

目 录

• 案头参考 •	- 1 -
糖尿病血管内皮损伤的药物治疗.....	- 1 -
• 不良反应 •	- 7 -
抗肿瘤药物的心脏毒性.....	- 7 -
2012 年第三季度不良反应总结.....	- 12 -
• 药学服务 •	- 13 -
有些药物可致失眠.....	- 13 -
如何规范使用胰岛素.....	- 14 -
吃骨质疏松药规矩多.....	- 16 -
便秘的原因也许是药物.....	- 17 -
这些药会影响体检结果.....	- 17 -
• 药物警戒 •	- 19 -
警惕门冬氨酸钾镁注射剂的严重过敏反应.....	- 19 -
警惕盐酸氨溴索注射剂的严重过敏反应.....	- 21 -
欧洲药品管理局限制使用含曲美他嗪的药物.....	- 22 -
美国发布昂丹司琼引起 QT 间期延长的警示信息.....	- 23 -
美国要求调整肾损害患者使用头孢吡肟的剂量.....	- 24 -
英国警告不同品牌他克莫司混用可能增加移植排斥风险.....	- 25 -
• 处方点评 •	- 26 -
2012 年 7 月院内门诊抗菌药处方点评结果.....	- 26 -
2012 年 8 月院内门诊抗菌药处方点评结果.....	- 27 -
2012 年 9 月院内门诊抗菌药处方点评结果.....	- 29 -

• 案头参考 •

—摘自《临床药物治疗杂志》2011 年 7 月第 9 卷第 4 期

糖尿病血管内皮损伤的药物治

刘小燕 陈美娟 (泸州医学院药理教研室)

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用,引起胰岛素分泌不足 / 和(或)作用的缺失,以高血糖为特征的代谢紊乱综合征。糖尿病血管病变在动脉粥样硬化(AS)的形成和发展过程中,它作为一个独立的危险因素会加速动脉硬化的进程,而血管内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化发生的始环节。研究表明,高血脂,高血糖、胰岛素抵抗(IR)、氧化应激及炎症反应均可导致血管内皮受损,发生功能障碍^[1]。因此其治疗策略应该是改善糖脂代谢紊乱,同时改善血管内皮功能损伤。但目前临床治疗糖尿病及其并发症的主要措施只是降低血糖或直接针对并发症治疗,阻断内皮损伤进行性加重的药物或措施尚处于探索阶段。已有一些药物被证实对 2 型糖尿病(T2DM)血管内皮功能损伤具有保护作用。

1. 他汀类药物

1.1 氟伐他汀

NO 是内皮来源的最重要的血管舒张因子,其来源主要通过细胞内的一氧化氮合酶(eNOS)催化 L-精氨酸脱羧基而产生。糖尿病时 eNOS 的活性降低或表达减少,从而使 NO 的合成和分泌减少^[2]。同时高血脂,高血糖,胰岛素抵抗均可导致氧化应激增加,氧自由基产生增多,易与 NO 结合,使其灭活增加,NO/ET(内皮素)比例失衡,这就导致 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能受损和促进动脉粥样硬化的形成。氟伐他汀可通过增加内皮 eNOS 和 NO 的活性,恢复 NO/ET 比例来改善糖尿病患者的内皮功能。Murata 等^[3]发现氟伐他汀通过对肺动脉内皮与 eNOS 紧密结合的小凹蛋白-1 的抑制,使 eNOS 从热休克蛋白(HSP90)解离,1177 位丝氨酸磷酸化,从而增强 eNOS 活性。

1.2 普伐他汀

胡智等^[4]发现普伐他汀通过降脂和减少 ET 水平,增加 NO 水平,恢复 NO/ET 比例,对糖尿病伴血脂血症患者血管内皮细胞发挥保护作用。

1.3 辛伐他汀

辛伐他汀通过减轻炎症反应, 保护内皮细胞。2 型糖尿病患者口服辛伐他汀 8 周后, 不但明显改善糖尿病患者血脂胆固醇水平而且 C 反应蛋白(CRP)水平也明显降低^[5]。

2 噻唑烷二酮类

2.1 罗格列酮

罗格列酮能改善糖尿病大鼠血管内皮依赖性舒张功能, 其机制与抑制非对称性二甲基精氨酸(ADMA)的致炎作用相关。在培养的人脐静脉内皮细胞, ADMA 能显著升高培养液中 TNF- α 水平, 罗格列酮能显著降低 TNF- α 水平, 同时减低非对称性二甲基精氨酸(ADMA)的水平^[6]。

血管性假血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)和内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)是反映血管内皮细胞损伤及功能障碍的敏感的指标。陈华等^[7]发现罗格列酮治疗 2 型糖尿病患者 12 周后, 血浆 vWF、TM 和 EPCR 均明显下降, 能改善患者血管内皮功能。这与 Ristrosch 等^[8]报道的一致。

2.2 吡格列酮

吡格列酮治疗 6 周后, 糖尿病大鼠空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感指数及 CRP 均下降, 血一氧化氮水平上升, 从而改善糖尿病大鼠血管内皮功能^[9]。

3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗药(ARBs)

3.1 ACEI

卡托普利其含有巯基, 具有自由基清除作用, 与自由基有关的心血管损伤有防治作用, 明显减少糖尿病大鼠尿微量白蛋白的排泄。屠庆年等^[10]发现卡托普利降低糖尿病大鼠血浆中内皮素-1(ET-1)、血栓素 B(TXB2)、6-酮前列腺素 F_{1a}(6-keto-PGF_{1a})的水平, 明显改善 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能。

3.2 ARBs

ARBs 可以减低血管炎症反应, 减缓动脉粥样硬化, 增加 EPCs 数量。Persson 等^[11]发现厄贝沙坦可以减少 CRP、纤维蛋白原等水平。此外, 厄贝沙坦还可减少糖尿病患者低度炎症反应, 有助于减少微血管和大血管并发症。

4 中药类

4.1 单味中药

4.1.1 穿心莲、大黄近年来随着研究的深入, 发现清热类中药不仅仅限于传统理论中的抗菌消炎作用, 而涉及到了炎症反应的多个环节, 这就为清热类中药保护血管内皮, 防治动脉粥样硬化提供了药理学依据。

穿心莲、大黄具有降低大鼠 ET-1 及升高 NO 水平的作用,能够保护糖尿病大鼠内皮依赖的血管舒张功能,且能够抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)的表达,具有抗动脉硬化作用^[12-13]。穿心莲、大黄对糖尿病血管病变的保护是通过多环节、多靶点实现的,而对血糖没有影响,故其对糖尿病血管病变的保护作用是非降糖依赖的。

4.1.2 盐酸小檗碱 盐酸小檗碱(黄连素)是我国传统中药,临床及动物试验均证明其具有确切的降血糖、降血脂、改善 IR、抗过氧化等作用,对糖尿病具有显著的疗效^[14]。近年发现它还能改善 2 型糖尿病大鼠的糖代谢、脂代谢和 IR,提高大鼠胸主动脉 eNOS 蛋白表达和超氧化物歧化酶(SOD)活性,增加了 NO 的合成,减少了 NO 的破坏,保护糖尿病引起的内皮功能损伤^[15]。

4.1.3 大蒜素 大蒜素是从大蒜中分离得到并可人工合成的二烯丙基三硫化物,近年研究发现大蒜素具有降低胆固醇、抗氧化、抗血小板聚集的作用。谭斌等^[16]通过研究大蒜素对糖尿病大鼠血管内皮

及血液成分的影响也发现大蒜素具有抗氧化功能,其通过提高血中 SOD、NO 含量,降低丙二醛(MDA)、胆固醇水平来抑制糖尿病对血管内皮的损伤,改善胸主动脉的内皮依赖性舒张功能。

4.1.4 姜黄素 姜黄素是从姜黄、郁金、莪术等块茎中提取的一种酚性色素,具有抗炎、抗氧化、清除自由基、降脂等药理作用。有研究发现姜黄素能增加糖尿病大鼠抗氧化酶活性,有效清除自由基,减轻脂质过氧化,抑制氧化应激,减轻主动脉内胶原和胶原相关的 AGEs 形成和沉积作用,在防治糖尿病血管病变方面可能具有较好的临床应用前景^[17]。

4.1.5 牡丹皮 牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹的根皮,性微寒,味苦、辛,归心、肝经,具有清热凉血、活血化瘀之功效。其对糖尿病大鼠血管内皮细胞具有一定的保护作用,它可以降低糖尿病的大鼠血中的 ET、TXA₂ 含量,升高 6-酮前列腺素 F_{1a} 的含量,但对血糖和 NO 无明显的作用^[18]。

4.2 中成药制剂

4.2.1 通心络胶囊 通心络胶囊是由多种天然中药精制而成。通心络胶囊中水蛭、土鳖虫具有抗血栓形成、溶解血栓的作用,并能降脂抗凝,降低血小板聚集和黏附,防治动脉硬化;全蝎、蜈蚣、蝉衣搜风通络,可明显增加血清 NO 含量,降低血清 ET 水平,从而改善血管内皮功能^[19];并抑制脑缺血诱发的基质金属蛋白酶-9 的表达^[20],维持脑血管功能的完整性,同时对血脂代谢和氧化应激具有有益的作用,可降低血清低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白浓度,增加机体活性,并增加 SOD 活性^[21]。

4.2.2 金芪降糖片 金芪降糖片由黄连、黄芪、金银花等组成, 金芪降糖片通过清除自由基的产生保护 2 型糖尿病大鼠内皮损伤。同时, 对缺氧再氧合及脂质过氧化所造成的内皮损伤具有一定的保护作用^[22]。

4.2.3 丹蛭降糖胶囊 丹蛭降糖胶囊有降低胰岛素抵抗的作用。使患者血清胰岛素(FINS)、游离脂肪酸(FFA)水平及胰岛素抵抗指数(IRI)较常规治疗患者显著降低。另外, 丹蛭降糖胶囊还能升高患者的 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性, 减少丙二醛(MDA)水平, 提高机体清除异常产生的氧自由基的能力, 干预氧化应激状态, 改善内皮损伤^[23]。

4.2.4 生芪降糖颗粒 生芪降糖颗粒能降血糖, 降血脂, 同时还能降低 ET-I mRNA 的表达, 从而可保护和改善糖尿病大鼠内皮功能, 并呈剂量依赖性^[24]。

4.2.5 糖脉平胶囊 糖脉平胶囊由女贞子叶提取物、西洋参、黄芪、黄连、水蛭、鬼箭羽等组成。能通过增加血管内壁 SOD 活性来清除脂质过氧化物(LPO), 降低 ET 的含量, 从而阻断和降低了血管内皮损伤所致动脉粥样硬化的形成, 保护血管内皮免受损伤^[25]。

5 其他

5.1 叶酸

叶酸可能通过增加机体 NO 合成而提高血清 NO 活性, 同时叶酸参与了在线粒体电子传递链水平阻断超氧化物生成的过程, 提高机体抗氧化能力来预防 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能损伤的发生^[26]。

5.2 维生素 C

维生素 C 是一种重要的水溶性抗氧化药。一次性大剂量维生素 C 对急性高血糖所致内皮功能损伤有保护作用。这可能与维生素 C 保护 NO 免遭超氧阴离子和其他氧自由基的灭活有关。此外, 维生素 C 通过增加内皮细胞中谷胱甘肽浓度来改善内皮依赖性活性, 并可促进内皮细胞合成 NO^[27-28]。

5.3 钙离子通道阻滞药

马来酸桂哌齐特通过阻止钙离子跨膜进入血管平滑肌细胞内, 抑制钙超载, 使血管平滑肌松弛, 缓解血管痉挛, 降低血管阻力, 提高血流量, 改善微循环。同时, 马来酸桂哌齐特能增强腺苷和环磷酸腺苷的作用, 抑制血小板聚集, 预防血栓形成。另外, 静脉应用马来酸桂哌齐特后患者血管充血变化率(FMD)显著改善, 证实其能改善血管内皮功能^[29]。

6 小结

随着人们对糖尿病血管内皮损伤机制认识的不断深入, 其药物治疗方面也在不断地发展, 国内外在治疗糖尿病及干预血管内皮损伤方面逐渐向受体类药物、基因药物、中药活性

成分及离子通道阻断药发展。中药在保护糖尿病血管内皮方面具有广阔的发展前景，因此中药业应注意发挥中药自身的优势，建立现代理论体系，完善检测手段，提高生产工艺，实现剂型化，筛选出从多环节、多靶点保护糖尿病血管内皮的中药。

【参考文献】

- [1] Kim JA ,Montagnani M,Koh KK,et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction:molecular and pathophysiological mechanisms[J].Circulation, 2006, 113: 1888- 1904.
- [2] Srinivasan S,Hatley ME,Boliek DT,et al. Hyperglycaemia-induced superoxide production decreases eNOS expression Via AP.1 activation in aortic endothelial cells[J].Diabetologia, 2004, 47: 1727-1734.
- [3] Mumtaz T,Kinoshita K,Hori M ,et al. Statin protects endothelial nitric oxide synthase activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J], Arterioscler Thromb Vase Biol, 2005, 25:2335-2342.
- [4] 胡智, 刘英明, 普伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志. 2010 ,18: 113-115.
- [5] 李风芹, 熊辉, 刘健群, 辛伐他汀对 2 型糖尿病患者凝血及血管内皮炎性的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4: 9- 10.
- [6] 王珊, 江俊麟, 贾素洁, 等. 罗格列酮对糖尿病大鼠血管内皮损伤的保护作用与一氧化氮合酶抑制物的关系[J]. 中南药学, 2005. 3: 131-135.
- [7] 陈华, 罗利飞, 罗格列酮对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 现代实用医学, 2009 ,21:482.
- [8] Pihlman F,Pasaauer J,Fischer S,et al. In type 2 diabetes,rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control[J].Diabetes Care, 2004 ,27; 484- 490,
- [9] 赵能武, 陈丽, 章秋, 等, 吡格列酮对糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J]安徽医药, 2009, 13:365-367.
- [10] 屠庆年, 成照. 卡托普利对 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中国药师, 2007, 10:1060-1062.
- [11] Peranen F,Rossini P,Hovind P,et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria:an

- IRMA 2 substudy[J]. Diabetes, 2006, 55:3550—3555,
- [12]田风胜, 王元松, 苏秀海, 等, 穿心莲对糖尿病大鼠血管病变保护机制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15: 86- 88,
- [13]田风胜, 李振彬, 王元松, 等, 大黄对糖尿病大鼠血管病变保护机制的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志. 2008, 14: 63 - 66.
- [14]ZharW Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyialipidemia with the natural plant alkaloid berberine[J]. J Clin En-docrinol Metab, 2008, 93:2559-2565.
- [15]张卓, 王春梅, 王春艳, 等. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠胸主动脉内皮损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30: 1654-1657.
- [16]谭斌, 胡明山, 黄煌, 大蒜素对糖尿病大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15: 3335- 3336.
- [17]于冬青, 赵宝, 李德军, 等, 姜黄素对糖尿病大鼠主动脉晚期糖化终产物形成的影响[J]. 山东医药, 2008, 48:24- 25.
- [18]闵存云, ili 和强, 詹锋. 牡丹皮对糖尿病大鼠 PGI₂、TXA₂、ET、NO 的影响[J]. 中药材, 2007, 30:687- 690.
- [19]尤士杰, 杨跃进, 陈可冀, 等, 通心络胶囊在急性心肌梗死血运重建后的有效性和麦全性研究[J]. 疑难病杂志. 2004, 3: 193 -196.
- [20]刘冉, 贺茂林, 张巍, 等, 通心络对大鼠脑缺血再灌注模型基质金属蛋白酶母的影响[J]. 中国康复理论与实践. 2005, 11:335-336.
- [21]张爱华, 高昆山, 崔星慧, 等, 通心络对糖尿病患者血管内皮损伤的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13: 876- 877.
- [22]范朝华, 杨宏杰, 张丹, 等. 金芪降糖片对血管内皮细胞损伤影响的研究[J]. 中成药, 2008, 30: 1685 - 1687.
- [23]刘怀珍, 倪英群, 王欢, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17: 1670- 1671.
- [24]邱云霞, 许凤, 陈新焰, 等. 生芪降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及血管内皮素表达的影响]. 山东医药, 2008, 4:23-25.
- [25]何东初, 吴江平, 陈如泉, 糖脉平胶囊对 2 型糖尿病大鼠氧化和血管内皮损伤的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12:25-26.

[26]李卫红, 肖强, 左春霞, 等. 叶酸对 2 型糖尿病大鼠胸主动脉内皮功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15:747-750.

[27]弥慧伶, 向光大, 赵林双, 等. 维生素 C 改善 II 型糖尿病内皮依赖性血管舒张功能[J]. 西北国防医学杂志. 2007, 28:50- 52.

[28]曾趁枚, 向光大. 维生素 C 对 2 型糖尿病患者葡萄糖负荷后血管内皮依赖性功能的保护作用[J]. 医药导报, 2008, 27: 1465 -1468.

[29]刘建尧, 余木生, 梁添书, 等. 马来酸桂哌齐特改善 2 型糖尿病患者血管内皮功能临床研究[J]. 山东医药. 2009, 49: 79- 80.

—摘自临床药物治疗杂志 2010 年第 8 卷第 2 期

•不良反应•

抗肿瘤药物的心脏毒性

陈尔冬、周菁（北京大学第一医院心内科）

抗肿瘤药物的心脏毒性是由一系列不同的表现组成的, 包括心律失常(尤其是 QT 间期延长引起的尖端扭转型室速)、血压变化、心肌缺血及栓塞、心肌收缩/舒张功能损伤^[1]。一般说来, 在过去的 10 年中, QT 间期延长(大多数情况下由 hERG K⁺通道阻滞引起)被认为是导致停用化疗药物最常见的原因之一。

传统抗肿瘤药物主要分为烷化剂类、抗代谢药(如氟尿嘧啶)、抗肿瘤抗生素(如蒽环类)、抗肿瘤植物成分药(如紫杉类、长春碱类)、抗肿瘤激素类, 近年来还大量涌现出一批靶向治疗药物。抗肿瘤药物引起的心功能不全, 特别是左心室射血分数(LVEF)降低的充血性心力衰竭的研究, 受到了极大关注且进展迅速。也正是这种心脏损伤在数十年间一直限制着蒽环类药物的使用, 而其他类如紫杉类、长春碱类、氟尿嘧啶类及烷化剂类也有少量机制不明的心脏毒性^[2]。类似的问题也困扰着新近开始大量应用的靶向药物。同时新旧两类药物的联合应用(例如蒽环类药物与曲妥珠单抗)使患者发生心功能不全的概率大大增加。由于传统化疗及靶向治疗在临床的广泛应用, 以及恶性肿瘤患者生存期的逐渐延长, 这些药物对心血管系统的长期不良反应, 越来越引起人们的广泛关注。不幸的是, 目前对这些患者心功能监控方法及预防应对的策略尚没有形成统一的意见。

1 蒽环类药物心脏毒性

1.1 蒽环类药物心脏毒性分类

蒽环类药物引起的心脏毒性可大致划分为 3 类:急性、早发慢性进展性心肌病和迟发进展性心肌病,3 者在发作时间、临床表现、危险因素及分子机制上有所不同。氧化作用、诱导的细胞凋亡及对细胞内离子代谢的影响是蒽环类药物心脏毒性的主要机制^[1]。蒽环类急性心脏毒性罕见,短暂出现且与剂量无关,一般表现为用药开始数小时内的心电图改变,包括 ST-T 改变、QRS 波幅降低和 QT 间期延长。这种异常表现往往在停止治疗后即消失,然而这种最初的损伤应被视为日后出现不可逆心肌坏死的先兆。早发慢性进展性心脏毒性一般在应用蒽环类治疗后的 1 月内出现,这种毒性反应较为常见,成人患者可表现为心电图改变(与急性毒性反应相同)、左室功能不全、活动耐量下降甚至出现心力衰竭,常可见慢性扩张型心肌病临床表现,而未成年患者则倾向演变成限制型心肌病的临床表现。迟发慢性进展性心脏毒性在经过 1 年或数年潜伏期后出现,潜伏期中没有左室功能不全及心律失常表现,一旦出现,可表现为一种罕见的逐步恶化的致死性心功能下降^[3]。

1.2 蒽环类心脏毒性应对策略

基于一系列的临床观察和分析,多柔比星最大的终生累积用量应控制在 $450 \sim 550 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,表柔比星应控制在 $900 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 以内^[4]。不过,蒽环类药物不存在绝对安全的用量,尽管减少总量看来可以减弱心脏毒性。心脏保护与抗肿瘤疗效间的关系仍应权衡考虑。放疗与化疗常联合应用,也可能加剧蒽环类的心脏毒性,但至今为止尚缺乏决定性证据^[11]。最近,由脂质体包埋或聚乙二醇化包裹的蒽环类药物被推荐作为减弱心脏毒性的一种方法。由于损伤机制中的离子代谢机制,一种称为右雷佐生(dexrazoxane)的离子螯合剂作为心肌保护药^[5],在 2002 年通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证。但一项临床研究提示该药物可能会影响蒽环类药物的抗肿瘤活性,使其临床应用受到很大的限制^[6]。国内有应用左旋肉碱、曲美他嗪、还原型谷胱甘肽、二丁酰环磷腺苷^[7]、二磷酸果糖^[8]及门冬氨酸钾镁等药物防治蒽环类心脏毒性的报道,但缺乏大样本证据的支持^[9]。尚有报道证实血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)依那普利在大剂量化疗后似乎存在预防晚期心脏毒性(LVEF 下降 $>10\%$)的作用^[10]。

2 靶向药物的心脏毒性

近来,靶向药物已成为一些类型肿瘤的主要用药,其中包括酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、多靶点酪氨酸激酶抑制剂(multitargeted TKIs)等。靶向药物心脏毒性的分子基础总体来说源于以下 2 点:①特异性靶点介导的心脏损伤;②在关键信号通路中的所谓着靶(on target)

与脱靶(off target)毒性作用。其中着靶是靶点同时具有促进肿瘤生长与维持心肌细胞正常功能的作用,而脱靶是 TKI 类药物抑制无关靶点而发生的毒性作用^[11]。

2.1 酪氨酸激酶抑制药

CREC(cardiac review and evaluation committee)使用美国纽约心脏病学会(NYHA)分级对曲妥珠单抗(trastuzumab)的II期及III期临床试验进行了回顾性评估,证实112例患者(9.2%)出现心功能不全。据不同来源的报道,心功能不全的发生率由1%到27%不等,同期使用蒽环类药物的患者发生概率更高^[12]。有鉴于此,蒽环类与曲妥珠单抗的联合应用已被弃置。然而,与蒽环类所造成的不可逆的超结构改变不同,曲妥珠单抗相关的心功能不全至少是部分可逆的,只要心肌细胞没有出现结构性的损害^[13]。对伊马替尼(imatinib)的心肌毒性目前仍在观察之中,一项最近的随机对照研究在长期随访中未能发现其致心脏损伤的情况,但其中的某些病例使这种可能性仍无法完全排除^[14]。

2.2 多靶点酪氨酸激酶抑制药

多靶点酪氨酸激酶抑制药如索拉非尼(sorafenib)和舒尼替尼(sunitinib)因其对多种肿瘤的良好效果及口服、易处理等优势,将被越来越多的应用于临床,然而它们所造成的心脏不良反应较预想值更高,最近有报道发现在连续应用此类药物后出现了高于预期的心脏毒性作用^[15]。

2.3 其他靶向治疗药物

由于干预了相应激酶在细胞凋亡机制中的精细调节作用,其他靶向药物也应该存在潜在的的心脏毒性,有证据将这种猜测指向了对EGFR, C-Kit与(JAK)-STAT起抑制作用的药物^[16]。

3 抗肿瘤药物心脏毒性反应的监测

由于以上这些药物的大量应用及心脏毒性对患者生存的严重影响,现在有必要重视对可能出现心脏毒性的患者进行早期监测和控制。将影像学手段如超声心动与生物标志物如肌钙蛋白T(cTnT)、BNP等结合进行监测是目前最为可靠的手段^[1]。氨基末端脑钠肽前体(NT2proBNP)反映了室壁所受牵张而作为心力衰竭严重程度的预测指标,肌钙蛋白I(cTnI)及cTnT可反映急性心肌损伤的程度和范围,化疗前后对其进行比较是一种有效的预测心肌损伤的方法,若这些标志物浓度升高则有必要对患者的心脏情况进行进一步评估。除此之外,传统ECG在发现心脏传导系统损害方面,仍是一种方便而廉价的手段,某些化疗(如蒽环类)可以导致心肌复极化异常及校正的QT(QTc)间期的延长,而心肌病一般则表现为QRS波群的低电压。有报道证实MRI技术可发现化疗所致心肌炎的细微结构改变,至于在早期发现心脏毒性方面的作用仍有待进一步的研究^[17]LVEF值是最常用的监测心脏功能的指标,可以发现

及评估心脏收缩功能的下降,然而由于心肌储备及代偿能力的影响,常易造成对急性心脏损伤过低估计。检测 LVEF 值的方法包括 MUGA (multiplegated acquisition)核素扫描及超声心动图。MUGA 是一种可靠而普及的检查技术,但由于其对心功能的细微变化不甚敏感,不适用于发现早期的心脏损伤。而超声心动图可能是目前对心功能早期损伤最敏感的检查,而且使用 E/A 及组织多普勒可以反映心脏舒张功能的情况。一些研究表明,舒张功能不全恰恰是使用蒽环类药物时最早出现的心脏功能改变。尽管超声心动图检查在全世界的研究及临床应用领域被广泛接受,但由于其主观异质性, LVEF 仍不能作为一项完美的评价心功能贮备情况的方法, LVEF 的下降常常不能作为反映心脏损伤的指标。而且,不同的实验中观察 LVEF 值的方法也不尽相同,例如某些实验对单纯的 LVEF 下降即考虑为心功能下降,而另一些实验则要求至少 10%的下降值^[18]。

4 不足与展望

由于前一段所述这些临床实验数据的不确定性,使得研究人员有必要重新回到基础科学的领域对化疗相关心肌损害进一步的研究。在临床工作中,治疗效果与心脏毒性间的平衡应被正确估计,调整化疗剂量及预防性用药的过程中应同时注意保持抗肿瘤药物的疗效。不幸的是,目前尚没有足够大量的证据支持一种有确定心肌保护作用而不削弱抗肿瘤作用的药物;另一方面有效而全面的评估与监测,对于及早发现心脏损害并减少进一步危害有着重要而实际的意义。在未来的工作中,将临床数据与药理研究相结合,有助于提供针对这类患者特定的治疗指南。

【参考文献】

- [1]Raschi E, Vasina V, Ursino MG, et al. Anticancer drugs and cardio toxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy[J]. Pharmacol Ther, 2010, 125 (2) : 196-218.
- [2]秦少波. 抗肿瘤化疗药物对心脏的毒性反应[J]. 中国实用医药, 2009, 4(25):254-255.
- [3]Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline - induced cardiotoxicity in children and young adults [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 1998, 27(1):53-68.
- [4]Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline - induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. Br J Haematol, 2005, 131(5):561-578.
- [5]Hasinoff BB, Herman EH. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is

- it a prodrug or is it a drug[J]. Cardiovasc Toxicol, 2007, 7 (2) : 140-144.
- [6] Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(1):127.
- [7] 蔡玉桂, 观美华. 急性白血病患者化疗方案中应用力素对化疗药物急性心脏毒性的影响[J]. 广东医学院学报, 2005, 23(4):382-383.
- [8] 刘孟娟, 周陈西, 杨红健. 二磷酸果糖在乳腺癌含阿霉素方案化疗中的心脏保护作用[J]. 肿瘤学杂志, 2001, 7(4):222.
- [9] 张勇. 蒽环类化疗药物心脏毒性的治疗进展[J]. 当代医学, 2009, 15(7):728.
- [10] Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition [J]. Circulation, 2006, 114 (2) : 2474-2481.
- [11] Agelaki MG, Pantos C, Korantzopoulos P, et al. Comparative antiarrhythmic efficacy of amiodarone and dronedarone during acute myocardial infarction in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 564(123):150-157.
- [12] Sun W, Chen F, Esmailian F, et al. Acute Effects of Dronedarone on the Potassium Currents in Human Atrial Cells [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (suppl 1):105.
- [13] Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 496 (1-3):119-127.
- [14] Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64 (6):785-791.
- [15] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study [J]. Circulation, 2004, 109 (12):1509-1513.
- [16] Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study [J]. Eur Heart J, 2003, 24 (16) : 1481-1487.
- [17] Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter [J]. N Engl J Med, 2007, 357 (10):987-999.
- [18] Davy JM, Herold M. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent

atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. Am Heart J, 2008, 156 (3):527.e1-e9.

[19] Connolly SJ, Crijns HJ, Torp - Pedersen C, et all Analysis of stroke in ATHENA: a placebo - controlled, double - blind, parallel - arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg B ID forthe p revention of cardiovascular hosp italization or death from any cause in patientswith atrial fibrillation / atrial flutter[J] 1 Circulation, 2009, 120 (13) : 1174-1180.

[20] Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al, Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinusrhythm in patientsWith atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54 (2) : 1089-1095.

2012 年第三季度不良反应总结

2012 年第三季度药剂科共收到不良反应合格报告 60 例，其中门诊 54 例，病区 6 例。本季度发生不良反应多是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

抗菌药类

西普乐（环丙沙星氯化钠注射液）11 例；

其仙（乳糖酸阿奇霉素）7 例；

头孢西丁钠 6 例；

安灭菌（阿莫西林克拉维酸）、左克（左氧氟沙星）各 5 例；

毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）4 例；

曼奇（克林霉素磷酸酯粉针 0.3g）、拜复乐（莫西沙星）各 2 例；

头孢呋辛钠 1 例；

联合用药：其仙+西普乐 3 例；头孢西丁钠+左克 2 例；左克+头孢西丁、其仙+曼奇各 1 例；

二、其他类

1、凯时+疏血通 2 例；

2、白介素-2、硫酸锌、膦甲酸钠、醒脑静、舒血宁注射液各 1 例；

3、口服别嘌醇、可待因、槐杞黄颗粒各 1 例；

本季度上报的 60 例不良反应中多是一般常见的不良反应，其中抗菌药注射液的不良反

应最多，不良反应表现多是皮疹，注射部位红肿、疼痛，其次是头晕、心慌、恶心、呕吐，部分不良反应不排除与单次用药剂量过大、输液时输注速度过快有关。另外有 3 例口服制剂不良反应，分别为别嘌醇引起皮疹；可待因片引起耳鸣；儿科用药槐杞黄颗粒引起腹泻、皮疹。提醒临床医师用药时给予关注。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区有上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

• 药学服务 •

有些药物可致失眠

很多原因都可能導致失眠，但藥物對睡眠的影響也不容忽視。服藥期間，如果出現失眠或失眠加重，應首先考慮藥物性失眠，這在中老年人中尤其多見。下面簡要介紹一下可能導致失眠的藥物，以方便患者正確識別藥物性失眠。

平喘藥：如氨茶碱、麻黃素等，由於其具有中樞神經興奮作用，如在夜晚服用，常會導致失眠。使用時若能配合小量鎮靜劑，就可有效防止失眠的發生。

利尿藥：若在睡前服用，可引起夜間多尿，頻繁起夜，因而擾亂睡眠。因此，利尿藥宜在白天服用。

降壓藥：如甲基多巴、可樂寧等，不但可引起失眠，還有引發抑鬱綜合症的风险，因此造成嚴重失眠。隨意加大降壓藥的用量，會使血壓降得過低，也會引發失眠。因此，患者切不可隨意加大藥物劑量。

抗胆碱藥：服用阿托品、颠茄等抗胆碱藥後，往往有口渴感，如果用量過大還會出現心動過速，因而影響睡眠。因此使用抗胆碱藥時，不要隨意加大用量，服藥後應多喝水。

鎮靜藥：抗抑鬱藥或鎮靜催眠藥，如氯丙嗪、安定等，如服藥時間、劑量不當，就會引起白天昏睡不醒、晚上却煩躁失眠的現象。因此，這些藥物白天用量宜少。

抗生素：抗生素、抑菌劑等藥物，若在晚飯前或晚上空腹時服用，會產生惡心、上腹部不適，因而影響睡眠。因此，這些藥物都應在白天飽腹時服用。

糖皮質激素：如強的松、氟美松、強的松龍等藥物，大劑量服用時，可引起機體的興奮性增高而導致失眠、多汗等症狀。

止痛劑：如嗎啡、度冷丁等，長期使用後如果突然停藥，可導致戒斷綜合症，出現失眠

等症状。

抗结核药：异烟肼具有中枢神经系统兴奋作用，大剂量使用时常导致失眠。

抗心律失常药：如双异丙吡胺、普鲁卡因酰胺等，常会影响患者睡眠的质量。

如何规范使用胰岛素

糖尿病患者在治疗中，胰岛素治疗是实现良好血糖控制的重要手段之一。尽管及时使用胰岛素可提高血糖达标率已成为全球共识，但我国的糖尿病血糖达标率仍只有四分之一，而且已经使用胰岛素的糖尿病患者血糖达标率也只有 37%，约九成的糖尿病患者对注射技术掌握不到位可能是一个重要的原因。

九成患者胰岛素注射不规范

中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育和管理学组副组长、东南大学附属中大医院内分泌科博士生导师孙子林教授说，调查结果显示，全球范围内，不规范注射现象普遍存在，而我国糖尿病患者的注射现状更是不容乐观，包括注射部位轮换不规范、注射笔用针头的重复使用、注射时手法错误以及患者教育不充分等。九成以上患者只在同一部位内进行轮换注射；超过四成的患者在同一部位过于频繁注射，影响胰岛素吸收；还有近三成患者针头重复使用超过 10 次以上，只有十分之一的患者每次使用新针头。这些问题在一定程度上影响了胰岛素治疗的效果，最终导致血糖达标率较低。

注射遵循“四区域顺时针轮换制”

东南大学附属中大医院内分泌科金晖副主任医师提醒说，胰岛素治疗效果的体现受到很多环节影响，其中注射技术是最主要的因素。注射方式不正确，是引发低血糖的重要原因之一。

一种已经证实有效的注射部位轮换方案是：将注射部位分为四个等分区域（大腿或臀部可等分为两个等分区域），每周使用一个等分区域并始终按顺时针方向进行轮换。在任何一個等分区域内注射时，每次的注射点都应间隔至少 1 厘米，以避免重复的组织损伤。

常用的胰岛素注射部位有：上臂外侧、腹部、大腿外侧、臀部。选左右对称的部位注射，并左右对称轮换注射。同一注射部位内注射区的轮换要有规律，以免混淆。不同部位胰岛素吸收由快及慢，依次为：腹部、上臂、臀部、大腿。如果偶尔吃饭时间提前，则选腹部注射胰岛素；如果推迟，则选大腿注射。有些糖尿病患者因为同一部位频繁注射，导致皮下脂肪增生硬结。患者一旦出现注射部位有疼痛、凹陷、硬结等现象，应停止在该部位进行注射直

至上述现象消失。

不同胰岛素因起效时间的差异，注射部位也不同。例如：短效胰岛素注射部位首选腹部，中效胰岛素首选大腿和臀部，预混胰岛素及类似物在早餐前注射首选腹部，晚上则首选大腿或臀部，以避免夜间低血糖的发生。

针头不要反复使用

选择长度合适的注射笔用针头至关重要。在选择针头长度时，应充分考虑患者的身体状况、药理学和心理学等多种因素，为患者进行个体化的选择。同时，患者在胰岛素注射过程中应遵守针头一针一换的原则，注射笔用针头多次使用会造成针尖锐化，不仅增加患者疼痛，而且可能导致皮下脂肪增生，甚至可出现针头留置在体内的意外。

儿童及青少年患者应使用长度为 4 毫米、5 毫米或 6 毫米的针头。身材较瘦或选择四肢部位进行注射的患者，尤其当选用 5 毫米或 6 毫米的针头时，需捏起皮肤形成皮褶后再行注射。

4 毫米、5 毫米和 6 毫米针头适用于所有成人患者，包括肥胖患者，并且在注射时通常无需捏起皮肤，特别是 4 毫米针头。成人患者采用较短针头（4 毫米、5 毫米和 6 毫米）注射时，应使针头与皮肤表面呈 90 度垂直进针；在四肢或脂肪较少的腹部进行注射时，为防止肌肉注射，甚至在使用 4 毫米和 5 毫米针头时，可捏皮注射。使用 6 毫米针头时，可以采用捏皮或 45° 角注射；在成人中，没有任何医学证据推荐使用长度超过 8 毫米的针头。初始注射治疗应采用较短的针头。

胰岛素保存要得当

胰岛素是一种精细的蛋白质分子，其稳定性易受各种因素，如温度、光照情况和振动等的影响。因此，必须时刻关注可能缩短胰岛素有效期或者降低药效的各种因素。

在低于 0℃ 的条件下，胰岛素的活性会遭到破坏。一旦温度超过 25℃，胰岛素的功效会降低。因此，保存胰岛素时，应避免极端的温度条件。未开封的胰岛素（包括瓶装胰岛素、胰岛素笔芯和胰岛素特充注射笔）应储藏在 2℃~8℃ 的环境中，避免冷冻和阳光直射，防止反复震荡。

使用胰岛素不会上瘾

有些患者认为，胰岛素会上瘾的，一旦使用后就停不下来了。这是一种不正确的想法，是没有根据的。因为胰岛素是人自身分泌的一种生理性激素，没有胰岛素机体就不能完成新陈代谢，人就不能生存，所以胰岛素没有成瘾性。如果通过注射胰岛素能控制血糖的波动，控制好可以减量，甚至有患者可以通过口服药物控制血糖。

对于已经开始使用胰岛素进行降糖治疗的患者，是否继续使用，取决于病情。有些患者需要长期注射胰岛素进行治疗，是因为其自身分泌的胰岛素远远不够机体利用，外源性注射胰岛素是维持机体血糖正常的需要，而不是胰岛素本身的上瘾状况。

早用胰岛素有利于减轻并发症

《中国 2 型糖尿病防治指南》明确指出，2 型糖尿病患者口服降糖药治疗 3 个月后血糖不达标者，就应当及时启用胰岛素进行降糖治疗。

据悉，如果长期血糖不达标，将会导致糖尿病患者出现各种并发症，如酮症酸中毒、高渗综合征等急性并发症，糖尿病肾病、糖尿病足病、糖尿病视网膜病等慢性并发症。这些并发症会严重危害患者的生活质量和生命健康。

糖尿病最大的危害是影响生活质量和生命健康的各种并发症，而治疗的最终目的，是维持血糖达标，减少或延缓各种并发症的发生、发展。所以，在糖尿病的治疗过程中，维持正常的血糖水平、减少并发症才是最重要的。专家呼吁，多数糖尿病患者都需要尽早使用胰岛素进行治疗，减少并发症的发生。

吃骨质疏松药规矩多

在治疗骨质疏松药物中，使用最多的是双磷酸盐类，但这类药用起来规矩比较多，第二炮兵总医院内分泌科主任李全民提醒大家记住半小时这个关键词，即服药前半小时空腹，服药后半小时站立。

双磷酸盐不能与任何食物一同服用，因为人体对双磷酸盐的吸收率比较低，服药的同时如果摄入其他食物，将会使药效下降，最后的结果是药吃了不少，却没有起到治疗作用。

正确的服用方法应是早饭前半小时，也就是早上一起床就用 200~300 毫升清水送服药物。早晨是人体空腹时间最长的一个阶段，这时用药可最大限度减少残余食物对药物吸收的干扰，发挥最佳药效。

另外，双磷酸盐很容易对食道黏膜造成伤害。为防止双磷酸盐反流到食道刺激灼伤食道黏膜，李全主任提示吃完药后应保持半小时直立体位，尽量不要平躺，可以站着或多走动，目的是减少药物对食道伤害的几率，减少对食道刺激。

其实，如果想彻底避免双磷酸盐对人体的伤害，建议大家将口服药物改为注射。即通过静脉注射的方式，把药物输送到体内。

便秘的原因也许是药物

便秘的原因很多，药物就是一个不容忽视的因素，很多药物会引起便秘。药物引起便秘的原因主要有以下几方面：抑制肠蠕动，使粪便在肠中停留过久；抑制肠腔黏液分泌；抑制肠神经及排便中枢，抑制排便反射；肠道中不能吸收的物质与药物反应，生成不溶性的固体，形成坚硬的粪便。容易引起便秘的药物包括以下几类：

抗酸剂 如盖胃平、碳酸氢钠片、氢氧化铝等。

胃黏膜保护剂 如胶体铋、硫糖铝等。

H₂受体阻滞剂 如甲氰咪胍、雷尼替丁、法莫替丁、奥美拉唑等。

抗胆碱药 如阿托品、普鲁本辛、颠茄片等。

抗过敏药 如苯海拉明、氯丙吡胺、高氯环嗪等。

他汀类降脂药 如辛伐他汀、洛伐他汀等。

降压药 如硝苯吡啶、维拉帕米、可乐定等。

消炎镇痛药 如布洛芬、萘普生、卡洛芬、消炎痛、环氧洛芬钠等。

阿片类药物 如可待因、复方甘草片等。

精神药物 如氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、安定、舒乐安定、佳乐定等。

会引起便秘的药物还有很多，如补钙、补铁的药物以及化疗药等。如果服用以上药物的患者出现便秘症状，一方面要注意生活调理，多饮水、增加蔬菜、瓜果摄入，同时要咨询医生，调整有关药物剂量，必要时改用其他药物。

这些药会影响体检结果

血常规 避孕药干扰血小板

血常规是最一般，最基本的血液检验。血液由液体和有形细胞两大部分组成，血常规检验的是血液的细胞部分。通过观察血液中的三种不同功能的细胞——红细胞（俗称红血球），白细胞（俗称白血球）、血小板的数量变化、形态及分布，判断疾病。

某些女性服用含有雌激素的避孕药，在血常规检测时出现了血小板减少的情况。这是因为含雌激素的避孕药会影响凝血四项，出现血小板减少，血液稠度增高的现象。同时也有可能造成轻度的高血压。

当然服用避孕药也并不一定影响血常规检查结果，这要看服用避孕药的频率，倘若是每

日都服用，那么就会产生影响。但若是每周服用一次，那么服用避孕药就不会影响血常规检查结果。

尿常规 维生素 C 影响尿糖

尿常规在临床上是不可忽视的一项初步检查，不少肾脏病早期就可以出现蛋白尿或者尿沉渣中有形成分。一旦发现尿异常，常是肾脏或尿路疾病的第一个指征，也常是提供病理过程本质的重要线索，是有利于医生发现肾脏疾病的一般诊断方法。

一些人长期服用维生素 C，补充体内维生素，这有可能导致尿糖偏低。维生素 C 是一种很强的还原剂，可以与化验血糖、尿糖的试剂发生化学反应，使化验出的血糖、尿糖含量偏低。建议日常服用维生素 C 的市民，在体检尿常规前 2~3 天暂停服用。

此外，咖啡因、可待因、消炎痛（吲哚美辛）等药物可能使胆总管开口处的括约肌痉挛，从而导致血、尿中的淀粉酶含量明显升高。这种影响在用药后 3~4 小时最大，24 小时后会消失。

肝功能 感冒药让转氨酶升高

肝功能检查是通过各种生化试验方法检测与肝脏功能代谢有关的各项指标，以反映肝脏功能基本状况。

服用许多药物都有可能影响肝功能结果。例如受检者服用了扑热息痛（对乙酰氨基酚）、消炎痛，以及含扑热息痛的新康泰克、白加黑等感冒药可能会引起转氨酶升高，从而被误判为肝脏出了问题。

此外，喹诺酮这类抗生素也有可能影响肝功能检查结果。治疗上呼吸道感染和尿路感染的药物中含有这类成分。

另外，激素类药物能诱导肝酶合成增加，使转氨酶、转肽酶及总胆固醇升高。

甘油三酯 肝素使甘油三酯降低

甘油三酯高的危害最直接体现在动脉粥样硬化上。甘油三酯高的后果是容易造成“血稠”，即血液中脂质含量过高导致的血液黏稠，在血管壁上沉积，渐渐形成小斑块，即我们平时说的动脉粥样硬化。在临床上肝素广泛应用于防治血栓栓塞性疾病，弥漫性血管内凝血的早期治疗及体外抗凝。因此体检前使用过肝素，就会引起甘油三酯降低，影响结果。

电解质 利尿药影响多

水、电解质代谢紊乱在临床上十分常见。许多器官系统的疾病，一些全身性的病理过程，都可以引起或伴有水、电解质代谢紊乱；外界环境的某些变化，某些医源性因素如药物使用不当，也常可导致水、电解质代谢紊乱。如果得不到及时的纠正，水、电解质代谢紊乱本身

又可使全身各器（管）官系统特别是心血管系统、神经系统的生理功能和机体的物质代谢发生相应的障碍，严重时常可导致死亡。

利尿药中的双氢克尿塞、利尿酸、速尿（呋塞米）等，可以使血钾降低、血尿酸增高、血糖增高。而安体舒通又可使血钠降低、血氯降低、血钾增高。这些药物都有可能影响电解质检查结果。

视力检查 抗菌类药物干扰大

很多抗菌类药物，如青霉素、氯霉素、磺胺类等，可能引起暂时性近视、复视、眼球运动障碍、视乳头水肿等，影响视力检查结果。

•药物警戒•

警惕门冬氨酸钾镁注射剂的严重过敏反应

门冬氨酸钾镁注射剂是门冬氨酸钾盐和镁盐的混合物，为电解质补充剂。临床主要用于低钾血症、洋地黄中毒引起的心律失常（主要是室性心律失常）以及心肌炎后遗症、充血性心力衰竭、心肌梗塞的辅助治疗。

2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关门冬氨酸钾镁注射剂的病例报告共计 718 例，不良反应/事件主要为全身性损害、胃肠系统损害、心血管系统损害等。其中严重病例 31 例，占有报告 4.32%。严重病例报告中严重过敏反应较突出，主要不良反应表现为过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难等。门冬氨酸钾镁注射剂的严重 ADR 报告中，用药原因除了用于批准的低钾血症、心肌炎、冠心病等辅助治疗外，约有 20% 的病例属于超适应症用药情况。

一、严重病例的临床表现

门冬氨酸钾镁注射剂严重病例的不良反应/事件表现如下：全身性损害占 62.5%，主要表现为过敏性休克、寒战、过敏样反应、发热等；呼吸系统损害占 18.75%，主要表现为呼吸困难、胸闷等；心血管系统损害占 10.42%，主要表现为心悸、紫绀等。

典型病例 1：患者，男，41 岁，因低钾血症给予 5%葡萄糖 500ml + 门冬氨酸钾镁 20ml 静脉滴注，5 分钟后出现头晕、口唇发麻、胸闷、呼吸困难、大汗淋漓、小便失禁，血压 60/40mmHg。立即停止用药，平卧给氧，肾上腺素 0.5mg 静脉推注，地塞米松 20mg 静脉推注，10%葡萄糖 100ml + 10%葡萄糖酸钙 20ml 静脉滴注，10 分钟后患者意识恢复，胸闷和呼吸困

难症状消失, 生命体征平稳, 改用氯化钾治疗。

二、超适应症使用情况

门冬氨酸钾镁说明书中明确提示: 作为电解质补充剂, 临床主要用于低钾血症、洋地黄中毒引起的心律失常(主要是室性心律失常)以及心肌炎后遗症、充血性心力衰竭、心肌梗塞的辅助治疗。但国家药品不良反应监测中心病例报告数据库显示, 不良反应报告中用药原因除了补充电解质外, 严重病例报告中约 20%的病例属于超适应症使用, 如用于急性胃肠炎、肝癌、肝炎、保肝、感冒等的治疗。

典型病例 2: 患者, 男, 54 岁, 因病毒性肝炎静滴 5%葡萄糖 250ml+注射用门冬氨酸钾镁 1 支, 用药 1 分钟后突发全身潮红、胸闷、心慌、呼吸急促、大汗淋漓, 血压测不出。立即停止用药, 并给予肾上腺素 1mg 皮下注射, 0.9%氯化钠 10ml+地塞米松静脉推注, 10 分钟后血压仍测不出, 病人意识模糊, 再给予肾上腺素 1mg 静脉推注, 多巴胺 100mg, 可拉明 40mg 静脉滴注, 吸氧, 心电监护, 插管, 转入 ICU, 对症治疗后好转。

典型病例 3: 患者, 男, 40 岁, 因高血压给予静脉滴注门冬氨酸钾镁注射液 20ml+5%葡萄糖注射液 250ml, 一日一次, 滴注约 20 分钟时患者出现心慌、呼吸困难症状, 测血压 60/30mmHg。立即停止给药, 并给予肌肉注射地塞米松针 10mg, 静脉推注 50%葡萄糖注射液 +10ml 葡萄糖酸钙注射液, 吸氧, 半小时后症状逐渐缓解。

三、相关建议

1、门冬氨酸钾镁注射剂易发生过敏反应, 医护人员在用药前应详细询问患者的过敏史, 对本品所含成份过敏者禁用, 过敏体质者慎用。在给药期间应对患者密切观察, 一旦出现过敏症状, 则应立即停药或给予适当的救治措施。

2、门冬氨酸钾镁仅作为电解质补充剂使用, 不再用于病毒性肝炎、肝硬化和肝性脑病等的治疗。医护人员应严格按照说明书规定的适应症给药, 不得超适应症使用。在使用门冬氨酸钾镁注射剂时尽量单独用药, 并在使用过程中密切监测血钾和血镁浓度, 及时调整剂量, 以减少严重不良反应的发生。

3、生产企业应加强药品不良反应监测, 加大临床合理用药的宣传, 将安全性信息及时传达给患者和医生, 确保药品合理使用; 完善生产质量管理、提高质量内控标准, 开展相应的安全性研究。

警惕盐酸氨溴索注射剂的严重过敏反应

氨溴索为溴己新在体内的活性代谢物，能促进肺表面活性物质的分泌及气道液体分泌，使痰中的粘多糖蛋白纤维断裂，促进粘痰溶解，显著降低痰粘度，增强支气管粘膜纤毛运动，促进痰液排出。适用于急、慢性呼吸道疾病，如急、慢性支气管哮喘、支气管扩张、肺结核等引起的痰液粘稠、咳痰困难，早产儿及新生儿呼吸窘迫综合征，术后肺部并发症的预防性治疗。已上市的盐酸氨溴索注射剂包括：盐酸氨溴索注射液、注射用盐酸氨溴索、盐酸氨溴索葡萄糖注射液和盐酸氨溴氯化钠注射液。

2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到有关盐酸氨溴索注射剂药品不良反应/事件病例报告 2973 例，其中严重病例报告 169 例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为：全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统一般损害，三者合计占总例次的 74.63%。此外还有皮肤损害、中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害等。严重病例中，79 例为儿童病例（占 46.75%）。

一、严重病例的临床表现

居前 3 位的不良反应表现依次为：过敏样反应（45 例次，16.79%）、呼吸困难（31 例次，11.57%）和过敏性休克（29 例次，10.82%）。此外还有寒战、高热、紫绀、胸闷等。

典型病例 1：

患者，男，46 岁，因“肺部感染”使用盐酸氨溴索注射液 30mg 静脉滴注，每日一次，用药约 10 分钟后，出现胸闷、头晕，观察患者口唇发绀，面色苍白，意识恍惚，测血压 60/40mmHg。立即停药，并给予吸氧，静脉推注地塞米松注射液 10mg，肌注肾上腺素 1mg，约 15 分钟后，上述症状缓解，测血压 110/70 mmHg，留院观察。

二、儿童用药问题

国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中，盐酸氨溴索注射剂不良反应/事件报告分析显示，该产品在临床上存在不合理使用的现象，此现象在儿童病例中尤为突出。79 例儿童严重不良反应/事件的病例报告中，用药剂量超出盐酸氨溴索剂量范围的 51 例，占严重病例的 64.56%。

典型病例 2：

患儿，女，2 岁 10 个月，因支气管肺炎就诊，给予盐酸氨溴索 7.5mg，每日 1 次，静脉滴注 2—3 分钟后患儿出现脸发白、口周发麻、呼吸减慢等症状，立即停药，查体：血压 70/40mmHg、心跳 70—80 次/min，静脉滴注生理盐水、肾上腺素、地塞米松、多巴胺，1 小

时后，症状缓解，转住院观察。

三、相关建议

1. 鉴于与盐酸氨溴索注射剂相关的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不合理给药途径、不当配伍用药、输液速度过快等有关，建议临床医生在使用盐酸氨溴索注射剂时，需注意用药剂量和特殊人群，避免超适应症用药，对有过敏史、高敏状态，如支气管哮喘等气道高反应患者慎用；严禁盐酸氨溴索注射剂与其他药品混合同瓶滴注，注意配伍用药，避免与偏碱性液体、头孢类抗生素、中药注射剂等配伍使用。

2. 建议药品生产企业修改完善药品说明书相关内容，加强药品上市后不良反应监测，积极开展质量和工艺方面的研究，同时做好安全用药宣传和培训，指导临床合理用药，保障公众用药安全。

欧洲药品管理局限制使用含曲美他嗪的药物

2012 年 6 月 22 日，欧洲药品管理局（EMA）发布信息，建议限制使用含曲美他嗪的药物，仅将其作为心绞痛治疗的二线用药和辅助治疗（add-on therapy）。对于其他适应症，EMA 人用药品委员会（CHMP）认为，药物所带来的受益并未获得充分证明，且受益并未超过风险，因此建议将用于其他适应症的曲美他嗪从上市授权名单中予以删除。

EMA 称，无需对患者的治疗方案进行紧急调整，但是，医生应在下次例行诊视期间对患者当前的治疗方案进行评估。医生不应再将曲美他嗪用于耳鸣、眩晕或视力障碍患者的治疗。具有这些适应症的患者，如果正在服用曲美他嗪，应与医生讨论替代治疗方案。医生可继续将曲美他嗪用于心绞痛的治疗，但只能作为一线抗心绞痛治疗药物对病情控制不佳或不能耐受时稳定型心绞痛患者的辅助对症治疗。

此次评估由法国发起，主要起因为曲美他嗪的疗效并未获得充分证明，且与曲美他嗪所引发的某些运动障碍报告相关，如帕金森病症状、不安腿综合征、震颤、步态不稳。虽然患者一般在停用曲美他嗪后四个月内可完全恢复，但是，委员会仍建议设立新的禁忌症和警告内容，以减少和管理可能与此药相关的运动障碍风险。

EMA 建议医生勿将此药用于帕金森氏病、帕金森症状、震颤、不安腿综合征或其他相关的运动障碍的患者，以及严重肾功能障碍的患者。中度肾功能不全患者和老年患者应慎用曲美他嗪，剂量也应酌情降低。

出现诸如帕金森病症状等运动障碍的患者，应永久性停止使用曲美他嗪。如果帕金森病症状在停药四个多月后仍持续存在，应及时寻求神经专科医生的帮助。

美国发布昂丹司琼引起 QT 间期延长的警示信息

2012 年 6 月 29 日，美国食品药品监督管理局（FDA）向医疗卫生专业人员发布公告，称最近完成的一项临床研究的初步结果表明，单剂静脉注射 32mg 昂丹司琼可能会影响心脏电活动（QT 间期延长），使患者出现尖端扭转型室性心动过速——一种潜在致命性的心脏节律异常。

葛兰素史克公司日前宣布对昂丹司琼药品说明书进行修订，删除 32 mg 单剂静脉注射剂量。更新后的说明书将明确昂丹司琼可以以较低静脉注射剂量（0.15mg/kg，每 4 小时 1 次，分 3 次给药）继续用于成人和儿童因化疗引起的恶心和呕吐，但是单剂静脉注射剂量不宜超过 16 mg。来自临床研究的新的信息将包含在更新药品说明书中。

昂丹司琼是一种 5-羟色胺（5-HT₃）受体拮抗剂，用于预防癌症化疗、放疗和手术治疗引起的恶心和呕吐。FDA 将及时对最终的研究结果进行评估，并将与葛兰素史克公司合作，探索既安全又能有效预防成人化疗引起的恶心和呕吐的替代单剂疗法。

FDA 向医疗卫生人员和患者提出建议：

- 应避免使用 32mg 单剂昂丹司琼静脉注射。新的信息表明，QT 间期延长具有剂量依赖性，32mg 单剂静脉注射尤为明显。
- 先天性长 QT 综合征、充血性心力衰竭、心动过缓或同时服用延长 QT 间期药物的患者出现 QT 间期延长的风险更高。
- 注射昂丹司琼前，应首先纠正可能存在的电解质紊乱，如低血钾或低血镁。
- 低剂量（0.15 mg/kg，每 4 小时 1 次，分 3 次给药）静脉注射疗法可用于成年人化疗引起的恶心和呕吐。然而，由于存在诱发 QT 间期延长的风险，单剂静脉注射昂丹司琼剂量不宜超过 16 mg。
- 新的信息并未改变已推荐的口服给药方案，包括单剂口服 24 mg 预防化疗引起的恶心和呕吐。

（美国 FDA 网站）

美国要求调整肾损害患者使用头孢吡肟的剂量

2012 年 6 月 26 日，美国食品和药物管理局（FDA）发布警示信息，提醒医护专业人员注意为肾功能不全的患者应调整抗菌药头孢吡肟的使用剂量。

FDA 称，目前已发现了多例被称为“非惊厥性癫痫持续状态”的病例，主要发生于头孢吡肟剂量未得到适当调整的肾功能不全患者中。医学文献中记录了头孢吡肟诱发非惊厥性癫痫持续状态病例，并已在 FDA 不良事件报告系统中被确认。大多数病例发生在剂量未进行适当调整的肾功能不全的患者中；然而，某些病例也发生于针对肾功能损害的程度进行过适当剂量调整的患者中。大多数情况下，癫痫状态是可逆的，在停用头孢吡肟后或血液透析后缓解。头孢吡肟说明书中的“警告和注意事项”以及“不良反应”部分正在进行修订，以强调这种风险。

数据摘要

FDA 对不良事件报告系统（AERS）数据库进行了检索，检索时限为 1996 年（头孢吡肟获准上市销售）至 2012 年 2 月，检索中发现了 59 例头孢吡肟治疗期间出现非惊厥性癫痫持续状态的病例。在这些病例中，56% 涉及患者年龄 > 65 岁（7-95 岁），69% 涉及女性患者。肾功能不全涉及 58/59 名患者（1 名患者的肾功能状态未知）。56/59 名患者的头孢吡肟剂量未按照说明书中的肾功能不全内容进行适当的调整。43 名患者的非惊厥性癫痫持续状态缓解。16 例死亡病例中，13 例的死因为并发疾病（同时发生的另一种疾病），另 3 例死亡病例中，1 例涉及中枢神经系统疾病和脑室腹膜分流术，头孢吡肟停药后即出现持续性癫痫发作，第 2 例死亡病例中，患者同时服用的阿莫西林水平升高可能引发了癫痫发作，由于缺乏足够的证据，无法确定第 3 例死亡病例的死因。

FDA 还对医学文献中的病例报告和病例系列进行了评估。一般情况下，出现头孢吡肟神经毒性迹象的患者年龄 ≥ 50 岁，具有基础性肾功能不全病情，往往未获得适当的剂量调整。有些患者具有基础性中枢神经系统病变，或具有其他头孢菌素类或 β -内酰胺类抗生素诱发癫痫发作的既往史。

给医护人员和患者的建议

FDA 提醒医生，对于肌酐清除率小于或等于 60 mL/min 的患者，应调整头孢吡肟的使用剂量。大多数情况下，癫痫状态是可逆的，头孢吡肟停药或血液透析后病情即可缓解。如果患者在头孢吡肟治疗期间发生癫痫状态，医护人员应考虑暂停头孢吡肟用药或对肾功能不全患者进行适当的剂量调整。FDA 提醒患者和护理人员，接受头孢吡肟治疗的患者出现非惊厥

性癫痫持续状态症状后，应立即送患者就诊。非惊厥性癫痫持续状态症状可能包括精神状态改变、意识混乱、反应度下降。

（美国 FDA 网站）

英国警告不同品牌他克莫司混用可能增加移植排斥风险

他克莫司是一种免疫抑制药物，可通过口服给药，预防或治疗器官移植排斥反应。他克莫司的治疗指数狭窄，血药浓度的轻微差异可能导致移植排斥反应。

自 2008 年以来，英国药品和健康产品管理局（MHRA）已经意识到在使用他克莫司预防器官移植排斥反应的患者中，可能出现不同制剂他克莫司产品之间的无意间混用的情况。移植排斥反应和他克莫司毒性可能与产品之间的无意间混用现象相关。由于英国市场上出现了越来越多的他克莫司产品，人用药品委员（CHM）会表示，不同产品之间无意间混用的风险可能会增加。因此，作为一项预防措施，CHM 已对口服他克莫司产品的安全使用意见进行了更新，同时建议所有口服他克莫司产品的处方及配药只应以商品名称作为唯一标示。这一更新内容取代了以往关于处方、配药以及不同他克莫司产品之间互换性的意见。

MHRA 曾于 2012 年 5 月向医疗卫生专业人员发出口服他克莫司产品的更新意见函，建议当患者对某一商品名药品表现出稳定疗效时，应当维持该药治疗，并尽量减少来自不同商品名产品之间的无意间混用风险。由于所有获准在英国销售的他克莫司产品均拥有唯一的商品名称，实现这一目标的最简单方法是仅按照商品名称开具处方。如果处方上未明确指明他克莫司的确切商品名，配药药剂师应与处方医师一同核对方，以确保所配发药品的准确性。

此次更新建议并未阻止患者改用不同的他克莫司品牌，只要处方医师认为这一治疗调整对患者有利。然而，对于不同商品名产品之间的更换（可能同时涉及或不涉及给药方案的改变），其疗效应始终受到适当专科医师的认真监督。

FDA 向医护人员和患者提出的建议包括：

- 医师只应按照商品名称开具他克莫司处方。如以往处方使用了通用名称，应明确对患者具有稳定疗效的品牌名称，以确保为患者提供相同的产品。

- 如果处方医生打算改用任何其他商品名称的他克莫司，需对患者进行细心医嘱和疗效的监测。

- 药剂师应始终按照确切的名称配药。如果处方不明确，药剂师应与处方医生联系，以确保所配发药品的准确性。

•应告知患者注意自己平时所服用的他克莫司的商品名称，如果患者发现药品的商品名发生改变或对处方存在其他疑问（如剂量），应及时与医生或药剂师联系。

•处方点评•

2012 年 7 月院内门诊抗菌药处方点评结果

2012 年 7 月 16 日门诊处方共 3975 张，抽查其中抗菌药处方 492 张，不合格处方约 124 张，合格率约为 74.8%。存在主要问题为：1. 诊断与用药不适宜。2. 用法用量不正确：普遍存时间依赖性抗菌药静点为一天一次给药；口服抗菌药用量不足或超说明书用量。3. 给药途径不正确。详情见下表：

科室	检查处方数	不合格处方数	合格率	存在问题
泌尿科	36	16	55.6%	1. 诊断为血尿待查：头孢克肟 0.2 tid po，超说明书用量。 2. 诊断为前列腺炎：达发新 0.5 tid po，超说明书用量。 3. 诊断为泌尿道感染：头孢克肟 0.2 tid po+达发新 0.5 tid po，超说明书用量。 4. 诊断为泌尿道感染：头孢呋辛酯 1.0 tid po，超说明书用量。 5. 诊断为泌尿道感染：环丙沙星 0.4 qd（说明书用法为一日两次静点） 6. 克林霉素为时间依赖性抗菌药，静点用法 qd 7. 诊断为泌尿道感染：莫西沙星 0.4 qd，超说明书用法。
普外科	54	26	51.9%	1. 克林霉素、头孢类时间依赖性抗菌药静点用法 qd 2. 头孢呋辛酯 0.5 tid po，超说明书用量。 3. 环酯红霉素 0.75 bid po，超说明书用量。 4. 诊断为皮脂腺囊肿、皮肤肿物、皮肤色素痣、鸡眼、腋下淋巴结肿大、肩部脂肪瘤、下肢肿物：用君尔清，头孢呋辛酯，头孢克肟分散片等。 5. 诊断为臀脓肿，开环丙沙星 0.2 bid 外用，给药途径不适宜。
心内科	5	2	60%	头孢呋辛酯用法不正确：1 张为 0.5 tid，1 张为 1.0 tid，超说明书用量。
妇产科	55	27	50.9%	1. 诊断为妊娠状态：开抗菌药。

				2. 用法用量与说明书不符：达发新 0.5 qd。 3. 诊断阴道出血；功能性子宫出血；轻度贫血：开抗菌药。 4. 诊断盆腔炎：开莫西沙星片，超说明书用药。
呼吸科	74	4	94.6%	1. 用法用量与说明书不符：头孢呋辛酯用法为 0.5 tid po。 2. 诊断为支气管哮喘、过敏性支气管肺疾患：开抗生素。
消化科	21	4	80.9%	1. 诊断腹痛；肝功能异常开左克注射液和头孢呋辛酯。 2. 同一张处方开左克针剂和左克胶囊，重复用药。
高干	9	0	100%	
耳鼻喉科	29	3	89.6%	1. 头孢西丁钠静点用法 qd。 2. 诊断耳道异物；外耳道湿疹：开抗菌药。
皮科	10	0	100%	
口腔科	20	2	90.0%	1. 诊断为冠周炎、颌面间隙感染：开莫西沙星片，超说明书用药。 2. 阿奇霉素 0.25 bid po，用法与说明书不符。
眼科	6	0	100%	
内分泌	2	0	100%	
肾内科	5	0	100%	
神内	3	0	100%	
综合科	5	0	100%	
院医	11	0	100%	
中医科	4	0	100%	
急诊	50	12	76.0%	1. 克林霉素、头孢西丁为时间依赖性抗菌药，静点用法 qd。 2. 用法用量与说明书不符：头孢克肟 0.1 tid po。 3. 诊断为急性咽炎，用莫西沙星 0.4 qd, 选药级别较高。 4. 诊断为上呼吸道感染，开甲硝唑静点，选药不适宜。 5. 诊断为肺恶性肿瘤：开头孢西丁。 6. 诊断为泌尿道感染：环丙沙星 0.4 qd (说明书用法为一日两次静点)
儿科	50	20	60.0%	1. 诊断为消化不良、咳嗽待查、呕吐待查、发热待查、腹痛待查，用抗菌药。 2. 诊断为疱疹性咽颊炎，用抗菌药。 3. 头孢类时间依赖性抗菌药用法为 qd。
感染科	43	8	81.4%	1. 同一张处方开阿奇霉素注射液和阿奇霉素分散片，属于重复用药。 2. 同时阿奇霉素片用法是 0.5 bid，超说明书用量。 3. 联合用药不适宜：克林霉素+头孢呋辛酯；头孢西丁+头孢呋辛酯。
合计	492	124	74.8%	

2012 年 8 月院内门诊抗菌药处方点评结果

2012 年 8 月 16 日门、急诊处方共 3549 张，抽查其中抗菌药处方 577 张，不合格处方

约 135 张，合格率约为 76.6%。存在**主要问题**为：1. 诊断与用药不适宜。2. 用法用量不正确：普遍存时间依赖性抗菌药静点为一天一次给药；口服抗菌药用量不足或超说明书用量。

详情见下表：

科室	检查处方数	不合格处方数	合格率	存在问题
泌尿科	40	16	60.0%	1. 诊断为泌尿道感染：头孢克肟 0.2 tid po, 超说明书用量。 2. 诊断为泌尿道感染：达发新 0.5 tid po, 超说明书用量。 3. 诊断为前列腺增生、尿储留：开头孢克肟。 4. 诊断为泌尿道感染：头孢呋辛酯 0.5 qd po, 与说明书用法不否。 5. 诊断为泌尿道感染：环丙沙星 0.4 qd (说明书用法为一日两次静点) 6. 头孢西丁钠、克林霉素为时间依赖性抗菌药, 静点用法 qd。 7. 诊断为泌尿道感染：莫西沙星 0.4 qd, 超说明书用法。
普外科	50	10	80.0%	1. 克林霉素、头孢类时间依赖性抗菌药静点用法 qd 不适应。 2. 头孢呋辛酯 0.5 tid po, 超说明书用量。 3. 环酯红霉素 0.75 bid po, 超说明书用量。 4. 诊断为皮脂腺囊肿；皮肤肿物；淋巴结肿大；表皮内痣，使用头孢呋辛酯，头孢克肟分散片等，无适应症用药。
心内科	10	7	30%	1. 头孢呋辛酯用法不正确：0.5 tid, 1.0 tid, 头孢克肟 0.2 tid po, 超说明书用量。 2. 诊断为肺部感染：环丙沙星 0.2 qd (说明书用法为一日两次静点)
妇产科	57	13	77.2%	1. 诊断为妊娠状态：开抗菌药。 2. 诊断阴道出血；停经待查：开抗菌药 3. 诊断排卵期出血：开莫西沙星片，超说明书用药。
呼吸科	69	0	100%	
消化科	18	5	72.2%	1. 诊断为呕吐待查；腹痛待查开头孢呋辛酯或头孢克肟。 2. 腹痛开左克注射液和头孢呋辛酯。
高干	12	9	75%	头孢呋辛酯 0.5 tid po, 超说明书用量。
耳鼻喉科	24	4	83.3%	1. 头孢西丁钠静点用法 qd。 2. 环酯红霉素用法 0.25 qd 不正确。
皮科	50	10	80.0%	1. 诊断病毒感染；过敏性皮炎；湿疹使用环丙沙星凝胶。 2. 诊断为湿疹、单纯疱疹、毛囊炎开三代头孢克肟分散片。
口腔科	16	3	81.3%	1. 诊断为阻生牙，开抗菌药。
眼科	49	8	83.7%	1. 诊断为干眼症，开左氧氟沙星眼水。 2. 诊断为白内障，开红霉素眼膏。 3. 诊断为眼睑内翻和倒睫，开左氧氟沙星眼水。

				4. 诊断为结膜下出血, 开左氧氟沙星眼水。 5. 诊断为睑板腺囊肿, 开头孢克肟。
内分泌和风湿	1	0	100%	
肾内科	1	0	100%	
神内	2	1	50.0%	头孢呋辛酯 1.0 bid po, 用法超量。
脑科	1	1	0.0%	诊断膀胱炎开莫西沙星片, 超说明书用药。
骨科	1	1	0.0%	诊断腰椎间盘突出、腰椎滑脱症开莫匹罗星软膏, 无适应症用药。
胸外科	1	1	0.0%	诊断胸痛待查开头孢呋辛酯, 无适应症用药。
综合科	5	0	100%	
院医	16	0	100%	
中医科	4	0	100%	
急诊	50	19	62.0%	1. 克林霉素、头孢西丁为时间依赖性抗菌药, 静点用法 qd。 2. 用法用量与说明书不符: 头孢克肟 0.1 tid po, 头孢呋辛酯 0.5 tid po。 3. 诊断为腹痛待查、腰痛待查、头晕待查、咳嗽待查, 开抗生素。
儿科	50	25	50.0%	1. 诊断为咳嗽待查、发热待查、腹泻待查, 用抗菌药。 2. 诊断为疱疹性咽颊炎, 开头孢克肟。 3. 头孢西丁, 为时间依赖性抗菌药, 用法为 qd。
感染科	50	2	96.6%	1. 同一张处方开阿奇霉素注射液和阿奇霉素分散片, 属于重复用药。 2. 头孢西丁, 为时间依赖性抗菌药, 用法为 qd。
合计	577	135	76.6%	

2012 年 9 月院内门诊抗菌药处方点评结果

2012 年 9 月 17 日门、急诊处方共 3462 张, 抽查其中抗菌药处方 486 张, 不合格处方约 76 张, 合格率约为 84.4%。存在**主要问题**为: 1. 诊断与用药不适宜。2. 用法用量不正确: 普遍存时间依赖性抗菌药静点为一天一次给药; 口服抗菌药用量不足或超说明书用量。详情见下表:

科室	检查处方数	不合格处方数	合格率	存在问题
泌尿科	40	7	82.5%	1. 诊断为泌尿道感染: 头孢克肟 0.2 tid po, 超说明书用量。 2. 诊断为泌尿道感染: 达发新 0.5 tid po, 超说明书用量。

				3. 头孢美唑为时间依赖性抗菌药，静点用法 qd。
普外科	43	15	65.1%	1. 克林霉素、头孢类时间依赖性抗菌药静点用法 qd 不适应。 2. 头孢呋辛酯 0.5 tid po，与说明书用法不否。 3. 诊断为皮脂腺囊肿；皮肤肿物；足肿物；腹痛待查使用头孢呋辛酯，头孢克肟分散片等，无适应症用药。
心内科	4	1	75%	头孢呋辛酯用法不正确：1.0 tid，超说明书用量。
妇产科	38	20	47.4%	1. 诊断为妊娠状态：开抗菌药处方。 2. 诊断阴道出血；腹痛待查；外阴肿物开抗菌药。
呼吸科	77	1	98.7%	诊断为发热待查：开抗菌药。
消化科	25	10	60.0%	1. 诊断为呕吐待查；腹痛待查；胃肠功能紊乱开抗菌药。
高干	11	0	100%	
耳鼻喉科	22	7	68.2%	1. 头孢西丁钠静点用法 qd。 2. 头孢呋辛酯 0.5 tid po，头孢克肟 0.1 tid po，与说明书用法不否。 3. 诊断为鼻中隔偏曲、耵聍栓塞、慢性咽炎开抗菌药。
皮科	18	2	88.9%	1. 诊断银屑病开达发新。 2. 头孢西丁钠静点用法 qd。
口腔科	30	2	93.3%	诊断为阻生牙、残根开抗菌药。
眼科	3	0	100%	
内分泌和风湿	1	1	0%	头孢呋辛酯 0.5 tid po，与说明书用法不否。
肾内科	5	0	100%	
功能神经	1	1	0%	诊断为症状性癫痫开头孢克肟。
精神科	1	0	100%	
骨科	2	0	0.0%	头孢呋辛酯用法不正确：1.0 bid，超说明书用量。
综合科	4	0	100%	
院医	16	0	100%	
中医科	5	1	100%	阿奇霉素，0.5 bid，超说明书用量。
急诊	50	4	%	1. 克林霉素、头孢西丁为时间依赖性抗菌药，静点用法 qd。 2. 诊断为过敏性鼻炎伴哮喘，开莫西沙星片，无适应症用药。 3. 泌尿道感染开环酯红霉素+头孢呋辛酯联合用药不适宜。
儿科	50	2	%	1. 诊断为腹痛待查用抗菌药。 2. 头孢西丁，为时间依赖性抗菌药，用法为 qd。
感染科	40	2	%	诊断发热待查，开抗菌药。
合计	486	76	84.4%	