

目 录

•专家论坛•	1
非甾体类抗炎药在心血管疾病患者中的合理使用	1
关于他汀类药若干争议的思考—从临床药理学角度诠释	7
•药物资讯•	11
212 例门诊患者使用舒血宁注射液的合理性及安全性评价	11
维生素D干预对支气管哮喘患儿影响的可能作用机制	17
•不良反应•	21
限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险	21
2014 年我院第二季度不良反应总结	24
•科普专栏•	26
哮喘不犯 药也别停—儿童支气管哮喘用药提示	26

• 专家论坛 •

非甾体类抗炎药在心血管疾病患者中的合理使用

蔡宏文¹, 徐慧敏²

摘要:目的 为非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 在心血管疾病患者中的合理应用提供用药指导。**方法** 阐述非甾体类抗炎药引起心血管风险的机制, 综述国内外关于不同非甾体类抗炎药心血管风险比较的临床研究和荟萃分析结果。**结果** 所有的非甾体类抗炎药均有可能增加心血管不良反应。不同非甾体类抗炎药的心血管风险与环氧酶-2 选择性、是否干扰小剂量阿司匹林的抗血小板作用等有关。**结论** 临床上在心血管疾病患者中使用非甾体类抗炎药时, 应充分评估其治疗获益和心血管风险, 严格掌握其适应证和禁忌证, 合理选择不同种类的非甾体类抗炎药, 注意与阿司匹林的药物相互作用, 加强用药监测, 避免不良事件发生。

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有解热、镇痛、抗炎的作用。全球每天至少有3000万人在使用NSAIDs, 而其中很大一部分是老年人等心血管疾病高危的人群^[1]。

NSAIDs主要通过抑制环氧酶(cyclooxygenase, COX), 阻断炎症介质前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)和前列环素I₂(prostacyclin, PGI₂)发挥作用^[2]。由于COX同时对心血管系统, 如血小板活化、脂质氧化、内皮功能和凋亡、心脏纤维化、急性心肌梗死、心律失常、血压、降压药的作用、水钠潴留、心力衰竭等具有作用, 因此, NSAIDs可引起心血管系统的不良反应^[1]。2004年, 选择性COX-2抑制剂罗非昔布因为增加心血管事件而被默克公司从全球召回; 而2005年, 另一种COX-2抑制剂, 辉瑞公司的伐地考昔因为增加心脏搭桥手术

患者的心血管事件, 以及严重皮肤过敏反应而停止销售^[3]。非选择性NSAIDs由于同样对COX-2有作用, 也存在类似风险。因此, 医生, 特别是心血管科医生需充分了解NSAIDs的心血管风险, 为心血管疾病患者处方NSAIDs前对患者的治疗获益和心血管风险进行充分评估, 合理选择和使用药物。

1 NSAIDs引起心血管风险的机制

NSAIDs增加心血管事件的发生可能与多种机制有关, 包括对PGI₂和血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)生成、内皮功能、一氧化氮(nitric oxide, NO)产生、血压、液体潴留、肾脏影响等作用^[4]。

1.1 PGI₂/TXA₂失衡引起血栓形成风险增加

COX主要包括2种同工酶COX-1和COX-2^[5]。血小板中只有COX-1而没有COX-2, COX-1可将花生四烯酸的代谢产物内过氧化物

转变为 TXA₂, TXA₂ 具有强烈的血小板聚集和血管收缩的作用。而内皮细胞主要含有 COX-2, 能将内过氧化物转变为 PGI₂, PGI₂ 是至今发现的活性最强的内源性血小板抑制剂, 能抑制二磷酸腺苷、胶原等诱导的血小板聚集和释放, 并且具有扩张血管的作用。血小板产生的 TXA₂ 与内皮细胞产生的 PGI₂ 之间的动态平衡是机体调控血栓形成的重要机制, PGI₂/TXA₂ 失衡引起血栓可能是选择性 COX-2 抑制剂增加心血管事件的原因之一^[6]。

但有些学者认为失衡学说夸大了 TXA₂ 的作用, 认为 PGI₂ 产生减少是 NSAIDs 引起心血管系统不良反应的关键^[7]。最近, 对血管平滑肌和血管内皮 COX-2 基因敲除的小鼠进行研究发现, COX-2 基因缺失可导致尿中 PGI₂ 的代谢产物水平降低, 增加血栓形成和高血压, 减少 NO 的合成和释放^[8], 提示 COX-2 抑制引起 PGI₂ 产生减少可能是 NSAIDs 引起心血管不良事件的主要因素。

1.2 COX-1 和 COX-2 抑制引起血压升高

COX-1 产生的前列腺素具有扩张肾血管、降低肾血管阻力、增加肾灌注的作用。而 COX-2 合成的前列腺素则具有利尿和促尿钠排泄的作用。NSAIDs 可通过抑制 COX-1 和 COX-2 合成的前列腺素, 减少肾血流而造成肾损害, 增加钠和液体潴留^[9]。健康人增加的钠摄入可通过高肾素代偿而排出, 从而避免水钠潴留以及继发性的外周水肿、高血压和心力衰竭。而本身有高血压、糖尿病和心血管疾病的患者, 常伴有肾损害, 因此水钠潴留增加, 可引起高血压。此外, 服用肾

素-血管紧张素阻断药, 如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 的患者对容量增加更加敏感, NSAIDs 可干扰这些药物的降压作用^[1]。

2 不同 NSAIDs 引起心血管风险的比较

NSAIDs 引起心血管事件的风险与 COX-2 选择性、是否合用小剂量阿司匹林等因素有关。不同 NSAIDs 抑制 COX-1 和 COX-2 的强度不同。对 COX-2/COX-1 选择性由高到低排序为: 罗美昔布 > 罗非昔布 > 依托考昔 > 伐地考昔 > 依托度酸 > 美洛昔康 > 尼美舒利 > 塞来昔布 > 双氯芬酸 > 吡罗昔康 > 水杨酸钠 > 尼氟酸 > 佐美酸; 对 COX-1/COX-2 选择性由高到低排序为: 酮咯酸 > 氟比洛芬 > 索普洛芬 > 酮洛芬 > 吲哚美辛 > 阿司匹林 > 萘普生 > 托美汀 > 布洛芬^[10]。基于 PGI₂/TXA₂ 失衡学说, 理论上, COX-2 选择性越高, 引起心血管不良事件的可能性越高, 但在临床随机对照试验 (random-ized controlled trial, RCT) 中却未得到证实, 提示 PGI₂/TXA₂ 失衡学说并不能完全解释 NSAIDs 引起心血管不良反应的机制。

2.1 选择性 COX-2 抑制剂与非选择性 NSAIDs 心血管风险比较临床研究结果

一些 RCT 研究^[11-17] 对选择性 COX-2 抑制剂 (塞来昔布、依托考昔、罗非昔布、罗美昔布) 与非选择性 NSAIDs (萘普生、布洛芬、双氯芬酸) 的心血管安全性进行了比较 (表 1), 发现不同研

究的结果差异较大,选择性和非选择性 NSAIDs 在心血管安全性方面的差异尚无法得出确切结论。

而最近的一篇荟萃分析结果(表 2)提示,萘

普生似乎是心血管风险最小的 NSAIDs,但 COX-2 的选择性并非是心血管风险的决定性因素^[4]。

表 1 选择性与非选择性非甾体类抗炎药(NSAIDs)心血管安全性比较的 RCT 结果

研究名称	年份	疾病	药物	病例数	随访时间	心血管安全性
VIGOR ^[1,8]	2000	RA	罗非昔布 50 mg qd vs 萘普生 500 mg bid	8 076	9 个月	罗非昔布组心肌梗发生率是萘普生组的 5 倍
CLASS ^[2]	2000	OA 或 RA	塞来昔布 400 mg bid vs 非选择性 NSAIDs (布洛芬 800 mg tid 或双氯芬酸 75 mg bid)	7 968	6 个月	心血管不良反应无差异
ADCS ^[3]	2003	AD	罗非昔布 25 mg qd vs 萘普生 220 mg bid vs 安慰剂	351	1 年	罗非昔布组 3 例心梗,萘普生组无,安慰剂组 1 例心梗
TARGET ^[4]	2004	OA	罗美昔布 400 mg qd vs 萘普生 500 mg bid vs 布洛芬 800 mg tid	18 325	1 年	心血管终点事件无差异
MEDAL ^[5]	2006	OA 或 RA	依托考昔 60/90 mg qd vs 双氯芬酸 75 mg bid	34 701	18 个月	栓塞性心血管事件无差异
ADAPT ^[3]	2006	AD	塞来昔布 200 mg bid vs 萘普生 220 mg bid vs 安慰剂	2 528	3 年	心脑血管事件的发生率分别为 5.54% vs 8.25% vs 5.68%
SUCCESS-1 ^[7]	2006	OA	塞来昔布 100/200 mg bid vs 非选择性 NSAIDs (双氯芬酸 50 mg bid 或萘普生 500 mg bid)	13 274	12 周	塞来昔布组心梗 10 例,非选择性 NSAIDs 组 1 例

注:RA - 类风湿性关节炎;OA - 骨关节炎;AD - 阿尔茨海默病

表 2 不同 NSAIDs 与安慰剂相比心血管风险的荟萃分析结果^[4]

心血管风险	RR >1.3	RR 1.0 -1.3	RR <1.0
心肌梗死	布洛芬、塞来昔布、罗非昔布、罗美昔布	-	萘普生、双氯芬酸、依托考昔
卒中	萘普生、布洛芬、双氯芬酸、依托考昔、罗美昔布	塞来昔布、罗非昔布	-
心血管死亡	布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布、依托考昔、罗非昔布、罗美昔布	-	萘普生
全因死亡	布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布、依托考昔、罗非昔布、罗美昔布	萘普生	-
APTC 复合终点	布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布、依托考昔、罗非昔布、罗美昔布	萘普生	-

注:RR - 风险比;APTC - 抗血小板合作试验

2.2 不同 NSAIDs 对小剂量阿司匹林心血管保护作用的影响

阿司匹林抑制 COX-1 的作用是 COX-2 的 166 倍,能够不可逆的抗血小板聚集,直至新血小板产生^[19]。萘普生非处方药剂量(220 mg, tid

或 bid)和处方药剂量(500 mg, bid)具有和肠溶阿司匹林(81 mg · d⁻¹)类似的抗血小板作用^[20],但是否具有阿司匹林类似的心血管保护作用,目前尚未得到临床研究的证实。而其他非选择性 NSAIDs 的抗血小板作用是可逆的。体外研究表

明,需要抑制 COX-1 活性 95%以上才有抗 TXA₂ 依赖的血小板聚集的作用,而其他 NSAIDs 对 COX-1 的抑制多为 50%~95%,因此达不到心脏保护的作用^[19]。

大量的研究^[21-31]对 NSAIDs 与小剂量阿司匹林联用是否干扰阿司匹林的抗血小板聚集作用进行了观察(表 3),发现布洛芬可影响小剂量阿司匹林的抗血小板作用^[21-25, 30],其机制可能

是由于布洛芬占据了阿司匹林在血小板 COX-1 结合的相邻位点,从而干扰了阿司匹林和 COX-1 丝氨酸残基的结合。萘普生与阿司匹林联用的研究结果^[26-27, 30]并不一致,其他非选择性 NSAIDs 的研究尚不充分,但也可能有类似作用^[30]。目前的研究未发现对乙酰氨基酚、双氯芬酸以及选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布和罗非昔布会影响低剂量阿司匹林的抗血小板作用^[21-22, 25-26, 28-31]。

表3 NSAIDs 与小剂量阿司匹林的相互作用研究

作者	年份	药物	时间	结果
Catella-Lawson 等 ^[21]	2001	每日单次:阿司匹林 81 mg 在(布洛芬 400 mg, 对乙酰氨基酚 1 000 mg, 罗非昔布 25 mg)前后 2 h 给药; 多次:肠溶阿司匹林 81 mg 在(布洛芬 400 mg tid 和双氯芬酸缓释片 75 mg bid)前 2 h 给药	6 d	每日单次:布洛芬在阿司匹林前使用,第 6 天服药后 24 h 对 TXB ₂ 和花生四烯酸诱导的血小板聚集抑制能力明显下降,而对乙酰氨基酚、罗非昔布先用对阿司匹林的作用无影响;阿司匹林先用则 3 组的抗血小板能力均不受影响。 多次:布洛芬组第 6 天服用肠溶阿司匹林后 24 h,抑制 TXB ₂ 和血小板聚集能力显著下降,双氯芬酸无影响
MacDonald 和 Wei ^[22]	2003	(布洛芬,双氯芬酸,其他 NSAIDs) + 阿司匹林 (<325 mg)	1 年	与阿司匹林单用相比,联用布洛芬组心血管和全因死亡率增加 1.73 和 1.93 倍,双氯芬酸和其他 NSAID 无显著影响
Renda 等 ^[23]	2006	(塞来昔布 200 mg bid,布洛芬 600 mg tid,安慰剂) + 阿司匹林 100 mg	7 d	联用布洛芬后血浆 TXB ₂ 水平明显增加,花生四烯酸诱导的血小板聚集增加、阻塞性血栓形成更快,而塞来昔布无影响
Gengo 等 ^[24]	2008	布洛芬 400 mg 后 2 h 服用阿司匹林 325 mg	96 h	布洛芬可干扰阿司匹林抗血小板聚集的幅度和时间
Schuijt 等 ^[25]	2009	(布洛芬 800 mg tid,双氯芬酸 50 mg tid) + 阿司匹林 80 mg	7 d	布洛芬可干扰阿司匹林抑制 TXB ₂ 水平,双氯芬酸无影响
Oldenhof 等 ^[26]	2010	(萘普生 220 mg tid,对乙酰氨基酚 1 000 mg qid) + 肠溶阿司匹林 81 mg	11 d	萘普生和对乙酰氨基酚对阿司匹林抑制 TXB ₂ 无明显影响
Capone 等 ^[27]	2005	萘普生 500 mg bid 在阿司匹林 100 mg qd 前后 2 h 给药	6 d	萘普生在阿司匹林前使用会影响对 TXB ₂ 和血小板聚集的抑制
Greenberg 等 ^[28]	2000	罗非昔布 50 mg + 阿司匹林 81 mg	10 d	罗非昔布对阿司匹林抑制 TXB ₂ 和花生四烯酸诱导的血小板聚集无影响
Wilner 等 ^[29]	2002	塞来昔布 400 mg · d ⁻¹ 服用 4 d 后,第 5 天用塞来昔布 200 mg + 阿司匹林 325 mg	5 d	塞来昔布对第 5 天服用阿司匹林后 2 和 8 h 对血小板的抑制作用无影响
Gladding 等 ^[30]	2008	(萘普生 550 mg,布洛芬 400 mg,塞来昔布 200 mg,吲哚美辛 25 mg,缓释噻洛芬酸 300 mg,舒林酸 200 mg)在阿司匹林 300 mg 前 2 h 服用	24 h	布洛芬、吲哚美辛、萘普生和噻洛芬酸可影响阿司匹林的抗血小板作用,而舒林酸和塞来昔布无影响
Lee 等 ^[31]	2010	塞来昔布 200 mg bid + 阿司匹林 100 mg · d ⁻¹	6 d	塞来昔布对阿司匹林抑制血小板聚集无影响

注:TXB₂ - 血栓素 B₂(COX-1 在血小板活化指标)

3 心血管疾病患者如何合理使用 NSAIDs

3.1 严格掌握 NSAIDs 的适应证和禁忌证

NSAIDs 是术后疼痛、癌痛、肌肉骨骼疼痛等的一线治疗,但对神经病理性疼痛(如带状疱疹、三叉神经痛等)无效。对于合并心血管疾病的肌肉骨骼疼痛患者,可先采用非药物治疗手段减轻疼痛,如果效果差再考虑给予 NSAIDs 等止

痛药治疗,药物应采取最低有效剂量并且短期使用^[32];不建议联用 2 种 NSAIDs,因为无法增加有效性,反而增加不良反应^[33];中重度疼痛时可考虑使用阿片类药物,但需注意监测烦躁、镇静、顽固性便秘、呼吸抑制等不良反应^[34]。

美国食品药品监督管理局认为所有的 NSAIDs 均有引起心血管不良反应的风险,禁用于冠脉搭

桥术后的患者^[32]。欧洲药品管理局建议选择选择性COX-2抑制剂禁用于有缺血性心肌病、卒中的患者，慎用于有高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟或外周动脉疾病的患者^[35]。

3.2 不同NSAIDs的合理选用

NSAIDs的选用需考虑止痛效果并且权衡消化道和心血管的风险。目前比较一致的建议是首选对乙酰氨基酚(肝功能不全者除外)，该药总体安全性良好^[32, 34-36]，在 $<2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 使用时较安全；但在大剂量($>3\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)时也存在类似于其他NSAIDs的不良反应^[33]，并且对炎症性疾病，

如类风湿性关节炎等止痛效果不及其他NSAIDs^[36]。就患者整体而言，不同NSAIDs的止痛效果无显著差别，区别在于不同NSAIDs的起效和维持时间不同，因此在治疗急性或慢性疼痛上有差异。

临床医生权衡患者消化道和心血管风险，可参考西班牙风湿协会和墨西哥风湿学会联合颁布的关于NSAIDs合理使用的指南^[33]。该指南建议对患者消化道和心血管危险因素进行危险分层，根据危险程度的不同，选择不同种类的NSAIDs(表4)。

表4 根据患者消化道和心血管的危险程度推荐NSAIDs的选用^[33]

患者	危险程度	推荐的NSAIDs
消化道	低危	NSAIDs ± PPI(如果有消化不良)
	中危	昔布类 ± PPI
	高危	尽量避免使用,如必须使用,则用昔布类 ± PPI
心血管	低危	NSAIDs
	中危	低剂量短期使用
	高危	尽量避免使用,必须用则低剂量短期使用,同时联用抗血小板药
心力衰竭或水肿	-	避免或在监测下使用
高血压	-	避免或在监测下使用
使用抗凝药	-	首选非药物治疗、对乙酰氨基酚或可待因

注:PPI-质子泵抑制剂

3.2.1 消化道危险分层 消化道危险因素包括既往有消化道溃疡的病史、使用抗凝药、年龄 >65 岁、合并使用1种以上的NSAIDs(包括小剂量阿司匹林)、使用大剂量或长疗程的NSAIDs。无危险因素者为低危，有1项危险因素(除外高危)者为中危，有复杂性溃疡、使用抗凝药或 ≥ 2 项危险因素者为高危。

3.2.2 心血管危险分层 心血管危险因素包括既往发生过心血管事件、糖尿病、吸烟、高血压、血脂异常，相关因素为男性、年龄 >60 岁，活

动性系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎。无危险因素者为低危，有1项危险因素(除外高危)者为中危，有心血管事件病史、糖尿病或 ≥ 1 项危险因素且存在相关因素者为高危。

3.3 NSAIDs与小剂量阿司匹林联用的注意事项

心血管疾病患者常需要服用小剂量的阿司匹林预防心血管事件的发生，当这些患者使用NSAIDs治疗时，需注意是否存在药理学效应的拮抗以及不良反应的叠加。

布洛芬影响小剂量阿司匹林的抗血小板作用已得到很多研究的证实^[21-25-30]，这种相互作用可能具有临床意义，因为即使仅有10%~15%的血小板保留功能，也能通过血栓素通路诱导血小板聚集^[21]，因此，应尽量避免布洛芬与阿司匹林联用。萘普生与阿司匹林联用的研究结果^[26-27-30]并不一致，从现有的证据看，联用时应先服阿司匹林，间隔2h后再服用萘普生。其他非选择性NSAID的研究尚不充分，但也可能有类似作用^[30]，因此建议参考萘普生的服药顺序。而对乙酰氨基酚、双氯芬酸以及选择性COX-2抑制剂目前尚未发现会影响阿司匹林的抗血小板作用，可以同时服用。除了可能干扰阿司匹林的抗血小板作用，NSAIDs和小剂量阿司匹林联用时，也会增加消化道出血的风险。由于消化道溃疡的愈合依赖于COX-2的参与，因此无论是使用非选择性NSAIDs还是选择性

4 展望

由于目前多数NSAIDs的临床试验剔除了本身有心血管疾病的患者，因此关于NSAIDs对于心血管疾病患者真正的心血管风险至今尚未明确。而第一个在心血管病高危人群中比较选择

COX-2抑制剂，均会增加消化道出血的发生，建议使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)预防消化道出血。抗组胺药与PPI治疗费用类似，但有效性较差，且长期使用会产生快速耐受，因此不推荐使用^[1]。

3.4 加强用药监测^[37]

在用药前，医生或药师应告诉患者NSAIDs这类药物的不良反应，让患者注意自我监测，并在用药1个月后常规检测患者肝、肾功能和血压，以后每3~6个月复查1次^[36]。

对于高血压患者，使用NSAIDs后需密切监测血压2~4周，若血压未见明显升高，则每3个月需监测1次。若血压有所升高，则应控制血压，同时尽可能停用或降低NSAIDs的剂量。若无法停用或减量，则首选钙拮抗剂降压，其他的降压药如β阻滞剂、利尿剂、ACEI、ARB，在联用NSAIDs时通常需要加大剂量^[1]。性COX-2抑制剂与非选择性NSAIDs心血管事件和消化道不良反应的研究(PRECISION研究^[38])预计会在2014年5月公布研究结果，相信到时会为临床医生的用药决策提供新的临床试验证据。

—摘自《中国药学杂志2014年3月第49卷第6期》

关于他汀类药若干争议的思考—从临床药理学角度诠释

孙忠实* (海军总医院, 北京 100048)

近 10 年来, 他汀类药已从单一的调节血脂药, 发展成为一类重要的抗动脉粥样硬化的药物而广泛用于动脉粥样硬化性心血管疾病, 并已载入多国的临床最新指南。此外, 在高血压、心房颤动、肿瘤、哮喘以及造影剂肾病 (CIN) 等治疗都显示出良好的疗效, 致使他汀类药焕发青春, 迈入新的里程碑, 也开创了治疗冠心病的新纪元。但必须强调, 上述多种心脑血管疾病的获益主要是建立在他汀类高强度或强化给药 (即早期、高剂量、长期) 的基础之上。为此, 临床必须把握他汀类药的获益/风险比!

2013 年 11 月 12 日发布了在美国国立心肺血液研究所 (NHLBI) 指导下, 由美国心脏学会/美国心脏病学会 (ACC/AHA) 联合制定的《2013 ACC/AHA 降低成人动脉粥样硬化性心血管风险胆固醇治疗指南》(以下简称“新指南”)^[1], 是继 2001 年发布的 ATP-III 指南以来的、世界各国心血管疾病医师、13 年的科学智慧与研究实践的总结, 其指导思想异常明确: 直指动脉粥样硬化这个靶心, 而射向这个靶心的利箭就是唯一具有抗动脉粥样硬化作用的他汀类药! “新指南”来自实践, 经过提炼、升华后又指导实践, 这是一次质的飞跃。“新指南”以崭新的面貌公布于众, 其最大亮点就是摒弃了临床采用近 30 年的、以降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 为终点目标值, 而代之以减少动脉粥样硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease ,

ASCVD) 的风险事件为目标值。这个巨大转变表明, “新指南”既充分肯定了他汀类药降低胆固醇的重要性, 也肯定了他汀类药不可或缺的多效性的作用。毫无疑问, 随着“新指南”的借鉴或实施, 他汀类药的使用将越来越广, 但迄今围绕他汀类药还有一些认识问题值得商榷, 是非要明, 谬误要清, 否则真会影响到把控心血管疾病预防的大方向和全局。

1. 他汀类药的疗效与安全性是“类效应”吗?

当代药物治疗史, 从正、反两方面的教训都告诉我们, 欲做到合理用药就必须从掌握同类药物的共性入手, 同时更要熟悉每个药物的个性以实践个体化给药—选用适当的药物。他汀类药也不例外, 不论从其发展史, 还是从近期大样本的循证报告, 都清晰地看到它们之间既有许多共性, 即类效应; 但更多、更重要的是每种他汀类药的个性, 即异质性。

迄今研发上市的他汀类药共有 8 个: 洛伐他汀 (美降之, LOV) 、辛伐他汀 (舒降之, SIV) 、普伐他汀 (普拉固、美百乐镇, PRV) 、氟伐他汀 (来适可, FLV) 、西立伐他汀 (拜斯亭, CEV) 、阿托伐他汀 (立普妥, ATV) 、瑞舒伐他汀 (可定, RSV) 以及匹伐他汀 (Pitavastatin、Livalo, 力清之, PIV) 。众所周知, 从药物构效原理分析, 8 个他汀类药因具有相同的功能团—羟基戊二酸 (hydroxyglutaric acid) , 必然具有类效应 (共性) , 如均可竞争性抑制胆固醇的合成; 均有调血脂外的多效性; 均有肝、肾、肌肉不良

反应；均可轻度升高血糖和轻度影响智力等。但因具有不同的取代基，故每个他汀类药又具有独特的异质性(个性)：如药效学的强度(降脂效价)、药动学的参数、适应证、肌肾毒性的大小、相互作用的多少以及药物基因组学(PGx)的影响等均不相同。异质性最集中的体现就是药物的适应证，如美国食品药品监督管理局(FDA)批准 7 种他汀类药的适应证就各不相同(见表 1，“√”表示可用于相应疾病的治疗)^[2]。2007 年 3 月 8 日 FDA 又一次批准 ATV 的 5 个新增适应证：非致死性心脏病发作、致死性与非致死性卒中、住院心力衰竭患者、某些心脏手术以及心脏病的胸痛。此外，2010 年 6 月 29 日，国家食品药品监督管理局(SFDA)亦批准了 ATV 直接治疗冠心病的新适应证。故决不能将类效应与异质性混为一谈，更不能将类效应掩盖异质性。

表 1 FDA 批准的 7 种他汀类药适应证比较

治疗情况	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	匹伐他汀	普伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀
原发性高胆固醇血症	√	√	√	√	√	√	√
原发性异常β脂蛋白血症	√				√	√	√
混合性血脂异常	√	√	√	√	√	√	√
高三酰甘油血症	√	√		√	√	√	√
纯合子型家族性高脂血症	√					√	√
心血管事件的一级预防	√		√		√	√	√
心血管事件的二级预防	√	√	√		√		√

异质性的最典型药例，就是具有最大脂溶性和最强降低 LDL-C 作用的 CEV，在上市不久的 1997 年 11 月—2000 年 3 月的短短 2.4 年里，世界卫生组织(WHO)不良反应监测中心报告，全球共引发横纹肌溶解症 549 例^[3]；FDA 报告由 CEV 致横纹肌溶解症死亡者共 192 例^[4]，终在上市后仅 4 年的 2001 年 8 月因严重肌肉安全性问题被拜耳公司自动撤市。这个事件给予临床

以深刻的警示和教训，即他汀类药决不是一样的，更不能动则宣传所谓“超级他汀”，要摒弃“降脂作用越强就是越好的他汀类药”的片面认识。这个沉重的代价引发了人们对强效降脂安全性的思考，即一个优秀的他汀类药并非降低胆固醇越多越好。如 RSV 降低 LDL-C 的能力比 ATV 约强 1 倍，但 FDA 药物评价中心(CDER)主任 Galson SK 在给美国大众维权协会主席 Wolfe SM 诉求 FDA 立即将 RSV 撤出市场的回信中指出，RSV 致横纹肌溶解症的发生率是 ATV 的 5 倍，即 RSV:ATV 为 0.3/10 万处方：0.06/10 万处方^[5]。又如 2012 年，美国加州 Hoffman 教授等发表的一个谓之“真实世界”的(realworld AEs reporting)他汀类药肌肉安全性的专题报告^[5]，报告的“真实”是源自作者对 2005 年 7 月 1 日—2011 年 3 月 31 日每种他汀类药的处方量作了统计，将引发的肌肉事件报告数除以该时间段各个他汀类药的处方总量，即可得知不良事件的真实发生率。结果显示，RSV 的肌肉风险(肌病、肌痛、肌炎)与横纹肌溶解症的风险均显著高于其他他汀类药。由此，作者结论认为，他汀类药的相对肌肉风险大约与其每 1 mg 降低 LDLC 的能力成正相关(relative risk of muscle-related AEs, therefore, approximately tracked with per milligram LDL-lowering potency)，完全印证了过往的临床共识：效价越强的他汀类药可能具有更大的肌肉不良事件发生率(highest potency statins showed higher muscle adverse event rates)。大量循证与病例充分表明，包括他汀类药在内的所有药物的有效性

与安全性均非类效应。

2. 他汀类药物究竟有无多效性?

此问题争论已久。刚刚发布的“新指南”作了最好的回答：强调高强度他汀类药物用于 ASCVD 四类人群的获益，就是源于唯一具有抗动脉粥样硬化作用的、他汀类药物的多效性。美国著名血脂管理专家 Libby 教授近期于 2013 年 5 月在《新英格兰医学杂志》再次撰文-《ACS 的机制及其对治疗的影响》^[6]，不仅详细阐明了 ACS 的病理机制，也总结了他汀类药物对动脉粥样硬化斑块良好作用的机制，包括：(1) 抗炎作用(降低巨噬细胞、细胞因子以及趋化因子水平，减少白细胞黏附分子的表达)；(2) 减少间质胶原酶(MMP-1)的表达；(3) 增加间质胶原水平；(4) 降低 ox-LDL-C 水平；(5) 减少活性氧的产生；(6) 增加内皮细胞 NO 合酶水平；(7) 抗血栓(减少组织因子含量与活性)；(8) 增加纤溶能力(减少纤溶酶原激活物抑制剂-1)，所有这些作用均为他汀类药物的调脂外作用，即多效性。

2013 年 8 月发表的 1 篇由几位英国、美国、荷兰著名学者对他汀类药物的有效性所做的网络荟萃分析(network meta-analysis)报告^[7]，入选 92 项安慰剂对照和阳性药物对照研究，共 199 721 例患者；采用配对分析(pairwise)和网络荟萃分析(network meta-analyses)方法，分析在可比剂量的不同他汀类药物(ATV、SIV、FLV、PRV、LOV、RSV)对主要终点：主要冠脉事件(MACE)和全因死亡(ACM)的比较。结果，他汀类药物与对照组相比，显著降低人群一级和二级预防的 MACE 和 ACM，但 6 种他汀类药物中以 ATV 疗

效最佳。最令人感到意外的是阿托伐他汀在常规剂量和强化剂量时，可使主要终点事件发生率分别降低 76%和 80%，而降低 LDL-C 最强的瑞舒伐他汀仅分别降低 31%和 27%! 原因何在? 作者在总结时指出：他汀类药物降低 MACE 和 ACM 能力的差异，无法用降低 LDL-C 能力的差异来充分解释。事实上许多循证证明，当 2 种他汀类药物降低 LDL-C 水平相同时，而 ACM 和 MACE 的降低却相差甚远，根本原因就是 2 药的多效性不同所致。

关于他汀类药物确有多效性的最佳反证，是 2013 年 4 月 9 日发表的 1 篇《冠脉干预后的氧化应激与病理变化》重要文章^[8]，它由来自不同国家和地区的 5 位专家所撰写，文章明确指出氧化应激是各种心血管疾病的重要发病机制。冠脉干预包括球囊血管成形术和冠状动脉支架植入术，均伴发血管内氧自由基(ROS)水平的显著增加，并改变内皮细胞与平滑肌细胞的功能，从而导致支架周围区域的再狭窄、血栓或内皮功能紊乱，认识 ROS 在冠脉干预期或干预后，或两者同在时的病理生理作用，对于改善手术的成功率是至关重要的。他汀类药物的多效性尤其是抗氧化作用可改善上述不同的病理过程，其主要机制是通过抑制法尼基焦磷酸(FPP)的成员之一 p21 RAC 的异戊二烯化而显著减少超氧阴离子的形成 [8-9]；同时，还可上调血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达，增加 NO 的供给而减少心肌和血管内皮细胞的损伤^[8]。

3. 关于水溶性他汀类药物与脂溶性他汀类药物的

利弊之争

不少人认为水溶性他汀类药物较脂溶性他汀类药物更为安全,因为它在非肝组织如肌肉等的分布很少。显然这是形而上学的认识,照此理论根本无法解释水溶性他汀类药物是如何分布肝脏发挥降脂作用的。

首先,所谓水溶性他汀类药物与脂溶性他汀类药物,是由它们的油水分配系数或辛醇/水分配系数(octanol/water partition coefficients)所决定(见表2)^[10]。Log D 表示在生理条件(pH=7.4)药物在血清中的分配系数(distribution coefficient)。他汀类药物的油水分配系数与其吸收、分布、代谢、以及排泄强烈相关。无论亲水性他汀类药物还是亲脂性他汀类药物均有利有弊,而理想的分配系数应是中性,即不太疏水性也不太亲水性(not too hydrophobic nor too hydrophilic),也就是通常所谓的水脂兼容的他汀类药物利大于弊。

表2 6种他汀类药物的油水分配系数

项目	西立伐他汀	辛伐他汀	氟伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	普伐他汀
Log D	1.50~1.75	1.50~1.75	1.00~1.25	1.00~1.25	-0.25~(-0.50)	-0.75~(-1.0)

由表2可知,CEV亲脂性最强,SIV、FLV次之,RSV、LOV则为亲水性他汀类药物,而ATV介于二者之间,即为水脂兼容的他汀类药物。Serajuddin ATH等测定了6种他汀类药物在不同pH值的辛醇/水分配系数^[11],结果,在pH=7.4条件下,它们的相对脂溶性分别是PRV为1.0(水溶性他汀类药物)、LOV为71、FLV为76、ATV为105、SIV为310、CEV为219,也证实ATV为水脂兼容的他汀类药物。此外,因ATV的分子结构更符合李宾斯基关于影响药物吸收“5”

的原则[Lipinski's "rule of 5" (Ro5)]^[12],因此,该药吸收最快,C_{max}平均为1.5h,可大量跨膜渗入血管平滑肌的上皮细胞发挥多效性。

事实上,药理学早已证明,亲脂性对于他汀类药物的肝选择性十分重要,而更高亲脂性的则可更多的分布于非肝组织如肌肉等(包括与受体结合力强、作用持续久、风险更大等);亲水性他汀类药物也有很高的肝选择性,否则就无降脂作用。两类他汀类药物分布方式的区别在于亲脂性他汀类药物是通过被动转运和非选择性扩散进入肝细胞和非肝组织;而亲水性他汀类药物则更多的是依靠主动转运进入到肝脏与非肝组织如肌肉等。如典型水溶性他汀类药物RSV的主动转运是依靠位于肝细胞基底外侧膜(又称窦状隙膜)上的转运体所介导,包括由基因[solute carrier organic ion transporter (SLCO) system]的SLCO1B1、SLCO1A2

编码的有机阴离子转运蛋白(organic anion transporting polypeptide, OATP) OATP1B1 (SLCO1B1 * 5)、OATP-A、OATP1A2等转运蛋白;基因SLCO1B3编码的OATP1B3、OATP8等转运蛋白,以及基因SLCO2B1编码的OATP2B1;OATP-B等转运蛋白^[13]。利福平、环孢素、吉非贝齐以及大环内酯抗菌药物等均是SLCO1B1和SLCO1B3的抑制剂,由此可知,RSV并非没有药物相互作用,只不过它是发生在转运体而非代谢药酶。此外,研究发现我国患者服用RSV后,还可受到乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)介导胆

汁外排的显著影响^[14]。可见, RSV 在肝脏的摄入与外排均可受到 PGx 的变化。为什么“新指南”明确强调只适用于白人和黑人, 就是因为某些他汀类药的有效性和安全性具有种族差异, 尤其是对我国患者高强度给予 RSV 时更应小心谨慎!

—摘自《中国医院用药评价与分析》2014 年第 14 卷第 2 期

• 药物资讯 •

212 例门诊患者使用舒血宁注射液的合理性及安全性评价

纪立伟¹, 李津慧², 林鑫³, 李可欣¹

舒血宁注射液含有黄酮类化合物和萜烯内酯化合物, 主要有效成分是银杏叶提取物, 具有扩张血管, 改善微循环的作用, 主要用于缺血性心脑血管疾病, 冠心病、心绞痛、脑栓塞、脑血管痉挛等^[1]。随着舒血宁注射液在临床上的广泛使用, 其药品不良反应(adverse drug reaction, ADR) 屡见报道, 有些反应较为严重^[2-6]。以“舒血宁注射液”为关键词, 检索中国期刊网(CNKI, 1991 年 1 月~ 2012 年 10 月), 查到相关文献 694 篇, 未检索到有关该药安合理性及安全性大规模的循证医学研究。

为评价舒血宁注射液在真实世界应用的合理性及安全性, 更合理地使用本品, 本研究对北京医院(下称本院) 门诊患者使用舒血宁注射液的情况进行调查。

1 资料和方法

1.1 资料

调查 2011 年 3 ~ 6 月之间, 卫生部北京医院门诊使用舒血宁注射液的患者 212 例。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 用无对照队列研究的试验方法。

1.2.2 调查方法 根据 2008 年卫生部发布了《中药注射剂的临床使用基本原则》提及的基本原则设计舒血宁注射液使用情况调查表。调查项目包括: ①患者的一般情况: 包括患者姓名、出生日期、民族、病历号和/或就诊卡号、就诊科室、其他疾病、个人药品不良反应史、过敏性疾病史、家族药品不良反应史; ②舒血宁注射液使用情况: 使用原因、是否首次使用、用法用量、用药起止时间、是否发生药品不良反应/事件; 不良反应开始和结束的时间、症状描述、严重程度、所采取的措施和

转归。③合并用药：是否有合并用药、合并用药情况；④填表人、填表日期、审查人签字、审查日期。

1.2.3 药品与给药方法 药品：舒血宁注射液，规格为5mL，折合银杏叶提取物为17.5 mg(含总黄酮醇苷4.2 mg；含银杏内酯0.70 mg)，生产企业为北京双鹤高科天然药物有限责任公司。

给药方法：舒血宁注射液药品说明书记载的用法用量：肌肉注射，一次10mL(2支)，一日1~2次。静脉滴注，每日20 mL(4支)，用5%葡萄糖注射液稀释250mL或500mL后使用，或遵医嘱。

1.2.4 药品使用合理性评价标准 以该药说明书记载的功能主治及用法用量为判断用药合理性的主要评价标准。说明书记载的功能主治：用于缺血性心脑血管疾病，冠心病、心绞痛、脑栓塞、脑血管痉挛等。

1.2.5 药品不良反应观察 记录所有在使用舒血宁注射液使用过程中的不良反应。按国家药品不良反应监测中心的标准评价药品与不良反应之间的因果关系，分为肯定与药品有关、很可能与药品有关、可能与药品有关、可能与药品无关、与药品无关五级评定临床反应，前三者计为不良反应，肯定有关+很可能有关+可能有关统计不良反应发生率。

1.2.6 资料处理和统计分析 采用Epidata3.1软件双录入原始数据建立数据库。对原始数据进行整理、校对后，用SPSS16.0软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示；计数资料以率表示。正态分布的两组数据比较采用 χ^2 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.7 质量控制 为保证数据采集的可靠、准确，对负责病历检索、填表、录入的人员进行培训；现场指导实际病历的阅读和填表操作；对填写项目进行复核和抽查；数据实行双人录入。

2 结果

2.1 患者一般情况

研究期间共有212例患者使用本品，212例患者年龄范围25~85岁，平均年龄为(59.8 ± 12.8)岁。60岁及以上患者112例，占52.8%。其中男性77例，女性135例，男/女比例为0.57(1:1.75)。见表1。212例患者体重范围45.0~95.0 kg，平均体重(65.9 ± 10.1) kg。BMI范围17.6~33.3 kg·m⁻²，平均(24.5 ± 3.1) kg·m⁻²。

表1 212例患者年龄分布

年龄组段 /岁	频数			频率	累计频率
	男	女	合计	/%	/%
20-29	1	4	5	2.4	2.4
30-39	3	11	14	6.6	9.0
40-49	6	13	19	9.0	17.9
50-59	25	37	62	29.2	47.2
60-69	16	40	56	26.4	73.6
70-79	24	26	50	23.6	97.2
80-89	2	4	6	2.8	100.0
合计	77	135	212	100.0	-

212例患者汉族201例，占94.8%；少数民族11例，占5.2%。

有59人有药物过敏史，占总人数的27.8%。其中有7人有2种药物过敏史，51人有1种药物过敏史。过敏药物报告最多前三位是青霉素19例，磺胺类12例，链霉素2例。

有42例患者有过敏性疾病史。所涉及的过敏性疾病分别为：过敏性鼻炎24例，不明原因皮肤风团6例，过敏性哮喘4例，湿疹4例，其他过敏性疾病4例。

有23例患者有家族药物过敏史。涉及的过敏药物分别为青霉素13例，磺胺类6例，小金丸1例，阿奇霉素片1例，磺胺类并青霉素1例，不详1例。家族过敏史中涉及人群均为直系亲属(父母子女)。

2.2 患者门诊诊断和使用舒血宁注射液科室

以该药说明书“功能主治”中“扩张血管，改善微循环”、“冠心病”、“心绞痛”、“脑栓塞”、“脑血管痉挛”字段筛查212例患者的门诊诊断，符合说明书“功能主治”要求的有201例(94.81%)，不符合要求的有11例(5.19%)。其中门诊治疗中涉及“扩张血管，改善微循环”有139例，占212例患者总数的65.57%、“脑血管痉挛”26例，占患者总数的12.26%；“脑栓塞”、“缺血性脑血管疾病”及“冠心病”分别占25例、10例及1例。

本院用药科室主要是耳鼻喉科(120例次，56.6%)，神经内科(87例次，41.0%)，心血管内科(2例次，0.9%)，急诊科、内分泌科及眼科均为1例次(1例次，0.5%)。使用舒血宁注射液的科室全部为西医科室。

2.3 舒血宁注射液用法、用量及疗程

212例门诊患者舒血宁注射液均为静脉滴注，符合药品说明书的给药方式。舒血宁注射液用量为每次20mL，每天1次，均在说明书规定范围内。共使用舒血宁注射液1587次，平均次数(7.5±3.2)次。使用本品1~7、8~15d的分别为157例(74.06%)、55例(25.94%)。最长疗程15d，最短疗程2d，平均疗程为(7.5±3.2)d。见表2

表2 212例患者疗程情况

疗程	例数	构成比/%	疗程	例数	构成比/%
1 d	10	4.7	9 d	3	1.4
2 d	1	0.5	10 d	24	11.3
3 d	4	1.9	11 d	1	0.5
4 d	8	3.8	12 d	3	1.4
5 d	21	9.9	13 d	3	1.4
6 d	14	6.6	14 d	5	2.4
7 d	99	46.7	15 d	14	6.6
8 d	2	0.9			

212例患者中154例(72.6%)患者是首次使用舒血宁注射液。212例患者使用舒血宁注射液的稀释溶媒均为0.9%氯化钠溶液250 mL,不符合说明书对溶媒的要求。

舒血宁注射液静脉滴注速度在34~98滴·min⁻¹,平均速度(69.5±10.1)滴·min⁻¹。

2.4 合并用药情况

212例患者中有177例(83.5%)患者有联合用药。联合使用1种、2种、3种、4种、5种、6种及9种药品的患者分别有66人、49人、30人、21人、7人、3人及1人。无联合用药的患者有35人,占212例患者的16.5%。

联合用药药物类别见表3,联合用药最多的前三位分别是主要作用于心血管系统的药物,主要用于中枢系统的药物,影响血液及造血系统的药物。

表3 212例门诊患者联合用药药品类别

药品类别	例数	构成比/%
心血管系统的药物	165	41.4
中枢系统的药物	85	21.3
影响血液及造血系统的药物	67	16.8
激素及其有关药物	50	12.5
专科用药	9	2.3
维生素、营养类药物、酶制剂以及调节水、电解质和酸碱平衡的药物	5	1.3
消化系统的药物	5	1.3
泌尿和生殖系统的药物	3	0.7
变态反应和免疫功能的药物	3	0.7
抗感染药	3	0.7
呼吸系统的药物	2	0.5
抗肿瘤药物	2	0.5
合计	399	100.0

2.5 药品不良反应与关联性评价

本研究病例发生与舒血宁注射液相关的药品不良反应13例。其中判定为肯定与舒血宁注射液有关的有2例,很可能有关的5例,可能有关的5例,可能无关的1例。不良反应发生率为5.66%(12/212),

有1例严重不良反应报告。不良反应发生时间从用药开始数分钟至连续用药后15d不等。药品不良反应病例的临床表现与关联性评价见表4

表4 ADR 的临床表现与关联性评价

序号	性别	年龄	临床表现	发生时间	转归时间	对原患疾病影响	是否联合用药	是否有过敏性疾病	关联性评价
1	男	58	眩晕、呕吐	第3天用药结束后	第5次停止用药	不明显	有	否	肯定
2	男	75	胃肠道排气增多,皮疹加重	第3天用药结束后	15天疗程结束	不明显	有	否	可能
3	女	58	滴速快出现眩晕头胀	第5天用药30 min 时	30 min	不明显	有	否	很可能
4	女	64	脸红、发热心率加快	第1天用药1 h 时	2-3 h	不明显	有	是	很可能
5	男	48	头疼,前额肿痛	第1天用药30 min 时	5-6 h	不明显	有	否	很可能
6	男	65	头疼	第1天用药结束后	2-3 h	不明显	有	是	可能
7	女	69	眩晕,下肢水肿	第1天用药结束后	7天疗程结束	不明显	无	是	可能
8	女	34	血糖升高	第1天用药结束后	10天疗程结束	不明显	有	否	可能无关
9	男	40	腹泻	第2天用药结束后	6天疗程结束	不明显	有	否	很可能
10	女	54	视力下降	第5天用药结束后	无明显改善	不明显	有	是	可能
11	女	48	诱发哮喘	第1天用药30 min 时	30 min 后	不明显	有	否	肯定
12	男	57	皮疹、瘙痒	用药期间	14天疗程结束	不明显	有	是	可能
13	男	64	肌肉僵硬、疼痛	第3天用药结束后	7天疗程结束	不明显	有	否	可能

典型病例：有1例女性患者，48岁，既往有哮喘病史。近半年没有哮喘发作。因突发性耳聋，为扩张血管，改善微循环，首次静脉滴注舒血宁注射液30 min后，自觉喉咙部发紧，双眼充血，并伴有呛咳。护士立刻暂停输入舒血宁注射液，并替换成0.9%氯化钠注射液静脉滴注。通知医生后，遵医嘱肌注注射地塞米松注射液5mg，并使用硫酸沙丁胺醇喷雾剂（万托林）治疗。约1h后患者哮喘症状有所缓解，但仍存在轻度的鼻塞症状。次日鼻塞症状消失。

本次研究对药品不良反应发生进行单因素分析，以找出哪些因素可能影响药品不良反应发生。纳入的因素包括以下：年龄、性别、是否有其他疾病，药物过敏史，过敏性疾病史，家族过敏史，是否首次用舒血宁注射液，用药时间，联合用药。

单因素分析显示，本次研究中过敏性疾病史对于舒血宁注射液不良反应发生有影响，有过敏性疾病史患者使用舒血宁注射液后，药品不良反应发生率高于无过敏性疾病史患者。药品不良反应发生影响因素分析情况见表5。

表5 药品不良反应发生影响因素分析表

影响因素	人数	ADR 人数	发生率/%	χ^2 值	P 值	
年龄	<60 岁	100	8	8.0	1.147	0.284
	≥ 60 岁	112	5	4.5		
性别	男	77	6	7.8	0.215	0.643
	女	135	7	5.2		
其他疾病	是	138	9	6.5	0.001	0.982
	否	74	4	5.4		
药物过敏史	有	59	4	6.8	< 0.001	1.000
	无	153	9	5.9		
过敏性疾病史	有	42	6	14.3	4.412	0.036
	无	170	7	4.1		
家族过敏史	有	23	2	8.7	0.007	0.934
	无	189	11	5.8		
首次使用舒血宁注射液	是	154	8	5.2	0.367	0.545
用药时间	≤ 7 d	157	7	4.5	1.930	0.165
	>7 d	55	6	10.9		
联合用药	是	177	10	5.6	0.074	0.785
	否	35	3	8.6		

注：四格表分析，理论频数大于1 小于5 的数据，均采用连续性校正 χ^2 检验。

$P < 0.05$ 具有统计学意义

待患者使用舒血宁注射液疗程结束后4周后进行电话回访。212例患者中，有65例患者不愿告知联系方式，18例患者由于关机、无人接听原因无法联系，其余129例患者自述使用舒血宁注射液治疗结束后4周内没有发生不良反应。

3 讨论

3.1 一般情况和合理性

本次研究中使用舒血宁注射液的患者平均年龄(59.8 \pm 12.8)岁，其中60岁及以上者有112例，占52.8%(112/212)。这与文献报道的舒血宁注射液ADR病例中老年患者比例较高的情况相似。可见60岁以上人群为使用舒血宁注射液的主要人群。因为该药主要用于脑血管意外所致后遗症、冠心病、中风的治疗，而这些疾病多发于中老年人群。

临床使用舒血宁注射液疗程差别很大。最短疗程2d，最长疗程24d，平均疗程(7.5 \pm 3.2)d。157例患者的疗程在7d内，55例患者疗程在8~15d。说明书中并未规定该药的疗程。文献检索也未见到关于该药用药疗程的循证医学依据。应在今后的临床实践中进一步探讨拟订合理的疗程。

该药说明书推荐用量为10~20mL，每天1次，加入250~500 mL 5%葡萄糖注射液中使用。而此次研究舒血宁注射液使用的溶媒均为0.9%氯化钠溶液。有时医生因患者患有糖尿病患者而选择0.9%氯化钠溶液作为舒血宁注射液的溶媒。使用0.9%氯化钠溶液是否存在稳定性及微粒增加的问题呢？不同的研究结果存在差异。据张蓬华研究发现，舒血宁注射液与0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注

注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后，混合液微粒计数较高，推测可能是盐类的影响所致。而根据于之颖的研究，舒血宁注射液在与0.9%氯化钠注射液配伍12h内，溶液颜色及pH值未见变化；与0时相比，粒径 ≥ 10 和 $25\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数量符合规定；黄酮类指纹图谱没有明显变化；银杏内酯A、B、C及总内酯含量没有变化。但在梁丽梅的研究中，虽然氯化钠注射液对复配液中水溶性微粒有一定的溶解能力，但随着舒血宁注射液原液加入量的增加，复配液中的微粒也在增加，甚至超标，而且当复配液中的微粒较多时，放置时间越长其变化也越大。这项研究提示我们，选择氯化钠注射液做为舒血宁注射液的溶媒存在微粒增大的隐患。

本次研究显示，我院多数科室以该药说明书“功能主治”及说明书剂量、给药途径使用本品，使用较合理。

3.2 安全性评价

2009年8月核准的舒血宁注射液说明书不良反应项中记载该药极少见过敏反应，如头晕、头痛、心悸、恶心、皮疹、寒战、静脉炎、发热、瘙痒等症状。本研究收集的不良反应多数为一般的不良反应，仅有1例不良反应为严重病例。它为首次用药后出现，及时停药后经对症治疗患者痊愈，未出现后遗症或死亡。文献检索显示，患者首次用药或连续使用舒血宁注射液过程中出现ADR都有报道。因此不管是首次用药还是连续用药，都应密切观察病情变化和用药反应，警惕ADR的发生。如出现异常情况应立即停药并对症处理，防止继续使用，导致严重后果。

舒血宁注射液由于其毒性较小，作用强被广泛应用于临床治疗。但由于其成分复杂，且临床应用中存在一些问题。故建议使用舒血宁注射液时应遵循中药辨证理论、避免过多的联合用药、考虑患者的综合因素等原则。本研究说明，按说明书规定使用舒血宁注射液是比较安全的。本研究病例有限，随访缺失较多。为了更安全合理地使用本品，还有待于进一步进行大样本的循证医学研究。

—摘自《中国药学杂志》2014年1月第49卷第1期

维生素D干预对支气管哮喘患儿影响的可能作用机制

蔡金龙 综述， 曲书强 审校

目前儿童支气管哮喘的发病机制尚未清楚，临床治疗以控制症状和减少发作次数为主，随着反复喘息，气道重构加重。而大部分药物如激素，对于减轻或者改善气道重塑作用不大。随着人们对 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的结构与功能的深入研究，并发现血清维生素D水平与哮喘发病有关，并且血清维生素D水平越低，哮喘症状越倾向于严重，喘息症状越易反复，因此很多人在研究补充维

生素D对哮喘患儿的症状及病理生理影响，现对维生素D干预对哮喘患儿影响的可能作用机制作一综述。

1 维生素D作用的基本途径

非基因途径：维生素D与细胞膜表面的维生素D受体结合后，产生第二信号信使如：环磷腺苷，磷脂酶A₂，磷脂酶C，蛋白激酶C，磷脂酰肌醇。第二信使通过各种途径引起十二指肠吸收钙离子，氯离子通道开放，胰腺细胞分泌胰岛素，血管平滑肌平移。基因途径：维生素D进入细胞核与细胞核内维生素D受体结合形成复合物，结合到DNA序列上的维生素D受体结合因子，促进或者抑制基因表达或者转绿。

2 维生素D缺乏促进哮喘发生

很多研究证实：维生素D缺乏促进哮喘发生。A Gupta等通过测量哮喘患儿、正常儿童的血浆中维生素D水平，发现哮喘患儿血清中维生素D水平明显低于正常儿童。而且部分哮喘患儿血浆维生素D含量低于50 nmol/L。对于这些哮喘患儿进行支气管气道活检显示：血浆中维生素D水平与平均体积的气道平滑肌细胞数关系不大，而与气道重塑指标如：网状基质厚度，上皮细胞脱落数，气道平滑肌细胞增殖有关。这项研究暗示：维生素D缺乏有助于气道重塑。洪建国等给予生后小鼠补充维生素D，并且同时用卵清蛋白建立哮喘模型，然后测定肺泡灌洗液及做肺组织病理，发现：补充维生素D组比低剂量维生素D组和对照组的肺泡灌洗液中细胞总数及嗜酸细胞、肺组织病理改变程度轻。从这些研究中可以推测：维生素D缺乏可以促进哮喘发生。

3 维生素D干预对哮喘影响的潜在作用机制

许多体外实验提出：维生素D干预可以改善哮喘患儿的喘息症状的可能的作用机制。尤其注重维生素D对激素抵抗、气道重塑、炎症反应的影响。现把可能的作用机制整理如下：

3.1 维生素D调节免疫细胞 IL-10是一个关键的免疫抑制因子，它可以调节淋巴细胞和单核细胞对激素的敏感性。一项关于激素敏感和激素抵抗的哮喘患者研究显示：用地塞米松治疗可以诱发CD+4 T细胞产生IL-10，而激素敏感性患者产生IL-10的水平明显高于激素不敏感患者的水平，支持IL-10在哮喘患者中的重要作用，张玉彩等研究哮喘儿血清1, 25-(OH)₂D₃与IL-10水平及肺功的相关性的实验中，发现哮喘患儿的IL-10水平较健康儿童低，也说明IL-10在哮喘患者中的有着重要的作用，在一项体外实验中，从哮喘患者中分离的外周单核细胞，分别给予地塞米松或者地塞米松加维生素D，通过测定促蛋白激酶磷酸酶的mRNA和IL-10的基因表达来评价激素的调节作用、抗炎作用及免疫抑制作用。结果显示：给予激素加维生素D组比只用地塞米松组IL-10及促蛋白激酶磷酸酶的mRNA高表达。这些数据显示：维生素D可以通过IL-10来增加激素的免疫抑制作用。进一步可以推测出：激素不敏感患者可以通过补充维生素D调节CD+4T细胞产生IL-10，进一步增加

免疫抑制作用。周新等研究维生素D对哮喘大鼠调节性T淋巴细胞的影响的实验中,分组为单独给予地塞米松组,地塞米松加维生素D组,给予维生素D组,然后在分别测定大鼠中支气管肺泡灌洗液中IL-10和IL-4水平,肺组织中的IL-10 mRNA和Foxp3 mRNA表达,及外周血和脾脏单个核细胞中的Treg与CD4⁺T细胞的比值,结果显示:维生素D加地塞米松组和地塞米松组明显的IL-10和IL-10 mRNA、Foxp3 mRNA表达增加,外周血和脾脏的Treg比例增高,而IL-4水平降低。总之,这些实验可以推测:补充维生素D可以增加地塞米松对哮喘患者的免疫调节作用。

另一个可能的机制是维生素D通过上调Treg细胞表达Foxp3有助于激素不敏感哮喘患者治疗。Foxp3是转录因子家族中的一个成员,被认为是调节性T细胞(Treg)的标志性分子。Foxp3作为一个转录调控因子,通过直接调控多种基因来调节Treg的活性。P Majakak等研究显示:血浆维生素D水平与Foxp3产生有一定关系。并且上面提到的周新等的研究,补充维生素D后,外周血和脾脏的Treg比例增高及Foxp3 mRNA表达增加,从这些数据可以推测:维生素D缺乏可以阻止T细胞(Treg)表达Foxp3,减少IL-10水平,进一步减轻激素的抗炎效应。从IL-10与维生素D、激素敏感性之间关系,可以得出维生素D缺乏者可以减少免疫系统产生能分泌IL-10的T细胞,进一步减轻细胞对激素的敏感性。

3.2 维生素D抑制平滑肌细胞增殖,气道重塑与炎症反应 现在认为气道平滑肌细胞(ASMC_s)增殖是气道重塑的重要结构基础,ASMC_s是平滑肌层主要组成部分,作为气道重塑的关键参与细胞及效应细胞,并且维生素D可以抑制平滑肌细胞增殖。一项关于人气道平滑肌细胞的体外实验中,哮喘患者的平滑肌细胞比正常人的平滑肌细胞明显增多,给予补充维生素D的哮喘患者的平滑肌细胞数比哮喘患者的平滑肌数少。另一项关于人气道平滑肌细胞体外实验发现,哮喘患者的平滑肌细胞处于细胞周期的S期是正常人的2倍,宋颖芳等、研究维生素D抑制被动致敏的人气道平滑肌细胞的增殖实验中得到:维生素D可以明显抑制人平滑肌细胞由G₀/G₁向S期的转化。

除了影响平滑肌细胞的细胞周期,维生素D也可以调节人气道平滑肌细胞与气道重塑有关的基因转录。哮喘者的气道平滑肌细胞比正常人的及维生素D补充者有较高的MMP9和ADAM33表达。因为ADAM33蛋白表达与气道重塑关系,维生素D可以减少ADAM33蛋白表达,进一步减轻气道重塑。宋颖芳等研究维生素D对慢性哮喘小鼠气道重塑中的MMP-9及NF- κ B表达实验中,得出:维生素D能通过抑制NF- κ B活化来下调哮喘肺组织中的MMP-9的表达,从而减轻气道重塑。

研究证实:维生素D可以抑制IL-5,IL-6和IL-17分泌,这些抗炎效应是通过抑制输入蛋白3(importin α -3)表达和Rela从细胞质进入细胞核内的转运来调节的。输入蛋白3对于细胞核内p50-Rela复合体转运非常重要,并且p50-Rela复合体易导致严重的气道炎症。补充维生素D可以增加人气道平滑肌细胞的维生素D受体的表达,也可以减少importin α -3表达,而且减少Rela

的转运。因此可以推测维生素D缺乏促进气道炎症加重，是因为不能控制Rela转运。总结：维生素D可以通过调节细胞周期及参与气道炎症有关物质的基因表达，来促进对平滑肌细胞的抑制作用和抗炎作用，从而改善哮喘的气道重塑。

3.3 维生素D抑制成纤维细胞分泌成纤维 在上皮细胞下面的成纤维细胞可以分泌多种细胞外基质蛋白、蛋白水解酶、蛋白酶抑制剂。研究表明：哮喘患儿气道的成纤维细胞数比正常儿童多，并且与第1秒用力呼气肺活量有关。在一项小鼠肺动物实验中，提示维生素D可以抑制TGF- β 1处理过的成纤维细胞的增殖及减少纤维基质蛋白的分泌。 α -SMA是成纤维细胞和上皮细胞向成肌纤维细胞转化和活化的表型标志，而活化的成肌纤维细胞正是纤维化中最主要的效应细胞，因此 α -SMA的含量还可以反应上皮下纤维化的程度。有研究发现，维生素D能从基因及蛋白水平下调哮喘小鼠肺组织中 α -SMA的表达，进一步佐证维生素D可以抑制成纤维细胞增殖，从而对哮喘气道重塑的改善作用。

3.4 维生素D对病毒感染导致的哮喘加重的影响

反复的哮喘加重大多认为是病毒感染引起的。当病毒感染时，人产生免疫反应如：产生转录因子，细胞因子、趋化因子，从而气道聚集炎症细胞，甚至促进哮喘急性发作。呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）是儿童时期呼吸道感染的主要病原之一，研究表明：7.2%的哮喘患儿住院跟RSV感染有关。一项关于气道上皮细胞的体外实验研究：先用RSV处理后再补充维生素D组的I κ B α 的基因表达大于只用RSV处理组。有实验也证实：维生素D可以促进上皮细胞表达I κ B α 增加，并且减少细胞核内Kappa β 细胞因子产生，而Kappa β 细胞因子可以抑制IFN- β 表达。进一步说明补充维生素D可以提高I κ B α 水平，并不减少IFN- β 的表达。因此维生素D再改气道重塑的同时，并没有减轻IFN- β 的抗病毒作用。这些体外实验可以推测到：维生素D可以通过抑制细胞核内Kappa β 细胞因子，从而减少RSV引起的炎症反应，并且不影响对病毒的清除作用。在体内维生素D是否也能通过上述途径对RSV感染起作用有待于进一步实验证实。

4 维生素D在治疗哮喘的可能药理作用

维生素D可以通过基因途径或者非基因途径，增加CD4⁺T细胞分泌IL-10，从而促进淋巴细胞和单核细胞对激素的敏感性，可以抑制成纤维细胞增殖，并且减轻细胞外基质蛋白的分泌，可以减少气道平滑肌细胞的增殖和炎症细胞因子的分泌，也可以减轻对RSV病毒感染引起的炎症反应，因此补充维生素D对支气管哮喘患者预防急性发作及其气道重塑有重要作用。

哮喘患儿尽管给予积极的治疗方法，仍经常反复急性哮喘发作。他们可能是由于气道重塑引起不可逆性气道阻力产生。现在大部分药物如激素，主要用于控制喘息症状，对于减轻或者改善气道重塑作用不大。最新的流行病学研究表明：血清维生素D水平与哮喘的严重程度、气道平滑肌细胞

数量、哮喘急性发作次数、激素使用量具有相关性。从体外实验可以推测出：补充维生素D可以减轻严重哮喘的发生，可以改善气道重塑。建议哮喘患儿特别是激素抵抗性哮喘者有必要使用适量维生素D作为辅助治疗手段

—摘自《中国儿童保健杂志》2014年04月第22卷第4期

•不良反应•

限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险

本期通报的品种是曲美他嗪，属于心血管系统药物。根据国家药品不良反应监测数据信息评价情况，结合欧盟药品管理局发布的监管措施，国家食品药品监督管理总局建议曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗；帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用。为使广大医务人员和患者了解该药品的使用风险，国家食品药品监督管理总局特发布此期药品不良反应信息通报。

限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险

曲美他嗪属于心血管系统药物。根据国家药品不良反应监测数据信息评价情况，结合欧盟药品管理局发布的监管措施，国家食品药品监督管理总局建议曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗；帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用。为使广大医务人员和患者了解该药品的使用风险，国家食品药品监督管理总局特对曲美他嗪的安全性问题进行通报。

一、产品基本情况

曲美他嗪作为抗心绞痛药物，具有对抗肾上腺素、去甲肾上腺素及加压素的作用，能降低血管阻力，增加冠脉及循环血流量，促进心肌代谢及心肌能量的产生，同时能降低心肌耗氧量，从而改善心肌氧的供需平衡。适应症有（1）临床用于心绞痛发作的预防性治疗；（2）眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗。国外适应症还包括血管原因导致的视力下降和视野障碍的辅助性治疗。

1978年，法国施维雅药厂研制的曲美他嗪在法国获得上市许可，目前曲美他嗪在全球90多个国家上市。2000年，曲美他嗪在我国上市，目前有片剂（20mg）和缓释片剂（35mg）两种剂型，

涉及生产企业 11 家。

二、欧盟对曲美他嗪的风险评估以及采取的监管措施

(一)有效性评估证据

欧盟于 2011 年 4 月启动了 2001/83/EC 指令第 31 条项，对曲美他嗪风险/获益进行再评价，目前已完成了对现有安全性和有效性的数据评价，具体如下：

1.用于心绞痛的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪治疗心绞痛的所有研究项目：TRIMPOL-II 研究 1、Sellier 的研究 2 以及来自 VASCO 研究 3，这些数据都支持曲美他嗪在治疗心绞痛患者中具有疗效，在 β -受体阻断剂的基础上附加使用曲美他嗪时也具有疗效。此外，Manchanda 展开的两项研究和其他四项小样本研究 4-5 结果显示，在钙通道阻滞剂（CCB）的基础上附加使用曲美他嗪时同样具有疗效。CHMP 认为曲美他嗪可以作为一种附加治疗药与一线抗心绞痛药物联合使用，特别是那些因为血流动力学不耐受性或心率变时性功能不全而无法使用其他抗心绞痛药物单独治疗的患者。

2.用于耳、鼻、喉科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在耳鼻喉科适应症方面的九项临床研究（Wayoff, 1984 年 6；Sterkers, 2001 年；Vitte, 2002 年 7；Haguenaer, 1980 年 8；Kluyskens, 1990 年 9；Martini, 1990 年 10；Morgon, 1990 年 11；Coyas, 1990 年 12；法国耳蜗研究），纳入这些研究的大部分患者都存在多种严重程度不同的疾病，且未对这些疾病进行病理学分层，治疗时间非常有限（2 至 3 个月），不符合这些疾病必需长期治疗的要求。这些数据无法支持曲美他嗪对患有耳鸣、眩晕或听力下降症状的患者的临床治疗中获益。CHMP 认为应该删除曲美他嗪在耳鼻喉科方面的适应症。

3.用于眼科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在眼科适应症方面的九项临床研究（Guillaumat, 1982 年 13；Millara, 1988 年 14；Nowak, 2007 年 15；Couderc, 1984 年；Aron-Rosa, 1988 年；法国 ARMD 2, 2008 年；Cornand, 1982 年 16；Cordella,1982 年 17；Perdriel, 1988 年 18），其中八项研究纳入的患者存在多种复杂的严重程度不同的疾病，且未对这些疾病进行病理学分层，治疗时间短（2 至 6 个月之间），不符合这些疾病需要长期治疗的要求。CHMP 认为这些数据不足以支持曲美他嗪在辅助治疗血管原因所致的视力下降和视野障碍方面的临床有效性，建议删除。

(二)安全性的评估证据

此外，欧盟还对曲美他嗪的安全性进行了评估，结果如下：

CHMP 认为含曲美他嗪类药物应禁用于帕金森综合征、震颤、不安腿综合征以及其他相关运动障碍的患者，并对说明书进行修改，添加曲美他嗪可能引起帕金森综合征的警告事项。

已有的文献中报道：曲美他嗪撤药之后，帕金森症状呈去激阳性（撤除曲美他嗪后症状减轻或消失）和再激阳性（再次使用曲美他嗪后症状再次出现）；曲美他嗪组与抗帕金森氏病药物联合使用时不良反应率明显高于对照组；与对照组相比，服用曲美他嗪之后，开始服用抗帕金森氏病药物的患者人数明显增多。

老年患者可能由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加，具有较高曲美他嗪血浆药物浓度，发生严重不良事件的频率更高（Emeriau PK 研究），CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者（肌酐清除率 <30 ml/min），对于中度肾功能损害（肌酐清除率【30-60】ml/min）的患者应降低日剂量。此外风险管理计划还纳入了新的、罕见的不良反应，包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病，并添加到说明书的【不良反应】中。CHMP 还要求开展上市后安全性研究，监测所有重要的、潜在的已识别风险，特别是帕金森氏病。

（三）采取的监管措施

对全部现有数据进行评估后，欧盟药品管理局发布消息，建议限制曲美他嗪适应症的使用，仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗。对于该药的其他适应症（眩晕、耳鸣和视觉障碍），CHMP 认为临床有效性证据不足，建议删除这些适应症。

欧盟还对与曲美他嗪有关的运动障碍进行了评估，包括帕金森综合征、不安腿、震颤和走路不稳等，CHMP 建议在产品说明书中增加新的禁忌症和警告以降低使用该药可能引起的运动障碍的风险，医生不应将曲美他嗪处方给有帕金森氏症状、不安腿、震颤和走路不稳等运动功能障碍的患者。老年患者可能由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加，具有较高曲美他嗪血浆药物浓度，发生严重不良事件的频率更高，CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者（肌酐清除率 <30 ml/min），对于中度肾功能损害（肌酐清除率【30-60】ml/min）的患者应降低日剂量。此外，CHMP 建议在说明书中纳入了新的、罕见的不良反应，包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病。

三、国内药品不良反应监测情况

（一）总体情况

截至 2013 年 12 月 31 日，国家药品不良反应数据库中共收到曲美他嗪不良反应/事件报告 1609 例，其中严重报告 21 例，占报告总数的 1.3%，无死亡病例。

（二）用药原因分析

1609 例不良反应/事件报告中，用于治疗心脑血管疾病的有 1367 例，占有病例报告的 84.9%，其中用于治疗心绞痛的 645 例，用于治疗其他心脑血管疾病（包括高血压、冠心病、心功能不全、脑梗塞等）的 722 例；用于治疗耳鸣、眩晕的有 143 例，占有病例报告的 8.88%。

（三）不良反应表现分析

曲美他嗪的不良反应表现共计 2270 例次，主要累及系统-器官为胃肠系统损害（65.24%）、皮肤及其附件损害（12.60%）、中枢及外周神经系统损害（8.19%）、全身性损害（4.41%）、心血管系统损害（1.98%）。

不良反应主要表现为恶心、呕吐、皮疹、胃肠道不适、瘙痒、头晕、头痛、心悸等。其中有 20 例运动功能障碍，表现为震颤（14 例次）、步幅减小（3 例次）、运动障碍（2 例次）和舌麻痹（1 例次）；2 例次肝功能异常；未收到血小板减少症、粒细胞缺乏症的不良反应/事件报告。

四、WHO 药品不良反应监测情况

截至 2013 年 12 月 31 日，WHO 共收到曲美他嗪的不良反应报告 1193 例，涉及 1642 例次，主要累及系统-器官为皮肤及其附件损害（17.05%）、中枢及外周神经系统损害（16.14%）、胃肠系统损害（13.21%）等。

其中运动功能障碍 45 例次，占 2.74%；血液淋巴系统损害 97 例，占 5.91%；肝胆系统损害 61 例，占 3.71%。

五、建议

(一)曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗。

(二)帕金森病、帕金森综合征、震颤、不安腿综合征、以及其他相关的运动障碍禁用和严重肾功能损害（肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ ）者禁止使用曲美他嗪。

(三)使用曲美他嗪治疗，应密切关注曲美他嗪导致的帕金森综合征（震颤、运动不能、张力亢进），步态不稳，不安腿综合征，其他相关运动障碍以及粒细胞减少症、血小板减少症、血小板减少性紫癜、肝炎等不良反应

(四)中度肾功能损害（肌酐清除率 $30\text{-}60\text{ ml/min}$ ）患者和老年患者，用药剂量需适度调整。

(五)相关药品生产企业应将用药风险及时告知医务人员和患者，加强药品不良反应监测工作，采取有效措施最大限度地保障患者的用药安全。

—摘自《药品不良反应信息通报》第 62 期

2014 年我院第二季度不良反应总结

2014 年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 26 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:

一、抗菌药类 21 例

药品名称	例数	ADR 表现
左克（左氧氟沙星）	6	皮疹；瘙痒、胸闷、头晕
毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）	3	皮疹；头晕、双腿麻木
头孢西丁钠	3	皮疹；阴道瘙痒
安灭菌（阿莫西林克拉维酸钾）	2	皮疹；胸闷、疼痛
头孢呋辛钠	2	皮疹
其仙（阿奇霉素）	1	恶心、出汗
去甲万古霉素	1	皮疹
头孢西丁钠+克林霉素磷酸酯	1	皮疹、瘙痒
左克+克林霉素磷酸酯	1	皮疹
悉能（依替米星）+克林霉素磷酸酯	1	皮疹、瘙痒

二、其他类 5 例

药品名称	例数	ADR 表现
鹿瓜多肽	1	皮疹
曲莱（奥卡西平片）	1	皮疹
丹参酮	1	心悸、发热
申捷+必存	1	皮疹
腺苷钴胺+维生素 B1	1	过敏反应

本季度上报的 26 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，瘙痒、胸闷、疼痛，其次是头晕、心悸、恶心，
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，有 1 例口
服药曲莱（奥卡西平片）出现皮疹不良反应，提醒临床医师对于口服药品的不良反应给
予关注。

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

2014 年 07 月 02 日

• 科普专栏 •

哮喘不犯 药也别停—儿童支气管哮喘用药提示

儿童支气管哮喘是一种常见的严重危害儿童健康的疾病，发病率高于成人，我国有近 3000 万哮喘患者，其中儿童患者有 1000 万。早期正确诊断、规范治疗儿童哮喘，对降低成人哮喘及肺心病的发生率有重要意义。但由于患儿家长和许多医生对此认识不足，目前获得规范化治疗的患儿仅占 2% 左右。

反复咳嗽要警惕哮喘

孩子经常出现反复咳嗽、喘息发作，许多家长甚至部分医生常不愿承认和接受患儿是哮喘，转而诊断为气管炎、支气管炎或喘息性支气管炎，在临床治疗中大量使用抗生素和全身激素。由于哮喘是变态反应性炎症，抗生素不能消除这种炎症，从而延误了哮喘早期治疗的宝贵时机。

患儿表现为反复患气管炎、肺炎或反复咳嗽，伴有喘息，常有哮喘家族史和个人过敏史（湿疹、过敏性鼻炎、荨麻疹等）。如有类似症状应高度怀疑哮喘，应到儿童哮喘专科进一步检查。资料显示，约有 16% 的患儿既往诊治中从未考虑喘息问题，而 50% 哮喘患儿发病 3 年后才得到正确诊断。

治疗需持续数年

儿童诊断为哮喘后，应在儿科呼吸专科医生的指导下长期规范化治疗，根据患儿的病情、年龄等，选择恰当的药物和适宜的给药方法。哮喘是一种反复发作的疾病，一些家长对哮喘是慢性气道炎症认识不足，在开始治疗时没有长期用药的思想准备，只重视哮喘发作时的治疗，而忽略缓解期的治疗。实际上，哮喘发作只是病情冰山的一角，哮喘发作时症状几天就可控制，但慢性气道炎症和气道高反应性依然存在，需要数年才能恢复。只有坚持长期规范化治疗，才能彻底消除气道炎症，使哮喘得到完全控制，不再发作。

吸入药物要按年龄选择

哮喘吸入激素分为两类，即压力定量气雾剂和干粉剂。压力定量气雾剂适合于所有年龄段的儿童使用，但 5 岁以下患儿要配合储雾罐辅助吸入。干粉剂适合于 4 岁以上的儿童使用，但用前一定要反复教会其使用方法。

激素该用别犹豫

许多家长和部分医生对糖皮质激素有惧怕心理，担心长期使用会影响孩子的生长发育，从而不规范或拒绝应用。其实吸入激素与我们常用的全身激素（如强的松、地塞米松等）有极大的不同，患儿每日用量仅 200~400ug，比全身激素用量缩小了 100 倍，加之吸入后仅有 20% 进入血液循环，其可能产生的副作用微乎其微，不影响孩子的生长发育。

不可过早减量或停药

儿童哮喘药物治疗的效果很好，长期规范化治疗可使大多数患儿达到临床治愈或完全控制。但是需要明确的是，哮喘治疗是一个长期的过程，家长要有耐心和信心，不能看到孩子病情稳定未发作就随意减量或停药。儿童哮喘治疗的总疗程一般为两年左右，少数病情重的患儿疗程还要延长。

抗生素治疗无效

哮喘的本质是气道非特异性慢性炎症，并非细菌感染性炎症。因此，抗生素治疗哮喘是无效的。应用有效的抗变态反应药物及支气管舒张剂比应用抗生素能更快地缩短或减轻喘息发作，也符合儿童哮喘的早期诊断和治疗原则。

来源：健康报