

# 治疗月经过多的首个非激素类药物氨甲环酸缓释片的研究进展

王霞<sup>1,2\*</sup>, 汤玉兰<sup>2</sup>, 王琼<sup>3</sup>, 胡焰<sup>1,2</sup>, 易利丹<sup>1</sup>, 彭六保<sup>1</sup>, 李健和<sup>1#</sup>(1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙 410011; 2.中南大学药学院,长沙 410013; 3.湖南师范大学医学院,长沙 410011)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.1;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1316-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.25

**摘要** 目的:综述氨甲环酸缓释片治疗月经过多的研究进展,供临床应用和新药研发参考。方法:以氨甲环酸(Tranexamic acid)和月经过多(Menorrhagia)或严重月经失血(Heavy menstrual bleeding)为关键词,在Ovid Medline、PubMed、Cinahl、EMBASE、中国知网(CNKI)等数据库中检索2013年3月之前发表的相关医药学、英文文献,了解氨甲环酸缓释片治疗月经过多的药理毒理、临床应用和不良反应等。结果:氨甲环酸缓释片作为首个非激素类药物,能有效治疗月经过多,应用方便且耐受性良好。结论:氨甲环酸有望成为治疗月经过多的一线治疗药物,尤其可用于不适于服用激素治疗的患者。

**关键词** 氨甲环酸缓释片;月经过多;药理毒理;临床应用;不良反应

氨甲环酸(Tranexamic acid)为合成的氨基酸类抗纤溶药,能竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合,从而抑制纤维蛋白凝块的裂解,产生止血作用,临床主要用于纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血<sup>[1]</sup>。在欧洲,氨甲环酸治疗月经过多(Heavy menstrual bleeding, HMB)已有超过40年的历史;美国于2009年批准氨甲环酸缓释片(商品名:Lysteda)用于治疗月经过多<sup>[2]</sup>。该新型口服氨甲环酸缓释剂可通过减少由于口服氨甲环酸导致的胃肠道不良反应而提高患者耐受性。下面概述氨甲环酸缓释片治疗月经过多的研究进展,供临床应用和新药研发参考。

## 1 制剂开发

氨甲环酸缓释片的处方组成:每片含氨甲环酸650 mg、微晶纤维素44.25 mg、微粉硅胶0.75 mg、预胶化玉米淀粉49.50 mg、羟丙甲纤维素147.00 mg、聚维酮36.00 mg、硬脂酸18.00 mg、硬脂酸镁4.50 mg<sup>[3]</sup>。国内陈晓艳等<sup>[4]</sup>也发明并公开了一种氨甲环酸缓释固体组合物及其制备方法:以氨甲环酸为原料,加入适当比例的缓释骨架材料以及填充剂、黏合剂、助流剂和润滑剂;由此制得的制剂能够在3 h内达到零级释放,维持稳定的血药浓度,且与国外进口制剂体外溶出度对比,具有良好的—致性。Joshi MR等<sup>[5]</sup>采用延迟释放包衣技术,进一步解决氨甲环酸的苦味和不稳定性,其制剂的基本组成为:片心包含氨甲环酸和控释材料,包衣层由不溶于水的包衣剂组成,但在pH 5以下的水介质中能溶解,在pH 4以下可完全溶解。

两项随机、非盲临床研究对18~45岁健康女性志愿者服用2种新型氨甲环酸缓释片的药动学和稳态给药方案进行了研究。研究目的是确定该药最佳处方,以推进其治疗月经过多的后期临床研究。第1项研究( $n=32$ )中,志愿者分别在禁食和进食(早餐后)条件下单剂量服用1.3 g(650 mg/片,2片)改良速释型(Modified-immediate-release, MIR)氨甲环酸和缓释型(Delayed-release, DR)氨甲环酸。第2项研究( $n=40$ )中,志愿者单剂量服用1.3 g MIR氨甲环酸或DR氨甲环酸后,给药方案调整为1.3 g、q8h,连服5 d。结果显示,服用MIR和DR氨甲环酸的患者分别于1.5 h和3 h内血浆氨甲环酸浓度达到

最小有效浓度( $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ )。MIR氨甲环酸药动学不受食物的影响,而高脂肪膳食可显著降低DR氨甲环酸的最大血药浓度。患者在服用MIR氨甲环酸1.3 g、q8h后,全身性药物暴露的峰值和血浆氨甲环酸浓度在治疗窗( $5\sim 15 \mu\text{g/ml}$ )维持最佳。MIR和DR氨甲环酸的耐受性均较好。MIR氨甲环酸(1.3 g、q8h或tid,连服5 d)峰谷稳态特性提示其可进入治疗女性月经过多的后期临床试验<sup>[6]</sup>。

## 2 临床药理

### 2.1 作用机制

氨甲环酸是一种合成的赖氨酸衍生物,属抗纤维蛋白溶解剂,其通过与血纤维蛋白溶酶分子上的赖氨酸结合位点结合,阻滞纤维蛋白单体结合,维持纤维蛋白矩阵结构的稳定性,从而达到止血的目的<sup>[7]</sup>,其作用强度是氨基己酸的6~10倍。此外它还可促进纤维蛋白凝块中的胶原合成,从而增加凝血块的强度和稳定性,减少出血<sup>[8]</sup>。

### 2.2 药效学

当氨甲环酸体外浓度为25~100 mol/L时,由组织纤溶酶原激活物(t-PA)所催化的血纤维蛋白溶酶裂解的最大速率减小了20%~60%。研究显示,与月经出血正常的女性相比,月经过多患者子宫内膜、子宫、经血中t-PA的浓度较高,而纤溶亢进与血量有很强的相关性<sup>[9]</sup>。月经过多的女性口服氨甲环酸2~3 g/d,连续5 d,发现子宫内膜内t-PA和血纤维蛋白溶酶活性均降低。在健康受试者中,氨甲环酸的血药浓度低于10 mg/ml时,对血小板数目、全血或含枸橼酸血中的凝血时间或各种凝血因子无影响;而氨甲环酸的血药浓度为1~10 mg/ml时,可延长凝血酶的时间。

### 2.3 药动学<sup>[10]</sup>

单次口服氨甲环酸缓释片1.3 g(650 mg/片,2片), $t_{\text{max}}$ 约3 h。18~49岁女性服用氨甲环酸缓释片的绝对生物利用度约为45%。19名健康女性空腹连续5 d口服氨甲环酸缓释片[每次1.3 g(650 mg/片,2片),tid],与单次口服剂量相比,平均 $c_{\text{max}}$ 约提高19%,药-时曲线下面积(AUC)基本保持不变,血药浓度在第2天服用第5个剂量时达到稳定。19名健康女性志愿者空腹单剂量和多剂量口服氨甲环酸缓释片的药动学参数见表1。服用氨甲环酸缓释片可不考虑食物影响。进食条件下单剂量口服氨甲环酸缓释片 $c_{\text{max}}$ 、AUC分别增加7%、16%。

氨甲环酸3%与血浆蛋白结合,与白蛋白结合不明显。起

\* 硕士研究生。研究方向:新制剂新剂型。电话:0731-85292093。E-mail:wangxiajn1020@163.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:新药开发及药物经济学。电话:0731-85292093。E-mail:lijianhexy@126.com

始分布容积为0.18 L/kg,达稳态时的表现分布容积为0.39 L/kg。氨甲环酸可穿过胎盘,孕妇静脉注射10 mg/kg后,脐带血中浓度为30 mg/L,与母体中浓度一样高。药物进入眼房水和脑脊液中的浓度约为血浆浓度的1/10。

表1 单剂量和多剂量空腹口服氨甲环酸缓释片的药动学参数

参数	平均值(CV, %)	
	单剂量	多剂量
$c_{max}$ , mg/L	13.83(32.14)	16.41(26.19)
$AUC_{0-t}$ , mg·h/L	77.96(31.14)	77.67(29.39)
$AUC_{0-\infty}$ , mg·h/L	80.19(30.43)	
$t_{max}$ , h	2.5(1~5)	2.5(2~3.5)
$t_{1/2}$ , h	11.08(16.94)	

氨甲环酸仅小部分被代谢。通过肾小球过滤后,95%以上的药物以原型从尿中排出。静脉给药10 mg/kg,24 h后排泄的氨甲环酸约有90%,大部分在最初的10 h内消除。氨甲环酸缓释片的消除半衰期为11 h,血浆清除率为110~116 ml/min。

### 3 临床前毒理<sup>[10]</sup>

#### 3.1 致癌实验

氨甲环酸致癌实验研究选用雄性小鼠,剂量为人推荐剂量(3 900 mg/d)的6倍,按体表面积( $mg/m^2$ )计算给药剂量,小鼠食物里的实际剂量达5 000 mg/(kg·d)。研究显示小鼠白血病发病率升高(可能与治疗有关)。本研究排除雌性小鼠。

对同一种大鼠给予超过其最大耐受量的含药膳食22个月,结果出现了胆管增生、胆管瘤和肝内胆道系统腺癌;而小剂量仅出现增生、损伤,无肿瘤。随后,对不同种大鼠进行长期含药膳食研究,每种大鼠给药量与早期实验最大给药量相同,结果显示肝内肿瘤/增生均未有所变化。

#### 3.2 致突变实验

在Ames试验、中国仓鼠细胞体外染色体畸变实验、小鼠和大鼠体内染色体畸变实验中,氨甲环酸既不致突变,也不致染色体断裂。

#### 3.3 生殖毒性实验

对小鼠、大鼠、家兔进行生殖实验,均显示氨甲环酸不会引起生殖损害或对胎儿有不良影响。在大鼠胚胎-胎儿发育毒性研究中,于器官发育阶段(妊娠期6~17 d)以推荐人口服剂量(3 900 mg/d)的1、2、4倍给药,结果显示氨甲环酸对胚胎-胎儿无不良影响。在大鼠围产期-产后毒性研究中,于妊娠期6 d至产后20 d以上述同样剂量给药,结果显示氨甲环酸对其生存、生长、发育无不良影响。按体表面积( $mg/m^2$ )计算上述给药剂量,大鼠实际给药剂量为300、750或1 500 mg/(kg·d)。

#### 3.4 眼部影响

在9个月的毒理学研究中,犬给予含氨甲环酸0、200、600、1 200 mg/(kg·d)的食物,根据AUC,这些剂量分别是推荐人口服剂量(3 900 mg/d)的2、5、6倍。当剂量是人剂量的6倍时,犬眼睛出现可逆性变红和凝胶状分泌物;眼科检查发现瞬膜/结膜发生可逆性变化;在一些雌性犬中还观察到球结膜黏膜炎性渗出物,病理组织学检查未发现任何视网膜改变。当剂量是人剂量的5倍时无不良反应产生。在其他研究中,为观察视网膜变性的病灶部位,按体表面积( $mg/m^2$ )计算给药剂量,对猫、犬、大鼠以推荐人口服剂量的6~40倍口服或注射氨甲环酸,动物实际给药剂量为250~1 600 mg/(kg·d)。

### 4 用法用量

氨甲环酸治疗月经过多的推荐剂量随着地区差异而不同,在欧洲推荐的口服剂量为1 g/次,tid,连服4 d,每次剂量可适当增加,但每天总剂量不宜超过4 g;在美国推荐的口服剂量为1.3 g/次,tid,连服5 d。肾功能不全的患者氨甲环酸的血液浓度会随着血清肌酐(Cr)浓度的增大而增大,故宜相应地减少剂量,对18岁以上成人,肾功能正常( $Cr \leq 1.4 mg/dl$ ):1 300 mg/次,tid;1.4 mg/dl< $Cr \leq 2.8 mg/dl$ :1 300 mg/次,bid;2.8 mg/dl< $Cr \leq 5.7 mg/dl$ :1 300 mg/次,qd; $Cr > 5.7 mg/dl$ :650 mg/次,qd<sup>[10]</sup>。氨甲环酸可空腹给药,其片剂应完整吞咽,不能咀嚼或研碎服用。

两项随机、双盲、安慰剂对照研究比较了不同剂量氨甲环酸治疗月经过多。Freeman EW等<sup>[11]</sup>对比研究了口服氨甲环酸1.95 g/d和3.9 g/d的疗效( $n=294$ ),均连服5 d,与治疗前相比,1.95 g/d组月经失血(MBL)平均减少量为44 ml,平均减少25%,而3.9 g/d组MBL平均减少量为65 ml,平均减少39%;两组间不良反应发生率无显著差异。Lukes AS等<sup>[12]</sup>对比研究了氨甲环酸不同剂量间(1.5、3、6 g/d,均连服4 d)的疗效( $n=36$ ),总剂量12 g/周期的患者MBL平均减少38%,而总剂量为24 g/周期的患者MBL平均减少51%。以上两项研究均显示氨甲环酸治疗月经过多的疗效具有剂量依赖性。氨甲环酸与安慰剂或其他药物进行临床对比研究时,氨甲环酸的剂量均为4~4.5 g/d,月经期间最多给药5 d。

### 5 临床研究

氨甲环酸缓释片治疗月经过多的有效性和安全性已经3周期和6周期随机、双盲、安慰剂对照研究得以证实。研究对象18~49岁,平均约40岁,月经周期21~35 d,体质量指数约32 kg/m<sup>2</sup>。一般受试者月经过多约10年,其中40%的受试者经阴道超声确诊患有子宫肌瘤。在这些研究中,HMB $\geq 80$  ml,收集超过2个基线月经周期的卫生用品并采用碱性正铁血红素法直接估算MBL,终点是MBL基线的变化,计算方法是治疗前的平均MBL减去治疗期间的平均MBL。MBL是评价治疗效果最主要的指标,其他评价指标包括经期长度、卫生巾用量、大块血污数量、血红蛋白浓度、生活质量以及不同程度的不良反应。

#### 5.1 3个周期的治疗研究

Freeman EW等<sup>[11]</sup>对比了氨甲环酸缓释片低剂量组(1.95 g/d,连服5 d)与高剂量组(3.9 g/d,连服5 d)以及安慰剂对患者( $n=294$ )月经失血量的影响,并采用经验证的月经过多影响问卷调查(MIQ)评估月经过多患者服用氨甲环酸缓释片治疗后生活质量(QOL)的变化,3组患者均服用3个月经周期,研究结果见表2、表3。

表2 第3周期和第6周期研究与治疗前相比平均MBL减少量

组别	例数	治疗前平均 MBL,ml	MBL平均减少量 的最小二乘值,ml	MBL减少 百分率,%
3周期				
氨甲环酸缓释片3.9 g/d组	112	169	65*	39
氨甲环酸缓释片1.95 g/d组	115	178	44	25
安慰剂组	67	154	7	5
6周期				
氨甲环酸缓释片3.9 g/d组	115	172	66*	38
安慰剂组	72	153	18	12

与安慰剂相比:\* $P < 0.001$

表2、表3的结果显示,氨甲环酸缓释片3.9 g/d组相对于安慰剂组MBL明显减少,而氨甲环酸缓释片1.95 g/d组MBL的

减少未达到具有临床意义的标准,氨甲环酸治疗月经过多的疗效具有剂量依赖性。氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 组相对于安慰剂组明显减少社交、休闲、身体活动方面的限制,但大块血污数量的减少率两组间无明显统计学差异。

表3 第3周期和第6周期研究的次要结果

项目	例数		治疗前平均值 <sup>a</sup>		平均减少量的最小二乘值 <sup>b</sup>		响应比 <sup>c</sup> , %	
	3周期	6周期	3周期	6周期	3周期	6周期	3周期	6周期
社交与休闲活动								
氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 组	112	115	3.00	2.92	0.98 <sup>d</sup>	0.85 <sup>e</sup>		
安慰剂组	66	72	2.85	2.74	0.39	0.44		
身体活动								
氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 组	112	115	3.07	3.05	0.94 <sup>d</sup>	0.87 <sup>e</sup>		
安慰剂组	66	72	2.96	2.90	0.34	0.40		
大块血污减少								
氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 组	111	115					64 <sup>d</sup>	57 <sup>e</sup>
安慰剂组	67	72					52	51

注:a.响应类别:1=无限,2=轻微有限,3=中等有限,4=相当有限,5=极其有限;b.阳性结果反映了从基线的改善;c.大面积的血污频率从基线下降的受试者为响应者;d.与安慰剂相比: $P < 0.05$ ;e.与安慰剂相比: $P > 0.05$

## 5.2 6个周期的治疗研究

Lukes AS 等<sup>[12]</sup>对比了氨甲环酸缓释片(3.9 g/d, 连服 5 d)以及安慰剂对患者( $n=187$ )月经失血量的影响,并采用经验证的MIQ评估月经过多患者服用氨甲环酸缓释片治疗后QOL的变化,两组患者均服用6个月经周期,研究结果见表2、表3。结果显示,氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 组相对于安慰剂组 MBL 以及社交、休闲、身体活动方面的限制明显减少,但大块血污数量的减少率两组间无明显统计学差异。氨甲环酸组 43% 的患者 MBL 减少到  $< 80$  ml, 而安慰剂组只有 17% ( $P < 0.001$ )。此外,氨甲环酸组 MBL 减少量  $> 50$  ml/周期的周期数占 56%, 而安慰剂组占 19% ( $P < 0.001$ )。氨甲环酸组患者主观认为 MBL 减少量有意义(36 ml, 22%)<sup>[13]</sup>的月经周期百分数为 69%, 大于安慰剂组的 17% ( $P < 0.001$ )。该研究未将子宫肌瘤作为排除标准,除非子宫肌瘤的大小和数量已经达到了手术的必要。对于有或无子宫肌瘤的患者,氨甲环酸减少平均 MBL 的疗效无差异<sup>[10]</sup>。

## 5.3 随着时间推移的 MBL 结果

在双盲、安慰剂对照研究中,氨甲环酸缓释片 3.9 g/d 相比安慰剂组在 3 个周期和 6 个周期的有效性见图 1。MBL 从基线的变化类似治疗周期后的基线。

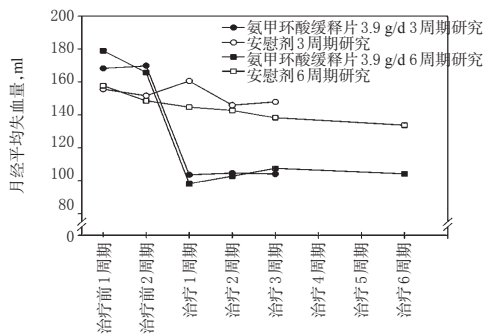


图1 治疗期间 MBL 水平

## 6 不良反应

月经过多患者口服氨甲环酸耐受性良好且安全,不良反

应少,大多轻度至中度。基于美国和世界各地售后的不良反应监测报告,出现的不良反应有头痛、鼻腔和鼻窦症状、背痛、腹痛、肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、偏头痛、肌肉痛性痉挛、贫血、疲劳、恶心、呕吐、腹泻、皮肤过敏反应、过敏性休克、血栓栓塞、头晕、色觉受损和其他视觉障碍等。

Freeman EW 等<sup>[11]</sup>采用随机、安慰剂对照、双盲法对口服氨甲环酸缓释片的有效性和安全性进行了评价。294 例患者分别服用 1.95 g/d、3.9 g/d 和安慰剂,连服 5 d,治疗 3 个周期。87% 的患者出现不良反应,且 3 组间无显著性差异。氨甲环酸组有 4 例患者由于不良反应而退出,但可能与治疗无关。最为常见的不良反应包括病毒性上呼吸道感染(7%~10%)、疲劳(4%~11%)、肌肉骨骼痛(5%~9%)、关节痛(4%~6%)、肌痛(5%~4%)和鼻塞(3%~7%)。氨甲环酸组有  $\geq 5\%$  的患者出现以上常见不良反应,服用 3.9 g/d 氨甲环酸缓释片的受试者发生不良反应相比服用安慰剂者更频繁,见表 4。

表4 服用 3.9 g/d 氨甲环酸和安慰剂产生的不良反应[例(%)]

项目	服用氨甲环酸缓释片 3.9 g/d ( $n=232$ )	服用安慰剂 ( $n=139$ )
不良反应总例数	1 500	923
至少一种不良反应的受试者例数	208 (89.7)	122 (87.8)
头痛(包括头痛和紧张性头痛)	117 (50.4)	65 (46.8)
鼻窦和鼻腔症状	59 (25.4)	24 (17.3)
背痛	48 (20.7)	21 (15.1)
腹痛(包括腹部压痛和不适)	46 (19.8)	25 (18.0)
肌肉骨骼痛(包括肌肉骨骼不适和肌痛)	26 (11.2)	4 (2.9)
关节痛(包括关节僵硬和肿胀)	16 (6.9)	7 (5.0)
肌肉痉挛和抽搐	15 (6.5)	8 (5.8)
偏头痛	14 (6.0)	8 (5.8)
贫血	13 (5.6)	5 (3.6)
疲劳	12 (5.2)	6 (4.3)

另一项随机、安慰剂对照、双盲试验对口服氨甲环酸缓释片(3.9 g/d, 连服 5 d)治疗 6 个周期后的有效性和安全性进行了研究( $n=187$ )<sup>[12]</sup>。不良反应大多为轻至中度,未出现与治疗相关的严重不良反应。两组中最为常见的不良反应为经期不适/腹部绞痛(50%~62%)、头痛(50%~56%)、背痛(19%~24%)、恶心(15%),且两组间无显著性差异。

在上述两项临床试验中,对氨甲环酸组和安慰剂组由于不良反应而停药的比例进行了对比。经 3 个周期的研究,3.9 g/d 氨甲环酸组停药率是 0.8%, 而安慰剂组是 1.4%。经 6 个周期的研究,氨甲环酸组停药率是 2.4%, 而安慰剂组是 4.1%。这些短期研究,给予 3.9 g/d 氨甲环酸的总周期为 947 个,每周期的平均使用时间是 3.4 d。

一项长期随访非盲单组试验中,723 例患者口服氨甲环酸缓释片(3.9 g/d, 连服 5 d)27 个周期。最常见的不良反应为头痛、经期不适和背痛,且大部分的不良反应均为轻度至中度。此外,大部分的不良反应在很大程度上与氨甲环酸的治疗无关<sup>[14]</sup>。

氨甲环酸缓释片的长期安全性通过两项开放性实验进行研究。在一项研究中,确诊为月经过多的受试者月经期间给予氨甲环酸缓释片 3.9 g/d, 连服 5 d, 持续 27 个月经周期;共 781 名受试者参加,其中 239 名完成了 27 个月经周期的研究,12.4% 的受试者因不良反应而退出研究。该研究排除使用激素类避孕药的女性。给予 3.9 g/d 氨甲环酸的总周期为 10 213 个,每周期的平均使用时间是 2.9 d。

进行短期疗效研究的受试者也进行了长期开放、扩展的研究。受试者月经期间给予氨甲环酸缓释片 3.9 g/d, 连服 5 d, 持续 9 个月经周期, 共 288 名受试者参加, 其中 196 名完成了 9 个月经周期的研究, 2.1% 的受试者因不良反应而退出研究。该研究给予 3.9 g/d 氨甲环酸的总周期为 1 956 个, 每周期的平均使用时间是 3.5 d。

在这两项长期、开放试验中观察到的不良反应的类型和严重程度与在双盲、安慰剂对照试验中得到的相似, 尽管有些受试者报告在 27 个月的试验中不良反应更大, 这很可能是因为研究的持续时间长。

在扩展试验中, 报道有 1 例对氨甲环酸片严重过敏, 在第 4 个周期治疗时, 受试者出现呼吸困难、喉咙紧缩、面部潮红的症状, 需要紧急医疗。

## 7 药物相互作用

目前尚未进行氨甲环酸和其他药物合用的研究。氨甲环酸与激素类避孕药同时服用可能会导致血栓、中风、心脏病发作的风险增大。使用激素类避孕药的女性只有在强烈的用药需求或使用后的收益大于潜在风险时才能够同时服用氨甲环酸。使用凝血酶原复合物或抗抑制剂凝血复合物的女性不建议服用氨甲环酸, 因为这样可能增加患栓塞的风险。合用组织纤溶酶原激活剂可能会降低氨甲环酸和组织纤溶酶原激活物的疗效。在一项研究中, 28 例急性早幼粒细胞白血病患者口服维甲酸联合静脉注射氨甲环酸、维甲酸联合化疗或维甲酸加氨甲环酸联合化疗, 结果给予维甲酸加氨甲环酸的 4 名患者全部死亡, 其中 3 人因血栓并发症而死亡, 这表明合用氨甲环酸时维甲酸的促凝血作用会加剧<sup>[10]</sup>。

## 8 特殊人群用药

### 8.1 孕妇及哺乳期妇女用药

目前尚未表明孕妇可以服用氨甲环酸缓释片。小鼠、大鼠和家兔的生殖研究实验显示: 尚无证据说明氨甲环酸缓释片可引起生殖障碍和损害胎儿。然而, 氨甲环酸可通过胎盘, 脐带血中和母体中浓度大致相等。对孕妇来说, 还没有充分、可控的研究。氨甲环酸的大鼠胚胎-胎儿发育毒性试验和大鼠围产期毒性试验表明: 其剂量高达推荐人口服剂量 (3 900 mg/d) 的 4 倍 [实际动物剂量 1 500 mg/(kg·d)], 均未出现不良反应。氨甲环酸母乳中浓度约为血清中浓度的 1%。哺乳期间, 只有在明确需要时, 才可使用。

### 8.2 儿童用药

氨甲环酸缓释片适用于育龄期妇女, 不适用于月经前的女孩。其尚未在 18 岁以下月经过多的女孩中进行研究。

### 8.3 老年患者用药

氨甲环酸缓释片适用于育龄期妇女, 不适用于绝经后的妇女。

### 8.4 肝肾功能不全患者用药

目前尚未研究肝、肾功能不全对氨甲环酸缓释片药动学的影响。氨甲环酸主要由肾小球滤过, 通过肾脏排泄, 95% 以上的药物以原型从尿中排出, 肾功能不全者需要调整剂量。口服剂量的 1% 和 0.5% 分别作为二羧酸和乙酰化的代谢物排泄。由于只有小部分药物被肝代谢, 肝功能不全者无需调整剂量。

## 9 结语

氨甲环酸是一种非激素类药物, 能有效治疗月经过多, 应用方便且耐受性良好。试验研究<sup>[15-23]</sup>表明: 与安慰剂、非甾体抗炎药、周期性黄体期口服孕激素或酚磺乙胺相比, 氨甲环酸能显著减少 MBL 并显著改善患者生活质量。与氨甲环酸相比, 宫内节育器释放左炔诺孕酮减少 MBL 更为有效, 但其能导致闭经和月经间不规则出血。口服孕激素 (21 d/周期) 与氨甲环酸对减少 MBL 的量等效, 但是大部分患者因不良反应或无效而倾向于停药。中等大小的子宫肌瘤对氨甲环酸的疗效无影响。联合用药能提高疗效、减少剂量和不良反应, 然而研究中很少见氨甲环酸与其他药物合并用药的研究。此外, 研究还应延长治疗周期和随访周期, 以便对不良反应进行更好的监测和报道。治疗研究中尚无血栓发生的报道, 而且迄今为止, 群体研究的数据也没有说明氨甲环酸能增加静脉血栓的发生率。总之, 氨甲环酸有望成为治疗月经过多的一线治疗药物, 尤其可用于不适于服用激素治疗的患者。

## 参考文献

- [1] 张象麟. 药物临床信息参考[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2008: 828-829.
- [2] FDA. *Lysteda (tranexamic acid) label information* [EB/OL]. (2012-03-19) [2013-03-03]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022430s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022430s002lbl.pdf). Accessed .
- [3] Moore KA, Heasley RA, Greiwe JS, et al. *Tranexamic acid formulations: US*, 2010/0143468 A1 [P]. 2010-06-10.
- [4] 陈晓艳, 黄雪. 一种氨甲环酸缓释固体组合物及其制备方法: 中国, 10252588A [P]. 2012-07-04.
- [5] Joshi MR, Shahin F. *Modified release tranexamic acid formulation: US*, 2012/0135079 A1 [P]. 2012-05-31.
- [6] Moore KA, Morin I, Marengo T, et al. *Pharmacokinetic studies in women of 2 novel oral formulations of tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding* [J]. *AM J Ther*, 2012, 19(3): 190.
- [7] Duckitt K, Collins S. *Menorrhagia* [J]. *Clin Evid: Online*, 2012, 18(1): 805.
- [8] Wellington K, Wagstaff A. *Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia* [J]. *Drugs*, 2003, 63(13): 1 417.
- [9] Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, et al. *The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid* [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1987, 24(4): 309.
- [10] Ferring Pharmaceuticals, Inc. *Product information for lysteda* [EB/OL]. [2013-03-04]. <http://www.drugsee.com/label/LYSTEDA-55566-2100.html>.
- [11] Freeman EW, Lukes A, Vandrie D, et al. *A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding* [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(4): 319.
- [12] Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. *Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial* [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4): 865.

# 肿瘤恶病质治疗药物的基础和临床研究进展

杨全军<sup>1,2\*</sup>, 李斌<sup>1</sup>, 万丽丽<sup>1</sup>, 郭澄<sup>1,2#</sup>(1.上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2.上海交通大学药学院, 上海 200233)

中图分类号 R978.1<sup>+</sup>5; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1320-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.26

**摘要** 目的: 综述目前肿瘤恶病质治疗药物的基础和临床研究, 为临床药物治疗提供依据, 为药物研发提供参考。方法: 检索近年来肿瘤恶病质治疗药物的临床试验和基础研究相关文献, 对临床治疗药物和在研药物进行综述。结果与结论: 肿瘤恶病质的治疗主要针对体质量减轻。食欲刺激药孕激素是因为水潴留增加体质量, 并不能有效改善肌肉萎缩; 筛选具有对抗肌肉萎缩的药物, 才能从根本上给肿瘤恶病质患者带来福音。中医药在肿瘤恶病质治疗中发挥了重要作用, 但临床疗效评价标准的缺乏限制了其推广应用, 建立恶病质分期治疗标准有助于中医药在肿瘤恶病质治疗中作用的发挥, 也有助于恶病质治疗药物的研发。

**关键词** 肿瘤恶病质; 肌肉萎缩; 临床试验; 药物治疗; 甲地孕酮

肿瘤恶病质是恶性肿瘤并发的一组多因素系统综合征, 以进行性肌肉组织萎缩和体质量减轻为主要特征, 可能会伴随脂肪组织的分解, 并且这种状况不能被常规营养支持逆转, 致使进行性的机体功能障碍<sup>[1-2]</sup>。其临床特征包括厌食、体质量减轻、虚弱、贫血、慢性炎症反应、性功能障碍和胰岛素抵抗, 这些导致患者生命质量下降和生存期显著缩短。据流行病学调查显示, 美国肿瘤患者群体中肿瘤恶病质的发病率在30%以上<sup>[3]</sup>, 老年人更为常见, 其中胃肠道肿瘤、肺癌、胰腺癌等实体瘤发病率较高, 早期诊断发病率为60%以上, 晚期和终

末期的发病率更是高达80%<sup>[4]</sup>。我国暂无肿瘤恶病质的流行病学调查。

虽然肿瘤恶病质的发生机制尚未完全阐明, 但是在肿瘤疾病进程中, 恶病质状况严重干预了肿瘤的治疗程序, 增加合并症的发生, 影响了患者生活质量和生存期。而在临床实践中, 营养支持的作用有限, 亟待有效的治疗药物。本文总结了近几年肿瘤恶病质治疗药物的基础研究和临床试验情况, 并给出常见肿瘤恶病质治疗药物的应用信息。

## 1 食欲刺激药

- [13] Lukes AS, Muse K, Richter HE, *et al.* Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for women with heavy menstrual bleeding[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(11): 2 673.
- [14] Muse K, Lukes AS, Gersten J, *et al.* Long-term evaluation of safety and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding treated with oral tranexamic acids[J]. *Womens Health: Long Engl*, 2011, 7(6): 699.
- [15] Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia with an anti-fibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA): a double blind investigation[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1967, 46(4): 572.
- [16] Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1988, 67(7): 645.
- [17] Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid[J]. *BMJ*, 1996, 313(7 057): 579.
- [18] Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid: a double-blind trial[J]. *Br Med J*, 1970, 4(5 729): 214.
- [19] Kouides PA, Byams VR, Philipph CS, *et al.* Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(2): 212.
- [20] Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, *et al.* Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(7): 673.
- [21] Milsom I, Andersson K, Andersch B, *et al.* A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164(3): 879.
- [22] Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, *et al.* Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, 102(5): 401.
- [23] Vermynen J, Verhaegen-declercq ML, Verstraete M, *et al.* A double blind study of the effect of tranexamic acid in essential menorrhagia[J]. *Thromb Diath Haemorrh*, 1968, 20(3): 583.

(收稿日期: 2013-04-15 修回日期: 2013-06-16)

\* 博士研究生。研究方向: 恶病质及肌肉萎缩的药物研发。电话: 021-2405878。E-mail: myotime@sjtu.edu.cn

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士研究生导师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 021-24058789。E-mail: guoc66@gmail.com