

目 录

• 论著 •	- 2 -
非甾体消炎药在术后急性疼痛治疗中的合理应用.....	- 2 -
癌性疼痛药物不良反应的防治.....	- 8 -
• 合理用药 •	- 13 -
如何合理使用催眠药.....	- 13 -
• 药学服务 •	- 24 -
中草药银杏不能预防阿尔兹海默病.....	- 24 -
雾化吸入给药的误区与对策.....	- 25 -
专家提醒——警惕抗癫痫药物加重病情.....	- 27 -
• 药物警戒 •	- 29 -
欧盟限制降钙素产品的使用.....	- 29 -
欧盟评估多奈哌齐的神经阻滞剂恶性综合征风险.....	- 30 -

• 论著 •

——摘自《临床药物治疗杂志》2012 年 7 月第 10 卷第 4 期

非甾体消炎药在术后急性疼痛治疗中的合理应用

田雪, 安海燕 (北京大学人民医院麻醉科)

非甾体消炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是临床常用的解热镇痛药。它主要通过抑制人体内的环加氧酶 (COX), 阻断花生四烯酸 (AA) 向前列腺素 (PG) 的转化, 发挥其治疗作用, 而 PG 在急性疼痛发病机制中具有重要的临床意义。因此, NSAIDs 广泛应用于术后急性疼痛的治疗, 但 NSAIDs 的作用机制决定了其并不适用于所有术后急性疼痛患者。只有深入了解 NSAIDs 的相关知识, 合理应用 NSAIDs, 才能在术后急性疼痛治疗中发挥其重要作用。

1 NSAIDs 在术后多模式镇痛治疗中应用的必要性

临床上单一的镇痛方法、镇痛药物不能完全阻断外周痛觉过敏和中枢痛觉过敏, 因此提出术后多模式镇痛的概念。多模式镇痛是指联合应用不同作用机制的镇痛药物 (阿片类、NSAIDs、局部麻醉药等), 或者不同作用途径的镇痛方法 (硬膜外、神经阻滞、静脉、口服等), 通过多种机制获得更满意的镇痛效果, 减少镇痛相关不良反应的发

生。

术后急性疼痛是机体产生的一种复杂生理反应, 具有多样性、复杂性的特点。手术创伤直接导致外周伤害性感受器的激活, 而受损组织释放出多种炎性致痛物质, 其中 PG 是一种重要的致痛物质, 可增强组胺、5-HT、缓激肽等致痛物质的作用, 直接刺激伤害性感受器, 造成周围神经活化和痛觉过敏, 导致疼痛阈值降低和对低阈值的反应增强^[1]。由外周传入脊髓的大量神经冲动使脊髓背角神经元兴奋性升高, 使细胞内信息传递系统发生改变, 从而产生中枢痛觉过敏。因此, 术后急性疼痛是痛觉过敏 (外周痛觉过敏和中枢痛觉过敏) 及这种敏感向损伤周围组织异常扩散的结果。

NSAIDs 具有较强的抑制 PG 释放的作用, 从而能够降低手术创伤的炎症反应^[2], 减弱 PG 对末梢化学感受器的刺激进而缓解疼痛^[2-3]。此作用其他镇痛药物无法替代。既往认为 NSAIDs 主要作用于外周, 但其亦可通过抑制脊髓的 COX 发挥镇痛作用^[4-6]。NSAIDs 与阿片类药物联合应用有协同镇

痛作用,在保证镇痛效果的同时,可降低阿片类药物的剂量 30% 左右^[7]。因此,有文献推荐如无特殊的禁忌证,术后应常规使用 NSAIDs 镇痛^[1]。

2 NSAIDs 的分类

目前临床上常用的分类方法是根据其对 COX 的选择性分为 4 类:①选择性 COX-1 抑制药,目前临床没有绝对的 COX-1 特异性抑制药,但阿司匹林属于高选择的 COX-1 抑制药;②非选择性 COX 抑制药,是指对 COX-1 和 COX-2 的抑制无差异,如吲哚美辛、布洛芬、萘普生、双氯芬酸及氟比洛芬酯;③COX-2 倾向性抑制药,又称选择性抑制药,指在有效治疗剂量时,对 COX-2 的抑制作用明显大于 COX-1,如萘丁美酮、美洛昔康;④选择性 COX-2 抑制药,是指即使在最大治疗剂量时也不会抑制 COX-1,如塞来昔布、帕瑞昔布。此外,多年来人们怀疑存在新的可诱导产生的 COX 异构体 COX-3^[8-9],有人提出在大脑中可能存在 COX-3,与疼痛和发热症状有关,而且它有可能成为无不良反应的解热镇痛药的靶点。

3 NSAIDs 在术后急性疼痛治疗中的应用

3.1 NSAIDs 单独应用于轻至中度急性术后疼痛治疗

NSAIDs 可以单独用于腹腔镜、妇科短小手术等创伤较小手术的术后疼痛治疗,国内外许多研究证明,单次或持续应用 NSAIDs 不仅可以减轻此类手术术后疼痛

的程度,提高患者舒适度,也可以起到减少伤口周围炎性反应、促进愈合等良性作用^[10-13]。不同研究显示,单独或联合应用口服 NSAIDs 类药物时,布洛芬的镇痛效果优于其他药物^[14-15]。

3.2 NSAIDs 与阿片类药物联合应用

尽管 NSAIDs 只有轻至中度镇痛效果,但这并不限制它在术后急性疼痛治疗中的应用。作为辅助用药进行多模式镇痛时,NSAIDs 可有效减少阿片类药物的应用,而且研究显示,无论是在麻醉恢复室还是病房,使用 NSAIDs 的患者 24h 内疼痛评分均低于单一用药^[16]。此外,由于阿片类药物使用剂量的减少,联合应用 NSAIDs 可以减少术后恶心、呕吐、尿潴留等阿片类药物剂量相关并发症的发生。

3.3 NSAIDs 用于超前镇痛

超前镇痛是指在伤害性刺激作用于机体之前采取一定的措施,防止神经中枢敏化,减少或消除伤害引起的疼痛。NSAIDs 是较早用于超前镇痛的药物之一,术前使用 NSAIDs,可以有效减轻术后疼痛的程度^[11,17-19]。

3.4 NSAIDs 减轻围术期炎性反应

研究发现氟比洛芬酯、氯诺昔康镇痛可减轻术后炎性反应,并且其减轻程度与镇痛效果相一致^[20]。有文献报道,妇科手术患者应用氯诺昔康后白细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数明显低于对照组^[21]。

3.5 NSAIDs 在特殊人群中的应用

尽管大部分上市 NSAIDs 并未明确指出是否可以安全应用于儿童,但 Michelet 等^[10] 的荟萃分析显示它可以减少儿童应用阿片类药物的剂量,并有效减少阿片类药物相关并发症。周筠等^[22] 对广州市儿童医院术后用药的统计发现,布洛芬是儿童术后疼痛治疗应用最多的 NSAIDs 类药。

4 NSAIDs 的不良反应

NSAIDs 通过抑制 COX 的活性,起到解热、镇痛、抗炎作用,其与麻醉性镇痛药相比,它不产生欣快反应,无依赖,对呼吸无抑制,有良好的早期镇痛效果,因此目前 NSAIDs 广泛用于术后急性疼痛的治疗。但正是由于其对 COX 的抑制作用,也产生了各种不良反应,主要表现为胃肠道、心血管、肾、肝等损害。

4.1 胃肠道损害

胃肠道损害是 NSAIDs 最常见的不良反应,主要表现为胃和十二指肠糜烂、溃疡、穿孔及出血。COX-1 促进某些 PG 的合成而保护胃黏膜和抑制胃酸分泌,因此抑制 COX-1 作用的 NSAIDs 均具有胃肠道不良反应。此外,口服的 NSAIDs 绝大多数是弱有机酸,能直接损伤胃黏膜。不同 NSAIDs 服用后的损伤程度排序为:布洛芬<舒林酸<吲哚美辛<萘普生<阿司匹林。文献认为选择性 COX-2 抑制药与非选择性 NSAIDs 联合质子泵抑制药相比明显降低全胃肠道不良反应发生的风险^[23]。

4.2 心血管损害

目前认为心脑血管不良事件是 NSAIDs 的类效应。临床试验表明,选择性 COX-2 抑制药昔布类药物可增加心血管事件的风险。这是因为选择性 COX-2 抑制药可引起血管内皮中前列环素 (PGI₂)和血小板中血栓素 A₂(TXA₂) 失衡,促进血栓形成,增加心血管事件、心肌梗死、卒中与心力衰竭的风险。但大规模的荟萃分析显示,并没有足够证据证明市场上任何一种 NSAIDs 对循环系统是安全的^[24]。有研究指出,所有剂量的选择性 COX-2 抑制药和大剂量非选择性 NSAIDs 都可增加发生过心肌梗死患者的病死率^[25]。

4.3 肾损害

不论是非选择性还是选择性 NSAIDs 均有引起肾功能不全的风险,其肾损害的临床表现为膜性肾病、急性肾功能不全、间质性肾炎、镇痛药性肾炎、肾乳头坏死、水钠潴留、高血钾等。NSAIDs 影响 PG 对肾脏有效血流量的调节,导致肾髓质缺血而造成肾损害。研究发现,COX-1、COX-2 对肾脏正常发育、调节水电解质平衡和保护肾小球功能均起着重要作用。选择性 COX-2 抑制药会导致 COX-1 和 COX-2 的失衡,可诱发尿钠和尿量减少,甚至急性尿潴留。

4.4 血液系统损害

NSAIDs 抑制血小板的聚集,导致出血时间延长,这与抑制 COX-1 的功能相关。血小板膜磷脂在磷脂酶作用下释放 AA,AA 在 COX 作用下代谢物为 TXA₂,阿司匹林

正是通过抑制 COX-1, 阻止 TXA₂ 的合成, 同时使血小板膜蛋白乙酰化, 并抑制血小板膜酶, 从而不可逆地抑制血小板聚集。治疗剂量的 NSAIDs 并不增加硬膜外穿刺置管出血的风险^[1]。临床研究表明, 氟比洛芬酯 (1mg · kg⁻¹) 具有可逆性的抑制血小板聚集功能, 并且增加术后伤口的引流量^[26]。但选择性 COX-2 抑制药可以避免该不良反应的发生。NSAIDs 可导致粒细胞减少及再生障碍性贫血, 如双氯芬酸可引起白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、再生障碍性贫血。NSAIDs 导致粒细胞缺乏的机制主要为速发型变态反应, 患者以前接触过某种药物而被致敏, 当再次接触该药后数小时内突然发生粒细胞减少或缺乏。

4.5 肝损害

多数 NSAIDs 可致肝损害, 服用 NSAIDs 致肝病的危险是未用 NSAIDs 者的 2.3 倍。对乙酰氨基酚经肝细胞色素 P450 氧化酶代谢产生过量活性代谢产物 N- 乙酰对苯醌亚胺, 大剂量长期使用可导致严重的肝损害, 尤以肝坏死常见。

4.6 骨愈合的影响

PG 是维持骨形成和骨破坏两者平衡的重要因素, 当骨折发生时, PG 促使骨形成增加, 从而使骨折愈合。动物研究发现, NSAIDs 降低或者延迟骨折的愈合^[27-28], 但尚无临床证据。

5 NSAIDs 合理应用的注意事项

5.1 NSAIDs 的选择做到个体化

NSAIDs 药物种类繁多, 对 COX-1 抑制越多, 其心脑血管不良事件越少, 但上消化道不良反应、出血风险增加; 对 COX-2 抑制越多, 其上消化道不良反应越少, 但心脑血管不良事件增多。对有心脑血管高危因素 (如缺血性心脏病、脑卒中、高血压、高血脂、糖尿病或外周动脉疾病) 的人群, 应避免使用选择性 COX-2 抑制药; 存在严重胃溃疡、进行胃肠吻合手术、严重肝肾疾病的患者, 尽量避免使用 NSAIDs。

5.2 避免同时服用 ≥2 种 NSAIDs

NSAIDs 的镇痛作用具有封顶效应, 两种 NSAIDs 同时应用不但不能提高疗效, 反而会使不良反应增加。

5.3 选择合适的剂型和给药途径

餐后服药、使用肠溶制剂 (选择性 COX-2 抑制药除外)、肛门给药可以减少胃肠道的不良反应。静脉给药, 起效迅速, 适于术后急性疼痛患者短期应用。

5.4 尽量避免长期大量使用 NSAIDs

NSAIDs 的不良反应与药物剂量、给药时程有直接相关, 术后短期、适量应用可明显降低不良反应的发生率。

【参考文献】

- [1] Dunn PF. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2007:560.
- [2] 王戡, 潘芳, 冯艺, 等. 氟比洛芬酯注射液复合舒芬太尼术后镇痛效果及抗炎作用的研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011,

27:941-943.

[3] 杨秀艳. 围术期非甾体抗炎镇痛药应用探讨 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11:1639-1642.

[4] Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases[correction of cyclooxygenases] in the spinal cord [J]. Prog Neurobiol, 2001, 64:327-363.

[5] Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, et al. Postoperative modulation of central nervous system prostaglandin E2 by cyclooxygenase inhibitors after vascular surgery[J]. Anesthesiology, 2006, 104:411-416.

[6] 张红, 冯艺, 顾健. 氟比洛芬酯静脉注射后在患者脑脊液的分布情况 [J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31:432-434.

[7] Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials [J]. Anesthesiology, 2005, 103:1296-1304.

[8] Berenbaum F. COX-3: fact or fancy [J]. Joint Bone Spine, 2004, 71:451-453.

[9] Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005, 72:85-87.

[10] White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery [J]. Anesth Analg, 2002, 94:577-585.

[11] 曾广晖, 冯艺, 王建六, 等. 术前氟比洛芬酯用于妇科腹腔镜术后镇痛的临床观察 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9:141-145.

[12] 陈瑞海, 周勤, 孙余挺, 等. 环状混合痔患者围手术期多模式镇痛的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14:214-216.

[13] 柳冰, 刘肖平, 刘宁, 等. 胆囊切除术中应用氯诺昔康和芬太尼镇痛的比较 [J]. 南京部队医药, 2002, 4:24-27.

[14] Baygin O, Tuzuner T, Isik B, et al. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction [J]. Int J Paediatr Dent, 2011, 21:306-313.

[15] Sniezek PJ, Brodland DG, Zitelli JA, et al. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction [J]. Dermatol Surg, 2011, 37:1007-1013.

[16] Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, et al. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for

- pediatric postoperative pain[J].*Anesth Analg*, 2011, 114:393-406.
- [17] 裴旭星, 韩雪萍. 帕瑞昔布钠超前镇痛对食管癌根治术术后疼痛的影响 [J]. 中国实用医刊, 2010, 5: 33-35.
- [18] 吴晓丹, 陈彦青, 俞增贵. 氟比洛芬酯超前镇痛对腭咽成型术患者术后镇痛效果的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 23: 961-963.
- [19] 辜晓岚, 徐建国. 塞来昔布超前镇痛在骨科手术的应用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22:19-23.
- [20] 郭一闽, 陈亚迟, 王忱. 三种不同非甾体类抗炎药对妇科腔镜术后疼痛及细胞因子的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27: 123-126.
- [21] 杨庆, 林群, 林献忠, 等. 氯诺昔康伍用芬太尼对妇科手术后炎症反应的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24: 389-393.
- [22] 周筠, 郭穗霞, 范晓军, 等. 小儿术后镇痛用药情况分析 [J]. 广州医药, 2008, 39:36-41.
- [23] Chan FK, Lan A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376:173-179.
- [24] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2011, 342:c7086.
- [25] Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 Inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2006, 113:2906-2913.
- [26] 许军军, 冯艺. 氟比洛芬酯注射液对单侧髋关节置换术患者血小板聚集功能的影响 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2011, 43:781-783.
- [27] Riew KD, Lou J, Wright NM, et al. Thoracoscopic intradiscal spine fusion using a minimally invasive gene-therapy technique [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85:632-634.
- [28] Akritopoulos P, Papaioannidou P, Hatzokos I, et al. Parecoxib has nonsignificant long-term effects on bone healing in rats when administered for a short period after fracture Panagiotis Orthop [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009, 129:1427-1432.

——摘自《临床药物治疗杂志》2012 年 7 月第 10 卷第 4 期

癌性疼痛药物不良反应的防治

李君（北京大学人民医院麻醉科）

癌性疼痛的治疗中往往包括多种药物，以中枢性镇痛药为主，其中又以阿片类药物为代表，其他用于治疗癌性疼痛的药物还有非甾体消炎药（NSAIDs）、抗惊厥药、抗抑郁药等。阿片类药物的各种不良反应令麻醉疼痛科、肿瘤科之外的科室医生望而却步，临床应用时倾向于不用或少用，这就不能为癌性疼痛患者提供充分的镇痛治疗。同时，药物治疗中出现的不良反应还会降低患者的依从性，影响下一步治疗，严重时甚至会导致危及生命的并发症。因此，应重视这些不良反应，并且积极防治。这些药物中最易引起不良反应的药物为阿片类镇痛药和 NSAIDs。

1 阿片类镇痛药的不良反应及其防治

阿片类镇痛药不良反应的防治：①改变阿片类药物的给药途径；②降低阿片类药物的剂量，包括加用辅助药物、治疗疼痛的病因及神经阻滞等治疗方法；③改变阿片类药物的种类^[1]。

1.1 便秘

便秘是阿片类药物最常见的重要不良

反应之一。其他可引起便秘的药物有 5-HT₃ 受体拮抗药（如曲马朵）、三环类抗抑郁药、抗惊厥药等。在普通人群中便秘的发生率约 10%，> 65 岁的老年人约 20%，癌症患者约 50%，晚期癌症患者约 78%，而服用阿片类药物的癌症患者便秘发生率为 90% ~ 100%。对于 > 65 岁、服用阿片类药物的癌症患者，应特别注意便秘的预防和治疗^[2]。

便秘这一不良反应与其他阿片类药物的不良反应不同，患者不会因长期用药而耐受，它不仅会出现于用药初期，而且还会持续存在于阿片类药物镇痛治疗的全过程。便秘如得不到及时控制，可引起严重并发症，成为有效缓解疼痛的最大障碍^[3]。引起便秘的机制为：①与肠肌丛阿片受体结合，使环状肌收缩大于纵形肌，从而导致肠蠕动减慢，结肠黏膜分泌减少，直肠括约肌张力增加；②降低直肠对张力的敏感性。

1.1.1 预防措施 开始服用阿片类药物时，患者应增加液体摄入、活动量或食用富含纤维素的食物，建立和保持规律的排便习惯。此外，还需预防性使用刺激性缓泻药

和（或）大便软化剂。增加阿片类药物剂量的同时需要增加通便药物的剂量[4]。

1.1.2 治疗措施 便秘的治疗目标为每 1~2 天排便 1 次。常见治疗便秘的药物：①缓泻药；②胃肠动力药；③选择合适的阿片类药物；④阿片受体拮抗药。

使用缓泻药时应尽量采取个体化治疗方案，多数情况下需同时使用刺激性缓泻药和大便软化剂。对于卧床、每天饮水量少的患者应避免大剂量使用缓泻药，否则会使这些患者的大便干硬，不利于排便。尽量减少使用栓剂和灌肠剂。阿片类药物加量时，也需预防性增加通便药物剂量。

通便药物的局限性：患者依从性不佳（包括患者的习惯、通便药物的味道、服用药物过多等多种原因）；过山车效应（经常会有便秘和腹泻交替出现）；通便药物的不良反应（绞痛、腹胀、恶心、水电解质紊乱等）；栓剂/灌肠剂（使患者不适、无尊严感，其不良反应包括水电解质紊乱、出血、穿孔和败血症等）。

不同的阿片类药物在中枢与胃肠道的药物分布比例也不同，芬太尼在中枢与胃肠道的药物分布比例是 1:1.1，而吗啡为 1:3.4。使用芬太尼透皮贴剂者发生便秘的风险远远低于使用缓释羟考酮及吗啡者。

中枢拮抗药，包括纳洛酮、纳曲酮和纳美芬。给予纳洛酮口服时肝首过清除效应非常明显，其在肠壁中的生物活性远高于全身的活性。但是纳洛酮剂量增加时阿片类药物

撤药反应的风险也会增加。纳洛酮用于治疗阿片类药物导致的便秘时，剂量从 2mg qd^[5]至 12mg tid^[6] 不等。外周拮抗药，包括甲基纳曲酮^[7]、爱维莫潘^[8] 和聚乙二醇化 naloxol（NKTR-118）^[9]。中枢拮抗药的缺点是影响阿片类药物的镇痛效果，外周拮抗药主要拮抗胃肠道内的 μ 受体，既能缓解便秘又不会引起撤药反应。甲基纳曲酮是美国 Progenics 公司开发的第一个外周阿片受体拮抗药。甲基纳曲酮不通过血脑屏障，可缓解阿片类药物引起的便秘，且不影响镇痛效果，也不引起戒断症状。可经口服、静脉及皮下等多种途径给药。静脉注射吗啡 0.05mg·kg⁻¹ 的患者，使用甲基纳曲酮 6.4 ~ 19.2mg·kg⁻¹ 口服与安慰剂组相比，口-盲肠转运时间（OCTT）缩短 30%，且无阿片类药物撤药反应^[10]。目前美国 FDA 已批准甲基纳曲酮用于治疗阿片类药物引起的便秘。但目前这些药物还未在中国上市。

如果经以上处理便秘仍不缓解，需考虑是否有肠梗阻或粪便嵌塞的可能性。

1.2 恶心、呕吐

阿片类药物对延髓呕吐中枢化学感应区有兴奋作用，故易引起恶心、呕吐。恶心、呕吐的发生率约 30%，一般发生于用药初期，症状大多在 4 ~ 7d 内缓解，随着用药时间的延长会逐渐耐受^[11]。其他可引起恶心、呕吐的药物有 NSAIDs、曲马朵等。正在进行化疗或放疗以及脑转移的患者也可伴有恶

心、呕吐等症状,服用上述镇痛药物可能使恶心、呕吐加重。需要注意的是,患者出现恶心、呕吐时,应排除如便秘、中枢神经系统病变、化疗、放疗、高钙血症等原因^[4]。

1.2.1 预防措施 对于既往使用阿片类药物出现恶心、呕吐的患者,强烈推荐预防性使用止吐药物。最常用的预防药物是甲氧氯普胺,但需注意乳腺癌患者禁用。

1.2.2 治疗措施 轻度恶心可选用甲氧氯普胺片、维生素 B6 片;重度恶心、呕吐可选用 5-HT 拮抗药,如昂丹司琼、格拉司琼等,但需注意,这类药物可能导致便秘。难治性恶心呕吐可给予丙氯拉嗪每 4~6h 10~20mg 口服,或氟哌啶醇每 6~8h 0.5~1mg 口服。仍不能缓解的患者,可换用其他镇痛药物、联合用药或改变给药途径。除此之外还应积极治疗便秘。

1.3 过度镇静

多见于阿片类药物和曲马朵治疗初期、加大剂量或合用抗惊厥药、镇静药治疗期间。1~3d 后症状多能自行缓解。部分患者因长期受疼痛困扰而失眠,初始使用阿片类药物镇痛治疗数日内的过度镇静状态可能与理想控制疼痛后补偿睡眠有关。如果患者出现明显的过度镇静症状,首先应排除引起嗜睡及过度意识障碍的其他原因,如中枢神经系统疾病、水电解质紊乱等。

1.3.1 预防措施 根据患者疼痛程度、合并症和一般状况等,制定个体化镇痛方案,避免过度镇静的发生。

1.3.2 治疗措施 必要时可给予兴奋药治疗,如咖啡因。哌甲酯能够增强镇痛作用,减轻服用阿片类药物癌症患者的镇静症状^[5]。使用哌甲酯这类精神兴奋药能使患者耐受更大剂量的阿片类药物。此外,还可给予莫达非尼每日上午 200~400mg 口服,或右旋安非他命每日上午 5mg。

1.4 精神症状

晚期癌症患者有很多因素可能导致精神症状,尤其是在生命即将结束的最后一周。当精神症状急性发生时通常与阿片类药物特异相关。有些患者还会出现认知错乱、幻觉等。在使用几天稳定剂量的阿片类药物后,这些症状通常会消失。晚期患者认知改变应注意与缺氧、尿毒症、脑转移、长期使用激素、其他精神药物所致的高钙血症等相鉴别。

使用哌替啶易出现中枢神经不良反应,与用药剂量及代谢产物去甲哌替啶的血浆浓度相关。如去甲哌替啶的血浆浓度达 422 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时患者出现战栗感,达到 463 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时出现震颤及抽搐,达到 814 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时出现肌阵挛及癫痫大发作^[12]。

如果认为阿片类药物与之明显相关,建议停用目前使用的阿片类药物,用另一种阿片类药物替代。也可以用补液或精神类药物缓解症状,包括苯二氮类药物或其他镇静药物。必须谨慎使用苯二氮类药物,因为它可能加重某些患者的镇静和精神错乱状态。氟哌啶醇是最常使用的。

同时服用阿片类药物（包括曲马朵）和 5-HT 再摄取抑制药（如某些抗抑郁药）的患者，可增加中枢神经系统毒性反应的发生率（5-HT 综合征），故应当避免。

1.5 呼吸抑制

主要表现为呼吸频率减慢，呼吸变浅，通气量减少，口唇发绀等。心电监护可出现脉搏氧饱和度下降。血气分析可出现动脉血氧分压和血氧饱和度下降，二氧化碳分压升高。合并呼吸系统疾病的患者，或与其他镇静药物发生协同作用时，呼吸抑制的风险将明显增高，需谨慎用药并密切监测。

1.5.1 预防措施 高危患者用药期间应密切监测神志、呼吸等生命体征。保持患者气道通畅，滴定用药。

1.5.2 治疗措施 持续或间断给氧，必要时可使用呼吸兴奋药。用药 3~5d 后，呼吸抑制症状一般可自行减弱或消失。一旦出现严重呼吸抑制，可用纳洛酮缓解，必要时进行人工呼吸。每 2~3min 给予纳洛酮 0.04~0.08mg（1~2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ），直至患者神志、呼吸好转为止。最大剂量为 2mg。作用时间为 1h。给药后监测 $\geq 2\text{h}$ ，以防止再次出现镇静现象。由于纳洛酮拮抗镇痛作用，可能会导致高血压、心律失常、肺水肿、恶心、呕吐，以及可能诱发阿片成瘾患者急性戒断症状。老年人和心脏病患者需小心使用，以避免心血管并发症的发生。

1.6 尿潴留

阿片类药物引起尿潴留的发生率低，主

要是由于膀胱出口括约肌痉挛所致。尿潴留的发生率与阿片类药物剂量呈正相关。尿潴留的发生率较低，但如果经鞘内和硬膜外给予阿片类药物，尿潴留发生的概率增加。前列腺肥大患者也属高危人群。

1.6.1 预防措施 避免同时使用镇静药，增加活动量，避免膀胱过度充盈。

1.6.2 治疗措施 可采用诱导自行排尿法，如听水流声、热水冲洗会阴部、按摩下腹部等。诱导排尿失败时，可考虑留置导尿管。上述方法无效时可以临睡前给予特拉唑嗪 1~10mg 或坦洛新 0.4~0.8mg 口服。对于持续尿潴留难以缓解的患者，可考虑换用其他镇痛药。

1.7 肌阵挛

肌阵挛可能偶与阿片类药物有关，与其服用剂量相关，但不可预测。不会随用药时间的延长而耐受。吗啡的神经兴奋性代谢产物可能与肌阵挛和癌痛患者使用大剂量阿片类药物后出现的痛觉过敏状态有关。但是肌阵挛也会在给予其他阿片类药物后出现。也有人提出肌阵挛与一些辅助用药或者吗啡制剂中的防腐剂有关。当阿片类药物和选择性 5-HT 再摄取抑制药合用时，会增加肌阵挛的发生率。如果可能，将阿片类药物减量、换一种阿片类药物或加用苯二氮类药物（如地西泮、氯硝西泮或咪达唑仑）通常可以减轻肌阵挛。有外周肌松作用的药物也可以减轻肌阵挛，例如丹曲林^[13]。

2 非甾体消炎药的不良反应及其防治

2.1 胃肠道损伤

胃肠道损伤是应用 NSAIDs 最常见的不良反应,包括腹胀、消化不良、恶心、呕吐、腹泻和消化道溃疡,严重时可导致消化道穿孔或出血,甚至死亡。防治措施为:①高龄、有溃疡病史等高危患者禁用或慎用;②尽量避免与糖皮质激素合用;选用对胃肠道影响小的药物,例如 COX-2 抑制药;③尽量减少连续使用 NSAIDs 的时间;同时使用 H₂ 受体拮抗药或质子泵抑制药保护胃肠道黏膜。

2.2 肝肾损伤

肝损伤从轻度转氨酶升高到严重的肝细胞坏死;肾损伤表现为急性肾衰竭、肾病综合征、肾乳头坏死、水肿、高血钾和(或)低血钠等。防治措施为:①肝肾功能异常者避免使用;②高危患者慎用;③长期用药者应定期复查肝肾功能,以便及时发现异常。

2.3 血液系统损害

血液系统损害包括各种血细胞减少和缺乏,其中以粒细胞减少和再生障碍性贫血较为常见,一般发生率不高。其防治措施为:①有出血病灶时避免使用;②肝损伤、低凝血酶原血症、维生素缺乏和术前患者避免使用;③与抗凝药物合用时减少 NSAIDs 剂量。

2.4 其他不良反应

NSAIDs 的其他不良反应还有头痛、头晕、嗜睡、失眠、过敏反应等,发生率较低。预防措施主要为高危人群慎用,与其他可能

导致相同不良反应的药物合用时减少剂量。

3 小结

总之,对癌痛患者的治疗目标是舒适并且保证生活质量。在治疗癌痛过程中应当预料到阿片类药物和 NSAIDs 的不良反应,积极预防和治疗不良反应,保证患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report [J]. J Clin Oncol, 2001,19:2542-2554.
- [2] Levy MH. Palliative care and oncology: integration leads to better care [J]. Oncology (Williston Park), 2011,25:1275.
- [3] 于翠萍,安建雄. 如何防治阿片类药物引起的便秘[J]. 中国处方药,2008, 7: 74-76.
- [4] SwarmR, Abernethy AP, Angheliescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Adult Cancer Pain Guideline,V.1.2010R/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive
- [5] Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia [J]. J Pain Symptom Manage, 2002, 23:48-53.
- [6] Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation [J]. Pain, 2000, 84:105-109.

- [7] Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, et al. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients [J] . Mayo Clin Proc, 2012,87: 255-259.
- [8] Vaughan-Shaw PG, Fecher IC, Harris S, et al. A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery [J] . Dis ColonRectum, 2012, 55:611-620.
- [9] Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities [J] . Am J Gastroenterol, 2011,106:835-842.
- [10] Yuan CS, Foss JF, Osinski J, et al. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time [J] . Clin Pharmacol Ther, 1997, 61:467-475.
- [11] 伏晓,姚恩霞,徐前进. 阿片类药物不良反应防治对策 [J] . 中华全科医学, 2008, 6: 752.
- [12] Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness [J] . J Pain Symptom Manage, 2001, 21:338-354.
- [13] 姜华,冯艺. 阿片类药物镇痛治疗中的中枢毒性反应——肌阵挛 [J] . 中国医刊, 2007, 42: 33-34.

• 合理用药 •

如何合理使用催眠药

临床药理学室

镇静催眠药向来被人们视为专科药物中的一类小品种。实际上,据国外一项大规模抽样调查结果表明:患有烈度不同的“睡眠障碍”的人约占成年人总数的 50%-60%,虽然不是所有失眠者都求助于药物治疗,但安眠药的市场容量实际也并不小。1999 年世界安眠药物市场总销售额已达 13 亿美元。

思考睡眠

人类生命的 1/3 在睡眠中度过,优质的睡眠是让另外 2/3 时光活力充沛、健康快乐的保

证。严肃地说，失眠就等于虚度光阴。如何抵御失眠，确保睡觉的权利，是一个值得思考的问题。失眠是一种睡眠质量或数量达不到正常需要的主观感觉体验。引起睡眠紊乱有许多原因，如躯体疾病或疼痛的后果、精神科疾病中的抑郁症、药物的副作用、生物节律周期障碍或原发性睡眠障碍中的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等。故治疗失眠的最佳选择是治疗引起失眠的原因或障碍。例如，如果发现引起睡眠紊乱或失眠的原因是抑郁症，那么使用抗抑郁药物治疗是最佳选择。

既然失眠是疾病，那么首先需要思考的便是我们医生。在许多情况下，失眠的原因不易找到，按睡眠障碍国际分类将这一障碍称之为原发性失眠，表现为心理生理性失眠或主观感觉性失眠等。治疗这一类失眠的方法通常包括以下两种：（1）使用镇静催眠药物治疗；（2）非药物治疗，主要有行为疗法、放松疗法、认知疗法和光疗法等。

然后是负责药物研发的药学家们，他们已经思考了一百多年。安眠药物的大规模研发工作始于二十世纪。在整个十九世纪国外开发上市的安眠药仅有水合氯醛、三聚乙醛、乌拉坦和索佛那（双乙磺丙烷）等少数几种。进入二十世纪后期安眠药的研发开始加速。

治疗失眠要考虑的一个重要问题是患者出现失眠时间的长短。对于短暂和短期失眠患者使用催眠药物要慎重。同样，对短暂和间歇性慢性失眠，使用催眠药物也要慎重。

理想的镇静催眠药物应该具备下列条件：（1）迅速诱导入睡；（2）对睡眠结构没有影响；（3）第二天无药物残留作用；（4）不影响记忆功能，包括没有遗忘症状；（5）对呼吸没有抑制作用；（6）长期使用无药物依赖性 or 药物戒断症状；（7）与酒精和其他药物无相互作用。

对症下药

哪些失眠可以用药，哪些失眠该用哪些药？需要医生来准确把握。一般临床使用药物治疗失眠问题的原则是：（1）以入睡困难为临床症状的患者应该选用短效药物，少数患者如果是午睡困难也可以使用；（2）夜间睡眠浅睡、易醒的患者可以使用中效药物治疗；（3）夜间睡眠易醒和早醒的患者应该使用长效药物治疗；（4）如果患者睡眠紊乱伴有焦虑、抑郁，应该使用抗焦虑或抗抑郁药物治疗；（5）如果患者出现精神异常导致睡眠紊乱，应该使用神经阻滞剂（抗精神病药物）、必要时合并使用苯二氮卓类安眠药物。

目前，一致公认的是，苯二氮卓类安眠药物可用于短暂和短期失眠症状。短暂失眠表现为一个新的睡眠环境里和因为倒班或跨洲旅行要改变原有睡眠时间安排而出现的第一个晚上不能入睡，这是考虑使用催眠药物的主要适应症。通常这些失眠患者以前睡眠都是正常的，一旦失眠问题解决后，患者的睡眠又恢复到以前的正常睡眠模式。对短暂和短期失眠症状，对短暂使用镇静催眠药物是为了防止症状发展成为持久的心理性失眠。这样，失眠主要是条

件反射,有认知和生理方面的原因。目前认为,短暂和短期失眠症状可以发展为心理性失眠,而持久的心理生理性失眠通常被认为白天出现焦虑较少,但焦虑和唤醒与睡眠能力和环境相关。除非白天另外需要药物(如长效镇静催眠药物)短暂和短期失眠症状的治疗应该采用短效和中效药物。

虽然可以采用短期的镇静催眠药物治疗慢性失眠,但对慢性失眠是否要长期使用镇静催眠药物还有争议。有些睡眠专家建议对不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、中枢性睡眠暂停综合征和慢性躯体疾病伴随的失眠可以长期使用镇静催眠药物治疗。对不宁腿综合征和周期性肢体运动障碍患者的研究发现,苯二氮卓类安眠药物可以改善患者的睡眠,但这只是对症治疗,不是治疗其原发疾病。对睡眠暂停综合征的治疗应该区别中枢性睡眠暂停综合征和阻塞性睡眠综合征,因为对中枢神经系统疾病是不能应用抑制性药物的。有专家建议,对慢性躯体疾病伴发失眠的症状,可以长期使用催眠药物作为一种辅助治疗手段。

药物禁忌

很显然,并不是所有失眠患者都可以或必须进行药物治疗,否则会带来比失眠更严重的后果。一般认为有酒精或药物滥用史的患者不能使用镇静催眠药物。对孕妇也不能使用镇静催眠药物。通常要在半夜起来执行任务的人员应该避免使用镇静催眠药物。

对大量饮酒的患者或老年人使用镇静催眠药物要十分谨慎,因为酒精与镇静催眠药物一起可以降低药物的安全阈值,也容易产生药物的成瘾依赖。老年人因为药物代谢关系,可以产生更高的血浆浓度而使药物在体内的停留时间延长。

此外催眠药物的禁忌范围包括(1)儿童;(2)孕妇;(3)呼吸功能障碍;(4)重症肌无力;(5)饮酒之前和之后;(6)睡眠期间需要唤醒且保持警觉状态进行工作的人员。

超级家族

1961年甲氨二氮卓(利眠宁)的上市标志着“苯二氮卓类”安眠药物新时代的开始。目前全球广泛使用苯二氮卓类催眠药物治疗失眠。苯二氮卓类催眠药物的命名源于它们的化学结构,其中一个苯环附在一个七边二氮杂苯核上。其大部分化学物质是脂溶性,完全从胃肠道吸收。

苯二氮卓类药物对各种原因引起的失眠都有效,理想的催眠药应能迅速诱导睡眠而无宿醉作用。可根据病情进行选择。入睡困难者选半衰期短的苯二氮卓类,如替马西泮、Estazolam(艾司唑仑)、Triazolam(三唑仑)。早醒者可选用Flurazepam(氟胺安定)、硝基安定。主要还有Quazepam、Temazepam(羟基安定)。

临床上,苯二氮卓类安定药物常用于治疗睡眠紊乱,包括失眠。虽然大部分苯二氮卓安

定类药物都有镇静和催眠作用,但只有 5 种药物在美国被 FDA 批准作为催眠药物用于临床。这些药物的主要区别在于药物动力学方面,包括吸收、分布和排泄率决定药物的效果,药物的半衰期和分布率决定药物作用的持续时间。与药物剂量结合在一起,这些作用决定药物对睡眠的作用和白天功能的影响。

所有苯二氮卓安定类催眠药物对短期失眠治疗均有作用。与安慰剂比较,这些药物可以减少睡眠入睡潜伏期、夜间醒来次数和时间,增加睡眠总的时间和睡眠效率。临床医师选用药物部分取决于患者的失眠性质。快速吸收的药物更适合入睡困难者,而慢速吸收的药物更适合睡眠维持困难者。

临床上根据作用特点和半衰期等将苯二氮卓安定类药物分为短效、中效和长效 3 类。

短效苯二氮卓安定类药物

这类苯二氮卓安定类药物半衰期多不足 10 小时,作用迅速而短暂,因此一般无延续反应,主要用于入睡困难者,特别是白天需要头脑高度清醒的失眠患者。该类物质包括:咪唑安定(速眠安或多美康)等。这类物质也可用于上半夜醒后难以再入睡的患者醒后服用。短效苯二氮卓安定类药物易形成依赖,且撤药后易发生反跳性失眠,甚至仅使用 1-2 次即可发生。

三唑仑是一种快速吸收和半衰期短的苯二氮卓安定类催眠药物,有显著的镇静、催眠作用,作用机制与地西洋相似,但与地西洋相比,其催眠作用强 45 倍。多次使用可在体内有轻微烈度的积累作用。由于吸收比较快(效时间 15-30 分钟)更适合作为治疗入睡困难的催眠药物。有许多研究报道认为,三唑仑可以减少睡眠入睡潜伏期和增加总的睡眠时间。与半衰期长的苯二氮卓安定类催眠药物比较,三唑仑所产生的白天嗜睡作用效。但由于其半衰期短,对治疗睡眠维持困难疗效较差,患者可能出现早醒和白天焦虑现象。其不良反应与地西洋相似,对本品过敏、急性闭角型青光眼、重症肌无力患者禁用。

艾司唑仑是快速吸收和半衰期中等的苯二氮卓安定类催眠药物。临床研究报道,晚上服用后其作用可持续 6 小时,可减少睡眠入睡潜伏期 15-20 分钟。Quazepam 药物动力学与艾司唑仑类相似,是快速吸收和半衰期较长的苯二氮卓安定类催眠药物,可有效治疗入睡困难和睡眠维持困难。由于半衰期比较长,出现反跳性失眠比较少。一般推荐开始用药剂量为 0.5mg,以后缓慢增加药量。

中效苯二氮卓安定类药物

这类物质半衰期多在 10-20 小时之间,其作用介于短效与长效苯二氮卓安定类药物之间。主要用于以睡眠不实、多醒为主兼有入睡困难的患者。用量较大时有延续反应。常用的该类物质有羟基安定、氯羟安定、舒乐安定、阿普吐仑等。

羟基安定是一种半衰期中等的苯二氮卓安定类催眠药物,多次使用可在体内有中等烈度的积累作用。其吸收比较缓慢,更适合作为维持睡眠困难的催眠药物。有报道认为,对在相同催眠作用的情况下,羟基安定白天残留损害作用最小,而低耐受性可以使本药使用达 3 个月。由于该药物适合治疗维持睡眠困难且白天残留的副作用最小,最适合治疗老年人的失眠。一般来说,开始剂量 0.75mg 可以有效地治疗短暂性或轻微的失眠症,一般睡前 30 分钟服用,但要注意药物依赖想象。

长效苯二氮卓安定类药物

这类药物的半衰期长达 20-50 小时,其中以氟硝安定最短,氟基安定最长。长效苯二氮卓安定类药物作用缓慢,治疗时间较长,因而易有贮积作用和延续反应,容易抑制呼吸。但除非大量长期应用,其依赖性和反跳性失眠较短效和中效苯二氮卓安定类药物为轻。主要用于睡眠易醒、不实或早醒患者,但不宜连续使用。对兼有抗焦虑作用的长效苯二氮卓安定类药物,利用其延续作用的特点,每晚睡前服药后白天可不再应用其他抗焦虑药物,但使用期限不应太长。常用的该类药物有安定、硝基安定、氟硝安定和氟基安定等。

氟胺安定是一种快速吸收而代谢缓慢的药物,夜间在体内有积累作用。在停止用药后,其在体内的活性代谢产物缓慢排泄。氟胺安定可以用于入睡和睡眠维持困难,每晚连续使用可维持一个月。氟胺安定在美国一直是最常用的安眠药之一,然而最近围绕它的可能严重副作用和依赖性,尤其是大剂量时,引起关注和争论,其应用已大为减少。一般治疗剂量为 15-30mg 每天。

许多苯二氮卓安定类抗焦虑药物可以用于治疗焦虑伴发的失眠,但有关的研究报道不多。所有苯二氮卓安定类药物随治疗剂量增加都有抗焦虑、镇静催眠和抗惊厥的作用。一般治疗焦虑的药物剂量不会引起嗜睡,但如果药物剂量过大,可以产生影响白天活动和醒觉功能的残留镇静作用。

半个世纪的争议——苯二氮卓类药物临床应用 50 年 上世纪 50 年代

苯二氮卓类药物进入临床使用,由于此类药物高效、安全、耐受性良好,目前苯二氮卓类药物已成为抗焦虑和失眠领域应用最广泛的药物。根据统计,全球有超过 5000 万人服用苯二氮卓类药物。苯二氮卓类药物目前仍是失眠和抗焦虑的一线治疗药物。

然而,由于许多原因,苯二氮卓类药物只是用于短期的抗焦虑及失眠的治疗,这是因为人们担心长期使用这一类药物可能导致药物依赖性。尽管如此,许多专家仍然相信在治疗剂量范围内苯二氮卓类药物可能产生的依赖性并不是主要问题。

相反,一些精神药理学家认为,对某些处于慢性焦虑状态的患者需要进行长期的治疗。

事实上,越来越多的证据表明,慢性焦虑可能是 GBGA 系统的缺乏造成的,因此患者需要一种替代疗法,就像糖尿病需要胰岛素一样。对于长期用药的患者,如果逐渐减少剂量,经过几个月后,即使停药,也不会产生撤药症状。

当然,苯二氮卓类药物要在政府医疗部门控制下安全使用。不能否认有滥用苯二氮卓类药物的情况,但是滥用药物的人很少,而且这些人也常有滥用其他药物的既往史。

可以这样说,由于对药物依赖性 & 滥用的顾虑,使苯二氮卓类药物的临床应用受到极大影响。而与此同时,数以百万的患者及其家属因为失眠和焦虑症及相关疾病得不到有效治疗而深受痛苦折磨。在 1998 年 11 月 11 届欧洲精神药理学学院联会上,专门讨论了焦虑及其相关疾病。与会者认为,在这类疾病的治疗中,苯二氮卓类药物始终是最为重要的药物。美国新墨西哥大学的精神科临床教授 E.H.Uhlenhuth 认为,苯二氮卓类药物根本没有被过多使用,患有焦虑及相关障碍的人没有得到充分的治疗,虽然在治疗剂量下长期使用苯二氮卓类药物出现的依赖性 & 临床上一个值得关注的问题,但不是一个严重的问题,如果需要,所有患者都能成功地停用苯二氮卓类药物。不过他提出了一个很重要的观点——即实际上有些慢性焦虑患者有可能患有“缺失性疾病”(GBGA 系统异常)。因此,在未来的年月里,苯二氮卓类药物以它的安全性 & 有效性将继续保持其在治疗焦虑及相关疾病中的地位。

E.H.Uhlenhuth 组织的一个调查结果显示,2/3 以上的专家同意治疗剂量苯二氮卓类药物产生的依赖不是一个主要问题,约 90% 的专家认为逐渐停药会显著减轻停药症状,而短期(2-4 周)使用几乎无依赖 & 停药难的问题。专家主要关心的是长期使用苯二氮卓类药物治疗慢性焦虑出现的问题,认为目前“有人错误地将患者需要药物的长期治疗 & 成瘾等同。”

大多数专家同意,相对于巴比妥类,苯二氮卓类药物产生依赖的可能性很小,但它比抗抑郁药、抗精神病药、神经阻滞剂、丁螺环酮、抗组胺药物等药物产生依赖的可能性更大。而专家对各种苯二氮卓类药物发生依赖的相对危险看法不一。大多数专家认为,在逐渐停药的情况下,半衰期长的苯二氮卓类药物 & 半衰期短的苯二氮卓类药物之间无显著差异。

专家们认为,与停药出现症状有关的因素主要是一些与药物相关的因素——如使用苯二氮卓类药物时间较长、剂量较大、药物半衰期较短等。而与停药困难有关的因素则主要是一些与病情有关的因素——如焦虑的严重烈度、焦虑的频发性 & 易感素质等。

英国 Bristol 大学精神药理学教授 David Nutt 认为,大约有 10% 服用苯二氮卓类药物的人停用后会出现停药戒断症状,其确切原因还不清楚,据推测可能是遗传 & 个性等个体原因还不清楚,据推测可能是遗传 & 个性等个体因素联合作用的结果。临床发现,有一些患者需要长期服用苯二氮卓类药物治疗慢性焦虑 & 失眠。现在认为在以下几种情况下,长期使用苯二氮

卓类药物不会有问题(1)苯二氮卓类药物与其他无停药问题的药物同时服用,如选择性 5-羟基胺在摄取起阻断作用抗抑郁药(SSRI),及其他种类的抗抑郁药物;(2)患者知道长期使用苯二氮卓类药物会有停药困难的问题;(3)苯二氮卓类药物对患者的病情有肯定的疗效,患者本人同意使用。

对于替换苯二氮卓类药物的危险性,德国慕尼黑大学精神科教授 H.J.Modller 认为,随意替换苯二氮卓类药物的确有危险性,因为临床发现有时用来替代苯二氮卓类药物的药物并没有确切的疗效,甚至有更多的副作用。他认为苯二氮卓类药物原则上只用于严重的焦虑和睡眠障碍是对的,但目前在这方面限制过于严格。有些患者需要长期使用苯二氮卓类药物治疗,不可能使用其他方法帮助患者,包括心理治疗。如果那些需要长期治疗的患者没有接受治疗,就会对社会产生许多不良后果,如不能工作,或者不能承担社会和家庭的责任和义务。

要对合理使用苯二氮卓类药物进行有证据的评价。美国纽约大学国际精神卫生政策中心主席 Cosa Silva 教授认为,苯二氮卓类药物由于使用安全、起效快、耐受性好的特点使它们容易被错误使用,如不恰当地给患者开苯二氮卓类药物、在错误的时间把药物开始错误的人以及给不需要苯二氮卓类药物的人使用。目前全世界对焦虑和失眠以及有关障碍的认识了解不足:一方面,不应该使用苯二氮卓类药物的人使用苯二氮卓类药物;另一方面许多真正需要苯二氮卓类药物的人却没有使用。当然,应该对老年人、机器操作工或从事危险工作的人限制使用苯二氮卓类药物。目前,还没有证据支持使用苯二氮卓类药物的人交通事故发生率高,因为焦虑和失眠本身会使患者发生交通意外。

推陈出新 老药重谈

巴比妥酸盐:巴比妥酸盐是很老的药物,自 1903 年就被发明了,在 20 世纪初,巴比妥酸盐逐渐成为主要的安眠药物。在 20 世纪 30 至 50 年代,巴比妥类药物作为安眠药曾经风行一时,也确实发挥了相当不错的疗效。可是到 20 世纪 60 年代以后,巴比妥类药物作为安眠药使用就逐渐减少,迄今可以说已经基本上不用了。原因何在?最主要的有两点:一是当时已经有了更好的安眠药,完全可以代替巴比妥类药物;二是巴比妥类药物在应用的过程中出现了不少副反应,使医师与病人都望而生畏。

虽然中效巴比妥酸盐药物,如巴比妥和司可巴比妥是强有力的催眠药物,但其毒性作用与新一代药物相比较,故限制了这类药物在临床上的使用。这类药物的治疗安全范围比较小,有明显的潜在成瘾作用、呼吸抑制作用和过量致死作用等。

如果停药可以引起眼快动相的反跳作用,患者有明显睡眠紊乱和/或生动的梦境。

这类药物在肝脏中代谢,可以增加其他通过肝脏代谢药物的代谢率。孕妇和哺乳期妇女

禁用巴比妥酸盐。巴比妥酸盐药物与以下药物有药物相互作用，中枢神经系统抑制药物、皮质类固醇药物、抗凝血药物和口服避孕药等。

鉴于上述原因，巴比妥类逐渐退出了安眠药的舞台，司可巴比妥（速可眠）作为最后一个巴比妥类安眠药，在 2000 年已被淘汰出国家基本药物目录。现在巴比妥类药物只用于控制癫痫发作，而不再用作安眠药了。

水合氯醛 水合氯醛口服可以快速吸收。临床应用发现，其用量为 500-1000mg 可以使人在 30-60 分钟内入睡。本药对胃肠道有刺激性，可出现副作用，如恶心、呕吐、腹泻、不愉快的味道、头晕、共济失调和白细胞减少等。有肝脏或肾脏疾病的患者禁用本药。本药可以通过胎盘对胎儿或正在吃奶的婴儿产生镇静作用。如果服用过量会产生同巴比妥类酸盐药物同样的毒性反应。

抗抑郁药物 三环类抗抑郁药：在老一代的抗抑郁药物中，三环类抗抑郁药物具有明显的辅助睡眠作用，这类药物都是脂溶性，药物的半衰期为 10-70 小时。该类药物的作用是抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取，具有抗组织胺作用和抗胆碱能作用。

三环类抗抑郁药的副作用是这类药物的抗胆碱能作用，表现为口干、心率加快、小便不畅。其中阿米替林的抗胆碱能作用最强，而去甲替林和去甲丙咪嗪的抗胆碱能作用最弱。如果超量服用会中毒，对心脏的毒性比较大。这类药物不宜在“需要时”间断使用或睡前。

三环类抗抑郁药物治疗失眠有以下作用：（1）如果患者的睡眠紊乱是由抑郁症所致，最佳的治疗药物是抗抑郁药物，包括三环类抗抑郁药物。（2）如果患者的是原发性失眠，在传统的催眠药物和/或安眠药物治疗无效的情况下，三环类抗抑郁药物可以作为二线用药。但应该注意这类药物的长半衰期、过量明显的毒性反应和抗胆碱能等副作用。当用三环类抗抑郁药物治疗失眠时，应使用有催眠作用的三环类抗抑郁药物、如阿米替林，给予小剂量，如 10-50mg/天。

5-羟色胺再摄取阻断抗抑郁药物：该类药物目前有 5 种：氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明和西太替兰。这一类中的大部分药物没有特异性催眠作用，但可以治疗抑郁和焦虑症状，以改善睡眠。其中的帕罗西汀的催眠作用在这类药物中比较强，但只可辅助用于原发性失眠。

5-羟色胺和去甲肾上腺素双重抑郁抗抑郁药物：抑郁症患者常常主诉焦虑症状和睡眠障碍，几乎 90% 的患者主诉中有各种各样精神的和/或躯体的焦虑症状，而大约 80% 的抑郁患者有睡眠障碍，通常是难以入睡。米氮平能缓解抑郁患者的睡眠障碍，如难以入睡和早醒。与安慰剂比较，从第一周开始，米氮平对睡眠障碍有明显的改善，其改善睡眠的作用和阿米替林相

当。

新星之火

唑吡坦(Zolpiden):唑吡坦是一种咪唑吡啶衍生物。它有很强睡眠诱导作用,作用快,服药后 30 分钟起效。由于其在血中的半衰期约为 2.5 小时,所以是短效的催眠药。

睡眠研究发现,唑吡坦主要作用于睡眠周期的非眼快动相第二睡眠时相,增加或不增加慢波睡眠,对眼动快相的作用轻微。如果停药,与其他药物相比,它引起的睡眠紊乱比较轻微。与其他苯二氮卓类安定药物一样,它对已有睡眠呼吸暂停综合征患者的呼吸有轻微抑制作用。也有研究发现,唑吡坦对呼吸功能与安慰剂一样无明显抑制作用。唑吡坦最常见的副作用在胃肠道和神经系统方面,严重时可停药。常见的胃肠道副作用包括腹泻、恶心、笑话不良等。常见的中枢神经系统副作用是嗜睡和头晕。

唑吡坦服药后第二天白天药物残留的作用较小。对肝脏有问题的患者应减少药物用量,对肾脏疾病患者也应调整药物剂量。老年人由于药物的半衰期延长,故开始使用药物剂量应比较小,一般来说,老年人的药物剂量为 5-10mg/天。Lalmeyer 等人研究了唑吡坦对慢性失眠的疗效,主要观察门诊慢性失眠症患者中的唑吡坦效果,设计采用双盲、安慰剂对照、平行研究,有 145 例慢性失眠患者,年龄 19-61 岁,性别包括男性 81 例,女性 64 例。研究采用清晨询问、睡眠日记及临床总印象等判断方法。研究发现,唑吡坦使失眠患者的主观睡眠潜伏期缩短,主观总睡眠时间延长,主观醒来次数减少,睡眠质量得到改善。美国和欧洲曾对 3500 例以上的病人进行过该药的临床疗效和安全及成瘾性研究,其催眠作用已被多个研究所证实。由此研究者得到如下讨论:唑吡坦是慢性失眠症的一种有效且安全的治疗药物。

佐匹克隆(zopiclone):佐匹克隆是一种非苯二氮卓催眠药物。在服用药物后 2 小时血中浓度达到高峰。生物利用度为 80%,对老年人有所增加。在年轻人中其药物的半衰期为 3.5-6.5 小时,在老年人中可达 8 小时。本药作用快,药物持续时间不太长,所产生的遗留效应相对较小。次晨极少产生“宿醉”现象,不影响次晨的精神活动和动作的机敏度,剂量积聚小,重复应用也极少积聚,所以较为安全。该药具有镇静催眠、抗焦虑、肌肉松弛和抗惊厥作用。睡眠研究发展,该药物对眼动快相睡眠有影响。佐匹克隆虽然对呼吸抑制比较轻微,但对呼吸暂停指数大于 20 的人,有增加呼吸暂停指数的作用。

扎来普隆(Zaleplon):是由美国 American Home Products 公司研究开发的非苯二氮卓 $\omega 1$ 受体,产生中枢抑制作用,促进松果腺分泌褪黑素(melatonin)而发挥镇静催眠作用。与传统的镇静催眠药相比,具有以下特点: I .对 $\omega 1$ 受体选择性强,因此较少引起不良反应; II .血浆半衰期短,所以较少产生后遗症; III .能明显的缩短慢波睡眠时间,而不影响快波睡眠时间,因

此病人一般不会产生对药物的依赖性;IV.较少引起骨髓肌松弛和大脑行为方面的改变;V.与酒精发生不良相互作用及产生耐受性的可能性非常小。该药尚未列入任何国家药典和法定药品标准,属西药二类。

药效学试验表明,扎来普隆能够兴奋 GABA_A受体 ω 1 受体亚型,产生镇静、催眠作用,并由此产生镇静、抗焦虑和抗惊厥作用,其副作用比苯二氮卓类少。大鼠的脑电图和行为研究表明,该药在诱发增强慢波深度睡眠作用方面叫苯二氮卓类起效作用更快。

扎来普隆临床试验结果表明:扎来普隆能明显缩短睡眠潜伏期,而总的睡眠时间安慰剂相近。其镇静催眠效果比较如下:安慰剂<10mg Zaleplon<20mg Zaleplon<10mg Zolpidem<20mg Zolpidem。扎来普隆副作用发生率为 14%,与安慰剂相似(为 17%),表明是一种安全的镇静催眠药。

在美国进行了 244 例健康志愿者的研究,表明本品单剂量 5 或 10mg,能明显减少睡眠潜伏期并提高睡眠效率。在瑞士进行的 III 期临床,试验表明:本品用于 65 岁以上的慢性失眠病人,服用本品 5 或 10mg,服用 14 天,与安慰剂相比,睡眠质量明显改善。本品推荐剂量为 5mg 或 10mg,病人服用此剂量时,可出现轻微的副作用,但无后遗症,对中枢神经活动无明显影响。单次服用 40mg 时,可导致语言功能下降、记忆力减退 单次服用 20mg 时,也可使语言学习、记忆能力略微降低,但反复用药(一日 10mg,连用 12 天)时,记忆力无明显影响。目前 国内已开始做临床观察,效果肯定,副反应少,但对其耐受性和成瘾性还需要更长时间的观察才能下结论。

NBI-34060:Neurocrine Biosciences 公司正在就其治疗原发性(慢性)和暂时性失眠的 GABA-A 受体激动剂--NBI-34060 的速释剂型开始 3 项追加的重要 III 期临床试验。

这 3 项临床试验将征集 1200 位患者。该公司去年对 500 位暂时性失眠的患者开始了该产品的一项 III 期临床试验。这 3 项追加研究的第一项是在 3 月开始的。

Neurocrine 公司计划向 FDA 递交总计对 3500 位患者进行的共 8 项 NBI-34060 的 III 期临床试验资料,其中 5 项是关于速释型(IR)产品的,3 项是关于缓释型(MR)的。该公司说,这些临床试验提供了失眠治疗的最大、最综合的评价之一,而且将支持对成人和老年原发性及暂时性失眠患者的短期与长期治疗剂的上市管理。如果成功,它将与已经上市的作用于 GABA 受体的较新一代的催眠药,如 Aventis 公司的 Zimovane(zaleplon,扎来普隆)和 Sanofi-Synthelabo 公司的 Stilnoct(zolpidem,唑吡坦)等药竞争市场。

非主流药物

碳水化合物类复方安眠药:据科学研究,某些碳水化合物有良好的助眠作用,如右旋糖(葡

葡萄糖)、半乳糖等均具有这类作用。美国一家公司开发出一种新型安眠口服液,其主要成分如下:葡萄糖 50g、半乳糖 10g、水加至 280ml、另用马来酸调 PH 为 2.0。双盲试验结果服本品,另一组服安慰剂。结果服本品的一组病人基本上都能安然入眠,且睡得很香,而安慰剂组则难以入眠。

复方氨基酸助眠剂:某些氨基酸或“支链氨基酸”可用于治疗失眠。据国外研究人员报道将异亮氨酸、亮氨酸与缬氨酸等氨基酸与葡萄糖注射液一起注入静脉中可使病人快速入睡且睡得十分香甜。尤其大手术病人、肾衰病人或其它长期卧床病人经用上述复方氨基酸输液治疗后显著改善睡眠。

复方维生素 B12 助眠剂:维生素 B12 加入到葡萄糖注射剂中,注入失眠者静脉中可使病人恢复正常睡眠周期,不易惊醒。

人参成分天然抗失眠药物:亚洲人参,高丽参或中国东北参,是一种沿用已有千年的滋补强壮类天然药物。日本学者高桥浩等人所做试验证实,在人参中提取出的某些成分(主要是人参皂甙与甾烷二醇)具有很强镇静作用。动物试验表明,失眠小鼠注射上述人参提取物后能大大延长“慢波睡眠”时间(即熟睡阶段)、降低大脑的兴奋性。这一结果表明:今后人参提取物有望成为新型天然安眠药物市场前景广阔。

某些蛋白质/多肽类生物工程产品:这是一个崭新的研究课题。九十年代中、西方医学研究人员无意中发现,包括白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)以及前列腺素 E2 等医药制剂在实验动物中均能生良好助眠作用。这一结果表明:睡眠是一复杂的生理过程,睡眠的发生及过程与多种内源性物质的数量多寡有关,故人们过去认为只有体内(内源性)褪黑激素能诱发睡眠的观点并不准确。这也可用于解释为何全世界至少有近亿人服用褪黑激素制剂后仍有不少人觉得安眠效果并不明显。因为引起睡眠有多种生理因素非单一因素。

营养性天然助眠制剂:西方研究人员早在 20 世纪 80 年代即已发现,某些天然植物性食物可以帮助失眠者入睡,如富“亚麻酸”的食品即为一典型“安眠食品”。就是年代初,美国研究人员在月见草油中分离出纯 α -亚麻酸,将其与植物油(如豆油、橄榄油)中丰富的亚麻酸以 1:5 比例加工成复方口服液给予失眠患者试用,结果令人满意,故亚麻酸有望成为新型天然助眠保健食品新资源。我国东北诸省有丰富的亚麻酸天然资源(如月见草油、苏子油等均可提出大量“ α -亚麻酸”),相信一定有广阔的开发前景。

• 药学服务 •

中草药银杏不能预防阿尔兹海默病

中草药银杏叶被发现并不能阻止阿尔茨海默病的发生,它曾被某些人标榜为是一种无需处方的非常有潜力的神奇药物,能够增强心智的敏捷和增强记忆力。法国的研究者在一项大型科学研究中发现,那些每天两次服用银杏叶的人与那些给予安慰剂或者假药丸的人相比,发生脑萎缩疾病的可能性并未减少。这项研究发表在柳叶刀神经病学杂志上,专家说这项研究表明:任何服用这种中草药提取物,以希望逃脱阿尔茨海默病的人都是在浪费钱。

阿尔茨海默病社团的发言人 JessSmith 说:“曾有段时间,银杏叶被认为可能是一种很神奇的药物。但是,最近几年的证据已经反复表明:银杏叶在阻止疾病的进展和减慢症状方面并没有任何优势。”该项试验历时 5 年多,在法国入组了 2845 个实验者,包括 70 岁及以上的以及那些曾因为担心他们的记忆力问题而看医生的人群。从银杏叶树的叶子中提取而来银杏叶提取物,被给予了 1406 个病人,其他的 1414 个病人则被给与了和银杏叶片有相同的口感和外形的安慰剂。研究者之后使用标准测试来评估病人的记忆,认知功能和痴呆状况。5 年后,银杏叶组的 61 个人,也就是 4% 的人群被诊断为可能的阿尔茨海默病,而在安慰剂组,这个数据是 73,也就是 5%。该研究的主要研究者,法国图卢兹的 Casselardit 医院的 BrunoVellas 说两组结果的不同并没有统计学意义上的不同,该研究也看上去证实了美国的一项 2009 试验的结果,它亦发现了相同的结论。

Vellas 说这些结果表明常规使用银杏叶并不能保护老年人逃脱阿尔茨海默病的威胁,我们需要更多的研究来检测这种中草药的长期疗效以及其他问题。

现估计全世界有 1800 万人遭受阿尔茨海默病的困扰,随着人群年龄的老化,这一患病率将会飙升。这种致死性的脑部疾病影响人的记忆力,思考能力和行为活动,目前对此还没有治愈方法,也几乎没有什么有效的治疗措施,在全世界都是一种逐渐增加的社会和经济的重负。Vellas 在一份声明中说:“这种令人衰弱的疾病的发病率估计到 2050 年将会是目前的四倍,这表明了对这种疾病预防性治疗的研究需要受到格外的重视”。英国 Exeter 大学教授,前补充医学系主任 Edzard Ernst 说这项研究的发现是非常重要的,即使这一结果令那些想要去相信草药的人感到很失望。“该项试验到目前为止是关于银杏叶的最大规模试验”,他在一个电子邮件中评论道,“这些结果令人失望的,这种中草药不能减少阿尔茨海默病的风险。”

又一个美丽的中草药理论被无情的现实摧毁了。

(摘自:丁香园)

雾化吸入给药的误区与对策

雾化吸入治疗是将药物或水经吸入装置分散成悬浮于气体中的雾粒或微粒,通过吸入的方式沉积于呼吸道和(或)肺部,从而达到呼吸道局部治疗的作用。

通过雾化吸入给药,可以达到缓解支气管痉挛、稀化痰液、防治呼吸道感染的作用。在许多呼吸系统疾病,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘等中,均可以使用雾化吸入治疗。由于雾化吸入具有药物起效快、用药量少、局部药物浓度高而全身不良反应少等优点,在呼吸系统疾病治疗中,雾化吸入已成为重要的辅助治疗措施。

误区

虽然有些药物可以稳定配伍,但混合后其空气动力学特性可能改变,温度、配置后的储存时间、混合后雾化杯中液体量的增大都可能影响雾化效果。

在临床上,经常见到将一些静脉用药如糖皮质激素、氨茶碱、庆大霉素等作为雾化吸入的药物使用,是不可取的。

糖皮质激素的注射剂型如地塞米松、氢化可的松等经呼吸道局部雾化吸入时,产生的雾化颗粒较大,达不到 $3-5\mu\text{m}$ 的有效颗粒,因而药物只能沉积在大气道。由于其结构中无亲脂性基团,因而与糖皮质激素受体的亲和力较低,局部抗炎作用弱。其水溶性较大,与气道黏膜组织结合较少,肺内沉积率低,很难产生疗效。

茶碱虽然可以扩张支气管,但对气道上皮有刺激作用,故临床上不主张用于雾化吸入治疗。

庆大霉素由于其分子中含多个羟基和碱性基团,属碱性、水溶性抗生素,在碱性环境中呈非解离状态,作用效果好。而脓痰的酸性和厌氧环境常影响氨基糖苷类的抗菌活性,故此类药物用于雾化吸入有一定局限性。有动物试验表明,庆大霉素既会对气道黏膜产生刺激作用,从而引发炎症反应,气道内炎症细胞及介质聚集,继发性自由基损害等;又会对气道黏膜产生毒性,使气管黏膜上皮表面黏液纤毛清除功能受损。

另外,有研究者发现,使用生理盐水 1ml 加庆大霉素 4 万单位,每日 2 次雾化吸入,在第 7 天时可导致巨噬细胞的吞噬功能下降,削弱了肺部清除病原体的能力。在临床使用雾化吸入治疗时,医务人员除了要注意选择药物及其配制等因素以外,还应该注意根据患者的情况及时调整雾化吸入药物的配伍,以达到雾化吸入的最佳效果。

对策

在临床上,根据不同疾病、不同的治疗目的,可选用不同的药物进行雾化吸入。目前常用的可供吸入的药物有以下几种。

1.支气管扩张剂

支气管扩张剂主要用于解除支气管痉挛,常用药物有:

抗胆碱能药物 常用药物为异丙托溴胺,水溶液浓度为 0.025%。成人每次 2ml,儿童每次 0.4-1 ml,加入等量生理盐水雾化吸入,也可直接原液吸入,每日 2-3 次。吸入剂量的 10%-30%沉积在肺内,胃肠道黏膜吸收量少,对呼吸道平滑肌具有较高的选择性。吸入后 10-30 分钟起效,1-2 小时作用达高峰,1 次吸入后作用可维持 6-8 小时。其主要用于 COPD 急性发作以及支气管哮喘急性发作时的治疗。

该药物的不良反应极小,但也有吸入后引起急性尿潴留的报道。因此,对于前列腺肥大、青光眼病人以及妊娠及哺乳期妇女慎用。

β_2 -受体激动剂 目前临床上常用的药物有沙丁胺醇。其水溶液浓度为 0.05%,雾化后形成直径 2-4 μm 的气溶胶颗粒,经吸入给药 10%-20%可达下呼吸道。常规使用剂量为 2 ml 药物加等量生理盐水雾化吸入。吸入后 5 分钟即可起效,15 分钟可达高峰,药效可维持 4-6 小时。其主要用于重症支气管哮喘发作以及 COPD 有明显支气管痉挛的病人。由于此类药物对心脏和骨骼肌的 β 受体也有部分激动作用,所以部分病人吸入后会出现心悸和骨骼肌震颤。有器质性心脏病、高血压、甲亢的病人应慎用此类药物。

2.糖皮质激素

常用药物有布地奈德,具有局部高效和全身安全的特点。药物浓度为 1mg/2ml,每次使用 2ml,每日 2-3 次。经气雾给出的药量中约 10%沉积在肺部,成人分布容积约 300L,儿童为 3.1-4.8 L/kg,显示其具较高的组织亲和力,可发挥强有力的局部抗炎作用,小剂量就能起到治疗作用。雾化吸入布地奈得起效迅速,10-30 分钟即可发挥气道抗炎作用,适用于重症支气管哮喘急性发作的治疗,尤其适用于儿童哮喘病人。如果与抗胆碱能药物及(或) β_2 -受体激动剂联合雾化吸入,治疗效果更佳。

应当注意的是,医师要叮嘱病人在雾化吸入后彻底漱口,以防止出现口腔、咽峡部黏膜念珠菌感染。

3.黏液溶解剂

α -糜蛋白酶虽能降低痰液黏稠度,使痰液稀释易排出,但长期雾化吸入会导致气道上皮鳞状化生,并偶可致过敏反应,目前已很少应用。

盐酸氨溴索可调节呼吸道上皮浆液与黏液的分泌；刺激肺泡 II 型上皮细胞合成与分泌肺泡表面活性物质，维持肺泡的稳定；增加呼吸道上皮纤毛的摆动，使痰液易于咳出。其溶液浓度为 15 mg/ml。成人每次 2-4 ml，每日 2-3 次雾化吸入。

4. 抗生素

有研究表明，雾化吸入抗生素对呼吸系统感染有一定的治疗作用。间歇或短期预防性吸入抗生素可以有效降低上呼吸道革兰阴性菌的菌落形成率。目前，临床上将抗生素的雾化吸入，主要用于治疗重症病人合并革兰阴性菌感染的医院获得性肺炎。需要注意的是覆盖在呼吸道上皮的表层液体为等渗液，pH 值为中性。吸入抗生素的渗透压过高或 pH 值过低会引起咳嗽，甚至导致气道痉挛。硫酸妥布霉素和头孢他啶的 pH 值适于吸入给药，吸入的抗生素应溶于生理盐水中，浓度为 100mg/ml。

5. 联合用药

为了增强雾化吸入的效果，或缩短雾化吸入的时间，医师会把多种药物溶液或混悬液混合后让患者同时吸入。如抗胆碱能药物与 β_2 受体激动剂联合应用具有协同作用，扩张支气管的作用更强，具有起效迅速，作用持久的特点。临床可以使用上述 2 种药物各 2 ml 进行雾化吸入。但将液体混合吸入时一定要注意各种药物的物理和化学特性及其相容性，是否存在配伍禁忌等。

一般来说，异丙托溴铵、沙丁胺醇、氨溴索、妥布霉素可以配伍。布地奈德可以与特布他林、沙丁胺醇、色甘酸钠、异丙托溴铵、非诺特罗、乙酰半胱氨酸配伍，但不推荐将异丙托溴铵与色甘酸钠配伍使用，因为两者混合后可生成类似于油质、非晶体的配合物而出现沉淀。妥布霉素不能与布地奈德和色甘酸钠配伍。

（首都医科大学附属北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所 杨媛华）

专家提醒——警惕抗癫痫药物加重病情

多数的癫痫都得依靠药物治疗，然而，并不是所有的抗癫痫药物都能发挥“正作用”。专家提醒：有些抗癫痫药物在某些情况下不但不能治疗癫痫，反而可能会加重病情，需要引起临床上的重视。

专家介绍，除了一些很特殊的国家，如疟疾高发的非洲地区外，大部分国家的癫痫发病情况基本一致，总的发病率在 0.5%左右，我国估计有 800 万~1000 万人患有癫痫。虽然发病率国内外比较一致，但在治疗率方面，我国与发达国家以及国内不同地区之间的差距较大。

目前药物治疗仍是癫痫的主流和最重要的治疗方法，80%~90%的患者只能依靠药物治疗。专家指出，对于癫痫的治疗，并不是研发出一种新药就万事大吉，虽然研发新药是一个非常重要方面，新药开发也确实为癫痫的治疗做出了重要的贡献；但在药物的使用环节上，弄清楚药物对什么样的疾病更有效，什么样的疾病不能使用某些药物也是一个很重要的方面。他说，对不同的癫痫患者需要采用不同的药物。在药物治疗时，一方面要明确不同药物的作用机理，药物是怎样发挥作用的；另一方面要明白癫痫的发病机理，是由什么原因引起的癫痫，这样才能做出有针对性的治疗。相对来说，找到疾病的发生原因，从而有针对性的治疗尤为重要。

抗癫痫药物本身是治疗癫痫的，可专家在临床上发现，某些药物对有些癫痫不但起不到治疗的作用，反而会加重癫痫的病情。专家说，这种现象在临床上早已有之，但是有人肯定有人否定。肯定者认为这是药物导致病情加重；否定者认为病情加重是疾病本身波动所致，药物使用时病情正好处于波动加重的时期。而专家发现几个这样的病例后，进行研究，通过基因检测发现有基因突变，而这个突变的基因正好是药物作用的靶点，所以药物使用后不但没有治疗作用反而会加重病情。专家首次在国际上揭示了抗癫痫药物钠离子通道阻滞剂加重癫痫的分子机制，具有重要临床意义。他说，很多与癫痫相关的遗传基因的表达产物本身就是抗癫痫药或神经系统作用药物的作用靶点，所以基因突变可能会影响药物疗效。

研究发现，约 50%的癫痫与遗传有关。到目前为止，已明确的单基因遗传性癫痫 10 多种，可由 20 余种单基因病变导致。其中钠离子通道基因突变的致病性最强，与临床关系最密切。专家说，理论上如果癫痫是由于某种离子通道突变引起的，那么选择某种离子通道阻断剂的效果是最好的，但条件是突变导致功能增强；另一方面，如果这种离子通道发生了突变，这个靶点就可能没有作用，从而使有些药物无效；如果患者钠通道的功能降低，再用钠通道阻断剂，则会使癫痫病情加重。

专家说，这一发现提醒我们，在临床使用药物治疗时应该注意避免这一现象的发生。如果在临床发现，某个药物常规情况下应该有效，可是实际上却加重了病情，这是很直观的表现，那么对这类疾病就不能用这类药。同时，当发现患者用了药物后病情加重了，就应总结规律，研究为什么会这样，患者疾病有什么特点，以后再碰到这样的病例就不能用这种药了。

专家说，对癫痫患者的相关基因进行检测，可以帮助明确何种药物可能治疗有效，及何种药物可能会导致病情加重，进而根据患者的不同基因突变类型，制定最有效的、有针对性的治疗方案，开展个体化治疗。这样可以避免以往单纯“凭经验”选药而导致的病情加重情况，变对症治疗为对因治疗，达到最佳治疗效果。他还指出，癫痫治疗需要一个相对较长的

时间，患者不要急于求成，反复奔波不同医院就医，“坚持长时间规范的治疗是很重要的”。

摘自：中国医药报

• 药物警戒 •

欧盟限制降钙素产品的使用

2012 年 7 月 19 日，欧洲药品管理局（EMA）完成了一项对含降钙素药品的利益和风险的评估，结论为：有证据显示，长期使用此类药品可导致癌症风险小幅增高。人用药品管理委员会（CHMP）建议，应将此类药品仅应用于短期治疗 Paget 病、因突然制动导致的急性骨缺失和癌症引起的高钙血症。该委员会的另一结论为，在骨质疏松症治疗中，含降钙素药品的获益未能超出其带来的风险，因此不应再将此类产品用于骨质疏松症的治疗。

降钙素是一种能增加骨钙量和降低血液中钙浓度的激素。实验室中生产的降钙素用作药物，用于治疗 and 预防骨钙丢失的疾病。在欧盟，这些药物用于治疗骨质疏松症、Paget 病（一种影响骨重塑并可能导致骨变形的疾病）和癌症引起的高钙血症，也用于预防突然制动引起的急性骨缺失，如近期发生骨质疏松性骨折的患者。含降钙素药品的注射液或输注液（用于静脉点滴）于 1973 年起在欧盟上市销售，鼻腔喷雾剂也于 1987 年起上市销售。这些制剂目前已在多数欧盟国家上市销售。

之前有两项对一种尚未批准的口服降钙素的研究的初步结果提示，此类药品与前列腺癌之间可能存在关联性，因此 CHMP 启动了此次评估。上述两项研究的结果是在 2010 年 11 月上报欧盟国家的监管机构的。2004 年，英国的药品监管机构曾对降钙素与前列腺癌之间的可能关联性进行了研究，但基于当时的证据，无法明确二者之间的因果关系。欧盟的 PhVWP 在 2009 年和 2010 年又对这一问题进行了研究，结论为无法排除降钙素与前列腺癌进展之间存在因果关联。在接到上述关于未批准口服药物的研究数据后，英国药品管理局要求 CHMP 进行一项对含降钙素药品的风险-效益平衡的全面评估，并提出关于维持、变化、暂停或撤销其在欧盟市场授权的意见。

除上述两项未批准口服降钙素药品的研究数据之外，CHMP 还回顾了药品上市公司提供的所有可获取的含降钙素药品的效益和风险数据，以及来自学术文献和来自第三方的数据。此外，CHMP 还回顾了上市后安全性数据、随机对照研究和实验性癌症研究中的数据。

在对所有可获取数据进行评估后，CHMP 指出，长期接受降钙素治疗的患者中发生各

种类型癌症的患者比例要高于服用安慰剂的患者。尽管这些研究中报告的癌症发生率较低，但可以看到不同剂型癌症发生率的增高幅度不同，口服剂型增高幅度最小（0.7%），鼻用剂型的增高幅度最大（2.4%）。考虑到长期使用此类药物的癌症发生率增高以及降钙素在绝经后骨质疏松症治疗中降低椎体骨折的效益的有限性，CHMP 认为，在这种情况下，降钙素治疗的效益未能超出其带来的风险。因为鼻腔喷雾剂仅用于骨质疏松症的治疗，故 CHMP 建议停用这一剂型。降钙素仅在以下应用适应症中保持有利的效益-风险平衡：治疗无法采用其他药物治疗的 Paget 病患者、预防因突然制动导致的急性骨缺失（如近期发生骨质疏松性骨折的患者）以及治疗癌症引起的高钙血症。但即使是用于这些适应症，CHMP 仍建议使用最小有效剂量和尽可能缩短使用时间。

CHMP 对患者的建议：

- 不再将降钙素用于治疗骨质疏松症。建议正在使用降钙素鼻腔喷雾剂或其他剂型降钙素治疗骨质疏松症的患者在定期随诊时咨询医生，医生将为其推荐合适的替代治疗。
- 正在接受注射降钙素治疗的患者如有任何疑问，应咨询其医生或药剂师。

CHMP 对方医生的建议：

- 处方医生应注意，降钙素不再用于治疗骨质疏松症。
- 目前，可以使用的降钙素剂型仅为注射或输注溶液，并且仅可用于：
 - 息上自发不良反应病例报告中发生抽搐的药物相互作用相关：- 预防突然制动导致的急性骨缺失，建议治疗期为 2 周，最长不超过 4 周；
 - Paget 病，仅限用于对其他治疗无效或不适于使用其他治疗的患者，并且通常将治疗期限定为 3 个月（考虑到风险与效益，也可给予更长期治疗和定期重复治疗）；
 - 癌症引起的高钙血症。
- 降钙素治疗应使用最小的有效剂量并尽可能缩短治疗期。

（EMA 网站）

欧盟评估多奈哌齐的神经阻滞剂恶性综合征风险

欧洲药品管理局（EMA）药物警式工作组（PhVWP）在 2012 年 7 月发布的药物警戒评估报告中称，在接受多奈哌齐（donepezil）治疗且同时合并或不合并使用抗精神病药物的患者中曾报告有神经阻滞剂恶性综合征（NMS）病例，如患者发生提示 NMS 的症状或体征，或表现无法解释的高热而无其他 NMS 的临床表现，应停用多奈哌齐。

多奈哌齐用于治疗阿尔茨海默病，是乙酰胆碱酯酶的一种特异性、可逆的抑制剂，目前认为通过加强乙酰胆碱介导的突触传递产生作用。自 1997 年以来，估计全球总的暴露量约为 1800 万患者年。

PhVWP 了解到与多奈哌齐相关的 5-羟色胺综合征 (SS) 的安全性问题，并同意评估这一信号。PhVWP 还扩大了评估的范围，将神经阻滞剂恶性综合征 (NMS) 也纳入其中，这是因为 NMS 的诊断中除肌肉强直和体温过高等症状之外，也可能包含 SS 的症状。

PhVWP 对医学文献、临床前试验、临床试验和自发报告的数据（来自最初上市许可证持有人和欧盟的 EudraVigilance 不良反应数据库）进行了评估[1-4]。另外，还回顾了英国药品管理部门不良反应数据库中数据。

在对所有来自临床前研究、临床试验和自发报告的证据进行回顾后，认为支持多奈哌齐与 SS 之间存在关联性的证据不强。临床试验中无 SS 病例报告，并且关于 SS 的自发病例报告也非常少。市场许可证持有人报告的所有 4 例病例中均有合并可疑药物（帕罗西汀、舍曲林或曲唑酮）。

市场许可证持有人临床试验数据库中有 3 个 NMS 病例，而其自发报告数据库中的 NMS（67 个）病例大大超过 SS 病例（4 个）。PhVWP 认为无论是在单用还是与其他药物（通常为抗精神病药物）合并使用的情况下，都提示 NMS 的发生与多奈哌齐之间具有因果关系的证据。提示因果关系的因素包括，42 个病例中停药反应阳性和 1 个病例中再用药反应阳性。除此之外，一些病例中临床事件的发生与用药之间存在时间关联，并且至少有 5 个病例中，NMS 发生于剂量增加之后。对英国管理部门的不良反应数据库和 EudraVigilance 数据中的数据以及医学文献[1-4]中发表的病例数据回顾支持 PhVWP 的观点。

另外，PhVWP 认为该风险存在有可能的生物学机制。NMS 的神经生理学与运动皮层和基底神经节之间的皮层-皮层下神经回路调控失常相关。认为与调控胆碱能通路相关的纹状体 D2 受体阻滞是最可能的神经化学因素。因此，在多巴胺能系统受损的情况下，胆碱能功能增强可能促使 NMS 样综合征发生。

基于所有评估的信息，PhVWP 认为有必要修改在欧盟通过授权的所有含多奈哌齐药品的产品特征摘要 (SmPC) 和包装说明书 (PL)。

在 SmPC 章节 4.8 (不良反应) 部分的神经系统异常下将 NMS 作为一种不良反应。

在 SmPC 章节 4.4 (警告和注意事项) 下纳入以下信息：

- NMS 是一种可能危及生命的疾病，特征为高热、肌肉强直、自主神经失调、意识改变和血清肌酸磷酸激酶水平升高；其他体征可能包括肌红蛋白尿（横纹肌溶解）和急性肾衰

竭；

- 报告的与多奈哌齐相关的 NMS 病例非常罕见，尤其是在同时接受抗精神病药物治疗的患者中；

- 在 PL 中严重不良反应下纳入：如患者发生提示 NMS 体征和症状的无法解释的高热而无其他 NMS 临床表现，应停用多奈哌齐；

- 如患者发生发热，并伴有肌肉强直、多汗或意识水平降低（一种被称为“神经阻滞剂恶性综合征”的疾病），应立即告知医生，因为可能需要紧急治疗。

参考文献：

[1] Grace JB, Thompson P. Neuroleptic malignant like syndrome in two patients on cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21: 193-194.

[2] Warwick TC, Moningi V, Jami P, Lucas K, Molokwu O, Moningi S. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4: 170-174.

[3] Ohkoshi N, Satoh D, Nishi M, Shoji S. Neuroleptic malignant-like syndrome due to donepezil and maprotiline. *Neurology*. 2003; 60: 1050-1051.

[4] Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K. Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7: 101-103.

（EMA 网站）