, hERG affinity and QTc prolongation in a series of terfenadine analogs[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,2009,19(17):5 043.

(收稿日期:2012-07-12 修回日期:2012-07-25)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:022-24562262。E-mail:xujing0349@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-24562262。E-mail:langyi@yahoo.cn