

# 目 录

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| •综述与专论•                           | 2  |
| 妊娠和哺乳期降压药物选择                      | 2  |
| 急性心力衰竭治疗的新药重组人松弛素                 | 6  |
| •医药文摘•                            | 11 |
| 他汀类药物诱导糖尿病：胰岛素抵抗的重要性？             | 11 |
| 有早产史的妊娠女性补充 $\omega$ -3 不能预防复发性早产 | 12 |
| 糖皮质激素可有效治疗近期有上消化道出血的酒精性肝炎患者       | 13 |
| 生殖支原体感染：阿奇霉素和替代抗生素治疗方案的有效性        | 13 |
| 左旋甲状腺素对亚临床甲减患者有抗炎作用               | 14 |
| 吸入性糖皮质激素对哮喘患者沙丁胺醇诱导的支气管扩张的急性影响    | 15 |
| 吸烟可增加接受 VKA 治疗的房颤患者的严重出血风险        | 16 |
| •药物警戒•                            | 17 |
| 加拿大降低佐匹克隆初始剂量以降低次日警觉度损害风险         | 17 |
| 美国警告齐拉西酮的严重皮肤反应                   | 18 |
| 澳大利亚发布阿法依泊汀安全性更新                  | 18 |
| 英国修改呋喃妥因禁忌症使其可用于肾功能不全的患者          | 19 |
| 澳大利亚警示普瑞巴林的自杀风险                   | 19 |
| 新西兰警告托吡酯引起的视野缺损                   | 20 |
| 美国数据表明饮酒伴随药物滥用导致死亡事件增多            | 21 |
| •不良反应•                            | 22 |
| 警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应                  | 22 |
| •药事管理•                            | 23 |
| 2015 年 1 月院内门诊中药处方检查情况汇总          | 23 |
| 2015 年 2 月院内门诊中药处方检查情况汇总          | 25 |
| 2015 年 3 月院内门诊中药处方检查情况汇总          | 27 |
| 2015 年第一季度不良反应总结                  | 29 |

## •综述与专论•

### 妊娠和哺乳期降压药物选择

高红（首都医科大学附属北京妇产医院内科）

妊娠期高血压疾病是孕产妇死亡的首要原因<sup>[1]</sup>，目前国外发病率为 10%~15%<sup>[2]</sup>，国内发病率为 10% 左右<sup>[3]</sup>。它能引起母体的中枢神经系统损伤，发生“HELLP 综合征”，增加剖宫产或引产的几率，并导致胎儿生长受限、早产、胎盘早剥以及新生儿呼吸困难等，且再次怀孕时更易出现妊娠高血压、先兆子痫以及孕妇心肾等方面疾病<sup>[4-6]</sup>，有效地控制孕妇高血压已成为内科和产科医师的重要临床问题。由于国内外大型随机对照试验均不会纳入妊娠或哺乳期妇女，因此，这部分患者使用抗高血压药物治疗对母亲和胎儿的安全数据是有限的。笔者从药物疗效及安全性角度，对国内外近年治疗妊娠或哺乳期妇女高血压药物进展进行综述。

#### 1 降压时机的选择

妊娠高血压定义<sup>[7]</sup>为 SBP  $\geq$  140 mmHg 和（或）DBP  $\geq$  90mmHg（两次测量），并根据血压升高的程度分为轻度高血压（140~159/90~109 mmHg）和重度高血压（ $\geq$  160/110 mmHg）。对于重度高血压，国内外妊娠期高血压疾病的相关指南以及专家组讨论的推荐意见<sup>[7-10]</sup>一致认为治疗是

必需和有益的。而轻度的高血压降压治疗的益处和风险并没有充分的数据来证实。

Cochrane 荟萃分析显示<sup>[11]</sup>：在 46 项实验（4282 例轻度妊娠期高血压的孕妇参与）

28 个研究组中，比较用药组和安慰剂组（3200 例），在发展为严重高血压、先兆子痫、

围产儿死亡、早产及胎儿生长发育迟缓的发生风险上没有明显差别。另外的 19 项试验

（1282 例）中，严重高血压、蛋白尿和先兆子痫的风险也没有显著不同，据此认为

降压药物治疗轻中度妊娠期高血压目前还不清楚是否值得。美国对 1994 年 -2007

年卒中合并严重的先兆子痫和子痫发作的数据进行了分析，结果显示妊娠合并卒中相关入院率有增高的趋势，特别是在产后期间

<sup>[12]</sup>。因此，2013 年 ESH/ESC 高血压治疗指南推荐<sup>[10]</sup>，所有持续血压升高达

150/95mmHg 的孕妇应该接受治疗；国内有关妊娠期高血压的治疗指南推荐<sup>[9]</sup>：只有当

收缩压 $\geq$  150 mmHg 和（或）舒张压 $\geq$  100 mmHg 或出现靶器官受损时方考虑应用药物

治疗。对于血压明显升高但无靶器官损害的孕妇，将血压控制在 150/100mmHg 以下

是合理的。对于血压轻度升高的孕妇（血压

<150/100 mmHg) 可密切观察,暂不应用降压药物治疗。两者的建议虽有差异,但总体上来讲,对降压药物的使用时机妊娠期高血压和无靶器官受损的孕妇血压控制阈值极限要稍高,在 150/100mmHg 以上。对慢性高血压,由于可能存在一定程度的靶器官损害风险,在妊娠后开始的阈值血压控制目标较低,应保持在 140/90mmHg 以内。

## 2 妊娠期降压药物选择

目前常用的降压药物按其作用机制不同可分为:中枢性降压药、受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂 ( angiotensionconverting enzyme inhibitors,ACEI) 和 血 管 紧 张 素 II 受 体 拮 抗 剂 (angiotension II receptor blockers,ARB) 等 6 类。妊娠期高血压由于病理生理机制与临床特点不同,其防治原则与非妊娠期慢性高血压亦显著不同<sup>[13]</sup>,在适度控制血压,保护母体靶器官免受损害的同时,还需充分顾及对子宫胎盘血流以及母乳的影响,以免对胎儿或婴儿造成危害。

### 2.1 中枢性降压药

2.1.1 甲基多巴 (methyldopa) 甲基多巴能够保持稳定的胎盘血流量和胎儿的血液动力,对母婴的不良反应较小,是目前唯一长期随访至儿童期 (7.5 年) 并证明安全的药物<sup>[14]</sup>,是治疗孕期慢性高血压的首选。但是由于它降压效果温和,通常需要其他药物的辅助。剂量为 0.5~3g 分 2 次口服,常见不良反应为外周水肿,焦虑,噩梦等,少数

人长期用药会出现肝功能异常。故肝功能不良、嗜络细胞瘤患者禁用。

2.1.2 可乐定 (clonidine) 是另一种中枢神经降压药。有研究认为<sup>[15]</sup>,其安全性及有效性的数据与甲基多巴相当,但也有报道可乐定可引起孕妇的血液动力学异常,降低血管阻力的同时减少心输出量,影响胎儿的生长发育<sup>[16]</sup>。因此并没有普遍的应用,仅作为三线药物多药联合控制难治性高血压。

## 2.2 受体阻滞剂

2.2.1  $\alpha$ 、 $\beta$  受体阻滞剂 拉贝洛尔 (labetalol) 是肾上腺素  $\alpha$ 、 $\beta$  受体阻滞剂,其能通过胎盘,同时不减少子宫 - 胎盘的血流灌注。因此,拉贝洛尔在怀孕期间得到了广泛的接受,经口服给药被认为与甲基多巴一样安全和有效。尽管在大剂量使用时有新生儿低血糖的报告,且在长时间先兆子痫的治疗中与安慰剂相比胎儿生长受限发生率增加,但是在治疗严重高血压时因其比胍苯哒嗪有更低的低血压发生率和更少的其他不良反应,受到临床医师的偏爱,已上升为一线降压药物类别<sup>[11]</sup>,且受到国内外妊娠期高血压治疗指南的一致推荐<sup>[7-10]</sup>。用于慢性高血压时,初次给予 100mg、每日 2~3 次 po,如效果不理想,渐递增,日最大剂量不超过 2400mg;严重高血压时静脉给予 25~50mg,若降压不理想,15min 后重复给予 20~80mg,重复给药,直至产生满意效果,总量不应超过 220mg。常见副作用:疲乏、嗜睡、体位性低血压等。

2.2.2  $\alpha$  受体阻滞剂 哌唑嗪 (prazosin) 其生物利用度及半衰期在妊娠期有所提高, 在妊娠最后 3 个月使用是安全和有效的<sup>[17]</sup>。

2.2.3  $\beta$  受体阻滞剂 ①普萘洛尔 (propranolol) 为非选择性  $\beta$  受体阻滞剂, 该药能通过胎盘。其降压疗效和婴儿的出生体重与应用甲基多巴组相比没有明显差别, 但有对胎儿和新生儿引起心动过缓、低血糖、高胆红素血症、红细胞增多症以及分娩时宫缩乏力的报告<sup>[18]</sup>, 故不宜作为孕妇的一线治疗药物。②阿替洛尔 (atenolol) 为选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂, 可通过胎盘屏障, 脐血几乎与母血的药物浓度相同。有研究<sup>[19]</sup>显示, 妊娠期使用有导致胎儿生长发育受限和宫缩乏力的风险, 应避免在妊娠早期或晚期使用。③美托洛尔 (metoprolol) 可通过胎盘, 未发现有致畸作用。研究显示, 美托洛尔比甲基多巴有更多的降低妊娠期舒张压的作用, 而对婴儿的出生体重并没有明显差别<sup>[20]</sup>。但妊娠早期使用可引起胎儿心动过缓及生长受限、低血糖等副作用, 在妊娠晚期是安全和有效的。用法: 非急症口服, 美托洛尔 25~100mg, 12h1 次。④其他  $\beta$  受体阻滞剂 常用的比索洛尔、卡维地洛、纳多洛尔因使用经验较少, 在妊娠情况下一般限制使用。

## 2.3 钙离子拮抗剂

2.3.1 硝苯地平 (nifedipine) 为二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂, 一般认为本品并不降低子宫-胎盘的灌注, 即使孕早期与孕中期暴

露, 也没有发现增加畸形发生率<sup>[21]</sup>, 但在孕晚期使用婴幼儿有癫痫发作风险增加报道<sup>[22]</sup>。长效口服硝苯地平在妊娠患者中越来越常用<sup>[14]</sup>, 但是不建议舌下含服, 因为可能导致快速且过度的血压下降, 导致心肌梗死或胎儿宫内窘迫。需注意其在与硫酸镁合用时有发生低血压、心输出量下降和神经肌肉阻滞的风险。用法: po, 每次 10~20mg, 每天 3 次, 60min 后可再次给药, 24h 总量不超过 60mg。不良反应为脸面潮红、头痛、心悸、外周组织水肿等。

2.3.2 尼卡地平 (nicardipine) 为新型二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂, 通过对 40 例轻中度妊娠高血压且从怀孕 28 周开始口服尼卡地平直至产后第 7 周, 与另一组有严重先兆子痫、静脉应用尼卡地平的 20 例患者进行比较, 结果显示, 两组患者的血压得到了显著减低, 在胎儿和新生儿中未见不良影响<sup>[23]</sup>。在 100 例轻中度妊娠期高血压患者中应用尼卡地平和美托洛尔的作用比较中, 发现尼卡地平比美托洛尔更有效地减低母亲的血压水平<sup>[24]</sup>。用法: po, 每次 20~40mg, 每天 3 次; 静脉用药,  $5\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ , 据血压情况调整用量每次增加  $2.5\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ , 最大剂量  $15\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。不良反应为脸面潮红、头痛、心悸、足踝部水肿等。

2.3.3 其他钙离子拮抗剂 有研究<sup>[25]</sup>对 27 例妊娠期高血压患者在孕晚期使用伊拉地平, 显示该药物能显著减低平均动脉压而不改变子宫胎盘或胎儿血流量。对氨氯地平、地

尔硫卓和维拉帕米治疗妊娠期高血压的疗效和安全性方面尚无可靠资料。

## 2.4 利尿剂

利尿剂是治疗高血压常用药，但在治疗妊娠期高血压方面存在很大争议。一些研究<sup>[26]</sup>显示：利尿剂有可能与胎儿畸形有关，也可能引起新生儿血小板减少症、糖耐量损害、低钾血症、新生儿潜在的高胆红素血症的风险等。但是，一项对 7 000 个研究对象的 meta 分析<sup>[27]</sup>显示，接受利尿剂的治疗没有增加胎儿不良后果，并且对母亲的血压有好处，但使用利尿剂时温和的体积减少会引起高尿酸血症，使作为诊断先兆子痫的实验室标记血尿酸水平无效化。因此建议：怀孕前已用噻嗪类利尿剂可继续使用；妊娠并发全身水肿、急性心力衰竭、脑水肿、肺水肿、肾功能衰竭者可以使用袢利尿剂 - 速尿。如果有子宫胎盘血流量减少，先兆子痫或羊水过少症状的患者应停止使用。加拿大全国妊娠高血压教育项目工作组认为并不能排斥在怀孕期间使用利尿药物，如果减少用量或结合其他药物使用，尤其是对盐敏感型高血压会有良好治疗效果。有研究<sup>[28]</sup>显示：氨苯蝶啶和阿米洛利没有致畸影响，安体舒通因担忧其抗雄激素样作用在怀孕期间禁用。

## 2.5 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）

研究<sup>[29-31]</sup>发现，在孕早期接触 ACEI，可能会增加中枢神经和心血管系统先天畸

形的风险；ARB 可导致胎儿畸形和死胎。

在孕中期和晚期接触这些药物，可能会导致胎儿的肾功能衰竭，羊水过少，肺发育不良，肢体，颅面，心血管缺陷。因此 ACEI 和 ARB 类药物孕期是不应使用的，准备怀孕的妇女在受孕前应停止使用。

妊娠期降压药物选择见表 1。

## 3 哺乳期用药选择

在评估降压药物对新生儿母乳的影响上，目前尚没有完善的设计研究，多数药品制造商常规建议避免哺乳期使用。英国国家妇女和儿童健康合作中心在 2010 年 NICE 临床指南<sup>[8]</sup>中在回顾和总结了一系列的非临床研究结果的报告显示，新生儿通过母乳接触甲基多巴的可能性比较小，因此通常被认为是安全的；有证据显示甲基多巴与产后抑郁没有直接关联，但不推荐在产后有抑郁症风险的时期使用；阿替洛尔和美托洛尔在乳汁中的浓度较高，很可能会影响胎儿，但是拉贝洛尔和普萘洛尔在母乳中的浓度较低；尽管利尿剂在乳汁中的浓度比较低并且被认为是安全的，但它可能会影响乳汁的分泌；硝苯地平、维拉帕米、地尔硫卓在乳汁中浓度较低，并且安全；卡托普利、依那普利和喹那普利这 3 种 ACE 抑制剂被认为是安全的。目前在 ARB 使用的安全性上数据不足，充分的动物试验显示在母乳中能够监测到一定水平。基于这些发现，2010 年 NICE 临床指南制定小组及美国儿科学会<sup>[32]</sup>推荐拉贝洛尔、普萘洛尔、硝苯地平及卡托

普利等可以用于母乳喂养的产妇，但对于早产儿的母亲不推荐使用 ACEI 类抗高血压药物。氨氯地平及 ARB 由于安全数据缺乏不予推荐。

表 1 妊娠期降压药物应用的风险 / 效益及推荐强度

|        | 药 物  | 子宫 - 胎盘血流                                       | 降压作用    | 应用时机             | 安全性                    | 副作用                | 推荐强度          |
|--------|------|-------------------------------------------------|---------|------------------|------------------------|--------------------|---------------|
| 中枢降压药  | 甲基多巴 | 不减少                                             | 温和      | 妊娠全程             | 随访 7.5 年安全             | 外周水肿、焦虑、肝功能异常      | 一线            |
|        | 可乐定  |                                                 | 强       | 妊娠中晚期            | 未见致畸报道                 | 嗜睡、口干、便秘等          | 三线            |
|        | 拉贝洛尔 | 不减少                                             | 较强，静脉用强 | 妊娠全程             | 未见致畸报道、大剂量新生儿低血糖       | 疲乏、嗜睡、体位性低血压       | 一线            |
|        | 哌唑嗪  |                                                 | 强       | 妊娠中晚期            | 动物研究资料低风险，人类资料缺乏       | 水潴留、鼻充血、体位性低血压     | 三线            |
| 受体阻滞剂  | 普萘洛尔 |                                                 | 较强      | 妊娠中期             | 胎儿或新生儿心动过缓、低血糖、高胆红素血症等 | 分娩时宫缩乏力            | 不推荐，必要时短期应用   |
|        | 阿替洛尔 |                                                 | 较强      | 妊娠中期             | 妊娠早期使用胎儿心动过缓、生长受限、低血糖等 | 分娩时宫缩乏力            | 不推荐，必要时短期应用   |
|        | 美托洛尔 |                                                 | 较强      | 妊娠中晚期            | 妊娠早期使用胎儿心动过缓、生长受限和低血糖等 | 心动过缓、哮喘发作等         | 三线            |
|        | 其他   | 比索洛尔、卡维地洛、纳多洛尔等因使用的经验较少，在妊娠情况下一般限制使用            |         |                  |                        |                    |               |
| 钙离子拮抗剂 | 硝苯地平 | 不减少                                             | 强       | 妊娠全程             | 早中期应用，未见致畸报道           | 脸面潮红、头痛、心悸、外周组织水肿等 | 一线            |
|        | 尼卡地平 |                                                 | 强       | 妊娠全程             | 在胎儿和新生儿中未见不良影响         | 脸面潮红、头痛、心悸、足踝部水肿等  | 二线            |
|        | 其他   | 依拉地平、氨氯地平、地尔硫卓和维拉帕米治疗妊娠期高血压的疗效和安全性上尚无可靠资料       |         |                  |                        |                    |               |
| 利尿剂    | 速尿   | 大剂量应用时减少                                        | 较强      | 全身水肿、急性心衰和脑水肿时使用 | 孕早期使用胎儿畸形、流产           | 水电解质紊乱、高尿酸血症、      | 三线            |
|        | 氢氯噻嗪 |                                                 | 温和      | 怀孕前已用可继续使用       | 新生儿血小板减少症、糖耐量损害、低钾血症等  | 低血钾、糖耐量异常、高尿酸血症等   | 孕早期不推荐，孕中晚期二线 |
|        | 其他   | 氨苯蝶啶和阿米洛利没有致畸影响，可在孕中、晚期使用；螺内酯因担忧其抗雄激素样作用在怀孕期间禁用 |         |                  |                        |                    |               |
|        | ACEI |                                                 |         |                  | 畸性                     |                    | 禁用            |
|        | ARB  |                                                 |         |                  | 畸性、死胎                  |                    | 禁用            |

参考文献：略

## 急性心力衰竭治疗的新药重组人松弛素

张永珍 周元祎（ 北京大学第三医院心内科）

急性心力衰竭（AHF）一直是患者住院的主要原因之一，具有高发病率、高病死率和高费用等特点，6 个月再住院风险约 50%，第 1 年病死率高达 30%~40%，已成为世界性重大公共卫生问题。尽管心血管疾病的诊疗取得了巨大进展，生存率明显改善，但 AHF 的发生率和病死率一直再增加<sup>[1-2]</sup>。欧美和我国更新的心力衰竭治疗指南仍然推荐利尿剂和血管扩张剂（硝酸甘油和硝普钠等）作为 AHF 的主要治疗<sup>[3-5]</sup>，虽然过去 20 年对许多具有前景的新型药物（如奈西立肽、替啉生坦、左昔孟旦、

rolofylline 和阿利克仑等)进行了临床试验,但 AHF 的药物治疗并未获得突破性进展。新近的临床试验表明松弛素(relaxin-2),重组人松弛素-2 (serelaxin) 可明显改善 AHF 患者的临床结果,具有较好的有效性、安全性和耐受性,被美国食品药品监督管理局(FDA)誉为“AHF 治疗的突破性药物”<sup>[6]</sup>。笔者主要对重组人松弛素的作用机制、药理学特性、临床特征及治疗 AHF 的作用做一综述。

## 1 作用机制

松弛素(relaxin-2)是一种天然肽类激素,由 65 个氨基酸组成,化学结构与胰岛素相似,因引起孕妇耻骨韧带明显松弛而得名。生殖系统、心脏、肾脏和大脑均可产生松弛素,心脏的表达水平更高<sup>[7]</sup>。Serelaxin (重组人松弛素)是人松弛素-2 的重组形式。松弛素-2 与松弛素家族肽受体(RXFP1 或 RXFP2)结合,激活后经 G 蛋白偶联途径和 PI3K-PKC  $\zeta$  途径使 cAMP 水平增加,激活 iNOS 和 eNOS 增加一氧化氮(NO)的产生,或抑制血管紧张素 II 和裂解内皮素,或与细胞膜上的内皮素 B 受体结合,进而产生血管扩张、促进血管内皮生长因子产生、降低血管阻力、改善心输出量、血管顺应性和肾血流的效应<sup>[1,2,6]</sup>。松弛素亦具有抗炎、抗纤维化、抗心肌肥厚及促进血管新生的作用<sup>[7]</sup> (表 1)。此外,松弛素也是心脏激动剂,通过 PKC 途径增加肌原纤维的钙敏感性及磷酸化,进而增强肌

原纤维的变力效应而不增加能量消耗<sup>[8]</sup>。与单纯血管扩张剂和正性肌力药物相比,正是松弛素的多效性使得其用于治疗 AHF 更具有价值。

## 2 药物代谢动力学

动物(小鼠、大鼠、兔或猴)研究<sup>[2]</sup>表明静脉或皮下单次给予重组人松弛素迅速清除,半衰期为 1~4h,在不同种属动物其清除及容积分布有所不同,皮下注射的生物利用度为 67%~96%,主要经肾脏清除,少部分经肝脏清除。目前尚无在 AHF 患者进行松弛素的药物代谢动力学研究,人类研究资料主要源于对硬皮病的研究。重组人松弛素连续静脉输注 24~48h,在  $\leq 200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量范围内,血浆稳态浓度随剂量而呈比例地增加,在  $\leq 100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量范围内,其清除呈线性,而大于此剂量时则清除降低,呈非线性(表 1)。当以 6、12、50 或  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量给药时,半衰期平均为 5.28d<sup>[9]</sup>。

## 3 临床试验

### 3.1 I 期试验

为开放标签剂量递增研究,纳入代偿性稳定心力衰竭患者 16 例,左室射血分数  $<35\%$ ,目的是评估静脉输注重组人松弛素的安全性、耐受性及药效学。在标准化慢性心力衰竭治疗(血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB),  $\beta$ -阻滞剂和利尿剂)基础上。将患者分为静脉输注重组人松弛素 3

个连续剂量对列, A 组患者 4 例阶梯样递增重组人松弛素 10、30 或  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每一剂量持续 8h, 共 24h, 证实其安全性及耐受性后, B 组 6 例以同样方式给予 240、480 或  $960 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 最后的 6 例给予可耐受最大剂量  $960 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 。结果发现 10~100  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  降低收缩压、N-末端脑钠肽前体 (NT-pro-BNP)、全身血管阻力和肺毛细血管嵌压 (PCWP) 更佳, 而  $>100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  则改善心输出量更好, 无低血压发生。除  $960 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  方案使血肌酐和血尿素氮暂时性升高外, 其他剂量均能够显著改善肾脏功能<sup>[10-11]</sup>。该探索性研究发现重组人松弛素治疗稳定心力衰竭安全, 耐受性好, 药效学为扩张血管而不产生明显低血压。为进一步评估重组人松弛素治疗 AHF 奠定了基础。

### 3.2 II 期 (Pre-RELAX-AHF) 试验

是一项随机双盲安慰剂对照研究<sup>[12]</sup>, 纳入患者 234 例, 入选标准包括年龄  $>18$  岁, 发病 16h 内, AHF (呼吸困难、胸片肺部淤血、 $\text{BNP} > 350 \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  或  $\text{NT-pro BNP} > 1400 \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) , 轻中度肾功能不全 ( $\text{GFR} 30 \sim 75 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$ ) 和收缩压  $>125 \text{mmHg}$ 。

每天使用呋塞米 40mg 以上或等量其他袢利尿剂, 除静脉输注硝酸盐类外, 未使用正性肌力药物或其他血管扩张剂。目的在于明确重组人松弛素对血压正常或升高的

AHF 患者的有效性和安全性, 并探索最佳剂量及进行更大规模临床研究可行性, 寻找合适的判断终点。在标准治疗的基础上, 随机给予患者静脉输注重组人松弛素 10 (40 例)、30 (43 例)、100 (39 例) 和  $250 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (50 例) 或安慰剂 (62 例), 共 48h。结果显示各个剂量均有有益效应, 而以  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  最佳。与安慰剂组相比,  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗明显改善呼吸困难症状, 缩短住院时间。60d 心血管死亡 + 因心力衰竭或肾功能衰竭再住院联合终点有降低趋势 (2.6% 比 17.2%,  $P=0.053$ )。严重不良事件发生率两组相似。新近一项对 71 例 AHF 患者研究表明与安慰剂相比, 静脉输注重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \cdot 24\text{h}^{-1}$ , 明显降低 PCWP、肺动脉压、右房压、全身 / 肺动脉血管阻力及收缩 / 舒张压, 但对心指数无明显影响, 同时改善肾功能和 NT-pro-BNP。患者耐受性好, 无不良事件发生。从血流动力学的层面为 Pre-RELAX-AHF 的结果提供了支持<sup>[13]</sup>。Pre-RELAX-AHF 试验在选择的 AHF 患者身上进一步证明了重组人松弛素的有效性和安全性, 发现  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  为最佳剂量, 为进行更大规模的临床试验提供了依据。

### 3.3 III 期 (RELAX-AHF) 试验

为 Pre-RELAX-AHF 试验的进一步研究<sup>[14]</sup>, 目的是在大样本评估重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗 AHF 的有效性。共

入选 AHF 患者 1161 例，入选标准同 Pre-RELAXIN-AHF 研究。在标准治疗的基础上，随机给予安慰剂（580 例）或重组人松弛素（581 例）静脉输注，共 48h。

3.3.1 试验结果 研究显示与安慰剂相比，重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  明显改善呼吸困难症状，减少心力衰竭恶化及利尿剂的用量，明显缩短平均住院时间和住监护室时间；60d 心血管死亡 + 因心力衰竭或肾功能衰竭再住院联合终点指标两组相似；但显著降低 180d 心血管死亡 37%（9.6% 比 6.1%）和全因死亡 35%（11.3% 比 7.3%）。严重不良事件发生率和因其导致的停药率相似。该研究进一步证实了 Pre-RELAX-AHF 试验的发现，重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉输注可显著改善 AHF 患者临床结果，安全性和耐受性好，并首次发现短期内（48h）静脉给予重组人松弛素可以降低远期（180d）心血管和全因病死率。

3.3.2 后续分析 ①心肝肾损伤生物标志物：Metra 等<sup>[15]</sup>对 RELAX-AHF 试验分析发现，与安慰剂组相比，重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗明显改善心脏（肌钙蛋白，NT-pro-BNP）、肾脏（肌酐、血清胱抑素 C）和肝脏天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）的损伤生物标志物，与预防这些器官损害及肺淤血快速纠正相一致。②亚组分析：根据预设定的共变量对 23 个亚组分析发现，与安慰剂相比，重组

人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗在各亚组均能改善呼吸困难症状，60d 心血管死亡 + 因心力衰竭或肾功能衰竭再住院联合终点指标在各个亚组相似，在 4 个亚组（年龄  $\geq 75$  岁、上 1 年无因心力衰竭住院、血淋巴细胞  $\leq 12\%$ 、 $\text{eGFR} < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  亚组）明显降低 180d 全因病死率，在 5 个亚组（上 4 个亚组 + 基础未用  $\beta$ -阻滞剂亚组）明显降低 180d 心血管病死率<sup>[16]</sup>。

③射血分数保留心力衰竭（HFpEF）：RELAX-AHF 试验入选的患者中 25% 为 HFpEF 患者，与射血分数降低心力衰竭（HFrEF）患者相比，重组人松弛素  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗同样改善 HFpEF 患者的呼吸困难及心肝肾器官损伤生物标志物，降低 180d 心血管病死率和全因病死率，两类患者均有良好的安全性和耐受性<sup>[17]</sup>。

3.3.3 争论 降低远期病死率：由于目前用于治疗 AHF 的药物均未显示能够降低 AHF 病死率的益处，RELAX-AHF 试验首次发现短期内（48h）静脉给予重组人松弛素可以降低远期（180d）心血管和全因病死率的结果引发关注与争论，主要质疑是病死率益处的证据力度不强，机制不明。①试验有关病死率的结论所基于的样本量相对较小，且为低危亚组死亡发生率低，易于引起误导。如正性肌力药物维司力农（vesnarinone）治疗严重心力衰竭那样，在第一项随机试验（577 例）中该药使 180d 全因死亡率下降了 62%<sup>[18]</sup>，但在第二项大样本（3

833 例) 的试验中却未得到证实, 反而发现病死率呈剂量依赖性增加, 主要与增加心律失常所致死亡有关<sup>[19]</sup>。②重组人松弛素治疗组患者在 60d 随访期内因心力衰竭或肾功能衰竭而再住院的发生率并未下降。就慢性心力衰竭而言, 很难见到一种治疗改善了生存率而不降低再次住院率。③在该试验中从患者入院到开始重组人松弛素治疗之间的时间非常之短, 平均 6.6h。之前没有任何一项试验可以做到这一点。若药物降低病死率的效应是确实存在的, 如果这种效应与早期治疗有关, 这将会改变我们对 AHF 的许多观点。这将意味着与“时间就是生命”的心肌梗死一样, AHF 的治疗时机也至关重要。④肺淤血和心肝肾的损害可以影响 AHF 患者的远期预后, 而重组人松弛素治疗的第 2 天即可明显改善心肝肾重要器官损伤的生物标志物, 缓解肺淤血, 远期 (180d) 病死率的降低可能与这些效应有关。因此, AHF 的治疗策略应强调早给药, 尽快缓解肺淤血, 预防心肝肾器官的损害<sup>[20]</sup>。重组人松弛素降低病死率更可能是其直接分子作用, 有必要深一步进行探讨。

入选群体的代表性: RELAX-AHF 试验与其他随机对照试验一样, 入选标准比较严格, 因此该研究结果是否能推延到更广泛的 AHF 群体引起了质疑。Wang 等<sup>[21]</sup>对急性失代偿性心力衰竭 - 美国注册和国际注册 (住院共计 196 770 例) 分析发现, 与 RELAX-AHF 试验相比, 分别有 20.7% 和

16.2% 的患者符合 RELAX-AHF 试验的纳入标准, 这些患者多为老年、女性、有高血压病史、射血分数保留, 肾功能较好, 住院病死率较 RELAX-AHF 试验高。值得注意的是, 美国只有 60% 的患者、国际 (美国、拉丁美洲和亚太) 只有 51% 的 AHF 患者收缩压 >125 mmHg。由此可见, AHF 患者约 80% 不符合 RELAX-AHF 试验的入组标准, 在将试验结果推广至临床实践之前, 需要对该群体进行大样本临床研究。因此, FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 均以重组人松弛素改善临床结果的证据不够充分为由未批准该药用于治疗 AHF。RELAX-AHF-2 试验正在进行中, 拟纳入 AHF 患者 6 400 例, 入选标准除无轻中度肾功能不全外其他与 RELAX-AHF 试验相同, 预计 2016 年结束<sup>[1]</sup>。

#### 4 安全性和耐受性

迄今为止, 尚无副作用和药物之间相互作用的报道, 临床研究对重组人松弛素  $10\sim 960\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  进行了测试, 发现  $30\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  具有良好的安全性、有效性和耐受性。虽然重组人松弛素治疗可增加低血压相关的不良事件, 但并不增加低血压相关的严重不良事件, 且可降低肾功能不全的不良事件。因此, 对低血压患者使用宜慎重, II 和 III 期试验均将收缩压 >125mmHg 作为入选标准。重组人松弛素可明显改善 AHF 患者呼吸困难症状和体征, 减少心力衰竭恶化及利尿剂用量, 缩

短住院时间,改善 AHF 患者治疗早期的脏 受性好,是治疗 AHF 最具有前景的药物。  
器功能,提高 180d 的生存率。安全性和耐  
参考文献:略

## •医药文摘•

### 他汀类药物诱导糖尿病: 胰岛素抵抗的重要性?

来源: 环球医学编译

Waters 等发表的文章指出高血压、空腹血糖升高、高甘油三酯血症(TG)是接受他汀治疗患者发生 2 型糖尿病(T2DM)的风险因素。本文作者认为,胰岛素抵抗在预测 T2DM 发生中有重要作用。故本文是一项基于 107 位非糖尿病伴有胆固醇血症患者,将其分为 TG 高与低两组。比较两组,发现在 TG 高组中,胰岛素抵抗比例更高,T2DM 发生风险更高。相关报告发表在 2015 年《Br J Clin Pharmacol》。

Waters 等发表的文章指出高血压、空腹血糖升高、高 TG 是接受他汀治疗患者发生 T2DM 的风险因素。鉴于胰岛素抵抗是 T2DM 的一个指标,我们评估了具有高胆固醇血症的非糖尿病患者中,基线胰岛素抵抗患病率及糖耐量在该人群中可能性的显著差异。基于先前的研究结果,我们选取了 107 名欧洲血统且低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度 $\geq 3.36$  mmol/L 的健康人,且基于 TG 浓度将其分层为两组( $<1.69$  vs  $\geq 1.69$  mmol/L)。

禁食一夜后,给予受试者口服 75 g 葡萄糖耐量试验,受试者被分为正常糖耐量、空腹血糖受损(IFG)、糖耐量受损(IGT)或美国糖尿病协会标准的 IFG 和 IGT。表 1 比较了基于 TG 浓度分组的 LDL-C 浓度升高的 2 组。各组年龄、女性比例相似。血脂水平高组 BMI 较高,血脂水平包括总胆固醇平均浓度、LDL-C 和 TG。平均空腹血糖浓度无显著差异,但 TG 和 LDL-C 浓度升高组和那些单纯高胆固醇血症者相比胰岛素抵抗显著较高(空腹血浆胰岛素、稳态血糖浓度和 HOMA-IR 值)。此外,高 TG 和 LDL-C 浓度组比单纯高 LDL-C 组糖尿病前期患者高出近两倍(分别为 59.1% vs. 30.2%)。

结论: 非糖尿病人群合并高 LDL-C 和 TG 浓度组 T2DM 的风险增加,我们预测,这些人最有可能发展为他汀类药物引起的糖尿病。

## 有早产史的妊娠女性补充 $\omega$ -3 不能预防复发性早产

$\omega$ -3 脂肪酸因可能改善对孕产妇和胎儿/新生儿健康而引起了相当大的关注。 $\omega$ -3 脂肪酸可能改善的方面包括减少早产，预防先兆子痫，预防和治疗围产期抑郁症，优化婴幼儿认知和视力发育等。2015 年 3 月，发表在《Am J Obstet Gynecol.》的一项研究在具有复发性早产（PTB）史的无症状单胎妊娠女性中，评估 $\omega$ -3 补充剂预防 PTB 的有效性。结果表明，补充 $\omega$ -3 并不能预防该类女性的 PTB。

目的：旨在评价具有 PTB 史的无症状单胎妊娠女性中， $\omega$ -3 补充剂预防 PTB 的有效性。

数据来源：我们在 Medline、OVID、Scopus、ClinicalTrials.gov、PROSPERO 国际前瞻性系统评价登记、Cochrane 临床对照试验中心注册库中检索了鱼油、长链多不饱和脂肪酸、妊娠、 $\omega$ -3 等关键词，截止日期为 2014 年 12 月，对发表语言无限制。此外，我们对所有可能纳入文献的参考文献列表进行检索，来鉴别出没有被电子数据库中检索出来的研究。

研究的入组标准：我们进行了随机对照试验（RCT）的 Meta 分析，研究对象为具有 PTB 史的无症状单胎妊娠女性，这些女性随机分配到预防性 $\omega$ -3 补充剂或对照组（安慰剂或不治疗）中。

研究评价和合成方法：首要结局为预先定义的 $<37$  周妊娠的 PTB。汇总的结果以相对风险（RR）及其 95%可信区间（CI）表示。本综述注册到 PROSPERO 中，注册号为 CRD42015016371。

结果：包含 1080 名女性的 2 项 RCT 纳入到本研究中。随机分组时两组的平均胎龄约为 134 天（平均差 0.01 天，95% CI，-0.13~0.14）。与对照相比，接受 $\omega$ -3 的女性，其 $<37$  周的 PTB 率（34.5% vs 39.8%；RR，0.81，95% CI，0.59~1.12）和 $<34$  周的 PTB 率（12.0% vs 15.4%；RR，0.62，95% CI，0.26~1.46）相似。与对照组相比， $\omega$ -3 组的女性孕周显著更长（平均差 2.10 天，95% CI，1.98~2.22）和婴儿出生体重显著更大（平均差 102.52g，95% CI，20.09~184.95），而其他次要结局，包括分娩时的胎龄、 $<37$  周和 $<34$  周的自然 PTB、入住到重症监护单元、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、脓毒症和围产儿死亡等，都是相似的。

结论：妊娠期补充 $\omega$ -3 并不能预防具有早产史的无症状单胎妊娠女性的复发性早产。在增加孕周和较高出生体重中的获益值得进一步的研究。

## 糖皮质激素可有效治疗近期有上消化道出血的酒精性 肝炎患者

目前指南推荐，对于酒精性肝炎患者 DF 评分 $>32$  分者，推荐使用强的松龙 40 mg/d，为期 4 周。但是有近期上消化道出血患者并非使用强的松龙的理想人群。2015 年 4 月，发表在《J Hepatol.》的一篇文章表明，糖皮质激素可用于治疗近期伴有上消化道出血的酒精性肝炎患者的治疗。

EASL（欧洲肝病学年会）和 AASLD（美国肝病研究学会）指南推荐 AH 并且 Maddrey 判别函数评分（DF） $>32$  的患者接受泼尼松龙 40 mg/d，为期 4 周。但 EASL 和 AASLD 指南均指出近期上消化道（UGI）出血或肾功能衰竭患者不是泼尼松龙治疗理想人群。依据 70 年代和 80 年代上消化道出血的患者被排除在外的临床试验，做出上述推荐。

首先，70 年代和 80 年代大家普遍认为糖皮质激素可引起十二指肠溃疡。其次，当时尚没有有效治疗上消化道出血的方法，从而限制这种需要几周才有效果的药物的使用。

在过去的 30~40 年已改变了很多。首先，糖皮质激素轻度增加出血风险，特别是肝脏疾病患者。如果患者考虑到糖皮质激素可能导致溃疡则可以在治疗方案中添加 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或质子泵抑制剂。其次，我们现在有很多治疗上消化道出血的方法。最后，肝硬化患者消化道出血后给予抗生素 7 天可减少感染并提高生存率。

Rudler 及其同事在巴黎 Pitié-Salpêtrière 医院进行了一项回顾性分析，该研究中的患者为那些在 2005 年至 2011 年期间近期上消化道出血住院且经组织活检证实的 AH 患者，对照组为那些无上消化道出血的住院患者。UGI 出血患者（24%）比那些无 UGI 出血患者（45%）开始使用类固醇后发生感染的概率较低。

直到提供其他可用数据，我会积极地为那些 AH 内镜患者进行上消化道出血的管理，如果患者 48 小时或更长的时间没有再流血，建议其使用抗生素 7 天，泼尼松龙 40 mg/d，为期 28 天。

## 生殖支原体感染：阿奇霉素和替代抗生素治疗方案的有 效性

生殖支原体是性传播疾病的病原体之一，与非淋菌性尿道炎及女性宫颈炎等疾病密切相关。目前治疗生殖支原体感染主要是阿奇霉素，但已经出现耐阿奇霉素的生殖支原体临床菌

株的报道。2015 年 4 月，发表在《Clin Infect Dis.》的一项研究旨在生殖支原体感染患者的前瞻性队列中确定 1g 阿奇霉素和替代抗生素治疗方案的有效性，以及与阿奇霉素治疗失败相关的因素。

背景：我们的目的为在生殖支原体感染患者的前瞻性队列中确定 1g 阿奇霉素和替代抗生素治疗方案的有效性，以及发现与阿奇霉素治疗失败相关的因素。

方法：2012 年 7 月~2013 年 6 月墨尔本性健康中心的生殖支原体感染的男性和女性接受 1g 阿奇霉素治疗，并且在第 14 天和第 28 天的时候通过聚合酶链反应（PCR）复查。治愈的定义为第 28 天时 PCR 病原体检查结果为阴性。方案为阿奇霉素治疗失败的患者接受莫西沙星治疗，莫西沙星治疗失败的患者接受普那霉素治疗。治疗前和治疗后样本都要通过高分辨率熔解曲线分析评估大环内酯类抗生素的耐药突变（MRM）。多变量分析用于检测与阿奇霉素治疗失败的关系。

结构：155 名接受 1g 阿奇霉素治疗的患者中，95 人（61%（95% CI，53%~69%））治愈。56 人检测出具有治疗前 MRM（36%（95% CI，28%~43%）），提示 MRM 与治疗失败关联性强（87%（95% CI，76%~94%）；调整比值比，47.0（95% CI，17.1~129.0））。所有治疗后样本检测到 MRM 的 11 名患者，阿奇霉素治疗失败。阿奇霉素治疗失败的 60 名患者中，53 人对莫西沙星治疗有效（88%（95% CI，78%~94%））；所有治疗失败的患者在治疗前样本中检测到 *gyrA* 和 *parC* 突变。莫西沙星治疗失败的 7 名患者中有 6 人接受了普那霉素治疗，并且普那霉素治疗后的第 28 天时，这 6 人均 PCR 阴性。

结论：研究结果显示，在生殖支原体感染的队列中，具有较高的阿奇霉素治疗失败率（39%），并与较高水平的治疗前大环内酯类抗生素耐药相关。接受莫西沙星治疗的患者中，有 12% 治疗失败；所有的患者都检测到治疗前氟喹诺酮类药物耐药突变。普那霉素在治疗大环内酯类和喹诺酮类耐药菌株上是高度有效的。

## 左旋甲状腺素对亚临床甲减患者有抗炎作用

有研究表明，亚临床甲减患者体内会有炎症反应，从而导致冠心病风险升高。因此，有研究人员做了一项研究，目的是确定亚临床甲减患者在使用左旋甲状腺素治疗前后，体内炎症标记物水平、高敏感性 C 反应蛋白水平和胎球蛋白-A 水平，并将研究结果发表在 2015 年 2 月的《Clinics》杂志上。

一共有 32 例诊断为亚临床甲减的患者和 30 例健康对照组患者参与了该项研究，研究人

员检测他们体内的高敏感性 C 反应蛋白水平和胎球蛋白-A 水平，随后对接受左旋甲状腺素 50 $\mu$ g 的亚临床甲减患者进行为期 3 个月的治疗。在治疗后阶段重新评估患者体内的高敏感性 C 反应蛋白水平和胎球蛋白-A 水平，并与治疗前的水平作比较。

结果显示，治疗前，亚临床甲减组患者的高敏感性 C 反应蛋白水平和胎球蛋白-A 水平明显高于对照组患者。治疗后患者体内的高敏感性 C 反应蛋白水平下降不是很明显，但是胎球蛋白-A 水平下降非常显著。

作者总结说，亚临床甲减患者在经过左旋甲状腺素治疗后胎球蛋白-A 水平下降非常显著，说明左旋甲状腺素具有抗炎作用和抗凋亡作用。尽管患者体内的高敏感性 C 反应蛋白水平下降不是很明显，但研究人员预测，经过持续治疗高敏感性 C 反应蛋白水平会有显著下降。

胎球蛋白 A 是近年来发现的一种多功能蛋白，具有调节炎症反应和抑制血管钙化的作用。该研究显示，亚临床甲减患者在经过左旋甲状腺素治疗后胎球蛋白-A 水平显著下降，这表明左旋甲状腺素对这些患者具有抗炎和抗动脉硬化的作用。

## 吸入性糖皮质激素对哮喘患者沙丁胺醇诱导的支气管扩张的急性影响

2015 年 4 月，发表于《Chest》的一篇文章介绍了一项考察哮喘合并气道闭塞的患者使用吸入性糖皮质激素（ICS）是否对沙丁胺醇诱导的气道平滑肌扩张也起到急性的加强作用的研究。结果显示，标准单剂量 ICS 能够急性增加对同时给药的标准剂量吸入性沙丁胺醇的 FEV1 反应。当 ICS 在沙丁胺醇给药前 30 分钟给药时，沙丁胺醇诱导的气道扩张的增强幅度较大，并一直维持。

背景：我们之前已经表明，哮喘患者中，单剂量吸入性糖皮质激素（ICS）通过非基因组的作用对吸入性沙丁胺醇诱导的气道血管平滑肌扩张起到急性的加强作用。可能是因为患者具有正常的肺功能,对气道平滑肌的影响还没有观察到。本研究的目的是在哮喘合并气道闭塞的患者中进行一项相似的研究，以确定 ICS 是否对沙丁胺醇诱导的气道平滑肌扩张也起到急性的加强作用。

方法：15 名成年哮喘患者中（平均 $\pm$ SE 基线 FEV1，63% $\pm$ 3%），对吸入性沙丁胺醇（180 $\mu$ g）的反应通过确定气道平滑肌 FEV1 的改变（DeltaFEV1）和给药后 15 分钟测量的气道血管平滑肌气道血流的改变（DeltaQaw）来评估。使用双盲设计，患者吸入沙丁胺醇

的同时或者吸入沙丁胺醇前 30 分钟吸入了单剂量 ICS 莫米松（400μg）或安慰剂。

结果：同时给药后，安慰剂组平均  $\Delta FEV_1$  为  $0.20 \pm 0.05L$ （10%），莫米松组为  $0.32 \pm 0.04L$ （19%）；安慰剂组平均  $\Delta Qaw$  为 -2%，莫米松组为 30%（ $P < 0.005$ ）。当吸入沙丁胺醇前 30 分钟给予莫米松或安慰剂时，两治疗组的  $\Delta FEV_1$  的差异较小或无显著性，而  $\Delta Qaw$  的差异仍然具有显著性。

结论：该先导性研究表明，在哮喘合并气道闭塞的成年患者中，一个标准单剂量 ICS 能够急性增加对同时给药的标准剂量吸入性沙丁胺醇的  $FEV_1$  反应。当 ICS 在沙丁胺醇给药前 30 分钟给药时，沙丁胺醇诱导的气道扩张的增强幅度较大，并一直维持。应该在具有更大型的患者队列研究中确证本研究的临床意义。

## 吸烟可增加接受 VKA 治疗的房颤患者的严重出血风险

2015 年 3 月，发表于《Chest》的一篇文章介绍了一项考察吸烟对接受维生素 K 拮抗剂（VKA）治疗的房颤患者出血风险影响的研究。结果显示，在接受 VKA 治疗的房颤患者中，吸烟者有更高的严重出血风险可能。

背景：主动吸烟与血栓风险的增加相关。近来已经将吸烟状态纳入到 SAME-TT2R2 评分中，有助于预测接受维生素 K 拮抗剂（VKA）治疗的房颤患者较差的 INR 控制。已经初步看到抗血小板治疗（APT）在吸烟者中的临床获益。我们假设，主动吸烟可能对接受 VKA 或 APT 治疗的房颤患者的卒中和出血风险产生不同的影响。

方法：我们检测了 2000~2010 年 7809 名房颤患者的临床进程，并对主动吸烟者和其他患者的临床结局进行了比较。

结果：7809 名房颤患者中，1034 人（13%）主动吸烟。2761 人（35%）接受 APT 治疗，4534 人（57%）接受 VKA 治疗。随访  $929 \pm 1082$  天后（中位 463 天，四分位间距 1564 天），吸烟与房颤患者较高的卒中/TE 风险并不独立相关（风险比 HR，0.95；95% CI，0.78~1.22； $P=0.66$ ）。多变量分析中，吸烟与严重出血风险（HR，1.23；95% CI，1.01~1.49； $P=0.04$ ）和大 BARC 出血风险（HR，1.40；95% CI，1.02~1.90； $P=0.03$ ）的较差预后独立相关。吸烟与接受 VKA 治疗的患者较高的出血风险独立相关（HR，1.32；95% CI，1.04~1.67； $P=0.02$ ），而该风险在接受 APT 治疗的患者中没有显著性（HR，1.28；95% CI，0.94~1.74； $P=0.11$ ）。

结论：在接受 VKA 治疗的房颤患者中，吸烟者有更高的严重出血风险可能。

## • 药物警戒 •

### 加拿大降低佐匹克隆初始剂量以降低次日警觉度损害风险

2014 年 11 月 19 日，加拿大卫生部与赛诺菲-安万特（加拿大）公司联合发布致医疗卫生人员的一封信，要求降低佐匹克隆（商品名：IMOVANE）的起始剂量，以减低次日警觉度损害风险。

同其他镇静催眠药物一样，IMOVANE 具有中枢神经系统（CNS）抑制作用，可以使次日警觉度降低，对需要警觉性的活动（如驾驶机动车）产生影响。无论患者是否感到完全清醒，该影响都可能存在。即使按说明服用 IMOVANE，部分患者的佐匹克隆血药水平仍足以产生该影响。

推荐的 IMOVANE 起始剂量已减至 3.75 mg（7.5 mg 片剂的一半），每晚应于睡前服用一次。每位患者均应服用最低有效剂量。

对于老年患者、肝肾功能损伤患者或者当前正接受强效 CYP3A4 抑制剂治疗的患者，处方剂量不应超过 5 mg。在与其他 CNS 抑制剂合并用药时，需要调整剂量。

应要求患者，尤其是老年患者以及服用了 7.5 mg 剂量的患者，至少应在用药后等待 12 小时方可驾驶机动车或者从事其他需要完全精神警觉性的活动。

现有佐匹克隆 7.5 mg 相关数据表明驾驶障碍风险升高，评价周期为夜间服药后 11 个小时，这一数据支持了修改剂量的建议。在老年患者和其他残留血药水平较高的特殊人群（肝肾功能损伤患者）中，该风险较高。而对于某些服用较低剂量的患者，晨间佐匹克隆血药水平也足以产生该影响。因此，所有服用 IMOVANE 的患者均应重视次日警觉度降低风险。IMOVANE 连续治疗通常不应超过 7~10 天。若连续用药超过 2-3 周，则需对患者全面进行再评估。

更新后的 IMOVANE 药品各论在加拿大卫生部和赛诺菲-安万特（加拿大）公司的网站上发布。

（加拿大卫生部网站）

## 美国警告齐拉西酮的严重皮肤反应

2014 年 12 月 11 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，警告抗精神病药物齐拉西酮（以商品名 Geodon 及其仿制药上市销售）与一种罕见但严重的皮肤反应“嗜酸性粒细胞增多及全身症状相关药物反应”（DRESS）相关，这种皮肤反应可以进展到身体其他部位。

齐拉西酮是一种用于治疗精神分裂症和 I 型双相情感障碍的非典型抗精神病药物。FDA 对 6 例使用齐拉西酮治疗后 11 天和 30 天出现 DRESS 体征和症状的患者的相关信息进行了审核。这些患者中未出现死亡事件。

DRESS 开始表现为皮疹，随后可扩展至全身各处，其症状可以包括发烧、淋巴结肿胀，以及肝、肾、肺、心脏或者胰腺等器官炎症。DRESS 还可导致血液中嗜酸性粒细胞高于正常水平，甚至可以导致死亡。

基于该信息，FDA 要求 Geodon 生产商在该药的胶囊、口服混悬液和注射液剂型药品说明书的“警告和注意事项”部分新增加一条有关 DRESS 的警告。同时提出建议：患者如果出现发烧且伴有皮疹和 / 或淋巴节肿胀，应立即就医；如果疑似出现 DRESS，则应立即停用齐拉西酮。

（美国 FDA 网站）

## 澳大利亚发布阿法依泊汀安全性更新

澳大利亚治疗产品管理局（TGA）在最新一期（2014 年 12 月）《药品安全更新》中指出阿法依泊汀（Epoetinalfa）在皮下给药时导致的纯红细胞再生障碍风险增加。从 2001 年 1 月至 2014 年 8 月 20 日间，TGA 共收到了 41 例与阿法依泊汀相关的纯红细胞再生障碍报告，在其中 34 例中阿法依泊汀为唯一疑似药物。在这些病例中，有 3 例死亡。尽管这些报告所含信息不够详尽，无法确定究竟有多少病例涉及慢性肾病患者皮下用药，但 TGA 已确定患者（尤其是慢性肾病患者）经皮下接受阿法依泊汀会导致纯红细胞再生障碍风险增加。

阿法依泊汀之前的药品信息（PI）指出纯红细胞再生障碍在上市后被定为一种潜在罕见不良事件，可在治疗数月或者数年后发生。但是未提及纯红细胞再生障碍的发生与慢性肾病或者给药途径的相关性。TGA 已对阿法依泊汀的药品信息进行了更新，以提供更加详细的有关皮下给药导致纯红细胞再生障碍风险增加（尤其是慢性肾病患者中）的信息。

目前，TGA 已对 PI 做出相关更新，告知医疗专业人员大部分与阿法依泊汀相关的纯红细胞再生障碍病例发生在接受皮下给药的慢性肾功能衰竭患者中。只有经静脉途径给药不适用时才经皮下途径给药。TGA 同时提醒医疗专业人员，在慢性肾病患者中，阿法依泊汀的首选给药途径为静脉途径。但当经静脉途径给药不适用时，阿法依泊汀也可通过皮下途径给药，但应考虑经皮下给药时纯红细胞再生障碍风险会增加这一情况。如诊断出纯红细胞再生障碍，则应立即停用阿法依泊汀并考虑检测促红细胞生成素抗体。如果检出促红细胞生成素抗体，则患者不应换用其他促红细胞生成药物。

（TGA 网站）

## 英国修改呋喃妥因禁忌症使其可用于肾功能不全的患者

英国药品和健康产品管理局（MHRA）已经警示呋喃妥因目前禁用于大多数肾小球滤过率（eGFR）估测值 $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的患者。但是，对于 eGFR 为  $30\text{--}44 \text{ ml/min/1.73m}^2$  的患者的短期治疗（3 至 7 天）可使用呋喃妥因。呋喃妥因只能处方给此类患者来治疗怀疑或者证实的耐多药病原体所引起的下泌尿道感染，且使用该药的获益超过其副作用所带来的风险时。该禁忌症使得呋喃妥因可用于既往不推荐使用该药物的患者。

呋喃妥因是一种用于预防和治疗泌尿道感染的口服抗生素类药物，其对此类感染的抗菌作用取决于呋喃妥因的肾脏排泄（至泌尿道）。在肾功能损伤患者中，呋喃妥因的肾排泄量减少。而这可导致其抗菌作用下降，副作用风险升高（例如：恶心、呕吐、食欲不振），并可导致治疗失败。呋喃妥因既往禁用于肌酐清除率 $<60 \text{ ml/min}$ 的患者。

MHRA 是在下泌尿道病原体对常规治疗所用抗生素（甲氧苄啶和阿莫西林）的耐药性不断升高的背景下评估了该禁忌症的相关证据。MHRA 还认为难辨梭菌结肠炎风险与广泛使用的替代抗生素类药物（头孢菌素和氟喹诺酮）相关。MHRA 得出结论认为，当前禁忌症已变得不合理，现有证据支持修改有关该药禁用于 eGFR $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  患者的禁忌症。

（英国 MHRA 网站）

## 澳大利亚警示普瑞巴林的自杀风险

澳大利亚医疗产品管理局（TGA）在 2014 年 12 月发布的第 6 期《药品安全更新》中，提醒医务人员应注意普瑞巴林的自杀风险。

普瑞巴林是一种神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸的类似物，适用于成人神经性疼痛的治疗，并可作为成人癫痫部分性发作的辅助疗法。

普瑞巴林的药品信息中含有抗癫痫药物（含本品）可导致自杀意念和自杀行为风险增加的相关注意事项。临床试验数据表明，抗癫痫药物在开始治疗后 1 周就会导致自杀意念和自杀行为风险增加。对 11 种抗癫痫药物的 199 项安慰剂对照临床试验（作为单药疗法或者辅助疗法）的汇总分析显示，随机接受这些药物中一种药物进行治疗的患者的自杀意念或自杀行为的相关风险（经调整的相对风险为 1.8；95% 置信区间 1.2–2.7）大约是随机接受安慰剂患者的 2 倍。这些试验的中位治疗时间为 12 周，在 27863 例接受抗癫痫药物治疗的患者中，估算的自杀行为或者自杀意念的发生率为 0.43%，而在 16029 例接受安慰剂的患者中为 0.24%，这表示治疗患者每增加 530 例，发生自杀行为或出现自杀意念的患者就会增加 1 例。

自 2005 年 4 月至 2014 年 8 月 20 日，TGA 共收到了 2 例自杀报告。这 2 例自杀病例均接受了普瑞巴林治疗，且普瑞巴林为唯一怀疑药物。在相同时间内，TGA 还收到了 2 例自杀未遂、7 例自杀行为和 57 例自杀意念报告。其中，除 1 例自杀未遂和 3 例自杀意念外，其余所有报告中普瑞巴林均为唯一怀疑药物。

TGA 提醒医务人员：

对于接受普瑞巴林治疗（包括超适应症治疗）的患者，应监测是否出现抑郁、自杀意念、情绪或行为异常改变，或上述症状是否恶化。

应将自杀风险告知患者和其护理人员，让他们了解相关症状，在出现上述任何一种症状时及时与医生联系。

如发现自杀意念或者自杀行为相关症状，应考虑这些症状和普瑞巴林或疾病本身的相关性，权衡接受普瑞巴林治疗与不接受普瑞巴林治疗的风险。

（TGA 网站）

## 新西兰警告托吡酯引起的视野缺损

2015 年第 4 期《WHO Pharmaceuticals Newsletter》发布了新西兰有关托吡酯与视野缺损不良反应的相关信息。

托吡酯是一种抗癫痫药，既往也超适应症用于减肥。在临床试验中，托吡酯的大多数不良事件是可逆的，与眼内压升高无关。

新西兰药物和医疗器械安全局（MEDSAFE）发布通知，称已收到有关接受托吡酯治疗

的患者出现视野缺损的相关报告。

视野缺损是托吡酯说明书中已知的不良反应。基于近期上市后安全性数据库以及临床试验回顾所得累积的数据，新西兰已在说明书的“警告和注意事项”部分增加了新的安全性信息，以引起对视野缺损风险的重视。

（WHO 网站）

## 美国数据表明饮酒伴随药物滥用导致死亡事件增多

2014 年 12 月 17 日出版的《美国医学会杂志》（The Journal of the American Medical Association, JAMA）发表了一篇简讯，讨论饮酒伴随药物滥用导致用药过量和死亡事件的增多。因阿片类止痛药（OPR）或苯二氮卓类药物滥用而接受急诊治疗的患者常在用药时饮酒，这导致其用药过量风险增加。根据 2010 年的参加药物滥用警示网（Drug Abuse Warning Network）的 237 个急诊科病例样本数据调查显示，估计有 18.5% 的 OPR 滥用相关急诊治疗病例和 27.2% 的苯二氮卓类药物滥用相关急诊治疗病例涉及饮酒。根据来自 13 个州的法医和验尸官所提供的数据可以得知 OPR 的药物相关死亡病例中大约有五分之一涉及饮酒，苯二氮卓类药物的该比例大约也是五分之一（Jones CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63[40]:881-885）。

苯二氮卓类药物伴随饮酒的致死率要高于 OPR 伴随饮酒。在 OPR 或者苯二氮卓类药物单药滥用相关急诊治疗病例中，在滥用苯二氮卓类药物时饮酒的比例（34.1%）要高于 OPR（13.8%）。单药致死病例研究发现，使用苯二氮卓类药物时饮酒所导致的死亡率为 72.1%，而在使用 OPR 时饮酒所导致的死亡率为 26.1%，这表明在使用苯二氮卓类药物时饮酒的风险更高。

OPR 和酒精滥用急诊病例在 30 至 44 岁以及 45 至 54 岁人群中最为常见，40 至 49 岁以及 50 至 59 岁人群的死亡率最高。苯二氮卓类药物滥用伴随饮酒在 45 至 54 岁人群中最常见，60 岁及以上人群的死亡率则最高。与女性相比，男性更有可能在使用苯二氮卓类药物或 OPR 时饮酒。

研究者指出医疗保健专业人员在开具 OPR 和苯二氮卓类药物处方时应向患者强调服药时饮酒的危害。

## •不良反应•

### 警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药，可直接作用于延髓催吐化学感受区，同时还具有 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗药特性，其适应症包括慢性胃炎，胃下垂以及功能消化不良等引起的腹胀、腹痛、嗝气；胃排空延缓以及糖尿病性胃排空障碍；以及手术、化疗、外伤、颅脑损伤等引起的恶心和呕吐等。目前，我国批准的甲氧氯普胺制剂包括片剂、口服液、注射剂、栓剂等。

2014 年国家药品不良反应监测数据库共收到甲氧氯普胺不良反应报告 1178 例，包括严重不良反应报告 86 例(7.3%)，共涉及不良反应表现 1632 例次，其中中枢及外周神经系统损害占 31.6%，精神紊乱占 15.6%。

#### 一、甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

(一) 锥体外系反应是甲氧氯普胺常见的不良反应，常见的症状包括局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等，大多数不良反应在用药 1 天内出现，大剂量用药、静脉给药速度过快、长期用药等均易诱发锥体外系反应。

(二) 迟发性运动障碍又称迟发型多动症，是一种不可逆的锥体外系反应，长期使用甲氧氯普胺的患者可能出现迟发性运动障碍。该不良反应的发生率较低，多见于长期（1 年以上）接受多巴胺受体拮抗剂治疗的患者，在减量或停药后最容易发生。迟发性运动障碍主要表现为某一肌群的不自主的节律性重复运动，包括口-舌-颊三联症；肢体不自主的重复运动或抽动；以及躯干肌运动不协调等。国外药品监督管理部门近年对甲氧氯普胺可能引起迟发性运动障碍反复进行警示，国家药品不良反应监测数据库及文献中疑似病例非常少，未见典型病例，但鉴于此不良反应不可逆，且对患者生活质量造成影响，需引起重视。

(三) 国家药品不良反应监测数据库及文献报道中，儿童使用甲氧氯普胺后出现神经系统不良反应（如锥体外系反应）的构成比显著高于成年人。

典型病例：患儿，女，10 岁，因呕吐 4 次入院就诊，医生检查后，给予甲氧氯普胺注射液 10mg 肌注，同时给予甲氧氯普胺片 5mg 口服，3 次/日，夜晚患者出现嘴角抽搐、双眼频眨、双手抖动症状，复来医院就诊，医生检查：咽稍红，双侧扁桃体 II 度肿大，无渗出，心肺正常，生理反射存在。医生怀疑为胃复安过量所致副反应，医嘱立即停药，留察，给予安定 5mg 肌注，补液，呋塞米处理。1 小时后症状明显减轻。6 小时后，症状消失。

#### 二、建议

（一）医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应，密切观察用药后的临床表现，如出现局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等症状时，应及时就医。

（二）儿童及老年人中应谨慎使用甲氧氯普胺，并密切监测锥体外系反应。处方中应注意用药剂量，连续用药时间不宜过长。

（三）药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将甲氧氯普胺的风险告知医务人员和患者，加大合理用药宣传，最大程度保障患者的用药安全。

## •药事管理•

### 2015 年 1 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 1 月 16 日门诊中药处方共 1122 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 17 张，不合格率 17%。

主要问题为： 1. 处方存在用法用量错误

2. 联合用药不适宜

3. 无特殊情况门诊处方超过 7 日用量

详情见下表：

| 科室 | 处方号   | 存在问题                                                                            |
|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 中医 | 71077 | 联合用药不适宜<br>蓝芩口服液、复方鲜竹沥液不宜与滋补性的当归补血丸同时服用                                         |
| 中医 | 81593 | 无特殊情况门诊处方超过 7 日用量<br>处方诊断为阴虚火旺、慢性胃炎、脾胃虚弱、关节炎、腰背痛，而所开具的口炎清颗粒、加味保和丸的药量为 14 天、12 天 |
| 中医 | 78185 | 联合用药不适宜<br>板蓝根颗粒、藿香正气胶囊不宜与滋补性的仙灵骨葆胶囊、当归补血丸、百令胶囊同时服用                             |
| 中医 | 72792 | 联合用药不适宜<br>感冒发烧者忌用补肾益脑丸，而处方诊断中有呼吸道感染                                            |

|          |       |                                                                                                                                      |
|----------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 老年       | 78374 | <p>药物用量不适宜</p> <p>莲花清瘟颗粒用法为一次 1 袋，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次</p> <p>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次</p>               |
| 老年       | 84167 | <p>药物用量不适宜</p> <p>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次</p>                                                                   |
| 老年       | 72907 | <p>无特殊情况门诊处方超过 7 日用量</p> <p>处方诊断为慢性肾功能不全、肾性贫血、慢性支气管炎急性发作、肝肾阴虚，而所开具的六味地黄丸的药量为 14 天</p>                                                |
| 呼吸       | 84013 | <p>药物用量不适宜</p> <p>消咳喘片的规格为 0.31g,处方中用量为每次 1.6g</p>                                                                                   |
| 呼吸       | 80601 | <p>无特殊情况门诊处方超过 7 日用量、联合用药不适宜</p> <p>处方诊断为慢性支气管炎合并肺部感染，而所开具的复方鲜竹沥液的药量为 20 天</p> <p>感冒清热颗粒适用于风寒感冒、咳嗽，不宜与治疗风热感冒、咳嗽的复方鲜竹沥液、清热解毒软胶囊同用</p> |
| 呼吸       | 78710 | <p>药物用量不适宜</p> <p>金水宝胶囊用于慢性肾功能不全者，用法为一次 6 粒，一日 3 次，而处方中的诊断为慢性支气管炎，用法应为一次 3 粒，一日 3 次，而不是一次 6 粒，一日 3 次</p>                             |
| 心内       | 70140 | <p>药物用量不适宜</p> <p>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 3 次</p>                                                                   |
| 内 分<br>泌 | 74738 | <p>药物用量不适宜</p> <p>金水宝胶囊的规格为 0.33g,处方中用量为每次 1.99g</p> <p>血塞通片用法为一次 0.5~1 片，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 片，一日 2 次</p>                           |

|    |       |                                                                                                         |
|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 干部 | 69312 | <p>药物用量不适宜</p> <p>云南白药胶囊用法为一次 1~2 粒，一日 4 次，而处方中的用法为一次 4 粒，一日 3 次</p>                                    |
| 院医 | 71557 | <p>药物用量不适宜</p> <p>黄氏响声丸的规格为 0.133g,处方中用量为每次 1g</p>                                                      |
| 泌外 | 79203 | <p>药物用量不适宜</p> <p>宁泌泰胶囊的规格为 0.38g,处方中用量为每次 2g</p> <p>前列舒乐颗粒用法为一次 1 袋，一日 2~3 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 3 次</p> |
| 泌外 | 79350 | <p>药物用量不适宜</p> <p>按照处方中的用量，康复新液应开 1 盒，而处方中开了 2 盒</p>                                                    |
| 外科 | 43293 | <p>药物用量不适宜</p> <p>按照处方中的用量，乳癖散结颗粒应开 4 盒，而处方中开了 5 盒</p>                                                  |

## 2015 年 2 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 2 月 26 日门诊中药处方共 1292 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 17 张，不合格率 17%

- 主要问题为：
1. 处方存在用法用量错误
  2. 联合用药不适宜

详情见下表：

| 科室 | 处方号   | 存在问题                                                                                                     |
|----|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中医 | 6792  | <p>联合用药不适宜</p> <p>补中益气合剂、强骨胶囊不宜感冒发热病人服用，而处方诊断中有呼吸道感染</p>                                                 |
| 中医 | 20442 | <p>药物用量不适宜</p> <p>金水宝胶囊用于慢性肾功能不全者，用法为一次 6 粒，一日 3 次，而处方中的诊断为慢性支气管炎，用法应为一次 3 粒，一日 3 次，而不是一次 6 粒，一日 3 次</p> |

|    |                         |                                                                                                                     |
|----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸 | 10973<br>18687<br>13630 | 药物用量不适宜<br><br>消咳喘片的规格为 0.31g,处方中的用量为每次 1.6g                                                                        |
| 呼吸 | 20757                   | 联合用药不适宜<br><br>感冒清热颗粒适用于风寒感冒、咳嗽，不宜与治疗风热感冒、咳嗽的复方鲜竹沥液同用                                                               |
| 呼吸 | 17475                   | 药物用量不适宜、联合用药不适宜<br><br>感冒清热颗粒的用法应为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次<br><br>感冒清热颗粒适用于风寒感冒、咳嗽，不宜与治疗风热感冒、咳嗽的复方鲜竹沥液同用 |
| 呼吸 | 17291                   | 药物用量不适宜<br><br>感冒清热颗粒的用法应为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次                                                       |
| 干部 | 19451                   | 联合用药不适宜<br><br>复方鲜竹沥液不宜与滋补性的百令胶囊、补肾益脑丸同时服用                                                                          |
| 干部 | 19941                   | 处方不规范<br><br>处方是精二处方，但所开的药品不是精神药品                                                                                   |
| 老年 | 12547                   | 药物用量不适宜、联合用药不适宜<br><br>感冒清热颗粒的用法应为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次<br><br>感冒清热颗粒不宜与滋补性的金水宝胶囊同时服用                 |
| 院医 | 8245                    | 适应证不适宜<br><br>处方中没有所开具的加味逍遥丸的诊断                                                                                     |
| 泌外 | 21725                   | 无特殊情况门诊处方超过 7 日用量<br><br>处方诊断为附睾炎，而所开具的迈之灵片的药量为 15 天                                                                |
| 泌外 | 20227                   | 药物用量不适宜<br><br>强肾片的规格为 0.63g,处方中的用量为每次 1.69g                                                                        |

|    |       |                                                           |
|----|-------|-----------------------------------------------------------|
| 泌外 | 4951  | 药物用量不适宜<br>宁泌泰胶囊的规格为 0.38g,处方中的用量为每次 1.6g                 |
| 泌外 | 11531 | 药物用量不适宜<br>宁泌泰胶囊的规格为 0.38g,处方中的用量为每次 2g                   |
| 产科 | 22814 | 药物用量不适宜<br>当归补血丸的用法为一次 6g, 一日 2 次, 而处方中的用法为一次 12g, 一日 2 次 |

## 2015 年 3 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 3 月 18 日门诊中药处方共 1160 张, 从其中抽查处方共 100 张, 不合格处方 23 张, 不合格率 23%。

- 主要问题为:
1. 处方存在用法用量错误
  2. 联合用药不适宜

详情见下表:

| 科室 | 处方号   | 存在问题                                                                                                 |
|----|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中医 | 73283 | 联合用药不适宜<br>参芪降糖颗粒不宜与清实火的红花清肝十三味丸同时服用                                                                 |
| 中医 | 87078 | 药物用量不适宜<br>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋, 一日 2 次, 而处方中的用法为一次 2 袋, 一日 2 次                                           |
| 中医 | 74555 | 药物用法用量不适宜<br>处方中麝香壮骨膏开了 60 贴, 而用法是只用一天                                                               |
| 中医 | 79181 | 药物用量不适宜<br>金水宝胶囊用于慢性肾功能不全者, 用法为一次 6 粒, 一日 3 次, 而处方中的诊断为慢性支气管炎, 用法应为一次 3 粒, 一日 3 次, 而不是一次 6 粒, 一日 3 次 |

|    |                |                                                                |
|----|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 中医 | 76334          | 联合用药不适宜<br>六味地黄丸不宜感冒发热病人服用，而诊断中有呼吸道感染羚羊清肺丸不宜与滋补性的六味地黄丸同时服用     |
| 中医 | 82492          | 药物用量不适宜<br>百癣夏塔热片的规格为 0.47g,处方中用量为每次 1.86g                     |
| 干部 | 82006          | 联合用药不适宜<br>麻仁润肠丸不宜与滋补性的安神补脑液同时服用<br>安神补脑液不宜感冒发热病人服用，而诊断中有呼吸道感染 |
| 干部 | 81287          | 联合用药不适宜<br>牛黄解毒丸不宜与滋补性的六味地黄丸同时服用                               |
| 干部 | 77223          | 药物用量不适宜<br>血塞通片用法为一次 0.5~1 片，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 片，一日 2 次      |
| 干部 | 87827          | 联合用药不适宜<br>感冒清热颗粒、板蓝根颗粒、羚羊清肺丸不宜与滋补性的金匮肾气丸同时服用                  |
| 呼吸 | 84516<br>86442 | 药物用量不适宜<br>消咳喘片的规格为 0.31g,处方中用量为每次 1.6g                        |
| 呼吸 | 81853          | 药物用量不适宜<br>莲花清瘟颗粒用法为一次 1 袋，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 3 次        |
| 呼吸 | 80220          | 药物用量不适宜<br>一清胶囊用法为一次 2 粒，一日 3 次，而处方中的用法为一次 4 粒，一日 3 次          |
| 老年 | 85901          | 处方不规范<br>处方是精二处方，但所开的药品不是精神药品                                  |
| 老年 | 39106          | 药物用量不适宜<br>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 2 次        |

|     |                |                                                           |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 心内  | 85701          | 药物用量不适宜<br>感冒清热颗粒用法为一次 1 袋，一日 2 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 3 次   |
| 泌外  | 88298<br>89321 | 药物用量不适宜<br>前列舒乐颗粒用法为一次 1 袋，一日 2~3 次，而处方中的用法为一次 2 袋，一日 3 次 |
| 外科  | 77800<br>89037 | 无特殊情况门诊处方超过 7 日用量<br>处方诊断为乳腺增生，而所开具的乳癖散结颗粒的药量为 15 天       |
| 产科  | 89050          | 药物用量不适宜<br>当归补血丸用法为一次 6g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 12g，一日 2 次     |
| 耳鼻喉 | 45856          | 药物用法不适宜<br>活力苏口服液用法为一次 10ml，一日 1 次，而处方中的用法为一次 10ml，一日 2 次 |

## 2015 年第一季度不良反应总结

2015 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 31 例。

本季度发生不良反应多是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

抗菌药类 26 例

| 药品名称            | 例数 | ADR 表现            |
|-----------------|----|-------------------|
| 安灭菌（阿莫西林克拉维酸钾）  | 5  | 头晕；皮疹、瘙痒；头晕；恶心、呕吐 |
| 毕立枢（头孢美唑钠 0.5g） | 5  | 头晕；皮疹、瘙痒；静脉炎      |
| 左克（左氧氟沙星）       | 4  | 注射部位皮疹；眼睑水肿；皮疹；恶心 |
| 头孢西丁钠           | 3  | 注射部位皮疹；皮疹；瘙痒；     |
| 拜复乐（莫西沙星氯化钠）    | 2  | 注射部位瘙痒；皮疹         |
| 悉能（依替米星）        | 2  | 皮疹；恶心、腹泻          |
| 头孢呋辛钠           | 1  | 皮疹                |

|             |   |       |
|-------------|---|-------|
| 罗氏芬（头孢曲松钠）  | 1 | 皮疹    |
| 其仙（乳糖酸阿奇霉素） | 1 | 静脉炎   |
| 曼奇（克林霉素磷酸酯） | 1 | 皮疹    |
| 左克+头孢西丁钠    | 1 | 恶心、虚汗 |

## 二、其他类 5 例

| 药品名称        | 例数 | ADR 表现      |
|-------------|----|-------------|
| 鹿瓜多肽注射剂     | 2  | 心悸、胸闷、发冷；瘙痒 |
| 鹿瓜多肽注射剂+泰勒宁 | 1  | 头痛、头晕、胸闷、呕吐 |
| 前列地尔注射剂     | 1  | 头晕、恶心       |
| 舒血宁注射剂      | 1  | 皮疹          |

本季度上报的 31 例不良反应中多是一般常见的不良反应，其中抗菌药注射液的不良反  
应最多，不良反应表现多是皮疹，皮肤瘙痒、注射部位红肿和皮疹，其次是头晕、心悸、恶  
心、腹痛。部分不良反应不排除与单次用药剂量过大、输液时输注速度过快有关。我院已逐  
渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报  
表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2015 年 4 月 03 日