

目 录

• 专家评说 •	- 1 -
质子泵抑制剂的临床应用和潜在不良反应.....	- 1 -
支气管哮喘急性发作的药物治疗.....	- 5 -
• 合理用药 •	- 9 -
人血白蛋白的合理临床应用.....	- 10 -
• 药学服务 •	- 13 -
磺胺类过敏史者慎用多种药物.....	- 13 -
美成功用蛆虫治疗糖尿病患者伤口.....	- 14 -
女性喝咖啡可降低抑郁.....	- 15 -
使用胰岛素泵的 9 大忌.....	- 16 -
“细节”决定合理用药.....	- 17 -
• 不良反应 •	- 19 -
关注雷公藤制剂的用药安全.....	- 19 -
2012 年第一季度不良反应总结.....	- 20 -
• 药物警戒 •	- 20 -
美国警告使用质子泵抑制剂可能出现艰难梭菌相关性腹泻.....	- 20 -
欧盟警告长期使用质子泵抑制剂致低镁血症的风险.....	- 22 -
欧盟确认含奥利司他药品的效益大于风险.....	- 23 -
欧盟警告 HMG-CoA 还原酶抑制剂导致新发糖尿病的风险.....	- 24 -
欧盟发布对导致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症药物的产品说明书更新建议.....	- 26 -

• 专家评说 •

——摘自临床药物治疗杂志 2011 年 5 月第 9 卷第 3 期

质子泵抑制剂的临床应用和潜在不良反应

郭津生(复旦大学中山医院消化科)

胃酸分泌是受神经和激素调节的复杂现象,壁细胞质子泵(H^+ , K^+ -ATP 酶)的刺激是酸分泌的最后步骤,特异、定向阻断这一步骤的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs),成为抑制胃酸分泌的最强大的药物。PPIs 为酸相关消化系统疾病治疗带来了里程碑式的进步。

1 质子泵抑制剂的临床应用

目前 PPIs 已成为胃食管反流性疾病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的主要治疗药物,能缓解 80% 的患者的症状和改善生活质量,其中包括典型的食管内症状如反酸、烧心和典型的食管外症状如咽喉(沙哑、时常清喉)和呼吸道症状(慢性咳嗽、哮喘);此外对食管损伤(包括溃疡)的治愈率达 80%—85%,可减少如食管炎、溃疡、食管狭窄和 Barrett 食管以及不典型增生和腺癌并发症的发生^[2-3]。PPIs 的使用也使消化性溃疡(包括胃溃疡和十二指肠球部溃疡)的治疗获得显著改善^[4];PPIs 是抗幽门螺杆菌联合治疗的主要药物之一,也是有效预防和治疗非甾体消炎药上消化道不良反应的重要药物。在溃疡出血的治疗中,与 H_2 受体拮抗药相比,PPIs 减少再出血、手术以及重复内镜治疗的需要,在极高危患者中减少死亡率的发生^[5-6]。

2 PPIs 的种类

奥美拉唑是首个运用于临床的 PPIs,自 1979 年合成和生产使用至今已有 20 多年的历史,其他 PPIs 如兰索拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑也在近年来生产和上市。结构上 PPIs 均含有一个苯并咪唑环和一个吡啶环,但在特殊的侧环结构上是不同的。不同的 PPIs 在药动学、药效学、受食物和胃酸的影响程度、以及潜在的药物相互作用是不同的。

对可获得的研究的仔细评估发现雷贝拉唑和埃索美拉唑比其他 PPIs 具有更快速的抑酸效果;且雷贝拉唑比其他 PPIs 较少依赖于个体的遗传成分,因此个体间差异少且更容易获得预期效果。

3 PPIs 常见的不良反应

目前 PPIs 在所有年龄人群中广泛应用,并常用于具有并存疾病(因此服用多种药物),某些情况下需要长期服药。在短和长期临床使用中 PPIs 均具有较好的耐受性,当与其他药物共同处方时的药物相互作用危险非常少见,在有共存疾病的老年患者需要调整剂量的需要也很少。常见不良反应是腹泻、头痛、鼻炎、恶心、咽炎和腹痛;报道的实验室参数的改变包括丙氨酸氨基转移酶异常、低钠、白细胞计数和 γ -谷氨酰转移酶异常。此外 PPIs 使用的潜在的不可忽视不良反应

还有以下几个方面。

3.1 PPIs 与感染

胃内低 pH 环境是机体重要的非特异性防御机制之一。在通常的胃酸环境下除幽门螺杆菌外,胃内无其他细菌可生存,当胃内 pH 升高,使病原体可以定植于胃内,引起肠道内或肠道外感染。

3.1.1 抑酸治疗与肠道感染在医源性低胃酸症下,经口摄入的沙门菌、艰难梭状芽胞杆菌等可逃避胃酸的杀灭。增加患者对肠道感染的易感性。病例对照研究及系统综述结果提示,长期抑酸治疗增加肠道沙门菌感染及弯曲杆菌感染危险,特别是在老年患者^[7-9]。一项 220 例患儿的前瞻性研究显示 4 个月随访期内,抑酸治疗患儿的细菌性胃肠炎发病危险增高($OR=3.6$)^[10]。PPIs 使用还可增加晚期肝硬化患者自发性腹膜炎发生的危险($DR=4.31$)^[11]。

3.1.2 抑酸治疗与肺炎风险 医源性低胃酸症时,机械通气患者口咽部的革兰阴性菌可至胃内定植,使由咽喉部典型细菌引起的肺炎发病率轻微升高,革兰阴性菌肺炎增加。美国波士顿 Beth IsraelDeaconess 医疗中心的一项大样本前瞻性药物流行病学队列研究^[12],在暴露和非暴露于酸抑制药患者中最后的队列有 63 878 入院患者研究酸抑制治疗与医院获得性肺炎的相关性,其中有 52% 的患者使用酸抑制药。医院获得性肺炎发生于 2219 入院患者(3.5%);使用多变量回归分析,校正 OR 值的医院获得性肺炎在酸抑制药暴露组高于非暴露组,为 1:3;配对意向性评分分析获得相似结果,酸抑制药的使用使医院获得性肺炎的危险增加 30%。在子集分析中,统计学显著危险只存在于质子泵抑制药使用者($OR=2.8$),而不是 H₂ 受体拮抗药($OR=1.2$)。

3.2 PPI 影响维生素和矿物质的吸收

3.2.1 对维生素吸收的影响 PPIs 抑制胃酸

后导致的胃腔高 pH 环境会降低 Vit c 的稳定性,从而降低胃液中 Vit C 浓度并减少 Vit C 的吸收;而有抗氧化作用的 Vit C 含量的减少将导致胃液中亚硝酸盐水平升高。对于慢肝脏代谢者、Hp 阳性的萎缩性胃炎高危患者、长期服用 PPIs 患者,PPIs 可导致 VitB12 的吸收减少。

3.2.2 对铁和镁吸收的影响 PPIs 所致胃腔高 pH 环境,可导致食物中铁的吸收减少和缺铁性贫血^[13-14],以及镁吸收障碍和低镁血症^[15],并可进一步引起尿钾排泄增多、低钾血症和心律失常。

3.2.3 对钙吸收和骨折危险的影响 PPIs 导致胃酸缺乏,使钙不易从食物中游离出来,继而可能影响肠道对钙的吸收,钙吸收障碍可引起一系列代偿性生理反应,包括破骨细胞性骨重吸收增加,骨转换率升高和骨量减少的概率增加,从而增加骨折危险^[14,16]。来自丹麦、英国和加拿大的三项病例对照研究评估骨折和 PPIs 使用的关系:丹麦 2000 年研究所有骨折患者,发现过去一年 PPI 使用者校正 $OR=1.18$,臀部骨折 $OR=1.45$;没有发现剂量依赖的关系。英国对 ≥ 50 岁臀部骨折的患者的研究发现 PPIs 使用 1 年以上患者校对 $OR=1.44$,时间和每 13 剂量显著与骨折危险相关, >1.75 倍每日剂量和 >1 年使用的校对 OR 值是 2.65。一项在马尼托巴 ≥ 50 岁患者研究脊柱、腕和臀部骨折的研究发现,对于 ≥ 1 年或持续使用 PPI 的患者校对 $OR=0.99$;对 ≥ 7 年($OR=1.92$)的患者相关性变得显著。与所有研究中一致性的结果是两项研究具有剂量和(或)时间反应,原因可能为酸抑制可减少钙的吸收。

3.3 高促胃液素血症和酸相关疾病的诱发

胃内酸度与血浆促胃液素浓度之间有显著的负相关。所有可获得的抗胃酸分泌药物均可诱导促胃液素释放入循环。高促胃液素血症本身不足以在人类诱导类癌发生和引起任何新生物改

变, 但能刺激肠嗜铬细胞增生。这种改变还可引起 PPIs 应用停止后“酸分泌反弹”而诱发酸相关疾病, 并使停药困难。一项在 120 名健康志愿者中的研究显示每天埃索美拉唑 40mg 或安慰剂治疗 8W^[17], 1~8w 用药期, 二组自评症状无显著差异, 而从停药后的第 9 周开始, 埃索美拉唑组 44% 患者出现具有临床显著性的酸相关症状, 显著高于安慰剂组; 第 12 周埃索美拉唑组嗜铬素 A 水平显著高于基线水平, 提示胃酸分泌能力持续增加, 健康志愿者 PPIs 应用致“酸分泌反弹”, 停药后诱发酸相关症状, 推测 PPIs 依赖性引起 PPIs 使用快速持续增长的一个原因, 健康志愿者 PPIs 应用可致“酸分泌反弹”而诱发酸相关症状疾病。

3.4 PPIs 降低抗血小板药物的疗效, 增加心血管不良事件的发生

抗血小板药物氯吡格雷(波力维)是前体药, 肝酶 CYP2C19 的活性对氯吡格雷的抗血小板效应起决定性作用, PPIs 可与氯吡格雷竞争抑制肝脏细胞色素 P450 酶, 因而显著降低氯吡格雷的抗血小板效用。大多数 PPIs(包括奥美拉唑, 埃索美拉唑, 兰索拉唑及泮托拉唑)均依赖 CYP2C19 代谢, 这些 PPIs 因竞争抑制肝酶 CYP2C19, 而影响抗血小板药物的效应^[18]。全球每年有数百万例患者接受冠脉支架置入或发生心肌梗死, 其中大多数需接受阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗。2 项大规模回顾性研究均显示氯吡格雷与 PPI 联用会增加心血管事件发生风险, 增加急性冠脉综合征的复发及死亡率^[19-20]。此后美国 FDA 发出警告, 提醒医生警惕两药联用的风险。PPIs 中雷贝拉唑可不依赖 CYP2C19 代谢, 但是否能保留氯吡格雷的抗血小板效用和不影响其对心血管事件的保护作用还有待进一步观察和研究。

3. 5 其他不良反应

其他被关注但还没有明确关联和机制、或有争议的可能不良反应有: 息肉和肠道肿瘤发生、肌病(如多发性肌炎)、急性间质性肾炎和急性胰腺炎等^[21-22]。

4 小结

PPIs 是目前最广泛使用的处方药物之一, 并常长期使用。尽管一般认为有非常好的安全性, 但仍存在一系列的潜在不良反应, 如增加感染风险、影响维生素和矿物质吸收、引起高促胃液素血症和停药后“酸分泌反弹”, 以及影响其他药物的代谢等。此外, PPIs 的过量或不恰当使用还会使医疗费用增加^[23]。因此, 如同所有其他药物, PPIs 应该在恰当的适应证下使用, 选择时应仔细评估可能带来的效益和风险, 并且其使用的剂量和疗程不应该超过达到理想的治疗效果所需的剂量和时间。

参考文献:

- [1]Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five main . tenanee therapies for reflux esophagitis[J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1106—1110.
- [2]El—Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al . Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett § esoph—agus[J]. Am J Gastroenteml. 2004. 99: 1877. 1883.
- [3]Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, , et al . Continuous treatment of Barrett’s oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years : observations on regression and cancer incidence[J]. AlimentPharmacol Ther, 2006 2, 3: 727—733.
- [4]Malfertheiner P , Chan FK , McColl KE. Peptie ulcer disease[J]. Laneet. 2009, 374: 1449 — 1461.
- [5]Leontiadis GI , Sharma VK 。 Howden

CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82: 286-296.

[6]Leontiadis GI, Sharma VK. Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12; (5): CD002094.

[7]Neal KR, Scott HM, Slack RC, et al. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study[J]. BMJ, 1996, 312: 414-415.

[8]Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007, 5: 1418-1423.

[9]Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 2047-2056.

[10]Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infection[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S10-S16.

[11]Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 1130-1134.

[12]Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia[J]. JAMA, 2009, 301: 2120-2128.

[13]McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S5-S9.

[14]Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S2-S4.

[15]Hooru EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56: 112-116.

[16]Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures[J]. Am J Gastroenterol. 2009, 104(Suppl 2): S21-S26.

[17]Reimer C, Sandergaard B, Hilsted L. Proton pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy[J]. Gastroenterology. 2009, 137: 80-87.

[18]Blume H, Donath F, Waruke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. Drug Saf, 2006, 29: 769-784.

[19]Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2009, 301: 937-944.

[20]Juurink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. CMAJ, 2009, 180: 713-718.

[21]Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy[J]. Am J Ther, 2008, 15: 536-542.

[22]Savarino V, Di Mario F, Searpignato C. Proton pump inhibitors in CORD An overview of their pharmacology, efficacy and

safety[J]. Pharmacol Res, 2009, 59: 135-153.

[23]van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia(DIAMOND study): a primary-cure-based randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373: 215-225.

——摘自《临床药物治疗杂志》2011 年 11 月第 9 卷第 6 期

支气管哮喘急性发作的药物治疗

曹秋梅（首都医科大学附属北京同仁医院急诊科）

支气管哮喘急性发作是指气促、咳嗽、胸闷等症突然发生或加剧，常有呼吸困难，以呼气流量降低为其特征，常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。哮喘急性发作时其轻重程度不一，病情加重可在数小时或数天内出现，偶尔可在数分钟内即危及生命，故应对病情作出正确评估，以便给予及时有效的紧急治疗。哮喘急性发作时的严重程度可分为轻、中、重度、危重 4 级（表 1）。

表 1 哮喘急性发作的病情严重程度分级

临床特点	轻度	中度	重度
程度	轻度	中度	重度
气短	步行、上楼时可平卧	稍事活动坐位	休息时端坐呼吸
体位	连续成句	单词	单词
讲话方式	不能讲话		
字	焦虑，尚安静	时有焦虑或烦躁	常有焦虑、烦躁
精神状态			嗜睡
或意识模糊			
出汗	无	有	大汗淋漓
呼吸频率	轻度增加	增加	常 > 30 次/min
辅助呼吸肌	常无	可有	常
有	胸腹矛盾运动		
及三凹征			
哮鸣音	散在，呼吸末期减弱、乃至无	响亮、弥漫	响亮、弥漫
漫			
脉率（次/min）	<100	100~120	>120
率变慢或不规则			
奇脉	无，<10 mmHg	可有	常有
使用β2受体激动药后 PEF 占预计值或平素最高值%	>70%	50%~70%	50%或<10mL·min ⁻¹ 或作用时间<2h
PaO2（吸空气，mmHg）	正常	60-80	<60
PaCO2（mmHg）	<45	≤45	>45
SaO2（吸空气，%）	>95	91~95	≤90
pH			降低

PEF:峰值呼气流速

1 支气管哮喘急性发作时的临床表现

1. 1 呼吸困难

常紧随先兆症状后出现胸闷、胸部紧迫甚至窒息感，胸部似被重石所压，10—15min 后发生以呼气困难为主的呼吸困难，并带有哮鸣音。病人被迫端坐，不能平卧，头向前俯，两肩耸起，两手撑膝，用力喘气。发作可持续几十分钟到数小时，自行或治疗后缓解。

1. 2 咳嗽、咯痰

于先兆期因支气管黏膜过敏而引起咳嗽。一般为干性无痰咳嗽，程度不等。至发作期咳嗽减轻，以喘息为主。待发作接近尾声时，支气管痉挛及黏膜水肿减轻，大量分泌物得以排出，而咳嗽、咯痰症状加重，咯出较多稀薄痰液或黏液性痰栓。若合并感染时，可咯出脓性痰。少数病人可以咳嗽为唯一的表现。

1.3 其他

支气管哮喘发作较严重、时间较久者，可有胸痛。部分病人也可有呕吐甚至大小便失禁。当呈重度持续发作时，有头痛、头昏、焦虑和病态行为，以及神志模糊、嗜睡和昏迷等精神神经症状。若合并感染，则可有发热。发作过后多有疲乏、无力等全身症状。

2 支气管哮喘急性发作的常见原因

2.1 变应原或其他致喘因素持续存在变应原或其他致喘因素持续存在可使哮喘病人气道的变态反应性炎症愈来愈重，气道反应性愈来愈高。有人报告，重度哮喘发作需要机械通气的病人中，对于真菌过敏和对于解热镇痛药不耐受者占相当大的比例。

2.2 呼吸道感染未能控制

呼吸道病毒、细菌、真菌、支原体或衣原体等感染，使支气管黏膜充血、水肿，分泌物增多、黏稠，加重了支气管哮喘的气道阻塞症状，并可使哮喘病人对于 β 受体激动药和茶碱等支气管解痉药的治疗反应降低。

2.3 因脱水使痰液黏稠、气道阻塞

急性哮喘发作时，病人出汗多、张口呼吸使经呼吸道丢失的水分增多，以及茶碱等强心、利尿药的应用等因素使体内的水分排出增加；但此时病人摄入的水量明显少于正常人。因此重度哮喘发作的病人几乎都处于脱水状态。脱水使病人的痰液黏稠，难以咳出。当黏稠痰栓广泛阻塞气道时，所有的平喘药物均无法奏效。

2.4 β 受体激动药“失敏”

近年来的研究结果已证实，长期或大量应用 β 受体激动药，可使哮喘病人细胞膜上的 β_2 受体“内陷”至细胞质，使其在细胞膜上的数量减少，出现“向下调节”。在临床上则表现为“失敏”“耐药”和气道反应性增高。因此，长期、规则、单一应用 β_2 受体激动药的哮喘病人突然停止用药，可因气道反应性反跳性进一步增高而诱发重度哮喘发作。

2.5 病人的情绪过度紧张

支气管哮喘是较为常见的心因性疾病。病人的心理障碍总评分显著高于健康对照组，主要表现为抑郁、焦虑和恐惧。中至重度哮喘病人的心理障碍比轻度哮喘病人明显。发作期病人对于自身哮喘病情的担忧和恐惧，一方面可经过大脑皮质和自主神经反射加重支气管痉挛，另一方面因纳差和睡眠差，使病人体力不支，易于发生全身衰竭。

2.6 突然停用糖皮质激素

长期、大量应用糖皮质激素的哮喘的病人中，有一部分是激素依赖型哮喘。在高浓度的外源性糖皮质激素的抑制作用下，这些病人的肾上腺皮质明显萎缩、功能衰竭，如果突然停用激素或激素减量速度过快，可出现哮喘症状的反跳，极易发生重度哮喘发作。

2.7 酸中毒

急性支气管哮喘发作时气道狭窄，通气功能不全，可造成缺氧和 CO_2 潴留。严重缺氧使组

织细胞的三羧酸循环受到限制，无氧酵解引起代谢性酸中毒。CO₂ 潴留导致呼吸性酸中毒。在酸中毒的情况下，气道平滑肌对于多种平喘药的反应性均降低，可使支气管哮喘的症状进一步加重。

2.8 严重并发症

急性哮喘发作患者如产生张力性气胸、纵隔气肿或心功能不全时，可使其症状进一步加重。

3 支气管哮喘急性发作期的治疗方法

急性发作的治疗目的是尽快缓解气道阻塞，纠正低氧血症，恢复肺功能，预防进一步恶化或再次发作，防止并发症。一般根据病情的分度进行综合性治疗。

3.1 氧疗

急性哮喘发作病人均应给与氧疗。因为除了哮喘发作可引起气道阻塞、通气功能障碍外， β 受体激动药等平喘药物的应用可加重肺内通气 / 血流比值失调，也可降低哮喘病人动脉血氧浓度。为了能尽快改善病人的缺氧状态，主张立即经鼻导管或鼻塞吸入较高浓度的氧气(4—6L · min⁻¹)。必要时也可经面罩供氧。当然，对于病情危重，已出现 CO₂ 潴留的哮喘病人则应依照 II 型呼吸衰竭的氧疗原则给与持续低流量吸氧(1—2L · min⁻¹)。哮喘病人均存在气道高反应性，因此，吸入的氧气应温暖、湿润，以免加重气道痉挛。对于经上述方法氧疗无效或发生 CO₂ 潴留的病人，应及时建立人工气道(插管或气管切开)，行机械辅助呼吸治疗。

3.2 迅速建立静脉通道，纠正脱水

重度哮喘发作的病人，需要迅速补液、及时纠正脱水、电解质紊乱和酸碱平衡，并需经静脉给与各种解痉平喘药物和其他各种抢救药物，因此迅速建立 1—2 条静脉通道是十分重要的。静脉补液时应遵循“先快后慢，先盐后糖，见尿补钾”的原则。

第 1—2 天的每天补液总量为 2500—3000mL。补液过程中应注意病人的心肾功能，补液速度不可过快，必要时可应用小剂量的强心药稀释后缓慢静脉注射。

3.3 β 受体激动药

3.3.1 作用机制选择性作用于细胞膜上的 β_2 受体，激活腺苷环化酶，使细胞内 cAMP 增加，引起蛋白激酶的脱磷酸作用，并抑制肌球蛋白的磷酸化，使其轻链的活性下降，从而降低细胞内钙浓度，而使支气管平滑肌松弛；位于胆碱能神经突触前膜上的 β_2 受体兴奋，可减少胆碱能神经递质乙酰胆碱的释放；稳定肥大细胞膜，减少其介质的释放。本品松弛气道平滑肌的作用强而迅速。

3.3.2 给药方法以压缩空气或氧气为动力的雾化溶液吸入，如沙丁胺醇(万托林)、特布他林(博利康尼)溶液每次 0.5—2mL 或非诺特罗(备劳特)溶液每次 0.1—0.4mL 稀释后雾化吸入，每 2 小时 1 次；皮下或静脉用药，如沙丁胺醇或特布他林注射剂皮下注射或稀释后静脉滴注。应注意滴速，防止心律失常和心肌缺血的发生；经呼吸机的进气管道的侧管雾化吸入，适用于正在进行机械辅助通气的病人。

3.3.3 注意事项严重的高血压、心律失常、近期内有心绞痛的病人禁用；就诊前过量使用 β 受体激动药，心率>120min⁻¹者不宜应用；静脉注射 B 受体激动药可能引起严重的低钾，应及时补充钾盐；最好作心电监护。

3.4 氨茶碱

茶碱除能抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌细胞内的 cAMP 浓度外，还能拮抗腺苷受体；刺激肾上腺分泌肾上腺素，增强呼吸肌的收缩；增强气道纤毛清除功能和消炎作用。是目前治疗哮喘的有效药物。茶碱与糖皮质激素合用具有协同作用。

3.4.1 给药方法 24h 内未用过茶碱的病人, 应先给与负荷剂量, 即将 $4-6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的氨茶碱稀释至 20—40mL 液体中缓慢注射, 以后以每小时 $0.5-0.8\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的速率静脉滴注维持, 13 注射剂量一般 $\leq 1.0\text{g}$ 。因茶碱的治疗窗窄、药物代谢个体差异大、影响因素多, 有条件者应作血药浓度检测, 使其维持在 $8-16\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内。

3.4.2 注意事项 老人、幼儿、心、肝、肾功能障碍及甲状腺功能亢进症病人慎用; 应警惕西咪替丁、大环内酯类和喹诺酮类药物等对其清除率的影响; 茶碱与糖皮质激素合用有协同作用, 但茶碱与 β_2 受体激动药联用时可能增加心律失常和对心肌的损害。

3.5 抗胆碱药

3.5.1 作用机制 通过抑制迷走神经而缓解支气管平滑肌的痉挛。主要作用于大、中气道内气道平滑肌表面的 M_3 受体。该类药物极少从黏膜吸收, 其全身不良反应较少。与 β_2 受体激动药联合应用, 有协同舒张支气管作用。

3.5.2 给药方法 异丙托溴胺(爱全乐)雾化吸入液成人及 >14 岁儿童每次 0.4—2.0mL, 用生理盐水稀释后持续雾化, 每日 3—4 次。如与 β 受体激动药非诺特罗(备劳特)或舒喘宁雾化溶液联合吸入, 疗效更好。

3.5.3 注意事项 有闭角型青光眼或因前列腺肥大而尿潴留的病人慎用; 对本品过敏者禁用。

3.6 糖皮质类固醇激素

近年来研究表明, 糖皮质激素对防治气道重塑有一定作用^[2], 其是治疗重度哮喘发作最重要的药物。

3.6.1 作用机制多环节抗炎; 减少微血管渗漏, 减轻黏膜水肿; 增强 β_2 受体激动药对气道平滑肌的松弛作用; 稳定溶酶体膜; 抗过敏等。

3.6.2 使用原则及方法①早期: 由于糖皮质激素的受体位于细胞质内, 药物与受体的结合物只有进入细胞核, 作用于相关的基因, 继而通过 mRNA 合成脂皮素, 才能发挥其药物作用。一般来说经静脉给药也需要 4—6 h 才能充分起效, 而重度哮喘发作病人的病情可在短时间内迅速恶化, 甚至致死。因此, 应及时静脉给与糖皮质激素; ②足量: 糖皮质激素治疗哮喘的疗效与剂量有关, 为了迅速控制病情、缓解呼吸困难症状, 有必要给与大剂量激素。通常认为, 第一天静脉给与氢化可的松 400—1000mg 或甲基强的松龙 80—160mg 为宜。可先静脉推注氢化可的松 200mg, 以后 $3-5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度静脉滴注维持, 病情缓解可减量或改用吸入剂型^[3-4]; ③静脉给药或溶液雾化吸入: 此时不宜干粉装置吸入或口服方式给药, 以免延误治疗; ④短程: 为了减少大剂量糖皮质激素的不良反应, 对于原先未用过糖皮质激素的哮喘病人, 等到症状基本控制后即可在 3—5d 内完全停用激素, 不必逐渐减量。但是对于原先经常应用糖皮质激素或激素依赖型哮喘病人, 不仅需要逐渐减少激素的用量, 还应长期应用吸入或口服维持量的激素。

3.6.3 制剂选择琥珀酸氢化可的松: 常用。因为氢化可的松的作用比地塞米松直接、迅速, 琥珀酸氢化可的松不含乙醇, 对于对乙醇过敏或肝功能有损害的病人更为适宜。地塞米松注射液: 有的病例用此药物静脉推注后疗效较好。甲基泼尼松龙注射液: 作用迅速、水钠潴留轻微, 近年来受到临床医生的重视。静脉注射 40—80mg, 以后每 6—8 小时静脉注射 40—80mg, 奏效后改为肌肉注射。

3.6.4 注意事项原先有溃疡病、高血压、肺结核、糖尿病的病人激素量不可过大; 对于以前较长时间应用糖皮质激素或正在应用糖皮质激素或同时接受利福平、苯巴比妥或苯妥英钠等药

物(可加速糖皮质激素的代谢,降低其血药浓度)治疗者所需激素剂量较大。

3.7 硫酸镁静脉滴注

硫酸镁可直接舒张平滑肌,对已接受常规药物治疗的慢性患者无效,仅对急性、重度患者有效,如同时合并高血压者更佳,因为硫酸镁有一定的降压作用。一些常规应用解痉药包括急速治疗无效的病人可使用硫酸镁。有报道^[5]在常规治疗基础上加用硫酸镁治疗急性重症支气管哮喘 22 例,总有效率 100%,与对照组比较有显著性差异。

3.7.1 作用机制尚未明了,可能的机制包括:与钙离子竞争,使细胞内钙离子浓度下降,导致气道平滑肌松弛;减少乙酰胆碱对终板去极化作用,减低肌纤维的兴奋性而使其道平滑肌松弛;抑制肥大细胞内组胺释放的生物学效应;镇静作用等。

3.7.2 使用方法 25%硫酸镁 5mL 加入 40mL 葡萄糖液中缓慢静脉注射;25%硫酸镁 10mL 加入葡萄糖液 250—500mL 中内静脉滴注,滴速为每分钟 30—40 滴。

3.7.3 注意事项静脉注射速度过快时,可引起心跳缓慢、颜面潮红、血压降低;可能加重病人的嗜睡。在使用过程中要密切监测呼吸和血压,若血压下降可减慢滴入速度,如有严重不良反应出现,应立即停用,并给予 10%葡萄糖酸钙 10mL 静脉注射以拮抗。

3.8 纠正酸碱失衡

主要是纠正代谢性酸中毒。因为酸中毒会降低平喘药的疗效。通常先给与 5%碳酸氢钠 150—200mL 静脉滴注。以后根据动脉血气结果分析酌情补充。有人报告该药尚有改善微循环的作用。但是,不可矫枉过正,因为碱血症会导致氧

离曲线左移,加重组织细胞的缺氧。

3.9 控制感染

3.9.1 重度哮喘发作易于并发感染原因气道炎症、支气管痉挛和黏液痰栓使痰液引流不畅;糖皮质激素的大量应用,抑制了机体的免疫力;氨茶碱可降低中性粒细胞的趋化力,使其吞噬作用减弱。

3.9.2 抗生素的选择原则静脉给药;先根据经验选用广谱抗生素,以后参考痰细菌培养药敏试验和所用药物的临床疗效调整方案;注意药物对肝、肾功能的影响、药物间相互作用等。

支气管急性发作期病人因持续喘息、呼吸困难、焦虑不安,病人和家属都希望能立即缓解喘息症状,而在临床中经常是给予病人平喘药物后症状并不能很快缓解。因此急救医师应根据每一个病人的具体情况,抓住主要矛盾,积极采取有效措施,努力使病人转危为安。

参考文献

- [1]中华医学会呼吸病学分会哮喘组.支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案 fj]. 中华结核和呼吸杂志. 2008, 31: 177.
- [2]于敏娇,戴元荣.糖皮质激素防治支气管哮喘患者气道重塑的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005. 29: 656—657.
- [3]崔喜英,解启莲,史玲艾.氢化可的松对重度支气管哮喘肺功能的影响[J]. 河北医药, 2004, 26: 311—312.
- [4]温志红,杜华,黄小芳.甲基强的松龙治疗儿童中重度哮喘发作 30 例临床观察[J]. 中华全科医学, 2004, 7: 515—516.
- [5]杨声坤.硫酸镁对急性重症支气管哮喘的治疗作用[J]. 临床荟萃, 2005, 20: 1303.

• 合理用药 •

人血白蛋白的合理临床应用

临床误区:白蛋白作为营养制剂

误区一:纠正低白蛋白血症

营养不良在手术和创伤病人中非常普遍,此类病人往往伴有不同程度的低蛋白血症。目前,临床上应用白蛋白的误区之一 是将白蛋白作为营养补品用于手术后病人、营养不良患者、恶性肿瘤病人或危重病人中。

事实上,外科病人术后处于高代谢状态,表现为蛋白分解代谢加速,合成代谢下降,造成持续的负氮平衡。另一方面,外科手术创伤早期,机体存在全身性炎症反应,大量的炎性介质和细胞因子直接损伤毛细血管内皮细胞,毛细血管内皮细胞间隙增大,通透性增加,产生全身毛细血管渗漏综合征(SCLS),部分白蛋白渗漏到组织间隙中,导致术后早期的低蛋白血症。因此,外科手术病人术后早期的低蛋白血症,并非全是营养不良或蛋白质分解的结果。

此时输注外源性白蛋白若不能改善患者本身的营养状况,其原因可能为:①外源性蛋白质进入人体后,首先水解为氨基酸,然后再被机体组织细胞所利用,合成所需的各种蛋白质。由于各种组织细胞内蛋白质有其特殊性,是由组织细胞自身来合成的,因此外源无法提供。白蛋白的分解产物内缺乏合成其他蛋白质的色氨酸,故营养价值低。②从代谢的角度看,以白蛋白作为营养补充并不恰当,白蛋白的半衰期约为 21 天,人体仅能利用降解生成的氨基酸,而当日输入的白蛋白并不能发挥营养作用。③输注外源性白蛋白并不能从根本上改善由于氮供应不足所致的各个组织器官蛋白质合成不足的问题。

血浆白蛋白水平降低只是一个现象,从营养角度看,它的根本原因是由于热卡和氮的摄入不足所致。因此,要改善外科病人术后高分解代谢、负

氮平衡和低蛋白血症,应该从根本上解决营养不良的问题,应该提供合适的能量和营养底物。营养底物中,氮的供给应选择平衡型的氨基酸制剂,而非白蛋白。

误区二:促进伤口愈合

传统观点认为,即使对手术后病人进行肠外营养支持时,静脉输注白蛋白可提高或维持血浆胶体渗透压,减少术后组织水肿,促进伤口特别是吻合口的愈合。受上述观点影响,目前临床上许多外科医生仍喜欢应用白蛋白,这是造成术后白蛋白制剂应用普遍的另一原因。事实上,循证医学研究表明,尽管输注白蛋白可提高血清白蛋白的水平,但并没有改善病人原发病的治疗效果,也不能减少并发症的发生率或改善临床预后。由于目前医用白蛋白的来源为献血者的血浆经血浆分离和灭菌处理后配置而成,当前我国血源紧张,所以白蛋白价格昂贵,术后输注白蛋白不仅加重了患者的经济负担,也增加了社会的负担。因此,常规应用白蛋白来改善病人的低白蛋白血症是不值得推荐的。

误区三:提高机体免疫力

临床上应用白蛋白的另一误区是将白蛋白作为“强身剂”,用于提高机体免疫抵抗力,这就更错误了。因为白蛋白不但不能提高机体免疫力,而且其中的某些成分(如制剂中的微量 α -1 酸性糖蛋白)反而可使机体免疫力下降。此外,给白蛋白含量正常患者输注外源性白蛋白还可抑制机体自身白蛋白的合成,加速白蛋白的分解,并可使循环负荷过重、血钠增高等副作用。

循证医学:白蛋白不适用于体液治疗

液体治疗是外科基本问题,特别是在手术后早期或外科危重病人,其目的是维持血流动力学稳定,维持充足的体循环和微循环,保证良好的组织

灌注和氧供,维持水、电解质和酸碱平衡。目前,临床上许多医生将白蛋白用作一线容量扩充剂用于体液治疗。但是,在一些病理情况下(如严重创伤、手术、感染或 ARDS 等),血管内皮功能受损,白蛋白不可避免地渗漏至组织间隙中,水也随之从血管内转移到组织液,引起组织水肿和灌注下降,加重组织氧供需失衡,使病情更加恶化。

1998 年 Cochrane 创伤组应用 Meta 分析对白蛋白使用作了系统评价,他们荟萃分析了 30 篇随机对照研究共 1419 例病人,数据显示每使用白蛋白治疗 100 例危重患者,就会增加 6 例死亡,强烈提示危重病人使用白蛋白可能会增加死亡率。这一现象可能原因是源于白蛋白的抗凝活性,可抑制血小板聚集,通过抗凝血酶 III 加强对活化 X 因子的抑制,这对危重病人尤其是出血性低血容量者可能有害。其次,危重患者毛细血管通透性增加,由于白蛋白漏出到血管外间隙,增加了跨壁渗透压,加重组织水肿。近年来,SAFE 研究组完成了 6997 例病人的双盲随机对照研究(生理盐水组 3500 例,白蛋白组 3497 例),结果发现,两组病人在病死率、器官衰竭发生率、住院时间和 ICU 时间、机械通气时间、肾脏替代治疗时间等方面无统计学差异。2006 年 Liberati 等以病死率为终点指标,筛选出 32 个随机对照研究,共纳入 8452 例低血容量、烧伤或低蛋白血症的重危病人,比较输注白蛋白或输注晶体液对病死率的影响。结果发现,对于低血容量、烧伤和低蛋白血症病人,没有证据表明输注能降低其病死率。对于烧伤病人,输注白蛋白还可能增加其病死率。

SAFE 研究

2004 年由澳大利亚和新西兰合作完成的随机、对照研究(SAFE 研究)比较了使用 4%白蛋白和生理盐水进行液体复苏治疗对 ICU 病人治疗效果的影响。该研究纳入病例 6997 例,入选病种包括创伤、重度感染、急性呼吸窘迫综合征

(ARDS)3 类。观察指标包括:28 天死亡率、ICU 停留时间和住院时间、机械通气时间、血液透析治疗时间、新发生的脏器功能衰竭等。结果显示,两组在各项指标上均未观察到统计学显著性差异。在根据病种分类的亚组分析中,各亚组间 28 天死亡率也没有显著性差异。4%的白蛋白与生理盐水相比,在 ICU 病人液体复苏方面未显示出优势。

正常情况下,决定组织间液流向的最重要因素是毛细血管壁两侧的胶体渗透压差,而不是血清中的白蛋白浓度。临床上在低蛋白血症、低血容量休克和手术后病人中使用白蛋白治疗的基本原理也是在于希望通过增加毛细血管壁两侧的胶体渗透压差而增加组织间隙内的液体重吸收回血液循环,从而减轻组织水肿。

然而,在病理情况下,如休克、严重烧伤、大手术后等,由于组织细胞的直接损伤或者全身的炎症介质作用,毛细血管的通透性大大增加,因此从毛细血管中渗出到组织间隙的液体以及血浆蛋白将大量增加。血浆蛋白的渗出将增加组织间液的胶体渗透压,进而导致更多的血浆成分渗出到组织间隙,加重组织水肿,造成局部微循环障碍,组织缺氧,在临床上可导致不同的并发症。在这种病理情况下,静脉输注白蛋白并不能像在生理情况下那样可以在血液循环内维持循环容量。相反地,由于毛细血管通透性的增加,输入的白蛋白可能会渗漏到组织间隙,加重组织水肿。

已有研究表明,通过静脉输注白蛋白来提高血管内胶体渗透压、减轻水肿只能起暂时的有益作用,在临床病人中观察到输注白蛋白 4 小时后,超过 2/3 的白蛋白就已经进入组织间隙。而进入组织间隙的胶体成分只能通过淋巴引流途径进入血液循环,在手术后病人,手术区域淋巴循环发生障碍的情况下,白蛋白的大量漏出必然加重局部组织的水肿。也就是说,白蛋白治疗不仅不能起到

有效的扩充容量、减轻组织水肿的作用,还会加重创伤局部的微循环障碍,导致新的问题出现。推测这是几个大规模的临床研究没有发现白蛋白优于人工胶体或晶体液的一个可能机制。

重症病人或手术后病人的低蛋白血症更多地应该理解为是疾病或应激严重程度的一个指标,而不是导致疾病加重的原因。从以上研究结果不难看出,单纯输注血清白蛋白并不能得到好的治疗结果,相反可能给治疗带来负面的影响。另有荟萃分析显示,输注白蛋白后血清白蛋白水平升高的病人,发生并发症的可能性要比白蛋白水平不升高的病人少;如果病人的血清白蛋白水平上升到 30 g/L 以上,病人的死亡率下降。这一结果提示毛细血管渗漏关系到并发症的发生和病人的预后,而毛细血管通透性的增加是与疾病或应激的严重程度相关的,也就是说与预后根本相关的是疾病本身,而不是血清白蛋白水平。我们从这些研究中得到的提示是:临床治疗的策略应该是治疗原发疾病,从而使血清白蛋白水平逐渐回到正常范围。

在毛细血管通透性增加的情况下,只有输注比白蛋白分子量更大且不易透过毛细血管壁的大分子胶体,才能维持血管内和组织间液之间的胶体渗透压差,减少血浆成分的渗漏,减轻组织水肿,才能使临床治疗取得预期的效果,改善病人预后。目前已有的大分子人工胶体(如羟乙基淀粉 130/0.4)可能在这一方面较白蛋白有更多的优势。

START 研究

2007 年 6 月在中国完成的 START 研究是全球首项比较人工胶体(6%羟乙基淀粉 130/0.4)和白蛋白对外科手术后病人并发症影响的多中心、随机对照研究。研究者选择术前血清白蛋白水平在 30 g/L 以上的腹部中等以上手术后病人,术后分别使用 20%白蛋白或 6%羟乙基淀粉 (130/0.4),

观察比较两组间术后 28 天内的手术并发症发生率。

研究共纳入 654 例病人,手术方式包括:胃癌根治术、结(直)肠癌根治术、脾切除术、肝切除术、胰体尾切除术等。结果显示,6%羟乙基淀粉 (130/0.4)组与 20%白蛋白组在术后 28 天手术并发症、ICU 停留时间、术后住院时间、机械通气时间等主要观察指标方面均无显著差异,而在药物经济学上,6%羟乙基淀粉(130/0.4)组的治疗费用仅为白蛋白组的 1/5。

START 研究结果提示,腹部中等以上手术后应用 6%羟乙基淀粉 (130/0.4)在预防手术后并发症方面与 20%白蛋白效果相当。START 的研究人群为中等以上的腹部手术后病人,无论手术后输注 6%羟乙基淀粉(130/0.4)或白蛋白,手术后三天内血清白蛋白平均水平均在 30 g/L 以上。

考虑到价格因素、使用的方便程度以及血液制品潜在的传播疾病可能性,不难看出,如果将 6%羟乙基淀粉(130/0.4)作为白蛋白的代用品,在不增加手术后并发症的同时,比白蛋白拥有更好的安全性和价格优势。START 研究结果对国内外外科领域,胶体输液(包括白蛋白、血浆、人工胶体)的合理使用将会有长远和有益的影响。基于以上证据,再加上人工胶体在扩容效果上优于白蛋白,我们认为白蛋白不应作为外科病人手术后常规体液治疗的选择。

白蛋白临床输注指征:

目前,临床上公认的白蛋白应用输注指征有:

- ①大面积烧伤 24 h 后;
 - ②急性创伤性休克;
 - ③成人急性呼吸窘迫综合征;
 - ④血液置换治疗;
 - ⑤肾透析;
 - ⑥严重的低蛋白血症腹水;
 - ⑦急性肝功能衰竭伴肝昏迷等。
- 美国《白蛋白临床应用指南》也指出,白蛋白正确的临床应用包括休克、烧伤、ARDS、体外循环,偶尔可应用于急性肝衰竭、腹水、肾透析,还需进一步观察的应用有新生儿黄疸、汞中

毒。不合理的临床应用为补充营养,治疗肾病综合征、慢性肝硬化。

为起到一定治疗作用, 建议以下情况输注白蛋白:

①严重感染、急性低血容量(如手术失血、创伤出血),或没有其他胶体溶液可供选择以及其他胶体溶液已经用至最大量时。

②烧伤所致的血浆渗透压减低及低血容量性休克,一般烧伤后 24 h 以内使用晶体液,而 24 h 后可应用白蛋白。

③成人呼吸窘迫综合征,白蛋白与利尿剂联合应用,可使肺组织间隙液体吸收回血管,消除肺水肿以改善其临床症状。

④肝功能严重受损(肝功能不全失代偿期),重

度的低白蛋白血症(血清白蛋白<20 g/L),或由于严重低白蛋白血症、大量腹水影响心血管功能时。

⑤某些血液置换治疗、肾透析或体外循环手术患者。

目前,我国临床上缺乏规范的白蛋白应用指征,滥用白蛋白的现象十分普遍。临床医师应该根据现有的证据,结合病人的具体情况,严格限制白蛋白的使用范围。另一方面,在当今医疗改革、血源紧张的背景下,药品花费过高对病人、医师都是负担。限制白蛋白制剂的使用,可以避免医药资源的浪费,也可以保护医患双方的利益。

—摘自《医学论坛报》

• 药学服务 •

磺胺类过敏史者慎用多种药物

磺胺类药物过敏史不容忽视

磺胺类药物是一类人工合成的抗菌药,曾被广泛应用,副作用较多,其中以过敏反应最常见。随着多种抗菌药物出现,医师对磺胺类处方逐渐减少。目前磺胺类药物较少被应用,因此许多医师在询问患者过敏史时,常忽视对磺胺类过敏史的询问。但值得注意的是,多种药物与磺胺类药物结构相似,可能与之存在交叉过敏反应。因此,忽视患者磺胺类过敏史可能不利于多种药物的安全应用。

多种药物与磺胺类有交叉过敏

药物交叉过敏反应是指患者对某一药物发生过敏反应,在应用另一种化学结构与之相似的药物或该药的代谢产物后发生的过敏反应。

患者服用磺胺类药物后的最常见不良反应为孤立性皮炎,亦可能发生罕见但严重的不良反应,即迟发性过敏反应。迟发性过敏反应通常出现在患者应用磺胺类药物的疗程晚期,其特征为发热、皮疹或紫癜,部分患者可表现有淋巴结肿大、肝炎、肾炎、心肌炎、嗜酸细胞增多症、异形淋巴细胞增多等,可累及多个器官或系统,病死率约达 10%。发生磺胺类药物交叉过敏的患者可表现为上述磺胺类药物过敏症状。

在处方多种药物时(表),医师应注意询问患者的磺胺类药物过敏史,对磺胺类过敏的患者应禁

用或慎用该药物。

表 磺胺类药物过敏者慎用或禁用的药物

药物种类	药物	备注
磺胺类药物	磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑(用于全身性感染);柳氮磺吡啶(用于溃疡性结肠炎和克罗恩病)	
磺酰脲类降糖药	格列本脲、格列吡嗪、格列喆酮、格列齐特、格列美脲	含与磺胺类药物相似的基团,即对氨基苯磺酰胺基
利尿剂	噻嗪类利尿剂氢氯噻嗪、吲达帕胺 袢利尿剂呋塞米、布美他尼	氯苯磺胺的衍生物 化学结构含磺酰胺基
解热镇痛抗炎药	高选择性环氧合酶-2抑制剂 塞来昔布、尼美舒利	化学结构中含苯磺酰胺基(塞来昔布)或磺基(尼美舒利)
抗痛风药	丙磺舒	含磺酰基
青光眼治疗药物	乙酰唑胺、布林佐胺	属碳酸酐酶抑制剂,碳酸离子与磺胺基团结构相似
砒类药物	氯苯砒、苯丙砒、二乙酰氯苯砒等	含磺酰基
复方制剂	含上述药物的复方制剂,如降压药 氯沙坦钾/氢氯噻嗪、厄贝沙坦/ 氢氯噻嗪、缬沙坦/氢氯噻嗪,降糖 药消渴丸(含格列本脲)	

——摘自《中国医学论坛报》

美成功用蛆虫治疗糖尿病患者伤口

蛆虫以死亡组织为食，它们会产生一种化学物质，可以溶解死亡组织然后将溶解的死亡组织吸食掉。

北京时间 9 月 29 日消息，据国外媒体报道，在近期举行的抗微生物制剂与化学疗法跨领域会议上，夏威夷大学科学家劳伦斯-艾伦博士介绍了利用蛆虫治疗糖尿病患者伤口的最新技术及成功案例。据介绍，在 37 名参与试验的糖尿病人中，共有 27 名患者取得显著疗效。

治疗糖尿病患者伤口的传统疗法是清创术或者利用酶或解剖刀清除感染组织或死亡组织。但是，这些传统的疗法成功率很低，而且常常需要切断手术。艾伦博士认为，蛆虫清创术或许可以解决这个难题。

艾伦博士和他的研究团队在 37 名患者身上进行了试验，每名患者都患有一种类型的动脉疾病，某些患者的伤口甚至已有五年之久。研究人员将 50 到 100 条蛆虫放在伤口之上，并将它们密封在一种网状的胶带中，蛆虫在里面可以存活一到两天。一两天后，将这些蛆虫清理掉，然后再添加新的蛆虫，开始另一回合的治疗，如此重复五个回合。

蛆虫只以死亡组织为食，它们会产生一种化学物质，可以溶解死亡组织然后将溶解的死亡组织吸食掉。接下来，这种化学物质又会刺激肉芽组织的生长，从而促进伤口的愈合。

在这项研究中，试验的成功是由艾伦博士来定义的。所谓的成功包括完全清除死亡组织，促进肉芽组织的生长以及伤口实现 50% 的愈合。在参与试验的患者中，共有 21 人取得成功，伤口愈合度达 75%。在所有患者中，有 5 个人的伤口感染的是抗药性金黄色葡萄球菌，10 人感染 B 链球菌。所有这些感染也都得到治愈。所有参与试验的患者都未有发炎、出血、严重的血管病以及骨感染等症状。

当然，新的治疗手段仍然需要更多的临床试验。艾伦博士对于临床试验申请得到通过充满信心，他认为新手段比传统治疗方法更经济，而且成功率更高。

女性喝咖啡可降低抑郁

新的研究结果显示，每天喝咖啡的女性得抑郁症的可能性要比不这么做的女性低。

9 月 26 日 Archives Of Internal Medicine 杂志报道，哈佛大学研究人员在 10 年期间跟踪 5 万余名女性后发现，与那些很少喝咖啡的女性比较，每天饮用至少 4 杯咖啡的女性，患忧郁症的风险减少了 20%，每天喝两三杯的则少了 15%。

在这 50739 名女性中，研究开始之时都没有抑郁症状，不过在研究结束之时，共有 2607 人患上抑郁症。

领导此项研究的哈佛大学公共卫生学院流行病学和营养学教授阿尔贝托·阿什利奥表示，咖啡因能促进人体某些精神传导物质的释放，比如多巴胺等物质，这些物质能够帮助调节情绪和降低抑郁。但这些都是短期性的，“目前我们还不清楚，为什么长期摄入咖啡因也能够降低抑郁。”阿什利奥说。

研究人员过去曾跟踪过咖啡对于心脏健康、炎症乃至癌症的疗效，不过很少将之与人的情绪管理相联系。

《今日美国报》当日报道指出，尽管现在说用咖啡作为抵抗抑郁症的有效手段还为时尚早，但德州农机大学健康科学中心副教授卡吉尔表示，至少研究的发现可以减轻人们对咖啡因可能带来的副作用的担心。“长期以来过量食用咖啡因被认为是导致焦虑与其他精神疾病的因素之一，曾经一度认为应当限制摄入咖啡因。”

来源：中国新闻网 2011-9-30

使用胰岛素的9大忌

一忌：知识欠缺

赵女士买胰岛素泵时仅考虑价格不能太贵，而未充分了解自身病情特点，结果用泵后仍未解决低血糖频发问题。原因是“不匹配”，她需要一台基础率增量幅度能细分到 0.05 单位 / 小时的泵，而买的泵只能按 0.1 单位 / 小时增加，白花了 4 万元钱。刘先生刚用胰岛素泵时的血糖比皮下注射胰岛素时更差，原因是他未能记住餐前大剂量需自行给予。

故糖友在购买胰岛素泵前必须先知晓是否需要用泵、个体疾病特点、泵制造商及各种泵的性能、价格、售后服务等相关知识，才能确保使用泵的治疗效果。

二忌：不配合

用泵的最初一段时间非常重要，患友要积极配合，主动学习新知识，多与医护人员沟通，以便尽快掌握好泵的“习性”。如换泵后初始胰岛素用量应少于皮下注射时的总量，最初一天至少监测 7~8 次血糖等。糖友张先生因工作繁忙选择在门诊戴泵，之后也是因为工作原因未能按要求每天多次监测血糖，结果在餐前及夜间经常发生低血糖。

三忌：运动不当

67 岁的林阿婆因为白天临时陪小孙子去爬山游玩，又未减少胰岛素用量，导致夜间发生低血糖昏迷送医院急救。

多数糖友都知道运动能降低血糖，如正常人剧烈运动时，肌肉组织对葡萄糖的摄取量为基础状态的 20~30 倍。活动量明显增加后就应加餐或适当减少胰岛素用量，否则很可能会发生低血糖症。故糖友的活动量应相对固定，并选择适合个体的运动项目。运动前后要监测血糖，了解运动对血糖的影响，并根据运动量及时调整饮食量或胰岛素药量等。

四忌：滥用器械

孙女士至今后悔不已。患病之初她因偏听介绍，错认为胰岛素泵是所有糖尿病患者的首选治疗，花 6 万余元买了泵，1 个月后就长期闲置在家，因为她根本就不需要也不适合长期使用胰岛素。

理论上所有用胰岛素的糖友，无论其使用时间长短，都可以用泵治疗。1 型糖尿病、2 型糖尿病血糖控制不佳或高低血糖频繁交替出现或需长期多次注射胰岛素者、妊娠糖尿病或糖尿病伴妊娠时、胰腺切除术后糖尿病等，最适合用泵。但胰岛素泵和后续费用毕竟较昂贵，且糖友个体差异明显，应避免滥用。

五忌：生活随意

57 岁的陈先生患糖尿病、高血压和高脂血症仅 4 年，随心所欲的生活一直是他追求的目标。1 年前因血糖控制极差伴急性心肌梗死开始使用胰岛素泵治疗，但其后仍未控制饮食，也极少监测血糖，只要有空不是和朋友聚餐，就是通宵搓麻将。结果半年后又因脑梗住院治疗，当时糖化血红蛋白为 10.5%。

饮食控制和运动疗法是糖尿病治疗的基石，若生活随意，无相对固定的饮食和运动，糖友即使用泵治疗，血糖仍会持续升高或反复高低波动，从而导致严重后果。

六忌：疏忽大意

周先生在初用泵的半年内，因经常忘记换导管而发生堵管致血糖升高。盛老师患 1 型糖尿病，用泵后血糖控制平稳，但十余年间他仍多次因酮症酸中毒昏迷送院抢救，这与他未能及时感知或发现电池报警致电池耗尽而停机，或未发现贮药器报警致突然中断胰岛素治疗有关。故糖友用泵后仍应严密细致地观察泵运行情况，经常检查维护机器，如应定期更换电池、贮药器、导管等，不能有装泵后就万事大吉的想法。

七忌：无视发育

陈同学因夜间低血糖经常做恶梦或尖叫，调整胰岛素用量后未再出现类似现象。青春发育期的小糖友常有明显的“黎明现象”，因他们入睡后生长激素、肾上腺糖皮质激素等大量分泌，引起凌晨血糖急剧升高，故黎明时间段的胰岛素需要量会急骤增加。因而需密切监测夜间血糖，以免血糖过高及胰岛素用量偏大而出现夜间低血糖，继而影响脑功能。体重增加、性激素大量分泌等也会使胰岛素需要量增大，如青春期女孩月经期血糖常会出现波动，此时应相应调整胰岛素用量。此外，患儿的饮食、运动及睡眠状态无法做到规律恒定，因而容易出现血糖波动，也易发生低血糖。

八忌：外出时松懈

出差、旅行等已成为糖友经常要面临的状况，外出时衣食住行等改变均会影响血糖，有糖友就因不能及时进餐而发生了低血糖；未自带胰岛素出行，当地又无其使用的药品而导致治疗中断，甚至危及生命；未将准备的治疗物品随身携带，结果托运行李遗失影响到治疗，或胰岛素制剂因飞机行李舱温度偏低导致结晶形成而失效等。泵治疗糖友外出时一定不能松懈，应事先了解各种相关知识及出行地医疗状况，随身携带泵治疗卡和备用药品耗材等，必要时随身携带胰岛素注射器以备急用。

九忌：缺少监护

患儿小李始终无法接受患糖尿病的现实，用泵治疗的最初，中餐时经常不输注胰岛素，上体育课又不减少胰岛素用量，而且事后从不说实话，最终因低血糖昏迷送院急救。故家长要有更多的耐心和细心，加强与患儿的沟通，尽量保持患儿生活、饮食和活动量的相对稳定，提醒患儿不要单独参加运动，告诫其运动前后必须监测血糖及调整胰岛素量、随身携带糖果的重要性等。还应经常检查泵工作情况，查看泵记忆功能中的数据，必要时可选择带儿童锁功能的泵。

——来源：家庭用药 2011 年 11 月号

“细节”决定合理用药

2007 年，对北京和上海两地的成人社区获得性肺炎（CAP）致病原进行的多中心抽样调查结果显示，肺炎支原体的感染率已经超过肺炎链球菌，成为 CAP 的首位致病原。另有调查表明，青霉素类和头孢菌素类抗生素是最常用于治疗 CAP 的药物。

青霉素类和头孢菌素类抗生素的作用原理为阻止细胞壁合成，而支原体没有细胞壁。因此，这两类药物用于支原体肺炎是“不对路”的。

从基层和社区医疗机构就开始合理使用抗生素，对防止细菌耐药至关重要。那么，医生该如何合理应用抗生素呢？应该遵循哪些基本原则？让我们从细节入手。

初步判断：“用还是不用”及“用什么”

对社区感染性疾病的抗生素合理应用前提为：① 确定感染部位，分辨细菌感染还是病毒感染；② 初步判断致病菌种类及其对抗生素敏感度，选择适当的药物进行经验治疗。

举例：社区内科常见的普通感冒、发热原因不明者（除病情严重并怀疑为细菌感染外），不宜用抗生素；部分病原菌及细菌毒素所致急性腹泻、胃肠炎，病毒感染所致婴幼儿秋冬季腹泻和

春季流行性腹泻、真菌性肠炎等，通常也不用抗生素治疗。

化脓性脑膜炎（多为脑膜炎球菌引起），可选青霉素及磺胺嘧啶；泌尿道感染（常为大肠杆菌或变形杆菌引起），可选氟喹诺酮类或头孢菌素类。使用的疗程为，一般用至体温正常，症状消退后 72~96 小时。

选择用药方式：“怎么用更好”

抗生素可分为时间依赖性药物和浓度依赖性药物。

时间依赖性（或非浓度依赖性）抗生素主要包括：青霉素及半合成青霉素、头孢菌素类、碳青霉烯类、大环内酯类、万古霉素、林可霉素，其药效主要取决于血药浓度高于最低抑菌浓度（MIC）的时间，峰浓度并不很重要。

给药方案：除头孢曲松半衰期较长，可每天 1 次给药外，这类药物的其他药物均应小剂量、均匀分次给药，每次剂量加入 100 ml 液体中，0.5~1.0 小时内持续静脉滴注，可提高疗效，减少药物用量，降低药物副作用。

另一类为浓度依赖性抗生素，主要包括氨基糖苷类、喹诺酮类和甲硝唑类等，其具有浓度依赖性，药物浓度峰值越高，对致病菌的杀伤力越强，杀伤速度越快。

氨基糖苷类给药方案：较大剂量、较少的给药次数，因为其毒性与谷浓度有关，每天 1 次给药能提高峰值浓度，降低谷浓度，提高疗效，减少药物副作用。

喹诺酮类的给药方案：喹诺酮类药物剂量过高时，易产生中枢神经系统不良反应，故每日 1 次不适用于所有喹诺酮类，可分次给药或联合应用其他抗生素。

个体化用药：“避免不必要的损伤”

每一个患者的生理与病理状况都是不同的，不同种类抗生素在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程也不同，因此，医生在使用抗生素品种、剂量、疗程也应有所不同。

• 不良反应 •

关注雷公藤制剂的用药安全

雷公藤是常用中药，是卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根，具有祛风除湿，活血通络，消肿止痛的功效，临床用于类风湿性关节炎等免疫系统疾病。雷公藤制剂作为疗效确切的免疫抑制剂广泛用于临床，如类风湿性关节炎、肾病综合征等。已上市的雷公藤制剂包括：雷公藤多苷片、雷公藤片、雷公藤双层片和雷公藤总萜片等。

2004 年至 2011 年 9 月，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关雷公藤制剂病例报告情况如下：涉及雷公藤多苷片的病例报告 633 例，其中严重者 53 例（占 8.4%），主要表现为药物性肝炎、肾功能不全、粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、闭经、精子数量减少、心律失常等；严重病例平均用药时间为 40 天。涉及雷公藤片病例报告 201 例，其中严重者 19 例（占 9.5%），主要表现为药物性肝炎、肝肾功能异常、肾功能衰竭、胃出血、白细胞减少、血小板减少、闭经等；严重病例平均用药时间为 32 天；涉及雷公藤双层片病例报告 5 例，其中严重者 1 例，表现为骨髓抑制。其他含雷公藤中成药制剂，可能由于上市时间短、销售量及使用量较少等因素，目前虽尚未收到不良反应病例报告，但由于其成分相似，其安全性问题也应重视。

经检索文献数据库中雷公藤制剂涉及的不良反应/事件病例报告，提示与国家药品不良反应监测中心病例报告数据库所体现的雷公藤制剂安全性问题基本一致，主要表现为消化、泌尿、血液及生殖等多系统损害。

典型病例：

一男性患者，52 岁，因“类风湿性关节炎”，口服雷公藤片 3 次/日，每次 2 片，用药 35 天后，患者出现小便色黄，皮肤瘙痒，全身皮肤进行性黄染，遂入院治疗。实验室检查：尿常规：尿胆原+、胆红素+++；肝功能：谷草转氨酶 581 U/L、谷丙转氨酶 353U/L、谷氨酰转肽酶 942 U/L、总胆红素 267.3 μ mol/L、直接胆红素 161 μ mol/L、间接胆红素 106.3 μ mol/L，甲乙丙丁戊型肝炎病毒学标志均呈阴性。肝穿病理检查提示胆汁淤积型肝炎。入院后给予保肝、解毒及降酶药物治疗 50 天后，肝功能恢复正常出院。

鉴于雷公藤制剂有效成分同时又是毒性成分且治疗窗较窄，连续服用可出现肝、肾、血液系统和生殖系统等损害，建议在患者服用该类药物时，必须在医师的指导下使用，用药初期从最小剂量开始。严格控制用药剂量和疗程，一般连续用药不宜超过三个月。用药期间应定期随诊并注意检查血、尿常规，加强心电图和肝肾功能监测。儿童、育龄期有孕育要求者、孕妇和哺乳期妇女禁用；心、肝、肾功能不全者禁用；严重贫血、白细胞和血小板降低者禁用；胃、十二指肠溃疡活动期及严重心律失常者禁用。

建议药品生产企业修改完善药品说明书相关内容，加强药品上市后不良反应监测并积极开展质量

和工艺方面的研究，同时做好雷公藤制剂安全用药宣传和培训，指导临床合理用药,保障公众用药安全。

2012年第一季度不良反应总结

2012 年第一季度药剂科共收到不良反应合格报告 30 例，其中门诊 28 例，魏公村社区 2 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

头孢西丁钠 8 例；

左克(左氧氟沙星)5 例；

其仙（乳糖酸阿奇霉素）4 例；

西普乐（环丙沙星氯化钠）、毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）各 3 例；

曼奇（克林霉素磷酸酯粉针 0.3g）、世福素（头孢克肟分散片）各 1 例；

二、其他类

1、鹿瓜多肽注射液 2 例；

2、克林澳（马来酸桂哌齐特）、施慧达（左旋氨氯地平）、洛丁新（贝那普利）各 1 例；

上报的 30 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，其次是头晕、心慌、恶心、呕吐，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。另外，魏公村社区上报两例口服降压药施慧达和洛丁新出现皮肤瘙痒、皮疹，四肢肌肉酸痛的不良反应。

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，但现在病区有上报较少，希望能引起重视。

•药物警戒•

美国警告使用质子泵抑制剂可能出现艰难梭菌相关性腹泻

2012 年 2 月 8 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息告知公众，使用质子泵抑制剂类药物可能与艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）的风险升高有关。服用质子泵抑制剂类药物发生腹泻而未改善的患者应当考虑 CDAD 的诊断。

质子泵抑制剂（PPI）类药物通过降低胃酸发挥作用，在美国作为处方药和非处方药（OTC）销售。PPI 类处方药用于治疗胃食管反流性疾病、胃和小肠溃疡以及食管炎症等疾病；PPI 非处方药用

于治疗反复发作的胃灼热。

艰难梭菌（*C. difficile*）是一种细菌，可引起腹泻，且不能自行改善，其症状包括水样便、腹痛和发热，随后可能出现更严重的肠道疾病，该疾病也可能在医院内扩散。患者发生 CDAD 的易感因素包括高龄、某些慢性疾病和使用广谱抗生素。CDAD 的治疗包括补充液体、电解质和使用抗生素。

FDA 分析了来自不良事件报告系统（AERS）和医学文献的报告，查找使用 PPI 药物治疗的患者中 CDAD 的病例。许多不良事件报告描述患者为老年人、有慢性和/或合并基础疾病或正在使用广谱抗生素，这些是他们发生 CDAD 的易感因素。虽然这些因素增加了他们发生 CDAD 的危险性，但 PPI 的作用不能被排除。患者如果有一个或多个上述危险因素，在合并使用 PPI 发生 CDAD 时可能会导致严重的后果。

FDA 还对 26 篇发表的文献中总共 28 项观察性研究进行了分析。23 项研究显示与未暴露于 PPI 类药物相比，暴露于 PPI 类药物的患者艰难梭菌感染（包括 CDAD）的危险性升高。虽然不同研究间相关性的强弱差异很大，但多数研究发现暴露于 PPI 类药物的患者发生艰难梭菌感染（包括 CDAD）的危险性为未暴露患者的 1.4-2.75 倍。提供了有关临床结果的 5 项研究中，报道一些患者做了结肠切除术，以及一些罕见的死亡病例。

发表的研究在评价艰难梭菌感染或 CDAD 与以往使用 PPI 药物之间关联的能力方面有差异。有关艰难梭菌或 CDAD 风险与 PPI 剂量和疗程之间相关性的数据有限。这些研究中提供的有关社区环境中 PPI 非处方药使用方面的信息很少。尽管如此，证据仍表明，使用 PPI 药物与艰难梭菌感染（包括 CDAD）之间存在明确的因果关系。

FDA 正在与生产商协作，将有关使用 PPI 时 CDAD 风险升高的信息加入到药品说明书中。FDA 还对使用组胺 H2 受体阻滞剂的患者发生 CDAD 的风险进行了分析。H2 受体阻滞剂用于治疗胃食管反流性疾病、胃和小肠溃疡、胃灼热，作为处方药和非处方药销售。

FDA 向患者提出以下建议：

1. 如果使用 PPI 类药物时出现腹泻而无改善，应立即就医，这可能是 CDAD 的指征。
2. 医疗专业人员可能开一些实验室检查以确定你是否患有 CDAD。
3. 在没有与医疗专业人员沟通前，不要停用 PPI 类处方药。
4. 如果对自己用的 PPI 药物有什么问题或担心，随时就诊。
5. 如果服用 PPI 类非处方药，认真按说明书中的用法服药。
6. 向 FDA 的 MedWatch 项目报告出现的各种副作用。

FDA 向医疗专业人员提出以下的建议：

1. 使用 PPI 类药物的患者出现腹泻而无改善时应当考虑 CDAD 的诊断。
2. 如果患者服用 PPI 类药物时出现水样便未缓解、腹痛和发热，建议们立即就医。
3. 应当根据患者的病情，按最小剂量和最短疗程使用 PPI 类药物治疗。
4. 向 FDA 的 MedWatch 项目报告涉及 PPI 类药物的不良事件。

（美国 FDA 网站）

欧盟警告长期使用质子泵抑制剂致低镁血症的风险

2011 年 12 月 12 日至 14 日，欧洲药品管理局（EMA）药物警戒工作组（PhVWP）举行了全体会议，会议报告称质子泵抑制剂（PPIs）可能引起严重的低镁血症，因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时合并使用其它可致低镁血症的药物时，医疗专业人员应该考虑在 PPI 治疗之前进行血镁检查并在治疗过程中定期检查。

在欧盟，大量的含有 PPI 的药物被批准上市，目前已成为最常用的药物种类之一。此次审查包括的 PPI 有右旋兰索拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑和雷贝拉唑。

PPI 导致低镁血症的机制目前尚不明确，有几种假设被提出。该不良反应的一个重要的特征是患者一般在用药 3 个月之后出现症状。低镁血症意味着血中的镁含量较低。低镁血症的严重表现形式主要为疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。

2011 年 3 月，西班牙药品管理局获悉一个区域级药物警戒中心正在进行一项关于长期使用 PPIs 与低镁血症风险的审查。该中心在 2008 年收到第一例与服用 PPI 有关的低镁血症的病例报告。2011 年 3 月，该中心在所有可获得的数据中，包括西班牙自发报告系统、已发表的文献、EudraVigilance 数据库等，进行了一项评估。此前荷兰曾进行过一项类似的研究，而此次西班牙的审查也包含了荷兰药物警戒中心（Lareb）的数据。

因此，PhVWP 同意在欧盟整体范围内进行一项关于此安全性问题的评估，评估数据包括来自 EudraVigilance 和 Vigibase（由 WHO 国际药物监测合作中心-乌普萨拉监测中心管理）不良反应数据库的自发病例报告以及来自医学文献[1-3]的病例报告。

PhVWP 认为病例报告表明大多数的患者在过去几年中均表现出一定的低镁血症症状及相关的住院情况，这可能使得低镁血症难以发现。

PhVWP 得出结论，认为所有在欧盟上市的含有 PPI 且长期使用的医药产品均应在药品信息中就 PPI 使用导致罕见但是可能严重的低镁血症的风险提醒患者及医疗专业人员。尽管该不良反应可能较为罕见，但考虑到 PPI 的广泛使用，许多发生低镁血症病例的严重性以及由于医疗专业人员可能由于缺乏意识而导致该不良反应诊断和治疗的延迟，这一结论应该得到支持。

PhVWP 因此建议在产品特征概要的第 4.4 条关于使用的警告和注意事项中应当告知医疗专业人员如下信息：

1. 严重的低镁血症在服用 PPI 至少 3 个月的患者中已被报告，但大部分患者是服用了一年。
2. 低镁血症的严重表现形式主要为疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。但这些表现在初期可能是隐匿的且易被忽视的。
3. 在多数患者中，低镁血症在增加镁摄入和停用 PPI 后得到好转。
4. 对于需要长期治疗的患者，特别是那些同时服用地高辛或其他可能导致低镁血症药物（如利尿剂）的患者，医疗专业人员应当考虑在开始 PPI 治疗前进行血镁浓度测定，并在治疗期间定期检查。

同时第 4.8 条的不良作用中应当告知医疗专业人员低镁血症是可能的不良反应，且发生频率未知。

包装说明书应进行相应的更新，并且应告知患者，若有任何低镁血症的症状发生，应及时告知医疗专业人员。

此外，PhVWP 建议各成员国医疗专业人员就该安全性信息相互交流。据悉，在一系列的病例报告发表及近期多个药品监管部门发表声明之后，该问题已为被公众获知。

参考资料：

[1] Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006;355: 1834-1836.

[2] Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. J Current Opinion in Gastroenterology. 2011; 27: 180-185.

[3] Swaminathan K, Wilson J. Elusive cause of hypomagnesaemia. Br Med J. 2011; 343: d5087.

(EMA 网站)

欧盟确认含奥利司他药品的效益大于风险

欧洲药品管理局（EMA）的人用药品管委员会（CHMP）在完成了对含奥利司他的药品与可能存在的重度肝损伤风险的评估后，得出结论认为，这些药品治疗体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖或超重患者的效益仍大于风险。委员会建议这些产品的说明书信息应当统一，以确保所有含奥利司他药品的非常罕见的肝脏副作用的相关信息保持一致。

评估的药品包括集中批准的赛尼可和 Alli（小剂量“非处方药”）和各国批准的含奥利司他的仿制药。

自 2001 年起，CHMP 对与奥利司他（赛尼可）相关的非常罕见的肝脏副作用的危险性进行了仔细分析，当时对药品说明书进行了更新，以反映与奥利司他相关的肝脏反应的上市后报告。当前含奥利司他药品的药品说明书中将肝脏、胆结石和肝酶变化列为可能的肝脏副作用。

对含奥利司他药品的回顾分析是应欧委会的要求于 2011 年 8 月启动的，主要是几年中收到了多例重度肝损害的自发性报告。最近的安全性监测显示，从 2009 年 8 月至 2011 年 1 月，使用赛尼可的患者中报告了 4 份重度肝损害病例，包括 1 例肝衰竭死亡病例，1 例导致肝移植，肝损害不能排除与奥利司他的相关性。总体上，从 1997 年至 2011 年 1 月，报告了 21 份重度肝毒性病例，其中赛尼可被认为是可能的原因之一，尽管患者还有可能导致肝损害的其他因素。2007 年 5 月（Alli 最早上市时间）至 2011 年 1 月，使用 Alli 的人群中报告了 9 例肝衰竭，尽管一些病例中有其他可能的解释，一些病例中资料不详以致无法评价原因。这些病例数应在赛尼可和 Alli 累积使用量的背景下考虑。据估计，全世界有 5300 多万人使用了赛尼可和 Alli，在欧盟（EU）就有超过 2000 多万人。

CHMP 对所获得的有关奥利司他的肝损伤和其他副作用的数据进行了分析，其中包括上市后监测的数据、来自支持上市许可的研究和发表的文献中基于人口的研究数据、上市许可证持有者应委员会的要求进行的重度肝损伤报告的“预期值与监测值”比较分析的结果。

CHMP 认为没有强有力的证据表明奥利司他增加了肝损伤的风险，没有已知的机制奥利司他导致肝脏异常。委员会得出的结论是：奥利司他用药者中报告的重度肝脏反应的数量少，考虑用药者的人

数非常多，低于这些人群中预期的背景发生率。报告的肝脏问题的类型中未观察到有某种模式或规律，多数病例中，有其他因素可能增加肝损伤的风险，例如其他健康问题或使用其他药物。委员会认为，虽然可能有非常罕见的严重肝损伤病例，且不能排除与奥利司他的因果关系，但病例也没有充分证据显示因果关系。CHMP 还指出，发表的基于人口的研究提示，肥胖可能伴随肝脏病疾病的风险增加。

根据对现有数据的评价和委员会的科学论证，CHMP 得出结论，认为含奥利司他的药物的效益仍大于风险，建议这些产品的说明书信息应当统一，以确保所有含奥利司他的药物在可能的非常罕见的肝脏副作用方面的信息保持一致。

(EMA 网站)

欧盟警告 HMG-CoA 还原酶抑制剂导致新发糖尿病的风险

2011 年 12 月 12 日至 14 日，欧洲药品管理局（EMA）药物警戒工作组（PhVWP）举行了全体会议，会议报告称 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）可能导致已存在糖尿病发病风险患者发生新发糖尿病（NOD）的风险增加。但是其风险-效益比仍明显是正向的。

HMG-CoA 还原酶抑制剂，通常称做他汀类药物，是调节胆固醇生物合成速率控制步骤的 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）的强效抑制剂。这类活性物质用于降低血脂。各种 HMG-CoA 还原酶抑制剂在亲油性和效能两方面都各有不同，这可能导致它们对血糖动态平衡的影响力不同。但是这两个特征并不相关联，例如罗苏伐他汀亲水但强效，帕伐他汀亲油但效能相对较小，而阿托伐他汀既亲油又强效。

HMG-CoA 还原酶抑制剂是欧盟最常见的处方药种类之一，且其处方量还在持续增长。因此，即使 NOD 风险的增加相对较小，也可能导致每年新增相当数量的糖尿病患者。此次评估的有效物质包括阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、帕伐他汀、罗苏伐他汀和辛伐他汀。

由于 2010 年一项 meta 分析^[1]发表的报告称 HMG-CoA 还原酶抑制剂总体上与 NOD 风险的轻度增加相关，PhVWP 决定利用所有可用数据，包括发表的和非发表的，对这一风险进行了评估。

自 2011 年一项试验（WOSCOPS）^[2]的研究结果发表以来，已有若干试验研究 HMG-CoA 还原酶抑制剂与 NOD 的关联性。虽然 WOSCOPS 试验显示 NOD 风险降低，但 JUPITER^[3] 和 PROSPER^[4] 试验则显示该风险增加，而最近的一项对 13 个试验的 meta 分析则显示 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗总体上与 NOD 风险的轻度增加相关（OR：1.09；95% CI 1.02-1.17）。经研究者计算，该结果表明每 1000 人年将增加 1 例糖尿病患者。也就是说，每 255 例患者使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗 4 年将有 1 例发生糖尿病，而该患者若不使用该类药物可能不会发生糖尿病。

虽然非临床研究提供了重要的机制上的信息，但是由于在动物模型中很难复制长期发展而来的糖尿病危险因素，所以其临床相关性有限。

不同临床试验之间的对比则受到 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗的患者人群、试验期间和暴露期间的限制。因此，通过危险因素进行患者分层所得出的结果可能与将所有患者作为一个整体考虑的结果不一致。此外，对于大多数试验，糖尿病并不是其预定的结局，因此不同试验中医生仅依据生物技术分析报告，从而糖尿病的诊断方法各不相同。另外，由于一些试验仅依赖单次空腹血糖检测诊断糖尿

病，而一些试验则要求两次血糖升高才能诊断，因此分析的频率和时期也不相同。HbA1C 是对血糖动态稳定更长期、更敏感的指标，但相对较少的试验对其进行检测。

所有试验均明确显示，HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗中发生 NOD 的患者在降低主要心血管事件上获得了与未发生 NOD 的患者相似的效益。与 255 例患者使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗 4 年将 1 例发生糖尿病的风险相抵，据估计，在相同的期间内，HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗将减少 5.4 例死亡或心肌梗死以及相同数量的中风或冠状动脉血运重建。因此，该治疗在预防总体心血管事件上的效益约为 9:1。所以这些药物的效益风险比仍是明显正向的，包括对于那些发生糖尿病或有发生糖尿病风险的患者。

通过对非临床以及临床数据的分析，PhVWP 得出结论认为，已有充分证据证明 HMG-CoA 还原酶抑制剂的使用与 NOD 的发生相关。但是，这一风险主要存在于那些已有发生糖尿病风险的患者中。基线空腹血糖升高是确定这一风险增加的关键因素，并也可能足以界定危险人群。其他危险因素包括高血压史、甘油三酯升高以及 BMI 基线增加。

对于普伐他汀，因果关联的循证强度目前是最底的。因为不同试验在该治疗增加或减少 NOD 风险的研究结果仍不一致。但是，基于患者群体对糖尿病风险的巨大影响，目前仍没有足够的证据表明可以排除任何一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂在易感个体中增加 NOD 发生的风险。

虽然结论认为易感个体的 NOD 风险增加，试验结果明确显示在该人群中 HMG-CoA 还原酶抑制剂在降低主要心血管事件上仍具有相同程度的效益。因此这一类药物的风险效益平衡在包括有糖尿病风险和基线已患糖尿病的人群中仍是正向的。但是一些减低风险的措施应当被采用以筛查鉴别有此类风险的患者，确定 NOD 的发生和恰当地控制该情况。

基于以上考虑，PhVWP 决定所有在欧盟上市的含有 HMG-CoA 还原酶抑制剂的医药制品如阿托伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀和匹伐他汀的药品信息（例如产品信息摘要（SmPC）、包装说明书等）中应提出警告，将 HMG-CoA 还原酶抑制剂类药物归类为可能引起血糖升高的药物，并且在一些具有高糖尿病发病风险患者中，可能导致高血糖以至于需要正式的糖尿病治疗。警告必须指出应当依据国家指南对危险人群（如空腹血糖介于 5.6 - 6.9 mmol/L 之间，体质指数大于 30kg/m²，甘油三酯升高或患高血压）在临床症状和生化指标两方面进行监测。在产品信息中的不良作用部分，应增加糖尿病为常见的不良反应，并且在 SmPC 中附上主要研究的详细数据。

参考资料：

[1] Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-742.

[2] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001; 103: 357-362.

[3] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N*

Engl J Med. 2008; 359: 2195-2207.

[4] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360: 1623-1630.

(EMA 网站)

欧盟发布对导致Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症药物的产品说明书更新建议

2011 年 9 月 19 日至 21 日，欧洲药品管理局（EMA）药物警戒工作组（PhVWP）举行了全体会议，会议报告中发布了对别嘌醇、卡马西平、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英钠、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、奈韦拉平、磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺异恶唑、磺胺甲基异恶唑及柳氮磺胺吡啶的产品信息中关于罕见的、威胁生命的 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症风险警告的关键组成部分的建议，以利于早期发现这些不良反应，及时停药，改善结局。

2010 年 4 月，严重皮肤不良反应登记处（RegiSCAR）就其关于医疗产品信息中严重皮肤不良反应及其潜在证据情况的分析与欧洲药品管进行了联络。PhVWP 认识到需要提高医疗专业人员和患者对已知具有导致 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）药品的认识程度，以有利于这些潜在致命性不良反应的早期发现和治疗。

因此，为了使产品信息中包含一致且清晰的信息，PhVWP 同意对 RegiSCAR 所确定的具有 SJS 或 TEN 已知风险的 14 种有效物质制定产品信息的关键组成部分。这些有效物质包括：痛风治疗药别嘌醇；抗癫痫药卡马西平、拉莫三嗪、苯巴比妥和苯妥英钠；镇痛药美洛昔康、吡罗昔康和替诺昔康；抗病毒药奈韦拉平；磺胺类抗菌药磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺异恶唑、磺胺甲基异恶唑以及磺胺类抗炎药柳氮磺胺吡啶。

SJS 和 TEN 是严重的、可能威胁生命的皮肤不良反应。SJS 和 TEN 的临床特征为红斑（发红或发疹），有时会演变为类似于 2 度烧伤的广泛性水泡；同时伴有口腔、眼和生殖器粘膜糜烂，通常还会出现发热和流行性感冒样症状。

由于早期发现这些不良反应对于结局至关重要，因此恰当的产品信息对于风险最小化，以及帮助患者和医疗专业人员尽早意识到并采取治疗措施起着重要的作用。

PhVWP 审查了 RegiSCARE 所提供的数据及其他研究的数据，并就欧盟地区具有 SJS 或 TEN 已知风险的 14 种有效物质（别嘌醇、卡马西平、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英钠、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、奈韦拉平、磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺异恶唑、磺胺甲基异恶唑及柳氮磺胺吡啶）的产品特征摘要（SmPCs）和包装说明书（PLs）所包含的关键内容达成一致，建议这些产品信息中包含以下关键信息：

SmPC 第 4.4 项：

- 已有关于<有效物质名称> 使用引发威胁生命的皮肤反应（Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN））的报告。

- 应告知患者这些皮肤反应的体征和症状，并进行严密监测。治疗的最初几周发生 SJS 或 TEN 的风险最大。

- 如出现 SJS 或 TEN 的症状或体征（例如伴有水泡或粘膜损伤的进行性皮炎），应停止<有效物质名称>的治疗。

- 对于 SJS 和 TEN 的最好控制结果得益于早期诊断以及立即停药。越早停药预后越好。

- 如果患者使用<有效物质名称>已发生过 SJS 或 TEN，则任何时候都不应再对该患者使用<有效物质名称>。

SmPC 第 4.8 项：

- 已有严重皮肤不良反应（SCARs）：Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的报告（见第 4.4 项）。

- 频率：十分罕见。

PL 第 2 项：

- 已有<有效物质名称>使用导致潜在的威胁生命的皮疹（Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症）的报告，这些皮疹最初表现为红色靶样斑点或圆形斑，并通常伴有躯干的中央性水泡。

- 其他的体征包括口腔、咽喉、鼻、生殖器的水泡以及结膜炎（红眼及眼肿胀）。

- 这些潜在的、威胁生命的皮疹通常伴有流行性感冒样症状。皮疹可演变为广泛性皮肤起疱或脱皮。

- 治疗的最初几周发生这些严重皮肤反应的风险最大。

- 如在使用<有效物质名称>已发生过 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症，则无论任何时候都不应再次使用<有效物质名称>。

- 如果发现出疹或上述皮肤症状，应立即就医并告知医生正在使用该药。

PL 第 4 项：

- 已有潜在的、威胁生命的皮疹（Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症）的报告（见第 2 项）。

- 频率：十分罕见。

除上述意见之外，PhVWP 建议根据已有的证据和国家要求对特定有效物质的 SmPCs 和 PLs 增加相应内容，尤其是可增加发现症状则停药这一对患者的建议。除关键信息外，SmPCs 和 PLs 中所增加的信息的程度和性质应取决于特定的有效物质，并且权衡关于其他严重不良反应信息的提供程度。

PhVWP 还建议，这些警告信息应放于 SmPC 第 4.4 项和 PL 第 2 项的突出位置而不是这些项目的最后。

（EMA 网站）

