

# 目 录

<b>•专家评说•</b> .....	<b>- 2 -</b>
长期服用质子泵抑制剂需要关注的临床问题.....	- 2 -
<b>•药学天地•</b> .....	<b>7</b>
服用华法林“三宜”、“两注意”.....	7
FDA 正式批准新型吸入性胰岛素 Afrezza.....	8
持续低剂量阿司匹林降低胰腺癌风险.....	9
羟乙基淀粉还能走多远.....	10
<b>•合理用药•</b> .....	<b>12</b>
循证医学指导呼吸科合理用药.....	12
<b>•不良反应•</b> .....	<b>15</b>
警惕苯溴马隆的肝损害风险.....	15
警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险.....	17
<b>•药物警戒•</b> .....	<b>20</b>
加拿大启动硫唑嘌呤与进行性多灶性脑白质病的评估工作.....	20
加拿大开展免疫球蛋白引起血凝块的安全性评估.....	21
加拿大警告加兰他敏的严重皮肤反应风险.....	22
加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息.....	23
加拿大提示索拉非尼的颞骨坏死风险.....	24
美国发布抗血小板治疗药物的安全性公告.....	24
欧盟发布多粘菌素安全用药的建议.....	25

•专家评说•

## 长期服用质子泵抑制剂需要关注的临床问题

王小蕾、王蔚虹（北京大学第一医院消化科 北京 100034）

质子泵抑制剂(protonpumpinhibitor,PPI) 是一类作用于 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的强效抑酸药, 临床药物有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑和雷贝拉唑。此类药物广泛应用于消化性溃疡、胃食管反流病等与酸相关疾病的治疗。为控制胃食管反流病和卓-艾综合征的临床症状, 有些患者需要长期服用 PPI 维持治疗。随着 PPI 的广泛和长期应用, 人们开始关注此类药物长期使用的安全性, 并积累了一些临床数据。本文就长期服用 PPI 应关注的问题做一综述, 以期临床用药提供参考。

### 1 对营养物质吸收的影响

PPI 作为强效抑酸药, 可以降低氢离子浓度显著升高胃内 pH 值, 造成胃内环境的明显改变。这一改变可能对营养物质的吸收产生影响, 并造成一定的临床后果。

#### 1.1 骨折的风险及对钙吸收的影响

骨折, 尤其是髌骨骨折所造成的卧床对老年人的健康和寿命构成很大威胁。有 3 项大规模回顾性病例对照研究表明, 长期服用 PPI 增加髌骨及其他部位骨折发生的风险<sup>[1-3]</sup>。Yang 等<sup>[1]</sup>的研究显示, 服用 PPI 1、2、3、4 年的患者, 其发生髌骨骨

折的相对危险度分别为 1.22、1.41、1.54、1.59; 与小剂量相比, 大剂量 PPI 进一步增加髌骨骨折的风险。Targownik 等<sup>[2]</sup>的研究也显示, 服用 PPI 1~7 年, 患者骨折的相对危险度从 0.99 逐年上升到 1.92。这些研究结果表明, PPI 增加骨折的风险具有时间-效应和剂量-效应相关性。这一现象被认为是由于钙离子吸收障碍引起的<sup>[4]</sup>。钙以离子状态被小肠吸收。正常情况下, 含钙食糜到达小肠之前, 酸性胃液和十二指肠近端的微酸性环境使其中的钙游离出来, 成为可以吸收的离子钙。PPI 的强力抑酸作用破坏了胃和十二指肠上段的酸性环境, 使钙不能离子化而留存在食糜中, 影响其吸收。钙长期吸收不足将引起血钙浓度降低, 刺激甲状旁腺素释放, 继而促进破骨细胞所介导的骨质吸收, 导致骨质疏松, 从而增加骨折的发生率。这一机制得到了一些短期临床试验的支持。Graziani 等<sup>[5]</sup>对 8 名健康人进行了 3d 的观察, 服用 PPI 者进食含 1g 钙的试验餐后, 血清钙上升幅度和尿钙排出量均显著低于安慰剂组。O'Connell 等<sup>[6]</sup>用 <sup>45</sup>Ca 示踪方法对 13 名健康女性进行了 17d 的观察, 发现空腹服用 <sup>45</sup>Ca 标记的碳

酸钙 1g 后,服用 PPI 组的钙吸收率较安慰剂组降低了 41%。至于长期服用 PPI 是否会造成患者血钙浓度降低尚不清楚,Subbiah 等<sup>[7]</sup>报道了长期服用 PPI 者出现低钙血症、手足搐搦的病例,但尚未见到大规模研究的结果。

### 1.2 对非血红素铁吸收的影响

人体对铁的吸收分为血红素铁和非血红素铁两种形式,胃酸在后者的吸收过程中起了很重要的作用。与钙相似,铁盐必须在胃酸的作用下解离成可溶性的铁离子后才能吸收。体外实验表明,只有在  $pH < 2.5$  的条件下,掺入面包中的放射性核素标记的铁离子才能游离出来,而且游离铁离子的浓度与酸度呈线性相关<sup>[8]</sup>。同时,在酸性环境中,三价铁更容易还原为可吸收的二价铁,并更多地与活性维生素 C、糖类、胺类形成复合物,有利于其在十二指肠的吸收。Hutchison 等<sup>[9]</sup>的研究间接证明了 PPI 对铁离子吸收的干扰。他们将 PPI 用于血色病的治疗,显著减少了患者非血红素铁的吸收,且接受治疗的患者平均所需的放血量每年从 2.5 L 减少为 0.5L。但是,目前并无研究发现长期使用 PPI 导致缺铁性贫血,其代偿机制亦不明确。

### 1.3 对维生素 B12 吸收的影响

食物中的维生素 B12 是与蛋白质相结合而存在的,胃酸及胃蛋白酶的蛋白水解作用使之与食物蛋白分离,游离出来后与 R 蛋白及内因子结合,到达回肠末端被吸

收,因此,理论上,抑酸治疗会影响食物中维生素 B12 的吸收,但实验数据差异较大。Termanini 等<sup>[10]</sup>观察了 111 名 Zollinger-Ellison 综合征患者,在服用奥美拉唑平均 4.5 年后出现了血清维生素 B12 浓度的显著下降;Koop 等<sup>[11-12]</sup>发现,在使用奥美拉唑的前 3 年中,受试者血清维生素 B12 水平保持在正常范围内,而继续延长观察时间则出现了一个小而明显的下降趋势。Hirschowitz 等<sup>[13]</sup>报告,在接受平均 18 个月的抑酸治疗后,29%的患者出现了维生素 B12 的缺乏。但也有研究<sup>[14]</sup>在服用 PPI 18 ~ 56 个月的观察中未发现血清维生素 B12 浓度的下降。有学者<sup>[15]</sup>认为,在某些特定条件下,如奥美拉唑慢代谢者、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 阳性胃炎伴萎缩者以及长期大剂量服用者, PPI 才会对维生素 B12 吸收产生影响。

## 2 感染的风险

人体免疫系统分特异性免疫和非特异性免疫两个方面。胃酸的存在使得胃内环境不适合绝大多数病原微生物生存,从而为整个消化道提供了重要的非特异性保护。PPI 的抑酸作用破坏这一保护机制,可能增加感染的风险。目前对感染的关注主要集中在胃肠道和呼吸道两个方面,有研究表明长期服用 PPI 是肺炎、腹膜炎、耐万古霉素肠球菌定植、念珠菌血症的危险因素。

### 2.1 胃肠道感染

消化道是与外界相通的开放系统，每天与大量病原物质接触。胃肠道黏膜本身及其拥有的正常菌群可通过复杂的机制防止局部和全身感染的发生。PPI 对这一保护机制可能造成如下影响：首先，正常情况下胃内 pH 为 1 ~ 2，足以灭活大部分随食物进入胃内的细菌，阻止它们进入肠道；而长期使用 PPI 的人群，其胃内 pH 可达到 6 ~ 7，失去胃酸屏障将导致胃内细菌定植<sup>[16]</sup>和肠道菌群过度生长<sup>[17]</sup>。其次，胃酸及胃蛋白酶在食物消化方面起着重要作用。有研究表明，在低胃酸情况下，肠道中未被吸收的营养物质，尤其是蛋白质类将增加，这些物质进入肠道，将促进某些细菌的生长，从而改变肠道菌群结构<sup>[18]</sup>。此外，PPI 还具有延长胃排空时间<sup>[19]</sup>、降低胃内黏液黏度<sup>[20]</sup>等作用。这些因素均可削弱胃肠道的自我保护能力，增加胃肠道感染的可能性。PPI 所致胃肠道感染的主要表现是腹泻。有研究发现长期服用 PPI 患者腹泻的发生率增加。Maton 等<sup>[21]</sup>对 807 位服用奥美拉唑 12 月的患者进行追踪，其中 9.4% 的服用者出现腹泻。Bardhan 等<sup>[22]</sup>观察了 150 名服用泮托拉唑 1 ~ 4 年的患者，其中 14% 出现了腹泻。难辨梭状芽胞杆菌 (*clostridiumdifficile*, *C. difficile*) 是导致医院获得性感染性腹泻的主要病原菌。近年来，PPI 与 *C. difficile* 感染的关系得到较多关注。Dubberke 等<sup>[23]</sup>一项基于 36 086 名住院患者

的回顾性研究报告，住院期间使用抑酸药的患者，其感染 *C. difficile* 的相对危险度 (OR=6.7) 显著高于抗生素组 (OR=1.6)。但是由于住院患者受住院时间、用药、病情轻重、医院 *C. difficile* 流行情况等混杂因素的影响较大，多数研究无法准确评估这些因素的影响，因此 PPI 与 *C. difficile* 感染的因果关系是否成立还存在争议。

## 2.2 肺部感染

PPI 引起肺部感染的机制包括两个方面。一方面，抑酸作用引起的胃内 pH 升高不仅造成胃内细菌过度生长，带菌胃液的反流还会继发性地造成咽部细菌定植<sup>[24]</sup>。当咽部的分泌物或反流到咽部的胃液发生误吸时，这些细菌就有可能进入下呼吸道繁殖，引起肺炎。另一方面，除壁细胞以外，H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶在呼吸道也有表达，如喉部<sup>[25]</sup>和肺内<sup>[26]</sup>的腺体，PPI 对这些腺体的抑制可能也会降低呼吸道局部的非特异性免疫力。La-heij 等<sup>[27]</sup>发表的一项大规模病例对照研究表明，长期使用 PPI 确实增加社区获得性肺炎 (*community-acquired pneumonia*, CAP) 的发病风险。他们对 364 683 名接受抑酸治疗 1 年以上的患者进行了回顾性分析，其中使用抑酸药者 CAP 发病率百人每年 2.45，而对照组则为 0.6。正在使用 PPI 者危险性高于已停用者 (OR=1.89, 95%CI 1.36~2.62)，而且在正在使用者中存在剂量-效应

关系。Gulmez 等<sup>[28]</sup>也得出了相似的结论;但有意思的是,他们发现随着用药时间的延长,PPI 组 CAP 的发病率在逐年下降。Sarkar 等<sup>[29]</sup>甚至发现长时间使用 PPI 并不会增加社区获得性肺炎的发病率,而在开始 PPI 治疗的第 2,7 和 14 天,患者罹患 CAP 的危险度分别为 6.5,3.8 和 3.2。这一现象提示,长期使用 PPI 的人群中胃食管反流病患者占很大比例,CAP 发病率的增高是否是反流导致的后果,而 PPI 的使用只是一个标志,这一设想尚需要进一步的临床研究证实。

### 3 胃泌素升高及相关改变

胃酸与胃泌素存在明显的负反馈关系。胃内酸度降低可以促进胃窦 G 细胞产生胃泌素,胃泌素一方面直接刺激壁细胞分泌胃酸,另一方面刺激分布于胃肠道黏膜中的嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cells, ECL)释放组胺,组胺再通过组胺受体刺激壁细胞分泌胃酸<sup>[30]</sup>。任何抑酸药或疾病导致的低或无胃酸状态均会引起血清胃泌素浓度的反应性升高<sup>[31]</sup>,长期应用 PPI 的患者也不例外,其胃泌素水平可见到 2 ~ 6 倍的上升,一般在  $250 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  以下,很少超过  $500 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,这大致与迷走神经切断术后的水平相当,远小于恶性贫血患者的水平<sup>[32]</sup>。胃泌素控制胃肠道干细胞的分化,还对 ECL 细胞、壁细胞以及胰腺、结肠内一些类型的上皮细胞具有促生长作用,因此,高胃泌素血症是否会导致这

些细胞突变、增生、癌变的问题引起了临床的关注。

#### 3.1 ECL 细胞增生

如上所述,高胃泌素血症不仅刺激 ECL 细胞的功能,而且也刺激其增生。Solcia 等<sup>[33]</sup>随访了 202 名服用奥美拉唑数月至 4 年的患者,用药前其中 2.5% 的患者存在胃黏膜神经内分泌细胞增生,而用药后这一比例上升到 10.4%。Kuipers 等<sup>[34]</sup>对 109 名长期服用 PPI 的患者进行了观察,发现服用奥美拉唑 5 年后,H.pylori 阳性患者 ECL 细胞增生的比例从用药前的 15% 上升到 31%,而 H.pylori 阴性者该比例在用药前后保持不变(9%)。因此,有学者认为长期使用 PPI 导致的 ECL 细胞增生主要发生在 H.pylori 感染者,尤其是伴有胃黏膜萎缩和重度炎症的患者中<sup>[30]</sup>。ECL 细胞增生的临床意义至今不明,没有证据表明这种增生会进一步发展为良性肿瘤或癌。嗜铬蛋白 A(chromogranin A, CgA)是神经内分泌细胞的标志分子之一,其血清浓度与 ECL 细胞增生程度有关<sup>[35]</sup>,可以作为 ECL 细胞增生的进行监测的血清标志物。

#### 3.2 胃息肉的风险

除 ECL 细胞增生之外,PPI 还被认为可能增加胃息肉的发生率。Choudhry 等<sup>[36]</sup>的一项回顾性研究发现,在长期应用 PPI 达 32 个月的 231 名患者中,7.3% 发现了胃体息肉。这一现象被认为是胃黏膜在

长期高胃泌素的刺激下发生的一种囊性改变。动物实验发现<sup>[37]</sup>，胃泌素对壁细胞具有促生长作用，可以使其体积增大、高度增加，当位于腺体颈部的壁细胞肿大时，就有可能阻塞腺体开口，造成腺体内部压力增高，发生囊性改变。这种状况持续下去，腺囊将进一步增大，并最终发展成为息肉。但是胃息肉的发生率并不高，并且似乎没有癌变倾向<sup>[38]</sup>。目前没有证据表明高胃泌素血症会增加胃腺癌的发生率<sup>[30]</sup>。

### 3.3 结直肠癌的风险

胃泌素对结肠上皮有促生长作用，因此，生物学上有理由怀疑长期使用 PPI 导致的高胃泌素血症将刺激结肠上皮或其干细胞发生点突变、增生或癌变。这一怀疑得到了动物实验的支持。Watson 等<sup>[39]</sup>发现，高胃泌素血症增加 APC 基因突变大鼠结直肠腺瘤的发生率、缩短其生存时间，但如果在幼年时期诱导此种大鼠产生胃泌素抗体，则可以完全避免上述效应，但在人类，该效应并不明显。20 世纪 90 年代有一些实验对这一问题进行了研究，其结果互相矛盾。近期，Yang 等<sup>[40]</sup>报告了一项包含 8135 129 例病人、随访时间长达 15 年的研究，结果表明，常规剂量的 PPI 应用 5 年以上并不会引起结直肠癌发病率的显著升高。vanS oest 等<sup>[41]</sup>的一项大规模回顾性研究也报道，使用 PPI 一年以上的患者，结直肠癌的发病率较对照组并无升高。虽然目前的研究结果不完全一致，但研究结果倾向于长期使用 PPI 不

会造成结直肠癌发病率的增加。

## 4 其他

### 4.1 萎缩性胃炎的风险

几乎所有的慢性胃炎都与 *H.pylori* 有关。当 PPI 用于治疗 *H.pylori* 阳性的慢性胃炎时，其抑酸作用使得胃体部和胃小凹附近的 pH 上升，造成更适合 *H.pylori* 生存的局部微环境，导致 *H.pylori* 从胃窦向胃体迁移并更进一步侵入胃小凹深处。*H.pylori* 的深入侵袭使得它与更多胃黏膜细胞进行接触，加重炎症反应，从而加快萎缩性胃炎发展的进程<sup>[42]</sup>。Kuipers 等<sup>[34]</sup>的一项研究为这一观点提供了支持。他们对 177 名胃食管反流病患者进行了 5 年的随访，跟踪其萎缩性胃炎的发生情况。结果显示，在接受胃底折叠术治疗的 72 人和 *H.pylori* 阴性并长期服用 PPI 治疗的 46 人中，萎缩性胃炎发生率都维持在低水平 (< 2%)，而在 *H.pylori* 阳性并长期接受 PPI 治疗的 59 人中，萎缩性胃炎的发生率明显升高，达到 6.1%。Eissele 等<sup>[43]</sup>的研究也显示，只有当 *H.pylori* 存在时，长期使用 PPI 才会引起慢性炎症和萎缩的加剧，而 *H.pylori* 阴性患者中未观察到此效应。

### 4.2 心脏安全性

两个大规模的、旨在评价胃食管反流病的两种治疗方法——长期 PPI 维持和抗反流手术有效性的临床研究(SOPRAN 和 LOTUS)发现，PPI 组心脏事件发生率明

显高于手术组，从而引起了临床上长期使用 PPI 的心脏安全性的关注。但美国食品药品监督管理局(FDA)认为这些数据并不足以提示奥美拉唑或埃索美拉唑增加患者的心脏风险。对 WHO 自发药品不良反应报告数据库的分析也得出了相似的结果<sup>[44]</sup>。因此，目前认为长期使用 PPI 并不增加心脏事件的风险。

## 5 结语

综上所述，虽然长期使用 PPI 存在一些不良后果，但都相对比较少见，也较少引起严重后果，因此，在有明确适应证的情况下，服用常规剂量 PPI 是安全、必要的。有些潜在的不良反应尚存在争议，有待于进一步临床研究的观察和评估。

【参考文献】略

## •药学天地•

### 服用华法林“三宜”、“两注意”

华法林是当前全球应用最为广泛的口服抗凝药，常常被用来治疗或者预防血栓性疾病，如心脏瓣膜病换瓣术后、心房颤动、下肢静脉血栓形成和肺栓塞。华法林如同一把双刃剑，使用得当可以防治疾病，但如果使用不当可能导致脑出血、消化道大出血等严重后果，甚至危及生命。因此，服用华法林的患者应遵循以下原则：

第一，宜规律服药患者需每天同一时间服用（最好睡前服用，此时可减少或避免与其他药物同时服用而影响药效）。如忘记服药，4 小时以内要补服；超过 4 小时勿补服，第二天正常用药，不要服用双倍剂量。

第二，宜定期检查。华法林服用剂量因人而异，需根据凝血功能指标调整药物剂量。服药期间必须监测凝血机制中 PT（血浆凝血酶原时间）和 INR 值（国际标准化比值），将 INR 值控制在 2.0~3.0。未达标之前需每周监测 1~2 次，平稳后改为每 1~2 周一次，而后每月一次，间隔一般不能超过 3 个月。若 INR 未达标或超过达标值，需及时与医师联系。对于 INR 波动较大或华法林使用剂量较大的患者，可以进行相关基因多态性检测，根据基因检测的结果来指导华法林的用药剂量。

第三，宜饮食规律。华法林的作用机理是拮抗维生素 K 来发挥抗凝血作用。各种食物中维生素 K 含量不同，因此饮食结构发生改变会影响华法林的治疗效果。富含维生素 K 的蔬菜，如菠菜、芦笋、绿花椰菜和莴苣等都可能减弱华法林的抗凝作用，因此应尽量保持饮食结构的均衡，不必特意偏食或禁食某种食物，不要盲目改变食物结构，不能随意添加营

养品。

第四，注意药物间相互作用。华法林的抗凝效果易受药物干扰，常见的抗生素如甲硝唑、阿奇霉素、头孢哌酮、左氧氟沙星等都会增强其抗凝效果。苯妥英钠和口服避孕药则可能降低其抗凝效果。因此，调整治疗药物时需告知医师正在服用华法林，注意药物间相互作用，并监测 INR，必要时调整华法林剂量。对于正在服用华法林但因其他疾病需进行手术治疗的 患者，需在医师病情评估后手术前停用药物，一般需提前 5~7 天停药，并使用其他作用时间短的抗凝剂代替华法林，如普通肝素或低分子肝素等。

第五，注意出血等不良反应。华法林最大的不良反应就是导致出血，服药期间请注意有无皮肤黏膜出血、眼结膜出血、牙龈出血、鼻出血及黑便、血尿等情况。患者如发生少量出血或瘀斑不必过于紧张，监测 INR 后，在医生指导下调整药物剂量或停用药物，必要时可使用维生素 K 来中和华法林的抗凝作用。一般情况下出血停止后仍可使用华法林。如出现严重和长期的头痛、胃痛、背痛、呕血、腹部膨胀、小便时尿中带血、严重的眼睛出血等情况，提示可能发生严重出血，需尽快到医院就诊，在专科医生的指导下治疗。此外，目前市售的华法林最常用的有两种，国产（2.5mg/片）及进口（3mg/片）。如患者使用一种华法林后，应尽量避免更换药物类型，因为换药后可能出现抗凝作用的变化；如必须换药，需监测 INR 重新调整剂量。

## FDA 正式批准新型吸入性胰岛素 Afrezza

2014 年 6 月 27 日，FDA 正式批准吸入性胰岛素制剂（Afrezza）用于改善成人糖尿病患者的血糖控制。Afrezza 是一种迅速起效的吸入性胰岛素输入设备，在进餐前或进餐后 20 分钟给药，由美国康涅狄格州丹伯里 MannKind 公司制造。

在美国估计 2580 万（1880 万已确诊和 700 万未诊断）糖尿病患者，糖尿病患病率约 8.3%。长期的高血糖水平可增加心脏病、失明、神经和肾损伤等严重并发症风险。

FDA 药品评价和研究中心代谢和内分泌产品部主任 Jean-Marc Guettier 博士说：“很多糖尿病患者需要使用餐时胰岛素来控制血糖水平，Afrezza 提供了一种新的餐时胰岛素给药方式，可成为这类患者的新治疗选择。”

Afrezza 的药物安全性和有效性临床试验在 3,017 例成人糖尿病患者（1,026 例 1 型糖尿病和 1,991 例 2 型糖尿病）中展开。在 1 型糖尿病患者中进行的一项比较 Afrezza 和门冬胰岛素分别与基础胰岛素联用的疗效对比研究显示，基础胰岛素和餐时 Afrezza 联合

治疗 24 周后可明显降低 HbA1c 水平, 尽管 Afrezza 降低 HbA1c 的幅度不及门冬胰岛素, 但已达到预先设定的 0.4% 非劣效性边界。在 2 型糖尿病患者中进行的 Afrezza 和安慰剂吸入分别与口服降糖药联用的疗效对比研究显示, Afrezza 联合口服降糖药治疗 24 周后可显著降低 HbA1c 水平, 降低幅度明显大于安慰剂组。Afrezza 并非长效胰岛素替代物, 因此 Afrezza 在治疗 1 型糖尿病患者时必须与长效胰岛素联用。不建议 Afrezza 用于治疗糖尿病酮症酸中毒, 也不建议在吸烟患者中使用。

**Afrezza 的黑框警告:** Afrezza 用于哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者时可出现支气管痉挛。因此, 不用对哮喘或 COPD 等慢性肺病患者使用 Afrezza。在临床试验中, Afrezza 的常见不良反应有低血糖、咳嗽、喉痛或刺激。

FDA 要求制药商进行的 Afrezza 上市后研究:

- 一项在儿童患者中评价药代动力学, 安全性和疗效的临床试验;
- 一项评价 Afrezza 潜在肺恶性病风险的临床试验 (这项试验还将评估 Afrezza 的心血管风险和对肺功能的长期影响);
- 两项药代动力学-药效学正常血糖钳夹[euglycemic glucose-clamp]临床试验, 一项研究剂量-反应特征, 另一项研究受试者间变异性特征。

## 持续低剂量阿司匹林降低胰腺癌风险

根据发表在美国癌症研究协会《Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention》杂志上的一项研究证实: 服用低剂量的阿司匹林时间越长的人, 他或她患胰腺癌的风险就会降低。研究发现, 使用低剂量阿司匹林与胰腺癌的风险减半相关, 流行病学系教授 Harvey A. Risch 博士表示, 一些证据表明较长时间的低剂量阿司匹林与胰腺癌风险越低有关。因为 60 成人中就有 1 人会得胰脏癌, 五年生存率不到 5%, 因此找到办法来防止这种疾病很关键。

男性和女性经常服用低剂量阿司匹林, 他们患胰腺癌风险降低 48%, 胰腺癌的风险在减少 60% (服用低剂量阿司匹林 10 年以上) 到 39% (服用低剂量阿司匹林六年或更少) 之间不等。研究对象是在 2005 年和 2009 年间康涅狄格的 30 家综合医院招募的, 有 362 例胰腺癌病例和 690 例对照。研究对象使用当面访谈来决定他们何时开始使用阿司匹林, 他们用阿司匹林的年数, 他们用阿司匹林的类型 (低与常规剂量), 何时他们停止使用阿司匹林以及其他事项。混杂因素包括体重指数, 吸烟史, 糖尿病史也被考虑到。

这项研究的参与者中, 有 57% 为男性, 约 92% 的人为非西班牙裔白人, 大约 49% 的人

过去或现在为吸烟者，19%在此研究之前的三年内确诊为糖尿病。每天阿司匹林 75 至 325 毫克的剂量被认为是低剂量阿司匹林（通常用于心脏疾病的预防），高剂量为通常每 4 至 6 小时服用一次阿司匹林，被视为常规剂量阿司匹林用于治疗疼痛或抗炎目的。在参与者中，96%的低剂量阿司匹林使用者和 92%的常规剂量阿司匹林使用者报告日常使用阿司匹林情况。早期开始定期服用小剂量阿司匹林的人，患胰腺癌风险降低越大，包括：研究开始之前三年服用阿司匹林风险减少 48%、在研究前 20 年开始服用风险降低 60%。在另一方面，与持续使用比较，在研究之前的两年内停止使用阿司匹林的人患胰腺癌风险增加三倍。

## 羟乙基淀粉还能走多远

50 多年来广泛应用于重症患者液体治疗的人工胶体液羟乙基淀粉（HES）遭遇到了“信任危机”，主要原因是众多研究发现，该药物会引起重症患者死亡率上升，肾功能损伤及凝血功能障碍，给患者带来安全隐患。

含羟乙基淀粉（HES）类药品为血容量补充药，主要用于预防和治疗各种原因造成的低血容量。由于重症患者常会出现血容量不足，羟乙基淀粉（HES）常被用来进行液体复苏，其根本目标是纠正低血容量，增加有效循环血量，以保证有效的心输出量和器官的血流灌注。

### 羟乙基淀粉安全问题引发国内外关注

去年，欧盟、美国、加拿大等国外药品管理部门就含羟乙基淀粉类药品引起肾损伤及死亡率增高风险陆续发布了多项风险控制措施。2012 年 6S 研究表明，用 6%羟乙基淀粉（HES）130/0.4 液体复苏的脓毒症患者较醋酸林格氏液有更高的死亡率。2012 年 CHEST 研究显示，通过羟乙基淀粉（HES）进行复苏治疗重症监护患者接受肾脏替代治疗的概率更高。

2013 年 6 月，FDA 的安全通讯指出，危重成人患者（包括脓毒症患者及 ICU 患者）不应使用 HES，并且黑框警示“增加死亡率和严重肾脏损伤”。2013 年下半年，欧洲药品管理局（EMA）建议羟乙基淀粉（HES）类不再用于脓毒血症、烧伤和重症患者。加拿大也建议羟乙基淀粉（HES）不再应用于脓毒血症患者、严重肝脏疾病患者和某些类型的肾功能损害患者。2014 年 2 月，国家食品药品监督管理总局针对羟乙基淀粉安全性问题再次进行了分析和评估，评估认为含羟乙基淀粉类药品在特定健康条件的患者中存在着死亡率升高、肾损害及过量出血等风险。因此，国家食品药品监督管理总局提醒关注含羟乙基淀粉类药品安全风险。

## 羟乙基淀粉在国内使用广泛

然而，由于羟乙基淀粉一直是我国液体治疗重症患者的主流药物，一旦受限，影响可能深远。根据 IMS 数据显示，2012 年轻乙基淀粉（HES）类总销量约 12.8 亿元人民币，约有 2200 万袋羟乙基淀粉（HES）用于临床，相当于每年 400 多万使用人次。

根据一项网络调查显示，在受调查的有效问卷 6424 份中，39%的临床医生表示自己经常使用羟乙基淀粉；16%的临床医生常规使用；45%的临床医生表示很少使用羟乙基淀粉。其中，高达 64%的重症加强护理病房（ICU）医生经常使用羟乙基淀粉。当被问及所在医院羟乙基淀粉的使用情况时，几乎所有临床科室的医生选择“常规使用”和“经常使用”这两项的比例都大大增高。

而值得注意的是，80%的受访临床医生认为羟乙基淀粉（HES）类“效果很好”或者“效果尚可”。究其原因，还是国内关于此类药物的不良反应报告不多。根据 2014 年 2 月 26 日我国药品不良反应信息通报（第 60 期）显示，2004 年 1 月 1 日至 2013 年 6 月 19 日，将近 10 年的时间，国家药品不良反应监测病例报告数据库中，总共只检索到 9 例（占总报告 0.3%）羟乙基淀粉类药品的肾功能损害报告。其中 5 例患者原患慢性肾脏疾病，1 例原患失血性休克。羟乙基淀粉（HES）似乎在我国颇受医生们的青睐。但也有观点认为，既然存在风险，我国的医学专家们有必要对其进行论证，毕竟每年如此庞大的用量，会影响到非常广泛的人群。

## 羟乙基淀粉可被替代

容量替代治疗主要分为晶体液（包括生理盐水、复方电解质注射液等）和胶体液（如白蛋白、羟乙基淀粉（HES）等）两大类。多项研究显示羟乙基淀粉效果不优于晶体，并且发现其所致死亡率和肾脏损伤发生率明显增加。因此在临床实践中，晶体液特别是平衡晶体液由于其较高的性价比及安全性，得到全球的推荐，也将越来越多地用于重症患者的液体治疗中。

2012 年更新的《拯救脓毒症患者行动：国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》（SSC 指南）推荐选用晶体液对严重脓毒症及脓毒性休克患者进行早期液体复苏，以避免使用羟乙基淀粉（HES）对严重脓毒症及脓毒性休克患者进行液体复苏。

关于羟乙基淀粉（HES）的讨论仍在持续，如何提升临床医生对羟乙基淀粉（HES）危害的认知将是一个不可避免的话题。

## •合理用药•

### 循证医学指导呼吸科合理用药

合理用药是个宽泛的概念，一般认为包括安全、有效和经济的原则。为大家所熟知的“5R”更能诠释合理用药的理念：正确的病人（right patient）、正确的药物（right drug）、正确的时间（right time）、正确的剂量（right dose）和正确的途径（right route）。其中，药物相互作用是选择正确的药物和保障患者用药安全的重要考虑内容。患者罹患多种基础疾病，或者需要合并用药时，有临床意义的不良药物相互作用是医生在处方/医嘱时应该注意的事项。另外，选择了正确的药物还要注意给药的正确时间、剂量和途径。在临床治疗过程中，须不断学习安全用药知识并多思考以促进用药安全。北京医院的药学专家以呼吸道感染性疾病处方/医嘱合理性分析为例，探讨其中涉及的安全用药问题。

碳青霉烯类抗菌药与丙戊酸钠（VPA）

性别：男，年龄：86 岁

既往史：有癫痫病史而服用丙戊酸钠（VPA）0.4g，tid，其血药浓度稳定在 40mg/L，患者癫痫

控制良好

临床诊断：肺部感染

药敏结果：提示碳青霉烯类抗菌药物敏感

用药情况：VPA 0.4g，tid；美罗培南 500mg，q8h

在处方/医嘱时应该注意的事项。另外，选择了正确的药物还要注意给药的正确时间、剂量和途径。在临床治疗过程中，须不断学习安全用药知识并多思考以促进用药安全。北京医院的药学专家以呼吸道感染性疾病处方/医嘱合理性分析为例，探讨其中涉及的安全用药问题。

碳青霉烯类抗菌药与丙戊酸钠（VPA）的联合应用问题

#### 1.1 从相关研究分析医嘱合理性

所有的碳青霉烯类抗菌药与 VPA 都存在普遍的不良药物相互作用，导致血清游离 VPA 血药浓度降低，可能会诱发癫痫。德图尔克（DeTurck）等早在 1998 年就报道 2 例联合应用美罗培南导致 VPA 血清浓度下降的报道。最近的病例报告是 2009 年中国上海华山医院的学者顾（Gu）等报道的 1 例病例，患者为 85 岁的中国男性住院患者，因肺炎和卒中后癫痫发作，两次联合应用美罗培南和 VPA 治疗，发现 VPA 血清浓度显著降低。第

一次联合应用时没有出现癫痫发作，当患者因肺炎治疗 3 个月，再次联合应用美罗培南 9 天后出现了癫痫发作。阿鲁蒂尼乌安（Haroutiuni an）等回顾性评价了最近 24 个月 36 例住院患者联合应用美罗培南和 VPA 的结果：联合应用美罗培南后患者 VPA 平均血清浓度从  $(50.8 \pm 4.5)$  mg/L 降至  $(9.9 \pm 2.1)$  mg/L。停用美罗培南 7 天后 VPA 的血清浓度持续降低，第 8~14 天逐渐升高至美罗培南联合应用前的治疗浓度。泰国学者报道了泰国第 1 例 VPA 和美罗培南联合应用导致 VPA 血药浓度迅速降低的病例，由于患者此前联合应用了其他抗癫痫药物，故没有出现癫痫发作。李（Lee）等回顾性分析了有 750 张床位的大学医院 2002 年 1 月至 2006 年 10 月间联合应用 VPA 和碳青霉烯类抗菌药的病例，共发现 7 例患者联合应用了这两类药物。分析显示，与帕尼培南倍他米隆（1 例）或亚胺培南（2 例）相比，联合应用美罗培南（3 例）使 VPA 的血药浓度降低更显著。

托宾（Tobin）等回顾性调查了本院联合应用 VPA 和碳青霉烯类抗菌药的患者，共发现 6 例患者联合应用了 VPA 和碳青霉烯类抗菌药，其中美罗培南 4 例，厄他培南 1 例，亚胺培南 1 例。与对照组相比，联合应用碳青霉烯类抗菌药的患者，其血浆 VPA 谷浓度平均从  $51.7$  [95%可信区间(CI)为  $28.0 \sim 75.4$ ] mg/L 降至  $21.8$  (95%CI 为  $11.1 \sim 32.5$ ) mg/L，平均下降了 58%；VPA 的平均清除率从  $0.0158$  (95%CI 为  $0.0041 \sim 0.0275$ ) 增至  $0.0302$  (95%CI 为  $0.0169 \sim 0.0591$ )。6 例患者的 VPA 血清浓度都低于治疗窗，5 例患者在联合应用期间出现了全身性癫痫发作，其中 2 例患者之前没有癫痫或癫痫发作史。帕克（Park）等回顾性地调查了 2008 年 1 月至 2010 年 12 月间首尔国立大学医院联合应用 VPA 和碳青霉烯类药物的病例，共发现 6 例患者联合应用了 VPA 和碳青霉烯类抗菌药，其中美罗培南 3 例，厄他培南 2 例，亚胺培南 1 例。结果显示，联合应用美罗培南使 VPA 的血药浓度平均下降  $88.7\% \pm 5.3\%$ ，VPA 的半衰期缩短  $80.1\% \pm 9.0\%$ 。

## 1.2 碳青霉烯类抗菌药与 VPA 相互作用的机制

不良药物相互作用的机制可能涉及到 VPA 的吸收、分布、代谢和排泄的全过程。碳青霉烯类药物可能抑制 VPA 的吸收、促进 VPA 在红细胞中的分布、促进肠肝循环、增强 VPA 的葡萄糖醛酸化反应和促进 VPA 经尿排泄。纳卡穆拉（Nakamura）等的研究最引人注目。研究表明，肝脏切除的猴和大鼠体内不存在碳青霉烯类药物降低 VPA 血清浓度的问题，因此推测肝脏是药物相互作用的关键器官。体外实验发现，VPA 主要在肝细胞胞质中被水解，而肝微粒体中的水解活性仅是胞质中的  $1/5$ ，血清中无水解活性。碳青霉烯类药物可抑制 VPA 水解依赖的酶，帕尼培南倍他米隆的抑制作用最强[半数有效量 (IC<sub>50</sub>) =  $3\mu\text{M}$ ]。苏祖基（Suzuki）等进一步研究表明，乙酰肽水解酶（APEH）是胞质中单一的碳

青霉烯敏感的 VPA 水解酶，而胆碱酯酶、羧基酯酶和 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶几乎不参与 VPA 的水解，而 APEH 在 VPA 水解中起关键作用。推测碳青霉烯类抗菌药通过抑制乙酰肽水解酶减少了游离 VPA 的再形成，导致其血清浓度急剧降低。

茶碱和氟喹诺酮类药物的相互作用问题

性别：男，年龄：65 岁

临床诊断：慢性阻塞性肺疾病急性发作

病情稳定期用药：莫西沙星片 0.4g, qd, po; 茶碱缓释片 0.1g, bid, po;

孟鲁司特钠片 10mg, qn, po; 沙美特罗替卡松吸入剂, 1 吸/次, bid

## 2.1 医嘱合理性解析：

本医嘱看似存在一个茶碱和氟喹诺酮类药物的不良药物相互作用问题。茶碱缓释片的说明书中明确指出：某些抗菌药物，例如大环内酯类的红霉素、罗红霉素、克拉霉素，氟喹诺酮类的依诺沙星、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星等可降低茶碱清除率，增高其血药浓度，以红霉素和依诺沙星尤为显著，当茶碱与上述药物配伍使用时，应适当减量。而发表在 PubMed 数据库中的文献资料显示，除非是茶碱同时联合应用克拉霉素和左氧氟沙星，才会使茶碱的清除率降低 60%，出现兴奋、失眠和心动过速等茶碱中毒症状。实际上单独联合多剂量的环丙沙星、吉米沙星和莫西沙星等都未出现有临床意义的不良药物相互作用。

## 2.2 相关研究证据启示：

施塔斯 (Stass) 等通过 12 例不吸烟的年轻健康受试者 (21~30 岁) 参与的一项随机多剂量 3 周期交叉对照试验，观察了莫西沙星和茶碱多剂量合并用药后对彼此药动学和安全性的影响。受试者在 3 个周期内随机接受以下研究方案：A 组受试者单用莫西沙星 200mg, B 组单用茶碱 400mg, C 组受试者联合应用莫西沙星 200mg 和茶碱 400mg。所有受试者都是在第 1 天早上服用 1 个剂量，然后第 2~4 天早晚各 1 次 (bid)，第 5 天早晨再服用 1 个剂量后结束；3 个周期之间有 1 周的洗脱期。在这个过程中，须测定第 1 个剂量和最后 1 个剂量后的血浆和尿中莫西沙星、茶碱的药动学参数。

研究结果显示，达稳态后 B 组 (单用茶碱) 和 C 组 (茶碱+莫西沙星) 受试者的茶碱含量按体重和剂量标准化后的稳态峰浓度 ( $C_{ssmax}$ ) 比值是 96% (90%CI 为 87%~105%)；两组受试者茶碱的稳态血浆曲线下面积 ( $AUC_{ss}$ ) (0~12h) 标准化后的比值是 95% (90%CI 为 85%~107%)；B 和 C 两组受试者茶碱的达峰时间分别为 5.0h 和 6.0h。A 组 (莫西沙星单用) 和 C 组 (茶碱+莫西沙星) 莫西沙星含量标准化后的  $C_{ssmax}$  比值是 109% (90%CI 为 97%~123%)；两组莫西沙星标准化后的  $AUC_{ss}$  (0~12h) 比值是 104% (90%CI

为 100%~108%) ; A 组和 C 组受试者莫西沙星的达峰时间分别为 0.5h 和 1.0h。

上述结果提示莫西沙星和茶碱多剂量联合应用对彼此药代动力学没有影响,即茶碱和莫西沙星可以联合应用而不存在有临床意义的不良药物相互作用。为了安全起见,仍然建议临床在联合用茶碱和氟喹诺酮类药物后,应监测 1~2 次茶碱的血药浓度。

## •不良反应•

### 警惕苯溴马隆的肝损害风险

苯溴马隆是一种排尿酸药物,它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收,以利于尿酸排泄,从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗。

上世纪 70 年代苯溴马隆首先在法国上市,2003 年国际上报道了该药严重肝毒性后,陆续在一些国家撤市,目前苯溴马隆在德国和日本、新加坡等一些亚洲国家使用。我国上市的苯溴马隆主要是片剂和胶囊剂,规格为 50mg。

2004 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日,国家药品不良反应监测数据库中收到苯溴马隆药品不良反应/事件报告 533 例,不良反应/事件主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、全身性损害、肝胆系统损害、泌尿系统损害等。

#### 一、严重病例报告情况

苯溴马隆严重药品不良反应/事件报告 23 例,占该药品整体报告的 4.31%,不良反应主要表现为肝功能异常 8 例次,肝细胞损害 3 例次,肾功能损害 3 例次等。

#### 二、肝损害病例报告情况

533 例报告中涉及肝损害报告 28 例(占 5.25%),不良反应表现主要为肝功能异常 14 例次、肝细胞损害 9 例次,肝酶升高 2 例次、肝炎 2 例次、谷丙转氨酶升高 2 例次、谷草转氨酶升高 1 例次、肝区疼痛 1 例次。

##### 1、用药人群

28 名患者,男性 26 人,女性 2 人;平均年龄 59.55±14.84 岁,45 岁以下 7 例,45-64 岁 11 例,65 岁及以上 9 例,年龄不详 1 例。

#### 2、用药情况分析

##### 1) 用法用量

28 例患者均为口服用药，26 例用药剂量在用药说明书规定范围，50mg/次，1 次/日；仅 2 例为超说明书用药，分别为 100mg/次和 150mg/次。

#### 2) 用药时间

用药 10 天以内的 14 例，11-30 天 7 例，30 天以上 7 例，多数肝损害病例（75%）报告发生于用药 1 个月之内。

#### 3) 合并用药

28 例肝损害报告中有 10 例存在合并用药并用药物主要涉及秋水仙碱、别嘌醇、洛芬待因、吲哚美辛、泼尼松、甲氨蝶呤、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、甲磺酸倍他司汀、尿毒清颗粒、肾石通颗粒等。在这些并用药物中，别嘌醇、吲哚美辛、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、尿毒清颗粒、肾石通颗粒亦存在肝损害风险。

#### 3、肝损害程度

根据国家药品不良反应监测中心制定的肝损害药品不良反应判定评价标准（轻度肝损害：ALT 异常伴  $1 \times ULN < TB \leq 5 \times ULN$ ，病人无症状或仅有轻微症状；重度肝损害：ALT  $\geq 10 \times ULN$ ，伴  $5 \times ULN < TB \leq 10 \times ULN$ ，病人出现明显肝损害症状和体征），对 28 例肝损害病例进行了分类，轻度肝损害 16 例，重度肝损害 3 例，无法分级的 9 例，无肝衰竭病例。

#### 4、典型病例

男性患者，67 岁，因痛风服用苯溴马隆片、碳酸氢钠片一个月，自行停药 2 周后出现全身乏力，食欲不振，厌油腻，尿色深黄。1 周后，患者感觉症状加重，自行口服吗丁啉 1 粒，上述症状较前加重，患者到医院检查：肝功能：ALT：1257U/L，AST：797U/L，TBIL：134.7umol/L，DBIL：102.6umol/L， $\gamma$ -GGT：375U/L，AKP：128U/L，TBA：135.2umol/L，诊断为药物性肝炎。给予复方甘草酸苷注射液等药物抗炎保肝治疗后，肝功能恢复正常。

### 三、相关建议

1、医护人员在使用苯溴马隆时，应从低剂量开始；治疗期间定期进行肝功能检查；避免同其他具有肝毒性的药物合用，减少严重不良反应的发生。

2、患者用药期间，应注意肝损害的症状和体征，如出现食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠感、腹痛、腹泻、发热、尿浓染、眼球结膜黄染等，应及时就诊，必要时检查肝功能并进行相应治疗。

3、药品生产企业加强药品不良反应监测和临床安全用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生。

配发问答

### 一、苯溴马隆是什么药品，主要用于治疗什么疾病？

苯溴马隆是苯骈呋喃衍生物，它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收，以利于尿酸排泄，从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期。

### 二、苯溴马隆有哪些不良反应？

苯溴马隆的不良反应主要有：腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状；风团、斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症；肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高。

### 三、使用苯溴马隆时有哪些禁忌？

使用苯溴马隆的禁忌有：中度至重度肝功能损害者（肾小球滤过率低于 20ml/min）以及患有肾结石的患者，孕妇或有妊娠可能的妇女以及哺乳期妇女。

### 四、使用苯溴马隆有哪些注意事项？

1、出现持续性腹泻应停药。

2、不能在痛风急性发作期服用，因为开始治疗阶段，随着组织中尿酸溶出，有可能加重病症。

3、为了避免治疗初期痛风急性发作，建议在给药初期合用秋水仙碱或抗炎药。

4、治疗期间需大量饮水以增加尿量（治疗初期饮水量不得少于 1.5-2 升），以免在排泄的尿中由于尿酸过多导致尿酸结晶。定期测量尿液的酸碱度，为促进尿液碱化，可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂，并注意酸碱平衡，病人尿液 PH 应调节在 6.2-6.8 之间。

5、在开始治疗时有大量尿酸随尿排出，因此在此时的用药剂量要小（起始剂量）。

6、长期用药时，应定期检查肝功能。

7、应避免与其他肝损害药物同时使用。

## 警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

阿德福韦酯于 2005 年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基酸转移酶（ALT 或 AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生，骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

## 一、国家药品不良反应监测数据库情况

2004 年 1 月 1 日至 2014 年 6 月 30 日，国家药品不良反应监测数据库中有关阿德福韦酯的病例报告共计 1268 份，不良反应/事件累及系统主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身心损害等。其中严重报告 91 份，占总报告数的 7.18%。严重病例报告中主要不良反应表现为肌酸磷酸激酶升高、低磷血症、肾功能异常、范可尼综合征、骨软化等。

国家药品不良反应监测数据库中共检索到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应报告 21 份，首例骨软化的病例是 2011 年 4 月报告的，大多数病例（18 例）均在 2012-2013 年间收到。21 例发生骨软化的患者中，4 例为女性，其余 17 例均为男性；患者平均年龄为 53.15 岁，最小年龄患者为 29 岁，最大年龄患者为 69 岁。不良反应均在说明书推荐治疗剂量 10mg/d 时发生。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化多在用药 3 年后发生，用药 3-7 年期间发生的病例数占 80.95%，仅有 1 例发生在用药 2 年半后，也有患者在用药 9 年后发生。

21 例患者中，有 12 例患者不良反应症状好转，6 例未好转，1 例有后遗症，2 例不详。未好转患者中，5 例患者停用了阿德福韦酯并进行治疗，截止上报时患者症状仍未好转，另外一例患者仍继续服用阿德福韦酯，同时应用相关药物治疗，截止上报时患者症状仍未好转；1 例报告有后遗症的患者表现为活动受限，但服用相关药物治疗后骨痛症状已有所缓解。

典型病例：患者男，41 岁，有家族肝病史。2007 年 7 月开始服阿德福韦酯，10mg/日。2009 年 9 月，患者无明显诱因出现足跟、右侧肋骨疼痛，当地医院先后诊断为跟腱炎、肋软骨炎，服用非甾体抗炎药对症治疗。

2010 年 11 月患者右侧肋骨疼痛加重，血生化示：血磷 0.51mmol/L，未引起重视，继续服药。2011 年 12 月 8 日复查血生化：血磷 0.37mmol/L，肌酐 94.6umol/L，尿酸 68.8umol/L， $\beta_2$  微球蛋白 0.34mg/dl，肝功能及肌酶指标均正常。

2012 年 1 月 10 日，患者停用阿德福韦酯，改为口服恩替卡韦分散片。2012 年 2 月 14 日复查血生化：磷 0.76 mmol/L，肌酐 96umol/L。但疼痛症仍加重，且全身乏力，行走需扶杖。夜间平躺时疼痛加剧，疼痛发作时引起阵发性全身抽搐，患者痛苦难忍，大剂量服用镇痛药缓解症状。遵医嘱给予补磷、补钙治疗。

2012 年 3 月 19 日，复查血生化：血磷 0.71mmol/L，仍偏低，其余正常，但补磷治疗后，患者自感体力明显好转，可以脱离支撑物缓慢步行 200-300 米距离，体重较用药期间最低体重增加 10 公斤左右。2012 年 6 月，在停用阿德福韦酯 5 个月后，患者可正常从事日常活动。

## 二、阿德福韦酯导致骨软化的作用机理

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用，严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡，使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加，导致低磷血症。磷对骨代谢有影响，磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常，从而导致骨质疏松症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子，碳酸盐丧失，引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化，亦可导致骨质疏松症的发生。

## 三、建议

1、阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多为长期用药后发生，一般发生时间为 3-5 年，初期可能有血磷降低，如果不采取措施，可能会发展为骨软化症，主要表现为骨痛、行动困难、骨折等，临床医生应充分了解该药物不良反应并及时识别，采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传，确保产品安全性信息及时传达给患者和医生，以减少和防止严重药品不良反应的发生。

### 阿德福韦酯治疗引起低磷血症及骨软化风险的问答

#### 1、阿德福韦酯是用来治疗哪种疾病的？

阿德福韦酯在临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基酸转移酶（ALT 或 AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。

#### 2、骨软化主要有什么症状？

骨软化是以新近形成的骨基质矿化障碍为特点的一种骨骼疾病。其结果是导致非矿化的骨样组织堆积、骨质软化，从而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。早期表现为腰酸腿痛、行走障碍、四肢无力、骨痛、体重减轻等。阿德福韦酯引起的骨软化常伴有血磷降低。

#### 3、阿德福韦酯引起的骨软化有哪些特点？

阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多为长期用药后发生，一般发生时间为 3-5 年，初期可能有血磷降低，如果不采取措施，可能会发展为骨软化，主要表现为骨痛、行动困难、骨折等。但如果医生和患者能了解此不良反应并及时识别，采取停药或相关对症治疗等措施，患者的预后良好。

#### 4、阿德福韦酯引起的骨软化的发病机理是什么？

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用，严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡，使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加，导致低磷酸血症。磷对骨代谢有影响，磷酸盐的减少会导

致骨细胞结构和功能的异常，从而导致骨质疏松症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子，碳酸盐丧失，引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化，亦可导致骨软化症的发生。

#### 5、使用阿德福韦酯时需要注意些什么？

医生应告知患者在服用阿德福韦酯时可能出现的低磷血症及骨软化，嘱其定期监测肾功能和血清磷。如果出现血磷降低、腰酸腿痛、行走障碍、四肢无力、骨痛、骨折等症状，请及时就医。

### • 药物警戒 •

## 加拿大启动硫唑嘌呤与进行性多灶性脑白质病的评估工作

2014 年 9 月 30 日，加拿大卫生部发布消息，称因为在全球范围内接受硫唑嘌呤治疗的患者中报告了数例严重脑部感染（进行性多灶性白质脑病，PML）的报告，因此启动与使用硫唑嘌呤相关的 PML 潜在风险的安全评估程序。

硫唑嘌呤自 1966 年起在加拿大以依木兰（Imuran）的商品名上市销售。之后，多种依木兰的仿制药也陆续在加拿大上市销售。硫唑嘌呤是一种免疫抑制剂，通过降低免疫系统功能来降低身体防御能力。临床用于肾移植患者和类风湿性关节炎（RA）的治疗。处方信息（加拿大药品专论，CPM）中包含了感染可能性的相关信息，但未具体说明感染类型为 PML。

#### 进行性多灶性白质脑病（PML）

PML 是一种由 John Cunningham（JC）病毒导致的罕见但严重的脑部感染。PML 通常发生在免疫功能极低人群中，JC 病毒不会导致健康人群患上 PML。获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、特定癌症、肺结核或者器官移植患者可能具有较高的 PML 患病风险。使用特定药物，如其他免疫抑制剂的患者也可能发生 PML。PML 严重时可导致患者死亡。

PML 患者可能出现偏瘫、步态不稳、行为异常、癫痫发作以及昏迷等症状。PML 的诊断可基于影像学检查，如磁共振成像（MRI）以及测定脑脊液病毒的实验室检查。但是，PML 的最佳检测方法为脑组织活检。目前尚无 PML 专用的治疗药物。当前治疗的主要机制是提高机体的免疫功能。

#### 评估情况

为评估服用硫唑嘌呤的患者发生 PML 的风险，加拿大卫生部分析了加拿大不良反应报告、科学和医学文献、国际安全性数据，以及已知的加拿大和国际范围内使用该药品的信息。

大约为期 5 年的处方数据表明，加拿大的硫唑嘌呤使用表现为社区用量增加，而医院

用量减少。加拿大数据库尚未收到与使用硫唑嘌呤相关的 PML 病例。

在全球范围内共发现了 56 例与使用硫唑嘌呤相关的 PML。在这些病例中，24 例信息完整，可供进一步评估。在所有 24 例病例中，硫唑嘌呤均是导致 PML 的可能原因。但是，难以确定硫唑嘌呤对 PML 发生的贡献程度有多大，因为硫唑嘌呤通常是与其他可能导致 PML 的药物联合使用。此外，需要使用硫唑嘌呤治疗的原患疾病也可能会导致 PML 的发生。

目前尚无证据表明，硫唑嘌呤的剂量对 PML 的发生存在影响。但是，如减少硫唑嘌呤剂量或者停药，患者病情可能会好转。

### 评估结论及采取的措施

目前有证据表明硫唑嘌呤的使用与 PML 之间存在关联性，但难以确定硫唑嘌呤对 PML 发生的影响程度有多大。然而，医疗专业人员和患者应意识到使用硫唑嘌呤的患者发生 PML 的可能性。

加拿大卫生部将与药品生产商合作，更新依木兰及其仿制药与 PML 风险的 CPM。

(加拿大卫生部网站)

## 加拿大开展免疫球蛋白引起血凝块的安全性评估

加拿大卫生部启动了一项安全性评估，以检查加拿大药品专论中与所有非高免免疫球蛋白产品（出于本摘要的目的，下面称为免疫球蛋白）血凝块（血栓形成事件）风险相关的信息。在加拿大，免疫球蛋白是一个庞大、多样的产品类别，各地区的临床使用相差甚远。免疫球蛋白由加拿大血液服务中心（Canadian Blood Services）及魁北克省血库（Héma-Québec）提供给医院。

该项工作评估了所有免疫球蛋白产品血栓形成（血凝块）风险的现有信息，并确定是否有必要更新所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息。相关证据包括加拿大和国际不良反应报告、科学和医学文献，以及已知的加拿大和国际范围内使用该药品的信息。在此次评估时，收到了 19 例加拿大报告，均涉及静脉使用（静脉内注射）的免疫球蛋白产品。尽管报告了不同的血栓形成事件，但这些血栓形成事件在类型上未显示出特定的模式。2012 年和 2013 年的两篇文献发现，血栓形成的风险似乎涵盖所有的产品和给药途径。尽管两项研究均有其局限性，但已有足够的证据表明有必要仔细审核所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息。同时，生产商向加拿大提交的其他数据结果也支持有必要对相关药品信息进行统一更新。此外，加拿大卫生部的国际事件监测获知，2013 年美国 FDA 基于出现的上市后报告以及对数据库

的评估发布了一份免疫球蛋白药品安全通报。FDA 称血栓形成风险存在于所有的给药途径。拟定的这些产品的新标签将包括强烈警告和可能发生的事件类型与风险因素的相关信息。

加拿大卫生部认为基于评估的信息确定,有足够的证据支持对所有免疫球蛋白产品的信息进行更新,并采取了以下行动:

- 更新了所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息,纳入一条加框警告,并更新‘警告与注意事项’部分中有关血栓形成风险的信息,描述可能发生的事件类型以及风险因素。

- 将签发一份药品风险通报,以通知加拿大居民免疫球蛋白产品的血栓形成风险。

- 将继续监测所有免疫球蛋白产品的血栓形成病例,并特别关注肌内和皮下给药的免疫球蛋白产品。

加拿大卫生部将在发现任何其他新的安全性信息时,及时通知加拿大居民并采取必要的行动。

(加拿大卫生部网站)

## 加拿大警告加兰他敏的严重皮肤反应风险

2014 年 11 月 18 日,加拿大卫生部与强生公司共同发布致医疗专业人员和患者的信,警告与氢溴酸加兰他敏相关的严重皮肤反应。在加拿大,氢溴酸加兰他敏(商品名:REMINYL ER)用于治疗轻度至中度阿尔茨海默氏病(一种痴呆症)。使用该药的患者报告了非常罕见的严重皮肤反应病例,包括 Stevens-Johnson 综合征、急性全身发疹性脓疱病和多形性红斑。

加拿大目前已经更新了 REMINYL ER 产品专论的警告和注意事项、不良反应和患者须知,已纳入新的安全性信息。其中警告和注意事项的内容如下:“皮肤:接受 REMINYL ER 治疗的患者报告了严重皮肤反应(Stevens-Johnson 综合征、急性全身发疹性脓疱病)和其他较严重的皮肤反应(例如多形性红斑)。应该指导患者或者护理人员,REMINYL ER 治疗期间出现的任何皮肤反应,都要告知医务人员。建议在首次出现皮疹后中止治疗。”

该信息同样适用于加兰他敏的仿制药。可登录强生公司网站和加拿大卫生部网站查阅现行的 REMINYL ER 产品专论。

(加拿大卫生部网站)

## 加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息

加拿大卫生部在 2014 年第 4 期《加拿大不良反应通讯》中，对静脉注射用甲泼尼龙引起的肝损伤反应进行了讨论。

甲泼尼龙（甲强龙）是一种强效抗炎类固醇，具有多种剂型。静脉注射甲泼尼龙适用于需要迅速产生强烈激素效应的病例。包括但不限于超敏反应和过敏反应、皮肤疾病、溃疡性结肠炎、休克、器官移植、非创伤性脑水肿和多种其他疾病的辅助治疗。

药物诱发肝损伤的定义是在合理排除其他病因后，由导致肝功能检查异常或者肝功能不全的药物诱发的肝损伤。加拿大甲泼尼龙的产品专论将肝肿大和肝酶水平升高列为潜在不良反应。

截至 2014 年 6 月 30 日，加拿大卫生部共收到 4 例在使用静脉注射甲泼尼龙期间出现的肝损伤报告，并确定其中一例病例可能与静脉注射甲泼尼龙治疗有关。

在文献中确认了另外 28 例疑似与静脉注射甲泼尼龙相关的肝损伤。这些病例报道发表于 1997 年至 2014 年间。除了 1 例出现肝酶轻度升高外，使用其他术语报告的不良反应包括：急性肝损伤和重度肝损伤、肝病、肝炎、肝坏死和肝功能衰竭。

很大比例的病例（ $n = 10$ ）报告转氨酶（ALT 和 AST）水平高于 1000 U/L，部分伴有高胆红素血症和黄疸。4 例病例报告死亡结局，其中 3 例患者死于肝功能衰竭，第 4 例患者在肝移植后死于肾脏并发症。值得注意的是，11 例病例是再激发阳性，即重新使用静脉注射甲泼尼龙治疗后再次出现不良反应，观察结果提示与甲泼尼龙存在因果关系。这些病例中许多是在末次肝损伤发作后若干年才出现再激发阳性。

患者年龄范围介于 11-71 岁。大部分患者（ $n = 17$ ）是女性，这可能与治疗的疾病在女性中更高发有关。这些疾病包括多发性硬化或者相关疾病，例如脱髓鞘性脑病、球后视神经炎（ $n = 15$ ）和甲状腺相关眼病（ $n = 11$ ）。其他疾病还包括克罗恩病和大面积斑秃。另外，文献假定药物诱发的肝损伤在女性中更常见。

静脉注射甲泼尼龙通常采用大剂量冲击治疗，至少 11 例病例静脉注射甲泼尼龙剂量相当于每天 1000 mg。这些病例的给药方案各异，因此很难计算治疗的持续时间以及风险是否呈剂量依赖性。肝损伤（包括急性肝炎）的发作时间从开始治疗后数天至数月不等，符合药物诱发肝损伤的时间范围。

（加拿大卫生部网站）

## 加拿大提示索拉非尼的颞骨坏死风险

索拉非尼（多吉美）于 2006 年 7 月在加拿大上市，是一种口服的多激酶抑制剂，可抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成。临床用于治疗不能切除的肝细胞癌、未转移晚期或远处转移的肾细胞（透明细胞）癌和未转移晚期或远处转移、进展性的分化型甲状腺癌。

颞骨坏死（ONJ）是一种累及颞骨的重度骨病，通常表现为下颌骨或者上颌骨的感染性骨坏死。ONJ 的特征是 8 周内没有愈合的颌面部骨损伤。部分不典型症状的患者，可表现出受累区域疼痛和/或麻木、软组织肿胀、脓性分泌物和牙齿松动。

通常认为骨坏死是由局部骨供血不足引起的，因此 ONJ 病理生理学的主要假说是颞骨的血管受到抑制。越来越多的文献将接受新型抗血管生成药物（酪氨酸激酶抑制剂和靶向血管内皮生长因子的单克隆抗体）治疗后出现的颞骨和其他骨坏死联系在一起。索拉非尼已经被列为疑似与 ONJ 有关的抗血管生成药物。

目前美国多吉美（索拉非尼）的产品信息表明，索拉非尼上市后有 ONJ 的病例报告。截至 2014 年 8 月 29 日，世界卫生组织（WHO）全球个案安全性报告数据库系统（VigiBase）共有 8 例疑似与索拉非尼有关的 ONJ 报告。截至 2014 年 7 月 31 日，加拿大卫生部还没有收到疑似与索拉非尼有关的 ONJ 报告。

ONJ 的风险因素包括：放疗、牙槽手术（包括拔牙和种牙）、使用义齿、牙周疾病和其他疾病（如癌症、贫血和糖尿病）。已经报告的作为 ONJ 风险因素的药物包括抗再吸收药物（例如双膦酸盐和地诺单抗）、糖皮质激素、化疗以及抗血管生成药物。

为了降低 ONJ 的风险，推荐患者维持良好的口腔卫生。在治疗开始前进行彻底的牙科检查并采取适当的口腔预防措施，可有效降低药物相关 ONJ 的风险。

（加拿大卫生部网站）

## 美国发布抗血小板治疗药物的安全性公告

2014 年 11 月 16 日的《新英格兰医学杂志》发表了双重抗血小板治疗（DAPT）试验信息。临床试验的初步数据显示：和治疗 12 个月相比，双重抗血小板血液稀释剂治疗 30 个月可以降低心脏病发作和支架内血凝块形成的风险，但是死亡的总体风险升高。这项临床试验比较了植入药物洗脱冠脉支架后，30 个月和 12 个月应用阿司匹林加氯吡格雷（Plavix）或普拉格雷（Effient）的双重抗血小板治疗。这些支架是很小的药物涂层管，用于植入心脏狭窄动脉内，以保持血管开放并维持血流流向心脏。氯吡格雷和普拉格雷是预防心脏病发作、

脑卒中和其他凝块相关疾病的重要药物。

美国食品药品监督管理局（FDA）正在评价这项试验结果和其他可用数据，尚未根据该临床试验的结果得出任何结论。FDA 建议目前医务人员不要更改开处药物的方法。患者不应该停止使用这些药物，因为如果停药可能导致心脏病发作、血凝块形成、脑卒中和其他严重心血管疾病的风险增加。与此同时，FDA 相信，用于批准的适应症时，氯吡格雷或普拉格雷的治疗获益大于潜在风险。

（美国 FDA 网站）

## 欧盟发布多粘菌素安全用药的建议

2014 年 10 月 24 日，欧洲药品管理局（EMA）审查了含抗生素粘菌素或者粘菌素甲烷磺酸钠（多粘菌素）药品的安全性和有效性，并建议变更产品信息，确保安全用于治疗对常规抗生素耐药的严重感染患者。

自 20 世纪 60 年代起就已开始使用基于多粘菌素的药品，但是由于更少潜在副作用的抗生素的获得，该药品的用量迅速下降。正是由于粘菌素甲烷磺酸钠的使用较少，该药保留了对多种常用抗生素耐药菌的抗菌活性。这导致近年来用药选择少的患者重新使用多粘菌素治疗。但是目前的使用经验提出了产品说明书方面的担忧，尤其是给药剂量和药物在人体内的代谢方式（药代动力学）可能需要更新。欧洲议会因此要求 EMA 评估现有可获得的数据，并对是否需要变更这些产品的上市许可和产品说明书的修订提出合适的建议。

人用药品管理委员会（CHMP）审查了这些药物现有的药代动力学、有效性和安全性数据。审查的产品是含有粘菌素甲烷磺酸钠的注射用或者吸入用的液体制剂（全身用药），该药在体内转化为粘菌素的活性成分。本次审查不包括口服制剂（主要含有粘菌素但不能被人体显著吸收，只在肠道发挥局部作用）和外用制剂。

CHMP 得出结论认为，应该保留粘菌素甲烷磺酸钠的注射或者输注（滴注）剂型治疗敏感细菌引起的严重感染（这些患者的其他治疗方法有限）。如果可能，应该与另一种适当的抗生素联合使用。委员会建议使用国际单位（IU）表示药物的剂量，但是由于粘菌素甲烷磺酸钠的剂量可以有多种单位计量，产品说明书中应该包括单位之间的换算表。危重患者应该采用更高的起始剂量（负荷剂量），以便在体内迅速达到有效抗菌水平。虽然数据非常有限，但委员会仍提出了肾病患者和儿童患者的推荐剂量，并为直接注射入脑或者脊髓周围液体（鞘内或者脑室内）的成人患者提供剂量指导。

CHMP 认为粘菌素甲烷磺酸钠可以吸入或者经雾化吸入治疗持续（慢性）铜绿假单胞菌感染的囊性纤维化患者（吸入用干粉制剂采用不同的剂量，在体内的分布也不同，不受本次审查结论的影响）。

CHMP 的意见将提交欧盟议会，欧洲议会适时的发布最终决定。

给医疗卫生专业人员的提示：

管理局的建议是根据目前的临床、药理学和药代动力学数据审查结果得出的，但仍存在明显的缺口，特别是特殊人群（例如儿童和肾损害患者）的药代动力学。正在开展的研究可进一步提供这些药物的药效学和药代动力学信息，从而完善每种剂量建议的证据基础。但是，在此期间产品说明书也应考虑在欧盟范围内更新，以便体现目前已知的信息。

·药品的剂量应该一直用粘菌素甲烷磺酸钠 IU 表示。欧盟和其他地区（例如美国和澳大利亚）粘菌素甲烷磺酸钠和粘菌素规格的单位不同，这会导致医学文献报告错误，也可能导致严重用药错误，为了解决这项差异，推荐在产品信息中补充下表：

粘菌素甲烷磺酸钠 (IU)	粘菌素甲烷磺酸钠 (mg)	基于粘菌素的活性 (CBA) (mg)*
12500	1	0.4
150000	12	5
1000000	80	34
4500000	360	150
9000000	720	300

\*根据原料药标称效力 12,5000 IU/mg 或者 0.424 mg CBA/mg: IU 和 mg CBA 均表示效力，只与原料药的质量 (mg) 大致相关。

·静脉内粘菌素甲烷磺酸钠适用于治疗选择有限的由需氧革兰氏阴性致病菌引起严重感染的成人和儿童患者（包括新生儿）。如果可能，应该考虑与另一种抗生素联合使用。

·剂量应该遵守相关的治疗指南。根据目前有限的证据，成人患者的推荐剂量是每天 900 万 IU，分 2-3 次缓慢静脉输注；危重患者的负荷剂量应该达到 900 万 IU。肾功能损害的患者根据肌酐清除率减少剂量。

·儿童的建议剂量是每天 75,000 到 150,000 IU/kg，分 3 次给药。

·粘菌素甲烷磺酸钠静脉内用药不会大量通过血脑屏障。如适用，推荐成人脑室内注射剂量 125,000 IU，鞘内注射剂量不大于 125,000 IU。

·静脉使用粘菌素甲烷磺酸钠联用其他可能具有肾毒性或者神经毒性的药物时应该特别

谨慎。

·吸入粘菌素甲烷磺酸钠溶液可以治疗成人和儿童囊性纤维化患者的铜绿假单胞菌引起的慢性肺部感染。成人的推荐剂量是每天 100-200 万 IU，分 2-3 次给药；儿童是 50-100 万 IU，每天 2 次，根据病情的严重程度和患者的反应调整剂量。

目前正在同时审查产品的质量和测量与检测粘菌素甲烷磺酸钠效力的方式，一旦完成可能需要对说明书进一步的修订。

(EMA 网站)