

# 目 录

|                      |       |
|----------------------|-------|
| •论著•.....            | - 1 - |
| 新型口服抗凝药的特点和临床研究..... | - 1 - |
| •药学服务•.....          | 11    |
| 老年用药错误防范.....        | 11    |
| 老年心血管患者用药建议.....     | 15    |
| •药学资讯•.....          | 16    |
| 专家提示：癌痛治疗越早越好.....   | 16    |
| 肥胖或增加艰难梭菌感染风险.....   | 18    |
| 塞来昔布或可用于超前镇痛.....    | 19    |
| •中医中药•.....          | 21    |
| 归脾丸的 13 种新用途.....    | 21    |
| •不良反应•.....          | 23    |
| 警惕别嘌醇片引起的重症药疹.....   | 23    |

•论著•

—摘自《临床药物治疗杂志》2013 年 9 月第 11 卷第 5 期

新型口服抗凝药的特点和临床研究

周建光 周颖奇（中国人民解放军第 411 医院神经内科）

心脑血管血栓性疾病是目前世界上高发病率、致残率及致死率的重要原因，静脉、动脉、心腔和微循环均可发生血栓，因此，抗凝治疗在心脑血管疾病治疗中占有重要地位。华发林是过去半个世纪证实的抗凝疗效确切、安全、价格便宜的口服抗凝药，在心脑血管血栓疾病的防治中发挥了重要作用，但因起效缓慢，抗凝效果影响因素多、安全窗窄、出血率高以及需经常检测国际标准化比值（INR）等缺点，临床应用常常受限。针对华发林的缺点，新型口服抗凝剂不

断问世，并且在欧美国家得到循证医学的支持，疗效及安全性好于华发林。

1 新型口服抗凝剂的特点

第一个进入临床使用的口服直接凝血酶抑制剂是希美加群（ximelagatran），该药起效快，效价恒定，与常用药物无相互作用，停药后作用快速逆转，无免疫原性，用药过程中一般无需进行剂量调整。但是由于肝脏毒性的发生率达 6%，于 2006 年停用。其他新型口服抗凝剂的特点见表 1。

表 1 新型口服抗凝剂的特点

| 药物    | 作用机制                       | 药代作用特点                                                                              | 适应证                                                       | 注意事项                                                |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 达比加群酯 | 与凝血酶的纤维蛋白特异性位点结合，阻断纤维蛋白原裂解 | 口服吸收后释放达比加群，起效快，作用强，1h 达高峰，半衰期 14~17h，不受饮食影响，与细胞色素 P450 之间没有交互作用，药物相互作用少。不用检测凝血指标   | 2010 年首先获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，适用于有非瓣膜性心房颤动患者中减低卒中和全身栓塞的风险  | 肾功能不全慎用，消化不良发生率高，无解毒剂逆转其抗凝作用                        |
| 利伐沙班  | 直接阻断游离和结合状态的因子 Xa 与底物      | 生物利用度高，1.5~2h 达血药高峰，半衰期受年龄影响，健康青年人为 9h，老年人可达 12h。通过肝、肾双通道（1/3 通过肾脏，2/3 通过肝脏）清除，起效快， | 用于预防髋关节和膝关节置换术后患者深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE）的形成。也可用于预防非瓣膜性心房纤颤患者脑卒 | 轻度肾功能不全慎用，肌酐清除率 ≤ 30mL·min <sup>-1</sup> ，禁用，严重出血或紧 |

|           |                                       |                                                                                                  |                             |                              |
|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|           | 相互作用                                  | 与常用药物无相互作用，不需监测凝血指标                                                                              | 中和非中枢神经系统性栓塞，降低冠状动脉综合征复发的风险 | 急干预需要快速纠正凝血时，这些药物缺乏相关的解毒药    |
| 阿 哌<br>沙班 | 高 选<br>择性和可<br>逆性抑制<br>游离因子<br>Xa 的活性 | 口服生物利用度高，吸收快，3h 可达血药高峰，半衰期 8~15h，可通过肾脏和粪便等多途径清除，抗凝效应逆转较快，药物相互作用极小，不需监测凝血指标                       |                             | 抗血小板药物合用可增加剂量依赖性出血率          |
| 依 杜<br>沙班 | 直 接<br>与因子 Xa<br>活性部位<br>结合，抑制<br>活性  | 不需监测凝血指标。经口给药后 1~5h，其血药浓度即可达峰值，而一旦被吸收，主要经肾排泄，消除半衰期为 8~11h                                        |                             | 体 重 ≤<br>60kg，中度以上肾功能不权需调整剂量 |
| 贝 曲<br>西班 | 直接抑制<br>因子 X a                        | 相对分子质量 452，它生物利用度为 34%，有效半衰期 20 h，每日 1 次，起效迅速，不依赖于细胞色素 P450 途径，无药物之间的相互作用。唯一不从肾脏排泄的抗凝药物，基本通过胆汁排泄 |                             | 大剂量较为常见的不良反应为恶心、呕吐、腹泻等消化道症状  |

## 2 新型口服抗凝剂的临床研究

### 2.1 达比加群酯

2.1.1 防治深静脉血栓 达比加群酯对防治术后深静脉血栓具有良好的作用，I~III期临床试验均已取得成功。BISTRO II 研究<sup>[1]</sup>比较不同剂量达比加群酯（50mg、150mg、300mg、25mg，术后 1~4h 应用）预防全髋、膝关节置换术深静脉血栓的有效性和安全性，1464 例有效病例进入分析。发现不同剂量达比加群酯血栓发生率为 28.5%、17.4%、16.6% 和 13.1%，呈现显著的剂量依赖性，对照组依诺肝素血栓发生率为 24%，达比加群酯组与依诺肝素组的深静脉血栓发生率相似，但大出血发生率低（0.3%对 2.0%），其余组深静脉血栓均低于依诺肝素组，但大出血发生率与依诺肝素组相

似。研究表明达比加群酯在 100~300mg 范围内术后早期应用安全有效。III期临床试验如 RE-MODEL，RE-NOVATEI、II，RE-MOBILZE 等全髋、膝关节置换术深静脉血栓预防研究的 Meta 分析<sup>[2]</sup>，结果表明主要终点事件、静脉血栓症和全因死亡率的联合终点，严重出血发生率，肝功能异常发生率达比加群酯与依诺肝素相比均无统计学意义，但效益费用比达比加群酯 220mg 比依诺肝素 40mg 好，头对头分析显示在全髋、膝关节置换术深静脉血栓预防上达比加群酯优于利伐沙班和阿哌沙班。

达比加群酯在其他深静脉血栓防治上亦具有良好效果，RE-COVER 研究<sup>[3]</sup>是一项随机、双盲、对照临床试验，共收集 29 个国家 228 个医学中心 2539 例急性静脉血

栓性栓塞患者，1274 例达比加群酯 (150mg)，1265 例华发林 (INR2 ~ 3)，结果证实达比加群酯疗效与华法林相似，重大出血事件发生率与华法林相似，总出血事件发生率较华法林低。但达比加群酯组有更多消化不良及停药个案。

2.1.2 心脏病患者预防栓塞 首先把达比加群酯应用心房颤动患者的 PETRO 研究<sup>[4]</sup>，结果表明达比加群酯 (150mg) 与华发林 (INR2 ~ 3) 在预防血栓及出血事件上相似，未见相关肝脏毒性。RELY 研究<sup>[5]</sup>则是迄今为止规模最大的心房颤动 III 期临床试验，由 44 个国家 900 个医学研究中心参与，共 18113 例心房颤动患者，结果达比加群酯 (110mg) 终点事件与华发林相似，大出血的年发生率却低于华发林 (3.36% 对 2.71%)，达比加群酯 (150mg) 终点事件低于华发林组 (1.11% 比 1.69%)，达比加群酯 (150mg) 可减少心血管疾病的致死率达 15%；大出血的年发生率则与华发林相似。达比加群 (110mg) 和 (150mg) 分别有 11.8% 和 11.3% 出现消化不良，华发林组则为 5.3%，严密监测未发现肝脏毒性。RE-LY 研究进一步分析手术以及有创性治疗患者的出血情况，4951 例患者至少有 1 种创伤性因素，其中 24.7% 为达比加群酯 110mg，25.4% 达比加群酯 150mg，25.9% 为华发林治疗，主要出血事件达比加群酯 110mg 为 3.8%，150mg 为 5.1%，华发林为 4.6%，差异无统计学意义<sup>[6]</sup>。达比加群

酯用于包括急诊手术的患者也是安全的。

RE-ALIGN<sup>[7]</sup>是正在进行的 II 期临床开放设计研究，观察达比加群酯用于心脏换瓣术后抗凝治疗的疗效及安全性，目前已有 405 例入组，270 例接受达比加群酯治疗，临床疗效及安全性正在分析。

## 2.2 利伐沙班

2.2.1 防治深静脉血栓 ODLXa-DVT 研究<sup>[8]</sup>比较不同剂量利伐沙班 (10mg、20mg、30 mgbid, 40mgqd) 与依诺肝素 (依诺肝素 1mg • kg-1) 联合华发林预防深静脉血栓的 II 期临床试验，3 个月时有效终点利伐沙班组为 53.0%、59.2%、56.9% 和 43.8%，依诺肝素联合组为 45.9%，差异无统计学意义。没有发现利伐沙班存在剂量效应关系。但利伐沙班组大出血发生率分别为 1.7%、1.7%、3.3% 和 1.7%，对照组无出血。结果显示预防深静脉血栓时利伐沙班每日 10 mg 为最佳剂量，但是安全性低于依诺肝素联合华发林。EinsteinDVT 研究<sup>[9]</sup>显示利伐沙班 (20mg、30mg、40mgqd) 血栓发生率为 5.4% ~ 6.6%，效果优于肝素 (UFH 或 LMWH) 联合华发林的 9.9%。预防全髋 / 全膝置换 / 术后静脉血栓疗效的 RECORD 系列 1 ~ 4 研究<sup>[10-11]</sup>发现利伐沙班 (10mg) 比依诺肝素更加有效预防静脉血栓的发生，可使静脉血栓及相关事件的风险降低 49% ~ 70%，严重静脉血栓事件的风险降低 62% ~ 88%，同时有效地降低非致死性症状性肺栓塞发生率及相关死

亡率,在 RECORD 系列研究中,各种程度出血事件的发生率与对照组相似。Eriksson 等<sup>[12]</sup>发现依诺肝素可使丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 比上限值升高大于 3 倍分别为 11.2%和 8.8%,而利伐沙班组分别为 3.9%~ 6.4%和 3.3%~ 8.3%。急性深静脉血栓防治方面,EINSTEINDVT III期临床试验<sup>[13]</sup>,发现利伐沙班组和依诺肝素 +华法林组总静脉血栓栓塞分别为 2.1% 对 3.0%,反复深静脉血栓分别为 0.8% 对 1.6%,非致命性肺栓塞分别为 1.2% 对 1.0%,大出血和有临床意义的非大出血两组相似,AST 升高分别为 0.1% 对 0.2%。结果证实利伐沙班与依诺肝素 +华法林长期维持治疗的方案预防静脉血栓事件差异无统计学意义,安全性相似,且利伐沙班无肝脏毒性作用,其他不良事件少见。

对于肺栓塞的防治, EINSTEIN PE 试验<sup>[14]</sup>纳入 4832 例急性肺栓塞患者,结果显示症状复发率利伐沙班与标准治疗比为 2.0% 比 1.8%,不优于标准治疗,安全性分析出血比相似 (0.3%对 1.4%),但是大出血减少 (1.1% 对 2.2%),其他不良反应相似。提示利伐沙班可作为替代治疗方案。

2.2.2 心脏病患者预防栓塞 心房颤动患者利伐沙班预防血栓的研究 ROCKET-AF<sup>[15]</sup>是多中心、双盲、前瞻性、非劣性、III期临床试验。约 14000 例心房颤动患者随机入利伐沙班 (20mg) 组和华发

林 (INR2 ~ 3) 对照组。研究结果显示,利伐沙班和华法林组疗效相当,主要疗效终点事件发生率分别为每年 1.7% 和每年 2.2%,次要疗效终点事件(卒中、非中枢神经系统性栓塞、心肌梗死和血管性死亡的复合事件) 相对风险显著降低 15%,且利伐沙班组心肌梗死和全因死亡风险亦有降低趋势 (HR 分别为 0.81 和 0.85),大出血事件和临床相关的非大出血事件发生率相似,分别为每年 14.9% 和每年 14.5%,而利伐沙班组颅内出血 (0.5% 对 0.7%)、关键器官出血 (0.8% 对 1.2%) 和致死性出血 (0.2% 对 0.5%)发生率显著低于华法林组。两组在其他不良事件发生率方面亦无显著性差异,利伐沙班组胃肠道不适未见增加。利伐沙班与华法林抗凝治疗比较,其卒中和非中枢神经系统栓塞事件发生率更低。ROCKET AF 亚组分析<sup>[16]</sup>, 7468 例患者 (52%) 有卒中 (4907 例) 或短暂性脑缺血发作(TIA)(2561 例)史,6796 例 (48%) 无,主要终点事件有卒中或 TIA 史者利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 2.79% 和 2.96%,无卒中或 TIA 史者主要终点事件利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 1.44% 和 1.88%,出血事件有卒中或 TIA 史者利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 13.31% 和 13.87%,无卒中或 TIA 史者主要终点事件利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 16.69% 和 15.19%,结果表明卒中或 TIA 史对应用利伐沙班无影响。

利伐沙班防治急性冠脉综合征血栓，ATLASACS-TIMI46 II 期临床研究<sup>[17]</sup>是随机、双盲、对照试验，27 个国家 297 个中心入组 3491 例急性冠脉综合征患者，患者随机分组再给予利伐沙班或安慰剂，疗程 6 个月。评价利伐沙班在不同日剂量时的疗效和安全性。结果显示主要终点事件利伐沙班与对照组为 5.6% 对 7.0%，次要终点事件包括心肌梗死，卒中发生率及死亡率，利伐沙班与对照组为 3.9% 对 5.5%，但无剂量依赖性，出血风险则为剂量依赖性（风险为 5mg2.21、10mg3.35、15mg3.60 和 20mg5.06）；常见不良反应为胸痛，两组相比为 10.7% 对 10.2%。III 期研究 ATLAS ACS TIMI51 中计划纳入 16000 例患者，总共将有超过 60000 例急性冠脉综合征患者被纳入利伐沙班的临床研发计划中，以评价低剂量利伐沙班联用治疗的疗效和安全性。

### 2.3 阿哌沙班

2.3.1 防治深静脉血栓 阿哌沙班预防术后静脉血栓疗效肯定，ADVANCE-2 研究<sup>[18]</sup>是多中心、随机、双盲的 III 期全膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的预防试验，观察组 1528 例，阿哌沙班 2.5mg，手术后 12 ~ 14h 给药，对照组 1529 例，依诺肝素 40mg 皮下注射，手术前 12h 给药，观察 10 ~ 14d，结果栓塞率 15% 对 24%，绝对风险降低 9.3%，出血率 4% 对 5%，两组相似，表明阿哌沙班在预防全膝关节置换

术后静脉血栓栓塞的疗效优于依诺肝素，最适宜剂量 2.5mg，于手术后给药。

2.3.2 心脏病患者预防栓塞 临床上既往不能耐受华发林的患者，只能应用抗血小板制剂，效果相对较差。AVERROES 研究<sup>[19]</sup>采用双盲试验，随机选取 5599 例有脑卒中危险但不能耐受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗的心房颤动患者，试验提前终止，因为阿哌沙班组与阿司匹林组相比有明显的优势，卒中及全身栓塞 1.6% 对 3.7%，死亡率 3.5% 对 4.4%，在主要的出血事件或颅内出血方面没有明显差异，而且阿哌沙班组患者很少停药，说明比阿司匹林更能耐受，首次因心血管病的年住院风险阿哌沙班组为 12.6%，阿司匹林组为 15.9%（ $P<0.001$ ）。结果显示阿哌沙班能显著降低不适于应用华法林的心房颤动患者的卒中和非卒中性栓塞风险，而不增加出血。AVERROES 亚组分析<sup>[20]</sup>，有卒中或 TIA 史者卒中或全身血栓发生率阿哌沙班与阿司匹林分别为 2.39% 和 9.16%，无卒中或 TIA 史者卒中或全身血栓发生率阿哌沙班与阿司匹林分别为 1.68% 和 3.06%，出血事件有卒中或 TIA 史者阿哌沙班比阿司匹林频繁发生，但风险比相似，结果表明卒中或 TIA 史的卒中高危患者应用阿哌沙班绝对获益。与抗凝剂华法林相比，在 39 个国家 1034 中心进行 ARISTOTLE 研究<sup>[21]</sup>，18201 例心房颤动患者随机分入阿哌沙班 2.5mgbid 与华法林

(INR2 ~ 3) 组, 结果主要终点事件卒中和全身栓塞阿哌沙班组降低了 21%, 出血风险降低 31%, 死亡率降低 11%。优于华法林组。

在急性冠脉综合征患者研究上, 阿哌沙班有一定疗效, 但是不如阿司匹林好。

APPRAISE<sup>[22]</sup>是双盲、安慰剂对照的 II 期研究, 1715 例为近期急性冠脉综合征的患者, 且均正在服用阿司匹林, 76% 服用氯吡格雷, 随机入组阿哌沙班 2.5mgbid (317 例)、10 mgqd (318 例)、10mgbid (248 例) 和 20mgqd (221 例) 组, 安慰剂组 (611 例), 观察 6 个月, 主要终点为大出血或临床相关的非大出血, 次要终点为心血管死亡、心肌梗死、严重反复缺血或缺血性卒中。研究中两个大剂量阿哌沙班组的总出血事件过多, 试验中止。结果显示与安慰剂相比, 阿哌沙班 2.5 mgbid 和 10 mgqd 可导致大出血或临床相关非大出血呈剂量依赖性增加。与安慰剂相比, 阿哌沙班 2.5 mgbid 和 10 mgqd 可降低缺血事件发生率。与单用阿司匹林患者相比, 服用阿司匹林联合氯吡格雷患者的出血增加更明显, 缺血事件减少则不明显。

## 2.4 贝曲西班

2.4.1 防治深静脉血栓 在美国和加拿大进行探索性临床试验<sup>[23]</sup>, 215 例髋关节术后患者按照 2 : 2 : 1 随机入组贝曲西班 15mg、40mg 组 (剂量采用盲法) 和依诺肝素 30mg 组, 结果静脉栓塞贝曲西班 15mg

组为 20%, 40mg 组为 15%, 依诺肝素组为 10%, 贝曲西班 15mg 组无出血, 贝曲西班 40mg 组 2.4% 临床意义的非大出血, 依诺肝素组 2.3% 大出血, 4.6% 临床意义的非大出血, 说明贝曲西班疗效有剂量依赖性, 以及比依诺肝素耐受性好。

2.4.2 心脏病患者预防栓塞 EXPLORE.Xa 研究<sup>[24]</sup>是 II 期临床试验, 508 例非瓣膜性心房颤动患者随机分为贝曲西班 40mg、60mg、80mg 组, 以及对照组 (华法林), 结果 40 mg 贝曲西班组主要终点发生率小于华法林组, 其余两组则与华法林相近, 贝曲西班组 ALT 大于 2 倍正常值上限的为 2.4% (与华法林组的 2.4% 相同), 贝曲西班常见的不良反应为恶心、呕吐、腹泻等, 主要发生于 60mg 和 80mg 组。

## 2.5 依杜沙班

2.5.1 防治深静脉血栓 早期进行的 II 期临床试验主要为安全性及疗效的观察, Fuji 等<sup>[25]</sup>报道依杜沙班用于全髋关节置换术后深静脉血栓的预防, 患者随机分入依杜沙班 5mg、15 mg、30mg 及 60 mgqd 和安慰剂组, 11 ~ 14d 后静脉血栓发生率依杜沙班组分别为 29.5%、26.1%、12.5% 和 9.1%, 安慰剂组为 48.3%, 出血率各组相似, 表明依杜沙班预防全髋关节置换术后静脉血栓具有剂量依赖性, 效果良好且无出血。

Raskob 等<sup>[26]</sup>报道全膝关节置换术后依杜沙班 15mg、30 mg、60 mg、90 mg 和对照组 (达肝素钠), 术后 6h 应用持续 7 ~

10d, 深静脉血栓发生率依杜沙班组为 28.2%、21.2%、15.2%和 10.6%, 达肝素钠组为 43.8%, 出血率低且各组相似, 表明依杜沙班预防全髋关节置换术后深静脉血栓同样具有剂量依赖性, 效果良好。

STARSJ-V 研究<sup>[27]</sup>是Ⅲ期临床试验, 共 610 例行髋关节置换术的患者随机分依杜沙班 30mg 组和依诺肝素 2000IU 皮下注射组。结果显示依杜沙班组与依诺肝素组患者两组均未见肺栓塞发生, 深静脉血栓 2.4% 对 6.9%, 相对风险降低 65.7%。血清 AST 升高明显低于依诺肝素 (2.6%对 10%), 两组临床出血事件发生率无显著性差异 (2.6% 对 3.7%), 均无颅内出血及死亡病例。证实依杜沙班的安全性及有效性优于依诺肝素。

2.5.2 心脏病患者预防栓塞 依杜沙班用于心房颤动患者, Weitz 等<sup>[28]</sup>对 1146 例非瓣膜性心房颤动患者进行不同剂量依杜沙班 (30mgqd 或 bid; 60mgqd 或 bid) 与华法林标准疗法安全性的比较, 结果发现, 12 周后依杜沙班 (30mg, 60mg) 剂量组严重及不严重的临床出血事件发生率与华法林组相似, 但依杜沙班 (30mgbid; 60mgbid) 剂量组的此不良事件发生率却明显高于华法林组; 各治疗组中肝酶水平持续升高的人数无显著差异, 卒中发生率也相当。表明依杜沙班 (30mg, 60mg) 剂量组的安全性与华法林相似, 且耐受性良好。ENGAGE AF-TIMI48<sup>[29]</sup>是正在进行的Ⅲ期临床研

究, 约 20500 例心房颤动史患者入组, 依杜沙班 60mgqd 和 30mgqd 组与华发林组 (INR2 ~ 3) 对照, 主要终点为卒中和全身栓塞, 以及大出血事件, 进一步评价依杜沙班与华发林相比的疗效及安全性。

### 3 新型口服抗凝剂指南推荐

2010 欧洲心脏病学会 (ESC) 指南<sup>[30]</sup>建议以下情况达比加群可考虑作为华法林的替代治疗: 如果出血危险低, 可考虑应用达比加群 150mg; 如果出血风险高, 可考虑应用达比加群 110mg。2011 年美国心脏病学会基金会 / 美国心脏学会 / 美国心律学会 (ACCF/AHA/HRS) 指南<sup>[31]</sup>建议具有卒中或全身栓塞危险因素的心房颤动患者, 无植入人工心脏瓣膜或无影响血流动力学的瓣膜病, 无严重肾功能不全 (肌酐清除率小于  $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) 或严重肝脏疾病 (影响基线凝血功能), 达比加群可以作为华法林的替代治疗 (I, B)。其他新型抗凝剂目前尚无指南推荐, 预计随研究的深入, 将不断进入新的指南。2012 年美国心脏学会 / 美国卒中学会 (AHA/ASA) 对于非瓣膜性心房颤动患者预防卒中的新建议: 对于非瓣膜性心房颤动, 至少有一个其他危险因素, 而且最多只具备以下情况中的一项 (年龄大于 80 岁、体重低于 60kg、血清肌酐大于  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ), 不适宜用华发林治疗患者, 阿哌沙班 5mg 可有效替代阿司匹林, 适宜用华发林治疗患者, 阿哌沙班 5mg 替代华法林是相对安全和有效的; 以下情况超过 2



项（大于 80 岁、体重小于 60kg、血清肌酐大于  $1.5\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ），不适宜用华发林治疗患者，可以考虑用阿哌沙班 2.5mg 替代阿司匹林，适宜用华发林治疗患者，可以考虑用阿哌沙班 2.5mg 替代华法林。

对于非瓣膜性心房颤动，具有中度卒中风险（有 TIA、卒中或全身栓塞病史，或有大于 2 个的其他危险因素），利伐沙班 20mg 替换华法林是合理的，伴有肾功能损害的非瓣膜性心房颤动，具有中度卒中风险（有 TIA、卒中或全身性栓塞病史，或有大于 2 个的其他危险因素），内生肌酐清除率（ $15 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ），可以考虑用利伐沙班 15mg 替换华法林，但安全性和有效性尚未确定。如果内生肌酐清除率小于  $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，不应该使用利伐沙班。达比加群、利伐沙班或阿哌沙班与抗血小板药物的联合使用的安全性和有效性尚未确定 [32]。新型口服抗凝药物为抗凝治疗提供了新的选择，目前的临床研究结果显示各方面性能均优于传统抗凝药物，新的药物还会不断出现 [33]，例如新的 Xa 因子抑制剂 betrixaban, letaxaban, darexaban, eribaxaban, and LY517717，以及第一个口服 IXa 抑制剂 TTP889，这些药物的更大规模的临床试验有的正在进行，随着结果的公布，对于它们的认识还会不断完善。

#### 【参考文献】

[1] Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran

etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(1): 103-111.

[2] Burness CB, McKeage KD. Abigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery[J]. Drugs, 2012, 72(7):963-986.

[3] Maria Cristina CONSTANTINESCU. Dabigatran is as effective as Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism the RE-COVER study[J]. Maedica (Buchar), 2010, 5(1): 77-78.

[4] The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of thromboembolism after knee arthroplasty surgery[J]. J Arthroplasty, 2009, 24(1):1-9.

[5] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.

[6] Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation

- therapy (RE-LY) randomized trial[J]. Circulation, 2012, 126(3): 343-348.
- [7] Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN) [J]. Am Heart J, 2012, 163(6): 931-937.
- [8] Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study[J]. Circulation, 2007, 116(2): 180-187.
- [9] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [10] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty(RE-CORD4): a randomized trial[J]. Lancet, 2009, 373(9676): 1673-1680.
- [11] Kwong LM. Rivaroxaban, an oral, direct factor xa inhibitor: a new option for thromboprophylaxis[J]. Orthopedics, 2012, 35(6): 932-939.
- [12] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26): 2765-2775.
- [13] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. [J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2499-510.
- [14] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366(14): 1287-1297.
- [15] ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study[J]. Am Heart J, 2010, 159(3): 340-347.
- [16] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(4): 315-322.
- [17] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with

- acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9683):29-38.
- [18] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9717): 807-815.
- [19] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806-817.
- [20] Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 225-231.
- [21] Lopes RD, Alexander JH, AL-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale[J]. *Am heart J*, 2010, 159(3):331-339.
- [22] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699-708.
- [23] Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT)[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1): 68-76.
- [24] Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) [J]. *Eur Heart J*. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]
- [25] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2458-2468.
- [26] Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 642-649.
- [27] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-Vtrial. Abstract 3320[C]. *Proceedings of the American Society of Hematology Annual Meeting*, Orlando, Fla, USA, 2010.

- [28] Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 633-641.
- [29] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis In myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(4): 635-641.
- [30] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran):a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 1144-1150.
- [31] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update the 2006 Guideline):a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 223-242.
- [32] Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation:a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2012, 43(12):3442-53
- [33] Ahrens I, Peter K, Lip GY, et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. drugs under clinical investigation[J]. *Discov Med*, 2012, 13(73): 445-450.

## •药学服务•

### 老年用药错误防范

为了最大限度避免老年用药群体的用药错误,需要医务人员与患者严格规范用药过程的

各个环节，保证老年患者的用药安全。以下为常见老年患者用药错误的典型案例。

### 1.服用方法错误

#### 典型案例

患者，男，69 岁，因“间断发热伴咳嗽、咳痰 3 个月，加重 3 天伴喘息”入院。患者既往有慢性阻塞性肺病（COPD）20 年。患者曾在外院因 COPD 急性加重入院治疗，出院后医生给予泼尼松口服维持治疗。

患者出院时医生所开带药处方为泼尼松 1 瓶，规格为 5 mg×100 片。患者独自居住，服用泼尼松 20 mg qd，直至全部服完后停用。此次由于病情再次加重入院。

#### 案例分析

COPD 患者在住院期间为减轻喘息的急性加重，须静脉使用糖皮质激素，但长期使用对垂体肾上腺轴有抑制作用，因此患者出院后需要口服进行序贯治疗，直至减量停用（见表）。

表 泼尼松正确使用方法

| 时间    | 剂量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 次数     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 第 1 周 |     | 每天 1 次 |
| 第 2 周 |                                                                                    | 每天 1 次 |
| 第 3 周 |                                                                                                                                                                       | 每天 1 次 |
| 第 4 周 |                                                                                                                                                                                                                                                          | 每天 1 次 |
| 第 5 周 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 停用     |

此例患者出院带药泼尼松本应逐渐减量，最后 5 mg qd 使用 1 周后停用，共需泼尼松 70 片，用药 4 周。由于出院带药只能开具整瓶包装，因此患者带药 1 瓶（100 片）。本例为老年患者，理解力和记忆力差，且独自居住，未按医嘱逐渐减量服用，而是采用 20 mg qd 的方法一直将 100 片服用完毕，然后突然停药，导致症状反跳，再次入院治疗。

#### 预防策略

1.采用提高老年患者用药依从性的工具 通过设计针对老年患者的用药提醒工具，如药品提醒定时器、远程短信提醒等手段，提高老年患者正确用药及用药依从性。

2.出院患者单剂量包装发药 对于老年患者的药物，采用单剂量包装发药的形式。按照疗程计算患者的实际使用量，从而避免漏服、多服、错服的发生。

3.对老年患者用药应详细交代 药师和护士应加强老年患者出院带药交代，遇老年患者认知或记忆功能明显障碍时，应向其家属进行详细交代，尤其是有特殊或复杂使用方法的药物更要重点交代，并确认患者已完全理解。

## 2. 药物服用错误

### 典型案例

患者，女，71 岁。因“冠心病、白细胞减少症、痴呆”入院。患者既往服用地高辛 0.25 mg（1 片） qd 治疗冠心病。医生予利可君片 20 mg（1 片）每日 3 次（tid）治疗白细胞减少症。患者取药时为携带方便，将地高辛、利可君外包装扔掉，两种药物的锡板混在一起带回家中。回家后由于无法辨认两种药物，误将地高辛当成利可君服用，导致服用方法改为利可君 20mg（1 片） qd，地高辛 0.25 mg tid。服用 3 天后，患者出现恶心、呕吐、视物模糊等症状。送至医院急诊，急查地高辛药物浓度 3.5 ng/ml，遂停服地高辛，4 日后复查地高辛血药浓度为 0.69 ng/ml，患者症状明显缓解。

### 案例分析

地高辛常用剂量 1 日 1 次，1 次 0.25 mg（1 片），外观为白色片剂，两面无标记。利可君用于预防、治疗白细胞减少症及血小板减少症治疗。常用剂量为 1 日 3 次，1 次 1 片（20 mg），外观为白色片剂，大小类似于地高辛片，不同在于利可君一面刻有“LK”字样。患者由于仅记得两种药物，一种是 1 次 1 片，一种是 1 日 3 次，1 次 1 片，但没有分清地高辛和利可君，从而导致服用药物错误。

### 预防策略

1. 对地高辛等治疗范围窄的药物应给予特殊管理，如采用特殊的表述形式，或用明显标示的颜色等。

2. 在配发这些特殊药物，药师对患者应仔细说明用药方法。

## 3. 药品交代错误

### 典型案例

患者，女，90 岁，因“高血压、糖尿病”入院。患者使用替米沙坦 80 mg 进行降压治疗。护士领药后给予患者，但未详细交代用法。替米沙坦为铝箔包装，在使用前必须除去铝箔。但患者并未打开铝箔而将带铝箔的药片一起吞服。在治疗 3 天后患者血压上升，同时患者拒绝服用替米沙坦。经医生询问得知患者没有将铝箔打开服用药片，从而导致错误的发生。

### 案例分析

由于替米沙坦具有吸湿性，在室外暴露 2 小时后就会变色，使药效降低。为避免吸湿，替米沙坦外面包有一层铝箔，在使用前除去。护士没有对患者进行用药交代，导致患者将替米沙坦片连同铝箔一同服用。带铝箔的替米沙坦不能在体内代谢，不能起到控制血压的作用，

导致血压上升。

#### 预防措施

由于老年患者认知能力下降，一些特殊药物的使用方法应详细为患者描述，同时，应该确认患者已经理解和掌握，从而避免用药错误的发生。

### 4. 给药途径错误

#### 典型案例

患者，男，89 岁，因发热咳嗽入院。既往有高血压、糖尿病。查体：体温 38.5℃。诊断为“上呼吸道感染”。医生给予解热镇痛药吲哚美辛栓外用，并交代患者用药方法。患者取药回家后将吲哚美辛栓口服，服药后感到胃部不适，仍发热。再次入院。经医生查问，患者误将外用吲哚美辛栓口服，遂停止使用吲哚美辛，换用对乙酰氨基酚退热治疗，患者情况好转，2 日后症状消失。

#### 案例分析

吲哚美辛为解热镇痛药，口服常伴有胃肠道不良反应，因此采用栓剂给药。但患者将药物给药途径混淆，以致服药后出现胃部不适等不良反应。

#### 预防策略

1. 加强对老年患者的用药提示。医务人员，包括医生、护士和药师应对老年患者特殊剂型的用药及出院带药，加以特别提示，必要时在药盒外加贴标签重点提示。
2. 药师重点关注老年患者的处方审核，应建立老年患者单独发药窗口。

### 5. 药物相互作用知识缺失导致错误

#### 典型案例

患者，女，83 岁，诊断有冠心病、房颤、心功能 3 级，高血压病，甲状腺功能减退症。服用地高辛片、呋塞米（速尿）、培哚普利、左旋甲状腺素等多种药物。在使用地高辛 0.125 mg qd 维持剂量治疗期间，患者出现恶心、头痛等症状。监测地高辛血药浓度为 1.95 ng/ml，结合患者高龄、肥胖、甲状腺功能减退等洋地黄中毒危险因素，尽管患者血药浓度在正常范围(0.5~2.0 ng/ml) 内，但是已接近中毒浓度。临床药师建议减少地高辛剂量至 0.125mg 隔日 1 次，2 天后患者症状缓解。

#### 案例分析

利尿药导致的电解质平衡紊乱是洋地黄中毒的一个主要诱因，速尿和地高辛合用中毒风险增加。同时培哚普利等血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）类药物可能减少地高辛的肾小球滤过和肾小管排泄，降低肾清除率，从而增加地高辛中毒的风险。该患者高龄，上述因素

均增加了患者地高辛中毒的危险。

#### 预防策略

1. 设立电子处方药物审核软件和提醒功能。
2. 通过用药监护，用技术手段防范用药错误，如治疗药物监测（TDM）、基因检测等方法促进老年患者的安全用药，避免错误的发生。
3. 加强学习培训，让临床医生更多了解药物间相互作用知识，注意体内药物相互作用可能导致的严重用药安全问题。

## 老年心血管患者用药建议

### 老年心血管患者用药建议

| 药物                      | 使用建议                                                                                                              |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪           | 避免作为降压药；体位性低血压风险较高，不建议作为高血压的常规治疗                                                                                  |
| 可乐定、甲基多巴、利血平 (>0.1mg/d) | 避免作为降压的一线药物；中枢神经系统不良反应风险较高，可能导致心动过缓及体位性低血压，不建议作为高血压的常规治疗                                                          |
| 胺碘酮、普鲁卡因胺、普罗帕酮、奎尼丁、索他洛尔 | 避免使用抗心律失常药作为房颤一线用药；控制老年患者心率比心律获益更多；胺碘酮可致多种毒性（甲状腺、肺）及 QT 间期延长                                                      |
| 地高辛 >0.125mg/d          | 避免使用；在心衰患者中，高剂量地高辛无更多获益反而增加毒性；CCl 降低会导致毒性增加                                                                       |
| 速释硝苯地平                  | 避免使用；导致低血压；增加突发心肌缺血的风险                                                                                            |
| 螺内酯 >25mg/d             | 避免用于心衰或 CCl <30ml/min 者；增加心衰者高血钾风险，尤其剂量 >25mg/d、合用非类固醇类抗炎药 (NSAID)、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 或补钾制剂时 |



## • 药学资讯 •

### 专家提示：癌痛治疗越早越好

对于大多数癌症患者来说，最难以忍受的往往是常人难以想象的疼痛，不仅如此，癌痛还会影响癌症治疗效果。

世界卫生组织调查发现,70%的癌症患者会受到不同程度的疼痛折磨。然而，关于癌症疼痛的治疗，无论是患者还是患者家属，都存在着诸多认识上的误区。在接受科技日报记者采访时，全国疼痛研究中心主任、中华医学会疼痛分会主任委员、中日友好医院疼痛科主任樊碧发教授强调，疼痛会影响癌症治疗效果，治癌同时应治痛。

#### 癌痛是病不应忍

对于大多数癌症患者来说，最难以忍受的往往是常人难以想象的疼痛。与疼痛打了近 30 年交道的樊碧发，提起中国患者忍痛的能力，既心疼又无奈。

“很多患者认为，癌痛是正常的，肿瘤治好了自然就不痛了。所以，他们认为控制肿瘤比控制疼痛重要，只有当疼痛剧烈时才用镇痛药，甚至还有不少患者不愿意接受规范的疼痛治疗。”樊碧发表示，受这些错误观念的影响，不少患者拒绝承认自身疼痛的存在，并拒绝接受疼痛治疗。

调查显示，初诊的癌症患者中，疼痛发生率为 25%，晚期的癌症患者中疼痛发生率则升至 60%—80%，其中 1/3 为重度疼痛患者。樊碧发认为，在中国，估计有一半的癌症患者疼痛未得到有效控制，有 30%的患者临终前的严重疼痛没有得到有效缓解。癌痛会随着肿瘤的进展加重、多变，并出现多部位的疼痛。值得一提的是，根据 2007 年的一项国外临床研究，在治愈后的肿瘤患者中，癌痛发生率也达到了 33%。癌痛发生的原因 60%是由肿瘤因素引起的相关骨软组织、神经、内脏等部位的疼痛，由化放疗等治疗因素所引起的疼痛占 20%左右。

“许多癌症末期的病人，经常因身体疼痛而失去求生的斗志，如何控制疼痛已经成为癌症治疗重要的一环，甚至是癌症末期病人追求生命最后尊严的唯一要求。”樊碧发说，很多癌症病人对癌痛的治疗并不认为是治疗中的优先选项，能忍则忍，能扛则扛，到扛不住了就直接使用吗啡等强阿片药物，而在那个阶段往往已经是临终前的严重疼痛阶段。

#### 癌痛治疗越早越好

癌痛是种类最多、机制最复杂的一类疼痛。随着病情加重，癌瘤向骨骼、神经及内脏等组织扩散、转移，晚期患者往往难以说清疼痛的具体位置和程度，只是感觉疼痛难忍，而且是成片甚至全身疼痛。疼痛还会给病人造成“病情复发”或“病情加重”的不良暗示，使患者悲观、绝望，丧失治疗信心，影响抗肿瘤治疗的效果和患者的生活质量。

“很多人都以为疼痛治疗只是‘治标’，只能改善症状，意义不大；抗肿瘤治疗才是‘治本’。”樊碧发表示，这种看法是不科学的。因为癌痛治疗与肿瘤治疗同等重要，越早治疗效果越好，最好两者同步进行。“癌痛控制是癌症控制的四个重点项目之一。因为把疼痛控制好，病人的状态才有可能更利于肿瘤的治疗。”

镇痛治疗的目的是缓解疼痛。“有效止痛治疗可以增强患者身体的抗病能力，并增加患者战胜肿瘤的信心，从而提高患者的生活质量和生存时间。”樊碧发指出，事实上，无论给药当时是否发作疼痛，按时使用镇痛药更安全有效，而且所需要的镇痛药强度和剂量也最低。相反，长期得不到有效镇痛治疗的癌痛，容易出现因疼痛导致的与神经病理性疼痛相关的交感神经功能紊乱，表现为痛觉敏感和异常疼痛等难治性疼痛。

樊碧发认为，目前，我国多数地区癌痛治疗仍处于普及阶段，普遍存在着止痛治疗不充分的现象，其中癌痛患者的依从性差（不配合），是影响癌症患者疼痛治疗的最重要因素。

阿片类药物是安全的

有些病人和家属错误地认为阿片类药物只有在病人接近死亡时才能使用，还有更多的病人和家属恐惧阿片类药物“成瘾”性，担心一旦使用，可能终身用药，因而不敢使用，坚持“忍痛”。“这两种观念都是错误的。”樊碧发指出，错误的观念导致临床上经常出现病人不遵从医生医嘱用药，表现为尽量不使用、使用弱阿片类药物代替、或减少使用的剂量或频次等，使疼痛未能得到有效的控制。

樊碧发解释说，阿片类药物“成瘾”的发生率与药物的剂型、给药途径、给药方式和适应症有关。现代医学已将吗啡类药物不断提纯、改进，已能做到使吗啡类药物在人体内缓慢有序地释放，不会出现即释吗啡制剂所引起的血药浓度峰值，极少产生欣快感，能够克服心理成瘾。尤其是采取口服或透皮方式给药，癌症患者出现精神依赖性的危险很小。

据樊碧发介绍，对癌痛的治疗应该与标准抗肿瘤治疗同步展开，一般第一阶段会采用非侵入式治疗，如止痛药物、物理治疗、心理治疗；第二阶段采用非破坏性侵入治疗，如神经阻滞、鞘内药物输注等。

“在各种癌痛疗法中，最有效、最核心的是微创介入疗法。”樊碧发解释说，如癌症患者发生肿瘤转移后，全身很多地方都有病灶，疼痛的性质、强度等各有不同，且口服药物有很

多副作用，此时就可用靶向药物输注，俗称“植入式镇痛泵”技术，是根据患者疼痛的程度编制给药程序，将少量吗啡等止痛药物直接送达疼痛的靶心，即可有效控制疼痛。在同等疗效下，这种疗法所使用的药量只需口服药量的 1/300，可大大降低使用吗啡等止痛药物的副作用。

最后，樊碧发再三强调，根据国外经验，肿瘤患者在确诊之初，就应由癌痛专业的疼痛科医生对其疼痛等级、身体机能、心理状态等进行全面评估，根据评估情况确定是否需要除痛治疗。

“肿瘤治疗对一些患者确实能从根本上解除或缓解疼痛，但这需要一个较长的过程，在此过程中，患者通过必要的除痛治疗，可处在相对无痛且较为舒适的状态，从而保证正常的饮食、睡眠与活动，这不仅可增强肿瘤治疗效果，提高患者生活质量，延长生存期限，同时病人的生命指标上升，接受抗肿瘤治疗的效果也会更好。”樊碧发说。

## 肥胖或增加艰难梭菌感染风险

2013 年 11 月刊发在《Emerg Infect Dis》杂志上的一项最新研究发现，肥胖或为艰难梭菌感染（CDI）的危险因素。该发现将对增加对 CDI 高风险的人群的临床监测有所贡献。

[\[Emerg Infect Dis.2013 Nov.\]](#)

CDI 是一种肠道细菌感染，习惯上被人们认为是一种医源性感染。CDI 对医疗卫生保健系统有着深远的经济影响，估计费用成本已经从 49600 万美元增加到了 10 亿美元，并且是医院感染性腹泻的首要病因。

在美国过去的十年里，每年出院诊断为 CDI 的病例数已经翻倍增长。医生开始发现这些感染在传统的低危患者中没有任何医疗或者抗生素暴露。人们开始关心是否存在尚未明确的危险因素导致在部分个体中 CDI 的风险增加。

为此，来自波士顿医疗中心和波士顿大学医学院的研究者对三组 CDI 病人展开了调查，主要包括无危险因素的社区感染患者、之前在医院或诊所就诊的患者以及在医院发生感染的患者。

研究者们发现，在社区相关性感染的患者中的肥胖者是医院相关性感染的四倍。这些患者罹患炎症性肠病（IBD）的几率也是普通人的 5 倍。而社区相关性感染的患者的肥胖发病率（34%）几乎是普通人群（23%）的 2 倍。像炎症性肠病（IBD）一样，肥胖可能也是 CDI

的危险因素。

#### 专家观点

英国医学委员会的流行病学家及波士顿大学医学院助理教授 Nahid Bhadelia 博士（本文通讯作者）

之前已经认为 CDI 感染是炎症性肠病（IBD）的易感因素，但是从未考虑过肥胖这一因素，该项研究结果已经显示，肥胖也可能是 CDI 的危险因素。

编译自："Obesity may increase risk of Clostridium difficile infection." 2013, October 24.ScienceDaily.

## 塞来昔布或可用于超前镇痛

为了探讨塞来昔布用于围手术期多模式镇痛的疗效与安全性。我们将 2008 年 1 月-2009 年 1 月收治的围手术期镇痛的 126 例患者，随机分为观察组 64 例和对照组 62 例，两组患者各项情况相比差异无显著性( $P>0.05$ )，具有可比性。

观察组术前 3 d 服用塞来昔布 200mg，每日 2 次，术后使用患者自控镇痛泵(PCA 泵)并联用塞来昔布 200mg，每日 2 次，对照组术后仅使用 PCA 泵。

主要观察指标为术中出血量、术后 VAS 评分、PCA 泵中阿片类药物的用量及恶心、呕吐、便秘及呼吸抑制等副作用。

观察组与对照组比较，其 VAS 评分、PCA 中药物用量以及副作用明显降低，有统计学意义( $P<0.05$ )，而术中出血量比较无统计学意义( $P>0.05$ )。

塞来昔布用于围手术期多模式镇痛可以显著提高痛阈，降低术后 VAS 评分数值、PCA 泵用量以及阿片类的副反应，且不影响出血，适合临床推广使用。

骨科全膝关节置换术后疼痛剧烈，患者要求减轻疼痛的需求强烈，如何安全有效地减轻患者疼痛意义重大。2008 年 1 月~2009 年 1 月采用塞来昔布联合患者自控镇痛泵(PCA 泵)进行多模式镇痛，取得了较满意的效果，报告如下。

选择 2008 年 1 月—2009 年 1 月择期骨科全膝关节置换手术患者 126 例，年龄 46~84 岁。纳入标准：年龄 $>18$  岁，无性别限制；2 个月内未接受手术治疗。将 126 例患者随机分为观察组 64 例和对照组 62 例，两组患者在年龄、性别、术前 3d 采用视觉模拟评分方法(VAS)评分等方面差异均无显著性( $P>0.05$ )。

排除标准：对塞来昔布过敏患者；已知有磺胺过敏史患者；有严重药物过敏史患者；服

用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或者过敏的患者；处于妊娠后三分之一孕程或正在哺乳患者；严重肝功能损伤患者以及凝血功能障碍患者。

观察组术前 3d 口服塞来昔布 200mg，每日 2 次，术后使用 PCA 泵，6h 禁食期过后联用塞来昔布 200mg，口服，每日 2 次，对照组术后使用 PCA 泵

疼痛程度采用 VAS：术前访视患者时向患者介绍 VAS 标尺并使患者真正理解其意义，分别于术后 4，6，12，24，48 h 进行术后随访，对患者的疼痛程度进行 VAS 评分；观察术中出血量、术后 PCA 泵中阿片类药物的用量；观察记录恶心、呕吐、便秘以及呼吸抑制等不良反应的发生率。监测并记录平均动脉压(MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、脉搏血氧饱和度和(SpO<sub>2</sub>)等。

所有计量资料采用平均数±标准差表示，采用软件包 SPSS for windows 12.0 软件进行统计学处理，组内及组间比较采用 t 检验，计数资料采用 X<sup>2</sup> 检验，P<0.05 为差异有显著性。结果显示观察组与对照组比较，呼吸、血压变化、苏醒时间及留室时间等差异无显著性(p>0.05)。

观察组 24h 时 PCA 泵中阿片类药物使用量为 58.3mg，对照组 24h 时 PCA 泵中阿片类药物使用量为 34.1mg，两组经统计学比较，P<0.01，差异有显著性。以往术后镇痛多采用单一 PCA 药物模式，在术后镇痛过程中可产生许多不良反应，导致术后镇痛效果较差。近年来，术后镇痛的发展趋势是多途径均衡镇痛和超前镇痛。

多模式镇痛对成功处理围术期疼痛至关重要，国外在开展围手术期镇痛的模式较为成熟，对于中重度手术，已广泛采用多模式镇痛配合应用。术后多模式镇痛优点在于镇痛效果的协同或相加，单一药物用量的减少，以及副作用的降低，提高对药物的耐受性以及加快起效时间，增长镇痛时间。

PCA 泵中的阿片类药物用于术后静脉镇痛易引起恶心呕吐、嗜睡、呼吸抑制等严重并发症，这也是限制其单独用于术后静脉镇痛的主要原因。而非甾体类抗炎(NSAIDs)药物则没有这些副作用。NSAIDs 通过抑制环氧化酶(COX)，以减少花生四烯酸转化成前列腺素(PG)等炎症介质，达到抗炎镇痛的目的，是目前疼痛治疗的常用药物。

非选择性的 NSAIDs 同时阻断 COX-1 和 COX-2，在起到抗炎和止痛作用的同时往往会造成严重的胃肠道损伤，如胃黏膜出现溃疡、出血甚至穿孔以及小肠及肾脏的损伤限制其进一步使用。而选择性的 COX-2 抑制剂如塞来昔布在抗炎镇痛的同时，其胃肠道副作用以及对血小板的影响均远低于传统 NSAIDs。

通过本研究发现，塞来昔布超前镇痛组术后 4h，6hVAS 评分与术后单用 PCA 泵比较，

术后疼痛均缓解为轻度，差异有显著性( $p<0.05$ )，说明塞来昔布用于超前镇痛有很显著临床意义。

并且在术后塞来昔布与 PCA 泵中阿片类药物联合使用时，外周镇痛机制的药物联用中枢镇痛机制的药物可以在降低 PCA 泵中药物使用 40% 用量的同时起到更强的镇痛效果，并且由于减少了阿片类药物的用量，从而减少了阿片类药物恶心、呕吐等不良反应，且能增强镇痛效果，加快起效时间，适合于临床推广使用。

来源：医脉通

## • 中医中药 •

### 归脾丸的 13 种新用途

归脾丸是常用中成药。它由党参、白术、黄芪、龙眼肉、酸枣仁、木香、当归、远志、甘草、茯苓、大枣、生姜共 12 味中药组成。具有健脾养心、益气补血的功效。适用于食少体倦、面色萎黄、健忘失眠、心悸及各种出血等症。近年来，经临床实践与研究证实，本药还有不少较好的新用途，现选介如下：

#### 一、治疗小儿慢性特发性血小板减少性紫癜

有临床报导，本方用于治疗气血两虚型小儿慢性特发性血小板减少性紫癜患者，获得显著效果。用法：每日 3 次，每次 9 克，1 个月为 1 个疗程，一般 1~2 个疗程即可痊愈或好转。

#### 二、治疗神经衰弱

据报导，有人用归脾丸治疗气血两虚型神经衰弱患者多例，均获佳效。用法：每日服药 2 次，每次 9 克，1 周为 1 个疗程，一般两个疗程即可好转或痊愈。经服药 1~2 周后，耳鸣、失眠及精神倦怠等症状明显得到改善。据观察，病程较短的疗效优于病程较长者。

#### 三、治疗窦性心动过缓及阵发性心动过速

本人用归脾丸治疗气血两虚窦性心动过缓及阵发性心动过速患者多例，亦获得满意效果。用法：每日 3 次，每次 9 克，1 周为 1 个疗程，一般两个疗程即可好转或痊愈。多位患者服药 10~15 天后，诸症显著减轻，其抗心律失常的作用，具有明显的双向调节效应。

#### 四、治疗更年期综合征

据报导，有人采用归脾丸治疗气血两虚型妇女更年期综合征 25 例，其中，治愈者 20

例(症状全部消失), 占 80%, 好转者 5 例(症状体征明显减轻或部分消失), 占 20%。服药时间最少者 12 天, 最多者 31 天, 平均 18.5 天。用法: 每日服归脾丸 3 次, 每次 9 克, 半个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个疗程即可痊愈。

#### 五、治疗脑外伤综合征

本人以归脾丸为主辅以西药治疗脑外伤综合征患者 93 例, 经用药 30~45 天后, 痊愈者 58 例, 占 62.4%;显效者 32 例, 占 34.4%;无效者 3 例, 占 3.2%, 总有效率为 96.8%。用法: 每日 3 次, 每次 9 克, 半个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个疗程即可好转或痊愈。

#### 六、治疗冠心病

据报导, 有人用归脾丸治疗气血两虚型冠心病患者 31 例, 经服药 20~30 天后, 心慌、胸闷、胸痛等自觉症状消失, 食欲明显增加, 舌上瘀点消失, 心电图显著改善, 患者日常生活完全可以自理。用法: 每日 2 次, 每次 9 克, 半个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个疗程即可好转或痊愈。

#### 七、治疗高血压

有人用归脾丸治疗心血不足、气血两虚型高血压患者 18 例, 经用 15~24 天后, 诸症消失, 血压稳定在正常水平, 随访 6 个月至 1 年, 患者均感觉良好, 血压稳定。用法: 每日 3 次, 每次 9 克, 半个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个疗程即可好转。

#### 八、治疗缺铁性贫血

有人用归脾丸治疗缺铁性贫血 26 例, 用药 30 天后, 以血象检查评定疗效, 其中: 显效者 18 例, 有效者 6 例, 无效者 2 例, 总有效率为 92.3%。用法: 每日 3 次, 每次 9 克, 半个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个疗程即可好转或痊愈。

#### 九、治疗甲状腺机能亢进

有人应用加味归脾丸加昆布、海藻治疗甲状腺机能亢进患者 7 例, 该组病例均经多种检查, 确诊为甲状腺机能亢进合并贫血。连续服用加味归脾丸 3 个月后, 治愈(临床症状、体征消失, 基础代谢、吸碘试验及血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量恢复正常, 随访 2 年未见复发)4 例;好转(服药期间症状、体征及各项检查均有明显改善, 但停药后效果不稳定)1 例;无效(治疗前后未见明显变化)2 例, 总有效率为 71.4%。用法: 每日 2 次, 每次 9 克, 3 个月为 1 个疗程。

#### 十、治疗慢性苯中毒

有人用归脾丸加味治疗气血两虚型慢性苯中毒患者 27 例, 其中痊愈(临床症状消失达半年以上, 血象恢复正常 2 个月以上)6 例;好转者(临床症状基本消失 3 个月以上, 血象接近正常 1 个月以上)21 例。用法: 归脾丸每日 2 次, 每次 9 克, 3 个月为 1 个疗程, 一般 1~2 个

疗程即可好转或痊愈。

#### 十一、治疗胃十二指肠溃疡

有人用归脾丸治疗胃十二指肠溃疡 39 例，经用药 3~5 个疗程后，其中治愈者 24 例，占 87.1%；好转者 3 例，占 7.7%；无效者 2 例，占 5.2%，总有效率为 94.8%。用法：每日 3 次，每次 15 克，开水冲服，15 天为 1 个疗程。

#### 十二、治疗顽固性失眠

有人应用归脾丸加味治疗气血两虚型顽固性失眠患者 39 例，结果治愈 32 例，好转 6 例，无效 1 例，总有效率为 97%。用法：每日 3 次，每次 9 克，半个月为 1 个疗程，一般 1~2 个疗程即可痊愈。

#### 十三、治疗氯氮平引起的白细胞减少症

有人报告 40 例，结果痊愈 30 例，显效 6 例，进步 2 例，无效 2 例，总有效率为 95%。用法：每日 3 次，每次 9 克，1 个月为 1 个疗程，白细胞上升至正常后，即可停服。

## •不良反应•

### 警惕别嘌醇片引起的重症药疹

别嘌醇(Allopurinol)为次黄嘌呤的异构体，是黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制剂，可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸，从而减少尿酸的生成，是目前唯一能抑制尿酸合成的药物。临床主要用于：①原发性和继发性高尿酸血症，尤其是尿酸生成过多而引起的高尿酸血症；②反复发作或慢性痛风者；③痛风石；④尿酸性肾结石和（或）尿酸性肾病；⑤有肾功能不全的高尿酸血症。剂型为片剂。

2012 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到别嘌醇片不良反应/事件病例报告 485 例，严重不良反应/事件病例报告 140 例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为：皮肤及其附件损害、胃肠道损害、全身性损害，三者合计占总例次的 81.11%。

#### 一、别嘌醇片的严重皮肤及其附件损害

别嘌醇片严重皮肤及其附件损害主要表现为重症药疹，如：剥脱性皮炎（24 例）、重症多形红斑型药疹（6 例）、中毒性表皮坏死松解症（1 例）。



**【典型病例 1】**

患者，男，34 岁，因“高尿酸血症”口服“别嘌醇片”0.2g，日 3 次。连续服用 20 天后，全身初见皮疹，类似麻疹，并开始发热 38℃，后升高至 40.7℃。患者在外院一直以“病毒疹”治疗，后出现全身皮肤脱落，尤以面部为重，并有红肿。经检查发现患者谷丙转氨酶为 285IU/L，肝功能异常，诊断为：剥脱性皮炎。停用“别嘌醇片”，予“葡萄糖酸钙注射液”、“地塞米松磷酸钠注射液”、“复方倍他米松注射液”抗过敏，“多烯磷脂酰胆碱胶囊”护肝治疗。7 天后症状明显改善，14 天后全身（特别面部）不再脱皮，红肿消退，皮肤仅有少许发红，体温恢复正常。

**【典型病例 2】**

患者，男，57 岁，10 月 20 日因“痛风”口服“别嘌醇”0.1g 日 1 次。11 月 9 日面部出现红斑肿胀，疼痛明显，皮疹逐渐增多，渐累及躯干及四肢；11 月 11 日开始皮疹迅速加剧，全身红肿，躯干部似烫伤样改变，自行停药；11 月 15 日出现发热，最高体温 38.5℃。11 月 18 日就诊，诊断“重症多形红斑型药疹”，予“地塞米松”10mg 静滴；11 月 19 日住院治疗。入院查体：面部、躯干及四肢见大小不等的红斑、肿胀；躯干部似烫伤样改变，丘疹，部分融合，未见水疱；口腔、外阴部粘膜糜烂、破溃。入院后予皮质激素静滴抗过敏，相应补钾补钙及保护胃黏膜等支持治疗。至 12 月 12 日，患者一般情况良好，体温正常，无不适主诉，四肢及面部皮疹已脱落，无痒感、痛感等不适，口腔外阴粘膜修复完整，予出院。

**【典型病例 3】**

患者，男，45 岁，4 月 20 日患者因“尿酸高”就诊，给予口服“别嘌醇片”。4 月 29 日患者出现乏力，畏寒，双眼不适等症状。自服退烧药及局部用滴眼剂，症状未见缓解，并于 4 月 30 日起前胸开始出现红斑，双手心出现红斑基础上的松弛性水疱，伴高热，体温最高达 40℃。5 月 3 日尿常规：尿胆原 3+，蛋白质微量；血生化：ALT 120 IU/L, AST 101 IU/L, ALB 32g/L；5 月 4 日皮肤科查体：患者全身弥漫暗红色斑疹，红斑基础上可见樱桃至核桃大水疱，最大直径达 7cm，疱壁薄，松弛，疱液呈黄色，部分水疱破溃，以躯干部为主的皮疹大面积融合，表皮松解。躯干、耳后、上肢可见散在糜烂面，口、眼、生殖器粘膜糜烂，双眼睑水肿，唇可见糜烂、结痂，双手肿胀，尼氏症（+），诊断为：中毒性表皮坏死松解症。5 月 5 日血生化：ALT 171 IU/L，AST 80 IU/L，ALP 98 U/L，GGT 123umol/L，TbIL 20.7umol/L，DBiL 11.2 umol/L，TBA 7.2umol/L；停用别嘌醇片，给予甲强龙、美罗培南静滴，血浆 1400ml 分 4 天静滴，外用莫匹罗星软膏、炉甘石洗剂，红霉素眼膏、氯霉素眼水。5 月 19 日病情好转，复查血生化：ALT 100 IU/L，AST 26 IU/L，ALP 84 IU/L，GGT

62umol/L, Tbil 6.7umol/L, DBil 3.3umol/L, TBA 4umol/L, 各项指标均有好转。

## 二、不合理用药问题

国家药品不良反应监测中心病例报告数据库病例报告分析显示,该产品存在临床不合理使用现象,而不合理用药增加了用药风险。不合理用药主要表现为:

### 1、禁忌症用药

部分说明书中指出“对本品过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者禁用。”数据分析显示,有“对本品过敏、严重肝肾功能不全的患者”使用别嘌醇片的病例。

#### 【典型病例】

患者,女性,75岁,有青霉素类、头孢类、磺胺类药物、抗痛风药过敏史。因“右肱骨外科颈骨折、高血压病、痛风性肾病”入院。入院后患者应用舒血宁注射液、参附注射液、依那普利片、仙灵骨葆胶囊等对症治疗。患者于10月17日开始口服别嘌醇片0.2g,日3次。10月18日开始出现红色斑疹,有痒感;予左西替利嗪片2.5mg,口服,日1次;地塞米松10mg,肌注,日2次以及炉甘石洗剂外用对症治疗。至10月20日,患者皮肤呈大片紫红色斑,其上出现大小不等松弛型水疱,以颈部皮肤和大腿内侧皮肤为著,尼氏征(+),伴颜面部浮肿。口腔粘膜糜烂及眼睑粘膜浅表糜烂,有黄白色分泌物。全身皮肤有触痛感,体温在38-39℃之间,伴胸闷、气紧,诊断为“中毒性表皮坏死松解症”。立即停用所有可疑药品,予地塞米松10mg,静点,日1次;西米替丁0.2g,静推,日1次;左西替利嗪片5mg,口服,日1次;莫匹罗星软膏外涂以及生理盐水洗眼等。至10月22日患者诉皮肤痛感减轻。

### 2、存在药物相互作用

老年人的基础疾病相对较多,从而联合用药、合并用药比率较高,发生药物相互作用的情况也较常见。从别嘌醇片病例分析中可以看出,别嘌醇片合并用药的现象较多。合并使用的药品主要有抗高血压药、血脂调节药、利尿药、降糖药、抗感染药物等,具体品种有秋水仙碱片、阿司匹林肠溶片、吡嗪酰胺片、卡托普利片、辛伐他汀片等。其中还有一些病例使用了说明书明确提示与别嘌醇片存在相互作用的药物:如氨苄西林、华法林。

#### 【典型病例】

患者,男,76岁,因“腹痛、发热1周”入院,入院诊断“急性胆囊炎,深静脉血栓形成后(病史3年)”,术后一直服用华法林抗凝,既往“慢性肾功能不全”病史1年余。近期因尿酸高给予别嘌醇片0.2g,口服,日1次;碳酸氢钠片0.5g,口服,日1次治疗。入院后因“急性胆囊炎”给予0.9%氯化钠注射液40ml+头孢地嗪钠针2.0g,静点,日2次;奥

硝唑针 0.5g，静点，日 2 次抗感染治疗。入院 2 天后，查房时发现患者全身出现大片风团，躯干为主，无瘙痒，予停用可疑过敏药物头孢地嗪钠、别嘌醇片等，予氯雷他定片、10%葡萄糖酸钙针静推、氯苯那敏针肌注抗过敏治疗。入院治疗 10 天后患者全身有多发脱屑性红斑，颜面水肿，眼裂缩小，考虑为“剥脱性皮炎”，继续予抗过敏对症治疗。

### 3、不适当的用药时机和用药剂量

(1) 在别嘌醇片药品说明书和 2010 年版《临床用药须知》均提示：①别嘌醇片不能控制痛风性关节炎的急性炎症症状，不能作为抗炎药使用。②必须在痛风性关节炎的急性炎症症状消失后（一般发作后两周左右）方开始应用。数据分析显示有部分病例报告中患者是在痛风性关节炎急性炎症发作期使用了别嘌醇片。

#### 【典型病例】

患者，男，55 岁，10 月 13 日体检发现血尿酸 507 $\mu\text{mol/L}$ ，伴时有膝关节疼痛，给予别嘌醇片 0.1g，口服，日 3 次。10 月 20 日开始出现头痛、无皮疹，10 月 24 日开始出现头痛、双睑红肿，于眼科就诊后，给予口服阿莫西林，及滴眼药水（利巴韦林、氧氟沙星）。10 月 29 日出现全身皮疹，双睑红肿加重，口腔粘膜糜烂、发炎，考虑阿莫西林过敏，予停服阿莫西林及别嘌醇片，给予激素治疗后症状于 11 月 28 日完全缓解。继续按医嘱服别嘌醇片，服用 1 片后出现双睑不适反应，自行服第二片，第三片后症状明显加重，并出现全身潮红、皮疹、双睑红肿。

(2) 别嘌醇片说明书【注意事项】指出“有肾、肝功能损害者及老年人应谨慎用药，并应减少一日用量。”从死亡病例和严重病例分析中显示有些老年人并未减量使用药物。

#### 【典型病例】

患者，男，83 岁。于 2011 年 12 月 21 日始规律服用别嘌醇片 0.1g，日 3 次，于 2012 年 1 月 7 日始双下肢出现皮肤瘙痒，淡红色皮疹，并开始逐渐蔓延全身。于 2012 年 1 月 15 日始出现发烧，自服维 C 银翘片、阿莫西林等药物 3 天，以及门诊予“头孢泊肟酯、克感利咽口服液”等药物后，症状仍没改善。2012 年 1 月 19 日予停服别嘌醇片，于 2012 年 1 月 26 日入院治疗，查体：T:39.7℃，Bp:134/74mmHg，全身皮肤可见暗红色充血性皮疹，无水疱及脓疱，双侧呼吸音正常。实验室检查：白细胞:21.17 $\times 10^9/L$ ，降钙素原检测 4.33ng/ml，谷丙转氨酶:166IU/L，谷草转氨酶:74IU/L，血清总胆红素:21.7 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素测定:8.6 $\mu\text{mol/L}$ ，肌酐:152.8 $\mu\text{mol/L}$ 。体温呈弛张热或双峰热，偶咳嗽，痰少。经初始治疗方案后症状仍没有改善，于 2012 年 1 月 29 日，医嘱予地塞米松 5mg 静推，体温能逐渐降至正常，皮疹颜色较前减退。于 2012 年 2 月 3 日始，医嘱予泼尼松片 10mg，口服，日 3 次，后

体温一直维持正常，全身皮疹逐渐消退，于 2012 月 2 月 10 日出院。

### 三、相关建议

1、鉴于别嘌醇片的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不当配伍用药、给药时机等有关，建议临床医生在使用别嘌醇片时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌证用药；过敏体质患者、高敏状态患者慎用；注意合并用药，防止发生药物相互作用；服用后，如果出现任何皮肤反应或其他超敏反应体征应当立即停药，及时到皮肤科诊治。

2、药品生产企业应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，同时做好别嘌醇片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。

### 配发问答

#### 1. 别嘌醇是什么药品，主要用于治疗何种疾病？

别嘌醇(Allopurinol)为次黄嘌呤的异构体，是黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制剂，可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸，从而减少尿酸的生成，是目前唯一能抑制尿酸合成的药物。临床主要用于：①原发性和继发性高尿酸血症，尤其是尿酸生成过多而引起的高尿酸血症；②反复发作或慢性痛风者；③痛风石；④尿酸性肾结石和（或）尿酸性肾病；⑤有肾功能不全的高尿酸血症。剂型为片剂。

#### 2. 别嘌醇片严重皮肤及其附件损害主要有哪些？

别嘌醇片严重皮肤及其附件损害主要表现为重症药疹，如：剥脱性皮炎、重症多形红斑型药疹、中毒性表皮坏死松解症。

#### 3. 临床使用别嘌醇片应注意什么？

临床医生在使用别嘌醇片时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌证用药；过敏体质患者、高敏状态患者慎用；注意合并用药，防止发生药物相互作用；服用后，如果出现任何皮肤反应或其他超敏反应体征应当立即停药，及时到皮肤科诊治。

#### 4. 何为重症药疹？

药疹是最常见的药物过敏反应之一,是通过注射、口服、吸入等途径使用药物，引起的多种类型的皮肤粘膜反应。大多数的药疹表现比较轻微，可以通过停药相应治疗好转。重症药疹是指病情危重、可能危及生命或者需要住院治疗的药疹，如重症多形性红斑型药疹、中毒性表皮坏死松解症、剥脱性皮炎等。这种药疹发病率非常低，但死亡率比较高；常常表现

为泛发全身的皮疹，皮疹形态多样，如红斑、靶样损害、大疱、脓疱等；除皮疹，患者还会出现粘膜损伤，如口腔、眼部、生殖器等部位粘膜损伤，此外，患者还会伴有发热、肝、肾功能损伤。

#### 5. 哪些药物可能导致重症药疹？

文献称可致敏药物有 100 多种，常用药物有抗菌药、解热镇痛药、抗惊厥药等，已知可以导致重症药疹的药物有别嘌醇、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等。国外已有研究提出某些药品（如卡马西平）引起的重症药疹与某些基因类型相关。

#### 6. 应该如何做减少重症药疹的损害？

使用了已知可以导致重症药疹的药物出现皮疹后应立即停药并就医。尽量避免同时使用高风险的品种。科学合理的使用药物。