

目 录

· 论著 ·	- 1 -
二甲双胍的降糖外作用	- 1 -
· 不良反应 ·	- 6 -
伏立康唑的严重不良反应及防治措施	- 6 -
· 药学咨询 ·	- 12 -
JAMA: 卒中越早溶栓 预后越好	- 12 -
长期应用甲氨蝶呤治疗 CD 的风险与获益	- 13 -
· 药学服务 ·	- 14 -
用药纠错: 停药 3 天再喝酒	- 14 -
警惕药物导致眼病	- 15 -
· 药物警戒 ·	- 16 -
FDA: 警惕免疫球蛋白制品的血栓形成风险	- 16 -
警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用	- 17 -
加拿大警告与艾塞那肽相关的胰腺癌风险	- 21 -
澳大利亚警示狄诺塞麦的重度低钙血症风险	- 22 -
美国开展评估肠促胰岛素类似物的胰腺炎和癌前病变风险评估	- 23 -
欧盟限制雷奈酸锶的使用	- 24 -
· 信息通告 ·	- 25 -
FDA 药品安全通报: 硫酸镁可能引起暴露的婴儿骨骼异常	- 25 -
FDA 药品安全通报: FDA 批准唑吡坦类产品标签的修改	- 27 -
FDA 药品安全通报: 丙戊酸钠禁忌用于预防孕妇偏头痛	- 28 -

• 论著 •

——摘自《临床药物治疗杂志》2013 年 1 月第 11 卷第 1 期

二甲双胍的降糖外作用

刘超 徐书杭 陈国芳（南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病科）

作为 2 型糖尿病治疗的基础药物，二甲双胍是目前仍在临床广泛使用的双胍类药物。通过减少肝糖输出和增加骨骼肌对外周葡萄糖的摄取，显著改善胰岛素抵抗，二甲双胍可以有效地降低血糖，最适用于超重和肥胖的 2 型糖尿病患者。越来越多的研究表明，除了上述作用外，二甲双胍具有更多降糖外作用，如减少晚期糖基化终末产物（AGEs）的形成和细胞氧化应激反应，对代谢综合征多种组分具有良好的改善作用，能调节血脂，降低血压，改善内皮细胞功能，显著预防糖尿病的发生，有预防和抗肿瘤作用。因此，二甲双胍是一类具有多种治疗作用的降糖药物，值得包括内分泌医师在内的临床医生的关注。

1 对各类代谢组分的作用

1.1 对心血管的保护性作用

2 型糖尿病与心血管疾病终点事件密切相关。UKPDS 研究中，新诊断 2 型糖尿病患者强化治疗的结果表明，虽然达到相同血糖控制水平，二甲双胍强化治疗组大血管终点事件的发生率和死亡率明显低于胰岛素或磺脲类口服降糖药强化治疗组^[1]。不少学者认为，二甲双胍

通过降糖外途径发挥该作用。一项临床荟萃分析显示，虽然二甲双胍治疗对患者收缩压、舒张压以及高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）的影响甚微，但甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）都有显著降低。进一步分析显示，即使血糖控制水平一致，二甲双胍对甘油三酯的影响减弱，但总胆固醇及 LDL-C 仍有显著差异。由此可见，二甲双胍具有独立于降糖外的调脂作用。Goldberg 等^[2]研究发现，二甲双胍和盐酸考来维仑联合使用，可以显著增强后者的降脂作用，尤其是 LDL-C 水平。越来越多的证据表明，二甲双胍除了调脂外，在降低心血管事件的发病率和死亡率方面，亦有较好疗效，且这些作用与其降糖作用无关。

严格、强化的血糖控制可降低 2 型糖尿病患者心肌梗死患病风险。UKPDS 的研究结果显示，在肥胖的 2 型糖尿病患者中应用二甲双胍对降低心肌梗死患病风险的益处要好于磺脲类降糖药和胰岛素。既往认为，二甲双胍的血管保护作用主要来源于其降糖作用，而现在观点认为其作用是多效的。该保护作用机制包括：减轻高胰岛素血症，降低血糖；改善心肌舒张

功能；降低血清 TC、极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）水平，升高 HDL-C 水平；降低氧化应激；降低血浆纤溶酶原激活物抑制物（PAI-1）活性；增加组织型纤溶酶原激活物（tPA）活性；降低血管性血友病因子（vWF）水平；抑制血小板的黏附和聚集；改善血管舒张功能，对血管内皮和（或）血管平滑肌细胞可能有直接作用^[3-4]。

1.2 对血压的影响

部分研究发现，二甲双胍具有降压的作用，可对单纯的收缩压、舒张压以及两者同时起作用。因盐引发的高血压反应提示中枢性的交感神经抑制反应，可引起神经节阻滞性的低血压反应，盐敏感性增加也是肥胖患者高血压发病率上升的原因之一。Hoffmann 等^[5]对肥胖的盐敏感患者进行生活方式干预联合二甲双胍治疗。结果发现，治疗后体重、体重指数、腰围、甘油三酯及空腹血糖与餐后胰岛素水平显著下降，收缩压和舒张压分别下降 (8.6 ± 0.4) mmHg、 (5.5 ± 0.4) mmHg。以上变化与盐敏感显著下降相关。这表明，二甲双胍联合生活方式干预治疗对盐敏感的肥胖患者血压水平有显著降低作用。尽管该结论仍然存在争议，但长期给予合理剂量的二甲双胍治疗有助于控制高血压。

1.3 在肥胖症中的作用

在糖尿病合并超重的患者中，二甲双胍是一线用药。应用该药可显著地降低 2 型糖尿病合并肥胖的患者的心血管相关并发症的风险。研究表明，该药可有助于减轻体重。Seifarh 等^[6]对 154 例体重指数

(BMI) $>27\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的肥胖患者给予二甲双胍治疗，结果发现治疗组体重较未治疗组下降 (5.8 ± 7.0) kg，且该效果独立于年龄、性别和 BMI 等因素。另一项对儿童肥胖治疗的多中心研究也表明，二甲双胍治疗 3 个月后即可有效地降低肥胖儿童的 BMI 和空腹血糖，且降低 BMI 的效果可以持续 >6 个月^[7]。但目前仍认为，二甲双胍的减重作用与其导致食欲减退的不良反应有关。

1.4 抗氧化应激和血小板活化

研究表明，二甲双胍具有抗氧化作用和血小板活化作用。糖尿病合并氧化应激和增强的血小板活化加剧了动脉粥样硬化的发生发展。因此，对 2 型糖尿病患者进行二甲双胍治疗，其降低心血管风险的作用可能超过其血糖控制作用。有研究者通过一项随机研究来探讨二甲双胍使用者的血糖、胰岛素、糖化血红蛋白（HbA1C）、维生素 A 和维生素 E 水平及 2- α 和 11- 去氢血栓烷 B 的尿排泄量^[8]。对 26 个新诊断的 2 型糖尿病患者进行了 12 周的干预，结果发现，二甲双胍组中尿排泄量减少，维生素 A 和维生素 E 水平明显升高。由此认为，对 2 型糖尿病使用二甲双胍可改善氧化应激，增强抗氧化功能并抑制血小板活化。

2 在妊娠糖尿病（CDM）中的应用

目前认为，二甲双胍是属 B 类药物，虽无证据显示其对胎儿或动物有致畸作用，但将其应用在孕妇身上依然面临用药合理性问题。一项对 363 名 PCOS 孕妇进行二甲双胍治疗的研究结果显示，虽未发现二甲双胍具有致畸作

用, 但受试者孕早期流产的风险却有所增加。在该项研究中, 92.6% 坚持服用至分娩, 46.3% 的受试者还额外应用了胰岛素。因此, 二甲双胍也许还具有对胰岛素的辅助作用, 尤其对于那些具有明显胰岛素抵抗的患者表现更为显著^[9]。另外, 二甲双胍还有助于降低孕妇心血管事件的风险。

3 神经保护作用

氧化性损伤是发生糖尿病神经病变和神经退行性疾病的重要原因, 二甲双胍可防止非神经细胞因氧化应激所致的细胞死亡。El-Mir 等^[10]通过依托泊苷诱导的细胞凋亡模型, 证实二甲双胍具有直接的神经保护作用。二甲双胍联合环孢素 A 显著降低细胞凋亡联级反应活性, 并通过激活钙通道, 延迟环孢素 A 敏感的线粒体通透性转运孔的开放。因此, 研究者认为, 在氧化应激出现时, 依托泊苷通过线粒体通透性转运孔的开放和线粒体膜电位的损害诱导神经细胞死亡, 而二甲双胍则可抑制通透性转运孔的开放从而保护神经细胞。因此, 二甲双胍也被认为适用于糖尿病相关的神经病变。

4 抗肿瘤作用

时至今日, 二甲双胍的抗肿瘤作用已经备受关注。最初, 学者对糖尿病治疗的终点事件进行研究时发现, 二甲双胍治疗组的 2 型糖尿病患者肿瘤相关病死率显著低于磺脲类或胰岛素治疗组。但因研究设计不够严谨, 胰岛素治疗组的患者病情普遍较严重, 因此该结果受到质疑。2009 年, Currie 等^[11]对 62809 例糖尿病患者进行回顾性队列研究。结果发现, 二甲

双胍组的肿瘤患病率均比其他各组低, 与胰岛素单药治疗相比, 二甲双胍联合胰岛素治疗可减缓癌症的进展。在另一项研究中, 为观察二甲双胍对乳腺癌的影响, 研究者将 2529 例早期乳腺癌患者分为糖尿病二甲双胍治疗组, 糖尿病非二甲双胍治疗组和非糖尿病组。结果发现, 乳腺癌患者中糖尿病二甲双胍治疗组化疗有效率比非二甲双胍治疗组显著升高, 提示二甲双胍可提高乳腺癌患者化疗的有效性, 甚至可能有单独抗乳腺癌作用^[12]。其后, 多个研究表明, 二甲双胍还可以降低肝癌、胰腺癌、前列腺癌等多种肿瘤风险^[13]。关于二甲双胍的抗肿瘤机制, 目前存在很多假说, 如激活 AMPK/mTOR 信号通路、改善高糖状态、减轻高胰岛素血症和抑制染色体畸变等。因胰岛素/胰岛素样生长因子 -1 受体 (insulin/IGF-1R) 信号通路与肿瘤形成关系密切, 传统观点认为胰岛素可通过激活 IGF-1R 促进有丝分裂和肿瘤的发生, 而二甲双胍可以抑制该通路, 阻断肿瘤细胞 DNA 合成, 从而抑制肿瘤发生^[14]。近年来, 众多研究发现, 二甲双胍可以抑制肿瘤细胞中对化疗不敏感的肿瘤干细胞 (CSCs), 从而协同化疗药物抗肿瘤治疗。Chen 等^[15]研究发现, 二甲双胍可通过抑制细胞周期、诱导凋亡等途径, 有效地抑制未分化甲状腺癌细胞的增殖。进一步研究表明, 二甲双胍可拮抗胰岛素的促增殖作用, 减少甲状腺 CSCs 的克隆形成率, 与阿霉素有明显协同作用, 有效降低阿霉素的耐药性, 在富含 CSCs 的耐药株中上述作用更加明显。因此, 二甲双胍可能具有同时

抗肿瘤细胞及肿瘤干细胞的作用，对于糖尿病合并肿瘤患者的治疗意义显著，其对临床耐药、复发或转移的肿瘤治疗作用值得进一步关注。

5 在多囊卵巢综合征（PCOS）中的应用

PCOS 是一类导致女性不育的最常见内分泌疾病。此类患者多存在不同程度的代谢障碍，心脑血管疾病的风险亦显著增加。胰岛素抵抗是 PCOS 的一个重要发生机制，二甲双胍可增加胰岛素敏感性，重建月经周期，促进排卵，减轻高雄激素血症，降低体重，改善相关代谢指标。一项对二甲双胍治疗 PCOS 相关研究进行的荟萃分析显示，二甲双胍在促排卵方面效果显著，特别是对于克罗米芬抵抗的患者，但其对妊娠率及活产率并无明显的促进作用^[16]。尽管它在妊娠率、活产率、预防流产等方面的表现并不尽如人意，但却能预防和延缓妊娠期糖尿病及 2 型糖尿病的发生发展，减少心脑血管疾病的危险因素，这些都是传统治疗方法不具备的优势，故可将其作为 PCOS 患者的一种长期治疗药物。

经过 50 年来的不断探索和研究，二甲双胍已成为糖尿病治疗的一线药物，不仅可改善胰岛素敏感性、降低血糖外，还具有多种降糖外作用。作为经济、安全有效的药物，二甲双胍在糖尿病治疗中所发挥的作用必将越来越受到关注。

【参考文献】

[1] Home P. Cardiovascular disease and oral glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol*

Ther, 2012, 14(Suppl): S33-S42.

[2] Goldberg RB, Rosenson RS, Hernandez-Triana E, et al. Initial combination therapy with metformin plus colessevelam improves lipoprotein particles in patients with early type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(4): 318-324.

[3] El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, et al. The cardioprotective effects of metformin [J]. *Curr Opin Lipidol*, 22(6): 445-453.

[4] 陈欢欢, 刘超. 二甲双胍 50 年进程 [J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(10): 573-577.

[5] Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics [J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(7): 571-578.

[6] Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of Metformin on Weight Loss in Non-Diabetic Individuals with Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012, 12. [Epub ahead of print]

[7] Kendall D, Vail A, Amin R, et al. Metformin in Obese Children and Adolescents: The MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 21. [Epub ahead of print]

[8] Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(3):

231-237.

[9] Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes [J] . N Engl J Med, 2008, 358(19): 2003-2015.

[10] El-Mir MY, Detaille D, R-Villanueva G, et al. Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons [J] . J Mol Neurosci, 2008, 34(1): 77-87.

[11] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes [J] . Diabetologia, 2009, 52(9): 1766-1777.

[12] Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3297-3302.

[13] Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results

from a population-based case-control study [J] . Cancer Causes Control, 2009, 20(9): 1617-1622.

[14] Kisfalvi K, Eibl G, Sinnott-Smith J, et al. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth [J] . Cancer Res, 2009, 69(16):6539-6545.

[15] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): E510-520.

[16] Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . Fertil Steril, 2009, 92(5): 1646-1658.

• 不良反应 •

—摘自《临床药物治疗杂志》2013 年 5 月第 11 卷第 3 期

伏立康唑的严重不良反应及防治措施

蔡然 1 张杰根 2 刘晓蒙 1 (1 河北省涿州市医院药剂科临床药学室 2 河北省涿州市医院呼吸内科)

伏立康唑是一种新型广谱三唑类抗真菌药,通过抑制真菌中由细胞色素 P450 介导的 14 α -甾醇去甲基化,抑制麦角甾醇的生物合成产生抗真菌作用。临床上用于治疗氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染、侵袭性曲霉菌病、足放线菌属和镰刀菌属引起的严重感染以及免疫缺陷患者的进行性、可威胁生命的感染。随着伏立康唑在临床上应用的增多,关于其不良反应的报道也日益增多。

1 神经系统损害

1.1 中枢神经系统损害

精神障碍是伏立康唑在临床治疗上最为常见的不良反应,发病率 28.13%^[1]。临床表现以谵妄状态、幻视幻听、情感亢奋多见(95.8%),平均在用药(3 \pm 2)d 后出现,停药(2 \pm 1)d 后症状完全消失,且无精神系统后遗症^[2]。刘丽华等^[3]报道 1 例女性患者因念珠菌肺炎应用伏立康唑致精神症状。应用伏立康唑第 5 日患者出现精神兴奋,欣快激动,言语偏多,入睡困难。此后患者神志清楚,但精神兴奋、欣快、多言持续并逐渐加重,至用药第 12 天,出现

定向障碍、情绪亢奋、思维奔逸、整夜无法入睡,立即停药。停药后精神症状逐渐减轻,停药 2d 后精神症状完全消失。

Zonios 等^[4]对 72 例应用伏立康唑治疗的患者进行跟踪调查,其中有 12 例出现不同程度的幻视,幻听等精神症状。其中 8 例患者在停药短时间内症状消失,2 例患者在将注射剂改为口服片剂后,症状消失;2 例患者只在用药第一天出现轻微的精神症状,并未停药症状即消失。

伏立康唑致精神障碍的具体机制目前尚不完全清楚,一些国外研究认为可能与伏立康唑在体内较高的血药浓度有关。因伏立康唑能通过血-脑脊液屏障,直接提高脑脊液的药物浓度,当血药谷浓度 $\geq 5.5\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时出现精神障碍的概率达 30% 以上^[5]。伏立康唑在人体内的血药浓度主要受代谢及摄入药量两方面影响,该药经静脉或消化道进入体内,主要通过肝脏细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 等生物转化代谢,产生无活性的 UK-121、UK-2657。有文献^[6-7]报道肝功

能受损会导致血药积聚。据戴志初等[2]研究,老年患者因肝脏清除能力下降,更易导致药源性精神障碍;对于应用伏立康唑的患者,年龄及每日单位体重药物维持剂量是出现精神障碍的危险因素。高龄患者按常规应用伏立康唑粉剂、片剂时,应警惕出现精神障碍,应给予更多的关注。适当减少每日单位体重药物维持剂量或延长给药时间间隔可减少精神障碍的发生。一旦出现精神障碍应立即停药。

1.2 周围神经系统损害

Tsiodras 等^[8]报道,1 例因念珠菌和曲霉菌感染的 43 岁患者在应用伏立康唑治疗 10 周后出现剧烈的四肢疼痛。初始症状为双侧腓骨及双足持续针刺样痛,且有麻木和灼烧感。2 周内,症状持续恶化,疼痛感蔓延至上肢乃至全身,使患者不能耐受。查体显示双足本体感觉,震动感及针刺感减弱;对肌电图及神经传导的研究表明为脱髓鞘性多发性神经病,伴有明显胫后神经及腓神经传导速度的减慢。考虑可能为伏立康唑引起的不良反应,停用伏立康唑,患者疼痛缓解,神经症状逐渐消失。

伏立康唑周围神经系统的不良反应比较少见,症状严重且有致残的危险,应引起特别注意。因此,医生在临床使用伏立康唑治疗时应密切注意患者神经系统的不良反应,一旦出现,应及时进行用药调整。

2 肝胆系统损害

肝胆系统的损害占伏立康唑不良反应的构成为 19.79%^[1],居伏立康唑不良反应的第二位,常见于肝功能异常、转氨酶升高、黄疸,

这可能与其较高的血药浓度和(或)剂量有关。绝大多数患者不影响继续用药,或调整剂量后可缓解。周亚莉^[9]报道 1 例 34 岁男性患者,因侵袭性曲霉菌病应用伏立康唑致肝功能损伤,患者入院第二天给予伏立康唑抗感染,入院第五天、第八天查血生化,患者转氨酶均升高,入院第 14 天,停用伏立康唑,入院第 16 天复查血生化,肝酶明显下降,确定该患者转氨酶升高与伏立康唑使用相关。

建议在临床使用伏立康唑治疗时应注意监测患者肝功能,以防发生更严重的肝脏损害。如果临床症状体征与肝病发展相一致,应考虑停药。急性肝功能不全患者无需调整用药,但轻到中度肝硬化(肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级)患者接受伏立康唑治疗,其维持剂量应减半;而有严重肝脏疾病的患者不宜使用伏立康唑。

3 视觉损害

据报道,约 30% 患者应用伏立康唑会出现视觉异常,包括视力模糊,畏光,色觉改变等^[10]。视幻觉症状较为常见^[4,11]。赵欣等^[12]报道 1 例男性患者因曲霉菌感染应用伏立康唑,第 3 次静脉滴注伏立康唑后,患者出现视物黄色,后将伏立康唑改为 200mg,口服用药第 2 天,患者黄视症状明显减轻,第 6 天,症状完全消失。继续口服伏立康唑 9d,其间患者未再出现黄视。

法国药物警戒数据库资料显示,伏立康唑所导致的视觉异常不会破坏视网膜和视觉皮层,这种不良反应通常是可逆的,症状一般出

现在初始用药 1 周内，随着改变用法和用量(停药、静脉给药更换为口服给药、降低剂量等)，症状可减轻或者消失；同时联用氟喹诺酮类药物时，视觉幻觉易发^[13]，应避免联合应用。

4 皮肤反应

伏立康唑导致的皮肤损害包括与光照相关的假卟啉症，光敏反应，光毒性以及严重的 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症等，发病率小于 10%。Miller 等^[14]报道 1 例 39 岁女性患者因感染球孢子菌脑膜炎应用伏立康唑治疗 3 年导致严重的皮肤损害。患者在口服伏立康唑约 1 年后，暴露于日光的皮肤开始出现严重的红疹，在接下来的 2 年里，脸部，上部躯干，四肢侧肌等部位不断出现新的色素斑。病理学检查为原位黑色素瘤，经 Mohs 外科手术全部清除。之后患者停用伏立康唑，并被要求每 3 ~ 6 个月做一次全面的皮肤检查，密切监测是否有新的黑色素瘤出现。

Vöhringer 等^[15]也报道了一个患有急性髓细胞性白血病的 8 岁男孩应用伏立康唑预防曲霉菌二次感染，用药约一年后，皮肤开始出现对阳光异常敏感，继而所有暴露于阳光的部位出现严重的水泡，晒伤，尽管采取了防晒措施，症状持续 6 个月仍未消失。考虑到可能为伏立康唑引起的严重不良反应，停用伏立康唑数月后，皮肤症状未再次出现。

目前，伏立康唑引发光毒性的病理机制尚不完全清楚，但是推测长期伏立康唑预防或治疗侵袭性真菌感染的患者具有较低的免疫力，这很可能成为一些潜在疾病的发生因素。

因为其严重的光毒性，长时间应用伏立康唑预防真菌感染需要仔细权衡，必要时积极寻找替代方案，尤其在儿童中的使用应受到严格限制。Bernhard 等^[16]在研究伏立康唑对儿童光毒性的文章中指出，当使用伏立康唑治疗时，必须确保采取严格的日光防护，且具有光毒性皮肤反应的儿童可能需要终身在皮肤科随访。

5 变态反应

由伏立康唑引起的变态反应在临床上比较少见，许湘军等^[17]报道 1 例女性患者因真菌性肺炎应用伏立康唑注射液致支气管痉挛。首次及第二次用药时，在开始滴注 1h 左右出现呼吸困难、胸闷、肺部哮鸣音，立即停药，给予甲泼尼龙 40mg、氨茶碱 250mg 静脉滴注解痉，呼吸困难症状缓解，双肺哮鸣音消失。后将伏立康唑更换为卡泊芬净，未再次出现上述。

Gençer 等^[18]报道了 1 例女性患者因颈椎侵袭性曲霉病复发静脉滴注伏立康唑导致血管性水肿。该患者在使用伏立康唑第 10 天时出现咽痛，嘴唇及舌头肿胀，呼吸困难。静脉滴注抗组胺药物 2d 后，症状逐渐消失。排除了其他食物、药物及疾病等原因导致的血管性水肿，确定了血管性水肿与伏立康唑唯一的因果关系。

因此临床医生在使用伏立康唑时，应密切关注由伏立康唑引起的这种少见而又极其严重的不良反应。尤其是用于肺部感染的病人，注意和肺部感染的临床症状相鉴别，正确判断疾病治疗时出现的变化，及时调整药物的治疗方案，保证治疗安全有效。

6 肾功能损害

曾惠清等^[19]报道 1 例 71 岁男性患者因肺曲霉病应用伏立康唑导致急性肾衰竭。第一天 300mg，静脉注射，第二天为 200mg，静脉注射，每天 2 次。4d 后出现少尿 $300\text{ml} \cdot 24\text{h}^{-1}$ ，BUN $28.32\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，SCr $318\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。遂停用伏立康唑，改为米卡芬净 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，静脉滴注，并予吸氧、补液、血液透析等处理。血液透析 3d 后肾功能恢复正常，尿量正常。

静脉用伏立康唑中含有磺丁倍他环糊精钠 (SBECD)，研究显示 SBECD 堆积可引起尿道上皮细胞空泡变性，造成肾脏损害；当中度到重度肾功能损害 (肌清除率 $< 50\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 时，SBECD 会蓄积，此时不能选择静脉制剂，可以选择口服制剂。除非应用静脉制剂的利大于弊，这些患者静脉给药时必须密切监测血清肌酐水平，如有异常增高应考虑改为口服制剂给药，伏立康唑可通过血液透析而被清除，但一般接受血液透析的患者无需调整剂量。

7 周围性水肿

伏立康唑药品说明书显示周围性水肿发病率约 $< 1\%$ ，陈小容等^[20]报道 1 例 80 岁老年男性患者因肺曲霉病应用伏立康唑致严重全身水肿。应用注射用伏立康唑 3d 后出现全身水肿，为凹陷性水肿，腹胀明显，腹部膨隆。B 超示：胸腔及腹腔均见少量积液，体重由用药前 75kg 增加至 85.5kg。应用 9d 后停用伏立康唑，改为伊曲康唑胶囊后，患者精神明显好转，未使用利尿药，尿量明显增多，腹胀及全身水肿明显减轻，患者体重逐渐恢复正常。

伏立康唑引起水肿的发生机制目前尚不明确。在临床应用中出现全身水肿可能会常规考虑肾功能不全、右心功能不全、静脉血栓、低蛋白血症等，应注意鉴别。

8 骨膜炎

Rossier 等^[21]报道 1 例 42 岁女性患者因真菌性眼内炎使用伏立康唑而导致骨膜炎。有文献报道，伏立康唑引发的骨膜炎临床表现多为继发性骨关节肥大症，是一种以杵状指、管状骨骨膜炎，滑液外溢为特点的综合征。本例患者在应用伏立康唑常规治疗 4 个月 after 出现剧烈弥散性骨骼肌肉痛，考虑到为伏立康唑引起的严重不良反应，立即停药，停药 5d 后，症状缓解，4 个月后，影像学异常消失。Skiles 等^[22]也报道了 1 例 16 岁急性白血病患者因镰刀菌感染应用伏立康唑治疗 6 个月 after 出现手指肿大、疼痛以及弥散性骨骼肌肉痛。影像学显示骨膜病变。7 周内，疼痛加剧并蔓延至双侧手臂、右腿及左足。停用伏立康唑 3 周后，疼痛完全消失。本例患者在不良反应发生期间被监测到血浆氟浓度达 $24.3\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，停用伏立康唑 3 周后，氟水平降至 $6.7\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

关于伏立康唑这一不良反应的发病机制，氟中毒是导致骨膜畸形的直接原因。每 400mg 的伏立康唑便含有氟元素 65mg，人体内的氟元素主要聚集在骨骼和牙齿，高剂量氟摄入影响骨组织代谢，引发骨疾病。

9 低血糖

低血糖是伏立康唑导致的一种具有潜在的生命威胁的并发症，国内外鲜有报道。Lyoen

等^[23]报道 1 例由伏立康唑（威凡，美国辉瑞公司生产）导致的低血糖。1 例 51 岁男性患者在使用伏立康唑治疗 1 个月后连续 3 ~ 4d 早晨出现晕厥伴随出冷汗，低血糖症状。停用伏立康唑，连续静脉注射葡萄糖 8d 后，血糖恢复正常。在治疗期间，伏立康唑未超出规定剂量且无其他可导致低血糖症状的药物相互作用。根据 Ghatak 等^[24]报道，1 例被蛇咬伤的印度男性患者在住院期间感染烟曲霉菌，应用伏立康唑治疗导致急性低血糖症，治疗方法为肠内给药，负荷剂量 400mg，每 12 小时 1 次；治疗量 200mg，每 12 小时 1 次。在开始应用伏立康唑的第 20 个小时，患者开始出现嗜睡，且血糖浓度降至 41 mg · dL⁻¹。给予间断推注 25%葡萄糖注射液，低血糖症状不能缓解，在之后的 48h 内为维持正常血糖水平，给予静脉泵入 50% 葡萄糖 50 ~ 100mL · h⁻¹。考虑到患者低血糖症状为伏立康唑的不良反应，于治疗第三天改用两性霉素 B，在停用伏立康唑的 18h 内，停止注射 50% 葡萄糖，且在该患者住院期间，低血糖未再次发作。白红等^[25]也报道了 1 例念珠菌感染患者因伏立康唑与精蛋白锌重组人胰岛素注射液合用导致严重低血糖症状，给予高糖静脉注射并停用伏立康唑，症状缓解。

伏立康唑导致低血糖的发病机制很可能是通过抑制胰岛素代谢酶的活性，致内源性胰岛素在体内的代谢减慢，从而降低了血糖浓度。但是伏立康唑与胰岛素之间存在怎样的相互作用尚不完全清楚。肾功能不全的患者胰岛素清

除率降低，因此肾损伤或非糖尿病患者应用伏立康唑治疗时应该更加警惕低血糖的发生。

总之，伏立康唑在国内外侵袭性真菌感染治疗中具有极其重要的地位，其不良反应也较常见，但在临床上并未予以足够的重视，更多的怀疑是病情的进展或合并其他疾病，如予以相应处理会加重患者的负担；同时真菌感染的患者多有严重的基础疾病，对于体质极差的患者，在进行相关方面的处理时可能导致其他不良反应，因而临床医生在应用伏立康唑时应仔细阅读药品说明书，充分了解药品可能出现的不良反应及药物间的相互作用，正确判断疾病治疗过程中出现的变化，及时合理调整治疗。

【参考文献】

- [1] 官东秀, 冯祚臻, 俸小平, 等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(8): 507-508.
- [2] 戴志初, 蔡绍曦, 赵海金, 等. 伏立康唑致精神障碍的临床特征和危险因素分析[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(4):393-396.
- [3] 刘丽华, 何鑫, 张莉, 等. 伏立康唑致精神症状 1 例[J]. 中南药学, 2010, 8(5):398.
- [4] Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during oriconazole therapy[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(1):e7-e10.
- [5] Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2):201-211.

- [6] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole[J]. Clin Ther, 2003, 5(11):1321-1381.
- [7] Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, et al. Clinical pharmacokinetics of voriconazole[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(4):274-284.
- [8] Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, et al. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use[J]. Arch Neurol, 2005, 62(1):144-146.
- [9] 周亚莉. 伏立康唑致肝功能异常 1 例[J]. 中国临床研究, 2011, 24(8):759-760.
- [10] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5):630-637.
- [11] Kadikoy H, Barkmeier A, Peck B, et al. Persistent photopsia following course of oral voriconazole[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(4):387-388.
- [12] 赵欣, 解卫平, 戴冠群, 等. 伏立康唑静脉滴注致黄视[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2):124-125.
- [13] Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(5):755-763.
- [14] Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, et al. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(3):300-304.
- [15] Vöhringer S, Schrum J, Ott H, et al. Severe phototoxicity associated with long-term voriconazole treatment[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9(4):274-276.
- [16] Bernhard S, Kernland Lang K, Ammann RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(7):769-771.
- [17] 许湘军, 易新. 静滴伏立康唑致支气管痉挛 1 例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):124-125.
- [18] Gençer S, Ozer S, Demirhan G, et al. Angio-oedema as an unusual tolerable side effect of voriconazole therapy[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 8):1028-1031.
- [19] 曾惠清, 郑亚黎, 吕智, 等. 伏立康唑致 II 型呼吸衰竭伴急性肾衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3):215-216.
- [20] 陈小容, 欧阳燕. 伏立康唑引起严重全身水肿 1 例[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(13):2362.
- [21] Rossier C, Dunet V, Tissot F, et al. Voriconazole-induced periostitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(2):375-376.
- [22] Skiles JL, Imel EA, Christenson JC, et al. Fluorosis because of prolonged voriconazole therapy in a teenager with acute myelogenous leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32):e779-782.
- [23] Lyoen M, Rostain F, Grimault A, et al. VFEND® (voriconazole)-associated hypoglycaemia without identified drug interaction[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, Jun

29. [Epub ahead of print]. 致严重低血糖反应 1 例[J]. 中国药业, 2012, 21(14):107.
- [24] Ghatak T, Singh RK, Baronia AK. Enteral voriconazole induced hypoglycemia: A potentially life threatening complication[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(1):138-139.
- [25] 白红, 林海霞, 张承, 等. 伏立康唑注射液 [26] Kim SH, Yim DS, Choi SM, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(11):e753-758.

• 药学咨询 •

JAMA: 卒中越早溶栓 预后越好

近期发表于《美国医学会杂志》一项大规模研究[JAMA 2013 Jun 19;309(23):2480-8]显示, 急性缺血性卒中患者组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)应用时间越早, 死亡率就越低, 并且出院时行走能力改善或出院回家的患者数量越多。在治疗 1,000 例患者的情况下, t-PA 给药每提前 15 分钟, 院内死亡即可减少 4 例, 出院时行走能力改善的患者增加 18 例, 并且出院后回家的患者增加 13 例。

研究者加州大学洛杉矶分校卒中和血管学神经病诊所主任 Jeffrey L. Saver 医生及其同事采用的数据来自美国心脏协会和美国卒中学会的“跟着指南走”注册研究。该研究采集美国医院急诊科连续收治的卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)患者的数据。研究者重点分析了 10 年内 1,395 个中心收治的 58,353 例患者, 这些患者在现行指南推荐的治疗窗口内(症状出现后 4.5 h 内)接受静脉 t-PA 治疗。患者中位年龄为 72 岁, 男、女性比例相等。从症状出现至 TPA 给药的平均间隔时间为 144 分钟。

共有 5,404 例患者(占研究人群的 9.3%) 在 90 分钟内接受了 t-PA, 45,029 例(77.2%) 在 91~180 分钟内接受了 t-PA, 7,920 例(13.5%) 在 181~270 分钟内接受了 t-PA。

结果显示, 共有 5,142 例(8.8%) 患者发生院内死亡。共有 2,873 例(4.9%) 患者发生颅内出血, 22,541 例(38.6%) 出院回家, 19,491 例(33.4%) 出院时能够独立行走。

加快 t-PA 给药与良好结局相关。给药每提前 15 分钟的死亡率比值比(OR)为 0.96, 症状性颅内出血发生率 OR 值为 0.96(95%CI, 0.95~0.98), 独立行走可能性 OR 值为 1.04(95%CI 1.03~1.05), 并且出院后回家而非转入护理机构的 OR 值为 1.03(95%CI, 1.02~1.04)。

在进一步数据分析中, 仍可观察到上述关联性。此外, 这些关联在亚组患者中也具有一致性,

不论年龄、性别、种族和就诊时卒中严重程度如何。

上述结果支持对卒中患者尽快送往医院和溶栓治疗。应努力加快患者就诊，优化地区性和医院内的急性卒中治疗系统，以缩短从症状出现至 t-PA 给药的间隔时间。

长期应用甲氨蝶呤治疗 CD 的风险与获益

来自荷兰 UV 大学医学中心的研究者对克罗恩病（CD）患者长期应用甲氨蝶呤的治疗反应性和安全性进行了一项回顾性评估。结果显示，在使用过巯基嘌呤类药物治疗的克罗恩病患者中，继续应用甲氨蝶呤单药治疗其不良反应发生的风险降低，治疗的持续应答率也降低。该项研究结果于 2013 年 6 月发表在《Clinical Gastroenterology and Hepatology》杂志上。

在克罗恩病患者的治疗过程中，应用甲氨蝶呤之前，临床医师使用的主要是抗肿瘤坏死因子（anti-TNF）药物和免疫调节剂（硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤）。现今，胃肠病学家已开始关注于甲氨蝶呤长期治疗的风险性，包括肝纤维化，尽管新近的研究表明其致肝硬化风险远低于此前的认知。

该项队列研究共纳入了 174 例患者（平均年龄 35 岁，中位病程长度 4 年），均在行巯基嘌呤治疗后接受了甲氨蝶呤单药肌肉注射治疗，其中 23% 的患者还接受了 anti-TNF 治疗，但无治疗反应。受试者接受 25mg 甲氨蝶呤每周一次治疗，后逐渐减量至 15mg。该治疗最常见的适应证包括巯基嘌呤治疗不耐受（55%），巯基嘌呤临床治疗失败（24%），anti-TNF 单药治疗失败（9%），anti-TNF 和巯基嘌呤联合治疗失败（12%）。持续性临床治疗获益的定义为：在研究终止之前，患者持续使用甲氨蝶呤治疗或治疗成功但主动停药（例如意外妊娠）。

巯基嘌呤治疗不耐受的患者与巯基嘌呤起始治疗失败的患者相比，前者发生甲氨蝶呤不耐受的可能性更大（分别 22 例和 6 例）。行甲氨蝶呤单药治疗后，持续性临床获益的患者比例分别为 86%（6 个月），63%（12 个月），47%（24 个月），20%（60 个月）。停止用药的原因中，最常见的包括发生不良反应（56%，最多见的是胃肠道不适和全身不适，包括疲劳、发热、头晕以及头痛等）、丧失疗效（38%）、原发性治疗无效（5%）。受试者均未进行肝组织活检检查，但在患者的停药原因中，仅有 6% 是由于无症状性肝酶升高而导致停药的。

研究结果表明，当克罗恩病患者行巯基嘌呤治疗失败后，应用甲氨蝶呤治疗，其发生不良反应的风险较低，但患者的长期治疗持续性应答率也较低。

——编译自："Long-Term Benefits and Risks of Methotrexate in Crohn Disease." *gastroenterology*. jwatch. June 14, 2013.

• 药学服务 •

用药纠错：停药 3 天再喝酒

在炎热的夏天，喝瓶冰啤酒既能消暑解热、开胃健脾，又能增进食欲。不过要提醒大家，在用药期间最好不要喝啤酒，虽然其酒精含量不高，但饮量较大时还是会加速某些药物在体内的吸收或者代谢转化，降低药物疗效，引起药物不良反应。

头孢菌素类抗生素：头孢哌酮、头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松、头孢唑林（先锋 5 号）、头孢拉定（先锋 6 号）等含有甲硫四氮唑基团，遇到酒精会发生“双硫仑样反应”。因为头孢类的药物抑制了肝脏里的乙醛脱氢酶，而它负责酒精的分解，该酶被抑制就使酒精氧化为乙醛后不能再继续氧化分解，引起乙醛中毒。

抗心绞痛药：如消心痛、硝酸甘油等，服用后可扩张血管，啤酒中的酒精可能增大此作用，引起头痛等症状。

水杨酸类药：阿司匹林等水杨酸类药本身能刺激胃黏膜，可能引起胃部的不适和损伤。如果再与酒同服，会加重药物对肠道的刺激，易诱发胃肠道出血。啤酒中的少量酒精可使解热镇痛药安乃近在体内的代谢加速，药效下降。

抗过敏药：苯海拉明、氯雷他定（开瑞坦）、异丙嗪、扑尔敏等抗过敏药以及含上述成分的感冒药，如速效伤风胶囊等，若遇到酒精，即使量较小，也可能使中枢神经受到抑制，轻则呼吸困难、血压下降、心跳减弱，重则引起呼吸中枢麻痹，危及生命。

降糖药：优降糖、降糖灵、甲苯磺丁脲等降血糖药与酒也不能一起服用，因为酒精能刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，增强降糖作用。在用药期间喝酒可能引起低血糖性休克，加重药物的不良反应，诱发乳酸血症。

降压药：服用利血平、心痛定等降血压药期间如果喝啤酒，可能引起血管扩张，从而出现低血压性休克，严重时可危及生命。如果喝冰啤酒，对血管的影响会更大。

服用以上药物期间不宜喝酒，最好停药 3 天后再喝。如果不久前才喝过酒，又因病需要服药，应先咨询医生，以免服药后出现严重的不良反应。

来源：生命时报

警惕药物导致眼病

药物副作用的最常见表现是在胃肠道、神经系统及皮肤过敏等方面。正因为药物引起的眼部不良反应常不为人所知，故容易被人们忽视，甚至有的眼科医生还误将有些药源性眼病当作原发性眼病治疗，结果收效不佳。

比如，很多人得了角膜炎，乱服广谱抗菌药，最后发展成真菌性角膜炎。临床观察发现，滥用以下药物可导致药源性眼病，或造成眼睛损伤：

抗菌药类 青霉素引起眼部的不良反应主要表现为幻视、一过性视力障碍。氯霉素、多黏菌素可引起视神经炎、视神经萎缩，小儿尤为敏感。四环素可引发视乳头水肿，特别是与维生素 A 合用时更易发生，以儿童多见。磺胺类可引起一过性近视、视神经炎、结膜炎，甚至眼肌麻痹等。链霉素除发生急性中毒性弱视外，还可引起突发性球后神经炎或渐进性视神经萎缩等。

抗结核药 链霉素有神经毒性作用，可引起突发性球后视神经炎或渐进性视神经萎缩。异烟肼可使视神经损害和视力模糊，视力下降等。乙胺丁醇（消旋型）易引起球后视神经炎，还可致视网膜充血、视野缩小、中心盲点及绿视等。

糖皮质激素 长期应用激素可引起眼压升高而导致青光眼，也可使眼睛里面透明的晶状体浑浊而引起白内障。

抗心律失常药 美西律可使患者出现复视，视物模糊。普罗帕酮可引起视力障碍、眩晕等症状。服用胺碘酮超过正常剂量 10% 的患者可出现角膜微沉着，通常限于瞳孔下方。它们可能与在强光下出现有色的晕轮或视力模糊有关，停用药物后可逆。极少数患者服用胺碘酮后会发生视神经病变或视神经炎，严重时甚至可致盲。如果发生视力模糊或视力下降，应尽快到眼科进行系统检查，包括眼底检查。一旦出现视神经病变或视神经炎时，需停用胺碘酮。莫雷西嗪可引起复视。

防治心绞痛药 患有青光眼的心绞痛患者在使用单硝酸异山梨酯胶囊、单硝酸异山梨酯缓释片、硝酸甘油时要慎重。这类药物会引起青光眼的急性发作，在使用前一定要将青光眼病情控制好，否则青光眼的急性发作也会加重心绞痛。

周围血管扩张药 服用烟酸可出现中毒性弱视、眼底黄斑囊样水肿。

降血压药 替米沙坦可引起视觉异常。雷米普利偶可致视物模糊。特拉唑嗪也可致视物模糊，以及弱视、视觉异常、结膜炎等。硝苯地平可引起视觉异常、视物模糊、眼部不适、眼痛、弱视、结膜炎、复视等。地尔硫可使患者出现幻觉、弱视。维拉帕米可引起目眩。服用氨氯地平的患者可能会出现视力障碍。

调节血脂药及抗动脉粥样硬化药 普伐他汀钠片可引起视觉障碍，如视物模糊、复视，晶状体

浑浊，眼外肌运动障碍。服用洛伐他汀也可出现视物模糊。而服用藻酸双酯钠片则可发生结膜下出血。患有青光眼的心血管病患者应慎用维生素 E 烟酸酯，此类药物会引起眼部充血，引发青光眼的急性发作。

眼药水 常用的眼药水里面大都含有防腐剂，长期使用会严重损害角膜。激素类眼药水长期使用则可能导致眼压增高，甚至引起视神经损伤和视力下降，诱发激素性青光眼，而青光眼造成的视功能损伤是不可逆的。

来源：中国医药报

• 药物警戒 •

FDA：警惕免疫球蛋白制品的血栓形成风险

最新的研究数据进一步表明了人体免疫球蛋白产品和血栓形成之间的风险，这促使美国食品药品监督管理局（FDA）采取行动。6 月 10 日，该机构发表声明表示“尽管这些产品的使用是得到认可的，但须额外谨慎。”

FDA 要求制造商将所有静脉用人体免疫球蛋白产品的血栓形成风险的信息添加到当前说明书的黑框警告里面，并且在所有皮下及肌肉用人类免疫球蛋白产品的说明书里面添加黑框警告。制造商也必须将降低风险的措施添加进去。

FDA 表示，这项行动来自于项回顾性研究的分析结果。这项回顾性分析的数据来自于一个巨大的健康索赔相关的数据库，同时也有上市后持续的关于血栓形成的不良反应报告。

该机构表示：总的来说，这些数据强化了使用静脉的、皮下的及肌肉内的人体免疫球蛋白产品和血栓形成风险之间关系的证据，这些信息要求必须对整个此类产品进行黑框警告。

更好的风险告知

FDA 表示，人免疫球蛋白被医疗保健专业人员应用于多种情况，包括适应症及超适应症使用，但他们可能没有意识到血栓形成的风险和降低风险的措施。所有的人免疫球蛋白产品目前的说明书中已经包含关于血栓形成风险的信息，但是到目前为止，这些信息并不规范，也没有降低风险的信息。

FDA 表示将关于血栓形成风险和可能解决方法放到“更加突出的位置”将有助于减少这些不良事件的发生。

新的关于血栓形成的黑框警告指出如下信息：

不管给药途径，都可能形成血栓。

危险因素包括高龄，长期卧床，高凝状态，动脉或静脉血栓病史，应用雌激素，留置中心静脉导管，高粘血症，以及心血管危险因素。

血栓可能发生于未知的危险因素。

对于具有血栓形成风险的患者，给药时控制在最低的有效浓度和最低的给药速度。

给药前确保患者充分的补液。

对高粘血症的患者，监测血栓形成的症状体征以及血粘度。

FDA 对医疗专业人员的建议：

注意人免疫球蛋白产品的血栓形成风险，确保适当地选择患者及监测。

和你的患者就这些产品相关的血栓形成风险进行讨论

选择患者使用人免疫球蛋白进行治疗时，需仔细考虑危险因素。

在输液的同时和输液后仔细监测患者的血栓的症状体征，并鼓励患者报告任何症状或体征。

——编译自：FDA: New Boxed Warning for Clot Risk With Immune Globulin. medscape.

Jun 12, 2013

警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的 相互作用

质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitor, PPI），是一类抑制胃酸分泌的药物，也称 H⁺-K⁺ ATP 酶抑制剂，可以特异性和非竞争性地作用于胃酸分泌的终末环节——胃壁细胞上的 H⁺-K⁺ ATP 酶。目前临床应用质子泵抑制剂治疗的相关性疾病主要有：消化性溃疡、幽门螺杆菌感染、胃食管反流病、上消化道出血、Zollinger-Ellison 综合征、非甾体抗炎药（NSAIDs）相关性溃疡、消化不良、应激性溃疡、Barrett 食管等疾病。国内批准上市的质子泵抑制剂类产品包括：奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑。

近几年，美国、欧盟药品监督管理部门先后发布了有关质子泵抑制剂类药品的安全性信息，警示此类药品的骨折、低镁血症等风险以及与氯吡格雷的药物相互作用，并修订了药品说明书。国家食品药品监督管理局针对其安全性问题进行了分析和评估，特发布此期药品不良反应信息通报，提醒广大医务人员及患者在使用质子泵抑制剂前，详细了解本品可能存在的用药风险，避免或减少不

不良反应的发生。

一、骨折风险

几项流行病学研究报告发现长期应用或高剂量使用质子泵抑制剂可引起患者尤其是老年患者髌骨、腕骨、脊骨骨折的风险。为此，美国食品药品监督管理局（FDA）先后对此风险进行了评估，认为长期使用或高剂量使用质子泵抑制剂与髌骨、腕骨、脊骨骨折存在一定的因果关系，目前正在计划修订此类药品的说明书警示信息。

（一）骨折风险及证据

FDA 计划修订质子泵抑制剂说明书的决定是基于对多项公开发表的流行病学研究的调查分析。这些研究对使用和未使用 PPI 的患者进行了比较，研究对象限制在本身无严重骨折风险的人群。研究发现长期使用 PPI 和较高剂量使用 PPI 可使骨折风险升高，升高的风险主要是在老年患者中发现的。

FDA 未被允许查看这些研究的原始数据或记录。根据 FDA 对这些文章的审查，研究设计科学，考虑了 PPI 的剂量和使用时间等因素，并采取恰当的统计学方法减少诸如年龄、性别、潜在疾病、合并用药等因素带来的偏差。然而，一些研究的限制性因素也使 PPI 与骨折的关联性评价产生了困难，对这些数据的分析不能包含所有可能影响关联性评价的潜在风险因素，如家族史、吸烟史、体重和身高、饮酒史、节食和钙及维生素 D 等的补充情况、OTC 药的使用情况和消化性疾病的影响等。有关 PPI 导致骨折风险升高的机制尚不清楚，FDA 认为关于二者关联关系需要更多数据来证实。FDA 计划分析几项有关二膦酸盐（用于预防骨折）的大型、长期、安慰剂对照临床试验，以评估使用了质子泵抑制剂和未使用该产品的骨质疏松症妇女的骨折风险。总之，目前已获得的数据提示使用质子泵抑制剂可能导致髌骨、腕骨、脊骨骨折风险升高，并提示升高的风险可能与剂量、用药时间相关，但风险强度无法确定。FDA 要求医生在处方质子泵抑制剂时应考虑低剂量、短疗程的治疗方式。

（二）国内外药品不良反应监测情况

检索国家药品不良反应监测中心数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，尚未收到骨折的病例报告。

检索世界卫生组织（WHO）药品不良反应数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，我国上市的 5 个 PPI 类药物中，骨折相关的不良反应共计 585 例次。

二、低镁血症风险

美国 FDA 和欧盟药品管理局（EMA）最近两年陆续发布通告，提醒使用 PPI 3 个月以上会有低镁血症的风险。低镁血症的严重表现主要有疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时合并使用其它可致低镁血症的药物时，医务人员应该考

虑在 PPI 治疗之前进行血镁检查并在治疗过程中定期检查。

（一）低镁血症风险及证据

FDA 审查了药品不良事件报告系统（AERS）、医学文献和定期安全性更新报告中有关长期使用 PPI 的低镁血症病例报告，重点关注了 38 例 AERS 报告和 23 例文献报告（其中至少有 8 例确认为 AERS 中的报告）。AERS 中的病例排除了患者正在使用利尿剂的情况，文献报告中有的患者使用了利尿剂，但利尿剂的改变与血镁水平升高无关或血镁水平升高并停用了 PPI。FDA 评估认为低镁血症相关的严重不良事件与长期使用 PPI 有关。但由于低镁血症不易被查觉，或低报现象的存在，现有的数据无法定量分析 PPI 治疗导致低镁血症的发生率。成人报告中，发生低镁血症的患者使用 PPI 至少 3 个月，但绝大多数都是在使用 1 年后发生的。约四分之一的病例报告显示单独补充镁元素不能改善低镁血症，必须停止使用 PPI。一些病例记录了阳性去激发和阳性再激发过程（即停止使用 PPI 低镁血症好转，再次使用 PPI 低镁血症再次出现）。在停止使用 PPI 后，血镁水平恢复正常的中位时间为一周。再次使用 PPI 并再次出现低镁血症的中位时间为两周。

EMA 评估了欧盟药物警戒数据库（EudraVigilance）和 WHO 药品不良反应监测数据库（Vigibase）的自发病例报告以及来自医学文献的病例报告，认为大多数的患者在过去几年中均表现出一定的低镁血症症状，尽管该不良反应可能较为罕见，但考虑到 PPI 的广泛使用、发生低镁血症病例的严重性、以及由于医务人员可能缺乏意识而导致该不良反应诊断和治疗的延迟，建议在产品特征概要的警告和注意事项中应当告知医务人员如下信息：

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

（二）国内外药品不良反应监测情况

检索 WHO 药品不良反应数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，我国上市的 5 种 PPI 药物，低镁血症有关的不良反应共计 275 例次；5 种 PPI 相比较，低血镁症的风险无明显差别，在总病例报告中的比率均在 0.26%-0.49% 之间。

检索国家药品不良反应监测中心数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，有 3 例泮托拉唑的相关不良反应病例报告。这三例患者分别因脑出血、输尿管结石、腹痛等原因静脉滴注注射用泮托拉唑钠，

出现低血镁症状，能耐受，未做处理即自行痊愈。根据药品说明书，这三例报告均存在超适应症用药问题，用药时间均在 1 周至两周内，虽有低血镁症的发生，但因用药时间相对较短，不能判定低血镁症与注射用泮托拉唑钠的因果关系。

三、与氯吡格雷相互作用

氯吡格雷是一种抗凝血药，主要用于有心脏病史（心脏病发作或中风）的患者预防新的心脏病事件的发生。由于胃灼热和胃溃疡是氯吡格雷可能引发的副作用，因此使用氯吡格雷的患者可能同时使用 PPI 以防止或减轻相关症状。目前已有相关临床证据显示服用某些 PPI 会降低氯吡格雷的疗效，从而使得患者的血栓不良事件增加，但各类 PPI 的抑制作用并不相同，奥美拉唑对氯吡格雷的抑制作用最明显，其他几种产品的影响较弱或不明显。

美国和加拿大已经修改了氯吡格雷的说明书，提示患者应避免合并使用对氯吡格雷的有效性具有较强或中等抑制作用的 PPIs，如奥美拉唑。如果正在使用氯吡格雷的患者必须使用 PPI，应考虑使用不会产生强烈相互作用的药物，如泮托拉唑。

四、建议

质子泵抑制剂是治疗消化性溃疡、幽门螺杆菌感染等胃肠道疾病的有效药品。由于患者可能需要长期用药，因此医务人员和患者应充分重视此类药品的安全性问题，详细了解此类药品的不良反应、禁忌症、注意事项和相互作用。在治疗前医生应询问患者的既往病史（如心血管疾病等）和联合用药情况，将可能存在的安全性风险告知患者，为患者处方最低有效剂量的药品，在增加剂量或调整治疗方案时，应密切关注患者的不良反应发生情况。

如果患者长期服用质子泵抑制剂，在用药过程中，要注意可能出现的骨折风险（尤其是老年患者），定期监测血镁水平，防止低镁血症的出现。

由于质子泵抑制剂与氯吡格雷存在相互作用，建议正在使用氯吡格雷类的患者在治疗前，与医生就用药安全性问题进行交流，以确保用药安全。

建议药品生产企业加强对此类药品安全性的研究，完善药品说明书中不良反应和药品相互作用等信息；加强药品不良反应监测力度，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生，采取有效措施保障患者的用药安全。

来源：国家食品药品监督管理局网站

加拿大警告与艾塞那肽相关的胰腺癌风险

《加拿大药品不良反应通讯》2013 年 4 月第 23 卷第 2 期发布了与艾塞那肽相关的胰腺癌风险的信息。艾塞那肽(百泌达)是一种合成的肠降血糖素----胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)类似物, GLP-1 具有一定的血糖调节功能¹⁻³。2011 年 5 月 31 日, 艾塞那肽在加拿大上市, 其适应症为: 当 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的饮食、运动和其他降糖治疗无法提供充分血糖控制时, 与这些降糖治疗联合管理 T2DM¹。艾塞那肽需经皮下注射给药。

在正常葡萄糖稳态中, 吞入食物后刺激小肠的内分泌细胞释放 GLP-1, 并通过其他作用促进胰岛素分泌^{2,4}。但在 T2DM 或葡萄糖耐量受损的患者中, 血浆 GLP-1 水平降低³。体外研究显示, 艾塞那肽可与人体内 GLP-1 受体结合并激活该受体¹, 从而刺激机体胰腺 细胞分泌胰岛素, 可增强葡萄糖的依赖性胰岛素分泌, 并恢复第一时相胰岛素分泌。对于 T2DM 患者, 在高血糖期间, 艾塞那肽还可抑制胰高血糖素的分泌。这些作用结合在一起, 通过调控葡萄糖释放和葡萄糖处置来降低空腹和餐后血糖浓度。

在艾塞那肽上市之后发现了更多不良反应信息。一项研究分析了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中 2004 至 2009 年期间报告的与使用艾塞那肽相关的不良事件⁵。结果发现, 报告的使用艾塞那肽患者的胰腺癌事件发生率为对照组的 2.9 倍。但该研究受到多种局限性和潜在混淆因素的影响。与上述结果一致, 一项对德国自发报告的分析也发现与艾塞那肽治疗相关的胰腺癌报告率异于其他降糖治疗⁶。学术文献讨论了多种可能参与介导艾塞那肽与胰腺癌发生潜在关联的作用机制^{5,7}。但由于证据有限, 需要进行更多长期的前瞻性研究和持续监测。

另外, 还有其他一些已知的与胰腺癌相关的危险因素。尽管糖尿病与胰腺癌发生之间的关系非常复杂, 但 T2DM 与胰腺癌风险增高的相关性是确定的⁸。

加拿大当前的艾塞那肽产品手册在上市后药物不良反应章节中包含以下不良反应术语: 胰腺腺癌、胰腺癌、胰腺转移癌、无法切除的胰腺癌、胰腺癌复发和 II 期胰腺癌¹。截止至 2012 年 10 月 31 日, 加拿大卫生部收到了 6 份可疑与艾塞那肽相关的不良反应报告, 无一报告涉及胰腺癌。2010 年 5 月 27 日, 另一种 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽 (诺和力) 在加拿大上市, 截止至 2012 年 10 月 31 日, 在加拿大未收到可疑与利拉鲁肽相关的胰腺癌报告。

加拿大卫生部鼓励医疗卫生专业人员报告任何可疑与艾塞那肽或利拉鲁肽相关的不良反应。在报告不良反应时, 同时提供艾塞那肽或利拉鲁肽的治疗或暴露持续时间、合并用药以及 T2DM 发病时间等信息是非常重要的。这些信息可能有助于进一步评估可疑与艾塞那肽或利拉鲁肽相关的不良反应。

(加拿大卫生部网站)

澳大利亚警示狄诺塞麦的重度低钙血症风险

2013 年 4 月，澳大利亚治疗产品管理局（TGA）发布狄诺塞麦的重度低钙血症风险的消息，建议医疗卫生专业人士对接受狄诺塞麦治疗的患者密切监测重度低钙血症的体征，在一些病例中，重度低钙血症可能导致患者死亡。在开始狄诺塞麦治疗之前，必须纠正已有的低钙血症。

狄诺塞麦是一种特异性的靶向核因子- B 受体活化因子配体（RANKL）的完全人源化单克隆抗体（IgG2 单抗），阻止 RANKL 和其受体物质结合，抑制破骨细胞活性，减少骨吸收，增强骨密度¹。在澳大利亚市场上有两个品牌的狄诺塞麦，分别为 Prolia 和 Xgeva，二者的适应证不同。Prolia（60 mg）每 6 个月用药一次，用于治疗绝经后女性骨质疏松症和因非转移性前列腺癌接受雄激素去势治疗的男性骨质疏松。Xgeva（120 mg）每 4 周用药一次，用于预防成人实体性肿瘤骨转移的骨骼相关事件。

2012 年，安进公司在对国际上市后数据进行回顾性分析，发现在接受 Xgeva 治疗的患者中，重度有症状低钙血症的发生率为 1-2%，其中一些病例的不良反是致命的²。2012 年 9 月，安进公司致函医学专业人士通告了这一信息。自 2011 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 25 日期间，TGA 共收到 8 份关于接受 Xgeva 治疗的患者发生低钙血症的报告，其中的 7 个报告中 Xgeva 均为唯一的可疑药物；同一时期内，TGA 收到 10 份与 Prolia 有关的低钙血症报告。在其中的 8 个病例中，Prolia 是作为唯一可疑药物。

已知狄诺塞麦治疗可能引发低钙血症风险，尤其是对于以下患者：

易发生低钙血症的患者（如有甲状旁腺功能减退、甲状腺手术、甲状旁腺手术、吸收不良综合征以及小肠切除病史的患者）；

有严重肾功能不全的患者（肌酐清除率 < 30 mL/min）；

正在接受透析治疗的患者。

低钙血症的体征和症状包括意识状态改变、手足搐搦、癫痫发作和 QTc 间期延长。狄诺塞麦引起的低钙血症最常见于开始治疗后的最初 6 个月内，但也可发生于任何时间。使用 Xgeva 的患者发生重度低钙血症的风险较高，但使用 Prolia 的患者也有相关病例报告。

产品信息的变更：

为了提醒医疗卫生专业人士该药的严重有症状低钙血症事件，TGA 更新了 Xgeva 产品信息中关于低钙血症的注意事项，并在不良反应章节中加入了相关信息。对 Prolia 中的不良反应章节进行

了更新，提醒医疗卫生专业人士注意严重有症状低钙血症事件；另外在接受 Prolia 治疗的患者中报告有不典型股骨骨折病例。

对于医疗卫生专业人士的建议：

在开始狄诺塞麦治疗之前，必须纠正已有的低钙血症。

建议医疗卫生专业人士对接受 Prolia 治疗的患者监测血钙水平，尤其是对于易发生低钙血症的患者。为了降低低钙血症的风险，患者必须接受充分的钙剂和维生素 D 补充治疗。

要求所有接受 Xgeva 治疗的患者补充钙剂和维生素 D（除非出现高钙血症）。

如需完整处方信息，请参照 TGA 网站中可获取的 Xgeva 和 Prolia 的 PI。

应将低钙血症的体征和症状信息（如意识状态改变、手足搐搦和癫痫发作）告知接受狄诺塞麦治疗的患者，并告知患者，如发生任何上述症状或体征，需立即求医。

参考文献：

1. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.

2. Health Canada. Xgeva (denosumab) - risk of severe symptomatic hypocalcemia, including fatal cases - for health professionals. 2012.

（TGA 网站）

美国开展评估肠促胰岛素类似物的胰腺炎和癌前病变风险评估

2013 年 3 月 14 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，称正在通过学术研究人员对尚未公布的一项最新研究结果进行评估，该研究结果显示 2 型糖尿病患者接受肠促胰岛素类似物治疗后，胰腺炎和癌前期细胞改变（胰腺导管上皮化生）风险增加。这些研究结果是在不明原因死亡的患者身上，取少量胰脏组织样本检查得出的。FDA 要求研究人员提供样本采集和研究的方法，并提供组织样本，以便深入研究与肠促胰岛素类似物相关的潜在胰腺毒性。

肠促胰岛素类似物包括：艾塞那肽（百泌达、Bydureon）、利拉鲁肽（诺和力）、西格列汀（捷诺维、Janumet、Janumet XR、Juvissync）、沙格列汀（安立泽、Kombiglyze XR）、阿格列汀（Nesina、Kazano、Oseni）和利格列汀（Tradjenta、Jentadueto）。这些药物的作用机制是通过模拟体内自然产生的肠促胰岛素，刺激胰岛素释放，从而对进食做出应答。此类药物配合饮食控制和运动，降低 2 型糖尿病成年患者体内的血糖水平。

FDA 尚未就肠促胰岛素类似物的安全性风险得出任何新的结论。本次早期通告的目的仅仅是

为了告知公众和医务人员：监管部门希望获得并评估这一最新信息。FDA 将于 2013 年 6 月参加国家糖尿病、消化系统病和肾病研究所(NIDDK)和国家癌症研究所 (NCI) 的胰腺炎-糖尿病-胰腺癌研讨会，收集和分享更多信息。在完成评估或有其他信息需要通报时，FDA 将发布最终结论或建议。

目前，肠促胰岛素类似物说明书和患者用药指南的“警告”和“注意事项”部分，已包含了有关急性胰腺炎的风险警告。FDA 之前并没有公布胰腺癌前病变的潜在风险，也尚未对这些药物可能导致或促成胰腺癌发生的信息给出结论。

FDA 建议患者在咨询医生前应继续服药，医生应遵循药品说明书的处方建议开药。鼓励医务人员和患者通过 FDA 的 MedWatch 系统报告与这些药品使用相关的不良反应/事件。

(美国 FDA 网站)

欧盟限制雷奈酸锶的使用

2013 年 4 月 25 日，欧洲药品管理局 (EMA) 发布消息，因为严重的心脏问题风险增加，限制骨质疏松症治疗药物雷奈酸锶的使用。建议雷奈酸锶仅用于治疗骨折高危的绝经后女性的严重骨质疏松症以及骨折风险增高的男性严重骨质疏松症；同时限制雷奈酸锶在患心脏疾病或循环疾病患者中的使用，以进一步减少这心脏风险。

雷奈酸锶于 2004 年在欧盟通过批准，用于治疗女性绝经后骨质疏松症，以减少发生椎体和髋部骨折的风险。2012 年，其适应证扩展至治疗骨折风险增高的男性骨质疏松症。2012 年 3 月，在发现关于静脉血栓 (VTE，静脉血栓栓塞) 和严重过敏性皮肤反应后，EMA 对雷奈酸锶的获益/风险进行了回顾性分析，建议该药物禁用于有血栓性疾病、有血栓病史以及短期或长期制动的患者。除此之外，产品信息中还包含关于严重皮肤反应的警告。

此次 EMA 对雷奈酸锶的获益/风险评估是基于对大约 7,500 例绝经后骨质疏松症女性的临床研究的回顾性分析，结果显示，与安慰剂相比，雷奈酸锶治疗组发生严重心脏问题的风险增加 (分别为 1.7% 和 1.1%)，相对风险为 1.6 (95% 可信区间为 1.07-2.38)；另外 2 项研究中也发现使用雷奈酸锶的患者严重心脏问题事件的不平衡，其中一项研究是在男性骨质疏松症患者中进行的，另一项研究是在骨关节病患者中进行的；未发现死亡风险增高。鉴于之前已确定该药物存在其他严重风险 (血栓和罕见严重皮肤反应)，为了保证获益和风险的平衡仍是有利的，药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 认为应对该药物的应用进行适当限制，并开展进一步的获益/风险评估工作。

针对患者的建议

应将雷奈酸锶用于治疗骨折高危的绝经后女性的严重骨质疏松症以及骨折风险增高的男性严

重骨质疏松症。如您正在接受雷奈酸锶治疗，您的医生将评估您是否患有重度骨质疏松症或有高度发生骨折风险，并考虑是否停止使用这种药物。

雷奈酸锶禁用于未完全控制的高血压患者以及当前或既往有以下任何一种病史的患者：

缺血性心脏病（如心绞痛或心脏病）；

外周动脉疾病（动脉血流阻塞，通常是下肢）；

脑血管疾病（影响脑血管的疾病，如脑卒中）。

如您继续接受雷奈酸锶治疗，您的医生将在治疗期间定期检查您的心脏疾病和高血压风险。

如您有任何问题，请向医生或药剂师咨询。

针对医疗卫生专业人士的信息

雷奈酸锶仅用于治疗骨折高危的绝经后女性的严重骨质疏松症以及骨折风险增高的男性严重骨质疏松症。

雷奈酸锶禁用于当前或既往有缺血性心脏病、外周动脉疾病、脑血管疾病或高血压未控制的患者。

仅在骨质疏松症治疗方面有经验的医生有资格处方雷奈酸锶。

医生应基于对患者个体风险的评估处方雷奈酸锶。在治疗开始前应评估患者发生心血管疾病的风险，并在治疗期间定期重复评估。

如患者发生缺血性心脏病、外周动脉疾病或脑血管疾病或高血压控制不满意，应停止治疗。

（欧盟 EMA 网站）

• 信息通告 •

FDA 药品安全通报：硫酸镁可能引起暴露的婴儿骨骼异常

一、时间

2013 年 5 月 31 日，FDA 发布药品安全通报，由于硫酸镁可能引起暴露的婴儿骨骼异常，FDA 建议在预防孕妇早产时，不要长时间使用该药。

二、背景资料

（链接：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>）

FDA 不良事件上报系统收到 18 例关于妊娠期间使用硫酸镁，新生儿出现骨骼异常的病例报告。此外，FDA 对公开发表的相关流行病学研究进行综述，其中一个研究结果显示，与妊娠期暴露于

硫酸镁小于 3 天相比，暴露超过 7 天的新生儿发生骨骼异常的几率显著升高。

三、原文翻译

（链接：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>）

FDA 建议，临床医生对孕妇使用硫酸镁预防早产的时间不宜超过 5-7 天。硫酸镁用于预防早产的用法不在药品标签中，说明这种用法不是 FDA 批准的。孕妇使用硫酸镁注射剂超过 5-7 天，可以导致发育的胎儿出现低钙血症和骨骼问题，包括骨质疏松和骨折。最短的治疗时间会不会造成对婴儿的伤害目前还不清楚。

硫酸镁被批准用于预防先兆子痫（先兆子痫是一种孕妇发展成高血压和蛋白尿的状态）和控制子痫的的发作。先兆子痫和子痫是可能发生在妊娠期的、危及生命的并发症。先兆子痫可能发展成子痫，癫痫，中风，多器官衰竭甚至母体和/或胎儿的死亡。

硫酸镁注射液标签修订内容：

- 新的警告：孕妇连续使用硫酸镁注射液超过 5-7 天可能导致胎儿出现低钙血症和骨骼问题。
- 针对此类药物影响的警示内容已被列入药物标签中，其致畸类别也正由 A 类改为 D 类。
- D 类：尽管有证据表明此类药物对胎儿有危险，但在某些情况下，孕妇使用药物带来的潜在效益是可以接受的。
- A 类：有足够的研究表明此类药物在怀孕的前 3 个月和以后的 6 个月，对胎儿没有任何风险证据。

四、药品简介

- （一）镁是机体内大量存在的重要的矿物质，主要存在于骨骼中。人们主要通过饮食获取镁。
- （二）过高或过低的镁离子水平可能会影响神经系统，包括脑，脊髓和神经。钙和钾等矿物质在体内的代谢和分布也往往与镁的含量有关。
- （三）连续注射硫酸镁预防早产的用法不是 FDA 批准的，这意味着这种用法的有效性和安全性还不确定。
- （四）硫酸镁的适应症是预防和控制先兆子痫和子痫。先兆子痫可突然发生，先兆子痫和子痫是危及生命状态，需要紧急护理。
- （五）还有一个特定硫酸镁产品为缺镁的替代疗法，尤其是急性低镁血症伴有肌肉痉挛，与低钙血症的症状类似。

五、建议

（一）孕妇

1. 孕妇应该在分娩期之前与他们的医生讨论即将分娩的可能性以及可能使用的任何药物的风

险和收益。

2.及时上报所有不良反应/事件。

(二) 医护人员

1.对孕妇使用硫酸镁超过 5-7 天可致出生的婴儿出现低钙血症和骨骼异常。

2.如果确实需要，硫酸镁仅可以在妊娠期间使用，使用前应告知孕妇使用硫酸镁可能带来的风险。

3.注射用硫酸镁并未批准用于预防早产，其此种用途的有效性和安全性还不确定，硫酸镁应该在设备齐全的医院由训练有素的医疗专业人员管理。

4.及时上报使用硫酸镁的不良反应/事件。

(三) 生产企业

药品生产企业及时对本企业相关产品的标签进行修订。

FDA 药品安全通报：FDA 批准唑吡坦类产品标签的修改

修改内容包括新的使用剂量、建议使用安眠药 CR 的第二天避免驾驶。

一、时间

2013 年 5 月 14 日，FDA 发布药品安全通报，批准唑吡坦类产品标签的修改：修改内容包括新的使用剂量、建议使用安眠药 CR 的第二天避免驾驶。

二、原文翻译

(链接：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>)

美国食品和药物管理局(FDA)通知公众，已经批准对广泛使用的处方安眠药唑吡坦类产品(包括安眠药、安眠药 CR, Edluar)的标签进行修改，修改内容包括推荐新的使用剂量。FDA 批准标签修改的基础是基于使用这类药物第二天存在的已知风险。

FDA 警告：服用 6.25 毫克或 12.5 毫克唑吡坦缓释剂(安眠药 CR)的患者，由于服药第二天唑吡坦仍保持在较高水平，因此服用唑吡坦缓释剂(安眠药 CR)后一天内不应该驾驶或从事其他需要精神高度集中的作业。这个新的建议已被添加到标签的警告和注意事项部分以及唑吡坦缓释剂(安眠药 CR)的患者用药指南中。

速释型唑吡坦产品(安眠药, Edluar)的推荐初始剂量是女性 5 毫克，男性 5 毫克或 10 毫克；唑吡坦缓释(安眠药 CR)推荐初始剂量为女性 6.25 毫克，男性 6.25 或 12.5 毫克。如果在较低的

剂量（速释 5 毫克，控释 6.25 毫克）效果不理想，速释型产品剂量可提高到 10 毫克，缓释型可提高到 12.5 毫克。然而，使用较高剂量可以增加驾驶和其他活动敏感性下降的风险。

三、药品简介

唑吡坦(Zolpidem) 是新一代非苯二氮卓类镇静剂，始由法国 Synthelabo 公司研制，1988 年首次上市，先后在美(Ambien)、英、德、瑞士、西班牙等国广泛使用。我国 1995 年开始进口，1998 年批准生产。

唑吡坦的催眠作用是通过选择性作用于苯二氮卓 GABA_A 受体的一部分，以增加 GABA 的传递，当药物和 X 受体结合后，增加 GABA 对 GABA_A 结合位点的亲和性，从而导致氯离子通道开放，使氯离子流入神经细胞内，引起细胞膜超极化，而抑制神经细胞元激动。唑吡坦主要有镇静、催眠作用，而抗痉挛和肌肉松弛作用较弱。

四、聚焦国内

（一）我国药品批准情况

以“唑吡坦”为关键词，检索国家食品药品监督管理局数据库，共检索到 26 个品种，其中中国品种 17 个，进口品种 9 个。北京地区生产企业未生产此品种。

（二）北京地区不良反应数据

以“唑吡坦”为关键词，检索国家药品不良反应监测系统北京数据库，2004 年至今，共收到与唑吡坦相关的不良反应 38 例，不良反应均为一般的（其中 2 例为新的一般的），未见严重不良反应。

五、建议

（一）临床医护人员给患者处方时，严格遵守药品说明书的用法用量。

（二）为促进安全、合理用药，相关生产企业应对药品说明书进行修订。

（三）应用此类药品的患者，要严格遵照医嘱用药。

FDA 药品安全通报：丙戊酸钠禁忌用于预防孕妇偏头痛

一、时间：

2013 年 5 月 6 日，FDA 发布药品安全通报，由于导致出生的儿童智商下降，抗癫痫药物丙戊酸钠禁忌用于预防孕妇偏头痛。

二、原文翻译：

(链接: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>)

美国食品和药物管理局 (FDA) 建议医生和妇女, 孕妇应禁忌使用抗癫痫药物丙戊酸钠及其相关产品 (丙戊酸, 双丙戊酸钠), 不能将其作为孕妇预防偏头痛用药。根据最近的一项研究信息, 有证据表明, 那些母亲怀孕期间服用此药品的儿童, 智商分数下降。怀孕期间服用此药级别更高的警告应加入到丙戊酸钠标签中, 妊娠期对丙戊酸钠的使用级别应从 D 级 (尽管对妊娠妇女有潜在风险, 但潜在的效用可被接受) 改成 X 级 (对妊娠妇女潜在的风险远超过可能的效用)。

丙戊酸钠产品应该规定, 只有在其他药物不能有效治疗或不可接受的条件下, 才可以应用丙戊酸钠治疗孕妇癫痫症或躁郁症。丙戊酸钠产品在用于治疗癫痫症和躁狂发作与双相情感障碍相关疾病时, 仍划分在妊娠 D 级药物。

对于没有怀孕的育龄妇女, 除非丙戊酸钠对于治疗其疾病是必须的, 否则尽量不要使用丙戊酸钠。所有没有怀孕的育龄女性在应用丙戊酸钠时, 要做好避孕措施。

丙戊酸钠产品包括: 丙戊酸钠, 双丙戊酸钠, 丙戊酸。

此警报是基于抗癫痫药物对神经发育影响 (NEAD) 的研究结果, 结果表明母亲怀孕期间暴露于丙戊酸钠产品与暴露于其他抗癫痫药物的孩子相比, 6 岁时智商下降。母亲怀孕期间服用丙戊酸钠产品和其他抗癫痫药物的孩子智商平均值差别在 8 到 11 点之间, 差别主要取决于使用的是哪种丙戊酸钠产品。

NEAD 研究的中期结果显示, 妊娠期母亲服用丙戊酸钠产品的儿童与服用其他抗癫痫药物相比, 3 岁时认知测试分数降低。因此, FDA 曾与生产企业一起对丙戊酸钠的标签进行了修改。怀孕妇女如正在服用丙戊酸钠, 不能停药, 但是要立即告知她们的医生。突然停用丙戊酸钠可以致孕妇和婴儿发生严重的医疗问题, 甚至威胁生命。

目前还不清楚, 妊娠期是否有一个特定的时间, 暴露于丙戊酸钠导致负性认知; 同样的, 无法了解是否有一个确切的时间, 使妊娠期暴露的孕妇生产的婴儿发生智商下降的风险降低。因为 NEAD 研究是整个妊娠期都暴露于抗癫痫药, 因此智商下降是否与妊娠的特定时期有关, 目前还无法评估。

鉴于目前最新的风险信息, FDA 正在与丙戊酸钠产品的生产企业一起修改产品标签。FDA 将继续评估丙戊酸钠对于妊娠妇女的潜在风险, 并且会将更多的信息告知公众。