

目 录

·专题笔谈·	1
临床新型抗凝药物的研究进展	1
·药学服务·	9
警惕药物导致眼病	9
抗生素停药 3 天内别喝酒当心增大药物副作用	10
7 类肝毒性药物肝病患者慎服	11
·不良反应·	12
FDA 药品安全通报：阿奇霉素（希舒美）可能引起致命性心律失常	12
关注复方青黛丸（胶丸、胶囊、片）引起的消化系统不良反应	13
·资讯·	14
皮肤毛细血管减少能可靠预测先兆子痫	14
警惕非心脏用药潜在致 QT 间期延长	15
维生素 D 水平与肺功能紧密相关	19
· 科室动态 ·	21
不断总结，努力提高服务质量	21
处方点评再次获奖	21
积极组织业务学习，不断提高自身素质	22

• 专题笔谈 •

—摘自《中国医学前沿杂志（电子版）》2012 年第 4 卷第 12 期

临床新型抗凝药物的研究进展

王玉堂，王浩（解放军总医院 心血管一科，北京 100853）

2010 年欧洲心脏病学会（ESC）心房颤动（房颤）治疗指南强烈推荐在高危房颤患者中应用抗凝治疗，而且在中等危险的房颤患者中也更为倾向应用华法林。对多项已发表的随机临床研究进行荟萃分析发现，在房颤患者中应用华法林能有效减少卒中风险高达 64%（95%CI：49~74），同时全因死亡率可下降高达 26%（95%CI：3~43）^[1]。但是，在卒中低危的房颤患者中应用华法林，临床获益与出血事件的收益/风险比并不乐观。而且华法林的应用存在很多局限性：起效慢、安全窗窄、受饮食的影响大、频繁的国际标准化比值（INR）监测及剂量调节、与多种药物之间存在相互作用和大出血事件等诸多问题^[2]。普通肝素是一种间接的非选择性凝血因子抑制剂，药效学活性无法预测，严重者可出现胃肠道甚至颅内出血，在使用普通肝素的过程中需要持续监测活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）以调整剂量，大约 3% 的患者有可能发生肝素诱导的血小板减少症和骨质疏松症，而且。低分子量肝

素是肝素化学或酶解后生成片段的盐，但是低分子肝素对 Xa 因子的抑制程度高于普通肝素，因此无须像普通肝素那样需要严密的监测凝血功能，但是低分子肝素（LMWH）与普通肝素（UFH）一样不能抑制已经与血块结合的凝血酶，仍有引起血小板减少和骨质疏松的危险，而且胃肠道外给药同样给患者带来不便^[3]。

基于以上原因，研究人员坚持不懈地研发新的抗凝药物，既能更为有效的抗凝，又能摒弃现有药物的缺点。新型抗凝药物应该具备以下特征：针对单个凝血因子的特异性抑制作用，具有良好的生物利用度、安全性高，药代动力学与药效学可预测，有效治疗窗口宽，口服途径给药，无需监测，不存在与食物或药物的交叉反应，不良反应少。近年来，对新型抗凝药物的研究重点聚焦在直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂。

1 直接凝血酶抑制剂

1.1 水蛭素及其衍生物 水蛭素最初从医用水蛭的唾液腺中分离而来，是迄今为止世界上所发现的已知物质中最强的天然

抗凝物质。水蛭素含有 65 个氨基酸，与凝血酶分子的底物识别部位形成几乎不可逆的结合。通过对水蛭素进行结构修饰，可延长其半衰期及降低其不良反应。其中重组水蛭素来匹卢定目前已经被批准用于肝素诱导血小板减少症患者的抗凝治疗^[4]。比伐卢定多肽顺序中脯氨酸-精氨酸键可被凝血酶水解而失活。所以它对凝血酶的抑制作用具有可逆性且持续时间较短。美国食品药品监督管理局（FDA）已经在 2000 年批准比伐卢定应用于非高危急性冠脉综合征患者的经皮冠状动脉介入治疗中，可以作为普通肝素和血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体阻滞剂的替代药物^[5,6]。RGD 融合水蛭素则通过结构修饰增加了其抗血小板聚集的功能。2005 年获国家食品药品监督管理局批准 RGD-融合水蛭素进入临床研究，临床适应证为血管吻合术后的抗凝治疗^[7]。

1.2 希美加群 希美加群是一种合成的直接凝血酶抑制剂，经患者口服后分解为美拉加群后可迅速、可逆和竞争性地与凝血酶结合而发挥抗凝血作用。美拉加群抗凝效果好，且与其他药物和食物极少发生交叉反应。房颤患者口服凝血酶抑制剂预防脑卒中（SPORTIF）研究 II～V 发现希美加群在预防房颤患者的脑卒中的有效性以及不良事件如死亡和大出血发生率上与华法林具有相似性^[8,9]。但是由于本药导致肝功能损害的发生率过高，且出现急进性肝功能衰竭死亡的患者，该药已被勒令退市^[10]。

1.3 达比加群酯 达比加群酯是一个可逆的、竞争性的直接凝血酶抑制剂。达比加群酯作为达比加群的前体药物，在血清酯酶作用下很快转变成达比加群。达比加群既可以抑制游离的凝血酶，又能抑制与纤维蛋白结合的凝血酶，而且还可以抑制凝血酶诱导的血小板聚集，这增强了其预防血栓栓塞事件的作用。由于其不依赖于肝脏细胞色素 P450 系统代谢，因此在治疗剂量下，本品与其他药物的相互作用较少，安全性较高。

PETRO 研究^[11]对 502 例非瓣膜性房颤患者随机分为达比加群酯组和华法林组，并将达比加群酯（50 mg，2 次/日；150 mg，2 次/日；300 mg，2 次/日；）根据析因设计与阿司匹林（81 mg，1 次/日；或 325 mg，1 次/日）形成不同组合，结果显示合用阿司匹林可增加出血率，达比加群酯组的出血率与华法林组相似。PETRO-EX 研究^[12]无华法林对照组，结果显示 300 mg/d 以下剂量的达比加群酯的出血率并不高于华法林，但是当达比加群酯用量增加至 600 mg/d 时，出血风险则显著升高。RE-LY 研究^[13,14]是迄今为止规模最大的关于房颤临床转归的研究。RE-LY 研究采用随机、平行分组、开发标签、活性药对照、非劣效性检验的试验设计，比较两种剂量的达比加群酯（110 mg，2 次/日；150 mg，2 次/日）与华法林（INR 控制在 2.0～3.0）对非瓣膜性房颤患者的治疗效果。结果显示两种剂量的达比加群酯抗凝效果更优于华法林，安全性相当。

RE-LY 试验亚组分析显示,无论非瓣膜性房颤患者按照 CHADS₂ 量表评价的卒中风险如何,与控制良好的华法林治疗组相比,达比加群酯均可进一步降低其卒中风险。按照 CHA₂DS₂-VASc 量表评估卒中风险后显示,达比加群酯 150 mg, 2 次/日在卒中预防方面优于华法林,且优势与房颤类型无关^[15,16]。电复律亚组分析显示,复律后 30 天内华法林组和达比加群酯组的脑卒中、系统性栓塞及大出血事件发生率基本相似^[17]。基于 RE-LY 试验结果,最近 FDA 和加拿大卫生部批准达比加群酯用于非瓣膜房颤患者预防卒中和全身栓塞。RELYABLE 研究是 RE-LY 研究的延伸,包括服用达比加群酯成功完成 RE-LY 试验的患者。参与者将保持服用达比加群酯(110 mg 或 150 mg, 2 次/日)12~36 个月。这一研究将提供关于达比加群酯长期安全的重要信息。

急性静脉血栓栓塞(VTE)治疗Ⅲ期研究恢复试验(RECOVER 试验)是随机、双盲研究,共 2539 例诊断为急性、有症状、近端下肢深静脉血栓(DVT)或肺栓塞的患者入选,口服达比加群酯 150 mg, 2 次/日在预防 VTE 复发这一指标上疗效非劣于华法林(INR 2~3)。主要出血事件率达比加群酯组与华法林组相当。对于任何出血事件,达比加群酯则比华法林显著减少 29.0%,且达比加群酯没有肝毒性^[18]。为评估全膝置换和全髋关节置换术后应用达比加群酯的安全性和疗效(与依诺肝素比较),BISTRO-

Ⅱ 试验^[19]比较了达比加群酯与依诺肝素在预防 VTE 的疗效上的优劣,研究结果显示达比加群 50mg, 2 次/日组的 VTE 发生率与依诺肝素 40 mg, 1 次/日皮下注射组的 VTE 发生率相比无显著差异,而达比加群 150 mg, 2 次/日组、225 mg, 2 次/日组、300 mg, 1 次/日组 VTE 发生率则显著低于依诺肝素 40 mg, 1 次/日皮下注射组。另有三项大规模、非劣效性、Ⅲ期、前瞻性、随机、双盲研究:大型矫形外科手术 VTE 一级预防Ⅲ期研究分别是重塑试验(REMODEL 试验)、重固试验(RE-MOBILIZE 试验)和修复试验(RE-NOVATE 试验)^[20,21]。3 个试验的主要终点是总 VTE 发生率和治疗中全因死亡的复合终点。次要终点包括主要的 VTE 和 VTE 相关的死亡率。主要安全性预后评价结果为出血事件。对这些研究进行荟萃分析发现,对总 VTE 发生率和全因死亡的主要预后结果而言,达比加群酯和依诺肝素差异无显著性,对于大部分 VTE 合并肺栓塞、近端 VTE 和相关 VTE 死亡率两种药物差异也无显著性。同样在安全性预后及临床相关性出血方面也没有发现显著不同^[22]。

2 Xa 因子抑制剂

Xa 因子是外源性以及内源性凝血通路的交汇处,Xa 因子抑制剂可选择性抑制 Xa 因子,延长凝血时间,减少凝血酶生成从而达到抗凝作用,其优势在于与常用药物及食物间的相互作用很小,无需调整剂量和用药监

控。新型因子 Xa 抑制剂包括直接或间接抑制 Xa 因子的药物。间接抑制剂通过抗凝血酶 III 发挥抑制作用，而 Xa 因子直接抑制剂直接与因子 Xa 的活性位点相结合，从而抑制它与其底物的相互作用。

2.1 直接 Xa 因子抑制剂

2.1.1 利伐沙班 利伐沙班是全球首个口服直接 Xa 因子抑制剂，对 Xa 因子具有高度的选择性，既可以抑制呈游离状态的 Xa 因子，还可抑制结合状态的 Xa 因子，其结合 Xa 因子的活性部位较为紧密但又具有可逆性，同时对血小板聚集没有直接作用。有明显肝脏损害或严重肾功能损害（肌酐清除率 $<15 \text{ ml/min}$ ）的患者禁用利伐沙班，有明显肾功能损害（肌酐清除率为 $15 \sim 30 \text{ ml/min}$ ）的患者要谨慎应用。不推荐利伐沙班与其他抗凝剂联合应用。利伐沙班正式上市前，大规模的 III 期临床试验研究（RECORD1-4）的结果显示，在预防髋、膝关节置换术后 DVT 的发生上，利伐沙班与依诺肝素相比具有良好的有效性和安全性^[23-26]。2008 年 9 月利伐沙班在加拿大被批准上市，用于选择性全髋或全膝置换术后患者的 VTE 的预防。2009 年利伐沙班在中国上市。2011 年发布的 ROCKETAF 试验^[27]（比较每日 1 次口服直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班或维生素 K 拮抗剂预防心房颤动者卒中和血栓栓塞事件的试验）是一项前瞻性、随机、双盲双模拟平行组研究，该研究收录 14 264 例非瓣膜性房颤患者，所有入选

患者必须有脑卒中、短暂性脑缺血发作或系统性血栓栓塞病史，或者至少有两个独立的脑卒中危险因素。该研究比较每日 1 次利伐沙班（20 mg 或中度肾功能损伤患者使用 15 mg）与剂量调整的华法林（INR 2~3）在降低该人群发生卒中和非中枢神经系统血栓栓塞风险中的有效性及相关主要安全性指标（大出血和临床相关的非大出血事件）。在主要有效性终点方面，利伐沙班使预设的治疗人群发生卒中和非中枢神经系统血栓栓塞的相对风险降低了 21%（1.70%：2.15%， $P=0.015$ ），利伐沙班优于华法林，而且在有效降低卒中风险的同时，并不引起出血事件风险的增加。与华法林治疗的患者相比，利伐沙班治疗的患者颅内出血、主要器官出血的发生率显著降低以及出血相关性死亡的发生率均显著降低（ $P<0.01$ ）。这为利伐沙班在房颤患者中的应用提供了强有力的证据。

2.1.2 阿哌沙班 阿哌沙班也是一个口服应用的 Xa 因子的抑制剂，高度选择性抑制游离以及与血块结合的 Xa 因子且具有可逆性，该药物在晚期血栓的治疗上仍然有较好疗效。安全性上同肝素和华法林比较，阿哌沙班总出血率明显较低。两项大型随机、双盲、平行设计的 III 期临床研究 ARISTOTLE 和 AVERROES 研究正在评估阿哌沙班在预防房颤相关的血栓栓塞事件中的作用。ARISTOTLE 研究^[28]已经募集超过 1.5 万例患者，评价阿哌沙班和华法林在

预防房颤相关血栓栓塞事件中的优劣性。而 AVERROES 研究^[29]则是比较阿哌沙班与阿司匹林在至少存在一种可能导致患者猝死的危险因素中的治疗作用。同时另有数项 III 期临床研究针对阿哌沙班在预防髋关节置换术后 DVT 中的作用。目前相关研究进展顺利，待研究结果全部发布后，对抗凝治疗将有极大的推动。

2.1.3 依多沙班 依多沙班是一种高特异性 Xa 因子抑制剂，口服可很好吸收，适合每日 1 次给药，主要经肾脏清除。II 期临床研究结果表明，每日 30 mg 和 60 mg 对房颤患者是安全和有效的。III 期研究 ENGAGE-AD TIMI-48，比较依多沙班和法林预防非瓣膜性房颤相关的血栓栓塞正在进行，相关研究正在进行中。

2.2 间接 Xa 因子抑制剂

2.2.1 磺达肝癸钠 磺达肝癸钠是一种经皮下注射的间接 Xa 因子抑制剂。它包含一种戊多糖序列，而这种序列是肝素与抗凝血酶结合的必需结构。磺达肝癸钠能够增强抗凝血酶（AT）的抗 FXa 的活性，但它的分子链太短不能桥接 AT 和凝血酶，故对凝血酶无抑制作用。在血浆中，磺达肝癸钠并不与其他血浆蛋白结合。磺达肝癸钠的分子比肝素小，也就是说它不能和血小板因子 IV 形成复合物，因此也不会引起 HIT。磺达肝癸钠已经被欧盟和许多国家批准用于多项血栓栓塞性疾病的预防和治疗。预防 VTE 方面，可用于下肢重大骨科手术的患者（髌

骨折，膝关节置换术，髋关节置换术）；用于进行腹部手术并且发生血栓栓塞并发症危险的患者；用于由于急性疾病期间发生血栓栓塞事件危险的患者；用于腹部外科手术后发生血栓栓塞事件危险的患者；可治疗 DVT 及急性肺栓塞；可治疗不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高心肌梗死（UA/NSTEMI）急性冠脉综合征；治疗 ST 段抬高心肌梗死（STEMI）急性冠脉综合征^[30,31]。

2.2.2 艾卓肝素 艾卓肝素是磺达肝素的衍生物，是一种新的肠道外间接因子 Xa 抑制药。艾卓肝素的半衰期与 AT 的相似，长达 130 小时，因半衰期长，艾卓肝素可每周皮下给药 1 次，较磺达肝素使用更方便，但与磺达肝素一样没有特异性拮抗药，一旦发生严重出血临床处理较困难。在已结束的 III 期临床试验显示，在治疗肺栓塞患者时，艾卓肝素相比传统抗凝药物会使静脉血栓事件明显增加。6 个月后如果继续应用艾卓肝素皮下注射（2.5 mg）抗凝治疗，虽然可进一步降低复发 VTE 事件，但显著增加了大出血的发生率^[32]。鉴于艾卓肝素这一不十分理想的试验结果，研究者的兴趣转向了与艾卓肝素结构相似但有特异性拮抗药的 SSR12517E。SSR12517E 是艾卓肝素的生物素化衍生物。与艾卓肝素有着相似的药代学和药动学，同样每周只需要皮下注射 1 次。惟一的差异是 SSR12517E 的抗凝活性可以被生物素蛋白快速中和，其临床试验正在进行中。

3 展望

在血栓栓塞性疾病中,抗凝治疗这一关键治疗决策可以减少患者的病死率和病残率。传统药物华法林在治疗中伴随的大出血风险(尤其是颅内出血)极大地限制了华法林的广泛应用。目前达比加群酯作为直接凝血酶抑制剂已经在多项临床研究中显示出在血栓栓塞性疾病中的有效性和安全性,同时,其他一些在研的新型的抗凝药物也显示出不错的临床前景。随着这些新型抗凝药物的不断成功研发,抗凝治疗将进入百花齐放的新时代。

参考文献

- [1] Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents[J]. *Circ J*, 2011, 75(7):1539-1547.
- [2] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy[J]. *Circulation*, 2003, 107(12):1692-1711.
- [3] Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with lowmolecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(6):1129-1141.
- [4] Knoderer CA, Knoderer HM, Turrentine MW, et al. Lepirudin anticoagulation for heparin induced thrombocytopenia after cardiac surgery in a pediatric patient[J]. *Pharm cotherapy*, 2006, 26(5):709-712.
- [5] Yavin YY, Wolozinsky M, Cohen AT. New anti-thrombotics in the prevention of thromboembolic disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2005, 16(4):257-266.
- [6] Caron MF, Mckendall GR. Bivalirudin in percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 60(18):1841-1849.
- [7] Huang Y, Dai Q. Study progresses on antithrombotic peptides and pseudo-peptides[J]. *Chinese J Biochem Pharm*, 2007, 28(5):349-352.
- [8] Feissinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs lowmolecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial[J]. *AMA*, 2005, 293(6):681-689.
- [9] Evansh C, Perry CM, Faulds DX, et al. Ximelagatran /Melagatran: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery[J]. *Drugs*, 2004, 64(6):649-678.
- [10] Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3):380-386.
- [11] Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et

- al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(9):1419-1426.
- [12] Faltas B. Prolonged and increased post-operative risk of venous thromboembolism: rationale for even more 'extended' prophylaxis[J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(2):161-163.
- [13] 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.
- [14] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9745):975-983.
- [15] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12):1157-1163.
- [16] Edwards DB, Silverberg J. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *European Heart Journal*, 2011, 154(8):570-571.
- [17] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: a analysis of patients undergoing cardioversion[J]. *Circulation*, 2011, 123(2):131-136.
- [18] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4):756-764.
- [19] Eriksson BI, Dahlöf OE, Hettiarachchi R, 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]. *Thromb Haemost*, 2005, 3(1):103-111.
- [20] Eikelboom JE, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(2):2-4.
- [21] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines(8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl):454S-545S.
- [22] Drews RE, Shulman LN. Update in hematology and oncology[J]. *Ann Intern Med*,

- 2010, 52(3):655-662.
- [23] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Extended duration rivarxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hiparthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26):2765-2775.
- [24] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivarxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: adoubleblind,randomized controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372(9632):31-39.
- [25] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivarxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis afrer total knee arthroplasty[J].N Engl J Med, 2008, 358(26):2776-2786.
- [26] Turpie AGG, Bauer KA, Davidson BL, et al. Rivarxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) a randomized trial[J]. Lancet, 2009,373(9676):1673-1680.
- [27] Durham NC. 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.
- [28] 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].AmHeart J, 2010, 159(3):331-339.
- [29] Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment[J]. Am Heart J, 2010, 159(3):348-353.
- [30] Sculpher MJ, Greta LO, Sambrook J, et al. Fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: shortterm cost and long-term cost-effectiveness using data from the fifth organization to assess strategies in acute ischemic syndromes investigators (OASIS-5) trial[J]. Am Heart J, 2009, 157(5):845-852.
- [31] Schiele FO, Meneveau N, Seronde MF, et al. Routine use of fondaparinux in acute coronary syndromes: a 2-year multicenter experience[J]. Am Heart J, 2010, 159(2):190-198.
- [32] Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux[J]. N Engl J Med,2007, 357(11):1105-1112.

• 药学服务 •

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。莫雷西嗪片可引起复视。

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

抗生素停药 3 天内别喝酒当心增大药物副作用

阿奇霉素被广泛用于敏感菌所致的呼吸道、皮肤软组织感染的治疗。它具有抗菌谱广、在胃酸中性质稳定、对胃肠道刺激小、口服吸收快等特点。但它在使用后，血药浓度会较长时间保持较高的水平，在停药 3 天内不宜饮酒。

抗生素用药后药效所能持续的时间，一般来说取决于两种因素，一是药物的代谢速度；二是抗生素停药后药效持续的时间。阿奇霉素注射给药或口服吸收后，可快速向组织分布。它在体内的代谢也较慢，给药后在血浆的消除半衰期(即药物在血浆中浓度的最高值降低一半所需的时间)可达 40 小时左右。

由于阿奇霉素有这种特性，可在更长的时间间隔后给药而不影响疗效。因此在服用时，可遵医嘱每日服药一次。但在停药后的 3—7 天及用药间隔的时间段内都不宜饮酒。

酒精会加速人体内的酶促反应，使人体肝脏内的酶大量增加，可能增大药物的副作用。阿奇霉素在人体内作用的时间较长，因此停药后 3—7 天最好也别饮酒，不要用藿香正气水，也不要吃酒心巧克力。如果出现较严重的腹泻、呕吐、头晕等症状，应立即停药并及时就诊。

达喜等抗酸药可降低阿奇霉素的最高血药浓度，最好在服用期间和用药间隔时避免使用。如果确实需要使用，应在抗酸药服用前 1 小时或服用后 2 小时使用阿奇霉素。

在停用阿奇霉素的 2—3 天内,如果发生了其他炎症,应当在医生的指导下使用抗生素,并告知医生近期的用药史,避免重复使用同类抗生素,引起其他不良反应。

临床常用的抗菌药物,如红霉素、罗红霉素、庆大霉素、环丙沙星、氧氟沙星等与阿奇霉素类似。在服用这些药时,都应先咨询医生,明确用药的注意事项,以免发生严重的不良反应。

来源: 生命时报

7 类肝毒性药物肝病患者慎服

肝病患者越来越多,这一疾病在日常的生活中药物治疗是少不了的,日常用药是大家应该重视的。正确的用药可以帮助患者减轻痛苦,有效的治疗疾病,相反造成的后果是很严重的。7 类肝毒性药物肝病患者慎服,下面我们就来了解一下。

目前患肝病的人很多,有些病人虽经多年的休息治疗,却长期迁延不愈,这给家庭和工作带来很大影响。肝病长期不愈的原因是复杂的,这与肝病的种类性质,发病后的休息、营养和治疗是否妥当,以及精神状态等都有关系,但其中一个重要原因是乱吃药所致。

肝脏是人体具有极其重要生理功能的器官,绝大多数的体内代谢产物及外来毒物,包括药物都要经过肝脏进行解毒,它一方面将有毒的物质变为无毒的物质排出体外,另一方面将某些物质变化为机体所需物质而被机体吸收利用。但是,当肝脏发生病变,如各型肝炎、肝硬化或肝癌时,其解毒功能将因减退而影响对某些药物毒性的解除,从而使肝脏的正常结构受到破坏或损害,继发中毒性肝病或加重肝硬化发展的进程,使肝病经久不愈。

药物对肝脏的损害方式不同,有的药物对肝细胞有直接毒性作用,破坏肝细胞的整个结构;有的药物作为抗原,在体内和肝脏内通过抗原、抗体反应而破坏肝细胞。所以,肝病患者应慎用下列对肝脏有毒性的药物:

1、抗生素类及其他化疗药物:氯霉素、四环素、土霉素、红霉素、洁霉素、麦迪霉素、对氨基水杨酸、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及磺胺类药物。

2、抗肿瘤药:丝力霉素、更生霉素、光辉霉素、氮芥类、氨甲蝶呤、巯嘌呤(6-MP)、门冬酰胺酶、农吉利碱等。

3、抗寄生虫药:氯喹、硝硫氰胺等。

4、中枢抑制药及抗痛风药:氯仿、三氯乙烯、氟烷、苯巴比妥、水合氯醛、氯丙嗪、

苯妥英钠、扑热息痛、保泰松、消炎痛、辛可芬、秋水仙碱。

5、抗抑郁药：异丙肼、丙咪嗪、阿米替林、苯乙肼。

6、激素类及其有关药物：甲基睾丸酮、苯丙酸诺龙、己烯雌酚、硫氧嘧啶、他巴唑、氨苯磺丁脲、氯磺丙脲。

7、其他：甲基多巴、安妥明、双氢克尿塞、利尿酸、硫唑嘌呤、大剂量烟酸、金属类药物(如砷剂、铋剂、锑剂等)。

肝病患者用药一定要谨慎，以上的七类肝毒性药物大家要注意，可要慎服。

来源：中国新闻网

• 不良反应 •

FDA 药品安全通报：阿奇霉素（希舒美）可能引起致命性心律失常

一、时间：

2013 年 3 月 12 日，FDA 发布药品安全通报，阿奇霉素（希舒美）可能引起致死性心律失常。

二、原文翻译：

链接：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>

FDA 警告公众：阿奇霉素可能导致心脏异常电生理活动，从而引起致死性的不规律的心律失常。存在这种风险的患者包括 QT 间期延长，低血钾或低血镁，比正常较低的心率，或者应用治疗心率失常的药物。FDA 的这个通报来自于科研人员的一项研究和一家制药公司的调查回顾，研究结果指出阿奇霉素或可导致心脏电生理活动出现异常改变。

为强化“警告”、“注意事项”部分中阿奇霉素可导致 QT 间期延长和尖端扭转型室速，已经对阿奇霉素的标签做过更新。针对临床研究显示阿奇霉素可致 QT 间期延长，相关的信息已经加入到标签里。

FDA 指出，医生在对存在心律失常以及存在高危因素的患者使用抗生素时应务必谨慎。需要注意的是，大环内酯类以及喹诺酮类抗生素也可导致 QT 间期延长，医生在选择抗生素时应该考虑到这些风险。

2012 年 5 月 17 日,《新英格兰医学杂志》上的一篇研究比较了阿奇霉素、阿莫西林、环丙沙星,左氧氟沙星,或没有抗菌药物致心血管死亡的风险。结果显示,使用 5 天阿奇霉素致心血管死亡事件或任何原因的死亡事件高于阿莫西林、环丙沙星和无抗菌药组。但是阿奇霉素致心血管死亡的风险与左氧氟沙星大致相当。

FDA 将对医务工作者和公众更新相关信息,使大家获知阿奇霉素致心律失常的风险。

三、建议:

告知临床医护人员使用阿奇霉素时,严格掌握其适应症;警惕阿奇霉素的用药风险。

关注复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)引起的消化系统 不良反应

复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)由青黛、乌梅、蒲公英、紫草、白芷、丹参、白鲜皮、建曲、贯众、土茯苓、马齿苋、萆薢、山楂、五味子共 14 味中药组成,具有清热解毒,消斑化瘀,祛风止痒的作用,用于进行期银屑病,玫瑰糠疹、药疹等。

2004 年至 2012 年 6 月,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)病例报告 344 例,不良反应/事件主要累及消化系统、皮肤及其附件、精神系统等,临床主要表现为腹泻、腹痛、肝炎、肝功能异常、头晕等;严重病例报告 23 例,临床主要表现为药物性肝损害和胃肠出血。

典型病例 1:

一女性患者,35 岁,因银屑病口服复方青黛丸 6g/次, 3 次/日,用药 23 天后,患者出现乏力、恶心、腹胀、纳差,小便色黄如浓茶,立即停药并入院就诊。患者于两年前服用该药 20 天后亦出现上述类似症状,住院 29 天痊愈出院。本次入院体检:体温 37℃,巩膜、皮肤中度黄染,无肝掌及蜘蛛痣,心肺听诊未闻及异常,腹软,肝上界在右第 6 前肋间,肋缘下触及 1.0cm,质软,无触痛,无腹水征。实验室检查:血清谷丙转氨酶 666.4 U/L、谷草转氨酶 633.5U/L、谷氨酰转肽酶 942 U/L、血清碱性磷酸酶 208.8 U/L,凝血酶原时间 14s,总胆红素 98.21 μ mol/L,甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒学标志均呈阴性;尿常规:尿胆原(+),胆红素(++).诊断为药物性肝炎。入院后给予保肝、解毒及降酶药物治疗 45 天后,痊愈出院。

典型病例 2:

一女性患者，56 岁，因银屑病口服复方青黛丸 6g/次，3 次/日，用药 9 天后，患者出现上腹部胀满、隐痛，伴有柏油样便。患者无肝胆及胃肠病史。立即停药并就诊。体检：心肺听诊未闻及异常，上腹部轻度压痛，无反跳痛，未触及包块。肠鸣音亢进。实验室检查：白细胞 $7.9 \times 10^9/L$ ，红细胞 $4.4 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 138g/L，血小板 $243 \times 10^9/L$ ，出血时间 1min，凝血时间 3min，大便潜血(++)，胃镜：全胃粘膜充血、水肿，胃体下部、窦部散在糜烂面。停药 5 天后症状消失，大便潜血转阴性。

鉴于复方青黛丸（胶丸、胶囊、片）可引起肝损害及消化道出血等不良反应，建议患者在医师指导下严格按照说明书用法用量用药，用药期间注意监测肝生化指标、血象及患者临床表现，若出现肝脏生化指标异常、便血及腹泻等，应立即停药，及时就医；孕妇和对本品过敏者禁用，肝脏生化指标异常、消化性溃疡、白细胞低者禁用；建议相关生产企业尽快完善药品说明书的安全性信息，增加或修订警示语、不良反应、注意事项、禁忌、特殊人群用药及药物相互作用等内容，加强药品不良反应监测和临床合理用药的宣传，采取有效措施降低用药风险。

• 资讯 •

皮肤毛细血管减少能可靠预测先兆子痫

旧金山——在美国心脏病学会(ACC)2013 年会上，英国伦敦大学的 Tarek Antonios 博士报告称，妊娠期皮肤毛细血管密度下降是一个新的、独立、可靠且无创的先兆子痫预测因子。

已知可能诱发先兆子痫的心血管危险因素包括原发性高血压、糖尿病和肥胖。Antonios 博士及其同事推测这些疾病增加先兆子痫发病风险的机制可能涉及微循环异常和组织灌注受损。于是，他们设计了一种检测手背皮肤毛细血管密度的可重复的方法，并且发现始于妊娠第 20 周左右的毛细血管密度下降(研究者将其称为“结构性毛细血管稀疏”)可以预测后续出现的先兆子痫。

Antonios 博士报告了 322 例单胎妊娠的连续白人病例，其中 13 例既往有先兆子痫病史，11 例有未经治疗的 1 期原发性高血压病史，其余孕妇血压正常。受试者分别在妊娠第 11~16 周、第 20~24 周、第 27~32 周、第 34~38 周以及产后 5~15 周接受了总共 5 次结构式毛细血管镜评价。在温度控制的实验室中，采用标准化操作来检测毛细血管密度。

在完成了这项研究的 305 例受试者中, 16 例(5%)出现了先兆子痫, 其中 4 例(25%)既往有先兆子痫病史, 而在正常妊娠的 289 例受试者中只有 3 例(1%)有这样的病史。

在出现了先兆子痫的受试者中, 妊娠第 20~24 周的毛细血管密度相比第 11~16 周的基线数据平均下降了 6.1 根/mm²。相比之下, 正常妊娠的受试者在这段时间内毛细血管密度只平均下降了 1.0 根/mm²。此外, 在先兆子痫患者中毛细血管稀疏的问题还在随时间进一步加重: 妊娠第 27~32 周的毛细血管密度较之基线平均下降达到 11.4 根/mm², 而对照组只平均下降了 2.1 根/mm²。

多因素回归分析显示, 先兆子痫的唯一最强预测因子是既往先兆子痫或原发性高血压病史, 这与发病风险增加 35 倍相关。妊娠第 20~24 周毛细血管密度每降低 1 根/mm², 发病风险就会增加 3%; 而第 27~32 周毛细血管密度每降低 1 根/mm², 发病风险就会增加 26%。

Antonios 博士称: “到目前为止, 毛细血管密度下降是敏感度和特异度最高的先兆子痫预测因子。妊娠第 27~32 周出现明显的结构性毛细血管稀疏, 其预测后续先兆子痫的敏感度和特异度均达到了 77%。如果结合多普勒超声测定的子宫动脉搏动指数上升以及妊娠第 27~32 周毛细血管密度明显下降, 预测先兆子痫的敏感度和特异度可分别提高至 86%和 80%, 这比其他任何已发表的先兆子痫临床预测工具的数据都要高得多。”

他补充道, 只要配备了基础设备——可以用于毛细血管镜检查的活体视频显微镜, 妊娠期皮肤毛细血管密度的检测费用并不高。

鉴于在这项研究中只有 16 例受试者出现了先兆子痫, 下一步需要开展更大规模的临床试验以验证毛细血管镜检查作为临床风险预测工具的作用, 以便最终将其用于日常临床实践。

警惕非心脏用药潜在致 QT 间期延长

国外对于新药审批早已加入了针对 QT 间期等电生理特性影响的这一必要检测内容。美国心脏病学学院与美国心脏学会还于 2010 年 3 月发布“院内获得性尖端扭转型室性心动过速的预防科学声明”, 针对临床医生对院内获得性 TdP 的危险性普遍认识不足, 尤其是应用非心脏药物引起的预警心电图表现的认识不充分, 常影响到及时、正确救治的现象进行了详细阐述。北京大学人民医院张海澄教授介绍了引起 QT 间期延长的常见非心脏用药。

美国 FDA 曾于 2012 年 5 月 17 日发表声明, 称已获知发表于当日《新英格兰医学杂

志》的一项研究[N Engl J Med 2012 May 17;]。该研究比较了接受阿奇霉素、阿莫西林、环丙沙星、左氧氟沙星和不接受抗菌药物治疗患者的心源性死亡风险。结果表明，与接受阿莫西林、环丙沙星或不接受任何药物治疗的患者相比，接受阿奇霉素治疗 5 d 患者的心源性死亡和全因死亡风险小幅升高，与左氧氟沙星引起的心源性死亡风险相似。FDA 声称正在对这项研究的结果进行评估，并将及时公布新的相关信息。

2013 年 3 月 12 日，FDA 警告，阿奇霉素可能引起心电活动异常或潜在致死性心律失常。消息一经中央电视台发布，立即引起各界关注。此外，3 月 7 日，由于多潘立酮致不良心脏事件（主要是致 QT 间期延长和心律失常）风险增加，欧洲药品管理局宣布对该药进行审查。

院内获得性 TdP 是药物所致 QTc 间期延长、T-U 波变形，是参与心室肌细胞复极的一系列离子通道和相关蛋白功能或结构异常的结果，与延迟整流钾电流（I_{kr}）减小、晚钠内流增强、跨室壁复极离散度增加有关。QTc 间期延长使早后除极的幅度增加，易于达到引起单个或成串室早的阈值，触发 TdP。另一方面，心室肌局部复极时程显著延长，使室早在某些方向的传导受阻，易于形成折返，使 TdP 得以持续。

精神科药物

精神科药物对 QT 间期的影响已引起临床医生的关注。精神科药物主要分为抗精神病药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物和情绪稳定剂，其中对 QT 间期影响较大的是前两类药物。

抗精神病药物

抗精神病药物延长 QT 间期的机制主要为在 2 相末和 3 相阻断 K⁺ 外流，延长复极时间，从而使 QT 间期延长。

氯丙嗪是一类最早在临床广泛使用的抗精神病药物。最近有研究报道，6 例患者服用氯丙嗪 1200 mg/d，其中 3 例的 QTc 间期延长 10%；18 例患者服用氯丙嗪 400 mg/d，平均 QTc 间期由 416 ms 延长至 427 ms。此外，每日服用甲硫哒嗪 400 mg/d 的患者，平均 QTc 间期由 416 ms 延长至 429 ms。

氟哌啶醇、奎硫平等对 QT 间期的影响则表现为剂量相关性，即小剂量应用对 QT 间期的延长不明显，大剂量使用表现出明显的延长 QT 间期的作用，甚至诱发 TdP，导致患者猝死。抗抑郁药物

在抗抑郁药物中，三环类抗抑郁药对 QT 间期的影响最为明显。其机制与奎尼丁相似，主要通过阻断 Na⁺ 通道，延长心室除极时间，心电图表现为 QRS 波群增宽。此外，该药也具有 2 相末和 3 相阻断 K⁺外流的作用，从而增加复极时间，延长 QT 间期。抗抑郁药

物的心脏毒性主要在超剂量应用时出现。

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂也可对患者的 QT 间期产生影响，主要包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明等。其导致 QT 间期延长的机制有两个：一是直接阻断 hERG 基因介导的 K⁺ 电流；二是影响心肌细胞膜上 hERG 蛋白的合成，减少 hERG 钾通道的数量，从而达到抑制 K⁺ 电流的目的。与三环类抗抑郁药相比，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂致 QT 间期延长的作用相对较弱，TdP 的发生率也相对较低。

抗感染药物

大环内酯类、氟喹诺酮类抗菌药物，咪唑类抗真菌药和抗疟药等都被证实具有致 QT 间期延长的作用。

作为大环内酯类的代表药物，红霉素致 QT 间期延长的电生理机制为：（1）通过阻滞 I_{Kr} 通道，延长动作电位时间，从而使得 QT 间期延长，这一效应随药物浓度的增加而增强。（2）通过与 CYP3A4 结合，抑制同样通过 CYP3A4 代谢的药物（特非那定、阿司咪唑、西沙必利、丙吡胺）的代谢，使这一类本身具有延长 QT 间期作用的药物的血药浓度升高，从而进一步使 QT 间期延长。

FDA 于 2012 年 3 月修改阿奇霉素缓释口服混悬剂药品说明书的警告和注意事项，增加关于 QT 间期延长风险的信息。今年 3 月 12 日，FDA 再次发出警告，并更新阿奇霉素的药品标签。克拉霉素和红霉素的药品说明书警示部分中也包含关于 QT 间期延长的信息。FDA 正在更新其他大环内酯类抗菌药物说明书中的相关风险信息。FDA 建议在获得医务人员认可之前，正在接受阿奇霉素治疗的患者不可擅自停药。医务人员在处方或给予抗菌药物治疗时，应了解患者有无发生 QT 间期延长和心律失常的潜在风险。

咪唑类抗真菌药物主要包括酮康唑、伊曲康唑和氟康唑。与大环内酯类药物相比，咪唑类抗真菌药在抑制代谢、增加其他已知致 QT 间期延长和潜在致 TdP 药物的血药浓度方面作用更强，而直接致 QT 间期延长方面作用较弱。

关于喹诺酮类药物，1999 年 FDA 通过 Medwatch 系统检索到 15 例左氧氟沙星引起 QT 间期延长和 TdP 的病历报道，但未对因果关系作出评价。临床医生使用这类药物时需保证患者无低钾血症、显著心动过缓，且不建议联用 I a 类或 III 类抗心律失常药。

抗肿瘤药物

无论是已在临床广泛使用的传统细胞毒类药物，还是正在逐步兴起的分子靶向抗肿瘤药物，都具有一定的心脏毒性。其中，对 QT 间期的影响是很重要的一个方面。根据对 QTc 间期的影响程度，美国国家癌症研究所将常见的抗肿瘤药物分为五个等级（图 1）。



图 1 美国国家癌症研究所按对 QTc 间期的影响对抗肿瘤药物分级

MEDLIVE.CN

在传统细胞毒类药物中, 蒽环类药物除能使 QT 间期延长之外, 还可降低 QRS 波电压、致 ST-T 改变以及致多种心律失常等。导致心脏毒性的机制目前考虑可能与氧自由基的形成有关。此外, 5- 氟尿嘧啶也具致 QT 间期延长的作用, 尤其在持续静脉输入的情况下。既往有冠心病以及接受放射治疗, 是其对心脏产生不良反应的危险因素。

与传统抗肿瘤药物相比, 近年推出的分子靶向抗肿瘤药物致 QT 间期延长的作用更为明显。现已发现, 2001 年上市的 7 种酪氨酸激酶抑制剂具有延长 QT 间期的作用。其致 QT 间期延长的作用主要是通过对快速激活 I_{kr} 的抑制实现的, 具有浓度依赖性。除此之外, 具有抗肿瘤作用的多种单克隆抗体、血管抑制剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂等也已发现可使 QT 间期延长, 但电生理机制尚不清楚。

因此, 临床上在应用该类抗肿瘤药物时, 密切监测患者的心电图变化十分必要。

抗组胺药物

以苯海拉明为代表的第一代抗组胺药已被证明具有奎尼丁样作用, 可导致 QT 间期延长, 目前在临床上已很少使用。

20 世纪 80 年代, 一类特异性 H1 受体拮抗剂作为第二代抗组胺药进入市场。然而经过临床 10 多年应用之后, 两种代表药物——特非那定和阿司咪唑逐渐被发现具有明显的致 QT 间期延长作用, 尤其是与 CYP3A4 抑制剂同时使用时最明显。目前这两种药已撤出美国市场。现已证明, 这两种药使 QT 间期延长的机制是继发于 K^+ 通道阻滞, 导致复极延迟。

其他药物

有报道多种非心血管用药, 如吲达帕胺等, 可使患者 QT 间期延长。特别是当存在女性、慢性心衰、心动过缓、电解质紊乱等危险因素时, 会大幅增加 TdP 风险。

西沙必利在刚上市时曾被认为是一种非常安全的胃肠动力药。但越来越多的临床研究表明，其具有明显的致 QT 间期延长作用，而且由于主要通过 CYP3A4 代谢，如与 CYP3A4 抑制剂合用时会导致西沙必利的血药浓度升高，从而加重延长 QT 间期的作用。

结语

对于临床医生，必须注意预防药物所致的 QT 间期延长以及由此产生的心律失常。这就需要医生认真识别、筛查患者的相关危险因素，尽量避免联用引起 QT 间期延长的药物，并充分认识药物相互作用，规避不良临床后果。

维生素 D 水平与肺功能紧密相关

一项大型横断面研究结果显示，血维生素 D 水平与肺功能密切相关，在有肺结核病史的患者中尤为突出。这项以人群为基础的研究显示，韩国成年人 25-羟基维生素 D 浓度和肺功能正相关。此横断面研究并未考量阳光照射、饮食或补充维生素 D 摄取的情况。

韩国首尔天主教大学的 Churl-Min Kim 博士及同事报道，血 25-羟基维生素 D (25-OHD) 水平最高的患者较 25-OHD 水平最低患者 1 秒用力呼气量和用力肺活量明显增高($P<0.001$ 及 $P<0.005$)。他们在《临床内分泌与代谢》杂志中写到，有肺结核病史的患者亚群中，由血清 25-OHD 水平差异造成的 FEV1 绝对差比总体样本中 FEV1 绝对差大四倍。[J Clin Endocrinol Metab 2013 Mar 26;\[Epub ahead of print\] PMID:23533242](#)

作者观点

在韩国成年人中，血清 25(OH)D 水平和肺功能呈现强正相关。这种关系独立于年龄、性别、体重质量指数 (BMI)，生活方式 (抽烟和锻炼)，职业，住处，季节。以及一些呼吸道疾病”。

至于肺结核患者亚群中的发现，猜测该结果提示了“肺结核易感性可能和维他命 D 缺乏相关，同样维他命 D 治疗可能对这些人群肺功能有益。”

这种现象精确机制尚不明确，但提示维他命 D 通过上调抗菌肽增强先天免疫以加速感染恢复。

对于维他命 D 和呼吸功能的观察性研究已经产生了各种结果。关于维他命 D 补充品作为呼吸疾病的预防的临床研究未能显示出明确的结果。

研究相关背景

当前关于 25-OHD 服用的推荐基于骨骼健康的维持，对于免疫学和其他非骨骼性的结

果并非最优化方案。以往对于 25-OHD 和肺功能的研究主要集中在西方人群，故 Kim 的研究组旨在亚洲人群中检验该关系是否存在。

研究数据

该分析的数据来自第三次和第四次韩国国家健康和营养审查调查（2008 到 2010）。调查中评估了肺功能和血 25-OHD 水平，最终的分析包括了 10,096 名有两项检查完整数据的参与者。

血 25-OHD 测量显示 636 名参与者测值<10 ng/mL，5384 名参与者测值位于 10-20ng/mL 之间，3,274 名测值 20 -30 ng/mL 之间，以及 802 名测值≥30 ng/mL。男性测值中位数为 20.6ng/mL 女性测值中位数为 17.5 ng/mL。整体来说,59% 的参与者 25-OHD 水平<20ng/mL。

参与者据 25-OHD 水平被分为四分位，范围为男性<15.3 ng/mL 到 ≥24.9 ng/mL，女性<12.8 ng/mL 到≥21.4 ng/mL。在控制年龄、性别、身高、时期（测量 25-OHD）之后，作者发现 25-OHD 水平和肺功能显著相关。比较最高和最低 25-OHD 水平四分位数，Kim 和同事们通过比较最高和最低 25-OHD 水平四分位数发现，FEV1 相差 51 mL，FVC 相差 58 mL。这种趋势在矫正了抽烟、锻炼、BMI、职业、地域和哮喘病史、肺结核以及阻塞性肺疾病之后依然存在。血 25-OHD 水平在有哮喘病史患者中差别不大，但有阻塞性肺疾病或肺结核参与者血 25-OHD 较无这两种疾病者低。比较血 25-OHD 最高和最低四分位数，作者发现有肺结核的参与者亚组中 FEV1 有 229 mL 的差异(P<0.01)。

研究局限性

该研究有局限性，即它是横断面研究，反向因果关系不能排除。同样地，参与者的整体低 25-OHD 水平限制了作者充分评估对肺功能最佳的维生素 D 水平。另外也没有考量过度日光暴晒、饮食或补充维生素 D 摄入的数据。

编译自：Vitamin D Levels Tied to Lung Health. Medpagetoday. 2013 年 3 月 29 日。

• 科室动态 •

不断总结，努力提高服务质量

为提高药学人员职业素质，提高药房服务质量，药剂科全体员工于 3 月 29 日中午开展了个人总结座谈会。旨在通过每个人工作的总结，寻找自身不足，以便在今后的工作中加以改正，为患者提供优质的服务。

座谈会上，大家争先恐后，积极发言，对过去一年工作情况的汇报、工作态度的评价以及对做好未来工作的决心。药剂科虞主任对每位员工的总结做了准确客观的评价，对在 2012 年取得成绩的同志提出表扬，对缺乏工作经验的新同志提出了希望。新、老同志欢聚一堂，其乐融融，同志们纷纷表示：沟通座谈会有助于药师增强自信心，同时也加深了彼此的了解，树立了学习的榜样，明确了共同努力的目标，为加强自身素质、提高服务质量奠定了坚实的基础。

药 剂 科 于 琪

2013、4、2

处方点评再次获奖

北京市卫生局医疗机构药事管理委员会社区卫生服务机构处方点评工作组于 2013 年 3 月 26 日在中国职工之家召开了“2012 年北京市社区医疗卫生机构处方点评工作总结表彰会”，对社区医疗卫生机构处方点评工作及社区安全用药宣教工作所取得的成绩做了充分的肯定。我院药剂科和其他 5 家二级医院荣获“优秀集体奖”，并获得 PIXMAMP288 腾彩一体机一台，这是药剂科在处方点评方面又一次获奖。

药剂科 和 晶

2013、4、3

积极组织业务学习，不断提高自身素质

为提高药学人员职业素质，加强团队文化建设，药剂科门诊药房于本月开始展开一系列的药师培训活动。主要针对药品说明书、药师职业道德规范、药事管理法规等进行学习。旨在增强药师责任心并提高其对调剂工作重要性的认识，以便以优质的服务准确的为患者提供用药咨询与信息并能指导其合理用药。

培训活动于每周二和周五的中午进行，以两位药师为一组，针对某一类药品进行讲解，包括药品适应症、用法、用量、配伍禁忌、不良反应和注意事项等具体内容，以基础知识为主，佐以工作中遇到的临床用药问题，具体而系统的对门诊药房的药品知识进行讲解。此外，学习内容还包括对不合格处方的分析，对个别用药案例的分析与讨论，对药事管理法规的学习，以及老药师工作经验的分享。

此次活动每位药师轮流担当主讲人，既提高了药师个人的业务水平，也增进了同事间互帮互助、互相学习的团队精神。同志们纷纷表示：学习内容丰富、案例生动、联系实际、收益颇多，对提高药房服务质量，防范医疗纠纷起到很大的帮助作用。

药剂科 于琪

2013、3、12