

精医懂药

甲氨蝶呤 治疗类风湿关节炎的锚定用药

□孟庆良

甲氨蝶呤(MTX)自1951年开始造福于类风湿关节炎(RA)患者,其间“三起三落”,如今仍是治疗风湿免疫病,尤其是类风湿关节炎的锚定用药。

但是,国家风湿病数据中心(CRDC)启动的中国类风湿关节炎直报项目的结果显示,我国RA患者MTX使用率仅为55.9%。

至今,我们仍可在日常工作中听到这样的话:“甲氨蝶呤不是化疗药吗,医生是不是开错了?”“这个药肝毒性太大了,别病没治好先把人吃坏了!”

更令人担心的是,这些话并不仅仅来自患者,甚至出自医务人员之口。因此,我认为有必要详细说明一下MTX的规范使用方法。



何时使用

无论是欧洲抗风湿病联盟、美国风湿病学会,还是亚太风湿病联盟,以及《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》,都非常明确地指出:RA患者一经确诊,应尽早开始进行传统合成改善病情抗风湿药物(DMARDs)的治疗,推荐首选MTX单用(1A)。

总而言之,对于诊断明确、没有禁忌证的患者,MTX的使用越早越好!

使用前需要注意什么

MTX使用禁忌证包括:严重的肾脏疾病、肝脏疾病、白细胞减少 $<3.0 \times 10^9/\text{升}$ 、血小板减少 $<100 \times 10^9/\text{升}$ 、年龄大于70岁、恶性肿瘤、妊娠或避孕不足、酗酒/吸毒史、急性或慢性感染和肺部疾病等。

在应用MTX前,建议医务人员先评估相关危险因素,完善患者的血常规、肝肾功能、胸部X线片(用药前1年内)、病毒性肝炎筛查以及妊娠试验等。

在临床中,使用MTX最常见的不良反应为恶心、消化不良等胃肠道反应。因此,建议患者在睡前服用MTX,并在6~8小时后(即次日清晨)口服叶酸10毫克,以抵抗胃肠道不适症状,防止骨髓抑制。

如何确定使用剂量

国外指南推荐MTX首次口服剂量通常为10~15毫克/周,如果患者临床反应良好且可以耐受,可每2~4周增加5毫克,直至20~30毫克/周。

我国人群起始量为10毫克,可逐渐增加至15~20毫克/周,并根据患者病情调整,最小维持量为7.5毫克,最大剂量不得超过0.7毫克/千克体重。

服用方法为每周一次,睡前顿服。若患者口服不能耐受,可采用皮下注射、静脉注射、肌肉注射等方式。

起效时间和疗程

相关研究指出,规律使用MTX6个月可达最大疗效,3个月时可预测其是否有效。因此,建议RA患者至少使用MTX3个月无效后再考虑联合或更换其他药物。但是,在我国,大多数使用MTX无效的RA患者多在初期使用1个月左右就自行停药,这便使MTX的疗效没有得以发挥,甚至导致功亏一篑。

在病情控制平稳且用药安全的基础上,患者可长期使用MTX。

疗效如何

国外的多项研究认为,按照20~25毫克/周的剂量,约50%的RA患者获得了良好的疗效,约30%的患者可达到低疾病活动状态,延缓骨质破坏和病情进展。

对于我国的患者而言,以10~15毫克/周的剂量规律服用,可以达到有效控制RA的目的。

需要定期评估的指标有哪些

患者开始使用MTX或增加剂量时,建议每2周检测一下血常规、肝肾功能,待用药剂量和患者各项指标稳定后,可逐渐延长监测时间(1~3个月1次)。

是否可以和其他DMARDs联用

RA治疗一般起初建议MTX单药治疗。但对于治疗未达标的患者,建议联合另一种或两种传统合成DMARDs进行治疗;或是选择一种传统合成DMARDs联合一种生物制剂或一种靶向合成DMARDs进行治疗。

(作者系河南省中医院风湿病科主任)

临床笔记

腹腔镜下静脉出血的处置相对动脉出血而言,给手术医生的机会还是比较大的。

静脉出血的发生多数是因为静脉没有明示,超声刀仅仅闭合了静脉的一部分,在牵拉过程中导致未闭合的静脉壁出血。此时,静脉出血如果还有处置机会,往往不会在第一时间失去画面,这是能够在镜下处置出血的重要因素。

但是,这种幸运往往不会持续很久。随着吸引器的使用,患者腹腔内压力急剧下降,很快会因腹压丧失而导致画面丢失。擦拭镜头后,再次进入腹腔能否恢复画面,就需要一定的运气。如果运气好,能恢复画面,镜下止血成功率将大大增加!

如果可能的话,“鸭嘴钳”是一个不错的工具,可以用来控制或减少静脉出血。此时,吸引器与止血钳的配合十分重要,超声刀在一些情况下控制出血也很有用。

对静脉而言,在远端上钛夹止血往往最为顺手。此时,不要强求一步到位,只要能降低出血的流量就行。可以连续使用多枚钛夹,前提是能有足够的放置钛夹的解剖空间。

出血控制后,就可以继续进行手术了。

针对意外出血,处理时一定要注意这3个因素:一、要有预案,预防则立。二、心态很重要,不慌不忙方不乱分寸。三、重视一定的技巧才能处变不惊!

此外,助手要小心调节吸引器吸力的大小,尽可能避免因过度吸引而导致腹压丧失和画面丢失,进而降低止血成功率。

由此可见,出血的处理对手术医生、助手、扶镜手都提出了一定的要求,团队配合的重要性在此体现得更为突出!

(作者供职于河南省肿瘤医院;原文略有改动,详细内容可关注微信公众号“赵玉洲”)



本版未署名图片为资料图片

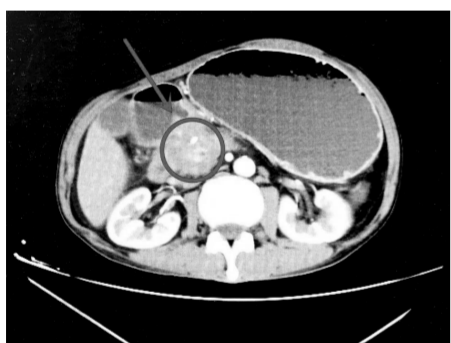
腹腔镜下静脉意外出血的处置技巧

□赵玉洲

医技在线

不一样的“3D电影”

□王秋红 文/图



几周前,陈先生出现了吃不下饭、恶心、呕吐的症状,于是来到郑州市第三人民医院进行诊治。刚刚入院时,他已经严重到喝水都有些困难,只能靠输注营养液维持生命。

郑州市第三人民医院普外科、腹部肿瘤病区主任陶有金在分析各项检查结果后,诊断陈先生为胰腺内分泌肿瘤并十二指肠梗阻(如左图),需要进行胰十二指肠切除术+胃大部切除术。

对于这一手术的难度,陈先生并没有什么概念。但在外科手术界,胰十二指肠切除术一直被誉为“珠穆朗玛峰”,即使是传统的开放式手术难度也十分高,而腹腔镜下胰十二指肠切除术一度被认为是微创手术的禁区。

该手术难度高的原因有两点:一是涉及脏器多。该手术涉及胃、胆囊、胆总管、胰头、十二指肠和空肠等多个器官,而且手术不仅要切除病灶及病变器官,更要重新构筑整个消化系统,将完全分离的胰腺、肠道、胆道、胃等吻合在一起。二是

是病灶周围血管丰富。胰腺周围血管丰富,下腔静脉、门静脉、肠系膜上静脉就是最主要的“三关”,这三条大血管在分离时稍有不慎就会发生大出血,瞬间威胁到患者的生命。

术前,陶有金与科室人员详细讨论了手术方案,分析列举了手术中可能出现的风险及应对措施。

相比开放式手术,腹腔镜下胰十二指肠切除术虽然难度更高,但具备3个优势:一是通过高清3D(三维)腹腔镜能够更加清楚地看到病灶,有利于彻底切除肿瘤、清扫淋巴结。二是创伤小,患者恢复时间短。三是因十二指肠长期梗阻,陈先生的胃部严重扩张,需要同时进行胃大部切除,这时更能发挥该手术的优势,治疗效果会更理想。

在手术中,通过陈先生腹部的5个小孔,一场堪比“3D电影”的精彩微创手术就此开始。

在医护团队的配合下,陶有金借助高清3D手术系统克服胰腺纤维化、胰头区结构不清、粘连严重等困难,完成了胰十二指肠及远端胃的游离、切除,以及胰肠空肠、胆管空肠、胃肠吻合等操作,最终顺利完成手术。

目前,陈先生已经基本恢复正常饮食,康复出院。

陶有金说,腹腔镜下胰十二指肠切除术适用于经过严格选择的胰头恶性肿瘤和肝、胆、胃部肿瘤的治疗,能够让患者多一种选择,减轻患者痛苦,帮助患者早日康复。

(作者供职于郑州市第三人民医院)

结核病防治论坛之五十八

结核杆菌潜伏感染需要治疗吗

河南省疾病预防控制中心结核病预防控制所 马晓光

欧美国家的结核病发病率低,因此负担很小,但他们非常重视结核病防治工作。针对从发展中国家新进入美国的移民和留学生,一旦确认存在结核杆菌潜伏感染,美国会给予抗结核治疗。

中国是一个结核病高负担国家,大部分人都曾感染过结核杆菌,而且每年新增加的活动性结核病患者约为100万人。

结核杆菌潜伏感染没有任何症状。很多人虽然曾经罹患了肺结核,但直到疾病自愈若干年之后,因为体检或其他原因拍摄胸片,医生依据胸片上的陈旧性结核灶告知他们,他们才知道自己有既往病史。

北京一家研究机构有一年研究结核性胸膜炎,需要抽取正常人的外周血作为阴性对照组,结果当年的十几名研究生结核抗原皮试结果

无一不是阳性。因为结核杆菌潜伏感染在国内如此普遍,以至于基本上没有人想到要治疗这一疾病状态。

但是,既然是潜伏感染,理论上就有可能在人体抵抗力下降或使用损害免疫能力的药物(如激素)之后进展为活动性结核病,也有可能传染给他人,因此就有必要进行治疗。

既然不是活动性结核病,结核杆菌的负荷量相对就少,因此就没有必要动用标准的抗结核治疗方案。

那么,什么样的方案既能杀灭潜伏感染的结核杆菌,又能减轻或避免药物的毒副作用呢?

2018年8月,《新英格兰医学杂志》发表了加拿大研究人员的研究成果。该研究成果表明,将9个月

的异烟肼方案缩短为4个月的利福平方案,可取得同样的疗效。

研究人员在澳大利亚、巴西、加拿大、加纳、印度尼西亚、沙特阿拉伯、韩国等9个国家实施了一项临床试验,将结核杆菌潜伏感染成人患者随机分为2组,分别使用4个月的利福平或9个月的异烟肼进行治疗,观察28个月内活动性结核病的发病情况。

在利福平组的3443例患者中,4例患者出现了确诊的活动性结核病,4例患者出现了临床诊断的活动性结核病。

相比之下,在异烟肼组的3416例患者中,分别有4例和5例患者出现了确诊的和临床诊断的活动性结核病。确诊的活动性结核病的率差(利福平/异烟肼)低于0.01例/100人/年,确诊或临床诊断的结核病的

率差低于0.01例/100人/年。总的说来,利福平方案的疗效与异烟肼方案相当。

国外一直沿用9个月的异烟肼用药方案来治疗结核杆菌潜伏感染患者,以预防活动性结核病的发生。但是,该方案的缺陷显而易见,那就是治疗依从性低以及毒副作用明显等,并因为这些原因,导致异烟肼治疗的实际获益差强人意。

观察性研究显示,使用4个月的利福平治疗方案的完成率高于9个月的异烟肼治疗方案,但前者的肝毒性作用发生率低于后者。

在一项早期的试验中,每日服药1次的3个月的利福平治疗方案显著优于安慰剂,降低活动性结核病发生率的效果与6个月的异烟肼治疗方案相当。

需要指出的是,上述研究结果

来自发达国家,未必适用于我国。尽管结核杆菌潜伏感染在理论上需要治疗,以避免进展为活动性病,但鉴于我国结核病负担实在过重,如果按照国外的潜伏感染标准来衡量,我国的大部分人口将被纳入治疗范畴。

时至今日,相信绝大多数人都已经明白吸烟有害无益,但吸烟人数仍然有增无减,而且吸烟人群出现低龄化。同理,要劝导实际上没有任何结核病症状或活动依据的广大人民群众口服4个月的利福平,怕是做不到。

结核病防治论坛



开展“终结结核”行动
共建共享 健康中国

本栏目由河南省疾病预防控制中心主办