

# 目 录

• 论著 • .....	1
依达拉奉在神经系统疾病治疗中的应用.....	1
• 药学服务 • .....	8
谨防药食相克药物变毒物.....	8
中成药使用 6 误区.....	10
容易引起便秘的药物.....	11
吃抗生素，避开高钙食物.....	12
• 新药介绍 • .....	12
二代舒利迭.....	12
• 药学资讯 • .....	14
局部皮质类固醇暴露或不致妊娠不良结局.....	14
孕期服用胃复安与畸形及死胎增加无关.....	15
美国发布低分子肝素脊柱出血和瘫痪风险的更新建议.....	15
氟喹诺酮类药物所致神经病变可能不可逆转.....	18
长期使用抗酸剂或致维生素 B12 缺乏.....	19
欧盟增加羟乙基淀粉溶液（HES）的禁忌证.....	20
欧盟限制短效 $\beta$ 受体激动剂在产科中的使用.....	21
欧盟更新尼卡地平静脉给药的适应证.....	23
• 信息通告 • .....	24
国家卫生计生委关于加强佐匹克隆管理的通知.....	24

## • 论著 •

—摘自《世界临床药物》2013 年第 34 卷第 8 期

### 依达拉奉在神经系统疾病治疗中的应用

王钟情, 李爱丽(吉林大学第二医院神经内科, 长春 130041)

依达拉奉于 2001 年 4 月在日本首次上市, 是世界上首个被认可的自由基清除剂, 具有清除自由基、抗脂质过氧化、减轻脑细胞水肿、保护内皮细胞、抑制神经细胞损害和减轻缺血再灌注的作用, 还能维持血-中枢神经系统屏障的完整性, 阻止炎症细胞侵入, 改善神经症状。现简要综述依达拉奉在神经系统疾病治疗中的应用状况, 重点关注其在国内临床中的应用状况。

#### 1 急性脑梗死

急性脑梗死的发病机制中, 导致神经细胞坏死的主要原因包括自由基损伤、能量代谢障碍、兴奋性氨基酸、炎症反应和神经细胞内钙超载。脑梗死病灶周围的缺血半暗带可以在一定时间内得到部分恢复, 但仍然有一部分细胞会发生坏死, 导致迟发型神经元死亡, 这些死亡细胞会使神经细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流、兴奋性氨基酸释放、产生自由基等一系列连锁反应。尤其是缺血后持续产生的自由基, 被公认为是导致脑损伤的重要原因之一<sup>[1]</sup>。故清除自由基可以有效减轻血管内皮细胞和神经细胞的损伤, 保护血脑屏障不被破

坏, 以减轻脑水肿。依达拉奉的血脑屏障穿透率可达 60% 左右, 可快速在脑内达到有效的治疗浓度。

国外一项研究<sup>[2]</sup>中, 108 个临床中心以发病后 72 h 以内的 250 例急性脑梗死患者为研究对象, 治疗组给予依达拉奉一日 2 次, 每次 30mg, 连用 14d, 3 个月后用修订的 Rankin Scale 进行神经功能评分。结果表明, 依达拉奉组优于安慰剂组 ( $P=0.0382$ )。Mizuno 等<sup>[3]</sup>研究证实依达拉奉可抑制脂质过氧化反应, 减轻脑内花生四烯酸引起的脑水肿。此外, Zhang 等<sup>[4]</sup>证实依达拉奉通过抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性, 刺激前列环素的生成, 减少炎性介质白三烯的产生, 降低羟自由基的浓度, 从而起到延缓缺血半暗带发展成脑梗死, 并抑制迟发性神经元死亡的作用, 提示依达拉奉通过早期的自由基清除途径及晚期的抗炎作用达到神经保护作用。

近年来, 国内很多学者观察了早期用依达拉奉治疗脑梗死患者有较好的疗效。耿全现<sup>[5]</sup>通过对 102 例急性脑梗死患者应用依达

拉奉治疗的疗效分析发现,依达拉奉治疗急性脑梗死效果良好,总有效率达 92.6%,可以显著改善患者的神经功能缺损,提高日常生活能力。任书香<sup>[6]</sup>观察了依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及安全性,将 160 例患者随机分为对照组及治疗组,对照组给予脱水、营养脑细胞、降脂、抑制血小板聚集和维生素 C 等治疗;治疗组在对照组的基础上静脉滴注依达拉奉,共用 4 周。结果显示,两组神经功能缺陷评分均有所改善,但治疗组改善明显优于对照组。治疗组中有 9 例出现轻度转氨酶增高,未给予特殊处理,停药后恢复正常。

## 2 脑出血

脑出血是指非外伤性脑实质内出血,多数脑出血是由高血压伴发脑小动脉病变,在血压突然升高时破裂所致。常规疗法包括控制血压及颅内压、防治感染及应激性溃疡、维持水电解质平衡等对症支持治疗。近来有报道,应用依达拉奉治疗脑出血,可以改善压迫部位血液循环不良,避免病情进一步恶化,也可以抑制脑水肿加重,缓解压迫神经的一系列神经症状,避免脑细胞进一步死亡。李小琳等<sup>[7]</sup>观察依达拉奉治疗 102 例急性脑出血患者的疗效发现,在临床常规治疗中辅助应用依达拉奉可有效缩小水肿及水肿面积,显著改善预后,提高患者生存率及生活质量。郭民旺等<sup>[8]</sup>给予脑出血患者静脉滴注依达拉奉,结果研究组用药前后神经功能缺损程度及日常生活活动量评分差异有

统计学意义,依达拉奉可明显促进脑出血患者的神经功能康复,且越早应用效果越好。闫冰<sup>[9]</sup>选择 112 例急性脑出血患者在常规治疗基础上给予依达拉奉治疗,结果显示,治疗组患者总有效率为 85.72%,明显高于对照组(57.14%),差异有统计学意义。治疗组患者神经功能缺损程度、改善情况、Barthel 指数评定量表和 Fu91. Meyer 运动评定量表积分均明显优于对照组。

研究表明,依达拉奉治疗急性脑出血具有十分确切的疗效,并可以改善患者预后神经功能的恢复。门广赢<sup>[10]</sup>研究发现,依达拉奉可有效减少患者神经功能缺损情况,治疗患者临床疗效达 92.11%,明显高于对照组的 63.16%,且治疗组无 1 例患者病情发生恶化,说明依达拉奉治疗脑出血是安全有效的。Yang 等<sup>[11]</sup>评估依达拉奉治疗急性脑出血的安全性和有效性,结果表明依达拉奉可减少脑出血早期死亡风险,改善预后,且未发现不良反应,患者肝、肾等功能指标均正常。由此可见,依达拉奉可有效减轻急性脑出血患者的神经功能缺损症状,且安全有效。国外研究<sup>[12]</sup>表明,脑出血后继发脑损伤与自由基反应病理性加剧及氧化-抗氧化平衡紊乱密切相关。脑出血后血清及血肿内脂质过氧化物丙二醛含量及过氧化物歧化酶的活力均明显改变,其一方面损伤细胞膜发生脑水肿,另一方面诱导一氧化氮增加,刺激花生四烯酸的代谢,释放大量自由基,加重脑水肿。依达拉奉能抑制黄嘌呤氧化酶

和次黄嘌呤氧化酶的活性,刺激前列环素的生成,减少炎症介质白三烯及羟自由基的生成,减轻脑水肿和继发性缺血损伤,抑制迟发性神经元死亡,减轻病情和降低死亡率。

### 3 血管性痴呆(VII)

VD 是由多种危险因素引起的脑组织损害,以记忆、认知功能缺损为主,或伴有语言、视觉空间技能及情感或人格障碍的持续性损害。在其复杂的病理变化过程中,线粒体氧化损伤发挥了重要作用,自由基、氧化应激和神经炎症反应途径直接参与了细胞凋亡进程。依达拉奉可减轻内质网功能障碍,保护神经的缺血缺氧,抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤,从而达到治疗 VD 的作用。杜文等<sup>[13]</sup>报道的涉及 66 例 VD 患者的随机对照研究,对照组给予降血脂、抗血小板、应用脑保护剂等一般基础治疗,治疗组在对照组基础上静脉滴注依达拉奉。两组均连续治疗 14 d。结果显示,对照组总有效率为 60.60%,治疗组总有效率为 84.85%,差异有统计学意义。黄海华等<sup>[14]</sup>报道的 112 例 VD 患者的随机对照研究,对照组运用吡拉西坦、疏血通等进行常规治疗,研究组在常规治疗的基础上静脉滴注依达拉奉,28 d 为 1 个疗程。以修订的长谷川智能量表(HDS-R)、日常生活能力量表(ADL)、总体衰退量表(GDS)等评分作为主要评价指标,比较两组患者在治疗前及治疗 4 周、8 周后认知能力、精神状况、日常生活能力的改善情况。结果显示,治疗 4 周后,

研究组患者 HDS-R、ADL、GDS 评分明显优于对照组,差异有统计学意义。研究组 HDS-R 第 4 周总有效率为 67.9%,第 8 周总有效率为 82.1%,ADL 第 4 周总有效率为 57.1%,第 8 周总有效率为 73.2%,均明显高于对照组。表明依达拉奉治疗 VD 疗效显著,能明显改善 VD 患者的认知功能和生活自理能力。Yan 等<sup>[15]</sup>通过对神经母细胞瘤细胞的研究发现,依达拉奉可显著提高细胞活力,降低细胞凋亡率,抗氧化应激,起到神经保护作用。

### 4 帕金森病(PD)

目前尚缺乏 PD 的特异性治疗方法,多年来一直以左旋多巴替代治疗为主,但远期疗效差,出现症状波动、异动症以及精神症状等并发症,不能延缓病程的发展和减少死亡率。依达拉奉可通过抑制脂质过氧化和调控凋亡相关基因的表达抑制细胞死亡,发挥神经保护作用。马烈等<sup>[16]</sup>在研究血管性 PD 时,发现经过依达拉奉治疗后患者的精神、行为和情绪有改善。周波等<sup>[17]</sup>将 30 只健康雄性 C57BL/6 小鼠随机分为正常组、模型组和治疗组。模型组和治疗组给予腹腔注射百草枯和代森锰建立 PD 模型,建模成功后,治疗组给予依达拉奉腹腔注射 2 w。结果显示,依达拉奉能显著改善百草枯联合代森锰引起的小鼠运动能力减退、黑质多巴胺神经元数量减少和糖原合成酶-3p(GSK-3p)表达增高。可见依达拉奉对 PD 有较好的治疗作用,其机制可能是通过抑制 GSK-3B 的表

达, 进而抑制黑质神经元凋亡。

### 5 癫痫持续状态(SE)

近年来随着自由基与疾病关系的研究进展, SE 脑损伤机制的研究亦进一步深入, 自由基在癫痫中的作用逐渐受到重视。已有研究表明, 自由基既是癫痫时脑内异常代谢的产物, 同时又参与了癫痫的发生、发展, 进一步加重了癫痫时的脑损伤, 其机制主要通过损伤线粒体, 增加脑内的兴奋性神经递质合成、促进神经元凋亡<sup>[18]</sup>。由于氧自由基在癫痫的发生发展中起重要作用, 因此抗氧化治疗可降低体内自由基的产生和增加自由基的清除, 成为癫痫治疗的一个可行方向。沈海清等<sup>[19]</sup>回顾性分析 80 例全面发作型 SE 患者的临床资料, 发现合理有效抗癫痫治疗基础上联合早期应用依达拉奉显著改善蒙特利尔认知评估(MoCA)评分及事件相关电位 P300 潜伏期时间及波幅电压, 并得到统计学差异性有效证实。而 MoCA 评分及事件相关电位 P300 测定目前公认为评价认知功能受损的早期敏感指标, 两指标的改善客观反映了认知功能得到有效保护。因此在癫痫发作后及早应用自由基清除剂, 阻断自由基反应, 可中断脑内的损伤机制, 对保护患者认知功能有积极的临床意义。薛国芳等<sup>[20]</sup>采用氯化锂-匹罗卡品大鼠 SE 模型, 观察到 SE 后脑内存在活跃的自由基活动。研究数据显示模型组在 SE 之后脑组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)活性下降, 丙二醛(MDA)含量显著升高, 依达拉奉干预可显著

提高自由基的清除能力, 减少自由基的产生。通过清除自由基减少 SE 后的神经元 c-fos 蛋白表达, 减少神经元凋亡起到脑保护作用。表明依达拉奉可以清除自由基, 减少海马神经元的凋亡, 对 SE 后的脑损伤有一定的保护作用。

### 6 急性颅脑损伤

急性颅脑损伤后继发性脑损伤是影响患者预后的重要因素, 急性重型颅脑损伤可诱发一系列病理生理变化<sup>[21]</sup>, 致死率和致残率极高。目前主要采用手术治疗及术后脱水降颅压, 营养脑细胞等对症处理。脑损伤后脑内氧自由基增加是导致创伤性脑水肿、进而引起颅内压增高, 最终危及患者生命的主要原因。依达拉奉具有强大的自由基清除功能和神经保护作用, 能明显提高急性重型颅脑损伤患者预后良好率, 降低病死率, 还能明显降低患者的精神缺失评分, 是治疗急性重型颅脑损伤的有效药物之一<sup>[22]</sup>。邱会斌等<sup>[23]</sup>对 63 例急性重型颅脑损伤患者分别给予依达拉奉治疗和常规治疗, 结果显示, 治疗第 15d 对两组进行神经功能缺损评分, 治疗组有效率为 87.3%, 对照组为 76.2%, 两组差异具有统计学意义。王红涛等<sup>[24]</sup>报道的 86 例重型颅脑损伤患者的随机对照研究, 治疗组在常规治疗的基础上加用依达拉奉治疗, 治疗后第 7、14、21 d 的格拉斯哥昏迷评分(GCS)及治疗后 3 个月时的格拉斯哥预后评分(GOS)评价显示, 两组患者治疗 7、14、21d 后 GCS 评分差异均有统计学意义:

3 个月后恢复良好率治疗组(57.14%)明显高于对照组(31.43%)。因此, 依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤疗效确切, 有助于缩短急性重型颅脑损伤患者昏迷期, 促进患者神经功能恢复。

此外, Ohta<sup>[25]</sup>等研究发现依达拉奉具有抑制氧化应激作用, 可防止脑外伤后记忆障碍和创伤性轴索损伤。何忠芳等<sup>[26]</sup>采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析, 系统评价依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效及安全性, 结果显示, 与常规治疗组比较, 依达拉奉能显著升高急性重型颅脑损伤患者的 GCS、GOS 和恢复良好率, 但对远期预后的影响尚需进一步的临床研究。

#### 7 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)

DEACMP 是指部分急性一氧化碳中毒患者在急性神经功能障碍恢复后, 经过约 3 d 到 2 个月的“假愈期”后出现的一系列神经功能障碍, 是急性一氧化碳中毒最严重的并发症。一氧化碳中毒后脑细胞中过氧化物、活性自由基等显著增加, 谷胱甘肽过氧化酶、过氧化氢酶等抗氧化酶类含量明显减少, 可导致线粒体功能障碍, 细胞严重受损或死亡。依达拉奉具有清除自由基和抑制脂质过氧化的作用, 可以抑制脑细胞的过氧化作用并延迟神经细胞死亡, 改善一氧化碳中毒患者脑细胞对缺氧的耐受性, 对缺氧脑细胞功能具有保护作用, 并能促进脑细胞功能的恢复。

常维芳等<sup>[27]</sup>将 50 例急性一氧化碳中毒

合并意识障碍的患者随机分为治疗组和对照组, 对照组给予包括高压氧在内的常规治疗, 治疗组在此基础上予以依达拉奉一日 2 次, 每次 30 mg, 共用 15 d, 分别于 15 和 60 d 后进行疗效评定。结果显示, 治疗组总有效率 100%, 对照组总有效率 96%, 迟发性脑病发生率治疗组明显低于对照组, 两组疗效比较差异有统计学意义。表明, 依达拉奉能明显提高急性一氧化碳中毒的疗效并能明显降低迟发性脑病的发生率。杨立波等<sup>[28]</sup>对依达拉奉预防 DEACMP 的作用进行了研究, 发现依达拉奉治疗组出现 DEACMP 为 4 例, 常规治疗组出现 DEACMP 为 9 例。说明在急性一氧化碳中毒患者中, 早期使用依达拉奉可以起到预防和减少 DEACMP 的作用。王彦贞等<sup>[29]</sup>研究发现, 高压氧疗联合依达拉奉治疗组有效率为 90.91%, 单纯高压氧疗的对照组有效率为 74.19%, 说明依达拉奉可以改善 DEACMP 患者脑细胞对缺氧的耐受性, 对一氧化碳中毒后脑细胞功能具有神经保护作用, 并能促进脑细胞功能的恢复, 对 DEACMP 有很好的治疗作用。石福宏等<sup>[30]</sup>回顾性分析 76 例 DEACMP 患者的临床资料, 发现依达拉奉配合高压氧治疗 DEACMP 疗效好, 可以明显降低迟发性脑病发生。

依达拉奉不但在脑血管疾病治疗方面疗效显著, 也有望成为治疗 PD 的选择, 但仍有很多关键问题尚不清楚, 其治疗最佳时机和剂量还有待进一步研究。依达拉奉不仅

在神经系统疾病中具有较好的疗效,近来还发现其在心肌梗塞、急性肝肾损伤、胃肠疾病、类风湿关节炎等多种疾病中均起到一定作用,颇有临床前景及应用价值。

参考文献:

[1]陈伟荣. 依达拉奉治疗急性脑梗死 100 例疗效分析与评价[J]. 临床合理用药, 2011, 4(12): 55. 58.

[2]Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 15(3): 222—229.

[3]Mizuno A, Umemura K, Nakashima M. Inhibitory effect of MCI-186, a free radical scavenger, on cerebral ischemia following a middle cerebral artery occlusion[J]. Gen Pharmacol, 1998, 30(4): 575-578.

[4]Zhang N, Komine—Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2220—2225.

[5]耿全现. 依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 4(7): 30—31.

[6]任书香. 依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2013, 1(29): 156.

[7]李小琳, 方天舒. 依达拉奉治疗急性脑出血疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(6): 102—103.

[8]郭民旺, 汪小荣, 周汝娟. 依达拉奉对急性脑出血的疗效[J]. 当代医学, 2011, 17(8): 235.

[9]闫冰. 依达拉奉治疗急性脑出血的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(28): 88—89.

[10]门广赢. 达拉奉治疗脑出血 38 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(9): 130—131.

[11]Yang J, Liu M, Zhou J, et al. Edaravone for acute intracerebral haemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 16(2): CD007755.

[12]Peeling J, Yan HJ, Chen SG, et al. Protective effect of free radical inhibitors in intracerebral hemorrhage in rat[J]. Brain Res, 1998, 795(2): 63 • 70.

[13]杜文, 陈建玲. 依达拉奉治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(8): 60—62.

[14]黄海华, 李明秋, 江皋轩, 等. 依达拉奉治疗轻、中度血管性痴呆 56 例观察[J]. 重庆医学, 2011, 40(31): 3179—3181.

[15]Yan Y, Gong K, Ma T, et al. Protective effect of edaravone against Alzheimer's

- disease—relevant insults in neuroblastoma N2a cells[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 531(2): 160. 165.
- [16]马烈, 孙斌. 依达拉奉治疗血管源性帕金森综合征的疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(10): 1794-1795.
- [17]周波, 文敏, F 文静, 等. 依达拉奉对帕金森病小鼠黑质 GSK-3 $\beta$  表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(30): 4156—4158.
- [18]王志平, 孙红斌. 氧自由基在癫痫发病及治疗中的作用[J]. *实用医院临床杂志*, 2010, 7(3): 118-120.
- [19]沈海清, 单梅芳, 肖晶. 依达拉奉对成人全面惊厥癫痫持续状态后认知功能保护作用的观察[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(21): 56-58.
- [20]薛国芳, 李光来, 赵宝珍, 等. 依达拉奉对大鼠癫痫持续状态后脑自由基代谢及海马神经元凋亡的影响[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(4): 385—387.
- [21]Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia[J]. *J Neurosurg*, 1991, 75(5): 685~693.
- [22]Bailey KA, Sweeney KM, Wood JH. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury: part 1: pathological changes in cerebrospinal fluid solute after traumatic injury[J]. *Neurosurgery*, 1986, 18(2): 234-243.
- [23]邱会斌, 焦新月. 依达拉奉在治疗急性重型颅脑损伤中的应用[J]. *中国社区医师*. 2012, 14(311): 73.
- [24]王红涛, 任菊花, 赫延峰. 依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效观察[J]. *临床医学*, 2011, 31(3): 10—11.
- [25]Ohta M, Higashi Y, Yawata T, et al. Attenuation of axonal injury and oxidative stress byedaravone protects against cognitive impairments after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*. 2013, 1490(1): 184-192.
- [26]何忠芳, 郑茂华. 依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(1): 52. 58.
- [27]常维芳, 马忠军. 观察依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒合并意识障碍的疗效[J]. *吉林医学*, 2012, 33(10): 2098—2099.
- [28]杨立波, 苏国华, 米玉霞, 等. 自由基清除剂依达拉奉在预防一氧化碳中毒迟发性脑的临床观察[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(17): 1532-1533.
- [29]F 彦贞, 胡希勇. 依达拉奉联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(30): 60—61.
- [30]石福宏, 吴庆周, 胡永莉. 依达拉奉治

疗急性 氧化碳中毒迟发性脑病临床观察 [J]. 中国社区医师, 2012, 13(276): 33.

## • 药学服务 •

### 谨防药食相克药物变毒物

药物参与消化的所有过程, 可能和人抽的那支烟、喝的那种果汁、吃的那种食物相互作用。服用药物前后, 一定让“冤家路窄”的“相克”食物饮料暂时回避一下, 该忌口时当忌口, 防止药效打折或出现不良反应, 甚至让药物变成了毒物。

#### -任何药物遇到烟

服用任何药物后的 30 分钟内都不能吸烟。因为烟碱会加快肝脏降解药物的速度, 导致血液中药浓度不足, 难以充分发挥药效。试验证实, 服药后 30 分钟内吸烟, 血药浓度约降至不吸烟时的 1/20。

#### -阿司匹林遇到酒

酒包括含酒精的果汁进入人体后需要被氧化成乙醛, 再进一步被氧化成乙酸。阿司匹林妨碍乙醛氧化成乙酸, 造成人体内乙醛蓄积, 不仅加重发热和全身疼痛症状, 还容易引起肝损伤。而果汁则会加剧阿司匹林对胃黏膜的刺激, 诱发胃出血。

#### -黄连素遇到茶

茶水中含有约 10%鞣质, 鞣质在人体内分解成鞣酸, 鞣酸会沉淀黄连素中的生物碱, 大大降低其药效。因此, 服用黄连素前后 2 小时内不能饮茶。

#### -布洛芬遇到咖啡可乐

止痛药布洛芬(又叫芬必得)对胃黏膜有较大刺激性, 咖啡中含有的咖啡因及可乐中含有的古柯碱, 都会刺激胃酸分泌, 所以会加剧布洛芬对胃黏膜的毒副作用, 甚至诱发胃出血、胃穿孔。

#### -抗生素遇到牛奶果汁

服用抗生素前后 2 小时内不要饮用牛奶或果汁。因为牛奶会降低抗生素活性, 使药效无法充分发挥; 而果汁(尤其是新鲜果汁)中富含的果酸则加速抗生素溶解, 不仅降低药效, 还可能生成有害的中间产物, 增加毒副作用。

-钙片遇到菠菜

菠菜中含有大量草酸钾，进入人体后电解出的草酸根离子会沉淀钙离子，不仅妨碍人体吸收钙，还容易生成草酸钙结石。建议服用钙片前后 2 小时内不要进食菠菜，或先将菠菜煮一下，待草酸钾溶解于水，将水倒掉后再食用。

-抗过敏药遇到奶酪、肉制品

服用抗过敏药物期间忌食奶酪、肉制品等富含组氨酸的食物。因为组氨酸在人体内会转化为组织胺，而抗过敏药抑制组织胺分解，因此造成人体内组织胺蓄积，诱发头晕、头痛、心慌等不适症状。

-止泻药遇到牛奶

服用止泻药物，不能饮用牛奶。因为牛奶不仅降低止泻药药效，其含有的乳糖成分还容易加重腹泻症状。

-苦味健胃药遇到甜食

苦味健胃药依靠苦味刺激唾液、胃液等消化液分泌，促食欲、助消化。甜味成分一方面掩盖苦味、降低药效，另一方面还与健胃药中的很多成分发生络合反应，降低其有效成分含量。

-利尿剂遇到香蕉橘子

服用保钾利尿剂期间，钾会在血液中滞留。若同时再吃富含钾的香蕉、橘子，体内钾蓄积更加严重，易诱发心脏、血压方面的并发症。

-维生素 C 遇到虾

服用维生素 C 前后 2 小时内不能吃虾。因为虾中含量丰富的铜会氧化维生素 C，令其失效；同时，虾中的五价砷成分还会与维生素 C 反应生成具有毒性的“三价砷”。

-滋补类中药遇到萝卜

滋补类中药通过补气，进而滋补全身气血阴阳，而萝卜有破气作用，会大大减弱滋补功效，因此服用滋补类中药期间忌食萝卜。

-降压药遇到葡萄汁

服用降压药期间不能饮用葡萄汁。因为葡萄汁中的葡萄柚成分会影响肝脏中某种酶的功能，而这种酶与降压药的代谢有关，将造成血液中药物浓度过高，副作用大大增加。

-多酶片遇到热水

酶是多酶片等助消化类药物的有效成分，酶这种活性蛋白质遇热水后即凝固变性，失去应有的助消化作用，因此服用多酶片时最好用低温水送服。

## 中成药使用 6 误区

中成药以其疗效确切、应用方便、易于携带保存而深受欢迎。由于中成药品种繁多、剂型复杂、配方不同、疗效有别，若用之得当，可迅速奏效；反之，轻则浪费药品或贻误病情，重则损伤机体甚至危及生命。以下是中成药使用常见误区：

把补益类中成药当营养品。补益类药物有补阳、补气、补血、补阴之不同，分别适用于不同的人群。应用补益药应遵循“虚则补之”的原则，要注意“防止不当补而误补”和避免“当补而补之不当”。补气、补阳药多温燥易助火生热，补血、补阴药易滋腻碍胃。如高血压患者甚至健康人服用过量人参，可能出现“滥用人参综合征”；痰湿体质者选用六味地黄丸、阿胶等来滋补身体，则可能出现腹胀等症状。

中成药没有副作用。“是药三分毒”，药品本身是一把双刃剑，在发挥治疗作用的同时，必然存在一些不良反应，中成药当然不例外。若使用不当，也会出现一定的毒副作用。另外，有些中成药本身含有毒成分，如大活络丸含草乌，补肾益脑丸、柏子养心丸含朱砂等。这些药物一定要在中医师或中药师的指导下服用。

剂量随意用。中成药的用量应以药物的性质、患者的病情及个体差异等诸多因素，综合分析而定。如果不了解药物的成分，尤其是含有毒性成分的中成药，随意加大剂量，不但无法达到治疗目的，反而可能出现较为严重的不良反应。

随意选择剂型。中成药剂型十分丰富，每种剂型各有自己的适用范围，临床需合理选择。如丸、片剂吸收慢而作用持久，适用于轻、慢性病患者；冲剂、散剂吸收较快，适用于急性病患者；浸膏剂通常以滋补为主；注射剂因作用快、吸收迅速，适用于重症和急救或不能口服的患者。

疾病复杂时，可以联合用药。包括中成药与汤药、不同的中成药、中成药与西药等。在联合用药时，要仔细阅读说明书，了解其成分，避免含“十八反”的中成药联合应用。例如消渴丸是含有西药格列本脲的降糖中成药，若随意与其他降糖西药合用，可能出现血糖过低等严重不良反应。

总之，使用中成药，要符合选用的条件，用适当的药物、适当的剂量及疗程、适当的患者、适当的患者信息等。应避免药品浪费，合理使用中成药。

来源：中国中医药报

## 容易引起便秘的药物

秋燥让人容易便秘，实际上，有些药物也可能影响肠道功能，引起便秘，即药源性便秘。根据引起便秘的原因，我们将这些药物分为以下几类。

**减弱便意。**排便的过程首先需要有便意刺激肠道，引起肠蠕动，再经由肠道黏液的润滑，干湿适合的大便才能顺利排出。其中的任何环节出问题，都可能引起便秘。止咳药（主要指阿片类药物）如可待因、复方甘草片等，以及氯丙嗪、安定、舒乐安定等镇静安眠药可能抑制肠神经及排便中枢，影响排便反射，让便意减弱，引起便秘。本身就容易便秘的人，最好咨询医生是否能换药。

**减缓肠蠕动。**抗过敏药，如苯海拉明、扑尔敏等，以及某些胃药，如质子泵抑制剂奥美拉唑和抗酸药碳酸氢钠片、氢氧化铝等，可能减缓肠蠕动。这会让粪便在肠中停留过久，其中的水分被过度吸收，含水量减少，在肠道内滞留变硬，增加排便困难，引起或加重便秘。如果服抗过敏药发生便秘，可遵医嘱服用有较强选择性的新型抗组胺药，如氯雷他定、西替利嗪等。服胃药时，应当严格遵守用量和用法，如果出现便秘，应在医生指导下停药或换药。

让肠道变干。硝苯吡啶、维拉帕米、氢氯噻嗪等降压药，布洛芬、萘普生等解热镇痛药可能抑制黏液分泌，让肠道变干，引起便秘。建议在服用这些药期间注意补充水分，可每天饮水 2500~3000 毫升。

**粪便变硬。**含某些金属的药物，如硫酸钡、钙剂、铁剂等，可能在肠道中与不能吸收的物质结合，生成不溶性的固体，形成坚硬的粪便，难以排出。服用这些药物前应咨询医生饮食的注意事项。

此外，青霉素、红霉素、氯霉素等抗生素还可能破坏肠道菌群平衡，影响排便。建议大家遵医嘱服用抗生素，一旦出现便秘，应在医生指导下服用活菌类制剂，调节肠道菌群，锻炼身体增强自身免疫力，恢复机体对肠道菌群的制约机制，缓解便秘。

发生药物性便秘时，不宜随意服泻药，否则可能引起药源性继发性便秘。应先咨询医生，如可以停药或换药，一般可自行缓解。如果确实不能停药，应适当运动，可散步 15~20 分钟，每天 2 次；按摩腹部，促进胃肠蠕动；合理膳食，增加粗纤维蔬果摄入；也可以在医生的指导下选用泻药治疗。

## 吃抗生素，避开高钙食物

孩子长高、老人防骨质疏松，都离不开钙的作用。不过，如果您因为炎症，正在使用抗生素，最好不要吃太多高钙食物，否则容易出现多种问题。

影响药效。四环素类、喹诺酮类（如诺氟沙星、左氧氟沙星）、氨基糖苷类（如庆大霉素）等能与钙等多价金属离子结合，形成不溶性的络合物；甲硝唑、红霉素与钙离子结合后，会生成不溶性的盐类沉淀物，这都会影响药物吸收，有时甚至可使药物完全失效。因此，建议服用抗生素期间，少吃各类乳制品、豆类、豆制品、骨头汤、黑木耳、海带、紫菜、枸杞等，以免破坏食物的营养及降低药物的疗效。如果您正好需要补钙，应在服药前咨询医生。

增大副作用。现有的研究证明，含钙丰富的食物还可能增强部分药物的“毒性”，给人体带来损害。庆大霉素与血浆蛋白的正常结合率约为 25%~30%，如果服药期间与钙剂合用，可使本来就不高的血浆蛋白结合率进一步下降，游离的庆大霉素浓度和活性明显增强，其毒性也会相应增强。除了钙剂，含钙丰富的食物也可能增强庆大霉素、奈替米星等氨基糖苷类药物的神经毒性。

引起结石。头孢曲松进入人体后，有 33%~67%的药物会以原型经过尿液排泄，在尿液中会与游离钙结合，形成晶体。这种晶体相互聚集后体积增大，并可能形成结石。建议大家在使用抗生素前后 2 小时内，尽量不要食用牛奶等高钙食物，并要注意多喝水。

不过，含钙食物在某些情况下，可能促进抗生素的吸收。罗红霉素等药物因脂溶性强，与牛奶同服时，会更容易吸收。可见，食物与药物间的相互作用十分复杂，应咨询医师或药师。除非专业人士建议，或是药品使用说明书推荐，否则不建议在用抗生素期间吃高钙食物。

## • 新药介绍 •

### 二代舒利迭

2013 年 5 月 10 日，美国食品和药物管理局（FDA）批准了“二代舒利迭”（氟替卡松沙美特罗，葛兰素史克公司）用于慢性阻塞性肺病（COPD）的治疗。

二代舒利迭是一种新的、每日一次的吸入剂，该产品是合成吸入性糖皮质激素氟替卡松（FF）和长效 $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂三氟甲磺酸维兰特罗（VI）的混合制剂。有人称其为“二

代舒利迭”，葛兰素史克公司和先锋公司表示这种新产品在美国和欧洲将分别被称为“Breo Ellipta”和“Relvar Ellipta”。

和每日两次的舒利迭干粉吸入剂相比，二代舒利迭包含一个不同的、更为稳定的氟替卡松侧链变体，并且由维兰特罗代替沙美特罗。二代舒利迭其药物通过干粉吸入器给予，这种干粉吸入器包含两条铝塑条状包装，每一条包括 30 片氟替卡松或维兰特罗。生产商称这种设计的干粉吸入器可为严重肺功能障碍的患者提供连贯的药物剂量。

4 月 17 日，肺变应性药物咨询委员会以 9 票对 4 票支持批准氟替卡松/维兰特罗 100/25 $\mu$ g 每日一次吸入剂用于减少 COPD 加重的治疗；并以 12 票对 1 票支持批准其用于用于 COPD 患者气道阻塞的长期维持治疗，这也是葛兰素史克公司向 FDA 申请批准的两个适应症。

问题仍然存在

但是，用于申请的生产商进行的试验中见到的气道阻塞的改善是否来自混合制剂中的糖皮质激素或长效 $\beta$ 2-肾上腺素受体激动剂仍然存疑。根据 FDA 4 月 17 日的小组会议摘要，一名成员说：“在任何一个肺功能实验中，没有强劲的统计学数据来支持氟替卡松在混合制剂中所起到的作用。”

而同时，一位双盲实验的研究者告诉 medscape 医学新闻说，和单独使用维兰特罗相比，氟替卡松/维兰特罗与有急性加重史的 COPD 患者的中重度急性加重发生率降低有关。

此外，克萨斯州休斯顿贝勒医学院哮喘/慢性阻塞性肺病的临床研究中心主任和肺脏病学副教授 Nicola A. Hanania 医师说：“每日一次的用量能改善患者的依从性。糠酸氟替卡松比丙酸氟替卡松具有更长的作用，即使两个都是氟替卡松，这也是他们为什么能够成为每日一次的药物的原因”。维兰特罗和较弱的激动剂沙美特罗相比，也是每日一次即可。

在这两个研究中，研究者发现接受混合制剂的患者肺炎的风险升高，3255 名参加试验的患者中，8 名死于肺炎。所有死亡患者均为接受不同比例氟替卡松/维兰特罗混合制剂治疗的患者，单独接受维兰特罗的患者未发生死亡。

在四月份的 FDA 听证会上，一些听证成员指出，这种混合吸入剂和心血管事件、钾及震颤安全性方面并无关联，并且对于其不良事件的检测也是足够的。

但是，FDA 也有对于肺炎、骨折及眼睛不良事件如眼内压升高等风险升高的关注。5 名对混合吸入剂足够安全性证据投反对票的成员说对于轻度 COPD 患者来说，治疗的风险可能大于收益。FDA 警告 Breo Ellipta 可能导致严重的副作用，包括肺炎和骨折的风险升高。使用 Breo Ellipta 的患者中最常见的副作用包括鼻咽炎，上呼吸道感染，头痛和口腔念珠菌感染。

Breo Ellipta 在获批时其标签内容中有一项黑框警告：长效 $\beta$ 2-肾上腺素受体激动剂增加哮喘相关死亡的风险。由于在哮喘患者中使用 Breo Ellipta 的安全性和有效性还没有确定，FDA 并未批准用于哮喘的治疗。

Breo Ellipta 还有一个患者的用药指南，提供使用说明及服药的潜在风险。Breo Ellipta 不应该用于突发呼吸困难（急性支气管痉挛）的急救治疗，也不推荐用于未满 18 岁的人群。

Nicola A. Hanania 医师说：“现在还不知道 Breo Ellipta 治疗的价值，但是考虑到这是一种新式吸入设计的新药，和其他治疗相比，这种治疗可能升值。过去的 10 年，我们在 COPD 的药物治疗方面已经有了很大的进步，这是非常好的。但问题是他们的费用昂贵，那些负担不起的患者只好退回去寻求常规的急救药物。”

编译自：FDA Approves 'Son of Advair' for COPD Exacerbations. Medscape. 2013 年 5 月 10 日

## • 药学资讯 •

### 局部皮质类固醇暴露或不致妊娠不良结局

来源：医学论坛网

中国台湾和英国学者联合的一项回顾性队列研究显示，[妊娠](#)女性局部[皮质类固醇](#)类药物暴露与唇腭裂、早产、死胎、低阿普加（Apgar）评分及分娩方式均无相关性。结合本研究所获证据表明，低出生体重的风险似乎与局部皮质类固醇用量有关。该研究 9 月 4 日在线发表于《美国医学会杂志·皮肤病学》（JAMA Dermatol）。

研究纳入局部皮质类固醇暴露的妊娠女性 2658 人和非暴露的妊娠女性 7246 人。比较其胎儿的唇腭裂、早产、死胎、低 Apgar 评分及分娩方式。

结果显示，妊娠女性局部皮质类固醇暴露与唇腭裂[校正危险比（RR）1.85（P=0.57）]、低出生体重（RR 0.97，P=0.75）、早产（RR 1.20，P=0.48）、死胎（RR 1.07，P=0.84）、低 Apgar 评分（RR 0.84，P=0.45）、分娩方式（P=0.76）无相关性。

此外，基于效能的分层分析也显示以上大多数类别并不存在显著相关性。而探索性数据分析显示，在整个妊娠期间，当强效或超强效皮质类固醇局部使用剂量超过 300 g 时，将导致低出生体重的风险显著增加（RR 7.74，P=0.02）。

## 孕期服用胃复安与畸形及死胎增加无关

来源: eurekaalert

据 10 月 16 日发表在《美国医学会杂志》上的一则研究披露, 在一项对包括了 4 万多名在妊娠期间接触过抗恶心药物胃复安的妇女的分析中, 此药物的使用与整体严重的先天性畸形、自发性流产及死产风险的显著增加没有关系。

超过 50% 的孕妇会有恶心及呕吐的经历, 这通常发生在其妊娠的早期。大多数妇女所接受的是保守疗法, 但有 10-15% 的有恶心与呕吐的妇女会最终接受药物治疗。胃复安常常会在抗组胺药或维生素 B6 无效时被建议使用。根据文章的背景资料, 尽管胃复安是妊娠中最常使用的处方药, 但其在孕妇中使用的安全性数据是有限的。

哥本哈根 Statens Serum Institut 的 Bjorn Pasternak, M.D., Ph.D. 及其同事开展了一项研究, 旨在调查怀孕期间胃复安的使用与严重的不良转归之间的关系。本研究包括了 1997-2011 年间来自于丹麦的 122 万 2503 例妊娠, 并将那些服用胃复安妇女的转归与那些没有服用胃复安的妇女的转归进行了比较。

在一群包括服用了胃复安及未服用胃复安(对照组)的妇女中, 有 2 万 8486 个活婴在其母亲妊娠的头 3 个月中接触过胃复安, 有 11 万 3698 名活婴则没有接触过胃复安。在这些婴儿中, 有 721 个接触过胃复安的婴儿(25.3/1000 次分娩)在其生命的第一年中被诊断患有任何一种严重的畸形; 在 3024 个未接触胃复安的婴儿(26.6/1000 次分娩)在其生命的第一年中被诊断患有任何一种严重的畸形。在个别畸形部类的分析中, 在孕期头 3 个月服用胃复安与 20 种任何类型的畸形——其中包括神经管缺陷、唇裂、腭裂和肢体减损——之间没有关系。

研究人员还观察到与孕期胃复安使用有关的自发性流产、死胎、早产、低出生体重及胎儿生长受限等风险没有增加。

文章的作者得出结论: “这些安全性数据可在孕期服用胃复安治疗时帮助医生作出决定。”

## 美国发布低分子肝素脊柱出血和瘫痪风险的更新建议

依诺肝素是血液稀释剂, 为注射剂型。用于预防卧床或接受髋关节置换、膝关节置换或

腹部手术的患者发生下肢静脉血栓。通常与其他抗凝药物华法林联合使用治疗下肢血栓。依诺肝素还与阿司匹林联用，以减少心脏病引起的并发症。

依诺肝素的生产商赛诺菲-安万特公司向美国食品药品监督管理局(FDA)提交了在 1992 年 7 月 20 日至 2013 年 1 月 31 日期间收到的 170 例与依诺肝素血栓预防、轴索麻醉（椎管内或硬膜外）、腰椎穿刺相关的脊椎或硬膜外血肿病例。FDA 对这些报告进行了评估，发现有 100 例病例确诊存在脊椎或硬膜外血肿或明确接受过椎管内或硬膜外麻醉、腰椎穿刺治疗。

2013 年 11 月 6 日，美国食品药品监督管理局（FDA）根据评价结果，建议医疗专业人员应慎重考虑在使用抗凝药物（如依诺肝素）的患者中脊髓导管植入和取出（包括硬膜外手术和腰椎穿刺）的时机，并在考虑移除导管后抗凝药物延迟剂量问题，以减少椎管内注射抗凝药物后发生脊柱出血和瘫痪的风险。这些建议能够减少硬膜外血肿或脊柱血肿的风险。美国将会将这些建议增加到抗凝药物（也称为低分子肝素，包括依诺肝素和依诺肝素仿制品以及类似产品）的标签中。

进行椎管内/硬膜外麻醉或腰椎穿刺的医疗专业人员和社会机构应确定患者是否正在使用抗凝药物，确认与导管植入或移除相关的依诺肝素给药时机适当，并将其作为手术前检查清单的一部分。为减少潜在出血风险，应同时考虑抗凝药物的剂量和消除半衰期：

对于依诺肝素，给予预防性剂量（如用于预防深静脉血栓的剂量）后，脊椎导管置入或移除应延迟至少 12 小时。对正在使用较高依诺肝素治疗剂量（1 mg/kg 每天两次或 1.5 mg/kg 每天一次）的患者应考虑延迟更长时间（24 小时）。

依诺肝素手术后剂量通常应在导管移除 4 小时后给予。

在所有病例中，应充分评估获益-风险比，在了解手术和患者风险因素的基础上考虑血栓和出血风险。

硬膜外或椎管内血肿是依诺肝素用于脊椎手术时的一项已知风险，并已在依诺肝素和依诺肝素仿制产品标签的黑框警告以及警告和注意事项章节中进行了描述。但是，这些严重不良事件仍时有发生（见数据汇总）。为应对此安全性问题，FDA 与依诺肝素的生产商赛诺菲-安万特公司合作，进一步评价了该风险，并更新了依诺肝素标签中的警告和注意事项章节，增加了上述用药时机的建议。依诺肝素仿制产品以及其他低分子肝素类产品的标签也将进行相应修订。

在进行硬膜外或椎管内手术之前，患者应告知医疗专业人员自己是否正在使用抗凝药物。当进行这类手术时，患者若出现诸如麻木、刺痛、双腿无力、瘫痪或大小便失禁的任何

症状应立即告知医疗专业人员。

值得注意的是，进行硬膜外/椎管内麻醉或腰椎穿刺时使用的任何抗凝药物都有引起脊椎出血的风险。美国 FDA 正在继续评价其他抗凝药物的安全性，以确定是否需要另外更改标签内容。

致患者的附加信息

如果您在使用如依诺肝素（依诺肝素或其仿制品）的血液稀释剂时，需要接受硬膜外或椎管内麻醉、腰椎穿刺手术或因疼痛而接受硬膜外注射，会有脊椎周围出血的风险，并可能导致瘫痪。

如果您正在使用任何血液稀释药物，如华法林（香豆素）、阿那格雷、阿司匹林或非甾体抗炎药（布洛芬、萘普生）、西洛他唑、氯吡格雷、双嘧达莫、依替巴肽、普拉格雷、磺吡酮、噻氯匹定或替罗非班，请告知医疗专业人员。

脊椎手术后，如果您出现诸如麻木、刺痛、双腿无力、瘫痪或大小便失禁的任何症状，应立即告知医疗专业人员。

如果您有依诺肝素或其他抗凝药物方面的疑问或担心，请与医疗专业人员沟通。

致医疗专业人员的附加信息

应继续报告在使用依诺肝素（依诺肝素或其仿制品）和其他低分子肝素时，实施椎管内/硬膜外麻醉或腰椎穿刺术导致的长期或永久性瘫痪的病例信息。

进行椎管内/硬膜外麻醉或腰椎穿刺的医疗专业人员和机构应确定患者是否正在使用抗凝药物，确认导管置入或移除时给予依诺肝素的适当时机，并将其作为手术前检查清单的一部分。

为减少使用依诺肝素进行硬膜外/椎管内麻醉/镇痛的相关潜在出血风险，导管置入和移除最好在依诺肝素抗凝效应比较低时进行，并考虑抗凝药物的剂量及其消除半衰期。尽管迄今为止尚未进行该时机的前瞻性试验，但是现在提供了可能会减少风险的附加指南。

给予深静脉血栓（DVT）预防性剂量的依诺肝素后，导管置入或移除通常应延迟 12 小时。而正在使用较高依诺肝素治疗剂量（1 mg/kg 每天两次或 1.5 mg/kg 每天一次）的患者需要延迟更长时间（24 小时）。之后依诺肝素通常应在导管移除后 4 小时给药。

在所有病例中，应充分评估获益-风险比，在了解手术和患者风险因素的基础上考虑血栓和出血风险。

如果是在硬膜外/脊椎麻醉时给予抗凝药物，则应频繁监测患者，以便及时发现神经损害的症状和体征，如脊柱中线背痛、感觉和运动缺陷（下肢麻木或无力和大小便功能障碍）。

告知患者如果发生以上任一症状或体征，应立即提醒医疗专业人员。

如果怀疑出现了脊椎血肿的症状和体征，应紧急诊断并治疗（包括开始行脊髓减压）。

在硬膜外/椎管内麻醉或腰椎穿刺时使用的所有抗凝药物都有引发硬膜外或椎管内血肿的风险。

信源地址：[http://www.cdr.gov.cn/jjkk\\_258/ywjjkk/2013/201312/t20131224\\_7450.html](http://www.cdr.gov.cn/jjkk_258/ywjjkk/2013/201312/t20131224_7450.html)

## 氟喹诺酮类药物所致神经病变可能不可逆转

据国家食品药品监督管理总局 11 月 21 日发布通报，提醒关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应。

专家介绍，周围神经病变是氟喹诺酮类药物已知的不良反应，但是最近国内外的不良反应监测数据表明，氟喹诺酮类药物引起的周围神经病变可能是不可逆转的。周围神经病变在使用氟喹诺酮药物治疗后很快就会发生，通常在几天之内，在一些患者中，尽管已经停用氟喹诺酮，症状却可以持续超过一年。如果患者出现周围神经病变的症状，如疼痛、灼烧感、刺痛感、麻木感或其他感觉方面的改变如轻触感、疼痛感、温度感觉、位置感觉和震动感觉等，应停用氟喹诺酮，替换为其他的非氟喹诺酮类的抗菌药物。除非继续使用氟喹诺酮治疗的效益大于风险。

食品药品监管总局建议，医务人员应按照药品说明书的指导处方氟喹诺酮类药物，严格掌握适应症，详细了解药品的用法用量、禁忌症、注意事项、不良反应、药物相互作用、特殊人群用药等信息，合理使用氟喹诺酮类药物。药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时修订氟喹诺酮类药品的产品说明书，更新相关用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将氟喹诺酮类药物风险告知医务人员和患者，加大合理用药的宣传，最大程度地保障患者的用药安全。

我国上市的氟喹诺酮类药物

诺氟沙星、培氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星、洛美沙星、氟罗沙星、依诺沙星、司帕沙星、克林沙星、加替沙星、芦氟沙星、托氟沙星、那氟沙星、司氟沙星、吉米沙星等

氟喹诺酮类药物不良反应

具有神经肌肉阻断活性，可能加剧重症肌无力患者的肌无力症状。

可引起周围神经病变，其周围神经病变风险可在用药后几天之内快速发生，且可能不可逆转。

个别氟喹诺酮类药品可能影响糖尿病患者的血糖控制水平，且发生低血糖风险有所不同，其中莫西沙星风险最高。

## 长期使用抗酸剂或致维生素 B12 缺乏

抗酸剂常被用来中和胃酸，帮助许多胃酸反流者缓解症状。但一项新的研究表明，持续使用这类药物 2 年或以上与维生素 B12 缺乏有关，可对神经系统产生不良影响。

这项研究近期发表于 JAMA，是最早证明长期暴露于抗酸剂与维生素 B12 缺乏之间存在相关性的基于人群的大型研究之一。

研究人员说，抗酸剂，包括质子泵抑制剂(PPI)和组胺 2 受体拮抗剂(H2RA)，是在美国最常用的药物类别之一。

但是，由于它们抑制胃酸产生，这个研究团队指出，抗酸剂可能导致维生素 B12 吸收不良。而这种维生素有助于维持神经系统(包括大脑、神经和脊髓)健康。

“维生素 B12 缺乏是比较常见的，”研究人员说，“特别是在老年人当中，如果未及时诊断，将可能导致严重并发症。”

他们继续说：

“如果不进行治疗，维生素 B12 缺乏可导致痴呆、神经损伤、贫血等并发症，这可能是不可逆的。”

这项研究由美国加州 Kaiser Permanente 医疗集团的 Jameson R. Lam 牵头，在 Kaiser Permanent 医疗集团北加州患者群中研究了使用抗酸剂和维生素 B12 缺乏之间的关联。

女性及年轻群体的相关性更强

受试者包括 25956 例维生素 B12 缺乏的患者和 184199 名无这种缺乏的对照者，数据来源为药房、实验室和诊断数据库电子数据。研究人员比较了受试者使用酸抑制剂的情况。

他们发现，在新诊断为维生素 B12 缺乏的患者中，12%被给予了 2 年或更久的 PPI 治疗，而对照组这一数值为 7.2%。

同样，维生素 B12 缺乏患者中的 4.2%有 2 年或以上的 H2RA 治疗史，而对照组为 3.2%。

研究人员说，接受 2 年或以上这类药物治疗与发生维生素 B12 缺乏的风险更高存在相关性。

虽然他们说研究结果不能完全排除干扰因素，但他们确实注意到，抗酸剂的使用“标识了 B12 缺乏的高风险人群。”

他们补充说，该种相关性在女性和年轻群体中更强，并指出，患者停用抗酸剂后这种相关性减弱。

研究者得出结论：

“这些发现并不说明反对有明确治疗指征者使用抗酸剂，但处方这些药物时，临床医生应有所警惕，并尽可能使用最小有效剂量。”

相关链接：Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency

## 欧盟增加羟乙基淀粉溶液（HES）的禁忌证

来源：国家药品不良反应监测中心

2013 年 10 月 25 日，人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）多数票通过欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）关于 [HES](#) 溶液禁用于治疗脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者的建议，因为上述患者使用 HES 治疗可[增加](#)肾脏损害和死亡风险。

同时，CMDh 也通过了 PRAC 的另一建议，即 HES 溶液可继续用于治疗“晶体”溶液复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。为了将 HES 溶液的治疗风险降至最低，建议 HES 溶液输注时间不应超过 24 小时，并且在 HES 溶液给药后应监测患者的肾功能。上述信息将更新至产品信息中，除此之外，还将开展更多针对在择期手术和创伤患者中应用这些药物的研究。

研究显示，经 HES 溶液治疗后，脓毒血症患者死亡风险增高，且重症患者发生需要透析的肾脏损害风险增高，在这些研究结果发表之后，PRAC 对 HES 溶液的安全性进行了回顾性研究。

致患者的信息

因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗。

HES 溶液可继续用于治疗急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）。但在 HES

给药之后，医生应监测患者的肾功能。

致医疗卫生专业人士的信息

因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗。

HES 溶液应仅用于治疗“晶体”溶液复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。

在接受外科手术和创伤患者中，缺乏有力的长期安全性数据。应认真权衡预期的治疗获益与长期安全性的不确定性，并应考虑其他可行的治疗选择。

对于 HES 溶液，应使用最低有效剂量和尽可能短的应用时间。应持续监测血液动力学指标，若达到合适的血液动力学指标，应立即停止给药。

目前，HES 溶液禁用于肾功能损伤或肾脏替代治疗患者。一旦发现肾脏损害，应立即停用 HES 溶液。在使用 HES 溶液后，应监测患者的肾功能。

HES 溶液禁用于重度凝血障碍患者。一旦发现凝血障碍指征，应立即停止使用 HES 溶液。在需要重复使用 HES 溶液的情况下，应密切监测凝血参数。

（欧盟 EMA 网站）

## 欧盟限制短效 $\beta$ 受体激动剂在产科中的使用

来源：国家食品药品监督管理局药物评价中心

2013 年 10 月 25 日，欧盟发布消息，称人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）一致同意限制“短效  $\beta$  受体激动剂”使用的新建议。这些药物的口服和栓剂剂型不再用于产科适应症，如抑制早产或宫缩频繁。但在某些特定条件下，这些药物的注射用剂型仍可用于短期产科的应用。

上述建议是在欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）的一项回顾性评估之后决定的。这项回顾评估了高剂量短效  $\beta$  受体激动剂作为子宫收缩抑制剂（抑制子宫收缩的药物）时的已知心血管风险（影响心脏和血管的问题）。

PRAC 得出结论，短效  $\beta$  受体激动剂用于产科适应症时，母亲和胎儿均有发生严重心血管不良事件的风险，有数据提示多数发生于长期使用时。鉴于存在心血管风险以及关于这些药物口服和栓剂剂型疗效的数据非常有限，PRAC 认为，此类药物在产科的获益不再大于风险，因此不再用于产科适应症。

除口服和栓剂剂型之外，这项回顾也涵盖了作为子宫收缩抑制剂使用的注射用短效 $\beta$ 受体激动剂。现有资料显示，注射用剂型短期应用（不超过 48 小时）可有效抑制子宫收缩。这一时间使得医疗卫生专业人士有机会选择其他医疗措施来改善新生儿围产期的健康。因此，PRAC 认为，在特定条件下，包括妊娠 22-37 周期间发生的早产，使用不超过 48 小时，并有专科医生持续监测母亲和未出生胎儿，短效 $\beta$ 受体激动剂注射用剂型的获益仍大于风险。在注射剂批准用于胎头倒转术（一种将胎儿转为适当出生位置的方法）及在特定情况下紧急应用的国家，PRAC 建议仍保留对这些适应症的上市许可。建议修订该产品的说明书信息，强调关于心血管风险的警告。

因 CMDh 一致认同 PRAC 的建议，故所有成员国将依照达成一致的时间表直接实施这一建议，并以书面形式向医疗卫生专业人士通告最新建议。对于仅获得产科适应症上市许可证的口服和栓剂剂型，将撤销其上市许可证，并最迟于 2013 年 11 月 25 日之前撤出市场。

#### 致患者的信息

因为高剂量短效 $\beta$ 受体激动剂存在影响母体及未出生胎儿的心脏和循环系统的风险，因此不应将这些药物的口服或栓剂剂型用于预防妊娠妇女早产分娩。

这类药物仍可用于静脉给药（注入静脉）以预防早产，但其应用不可超过 48 小时，且仅可用于妊娠 22-37 周的女性。

如已采用此种方式接受此类药物预防早产，医生应在治疗期间对孕妇和胎儿进行监测，如出现任何心脏问题征象，应停止治疗。

此类药物也用于治疗哮喘，但用于治疗哮喘的使用剂量较低；如正在接受短效 $\beta$ 受体激动剂治疗，且对治疗存在任何问题或顾虑，请咨询医生或药剂师。

#### 致医疗卫生专业人士的信息

长期应用高剂量短效 $\beta$ 受体激动剂，对母体和胎儿存在严重心血管不良事件的风险。

鉴于短效 $\beta$ 受体激动剂存在明确的心血管不良反应以及它的口服制剂和栓剂作为短期或长期子宫收缩抑制剂治疗获益的数据非常有限，这些剂型不应再用于任何产科适应症。

由于胃肠外给药的短效 $\beta$ 受体激动剂在短期治疗时仍发挥疗效，故仍可用于所核准的产科适应症（预防早产、胎头倒转术、特定情况下的紧急应用）。但这些制剂的应用仅限于妊娠 22-37 周的妊娠妇女，且治疗期间应由专科医生对产妇进行监测，用药时间不可超过 48 小时。

胃肠外给药的短效 $\beta$ 受体激动剂禁用于有心脏病病史或有显著心脏病风险因素的女性，以及延长妊娠对母体或胎儿有害的情况。

上述建议是在对非诺特罗、海索那林、异克舒令、利托君、沙丁胺醇和特布他林等药物用于产科适应症的现有心血管安全性数据进行回顾之后提出的。回顾的数据来自临床研究、上市后报告和已发表的文献。

(欧盟 EMA 网站)

## 欧盟更新尼卡地平静脉给药的适应证

来源：国家药品不良反应监测中心

2013 年 10 月 23 日，欧洲药品管理局（EMA）发布消息，称已完成对尼卡地平类药物静脉给药的获益-风险评估。人用药品委员会（CHMP）认为，这些药品应仅用于治疗急性（突发）、危及生命的高血压和控制术后高血压。不再建议将经静脉给药的尼卡地平用于其它适应症。CHMP 还建议，连续静脉输注尼卡地平只能在医院或重症监护病房中由专科医生使用。

尼卡地平是一种“抗高血压”药物，通过扩张血管降低血压。尼卡地平的作用与“钙通道阻滞剂”相同，可阻断细胞表面的钙离子通道。尼卡地平通过减少进入细胞的钙离子流量，抑制血管壁细胞收缩，并有助于血管扩张。

对尼卡地平静脉给药的获益-风险的回顾研究是由英国药品监管机构（MHRA）启动的。MHRA 认为，提交的临床数据不充分，无法确定药品在推荐适应症中的获益和风险。并且经静脉给予含尼卡地平的药品已在其他欧盟（EU）国家核准，但不同国家的批准的用途有所不同。因此，MHRA 决定，在 EU 范围内对此类药品的进行回顾性研究。

在对现已发表研究和上市后数据的关于尼卡地平经静脉给药的安全性和疗效证据进行评估之后，CHMP 得出结论，在特定情况下，在适当专科医生干预和监测下，尼卡地平静脉给药剂型是一种有效的抗高血压治疗方法。CHMP 的意见将提交欧盟委员会审批，经采纳后将成为在 EU 范围内具有法律约束力的最终决议。

### 致患者的信息

已在 EU 范围内开展了一项针对含尼卡地平药物的回顾性研究，并给出建议，以保证这些药物应用的安全性和疗效。

含尼卡地平药物静脉给药仅用于治疗非常严重的高血压或控制术后高血压。

这些药物应在医院中以静脉点滴的形式给药，并需要定期监测血压。

如您有任何疑问或顾虑，请咨询医生、药剂师或护士。

致医疗卫生专业人士的信息

目前，尼卡地平静脉给药的推荐治疗适应症为：

•治疗急性危及生命的高血压，尤其是以下情况：

1. 恶性动脉高血压 / 高血压脑病；

2. 主动脉夹层，当短效 b 受体阻滞剂治疗不适用时，或当单纯 b 受体阻滞剂治疗无效时，与 b 受体阻滞剂联合使用；

3. 重度先兆子痫，当不建议使用或禁用其他静脉用抗高血压药时；

•治疗术后高血压。

在一些 EU 国家，也将尼卡地平用于控制麻醉期间的高血压，以控制手术期间的高血压并治疗急性重度高血压伴左心室失代偿和肺水肿。因为现有支持用于这些情况的数据不够充分，不再建议此类应用。

关于用法与用量，尼卡地平应采用连续静脉输注给药。仅应在严格控制的条件下，由专科医生进行给药，并连续监测血压。

对于成年患者，开始治疗时，尼卡地平连续静脉输注速度应为 3-5 mg/h，之后可增大速度，但不应超过 15 mg/h。当达到目标血压时，应逐渐减低剂量。在特殊患者人群（包括肝脏和肾脏异常患者及儿童）中，应慎用尼卡地平和使用较低剂量的尼卡地平。

（欧盟 EMA 网站）

## •信息通告•

### 国家卫生计生委关于加强佐匹克隆管理的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局、卫生厅局（卫生计生委），新疆生产建设兵团食品药品监督管理局、卫生局：

日前，食品药品监管总局、公安部、国家卫生计生委联合发布了 2013 年版麻醉药品和精神药品品种目录，自 2014 年 1 月 1 日起施行。2013 年版目录将佐匹克隆（包括其盐、异构体和单方制剂）列入第二类精神药品管理。为确保佐匹克隆生产、经营和使用顺利过渡，现将有关事宜通知如下：

一、生产佐匹克隆、右佐匹克隆的药品生产企业，应当按照《麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）》以及药品电子监管有关规定，申请办理定点生产手续，申报 2014 年生产计划，并做好加入药品电子监管网、赋码以及数据采集和报送工作。

二、药品生产企业应当按照《药品注册管理办法》的规定办理相应药品标签、说明书的变更手续。2014 年 5 月 1 日之后，所生产出厂的佐匹克隆、右佐匹克隆必须在其标签和说明书上印有规定的标识，各级销售包装上加印（贴）统一标识的药品电子监管码。之前生产出厂的上述品种，在有效期内仍可继续流通使用。

三、自 2014 年 1 月 1 日起，凡不具备第二类精神药品定点经营资格的企业不得再经营佐匹克隆、右佐匹克隆，原有库存应按照原购进渠道退回或按规定销毁。