

目 录

• 综述 •	1
二甲双胍在对缺血性脑卒中的脑保护作用及机制的研究进展	1
糖尿病足治疗药物现状及进展	4
• 药物警戒 •	8
加拿大降低佐匹克隆初始剂量以降低次日警觉度损害风险	8
美国警告齐拉西酮的严重皮肤反应	9
澳大利亚发布阿法依泊汀安全性更新	9
英国修改呋喃妥因禁忌症使其可用于肾功能不全的患者	10
澳大利亚警示普瑞巴林的自杀风险	11
新西兰警告托吡酯引起的视野缺损	12
美国数据表明饮酒伴随药物滥用导致死亡事件增多	12
加拿大限制利培酮适应症	13
• 不良反应 •	14
关注中西药复方制剂的用药风险	14
关注非典型抗精神病药的严重不良反应	17
• 学习园地 •	20
鲑鱼降钙素喷鼻剂	20
• 药事管理 •	22
2015 年 9 月院内门诊中药处方检查情况汇总	22
2015 年 10 月院内门诊中药处方检查情况汇总	23
2015 年第三季度不良反应总结	24
2015 年第四季度不良反应总结	25
酒石酸唑吡坦口服制剂说明书修订要求	27

•综述•

——《卒中与神经疾病》2015 年 10 月第 22 卷第五期

二甲双胍在对缺血性脑卒中的脑保护作用及机制的研究进展

吕程美 王晴晴 孙永鑫 张 兵

缺血性脑卒中是全世界范围内导致死亡的第二大疾病^[1]，由于它致残率较高，给社会造成了极大负担。目前唯一被 FDA 批准用于缺血性脑卒中治疗的药物是 rt-PA，在脑卒中发生 4.5h 内应用 rt-PA 对提高神经功能起到一定促进作用，但由于其治疗窗窄，不到 5% 的患者从中受益^[2]。二甲双胍是目前治疗 2 型糖尿病的一线用药，通过激活 AMPK，二甲双胍抑制肝糖元异生，促进外周糖利用，从而发挥有效的降糖作用^[3]。近期的流行病学研究显示，长期接受二甲双胍治疗的糖尿病患者脑卒中发生风险及严重程度都显著下降，且与二甲双胍的降糖作用无关^[4]。这一结果使得二甲双胍的应用有可能成为改善脑卒中患者预后的重要治疗手段。本研究主要针对二甲双胍对缺血性脑卒中的脑保护作用及作用机制进行综述。

1 二甲双胍在缺血性脑卒中后的神经保护作用

1.1 缺血性脑卒中发生前二甲双胍单次剂量预处理减少脑梗死面积、细胞凋亡、神经功能缺损。

Jiang 等用大鼠建立局脑缺血 (MCAO) 模型，在实施 MCAO 24h 前腹腔单次注射二甲双胍 (10mg/kg) 进行预处理，MCAO 后 24h TTC 染色结果显示二甲双胍预处理组脑梗死面积显著减少，Benderson 法神经功能评分得到显著改善，TUNEL 凋亡细胞数明显减少^[5]。二甲双胍组血糖水平与对照组无统计学差异。认为二甲双胍预处理能减少缺血性脑卒中后的梗死面积、细胞凋亡及神经功能损伤。

1.2 缺血性脑卒中后应用二甲双胍减少血脑屏障破坏、减少梗死面积、促进神经功能恢复与组织修复 Takata 等利用体外培养的大鼠脑毛细血管内皮细胞构建体外血脑屏障模型，证实二甲双胍能提高血管内皮细胞的跨细胞电阻值，降低内皮细胞对荧光素钠和伊文思蓝的通透性，改善缺血缺氧后的血脑屏障功能^[6]。Liu 等使用 CD-1 大鼠构建 MCAO 模型，再灌注时开始腹腔注射二甲双胍 (200mg · kg⁻¹ · d⁻¹)，在 MCAO 后的 1、3、14d 对大鼠进行神经功能、梗死面积和血脑屏障的测定，结果显示二甲双胍并不影响血糖水平，但是能显著减少梗死面积，促进

MCAO 后神经功能的恢复,显著减少大鼠脑伊文斯蓝渗出,紧密连接相关蛋白(occludin, ZO-1 和 claudin-5)表达与对照组比较显著增加,从而减少 MCAO 后的血脑屏障损害^[7]。Jin 等^[8]应用小鼠 MCAO 模型在 MCAO 后 24h 开始腹腔注射二甲双胍($50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),连续使用 30d。结果显示二甲双胍组在滚筒实验及神经缺损功能评分中显著优于对组, MCAO 后 30d 的“皮质宽度指数(corticalwidthindex)”二甲双胍组显著大于对照组,即皮质形成空洞的程度显著小于对照组。此外,研究者还证实二甲双胍促进了缺血区域新生血管的生成,促进室管膜下区与侧脑室壁神经元的生成,从而进一步促进了组织修复。

2 二甲双胍对缺血性脑卒中的神经保护作用机制

2.1 通过激活 AMPK 促进小胶质细胞/巨噬细胞由 M1 极化状态向 M2 态转换而发挥神经保护作用

二甲双胍是磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine50-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激动剂^[9],当 ATP 与 AMP 比例失衡即 AMP 比例增加时,二甲双胍通过促进 AMPK 上苏氨酸残基(Thr-172)的磷酸化而激活 AMPK^[10]。生理情况下小胶质细胞处于静止监视状态,随内环境的不同表现为不同表型即 M1、M2 型^[11-12],当病原体入侵机体后小胶质细胞被迅速激活、反应。M1 型小胶质细胞/巨噬细胞加剧神经元死亡,而 M2

型则提高损伤后组织修复^[12-13]。研究证实二甲双胍能促进小胶质细胞/巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变^[14]。Jin 等证明在 MCAO 后二甲双胍可通过激活 AMPK 促进小胶质细胞/巨噬细胞由 M1 向 M2 极化状态转变,从而促进组织修复,发挥神经保护作用^[8]。

2.2 通过减轻炎症反应发挥神经保护作用

MCAO 之后过度的炎症反应具有神经毒性作用,影响神经功能的恢复。近期研究证实二甲双胍能通过激活 AMPK 从而降低血管内皮细胞 TNF- α 诱导的炎症反应^[15]。此外,AMPK 的激活能促进免疫反应由促炎向抗炎转变^[11]。生理情况下细胞粘附因子-1(ICAM-1)在血管内皮细胞、淋巴细胞等细胞中持续低水平表达,在缺氧情况下 ICAM-1 表达显著增加,从而增加中性粒细胞粘附与组织浸润,在缺血性脑卒中转归过程中发挥重要作用^[16-17]。研究表明二甲双

胍能降低血浆中 ICAM-1 的水平^[18]。Liu 等进一步揭示二甲双胍通过 AMPK-NF- κ B 通路减少 ICAM-1 的表达,减轻中性粒细胞的浸润和炎症因子对血脑屏障的破坏,促进神经功能恢复^[7]。

2.3 通过改变脑组织中磷酸化蛋白组学而发挥神经保护作用

磷酸化蛋白组学分析特别适用于分析药物对信号通路的影响^[19]。Khang 等使用二甲双胍($200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $400\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)处理小鼠,取脑组织作为样品 1DE/2DE 凝胶

电泳、液相色谱-质谱分析及免疫印迹测定脑组织内各种磷酸化蛋白的表达情况,结果显示磷酸化 AMPK、磷酸化的能量代谢酶原(HADH、LVD、MDH1 等)表达有所下降,而线粒体代谢蛋白(ADP/ATP 转移酶 1、ATP 合酶等)、神经结构蛋白(髓鞘蛋白脂蛋白 PLP1、神经细胞粘附因子 NCAM1)表达增加^[20]。ATP 合酶发生磷酸化后活性降低,减少了细胞氧化磷酸化水平,导致神经元向无氧酵解转变以产生 ATP,这种代谢的转变被认为能通过 ROS 预处理将神经元坏死程度降至最小^[21],而神经结构蛋白对细胞的结构和完整性都有重要意义。同时,研究者也观察到应用二甲双胍后磷酸化 α -突触核蛋白表达显著下降,而磷酸化 α -突触核蛋白的过度表达具有神经毒性^[22]。因此,二甲双胍发挥脑保护的一个机制可能与磷酸化蛋白组学的改变有关。

2.4 通过促进血管生成与神经元生成而发挥神经保护作用

缺血性脑卒中后脑组织中的血管生成是决定神经功能恢复的主要机制之一。Jin 等发现,小鼠 MCAO 模型后应用二甲双胍促进缺血区域的血管生成,这种促进血管生成的作用与小胶质细胞极化状态的改变有关^[8]。此外,还证实二甲双胍组室管膜下区与侧脑室壁有神经元再生现象,对远期神经功能恢复起到了积极的促进作用。Venna 等用小鼠建立 MCAO 模型后给予二甲双胍($50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),连续用 3 周,脑组织

免疫荧光结果显示缺血区域新生血管的密度明显大于对照组,且缺血同侧血管内皮生长因子(VEGF)表达显著增加,并证明二甲双胍的促血管生成作用是由 AMPK 介导^[23]。

2.5 通过改善氧化应激水平而发挥神经保护作用

脑组织对氧化应激引起的损伤特别敏感,活性氧的过度生成产生氧化性损伤,包括脂质过氧化、蛋白氧化、DNA 损伤,从而导致神经细胞的凋亡和坏死^[24]。Abd-Elsameea 等^[25]用大鼠建立全脑缺血模型,在模型建立前 1 周通过灌胃法给予二甲双胍($500\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),之后测定脑组织中反映氧化应激的指标,结果显示二甲双胍明显抑制缺血脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx),SOD 及过氧化氢酶的生成,从而抑制氧化应激反应,从而发挥神经保护作用。

2.6 二甲双胍通过减轻脑缺血后糖耐受不良而发挥神经保护作用

Harada 等认为脑缺血后会出现胰岛素抵抗,从而引起高糖血症,这种现象被称之为脑缺血后糖耐受不良,能加重神经功能损害^[26]。抑制缺血引起的高糖血症则能减轻神经功能损害,因此认为在脑缺血后应用二甲双胍能减轻脑缺血后糖耐受不良,从而发挥神经保护作用。

3 存在问题与应用前景

目前二甲双胍在缺血性脑卒中的神经保护作用尚存在一定争议。Li 等发现长期使

用二甲双胍(MCAO 前 3 周或后 3 周)能显著降低脑梗死面积,但提前 3d 使用却加重缺血性脑卒中的损伤^[27]。Li 则观察到糖尿病大鼠脑卒中急性期应用二甲双胍会加重神经功能损伤^[28]。造成这种不同实验结果的可能原因是不同的动物模型,给药的时间点与方式不同,长期应用二甲双胍的动物模型趋向于

具有神经保护作用。因此,二甲双胍在缺血性脑卒中的神经保护作用有待进一步的临床研究证实。二甲双胍治疗的过程中非糖尿病大鼠血糖并不受影响,且是广泛使用的降糖药,副作用小,因此有广泛的研究与应用前景。

参考文献略

糖尿病足治疗药物现状及进展

肖正华 吴湘中(广州市第一人民医院内分泌科)

由于糖尿病足病与糖尿病及其神经病变、血管病变、感染等因素有关,所以,糖尿病足病治疗药物的进展本应包括降糖、降血压、调脂、抗血小板等治疗,但本文将重点综述引起足病的下肢神经病变、血管病变的全身防治及溃疡局部的药物治疗。

糖尿病下肢神经病变药物治疗现状及进展

对于糖尿病患者下肢神经病变,由于引起神经病变的原因很多,主要包括山梨醇代谢通路的激活、糖基化终末产物的形成及氧化应激的增加。那么,治疗糖尿病下肢神经病变的新药物主要在此三方面:

1. 醛糖还原酶抑制剂

针对产生山梨醇增多的醛糖还原酶抑制剂一直都在研究和探讨中,先后出现在临床试验中的一些药物素比尼尔(Sorbinil)、托瑞司他(Tolrestat)、泊那司他(Ponalrestat)、坐泊司他(Zopolrestat)、折那司他(Zenarestat)、利多司他(Lidorestat)等,或无效、或不良反应较大而无法应用于临床,目前只有依帕司他(Epalrestat)在我国及日本应用,对糖尿病合并下肢神经病变的患者应用该药治疗,能在一定程度上减轻患者的临床症状,特别是较早期糖尿病下肢神经病变疗效较好,且无明显副作用。一项开放、多中心、随机试验研究(ADCT),对糖尿病神经病变者在常规治疗的基础上加用依帕司他,相比单纯的常规治疗组,观察时间 3 年,结果证明依帕司他可以明显缩短正中运动神经的 F 波最短潜伏期(MFWL)($P < 0.001$),明

显提高下肢远端处内踝 VPT（振动感觉阈值）（ $P < 0.05$ ），改善神经病变的主观症状。在上肢、下肢麻木，感觉异常和迟钝、痉挛的改善情况都明显优于对照组，而且改善率都达到 50% 以上。依帕司他防止 MCV 恶化，不依赖年龄、病程和常规治疗类型，不受患者 HbA1c 水平的影响。另外 1998 年发表在 *experimental neurology* 上的研究就发现依帕司他可以增加神经生长因子的合成和分泌。主要的不良反应是肝功能异常，发生率为 0.38%，这也是由于依帕司他 80% 通过肝脏代谢，所以重度肝损的患者慎用依帕司他，其他的不良反应有腹痛、恶心等，依帕司他不良反应总发生率仅为 1.4%。

2. 非酶化糖基化抑制剂

长期持续的血糖增高能引起细胞内外蛋白的非酶化糖基化(AGE)，AGE 产生增多，作用于神经细胞上的 AGE 受体（RAGE），一方面使细胞环境中一氧化氮（NO）产生减少，抑制局部血管扩张，引起神经纤维缺血缺氧；另一方面，激活 NF- κ B，生成氧化应激产物（ROS）增多，启动炎症反应。AGE 集聚使细胞外基质异常，细胞凋亡也因此增加。给予非酶化糖基化抑制剂—盐酸氨基胍可形成非活性的早期糖基化产物而不形成 AGE，动物实验显示使用氨基胍治疗 8 周后可使神经血流正常化，坐骨-胫神经与尾神经分别在治疗 16 周与治疗 24 周后出现神经传导显著性改善。对于糖尿病神经病变患者尚无 RCT 研究。其有效性和安全性还有待进一步观察。

3. 抗氧化剂

氧化应激与糖尿病下肢神经、血管病变的关系一直是近年来研究的热点。因为超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶及谷胱甘肽还原酶异常变化，糖尿病患者糖和脂肪氧化产物增加，抗氧化酶减少，脂质过氧化物增多。目前应用于临床的抗氧化剂主要有 α -硫辛酸、维生素 E。ALADIN 研究中，328 例 2 型糖尿病合并周围神经病变患者随机分为四组，分别予以 α -硫辛酸(ALA)1200mg、600mg、100mg 及安慰剂静脉注射，持续 3 周，结果显示，相比于安慰剂，3 周末 ALA1200 及 ALA600 组患者足部症状评分(TSS)(疼痛、烧灼感、感觉异常和麻木感)显著减少，且 ALA600 组 4 个独立症状评分均显著降低（均 $P < 0.05$ ），特别是哈姆布格尔疼痛附加评分(HPAL)的等级较安慰剂组显著减少。另外一项应用 α -硫辛酸治疗糖尿病自主神经病变的研究(DEKAN 研究)，利用简化的心率变异性作为糖尿病合并自主神经病变的标准，筛选出相应患者 73 例，随机分成 ALA800mg 组和安慰剂对照组，前者予以 ALA800mg/天口服，治疗 4 月，结果发现，相比于安慰剂，ALA 治疗组 4 个静息时心率变异性参数有 2 个得到显著改善。两项研究均未发现该药的严重不良反应。所以，从安全、有效的角度来看，ALA600mg/天静脉点滴持续 3 周以上或 800mg/天口服 4 月，

均可以应用于糖尿病下肢神经病变患者。

4.其他

其它针对糖尿病下肢神经病变的药物还有肌醇、 γ 亚麻酸、蛋白激酶 C β 抑制剂 (Ruboxistaurin)、神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子、乙酰-L-肉碱等, 在理论上应该有一定效果, 但临床应用方面还有待进一步证实。

糖尿病下肢血管病变的药物治疗现状及进展

糖尿病下肢血管病变包括大血管异常和微血管异常, 对于大血管异常最有效的治疗方法是通过外科搭桥手术进行血管重建或者经皮下肢动脉的介入治疗。而对于微血管异常可能有一定疗效的血管抗张药物: 前列腺素 E1、丁咯地尔、舒洛地特、己酮可可碱及一些抗血小板药物如西洛他唑、沙格雷脂、阿司匹林。

1.前列腺素 E1

动物试验及小规模临床研究证明前列腺素 E1-前列地尔, 可扩张血管、增加神经内膜中血流、抑止血小板聚集、抗凝血, 从而改善下肢微循环, 提高足部的血供及氧供。每次 10~20 μ g, 每天 1 次, 加入生理盐水中静脉滴注, 持续 10~14 天后, 可改贝前列素钠口服。前列腺素 E1 的常见不良反应表现为注射部位有时出现血管疼、血管炎、发红, 偶见发硬、瘙痒等。

2.胰激肽原酶(怡开)

胰激肽原酶能降解激肽原生成激肽, 作用于血管平滑肌, 使小血管和毛细血管扩张, 增加毛细血管血流量, 促进微循环, 有效增加运动和感觉神经传导速度, 患者下肢脉波波幅和血管抵抗系数也得到相应改善, 末梢血管血流明显增加, 并可激活纤溶酶, 抑制血小板聚集和红细胞聚集能力, 增强红细胞变形能力, 血液粘度明显下降, 使得组织缺氧得以纠正, 对糖尿病足部溃疡的预防和治疗有良好效果。口服每次 120~240 单位, 每天 360~720 单位, 空腹服用。偶有瘙痒、胃部不适、倦怠等, 停药后可消失。

3.己酮可可碱

可扩张外周血管, 改善四肢循环, 降低外周血管阻力, 不影响血压。临床应用于糖尿病下肢动脉狭窄 4 级以下患者, 每日 100~400mg, 静脉滴注, 亦可口服, 每次 0.1~0.2, 每日三次, 持续 10~14 天, 可使下肢血管彩色多普勒超声所示患肢血流有一定程度增加。副作用相对较少。注意在急性心肌梗死、严重冠状动脉硬化及孕妇禁用, 低血压患者慎用。

4.灯盏细辛

该药可使血管抗张, 动脉血流量增加, 外周血管阻力降低。对糖尿病下肢血管病变及下

肢神经病变患者临床症状有改善。每日 10~20mg, 肌肉注射, 或每次 2 片, 每日 3 次口服。副作用少, 偶见皮疹、乏力。

5. 尼麦角林

属于 α 阻滞剂, 并有血管抗张作用和抑制血小板聚集及抗血栓的作用。对下肢闭塞性动脉内膜炎及糖尿病下肢血管病变有效, 可增加下肢动脉血栓患者的步行距离。口服: 一次 5mg, 每日 3 次; 肌肉或静脉注射: 一次 2.5~5mg。不良反应较少。

6. 舒洛地特

其成分是葡糖醛酸基葡糖胺聚糖硫酸盐, 是一种对动脉和静脉均有较强抗血栓形成作用的葡糖胺聚糖, 其抗血栓效果主要与剂量依赖性抑制一些凝血因子, 特别是抑制活化的第 X 因子有关。通过抑制凝血酶而产生的抗血栓作用体现在阻止血栓形成和血栓增长两方面, 其抗血栓作用还通过抗血小板凝聚, 激活循环和血管壁的纤溶系统而发挥作用。适应于有血栓形成危险的血管疾病。通常用注射剂开始治疗, 维持 15~20 天, 然后服用胶囊 30~40 天, 注射剂每天 1 支, 肌注或静注, 软胶囊每次 1 粒, 每天 2 次。不良反应表现在注射剂为注射部位疼痛、烧灼感及血肿, 软胶囊为恶心、呕吐和上腹疼痛等胃肠道功能紊乱症状。

另外, 还有一些抗血小板的药物包括沙格雷脂、阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑等用于治疗下肢慢性动脉闭塞性溃疡、疼痛及冷感等局部性疾病。

糖尿病足溃疡时细菌感染治疗的药物现状及进展

糖尿病足创面最常见的需氧菌是葡萄球菌, 继之是链球菌和革兰氏阴性杆菌, 如大肠杆菌, 几乎所有感染的糖尿病足创面均存在有厌氧菌, 但是其本质上应该是多种细菌的混合感染。针对糖尿病足病所合并的细菌感染的抗生素很多, 不同的细菌所选用的抗生素均有不同, 不同种类的抗生素近年也有一些进展, 但应用好的关键是针对性。细菌培养及药物敏感试验前主要是经验性使用抗生素治疗, 对溃疡浅表、感染较轻的患者选用针对革兰氏球菌的药物如青霉素类、大环内脂类及喹诺酮类; 对感染程度较重、病变部位较深的患者除了选择较强有力的广谱抗生素或联合使用针对不同抗菌谱的抗生素外, 还要涵盖针对厌氧菌的治疗。待细菌培养及药物敏感试验结果出来后可再进行相应调整。特别注意的是 MRSA 及 ESBL 菌株的治疗 (多参见抗菌谱选药)。

糖尿病足溃疡局部用药的现状与进展

近十余年国内外的研究证明, 相比于急性伤口, 糖尿病足部溃疡局部渗出液中多种细胞生长因子减少或其功能下降, 这些因子包括成纤维细胞生长因子 (FGF)、血小板源性生长因子 (PDGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、结缔组织生长因子 (CTGF) 等。在我们的临床及实

验研究中发现重组牛碱性成纤维细胞生长因子(贝复剂)在对糖尿病足部溃疡彻底清创的基础上,根据伤口面积的大小,每日喷 3~5 喷,能显著促进成纤维细胞、血管内皮细胞增殖和分化,显著促进溃疡部位肉芽组织生长,缩短溃疡愈合时间,提高溃疡愈合率,减少截肢(趾)发生。PDGF 制剂用于糖尿病足部溃疡局部治疗,在国外也有不少报道。除此以外,基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9 等)抑制剂、炎症因子(如白介素)的抑制剂均在研究和探讨中。

• 药物警戒 •

加拿大降低佐匹克隆初始剂量以降低次日警觉度损害风险

2014 年 11 月 19 日,加拿大卫生部与赛诺菲-安万特(加拿大)公司联合发布致医疗卫生人员的一封信,要求降低佐匹克隆(商品名:IMOVANE)的起始剂量,以减低次日警觉度损害风险。

同其他镇静催眠药物一样,IMOVANE 具有中枢神经系统(CNS)抑制作用,可以使次日警觉度降低,对需要警觉性的活动(如驾驶机动车)产生影响。无论患者是否感到完全清醒,该影响都可能存在。即使按说明服用 IMOVANE,部分患者的佐匹克隆血药水平仍足以产生该影响。

推荐的 IMOVANE 起始剂量已减至 3.75 mg (7.5 mg 片剂的一半),每晚应于睡前服用一次。每位患者均应服用最低有效剂量。

对于老年患者、肝肾功能损伤患者或者当前正接受强效 CYP3A4 抑制剂治疗的患者,处方剂量不应超过 5 mg。在与其他 CNS 抑制剂合并用药时,需要调整剂量。

应要求患者,尤其是老年患者以及服用了 7.5 mg 剂量的患者,至少应在用药后等待 12 小时方可驾驶机动车或者从事其他需要完全精神警觉性的活动。

现有佐匹克隆 7.5 mg 相关数据表明驾驶障碍风险升高,评价周期为夜间服药后 11 个小时,这一数据支持了修改剂量的建议。在老年患者和其他残留血药水平较高的特殊人群(肝肾功能损伤患者)中,该风险较高。而对于某些服用较低剂量的患者,晨间佐匹克隆血药水

平也足以产生该影响。因此，所有服用 IMOVANE 的患者均应重视次日警觉度降低风险。IMOVANE 连续治疗通常不应超过 7~10 天。若连续用药超过 2-3 周，则需对患者全面进行再评估。

更新后的 IMOVANE 药品各论在加拿大卫生部和赛诺菲-安万特（加拿大）公司的网站上发布。

（加拿大卫生部网站）

美国警告齐拉西酮的严重皮肤反应

2014 年 12 月 11 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，警告抗精神病药物齐拉西酮（以商品名 Geodon 及其仿制药上市销售）与一种罕见但严重的皮肤反应“嗜酸性粒细胞增多及全身症状相关药物反应”（DRESS）相关，这种皮肤反应可以进展到身体其他部位。

齐拉西酮是一种用于治疗精神分裂症和 I 型双相情感障碍的非典型抗精神病药物。FDA 对 6 例使用齐拉西酮治疗后 11 天和 30 天出现 DRESS 体征和症状的患者的相关信息进行了审核。这些患者中未出现死亡事件。

DRESS 开始表现为皮疹，随后可扩展至全身各处，其症状可以包括发烧、淋巴结肿胀，以及肝、肾、肺、心脏或者胰腺等器官炎症。DRESS 还可导致血液中嗜酸性粒细胞高于正常水平，甚至可以导致死亡。

基于该信息，FDA 要求 Geodon 生产商在该药的胶囊、口服混悬液和注射液剂型药品说明书的“警告和注意事项”部分新增加一条有关 DRESS 的警告。同时提出建议：患者如果出现发烧且伴有皮疹和 / 或淋巴节肿胀，应立即就医；如果疑似出现 DRESS，则应立即停用齐拉西酮。

（美国 FDA 网站）

澳大利亚发布阿法依泊汀安全性更新

澳大利亚治疗产品管理局（TGA）在最新一期（2014 年 12 月）《药品安全更新》中指出阿法依泊汀（Epoetina[®]）在皮下给药时导致的纯红细胞再生障碍风险增加。从 2001 年 1

月至 2014 年 8 月 20 日间, TGA 共收到了 41 例与阿法依泊汀相关的纯红细胞再生障碍报告, 在其中 34 例中阿法依泊汀为唯一疑似药物。在这些病例中, 有 3 例死亡。尽管这些报告所含信息不够详尽, 无法确定究竟有多少病例涉及慢性肾病患者皮下用药, 但 TGA 已确定患者 (尤其是慢性肾病患者) 经皮下接受阿法依泊汀会导致纯红细胞再生障碍风险增加。

阿法依泊汀之前的药品信息 (PI) 指出纯红细胞再生障碍在上市后被定为一种潜在罕见不良事件, 可在治疗数月或者数年后发生。但是未提及纯红细胞再生障碍的发生与慢性肾病或者给药途径的相关性。TGA 已对阿法依泊汀的药品信息进行了更新, 以提供更加详细的有关皮下给药导致纯红细胞再生障碍风险增加 (尤其是慢性肾病患者中) 的信息。

目前, TGA 已对 PI 做出相关更新, 告知医疗专业人员大部分与阿法依泊汀相关的纯红细胞再生障碍病例发生在接受皮下给药的慢性肾功能衰竭患者中。只有经静脉途径给药不适用时才经皮下途径给药。TGA 同时提醒医疗专业人员, 在慢性肾病患者中, 阿法依泊汀的首选给药途径为静脉途径。但当经静脉途径给药不适用时, 阿法依泊汀也可通过皮下途径给药, 但应考虑经皮下给药时纯红细胞再生障碍风险会增加这一情况。如诊断出纯红细胞再生障碍, 则应立即停用阿法依泊汀并考虑检测促红细胞生成素抗体。如果检出促红细胞生成素抗体, 则患者不应换用其他促红细胞生成药物。

(TGA 网站)

英国修改呋喃妥因禁忌症使其可用于肾功能不全的患者

英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 已经警示呋喃妥因目前禁用于大多数肾小球滤过率 (eGFR) 估测值 $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的患者。但是, 对于 eGFR 为 $30\text{--}44 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的患者的短期治疗 (3 至 7 天) 可使用呋喃妥因。呋喃妥因只能处方给此类患者来治疗怀疑或者证实的耐多药病原体所引起的下泌尿道感染, 且使用该药的获益超过其副作用所带来的风险时。该禁忌症使得呋喃妥因可用于既往不推荐使用该药物的患者。

呋喃妥因是一种用于预防和治疗泌尿道感染的口服抗生素类药物, 其对此类感染的抗菌作用取决于呋喃妥因的肾脏排泄 (至泌尿道)。在肾功能损伤患者中, 呋喃妥因的肾排泄量减少。而这可导致其抗菌作用下降, 副作用风险升高 (例如: 恶心、呕吐、食欲不振), 并可导致治疗失败。呋喃妥因既往禁用于肌酐清除率 $< 60 \text{ ml/min}$ 的患者。

MHRA 是在下泌尿道病原体对常规治疗所用抗生素 (甲氧苄啶和阿莫西林) 的耐药性

不断升高的背景下评估了该禁忌症的相关证据。MHRA 还认为难辨梭菌结肠炎风险与广泛使用的替代抗生素类药物（头孢菌素和氟喹诺酮）相关。MHRA 得出结论认为，当前禁忌症已变得不合理，现有证据支持修改有关该药禁用于 $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 患者的禁忌症。

（英国 MHRA 网站）

澳大利亚警示普瑞巴林的自杀风险

澳大利亚医疗产品管理局（TGA）在 2014 年 12 月发布的第 6 期《药品安全更新》中，提醒医务人员应注意普瑞巴林的自杀风险。

普瑞巴林是一种神经递质 γ -氨基丁酸的类似物，适用于成人神经性疼痛的治疗，并可作为成人癫痫部分性发作的辅助疗法。

普瑞巴林的药品信息中含有抗癫痫药物（含本品）可导致自杀意念和自杀行为风险增加的相关注意事项。临床试验数据表明，抗癫痫药物在开始治疗后 1 周就会导致自杀意念和自杀行为风险增加。对 11 种抗癫痫药物的 199 项安慰剂对照临床试验（作为单药疗法或者辅助疗法）的汇总分析显示，随机接受这些药物中一种药物进行治疗的患者的自杀意念或自杀行为的相关风险（经调整的相对风险为 1.8；95% 置信区间 1.2 - 2.7）大约是随机接受安慰剂患者的 2 倍。这些试验的中位治疗时间为 12 周，在 27863 例接受抗癫痫药物治疗的患者中，估算的自杀行为或者自杀意念的发生率为 0.43%，而在 16029 例接受安慰剂的患者中为 0.24%，这表示治疗患者每增加 530 例，发生自杀行为或出现自杀意念的患者就会增加 1 例。

自 2005 年 4 月至 2014 年 8 月 20 日，TGA 共收到了 2 例自杀报告。这 2 例自杀病例均接受了普瑞巴林治疗，且普瑞巴林为唯一怀疑药物。在相同时间内，TGA 还收到了 2 例自杀未遂、7 例自杀行为和 57 例自杀意念报告。其中，除 1 例自杀未遂和 3 例自杀意念外，其余所有报告中普瑞巴林均为唯一怀疑药物。

TGA 提醒医务人员：

对于接受普瑞巴林治疗（包括超适应症治疗）的患者，应监测是否出现抑郁、自杀意念、情绪或行为异常改变，或上述症状是否恶化。

应将自杀风险告知患者和其护理人员，让他们了解相关症状，在出现上述任何一种症状时及时与医生联系。

如发现自杀意念或者自杀行为相关症状,应考虑这些症状和普瑞巴林或疾病本身的相关性, 权衡接受普瑞巴林治疗与不接受普瑞巴林治疗的风险。

(TGA 网站)

新西兰警告托吡酯引起的视野缺损

2015 年第 4 期《WHO Pharmaceuticals Newsletter》发布了新西兰有关托吡酯与视野缺损不良反应的相关信息。

托吡酯是一种抗癫痫药,既往也超适应症用于减肥。在临床试验中,托吡酯的大多数不良事件是可逆的,与眼内压升高无关。

新西兰药物和医疗器械安全局(MEDSAFE)发布通知,称已收到有关接受托吡酯治疗的患者出现视野缺损的相关报告。

视野缺损是托吡酯说明书中已知的不良反应。基于近期上市后安全性数据库以及临床试验回顾所得累积的数据,新西兰已在说明书的“警告和注意事项”部分增加了新的安全性信息,以引起对视野缺损风险的重视。

(WHO 网站)

美国数据表明饮酒伴随药物滥用导致死亡事件增多

2014 年 12 月 17 日出版的《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA)发表了一篇简讯,讨论饮酒伴随药物滥用导致用药过量和死亡事件的增多。因阿片类止痛药(OPR)或苯二氮卓类药物滥用而接受急诊治疗的患者常在用药时饮酒,这导致其用药过量风险增加。根据 2010 年的参加药物滥用警示网(Drug Abuse Warning Network)的 237 个急诊科病例样本数据调查显示,估计有 18.5%的 OPR 滥用相关急诊治疗病例和 27.2%的苯二氮卓类药物滥用相关急诊治疗病例涉及饮酒。根据来自 13 个州的法医和验尸官所提供的数据可以得知 OPR 的药物相关死亡病例中大约有五分之一涉及饮酒,苯二氮卓类药物的该比例大约也是五分之一(Jones CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63[40]:881-885)。

苯二氮卓类药物伴随饮酒的致死率要高于 OPR 伴随饮酒。在 OPR 或者苯二氮卓类药物

单药滥用相关急诊治疗病例中，在滥用苯二氮卓类药物时饮酒的比例（34.1%）要高于 OPR（13.8%）。单药致死病例研究发现，使用苯二氮卓类药物时饮酒所导致的死亡率为 72.1%，而在使用 OPR 时饮酒所导致的死亡率为 26.1%，这表明在使用苯二氮卓类药物时饮酒的风险更高。

OPR 和酒精滥用急诊病例在 30 至 44 岁以及 45 至 54 岁人群中最为常见，40 至 49 岁以及 50 至 59 岁人群的死亡率最高。苯二氮卓类药物滥用伴随饮酒在 45 至 54 岁人群中最常见，60 岁及以上人群的死亡率则最高。与女性相比，男性更有可能在使用苯二氮卓类药物或 OPR 时饮酒。

研究者指出医疗保健专业人员在开具 OPR 和苯二氮卓类药物处方时应向患者强调服药时饮酒的危害。

加拿大限制利培酮适应症

2015 年 2 月 19 日，加拿大卫生部与杨森公司（Janssen Inc.）共同发布信息，要求限制利培酮的部分适应症，并修订了药品说明书。

利培酮属于抗精神病药物。在加拿大用于精神分裂症、严重痴呆和双相情感障碍的相关症状治疗。一项对抗精神病药物安全性的综合评估表明，与存在阿尔茨海默氏痴呆症的患者相比，存在混合型和血管性痴呆症的患者出现脑血管不良事件的风险更高。因此，利培酮治疗痴呆的适应症限制为：用于非药物治疗无效且存在伤害自己或他人风险的阿尔茨海默氏重度痴呆患者的攻击或精神病症状的短期对症治疗。适应症不再包括其他类型的痴呆，例如血管性和混合型痴呆的治疗。

受此变更影响的产品包括：维思通（利培酮片和口服溶液）、维思通 M-TAB（利培酮口崩片）、利培酮口服制剂的所有仿制药。

在上述适应症更新前，利培酮已被批准用于重度痴呆的治疗。新的信息表明与安慰剂相比，老年痴呆患者使用抗精神病药物治疗的死亡风险更高，主要归因于心血管事件和感染。加拿大建议医生评估利培酮用于阿尔茨海默氏重度痴呆患者的风险和获益，并考虑个体患者的中风风险因素和当前的心血管合并症。

（加拿大卫生部网站）

•不良反应•

关注中西药复方制剂的用药风险

编者按：

药品不良反应信息通报制度是我国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。《药品不良反应信息通报》（以下简称《通报》）公开发布以来，对推动我国药品不良反应监测工作，保障广大人民群众用药安全起到了积极作用。

中西药复方制剂中部分药品在临床应用较为广泛，但这类制剂成分复杂，除中药外尚含有一种或多种化药成分，临床使用中易忽略其化药成分的安全性问题，包括化药成分引起的不良反应；或与含有相同成分或功效类似的药品联合使用，易造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用，增加了用药风险。本期通报的是中西药复方制剂感冒清片（胶囊）及脑络通胶囊的不良反应。国家药品不良反应监测数据库分析显示，感冒清片（胶囊）致血尿不良反应报告较多；国内外监测数据显示，脑络通胶囊及其主要活性成分盐酸托哌酮过敏反应报告较多，严重过敏反应风险值得关注。本通报旨在使医务人员、公众以及药品生产经营企业了解中西药复方制剂的安全性风险，提醒广大医务人员及患者在使用中西药复方制剂前，详细了解可能存在的用药风险，避免或减少不良反应的发生。相关生产企业应尽快完善药品说明书的安全性信息，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，降低用药安全风险。

关注感冒清片（胶囊）致血尿等不良反应风险

感冒清片（胶囊）为中西药复方制剂，由对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啉胍 3 种化药成分及南板蓝根、大青叶、金盏银盘、岗梅、山芝麻、穿心莲叶 6 味中药组方而成。功能主治为：疏风解表，清热解毒。用于风热感冒，发烧，头痛，鼻塞流涕，喷嚏，咽喉肿痛，全身酸痛等症。

2004 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日，国家药品不良反应监测系统数据库共收到感冒清片（胶囊）致血尿不良反应报告 98 例，占总报告数的 3.6%。

一、血尿不良反应特点

1.一般症状较轻，停药后痊愈或好转；

2.涉及片剂的血尿报告占总报告数的比例（10.1%）大于胶囊剂（1.3%），原因可能在于片剂起始剂量较胶囊剂高 50%。

典型病例 1：患者男，44 岁，因患感冒服用感冒清片，4 片 tid。连续用药三天后患者

出现肉眼血尿及尿频、尿痛等尿路刺激征，即入院就诊。查尿常规，镜检见红细胞满视野。嘱立即停用感冒清片，给予对症治疗后，患者血尿及尿路刺激征缓解，好转出院。

二、严重不良反应特点

感冒清片（胶囊）为中西药复方制剂，在临床应用过程中，常与含有相同成分或功效类似的药品联合使用，造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用，可能导致严重不良反应风险增加。国家药品不良反应监测系统数据库数据分析显示，合并用药的不良反应中严重病例所占比例（11.9%）大于单独用药（2.0%）。

典型病例 2：患者男，18 岁，因“会阴部及口唇皮肤黏膜损伤”就诊。患者因“感冒”自行服用多种药物：感冒清片、维 C 银翘片、扑尔敏片、麻杏止咳糖浆、清火栀麦片等。服药一周后会阴部感瘙痒，局部出现红斑及大小不等水疱、溃烂伴渗液；其后口唇处亦出现局部肿胀、水疱、糜烂，伴局部疼痛，入院就诊。问诊：患者自发病以来，无畏寒发热，无胸闷气促，二便、睡眠良好；查体：T 36.8℃；P 84 次/分；R 20 次/分；BP 120/80mmHg。考虑药物过敏所致，给予维生素 C、葡萄糖酸钙、酮替芬、皿治林抗过敏治疗。患者好转出院。

典型病例 3：患者男，65 岁，因“斜颈伴肩部肌肉痉挛”就诊。患者因“感冒”自行服用感冒灵冲剂（颗粒）及感冒清片，次晨自感颈部不适，头颈歪斜，肩部肌肉痉挛，遂就诊。经问诊，患者发病前同时服用感冒灵冲剂及感冒清片，考虑为药物所致，门诊给予停药，盐酸苯海索口服治疗。两日后患者症状消失，痊愈。

分析：典型病例 2 患者同时服用感冒清片（含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、穿心莲叶）、维 C 银翘片（含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚）、扑尔敏片（含马来酸氯苯那敏）、清火栀麦片（含穿心莲）；典型病例 3 患者同时服用感冒灵冲剂及感冒清片（组方中均含中药金盏银盘、岗梅及化药成分对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏）。患者合并使用多种含有相同成分或功效类似的药品，造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用。

三、相关建议

1. 广大医务人员及患者在使用感冒清片（胶囊）前，应仔细阅读药品说明书，注意其血尿不良反应风险，并尽量避免与含有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啉胍等成分的药品联合使用。

2. 相关生产企业应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；同时应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。

关注脑络通胶囊过敏反应风险

脑络通胶囊为中西药复方制剂，由盐酸托哌酮、甲基橙皮苷、维生素 B6、丹参浸膏、川芎浸膏、黄芪浸膏组方而成。功能主治为：补气活血、通经活络，具有扩张血管、增加脑血流量作用。用于脑血栓、脑动脉硬化、中风后遗症等各种脑血管疾病气虚血瘀证引起的头痛、眩晕、半身不遂、肢体发麻、神疲乏力等症。

2004 年 1 月 1 日至 2014 年 3 月 31 日，国家药品不良反应监测系统数据库共收到脑络通胶囊过敏反应报告 183 例，占总体报告数的 22.3%。

一、脑络通胶囊不良反应特点

1. 主要累及消化系统、精神/神经系统、皮肤及附件等，临床表现以头晕、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、乏力为最多见。

2. 过敏反应较为突出。国家药品不良反应监测系统数据分析显示，涉及脑络通胶囊的过敏反应占总体报告数的 22.3%，其中严重过敏反应占 3.3%。

二、脑络通胶囊过敏反应因素分析

脑络通胶囊为中西药复方制剂，主要活性成分为盐酸托哌酮，过敏反应可能主要与其盐酸托哌酮组分有关。WHO 的监测数据显示与托哌酮有关的不良反应报告中，过敏反应占报告总数的 65.1%，有 58 例过敏性休克报告。来自欧盟的监测数据显示，托哌酮的不良反应报告中一半以上为过敏反应，其中过敏性休克占不良反应报告的 1.2%，因果关系评价结果显示约 90% 的过敏反应与托哌酮有关。

典型病例 1：患者女，49 岁，因“脑中风后遗症”就诊，给予脑络通胶囊口服，2 粒 tid。首次用药 2 小时后，患者周身起大小不等风团，伴喉部不适，呼吸困难，唇部肿胀剧痒。诊断为“药物性荨麻疹”，给予盐酸异丙嗪注射液肌注，复方甘草酸铵注射液、葡萄糖酸钙注射液、地塞米松注射液静滴。次日患者症状缓解，治愈出院。

典型病例 2：患者男，64 岁，因“头晕、嗜睡”就诊，门诊诊断为“脑供血不足”，给予脑络通胶囊口服，2 粒 tid。上午首次药后 1 小时患者上肢内侧出现米粒样红色皮疹，伴局部瘙痒；中午暂停用药后皮疹、瘙痒症状消失；当晚患者再次服药，药后约 1 小时再次出现米粒样皮疹伴瘙痒症状。立即停药，次日患者皮疹、瘙痒症状消失。

三、相关建议

1. 广大医务人员及患者在使用脑络通胶囊前，应仔细阅读药品说明书，充分了解脑络通胶囊的用药风险，并详细了解患者疾病史及用药史，避免或减少过敏不良反应的发生。患者在服药过程中如发生过敏反应需立即停药就诊。

2.相关生产企业应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；同时应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。

关注非典型抗精神病药的严重不良反应

编者按：

药品不良反应信息通报制度是我国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。《药品不良反应信息通报》面向社会公开发布以来，对推动我国药品不良反应监测工作，保障广大人民群众用药安全起到了积极作用。

期通报为“关注非典型抗精神病药的严重不良反应”。非典型抗精神病药的不良反应主要表现为中枢神经系统反应，此外还有一些严重不良反应，如粒细胞缺乏症、糖脂代谢异常。为使广大医务人员、药品生产企业和公众了解该类药品的安全性问题，指导临床合理用药，降低用药风险，本期对非典型抗精神病药引起的严重不良反应进行通报。

关注非典型抗精神病药的严重不良反应

非典型抗精神病药主要用于急、慢性精神分裂症及其他各种精神病性状态的阳性症状和阴性症状的治疗。与传统抗精神病药相比，非典型抗精神病药具有更强的抗精神病作用和更少的锥体外系反应，因此更广泛应用于临床。目前我国上市的非典型抗精神病药包括：氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑、哌罗匹隆、帕利哌酮、氨磺必利等。

非典型抗精神病药的不良反应主要表现为中枢神经系统反应，如头晕、嗜睡、失眠、癫痫、锥体外系反应、激越、狂躁、谵妄等。此外还有一些严重不良反应，如粒细胞缺乏症、糖脂代谢异常。为充分了解此类药品的安全性，指导临床合理用药，降低用药风险，特发布本期药品不良反应信息通报。

一、白细胞减少/粒细胞缺乏症

白细胞是机体防御系统的一个重要组成部分，通过吞噬和产生抗体等方式来抵御和消灭入侵的病原微生物。当白细胞数量低于 $4 \times 10^9/L$ 时被称为白细胞减少，机体的免疫能力会下降。白细胞中的中性粒细胞占 50%-70%，当中性粒细胞绝对值降至 $0.5 \times 10^9/升$ 以下，被

称为粒细胞缺乏症，会导致严重感染甚至危及生命。

氯氮平是第一个上市的非典型抗精神病药，因其存在粒细胞缺乏症的严重不良反应，国内外对该药的使用进行了限制，如要求治疗前 6 个月内每 1-2 周检查白细胞计数及分类，之后定期检查。已上市的同类药品中，如利培酮、喹硫平、奥氮平等也发现了此严重风险。相关报道还显示，此类药品引起白细胞减少/粒细胞缺乏症不良反应时，细胞计数下降较快，未及时治疗会造成严重后果。

国内文献中关于非典型抗精神病药致白细胞减少/粒细胞缺乏症的报道较多，但不同药品其风险程度不一致。在国家药品不良反应报告数据库中，自 2004 年 1 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日，非典型抗精神病药引起的白细胞减少/粒细胞缺乏症的报告数量为 4400 余例次，占总体报告数量的 5.9%，其中以氯氮平、利培酮、喹硫平相对突出，其他非典型抗精神病药也均收到相关病例报告。

典型病例：患者女，41 岁，因“精神分裂症”入院。入院时 WBC $6.8 \times 10^9/L$ ，给予氯氮平片、舒必利片治疗，每周监测 WBC 计数。用药 40 天起患者咽部不适，查血 WBC $2.6 \times 10^9/L$ ，停用氯氮平片后给予鲨肝醇、输液抗炎，2 天后复查 WBC 降至 $0.4 \times 10^9/L$ ，10 天后因败血症死亡。

鉴于非典型抗精神病药潜在的致白细胞减少/粒细胞缺乏症风险，故提醒临床医师仔细询问患者的既往病史，有骨髓抑制或白细胞减少者禁用或慎用此类药品。应严格按照说明书的要求，在用药前、治疗中及停药后监测患者血白细胞及中性粒细胞计数，确保用药安全。提醒患者密切关注相关症状，如果出现发烧、虚弱、嗜睡、咽喉痛等，应及时就诊。

二、糖脂代谢异常

非典型抗精神病药可致患者血脂升高、体重增加、血糖升高或者糖尿病风险。血脂升高是心脑血管疾病的元凶，血糖升高则可致酮症酸中毒、高渗性昏迷甚至死亡。

国内文献关于非典型抗精神病药对患者血糖、血脂、体重的影响的报道较多，相关性明确。在国家药品不良反应监测数据库中，自 2004 年 1 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日，非典型抗精神病药致糖脂代谢异常的报告数量共计 2529 例次，占总体报告数量的 3.5%，其中血脂升高 462 例次，血糖升高 534 例次，体重增加 1533 例次。

典型病例 1：患者女，25 岁，因“精神分裂症”入院，既往无糖尿病史。给予富马酸喹硫平片口服，0.3g/次，2 次/日，用药 4 天后，患者尿糖+1，血糖 12.1mol/L ，继续服药，2 天后复查血糖仍高，给予糖尿病饮食，富马酸喹硫平片减量，并给予二甲双胍片、格列吡嗪片口服对症治疗，血糖逐渐平稳。

典型病例 2：患者男，52 岁，因“精神分裂症”入院。入院时查空腹血糖 4.71mmol/L，甘油三酯 0.93mmol/L，给予口服利培酮口腔崩解片，剂量逐渐加至 4mg / bid，治疗 4 个月 20 天后复查空腹血糖为 12.16mmol/L，甘油三酯 1.74mmol/L，考虑为利培酮副作用，停用利培酮口腔崩解片，改用阿立哌唑口腔崩解片 15mg/bid，并给予二甲双胍、格列齐特降糖治疗，血糖、血脂逐渐恢复。

鉴于非典型抗精神病药致糖脂代谢异常风险，提醒临床医生在处方此类药品时，应了解患者糖尿病、高脂血症病史，掌握患者高血糖、高血脂的风险因素，必要时监测患者血糖、血脂及体重指标，如出现相关异常，及时采取措施，确保用药安全。提醒患者密切关注自身体重及高血糖症状（如烦渴、多尿、多食、乏力等），如有不适，及时就诊。

三、伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率增高风险

美国和欧盟对临床试验的回顾性分析表明，伴有老年痴呆症状的精神病患者使用抗精神病药物可导致死亡风险升高。对患有痴呆相关精神病老年患者的 17 项安慰剂对照临床研究（平均治疗时间 10 周）分析发现，药物治疗组患者死亡的风险是安慰剂对照组的 1.6-1.7 倍。目前研究尚无法确定此风险增加的原因，但是大多数死亡均源于心血管疾病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。

检索国内文献，有关老年痴呆症患者使用非典型抗精神病药导致死亡率增高的研究和病例报道较少，风险认知度较低。在国家药品不良反应报告数据库中，已收到老年痴呆症患者使用奥氮平片、富马酸奎硫平片引起死亡的报告。

目前美国、加拿大等国家有关非典型抗精神病药的说明书已经增加了非典型抗精神病药可引起伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率增高的警示，国内部分企业的说明书也增加了此项警示。

在我国，非典型抗精神病药未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。提醒临床医师严格掌握适应症，避免临床不合理使用。

四、建议

1. 对于非典型抗精神病药存在的严重不良反应及其风险因素，医护人员应充分认识并予以关注。医生在处方药品时，应仔细询问患者的既往病史，使用期间应加强用药监护，进行必要的监测。应与患者及其家属或监护人员充分沟通药品存在的风险，指导患者正确、合理用药。

2. 患者应遵循处方医生的建议，按照要求使用非典型抗精神病药。应详细阅读药品说明书，了解药品的不良反应及预防措施。对于医生提出的定期监测血糖、血脂、血细胞计数

等要求应充分理解并积极配合，服药后出现不适症状应及时就诊。

3、药品生产企业对于非典型抗精神病药潜在的严重风险应予以高度重视，采取积极、有效的风险控制措施，保障患者的用药安全。应加强药品不良反应监测及分析评价工作，对于说明书中风险提示不足的，应及时修订和完善，并应采取有效途径，加大与医务人员和患者的沟通与交流，及时传递最新药品安全信息。

•学习园地•

鲑鱼降钙素喷鼻剂

【适应症】

1. 骨质疏松症：

(1)早期和晚期的绝经后骨质疏松症；

(2)老年性骨质疏松症；

(3)继发性骨质疏松症，例如：皮质类固醇治疗或缺乏活动。为了防止骨质进行性丢失，应根据个体的需要适量地摄入钙和维生素 D。

2. 伴有骨质溶解和/或骨质减少的骨痛。

3. Paget' s 病(变形性骨炎)，特别是伴有下列情况的病人：

(1)骨痛；

(2)神经并发症；

(3)骨转换增加，表现在血清碱性磷酸酶增高和尿羟脯氨酸排泄增加；

(4)骨病变进行性蔓延；

(5)不完全或反复骨折。

4. 由下列情况引起的高血钙症和高钙危象：

(1)继发性乳房癌、肺或肾癌、骨髓瘤和其它恶性肿瘤的肿瘤性骨溶解；

(2)甲状旁腺机能亢进，缺乏活动或维生素 D 中毒；

(3)高血钙症危象的急诊治疗；慢性高血钙症须作长期治疗，应持续到对其原发疾病的特殊治疗见效为止；

5. 神经性营养不良症（痛性神经性营养不良或 Sudeck 氏病）：由不同病因和诱因所致，诸

如创伤后骨质疏松症、交感神经营养不良、肩一臂综合症、外周神经受伤所致的灼痛，药物引起的神经营养不良

鲑鱼降钙素喷鼻剂使用方法及注意事项

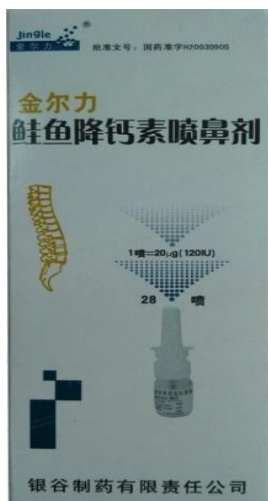
一、使用前保存

使用前应将金尔力至于 2℃ 至 8℃ 冰箱保存，首次使用应从冰箱内取出，室内放置 20 分钟待喷鼻剂温度恢复到室温后使用。

二、首次使用：首次使用时，请取下瓶盖。（按压时保持喷头向上，避免喷头向下。）

排气操作：

喷头向上，拇指托瓶底，食指和中指按住喷头两侧翼，拇指与食、中指相向用力加压到底，然后放松，刺猬“喷压一次”动作，反复此动作将喷头内气体排出，直至喷头喷出均与小气雾。



喷鼻操作：

使用者头部略向前倾。将喷头插入一侧鼻孔，喷头不要直接顶在鼻腔侧壁上，做“喷压一次”动作。

喷压一次后，用鼻腔深吸气几次，以免药液流出。如果使用剂量需要加倍，可在另一鼻孔在“喷压一次”。喷鼻时，使用者身全后倾和后仰均为错误，不利于药物吸收。

首次使用后盖好瓶盖，喷头向上竖直放置。在使用期间，药品要放置室内保存，不能放回冰箱，并在 45 天内用完。

三、第二次使用及以后使用：

不必进行“操作排气”，除此之外，其他操作与上述首次使用方法相同。当喷压给药到规定次数后，可能会有小部分药液残留在瓶中（技术余量）。

四、使用时还需注意：

按压时应短促有力，避免按压速度太慢。

如果喷雾器阻塞，可以通过强力按压来解除，请不要使用尖锐的物体疏通，因为这会损伤喷雾器喷头。

在使用金尔力鼻喷剂期间，可根据医生的建议每天补充正常剂量的钙剂。

•药事管理•

2015 年 9 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 9 月 16 日门诊中药处方共 1181 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 7 张，不合格率 7%

主要问题为：

1. 处方存在用法用量错误

详情见下表：

科室	处方号	医生	存在问题
呼吸	97584830	马仕芹	药物用量不适宜 消咳喘片的规格为 0.31g, 而处方中的用量为每次 1.6g
医疗保健	8942	赵子英	药物用法不适宜、无适应证用药 速效救心丸的用法为一次 4~6 粒，一日 3 次，急性发作时，一次 10~15 粒，而处方中的用法为一次 10 粒，一日 3 次 无大补阴丸的适应症
医疗保健	96863	陈卫平	药物用量不适宜 宁泌泰胶囊的规格为 0.38g, 而处方中的用量为每次 2.52g
老年	5832	闻静	联合用药不适宜 蓝芩口服液、复方鲜竹沥液不宜与滋补性的百令胶囊同时服用
消化	1823	郭银燕	无特殊情况门诊处方超过 7 日用量 处方中的诊断为慢性胃炎、腰痛待查、维生素缺乏，而所开具的加味逍遥丸、补肾益脑丸的药量为 14 天
外科	98348	王明锋	无适应证用药 无坤宝丸的适应症

2015 年 10 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 10 月 23 日门诊中药处方共 1273 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 13 张，不合格率 13%

主要问题为：

1. 处方存在用法用量错误
2. 联合用药不适宜

详情见下表：

科室	处方号	医生	存在问题
中医	63019	王红宇	联合用药不适宜、无适应证用药 感冒清热颗粒不宜与滋补性的仙灵骨葆胶囊同时服用 无感冒清热颗粒的适应症
心内	61127	刘庚	药物用量不适宜、联合用药不适宜 感冒清热颗粒的用法为一次 6g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 12g，一日 3 次 感冒清热颗粒不宜与治疗热证的蓝芩口服液同时服用
心内	62364	楚新梅	药物用量不适宜 心可舒片的规格为 0.31g，而处方中的用量为每次 1.2g
心内	50878	韩萍	药物用量不适宜 感冒清热颗粒的用法为一次 6g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 12g，一日 3 次
呼吸	55200	马仕芹	药物用量不适宜、联合用药不适宜 感冒清热颗粒的用法为一次 6g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 12g，一日 2 次 感冒清热颗粒不宜与治疗热证的复方鲜竹沥液同时服用
呼吸	52024	马仕芹	药物用量不适宜 消咳喘片的规格为 0.31g，而处方中的用量为每次 1.6g
老年	50759	周俊阁	联合用药不适宜 复方鲜竹沥液不宜与滋补性的百令胶囊同时服用

老年	57165	周俊阁	联合用药不适宜 感冒清热颗粒不宜与滋补性的金水宝胶囊同时服用
医疗保健	54863	陈卫平	处方不规范 处方是精二处方，但所开的药品不是精神药品
外科	61684	陈振波	药物用量不适宜 一清胶囊的用法为一次 2 粒，一日 3 次，而处方中的用法为一次 4 粒，一日 3 次
外科	1	姚金华	无特殊情况门诊处方超过 7 日用量 处方中的诊断为乳腺增生，而所开具的乳癖散结颗粒的药量为 15 天
泌外	64719	李保国	药物用量不适宜 宁泌泰胶囊的规格为 0.38g，而处方中的用量为每次 2g
妇科	56266	王君伟	无特殊情况门诊处方超过 7 日用量 处方中的诊断为慢性盆腔炎、急性阴道炎、月经紊乱，而所开具的当归补血丸、金刚藤胶囊的药量为 15 天

2015 年第三季度不良反应总结

2015 年第三季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 16 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：

一、抗菌药类 12 例

药品名称	例数	ADR 表现
头孢西丁钠	3	瘙痒；局部红肿
毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）	2	皮疹；注射部位皮疹
头孢他啶	1	皮疹
其仙（乳糖酸阿奇霉素）	1	皮疹
左克（左氧氟沙星）	2	荨麻疹；注射部位瘙痒；注射部位红肿

盐酸莫西沙星	1	瘙痒
左克+依替米星	1	皮疹
头孢西丁钠+甲硝唑	1	心悸；恶心

二、其他类 4 例

药品名称	例数	ADR 表现
疏血通注射液	1	寒战；高热
舒血宁注射液	1	寒战
舒血宁+前列地尔	1	皮疹
中/长链脂肪乳	1	血小板减少

本季度上报的 16 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，皮肤瘙痒、注射部位红肿，其次中药制剂舒血宁注射液的不不良反应在我院报告相对较多，因此，提醒临床应用舒血宁时应注意监护，密切观察，注意不良反应的发生。另外，本季度病房有一例使用中/长链脂肪乳引起患者血小板减少的报告，提醒临床注意。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，但现在住院病区上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2015 年 10 月 08 日

2015 年第四季度不良反应总结

2015 年第四季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 13 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：

一、抗菌药类 12 例

药品名称	例数	ADR 表现
头孢西丁钠	2	皮疹
毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）	2	皮疹；注射部位静脉炎
头孢他啶	2	皮疹；荨麻疹
头孢地尼胶囊	1	呕吐；腹泻
其仙（乳糖酸阿奇霉素）	2	皮疹
盐酸莫西沙星	1	头晕；恶心
依替米星	1	皮疹
依替米星+克林霉素	1	心悸；过敏反应

二、其他类 1 例

药品名称	例数	ADR 表现
绿丁诺	1	哮喘

本季度上报的 13 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，皮肤瘙痒、注射部位红肿。另外，有一例口服抗菌药头
孢地尼胶囊出现呕吐、腹泻的不良反应报告，建议临床医师在给予患者口服制剂时，应告知
药物可能存在的不良反应，提醒患者用药时注意不良反应的发生。我院已逐渐形成良好的
不良反应用报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报表较少，希
望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2016 年 01 月 05 日

附件

酒石酸唑吡坦口服制剂说明书修订要求

【不良反应】

增加以下内容：

梦游症及相关行为，如梦中驾车、做饭、打电话等。（详见【注意事项】）

【注意事项】

增加以下内容：

1. 在服用唑吡坦且未完全清醒的患者中有发生梦游症以及相关行为的报道，如梦中驾车、做饭、打电话等，患者醒后对发生的事件无记忆。因唑吡坦引起的意识水平下降和肌肉无力等原因，患者可能发生跌伤、撞伤或其他严重损害。唑吡坦应在睡前服用，保证充足睡眠。不建议在夜间增加服用次数与酒精及其他中枢神经系统抑制药联合使用。应加强对老年人用药后的监护。

2. 部分患者服用唑吡坦后，次日早晨出现头晕、困倦、乏力、精神警觉度降低等状况。在此状况下或服药不足8小时，不建议驾驶机动车、操纵机械或从事其他需要精神警觉度的工作。

特急

北京市食品药品监督管理局 北京市卫生和计划生育委员会

京食药监〔2015〕25号

北京市食品药品监督管理局 北京市卫生和计划生育委员会 关于暂停销售和使用天津金耀药业有限公司 生产的部分批次黄体酮注射液的通知

各区县食药局、直属分局，市医院管理局，各区县卫生计生委，各有关三级医疗机构，市药品不良反应监测中心：

2015年9月30日，接国家卫生计生委、食品药品监管总局特提明电《关于暂停使用天津金耀药业有限公司生产的部分批次黄

体酮注射液的通知》(国卫发明电〔2015〕47号),通报浙江省温州市、嘉兴市等地陆续发生患者使用天津金耀药业有限公司生产的黄体酮注射液后,出现不同程度的臀部红肿、脂膜炎等严重不良反应。为保障用药安全,现将有关事项紧急通知如下:

一、立即通知辖区各级各类医疗机构暂停使用天津金耀药业有限公司生产的批号为1503291、1503301、1504031、1504141、1504181、1505201、1505211、1505271、1505281的黄体酮注射液。

二、立即通知辖区各药品批发及零售企业暂停销售该公司上述批次黄体酮注射液。

三、市药品不良反应监测中心和各级医疗机构要加强对黄体酮注射液的不良反应监测,发现可疑不良事件及时报告,并做好相关病例审核评价。

四、各级医疗机构、药品批发和零售企业要对库存的天津金耀药业有限公司生产的上述批次黄体酮注射液进行核查、登记,并及时将采购、使用、经营、库存数量、批号等信息向辖区食品药品监管部门报告。

特此通知。

联系人:

刘丁玎(北京市食品药品监督管理局);

王喆(北京市卫生和计划生育委员会)

联系电话:

010-83979459、18010280220;

010-83970715、13810702721。

北京市食品药品监督管理局

2015年9月30日