

目 录

• 专家共识 •

肥胖相关性高血压管理的中国专家共识·····	1
------------------------	---

• 不良反应 •

警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险·····	10
-------------------------	----

• 药物警戒 •

加拿大发布双膦酸盐导致颌骨坏死的风险因素·····	12
加拿大评估非典型抗精神病药物导致的尿潴留风险·····	13
加拿大提示左乙拉西坦和甲氨蝶呤间相互作用的潜在风险·····	13
含吡格列酮药物可增加膀胱癌风险·····	14

• 学习园地 •

同代就能替代吗?头孢地尼/头孢克肟作用大不同·····	15
吃半片就行? 小心这些药片掰开吃无效·····	16
糖尿病合并高血压如何选择降压药? ·····	19
年终盘点: 2016 癫痫大事记·····	21
一字之差: 单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯异同比较·····	22
促凝血药傻傻分不清楚? 3 张表搞定! ·····	26

• 专家共识 •

肥胖相关性高血压管理的中国专家共识

中华医学会心血管病学分会高血压学组

中华心血管病杂志. 2016, 44 (3): 212-219.

近 20 年来, 全球范围内肥胖和高血压的患病率均呈显著上升趋势, 二者常合并存在, 肥胖既可增加高血压患者血压控制的难度, 也可促进多重心血管代谢危险因素聚集, 加重心脑血管损害。2003 年以来美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学学会(ACC)发表了一系列有关肥胖的评估、防治及其与心血管病关系的声明与指南。欧洲高血压学会(ESH)肥胖工作组先后于 2009 年至 2011 年发表了肥胖相关性高血压(obesity-related hypertension)靶器官损害^[1]、减重治疗的降压效应^[2]及减肥药物心血管影响^[3]的专家共识, 并于 2012 年与欧洲肥胖研究学会(EASO)联合发布了肥胖和难治性高血压的声明^[4]。2013 年美国高血压学会(ASH)与美国肥胖协会(TOS)联合发布了关于肥胖相关性高血压病理生理机制、心血管病风险及治疗的立场声明^[5]。2013 年 AHA、ACC 和 TOS 联合推出了成人超重与肥胖管理指南^[6], 中国高血压防治指南 2010 年版中指出肥胖合并高血压和糖和(或)脂代谢异常是国人代谢综合征最主要的表现形式^[7]。鉴于肥胖相关性高血压患病率高, 危害性大, 其评估与防治有特殊性, 并受到国内外的关注, 现综合国内外肥胖相关性高血压的研究成果, 撰写本专家共识, 以促进肥胖相关性高血压的防治。

一、肥胖相关性高血压的概念

早在 20 世纪 20 年代肥胖与高血压的关系已受瞩目^[8], 20 世纪 80 至 90 年代 Landsberg 等开始使用“obesity-related hypertension, obesity-induced hypertension, obesity associated hypertension”来描述肥胖相关性高血压, 并认为胰岛素抵抗和(或)高胰岛素血症是其重要机制^[9, 10]。近年来, 欧洲高血压学会(ESH)^[11]和 ASH^[5]等学术组织也分别使用上述概念发表了关于肥胖相关性高血压的立场声明。肥胖相关性高血压的重要特征为高血压的发生与肥胖密切相关, 控制体重能有效降低血压。高血压与肥胖的关系可以是血压升高继发于肥胖, 也可以是血压升高先于肥胖, 目前临床上并未予以明确区分, 统称为肥胖相关性高血压。

二、肥胖与高血压的流行病学

临床常用体重指数(body mass index, BMI)和腰围作为判断肥胖的指标。中国成年人正常 BMI 为 18.5~23.9kg/m², 24~27.9kg/m²为超重, ≥28kg/m²为肥胖; 腰围≥90/85cm(男/女)可判定为腹型肥胖^[7, 11]。1992 年中国营养调查资料显示, 20~60 岁成年人 BMI≥30kg/m²仅占 1.5%, 而 2002 年中国居民营养与健康状况调查数据则显示, 超重患病率为 17.6%, 肥胖患病率达 5.6%^[12]。

2007 年至 2008 年中国糖尿病和代谢紊乱研究组调查资料显示, 肥胖患病率已增长至 12.2%, 腹型肥胖[腰围 $\geq 90/80\text{cm}$ (男/女)]患病率则高达 27.1%^[13]。中国健康与营养调查(CHNS)监测 9 个省市的人群显示, 2009 年超重率和肥胖率分别达到 27.5%和 8.7%, 腹型肥胖[腰围 $\geq 85/80\text{cm}$ (男/女)]患病率达到 45.3%^[14]。新近公布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)》显示, 2012 年 18 岁及以上成年人超重率为 30.1%、肥胖率为 11.9%(图 1), 6~17 岁青少年超重率为 9.6%、肥胖率为 6.4%。

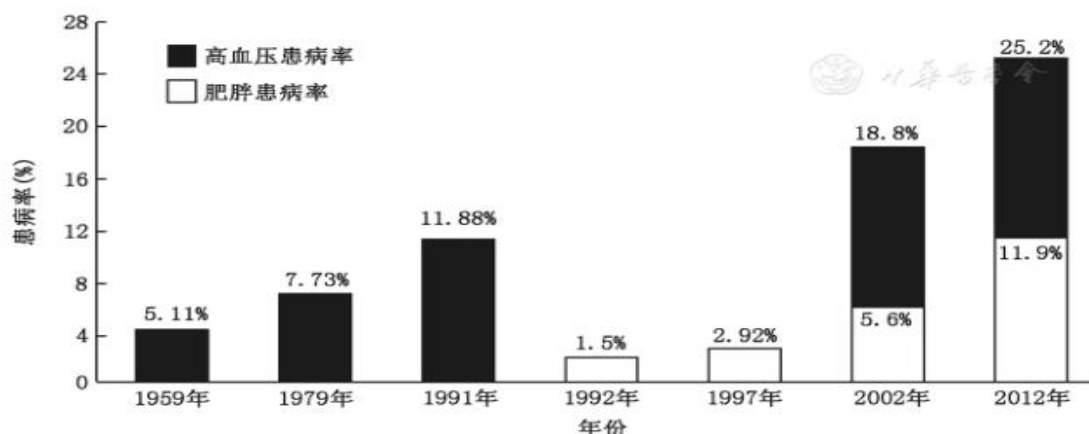


图 1 1959 年至 2012 年中国高血压和肥胖患病率的变化

1991 年中国高血压抽样调查结果显示, 高血压患病率为 11.88%, 2002 年中国居民营养与健康状况调查显示, 高血压患病率增至 18.8%。2007 年至 2008 年中国糖尿病和代谢紊乱研究组调查高血压患病率为 26.6%^[15], 2010 年中国慢性非传染性疾病预防控制中心调查资料则显示成人高血压患病率高达 33.5%^[16]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)》报道, 2012 年 18 岁及以上成年人高血压患病率为 25.2%(图 1)。另外, 中国少年儿童高血压的比率已从 1991 年的 7.1% 上升到 2004 年的 14.6%^[14]。肥胖与超重也显著增加了儿童高血压患病风险, 2012 年中国 6 城市儿童血压调查显示, 肥胖、超重和正常体重组的高血压患病率分别为 29.1%、17.4%和 7.8%, 腹型与非腹型肥胖儿童的高血压患病率分别为 27.9%和 8.4%^[17]。

肥胖患病率的增加往往伴随多种代谢紊乱, 上海市高血压研究所分析 2274 例高血压患者发现超重和肥胖者共占 76.2%^[18], 重庆市高血压研究所分析了 1863 例高血压患者发现合并代谢紊乱者达 80.6%^[19]。中国 24 万成人横断面调查资料汇总分析显示, 超重($\text{BMI} \geq 24\text{kg/m}^2$)者发生高血压的风险是正常体重者的 3~4 倍, ≥ 2 项以上危险因素聚集风险增加 2~3 倍; 肥胖($\text{BMI} \geq 28\text{kg/m}^2$)者 90%以上患者有高血压及糖脂代谢紊乱或危险因素聚集; 腹型肥胖患者发生高血压的风险是腰围正常者的 4 倍以上^[20]。中国代谢综合征的主要组分为肥胖合并高血压和血脂异常(占 53.7%), 其次为肥胖合并糖代谢异常和高血压(占 30.5%)^[7]。超重和肥胖及其相关糖脂代谢紊乱已成为中国高血压患病率快速增长的主要驱动力之一。

三、肥胖相关性高血压的病理生理机制

肥胖致高血压的机制复杂,肾脏、神经系统、血管内皮功能异常及脂肪病变均发挥了重要作用。主要的病理生理机制涉及心输出量增加、血浆容量扩张和钠潴留、交感神经和肾素血管紧张素醛固酮系统激活、胰岛素抵抗、脂肪因子失衡、炎症/氧化应激、血管外脂肪功能异常以及睡眠呼吸暂停综合征等因素^[5,21,22]。上述因素通过不同方式作用于心血管系统,导致血压升高,但具体机制仍有待阐明。

四、肥胖相关性高血压的诊断及其风险评估

(一)肥胖相关性高血压的诊断

2013 年 ASH 与 TOS 提出肥胖相关性高血压的诊断切点为 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)^[6]。虽然国内外多个学术组织,如中国高血压防治指南修订委员会^[7]、AHA 和国际糖尿病联盟(IDF)等组织联合发布的代谢综合征诊断标准^[23],均将高血压的诊断切点定为 $\geq 130/85\text{mmHg}$,流行病学研究也证实超过这一水平,在合并肥胖和其他代谢紊乱的情况下,心血管病风险显著增加。但新近 AHA、ACC 和美国疾病控制与预防中心(CDC)的高血压管理科学建议^[24],美国预防、检测、评估和治疗高血压委员会高血压指南(JNC8)^[25],ASH 和国际高血压学会(ISH)社区高血压管理指南仍将高血压诊断切点确定为 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 。本共识沿用这一标准。

由于肥胖患者上臂臂围显著超过正常体重者,因此除常规的血压测量(包括诊室血压、动态血压和家庭血压检测)外,选择合适的袖带也尤为重要。推荐袖带大小为:(1)上臂围 22~26cm,袖带尺寸 12cm×22cm(成人小号);(2)上臂围 27~34cm,袖带尺寸 16cm×30cm(成人标准号);(3)上臂围 35~44cm,袖带尺寸 16cm×36cm(成人大号);(4)上臂围 45~52cm,袖带尺寸 16cm×42cm(成人超大号或大腿袖带)。对于上臂过于粗壮的患者,如果没有合适的袖带,可将袖带置于前臂上部,听诊桡动脉搏动测压。此时应当注意前臂的位置与心脏在同一水平^[7,26]。

BMI 和腰围是目前临床常用的肥胖诊断指标。BMI 表示全身肥胖程度,腰围主要反映腹型肥胖或中心型肥胖的程度。因此,本共识中肥胖相关性高血压的肥胖诊断切点为 BMI $\geq 28\text{kg/m}^2$ 和(或)腰围 $\geq 90/85\text{cm}$ (男/女)^[7]。

近年国内外研究发现,内脏脂肪堆积与高血压、糖脂代谢紊乱、动脉粥样硬化及心血管事件关系密切^[27,28,29,30]。计算机断层成像(CT)或磁共振成像(MRI)在腰椎 4~5 水平定量分析内脏脂肪分布,是目前测量脂肪分布及含量的“金标准”,一般以内脏脂肪面积 $\geq 100\text{cm}^2$ 判断为内脏脂肪型肥胖^[29,31,32]。由于 CT 和 MRI 费用高昂,不适合临床常规使用^[33],国内外也有采用超声测量腹部脂肪厚度来判断内脏脂肪型肥胖^[34,35]。

肥胖与高血压常合并存在,因为高血压发病隐匿,二者因果关系难以确定。此外,还需排除其他继发性高血压,如内分泌疾病、大动脉炎、肾脏疾病、睡眠呼吸暂停综合征及妊娠等。肥胖

相关性高血压的诊断流程参见图 2。

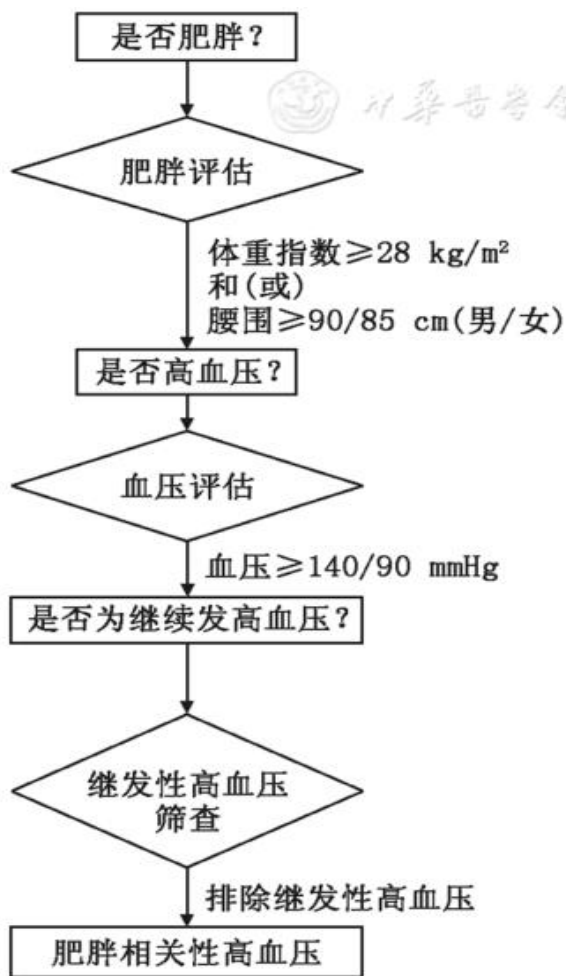


图 2 肥胖相关性高血压的诊断流程(1mmHg=0.133kPa)

(二) 肥胖相关性高血压的风险评估

肥胖相关性高血压常有多重代谢危险因素聚集, AHA 和美国糖尿病协会(ADA)在其联合声明中将传统的心血管危险(cardiovascular risk)改称为心血管代谢危险(cardiometaabolic risk), 进一步强调了肥胖相关的代谢危险因素在高血压中的地位及重要性^[36]。近年来各国高血压指南均将肥胖及相关代谢紊乱纳入高血压的危险度评估分层。

依据中国高血压指南, 根据血压水平, 结合心血管危险因素、靶器官损害及伴随临床疾病情况, 可将心血管风险水平分为低危、中危、高危和很高危 4 个层次(表 1)。

表 1 心血管风险评估

其他危险因素和病史	高血压分级		
	1 级高血压[收缩压 140~159 mmHg 和 (或)舒张压 90~99 mmHg]	2 级高血压[收缩压 160~179 mmHg 和 (或)舒张压 100~109 mmHg]	3 级高血压[收缩压≥180 mmHg 和 (或)舒张压≥110 mmHg]
无	低危	中危	高危
1~2 个其他危险因素	中危	中危	很高危
≥3 个其他危险因素或靶器官损害	高危	高危	很高危
临床并发症或合并糖尿病	很高危	很高危	很高危

注：其他危险因素包括肥胖及相关糖脂代谢异常，靶器官损害和临床并发症的定义参考中国高血压防治指南 2010^[7]；1mmHg=0.133kPa

1990 年以来中国 13 项大规模流行病学调查的结果显示，肥胖程度不同，患者合并高血压、糖尿病、血脂异常和危险因素聚集的风险也不同。BMI 和腰围超标均与国人高血压及心血管病风险独立相关，二者均超标可进一步增加心血管风险^[13](表 2)。虽然肥胖增加心血管代谢风险，但又与心血管事件预后存在“矛盾现象”。近年来，国内外数十万人群调查均证实肥胖程度与总死亡率和心血管事件预后存在“矛盾现象”，即 J 形曲线，超重时心血管预后最好^[37,38]，这对肥胖风险的评估有参考价值。

表 2 中国成人体重和腰围与相关疾病风险的关系

分类	腰围		
	男性<85 cm 或女性<80 cm	男性 85~95 cm 或女性 80~90 cm	男性≥95 cm 或女性 ≥90 cm
体重过低(BMI<18.5 kg/m ²) ^a	—	—	—
体重正常(BMI 18.5~23.9 kg/m ²)	—	增加	高
超重(BMI 24.0~27.9 kg/m ²)	增加	高	极高
肥胖(BMI≥28 kg/m ²)	高	极高	极高

注：相关疾病指高血压、糖尿病、血脂异常等；^a 体重过低可能预示其他健康问题；BMI 为体重指数

五、肥胖相关性高血压的综合干预

(一) 干预原则与控制目标

肥胖相关性高血压的干预应将控制肥胖及相关代谢紊乱与降低血压并重，并体现个体化治疗，具体措施包括医学营养治疗、运动治疗、认知行为干预、药物治疗以及手术治疗。

目标血压：2013 年 ASH 和 TOS 声明要求目标血压应 $<140/90\text{mmHg}$ ^[5]。鉴于肥胖相关性高血压常合并多重代谢紊乱，有较高心血管风险，血压达标十分重要^[7,39]。但 >60 岁的老年患者降压目标可放宽至 $<150/90\text{mmHg}$ ^[7]。

目标体重：体重应在 6 个月内下降达 5%，严重肥胖者($\text{BMI}>35\text{kg/m}^2$)减重应更严格，应使 BMI 减至 28kg/m^2 以下^[40]。

其他代谢指标的目标值：血脂、血糖、尿酸和血同型半胱氨酸等代谢指标参考中国相关疾病治疗指南^[7,39,41,42,43]。

(二)生活方式干预

医学营养治疗和运动治疗是最主要的生活干预方式。此外，减少钠盐摄入、增加钾盐摄入，戒烟，限酒，心理调节和压力管理也是生活方式干预的重要组成部分。2013 年 AHA、ACC 和 TOS 在成人超重和肥胖管理指南中指出，生活方式适度改变，使体重减少 3%~5%即可明显改善糖脂代谢，体重下降越多，则血压改善越明显，体重下降 5%可使收缩压和舒张压分别下降 3 和 2mmHg ^[6]。

医学营养治疗的原则为控能量平衡膳食。建议肥胖男性每日能量摄入为 1500~1800 千卡，肥胖女性为每日 1200~1500 千卡，或在目前能量摄入水平基础上减少 500~700 千卡/d^[6]。蛋白质、碳水化合物和脂肪三大营养素供能比应为总能量的 15%~20%、55%~60%和 25%~30%。减少钠摄入，食盐摄入量 $<5\text{g/d}$ ，增加钾摄入，通过蔬菜水果摄入 $>3.5\text{g/d}$ ，可适当选择高钾低钠盐。控制饮酒量，酒精摄入量男性不应超过 25g/d ，女性不应超过 15g/d ，白酒、葡萄酒(或米酒)和啤酒的量应少于 50、100 和 300ml ^[7]。饮食应清淡少盐，减少加工食品和含糖饮料中额外能量的摄入，避免暴饮暴食。在制定控能量平衡膳食时，应根据个体化原则，兼顾营养需求、身体活动水平、伴发疾病以及既往饮食习惯，由医师和营养师执行，具体方式可参照中国相应指南^[44]。此外，近年国内外人群和基础研究表明膳食辣椒素有控制体重和血压、改善糖脂代谢及降低心血管病风险的作用^[45,46,47,48,49]，提示某些功能性膳食因子的作用值得探索。运动治疗包括有氧运动、抗阻运动和柔韧性训练。有氧运动可提高心肺耐力及功能，调节糖脂代谢，改善血管功能，减脂降压。抗阻运动可增加肌肉质量和力量，提高基础代谢率，培养不易发胖的体质，防止减肥后反弹。柔韧性训练可改善关节功能，防止运动损伤，缓解运动疲劳。单纯中等强度的有氧训练 6~12 个月只能减重 1.6kg ，结合其他干预方式则可加强减重效果。有氧运动可使动态血压下降 $3.0/2.4\text{mmHg}$ (收缩压/舒张压)或使诊室血压下降 $3.9\sim 4.1/1.5\sim 3.9\text{mmHg}$ (收缩压/舒张压)^[50]。

肥胖相关性高血压的运动处方：中等或中低强度有氧运动 30~60min/d，每周累计 250~300min，或每周运动消耗能量 ≥ 2000 千卡。抗阻运动每周 2~3d，每天 8~12 个动作，每个动作做 3 组，每组重复 10~15 次，同一肌群隔天训练 1 次。柔韧性训练每天做，特别是抗阻运动前、

后。有氧运动以步行为主,根据个人情况可以选择快走、慢跑、游泳、健美操、跳舞、自行车等。抗阻运动可选二头弯举、颈后臂屈伸、肩上推举、深蹲、坐位腿屈伸、直立腿外展内收等。运动时避免暴发用力和憋气。过度肥胖者应避免承重运动,可选择游泳、水中漫步、固定自行车、上肢运动等非承重运动。同时应增加日常活动量,减少久坐行为(如长时间看电视、使用计算机),每过 1 小时均应简单运动。制订运动方案时要考虑患者的健康状况、心肺功能、运动系统功能、目前身体活动水平、个人兴趣等,遵循循序渐进、安全第一、及时调整方案的原则^[7]。

一个典型的运动过程包括:5~10min 的热身活动;30~60min 的有氧运动,和(或)10~20min 的抗阻运动;5min 放松活动,逐渐减少用力,使心脑血管系统的反应和身体产热功能逐渐稳定下来。

国外对生活方式干预的研究表明体重下降与血压变化并不平行,随访 2~3 年发现,体重减轻 1kg 收缩压可降低 1mmHg,随着时间延长,体重减轻 10kg,收缩压则可降低 6mmHg^[51,52,53]。对 10 项干预时间超过 1 年的研究进行荟萃分析发现,减重效应在干预 6 个月时达到顶峰[体重减轻 4.5kg,血压降低 3.7/2.7mmHg(收缩压/舒张压)],7 年后减重效应则完全消失^[2]。依从性差是生活方式干预的主要局限所在。尽管如此,对肥胖相关性高血压患者实施持续的生活方式干预仍十分必要,一旦养成良好的生活方式将终生受益。

(三)药物治疗

1. 降压药物:

循证医学证据表明血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)不仅能拮抗肾脏、血管、脂肪、心脏等脏器和组织的肾素血管紧张素系统(RAS)的激活和降低血压,还可改善胰岛素抵抗、激活代谢性核受体、改善糖代谢、减轻脂肪病变^[30,54]。2013AHA、ACC 和 CDC 的高血压管理科学建议^[24]、JNC8^[25]、2014ASH 和 ISH 的社区高血压管理指南^[55]、ESC 和 ESH 的动脉高血压管理指南 2013^[56]以及中国高血压防治指南 2010^[7]等均将 ACEI 和 ARB 类药物推荐为高血压合并代谢综合征或糖尿病患者的一线用药。2012 年 ESH 和 EASO 在关于肥胖与难治性高血压的科学声明中明确建议 RAS 抑制剂可作为肥胖相关性高血压或肥胖合并难治性高血压的一线用药^[4]。2013 年 ASH 和 TOS 的声明中同样提出 ACEI 和 ARB 可作为肥胖相关性高血压的一线用药^[5]。

钙通道阻滞剂(CCB)最常用,对糖脂代谢无不良影响,但无明显减重作用,可作为肥胖相关性高血压的联合治疗用药。利尿剂较常用,尤其国人摄盐量明显超标,可减轻钠水潴留和容量负荷,但长期大剂量使用可导致低血钾、高尿酸血症和糖耐量异常。中国高血压综合防治研究(CHIEF)4 年随访分析表明,对于 BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 或 $<25\text{kg/m}^2$ 的两个亚组,CCB+ARB 与 CCB+小剂量利尿剂二者对高血压患者复合心血管事件的影响未见明显差异^[57]。因此,利尿剂可小剂量

联合使用。 β 受体阻滞剂可拮抗交感神经系统激活,长期大剂量使用可能对糖脂代谢有不良影响,但兼具 α 、 β 受体双重阻断的卡维地洛、阿罗洛尔等则对糖脂代谢的影响较小。肥胖相关性高血压患者合并心肌梗死、心力衰竭或明显交感神经系统激活时可考虑应用 β 受体阻滞剂。由于肥胖相关性高血压患者常有交感神经系统激活,可应用具有 α 、 β 受体双重阻断的 β 受体阻滞剂。 α 受体阻滞剂对血脂紊乱有改善作用,可用于肥胖相关性高血压患者,但应注意体位性低血压的发生,一般不作为首选。

治疗肥胖相关性高血压的常用降压药物及其代谢效应和使用建议详见表 3。

表 3 常用降压药物及其代谢效应和使用建议

降压药物	代谢效应	使用建议
血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)	改善胰岛素抵抗、激活代谢性核受体、减轻脂肪病变	首选
钙通道阻滞剂	对糖脂代谢、肥胖无不良影响	联合使用
利尿剂(噻嗪类、襻利尿剂)	影响尿酸、糖脂代谢	小剂量联合使用
利尿剂(醛固酮抑制剂)	对糖、脂代谢无明显影响	治疗难治性高血压,慎与 ACEI 和 ARB 联合使用
β 受体阻滞剂	影响糖脂代谢	合并心肌梗死、心力衰竭、交感神经系统激活时使用
α 受体阻滞剂	改善血脂紊乱	使用时应注意体位性低血压
中枢性降压药	对糖、脂代谢无明显影响	难治性高血压时联合使用

2. 减肥药物:

对于生活方式干预无效的肥胖相关性高血压患者,可考虑使用减肥药物^[6,40]。然而,多数减肥药物具有不同程度的神经及心血管系统的不良反应,临床使用受限^[58]。2015 年美国内分泌学会、欧洲内分泌协会和 TOS 制定的减肥药物临床实践指南建议有心血管疾病的肥胖患者使用非拟交感神经药物,如氯卡色林(lorcaserin)或奥利司他(orlistat)^[59]。但氯卡色林和芬特明的安全性仍存在争议^[60],而奥利司他具有轻微的降压作用^[61]。

此外,一些可减轻体重的降糖药物,如二甲双胍、肠促胰素(incrutin)类药物[胰高血糖素样肽 1(GLP-1)激动剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂]等近年来颇受关注。国外的荟萃分析和临床研究显示二甲双胍在非糖尿病患者中具有减肥、改善代谢和内皮功能以及降低血压的作用^[62,63,64,65]。国内研究也发现二甲双胍在非糖尿病的肥胖相关性高血压患者^[66]和高血压伴高胰岛素血症患者^[67]中显示出良好的减肥、改善代谢和降压协同作用。国外荟萃分析显示,无论肥胖和超重患者是

否合并糖尿病，GLP-1 受体激动剂均有轻微的减肥和降压作用^[68,69]。新近一项研究显示，利拉鲁肽 3.0mg/d 可进一步降低非糖尿病肥胖患者的体重 5.6kg^[70]。另一项荟萃分析则显示，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂除降低血糖外，也有一定的减肥和降压作用^[71]。上述改善代谢的药物联合降压药可用于肥胖相关性高血压的治疗，但对于合并糖尿病的患者，应在专科医师指导下使用以避免发生不良反应。

目前常见减肥及改善代谢的药物详见表 4

表 4 常见减肥及改善代谢的药物

药物分类	主要作用
减肥药物	
奥利司他 (orlistat)	减少脂肪吸收
氯卡色林 (lorcaserin)	抑制食欲，增强饱腹感
芬特明 (phentermine)	抑制食欲，增加能量消耗
具有减重作用的降糖药	
二甲双胍	胰岛素增敏，减少肝糖输出和糖吸收
阿卡波糖	减少蔗糖吸收
肠促胰岛素 (incretin) 类药物 (GLP-1 激动剂，DPP-4 抑制剂)	增加胰岛素分泌，抑制胰高血糖素分泌
钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂	促进尿糖排泄

注：GLP-1 为胰高血糖素样肽 1，DPP-4 为二肽基肽酶-4

3. 手术治疗：

(1) 代谢手术：对于生活方式干预和药物治疗均不理想的难治性肥胖相关性高血压患者 (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$)，手术治疗是获得长期减肥效果和改善心血管预后的重要手段，AHA、IDF、ADA 以及中华医学会糖尿病学分会 (CDS) 和中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会均有肥胖的代谢手术治疗的声明或指南^[39, 72, 73, 74, 75]，其适应证可参照上述指南。目前最常用的术式有腹腔镜 Roux-en-Y 胃旁路术和袖状胃切除术等^[75]。手术的多余体重减少百分比 (%EWL) 约为 70%，高血压缓解及改善率可达 75% 左右^[76, 77, 78]。(2) 经皮肾动脉交感神经消融术 (RSD)：RSD 目前主要用于治疗难治性高血压，但 SYMPPLICITY HTN-3 试验阴性结果提示尚须对其消融策略、疗效及安全性行进一步探索^[79]。肥胖及睡眠呼吸暂停综合征 (OSA) 是难治性高血压的常见病因，有报道显示 RSD 可降低交感神经活性，减轻胰岛素抵抗、改善糖脂代谢及 OSA，但其是否适用于肥胖相关性高血压的治疗尚需进一步明确^[80]。

(执笔：祝之明)

专家组成员：略

参考文献：略

• 不良反应 •

警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险

——摘自：国家食品药品监督管理局

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。

药品存在两重性，它具有治疗疾病的作用，但也存在一定的不良反应。对于特定疾病/症状和特定人群而言，考虑到患者群体的治疗需求，药品所带来的治疗利益大于可预见的风险，一般认为这个药品是安全的。药品上市前的审评和上市后的再评价，均是对药品治疗利益和固有风险的综合评价。

本期通报的是《警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险》。仙灵骨葆口服制剂是一类补肾壮骨药，临床上用于骨质疏松和骨质疏松症、骨折、骨关节炎、骨无菌性坏死等。2013 年国家药品不良反应监测中心曾开展对仙灵骨葆口服制剂的安全性评价，并要求企业修订药品说明书，提示肝损伤风险。此后，国家药品不良反应监测中心持续密切监测该品种，近期的分析结果显示，长期连续用药、老年患者用药等可能会增加这种风险。为使广大医务人员、药品生产企业和公众了解该品种的安全性问题，指导临床合理用药，降低用药风险，本期对仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤不良反应进行通报。

警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险

仙灵骨葆口服制剂是一类补肾壮骨药，具有滋补肝肾、接骨续筋、强身健骨的功效，临床上用于骨质疏松和骨质疏松症、骨折、骨关节炎、骨无菌性坏死等。

一、不良反应报告整体情况

2004 年 01 月 01 日-2016 年 07 月 21 日，国家药品不良反应监测数据库中共收到仙灵骨葆口服制剂不良反应报告 2665 例，其中严重报告 81 例（3.1%）。仙灵骨葆口服制剂的不良反应主要包括胃肠系统损害（55.6%）、皮肤及其附件损害（23.2%）、中枢及外周神经系统损害（5.5%）等，不良反应表现包括恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、腹痛、腹泻、腹胀、心悸、胸闷、肝功能异常、肝细胞损害等。

二、肝损伤不良反应报告情况

在严重不良反应报告中，肝胆系统损害所占比例明显高于总体报告中的相应比例，不良反应表现包括肝酶水平升高、胆红素水平升高、肝细胞损害等。肝胆系统损害多见于中老年患者，其中 45-64 岁患者占 40.5%，65 岁以上患者占 51.9%。大多数（60.7%）肝损伤不良反应报告中的用药时间在 30 天以上。

典型病例 1：患者女，56 岁，因颈椎、腰椎疼痛服用仙灵骨葆胶囊，每日 2 次，每次 3 粒，约 2 个月后出现眼黄、尿黄、乏力、纳差，查肝生化指标：总胆红素：63.1 μ mol/L、谷丙转氨酶：832U/L、谷草转氨酶：744U/L，查肝炎病毒学，自身免疫性肝炎指标均呈阴性。停用仙灵骨葆胶囊，给予保肝对症治疗，2 周后肝生化指标：总胆红素：19.77 μ mol/L、谷丙转氨酶：156U/L、谷草转氨酶：73U/L。

典型病例 2：患者女，60 岁，12 月 12 日因“骨盆骨折”服用“仙灵骨葆胶囊”，次年 1 月 2 日前出现乏力，食纳差，进食量减少至正常时的三分之一，厌油腻食物，恶心、呕吐四次胃内容物，尿色发黄，渐加深如浓茶水样。1 月 12 日查肝生化指标：谷丙转氨酶：753.8U/L、谷草转氨酶：1001.8U/L、碱性磷酸酶：267.6U/L、 γ -谷氨酰转移酶：105.7U/L、血白蛋白：37.3g/L、总胆红素：116.1 μ mol/L。随以“肝功能异常”收入院，入院后嘱休息，停用仙灵骨葆胶囊，给予保肝对症治疗。1 月 27 日复查肝生化指标：谷丙转氨酶：44U/L、谷草转氨酶：36U/L、碱性磷酸酶：131U/L、 γ -谷氨酰基转移酶：66U/L、总胆红素：36.3 μ mol/L，好转出院。

典型病例 3：患者女，79 岁，因腰椎间盘突出自服仙灵骨葆胶囊。4 个月后自觉乏力、纳差，尿为浓茶色，且皮肤黄染，12 月 7 日查生化指标：总胆红素：405 μ mol/L、直接胆红素：237 μ mol/L、谷丙转氨酶：1250U/L、谷草转氨酶：1351U/L、 γ -谷氨酰转移酶：129U/L、碱性磷酸酶：128U/L、血白蛋白：28g/L、球蛋白：25g/L、凝血酶原时间：37.3s，活动度<40%。12 月 8 日以“肝损待查”收入院，11 日患者尿色黄，出现烦躁、意识模糊、病理征阳性等肝性脑病表现，医院采取积极治疗，截止报告时（12 月 15 日）患者症状尚未好转。

三、建议

（一）医务人员在使用仙灵骨葆口服制剂前应详细了解患者疾病史及用药史，避免同时使用其他可导致肝损伤的药品，对有肝病史或肝生化指标异常的患者，应避免使用仙灵骨葆口服制剂。

（二）患者用药期间应定期监测肝生化指标；若出现肝生化指标异常或全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时，应立即停药并到医院就诊。

（三）药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时修订仙灵骨葆口服制剂的药品说明书，更新相关的用药风险信息，如不良反应、禁忌、注意事项等，以有效的方式将仙灵骨葆口服制剂的用药风险告知医务人员和患者，加大合理用药宣传，最大程度保障患者的用药安全。

• 药物警戒 •

——摘自：国家食品药品监督管理总局

加拿大发布双膦酸盐导致颌骨坏死的风险因素

2016 年 11 月 25 日，加拿大卫生部根据审核结果发布信息提示，使用双膦酸盐引起的颌骨坏死为已知风险，但在使用静脉用双膦酸盐产品后颌骨坏死的风险更高，尤其是癌症患者。

在加拿大，双膦酸盐是一种强化骨骼的药物，用于治疗各种骨骼相关疾病，包括骨骼强度削弱和脆性增加（骨质疏松症）；骨骼生长过大和薄弱（骨骼的 Peget 病）；癌症扩散至骨骼（骨转移）；癌症引起血液中钙水平升高（恶性肿瘤引起高钙血症）；以及血细胞（浆细胞）癌（多发性骨髓瘤）。目前加拿大已经上市的双膦酸盐制剂包括阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、依替膦酸盐的口服制剂，帕米膦酸盐、唑来膦酸盐的静脉给药制剂；以及氯膦酸二钠的口服及静脉给药制剂。

加拿大卫生部因收到欧洲药品管理局（EMA）对唑来膦酸不良反应报告的审查结果后，启动了对双膦酸盐用途和颌骨坏死已知风险潜在影响因素的安全性审查工作。颌骨坏死表现为颌骨强度逐渐削弱，直至骨细胞最终死亡。有许多因素会导致个体颌骨坏死的风险升高，例如放射治疗、使用某些药品、牙科状况和操作，以及其他医学状况（例如糖尿病、红细胞计数下降、免疫系统减弱）。评估资料显示，加拿大卫生部收到 125 份使用双膦酸盐产品后颌骨坏死的加拿大报告。在癌症患者中的颌骨坏死报告比较常见；文献资料中发现使用双膦酸盐的颌骨坏死风险升高，与口服制剂相比，静脉用药制剂致颌骨坏死风险更高。剂量增加及疗程延长也会增加颌骨坏死风险。评估中也考虑了引起颌骨坏死的其他风险因素，包括牙科状况和操作，放射治疗，医学状况，如正常红血细胞减少（贫血）或凝血功能受损的出血性疾病（凝血障碍疾病）等。所有双膦酸盐的产品信息均包括颌骨骨质丢失风险的警告，但不同药品之间风险描述的方式存在差异。根据评估结果，加拿大卫生部认为，与口服剂型相比，使用静脉用双膦酸盐后颌骨坏死风险更高，尤其是癌症患者。

加拿大卫生部将与生产厂家合作，更新双膦酸盐产品在加拿大的产品安全性信息：静脉用制剂产品要求反映颌骨坏死的风险增加，包括如治疗期间发生颌骨坏死，则需要停止双膦酸盐治疗；口腔开放性伤口尚未愈合的患者应推迟使用双膦酸盐。所有制剂均应提及在颌骨坏死中发挥作用的其他影响因素。产品信息更新后，加拿大卫生部也将在《Health Product InfoWatch》中发出公告。

（加拿大卫生部网站）

加拿大评估非典型抗精神病药物导致的尿潴留风险

加拿大卫生部近期开展了一项安全性审查，旨在考察非典型抗精神病药物的使用与排尿困难或膀胱排空不完全（尿潴留）的风险，这些症状可能是需要就医的急症。开展此项审查的原因是思瑞康（喹硫平）的生产厂家收到了使用思瑞康的患者发生尿潴留报告的新的安全性信息。加拿大卫生部也审查了表明此副作用与加拿大其他非典型抗精神病药物有联系的证据。

非典型抗精神病药物用于治疗精神疾病，例如精神分裂症、双相情感障碍和特定情况下的抑郁症。利培酮也用于短期对症治疗重度阿尔茨海默型痴呆的攻击行为和精神病症状。自 1991 年开始有 9 个非典型抗精神病药物在加拿大上市，这 9 个药物仅可凭处方获取：安立复（阿立哌唑）、Saphris（阿塞那平）、可致律（氯氮平）、Latuda（鲁拉西酮）、再普乐（奥氮平）、芮达（帕利哌酮）、思瑞康（喹硫平）、维思通（利培酮）和卓乐定（齐拉西酮）。其中有些药物以仿制药形式存在。

在开展此项审查时，加拿大卫生部已收到 38 份关于尿潴留和非典型抗精神病药物（未使用鲁拉西酮）使用的报告。以上报告以及来自发表文献的报告指出，在停用抗精神病药物后，大多数患者治愈或正在好转。在某些情况下，再次用药时尿潴留会复发，进一步支持非典型抗精神病药物与尿潴留的潜在联系。在开展此项审查时，收到了 1254 份与非典型抗精神病药物使用相关的尿潴留的国际报告。大多数非典型抗精神病药物的产品安全性信息均会提及尿潴留风险。然而，解释已批准药物奥氮平引起尿储留风险的措辞与已审查证据不一致。

加拿大卫生部的安全性审查发现，已有证据支持非典型抗精神病药物的使用与尿潴留存在潜在联系。加拿大卫生部正与奥氮平生产商合作更新产品安全性信息，以强化尿潴留潜在风险相关的警告。目前此更新与其他抗精神病药物提供的安全性信息一致，被认为足以提醒患者尿潴留的风险。加拿大卫生部将继续监测非典型抗精神病药物的安全性信息以确定和评估其潜在风险。

（加拿大卫生部网站）

加拿大提示左乙拉西坦和甲氨蝶呤间相互作用的潜在风险

加拿大卫生部在获悉欧洲药品管理局正在调查左乙拉西坦与甲氨蝶呤的潜在相互作用后，开展了这项安全性审查。这两种药品的相互作用可能导致血液中甲氨蝶呤浓度升高，并引起严重的副作用。这类副作用可能是致死性的，包括突发（急性）肾衰竭。

左乙拉西坦是一种增强癫痫治疗效果的药品。在加拿大市场上销售的左乙拉西坦是口服片剂。自 2003 年以来，上市产品的商品名是开浦兰，仿制药在市场上也有销售。甲氨蝶呤是一种

治疗癌症的药品，也可以使用更低剂量治疗关节炎。甲氨蝶呤在加拿大上市的剂型包括口服片剂和注射液。从 1955 年上市以来产品使用过多个商品名，并且已有仿制药上市。鉴于甲氨蝶呤潜在的严重副作用，只有在危及生命的癌症及足以致残的重度关节疾病（关节炎）患者，或者标准治疗失败时使用甲氨蝶呤治疗。

本次审查期间，加拿大警戒数据库未收到同一时期接受左乙拉西坦和甲氨蝶呤治疗患者的病例报告。左乙拉西坦生产厂家提供了 13 份左乙拉西坦与甲氨蝶呤可能发生相互作用的国际报告。许多因素限制了对这些报告的审查，例如原患疾病、使用的其他药品和缺乏实验室数据（例如甲氨蝶呤的血药浓度）。在这 13 份报告中，5 份报告提到患者同时服用左乙拉西坦和甲氨蝶呤后血液中甲氨蝶呤水平升高。13 份报告中部分报告提到左乙拉西坦和甲氨蝶呤同时使用时出现肾脏副作用。肾损伤和突发肾衰竭是甲氨蝶呤的已知潜在副作用，在甲氨蝶呤产品安全性信息中已提及这项风险。

加拿大卫生部安全性审查发现，左乙拉西坦和甲氨蝶呤同时使用可能增加副作用风险。评估建议更新左乙拉西坦和甲氨蝶呤的产品信息，以告知这两种药品的相互作用。目前产品说明书已更新并建议同时使用左乙拉西坦和甲氨蝶呤的患者，应仔细监测其血液中这两种药品的浓度。与加拿大市场中的所有健康产品一样，加拿大卫生部将继续监测左乙拉西坦和甲氨蝶呤的副作用信息，以确定和评估其潜在危害。

（加拿大卫生部网站）

含吡格列酮药物可增加膀胱癌风险

——摘自：不良反应杂志

2016 年 12 月 12 日美国食品药品监督管理局（FDA）发布药品安全信息：根据补充审查的结果，FDA 得出结论：2 型糖尿病治疗药物吡格列酮可增加膀胱癌风险，含吡格列酮药物的药品说明书已标注了相关警告。

FDA 根据 10 年流行病学的中期研究结果，分别在 2010 年 9 月和 2011 年 6 月发布安全信息吡格列酮可能存在膀胱癌的风险。FDA 于 2011 年 8 月变更了含吡格列酮药物的药品说明书，并要求药企继续进行这项为期 10 年的研究。胰岛素是血糖调节的天然激素。吡格列酮通过增加身体对胰岛素的敏感性起作用，用于控制 2 型糖尿病成人患者的血糖。未经治疗的 2 型糖尿病患者可出现严重后果，包括失明、神经损伤、肾脏损伤及心脏病等。

FDA 建议：医务工作者不应在具有进展性膀胱癌患者中使用吡格列酮，在使用吡格列酮治疗具有膀胱癌病史的患者之前，应仔细权衡利弊。患者在使用吡格列酮后出现膀胱癌症状或体征（血尿或尿液颜色变红、新出现或逐渐加重的尿频尿急、排尿时疼痛）时应立即就诊。

• 学习园地 •

同代就能替代吗?头孢地尼/头孢克肟作用大不同

——摘自：丁香园 作者：刘宪军

头孢地尼和头孢克肟是临床较为常用的第三代口服头孢菌素。由于商品名相似，在临床上，偶尔也会有医师将二者互为替用，但它们真的能相互替代吗？

相同点

先说相同点，二者均为口服第三代头孢菌素，在体内不被代谢，主要由原型经肾脏排出。作用机制是通过抑制细菌细胞壁中肽聚糖的合成，导致细菌内容物外渗发挥杀菌作用。对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌等都有较好的抗菌活性。

临床上都可以用来治疗敏感细菌引起的咽炎、扁桃体炎、中耳炎、猩红热、急性支气管炎、慢性支气管炎急性加重、社区获得性肺炎等呼吸系统感染以及肾盂肾炎、膀胱炎等泌尿系感染。

不同点

再来说一下二者的区别：

（1）头孢地尼对葡萄球菌属的抗菌活性在第三代口服头孢菌素中最强，而头孢克肟对金黄色葡萄球菌抗菌作用较差。因此，头孢地尼可用于非复杂性皮肤和皮肤组织感染，如毛囊炎、疖、痈、传染性脓疱病、丹毒、蜂窝组织炎、淋巴管炎、甲沟炎、皮下脓肿、粉瘤等，头孢克肟却没有这一适应证；

（2）头孢克肟对革兰阴性菌中的淋球菌有较强的抗菌作用。因此，头孢克肟可用于治疗淋球菌性尿道炎，并且是非复杂淋球菌感染的一线用药；

（3）头孢克肟组织穿透力强，在胆囊组织的渗透性良好，胆汁中浓度较高。因此，头孢克肟可用于治疗胆道感染，如胆囊炎、胆管炎等；

（4）头孢克肟对肠杆菌科细菌有较强活性，如大肠埃希菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌，另外，对沙门菌属、志贺菌属、粘质沙雷菌也具有高度抗菌活性。因此，头孢克肟也用于沙门氏菌感染引起的胃肠炎，但不属于 FDA 批准的适应证。

头孢地尼和头孢克肟虽然都是第三代口服头孢菌素，但在抗菌谱上有较为明显的差别，头孢地尼对革兰氏阳性菌（如葡萄球菌）作用较强；头孢克肟对革兰氏阴性菌（如淋球菌、沙门氏菌）作用较强，对葡萄球菌作用差。临床应用时，注意二者差别，切莫简单替换。

表 1 头孢地尼和头孢克肟的抗菌活性比较

药物	肺炎链球菌、 流感嗜血杆菌、 卡他莫拉菌	大肠杆菌、奇异 变形杆菌	葡萄球菌	淋球菌	沙门氏菌
头孢地尼	+	+	+	-	-
头孢克肟	+	+	-	+	+

表 2 头孢地尼和头孢克肟的药代动力学比较

药物	血浆蛋白结合率	半衰期	吸收	分布	代谢	排泄
头孢地尼	60%~70%	1.7h	20%~25%	胸膜液、滑膜液、骨骼	不被代谢	12%~18%从尿中排出
头孢克肟	65%	3~4h	40%~50%	胆囊、扁桃体、中耳	不被代谢	7%~41%从尿中排出

参考文献:

- [1]MICROMEDEX 事实数据库.
- [2]ABX 指南感染性疾病的诊断与治疗.第二版.John G.Bartlett, MD,Paul G.Auwaerter,MD,FACP,FIDSA,Paul A.Pham,PharmD.
- [3]实用抗感染治疗学.第二版.主编/汪复 张婴元.
- [4]中国医师药师临床用药指南.第二版
- [5]新编药理学.第 17 版.主编/陈新谦,金有豫,汤光.

吃半片就行？小心这些药片掰开吃无效

——摘自：丁香园 作者：秦川 菜菜

药物的有效成分固然重要，但是很多人不知道，制备工艺在药物用法上同样起着举足轻重的作用。很多人都遇到过，口服药物有时由于用量的限制，可能需要掰开、磨碎服用，或只服用胶囊中的药粉。

那么这样真的可以吗？

缓控释的制备原理

一片药，能否掰开或磨碎服用取决于药物的制备工艺，而是否需要分散服用则取决于临床药物用量。目前临床上的口服药物重要分类有缓释制剂和控释制剂。

1. 控释片

控释片是对药物释放要求相对较高的制剂，多见于心血管制剂。在单位时间内有着比较恒定的释放剂量，以维持血药浓度恒定，效力更持久。

2. 缓释片

缓释片则是在时间上比普通片释放持久，不会像普通片那样一到体内就完全释放。所以缓释制剂的释放速度其实可以是恒速，也可以是非恒速的有些缓释片是为了避免对胃肠道产生较大刺激，主要起保护作用，所以多用在局部刺激较大的药物。

3. 制备工艺

缓释和控释的原理有溶出、扩散、溶蚀、渗透差、离子交换等。利用溶出扩散等原理需要包膜以及加致孔剂，这类药物不能掰开使用。离子交换一类的只需与离子结合，在体内一定的 PH 下开始经离子交换置换出药物，这类药物可以掰开使用。目前国内缓控释制剂的制备工艺有骨架型、包衣型、渗透泵型等。

以上这些类型的药物进入体内后，通过胃液作用从骨架、芯片中缓慢释放发挥药效，使用这类技术制备的药物不能掰开或磨碎服用，因会破坏整体的效果。

而采用多单位微囊系统、惰性物质作为基质等技术制备的药物，药物独立恒速释放，可掰开或磨碎服用。所以对于有些特殊制备工艺的药物来说，掰开只吃半片会破坏药片或胶囊的缓控释结构。使药物迅速释放，血药浓度骤然上升，可能影响药动力学特性，出现不良反应。

下面笔者将具体介绍一些常见药物的制备工艺。

常见药物分析

1. 美托洛尔缓释片（倍他乐克）

美托洛尔缓释片使用多单位微囊系统，由数百至数千个直径约 0.5nm 或更小球型微囊组成，每个微囊均有独立的恒速释放单元，掰开服用不会影响药物释放。

用法用量：心功能 II 级的稳定性心力衰竭者初始用量 23.75mg（47.5mg 片的半片），po qd，两周后可加量。心功能 III-IV 级的稳定性心力衰竭者初始计量 11.875mg（47.5mg 片的 1/4 片），1-2 周后可加量。

2. 格列吡嗪控释片

格列吡嗪控释片采用双层渗透泵技术，有半透膜包裹，内含格列吡嗪及可吸收水分的成分。半透膜上有多个释药小孔，药片在吸收水分后膨胀，其半透膜内外两侧形成较高渗透压，促进药物持续恒速释放。掰开服用会破坏双层渗透泵结构，使药物迅速释放，造成血药浓度瞬时增高，

诱发严重不良反应。

故需整片吞服，不可掰开、压碎或嚼碎。否则易发生低血糖、昏迷、惊厥、恶心、失眠、心动过速等危险。

用法用量：规格 5mg，初始剂量 5mg（1 片）po qd，逐渐调节至最佳剂量，最大剂量不超过 20mg/每天。与早餐同时服用，不可掰开。

3. 头孢克洛缓释片

用法用量：规格 0.375g，咽炎、扁桃体炎及皮肤软组织感染、下尿路感染、支气管炎推荐剂量 375mg（1 片）po bid。肺炎和鼻窦炎推荐剂量 750mg（2 片）po bid。

可以与食物同服增加吸收量。但服用时不能掰开、压碎或咀嚼。

4. 硝苯地平缓释片、控释片

硝苯地平有短效与长效之分，长效硝苯地平，包括缓释与控释 2 种剂型。目前国内药厂生产的长效硝苯地平，多数属于缓释片。作用特点为药物在体内缓慢释放，开始时释放速度较快，降压效果较好；随着时间推移，释放速度逐渐减慢，降压效果也逐渐减弱。

硝苯地平控释片则不同，其作用特点是，在 24 小时内药物释放以等速定时定量释放，血药浓度维持较稳定，血压控制较平稳。

缓释片：如需减少剂量，可沿中心线完整分开，服用半片。

控释片：整片吞服，不可掰开。如将不可掰开的硝苯地平缓控释片掰开服用，极易引起血压骤降、心动过速。

5. 单硝酸异山梨酯缓释片

缓释片：为骨架片，药物和骨架材料完全均匀相互分散，可沿中心线掰成半片吞服，不可嚼碎。用惰性物质作为基质，药品均匀分布在基质中，并从基质中持续缓慢释放。可沿刻槽掰开服用半片，但不能磨粉，咀嚼。

薄膜包衣片：需整片吞服，不可掰开或咀嚼。若掰开会引起药物突释，出现血压下降等药物不良反应，严重者危及生命。

小贴士

1. 不管是缓释制剂还是控释制剂均不可磨碎服用。
2. 并非是缓释剂可以掰开而控释剂不能，还要看每种药物的具体制备工艺是什么。
3. 不能仅仅通过药片上是否有刻痕或中线来判断是否可以掰开服用。
4. 同一种药物，不同厂家生产可能制备工艺不同。如一些缓释制剂，有些厂家生产的可掰开服用，有些厂家生产的则不能掰开服用。故临床使用时一定要确定患者服用药物的制备工艺和生产厂家。

糖尿病合并高血压如何选择降压药？

——摘自：丁香园 作者：王建华

许多糖尿病患者同时合并高血压，面对品种繁多的各类降压药物，究竟该如何选择？哪些药物既可以有效降压又对糖代谢没有影响？降压药物有哪些副作用？这些都是临床工作中会经常面临的实际问题。在此，我们就上述问题作一简要概述。

降压药物的分类与特点

临床常用的降压药物可分为以下六大类：

1. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）

代表药物有卡托普利（开博通）、苯那普利（洛汀新）、培哚普利（雅施达）、福辛普利（蒙诺）等。

此类药物不仅有较强的降压作用，而且对心脏和肾脏具有保护作用，可以逆转心室重构、减少蛋白尿。长期应用对糖、脂代谢无不良影响，并能改善胰岛素抵抗，是糖尿病合并高血压患者的首选用药，尤其适合于伴有早期糖尿病肾病、蛋白尿、心力衰竭、左心室肥大和心肌梗死后的高血压。

主要不良反应为：干咳，有时会导致高钾血症。对合并肾血管狭窄、严重肾功能不全、高血钾、服用后出现干咳的患者禁用。

2. 血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）

其代表药物有氯沙坦（科素亚）、缬沙坦（代文）、厄贝沙坦和替米沙坦等。

与 ACEI 相似，此类药物不仅可以降低血压，且对心血管和肾脏具有保护作用，也可增加胰岛素敏感性，与 ACEI 一起被推荐为糖尿病合并高血压的首选治疗药物。与 ACEI 相比，该药不良反应少，不会引起干咳，对于不能耐受 ACEI 的患者可选用 ARB。对伴有高钾血症患者禁用。

3. 钙离子拮抗剂（CCB）

该药具有扩张阻力血管作用，降压效力高居各类降压药物之首。不影响糖、脂代谢，适用于中、重度高血压和老年单纯收缩期高血压。缺点是部分病人服用后会出现头部胀痛、颜面潮红、心慌、脚踝水肿及牙龈增生，其中，又以服用短效钙离子拮抗剂（如心痛定）者最突出。因此，目前主张最好选择降压作用更平稳、副作用相对较小的缓释剂或长效制剂，如拜心同（硝苯地平控释片）、氨氯地平（洛活喜）、非洛地平（波依定）、尼群地平等。

4. β -受体阻滞剂

代表药物有心得安（普萘洛尔）、倍他乐克（美托洛尔）、比索洛尔等。其中，心得安属于

非选择性 β 受体阻滞剂，而美托洛尔、比索洛尔属于选择性 β_1 受体阻滞剂。

此类药物降压作用缓和，适用于轻、中度高血压。由于这类药物可能导致脂代谢紊乱及糖耐量异常，并可掩盖低血糖的交感神经兴奋症状，故一般不作为糖尿病合并高血压的首选降压药，而只是用于心率较快同时伴有冠心病或心绞痛（特别是心肌梗死后）的糖尿病高血压患者。相比之下，选择性 β_1 受体阻滞剂对糖、脂代谢影响很小，而且可降低糖尿病人的冠心病事件，因此应优先选择。

5.利尿剂

代表药物有：双氢克尿噻（氢氯噻嗪）、速尿（呋塞米）、氨体舒通（螺内酯）、寿比山（吲达帕胺）等。

此类药物降压作用缓和，适用于轻、中度高血压。小剂量使用时对糖、脂肪及电解质代谢无不良影响；如果长期大剂量使用可引起电解质紊乱（如低血钾）以及血糖、血脂和尿酸升高，故一般不作为糖尿病患者高血压的一线用药。但寿比山（吲达帕胺）除外，目前认为它是一种兼有利尿及钙拮抗作用的药物；对糖、脂代谢无不利影响；主要经胆汁排泄，故可用于高血压合并肾功能不全的患者。

6. α -受体阻滞剂

此类药物通过阻滞血管平滑肌的 α 受体，使外周血管舒张从而有效地降低血压，其代表药物是派唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪等。

此类药物除可有效地降压外，对糖、脂肪等代谢无不良影响，甚至还可以升高高密度脂蛋白（HDL-C），还能减轻前列腺增生患者的排尿困难，故适用于伴有前列腺增生的糖尿病高血压患者。缺点是容易引起「体位性低血压」，长期应用可出现耐药现象。

糖尿病患者应如何选择降压药？

在药物选择上，除考虑降压药的疗效外，还应考虑有无靶器官保护作用，能否降低大血管及微血管并发症，药物对糖代谢控制或低血糖症状有无影响等。

在上述六大类降压药物当中，ACEI 或 ARB 常被各种指南推荐为糖尿病合并高血压，尤其合并不同程度的糖尿病肾病时的首选。因为这两类药物不仅降压效果明确，对糖、脂肪代谢无不良影响，而且可减少尿蛋白排泄，对心、脑、肾等重要器官具有保护作用。

此外，ACEI 或 ARB 也是联合应用降压药物时必须包含的药物。如糖尿病合并心衰的患者，可考虑采取 ACEI 或 ARB 和利尿剂的联合治疗方案；同样，对于糖尿病合并冠心病心绞痛的高血压患者，ACEI 或 ARB 联合 β 受体阻滞剂治疗可以使患者从中获得更大的益处；对于重度高血压患者，ACEI 或 ARB 联合钙离子拮抗剂（CCB）不失为一种理想的选择。此外，也可根据具体情况，采取「CCB+ β -受体阻滞剂」、「利尿剂+ β -受体阻滞剂」、「 α_1 受体阻断剂+ β -受体阻滞剂」的联

合。

在药物治疗上，宜优先选择服用简单、效果平稳、1 次/日的长效制剂。用药时应从小剂量开始，根据病情逐渐调整，防止血压降得过快、过低。但如果患者血压较高，也可以从一开始就选择两种（或两种以上）降压药物联合治疗。

注意降压药物的不良反应

1. ACEI：可引起刺激性干咳，容易被患者误认为是「咽炎」或「感冒」而滥用抗生素，停药后（或换用 ARB 后）咳嗽症状可自行消失。此外，ACEI 和 ARB 都可引起血钾升高，在肾功能下降时更易发生。

2. 钙离子拮抗剂：可引起头部胀痛、颜面潮红、心慌及脚踝水肿等不良反应，停药后症状可消失。

3. β -受体阻滞剂：可抑制交感神经兴奋、降低心率，从而掩盖低血糖反应。因此，对于反复发生严重低血糖的患者，应慎用 β 受体阻断剂，因为它可能掩盖低血糖症状，延长低血糖的持续时间。

4. 噻嗪类利尿剂：可导致低血钾。

5. α -受体阻滞剂：可引起体位性低血压，老年患者应慎用。

年终盘点：2016 癫痫大事记

——摘自：丁香园 作者：幸福的味道

近期，The Lancet Neurology 相继发布了多个神经疾病领域 2016 年的进展总结，快来看看癫痫领域 2016 年都有哪些重要研究吧！

不同抗癫痫药物仿制药具有生物等效性

一直以来，抗癫痫药物仿制药之间的替换都是医生和患者关注的热点，许多患者担心同一药物的不同品牌之间的转换可能会导致癫痫发生。然而，2016 年有两项研究打消了人们的这一顾虑。Privitera 等进行的一项两种拉莫三嗪仿制药相互转换的随机对照研究显示，两者具有生物等效性，且并不增加癫痫频率或不良反应。

Kesselheim 等人对一个大型医疗保险数据库进行分析显示，同一药物的不同生产品牌之间进行转换与癫痫相关的住院事件发生无显著相关性。这两项研究显示，总体来讲仿制药之间的换药是较为安全的。

抗癫痫治疗之前有必要测基因吗

HLA-B*15:02 等位基因可作为卡马西平治疗后出现严重致死性皮肤不良反应的危险因素，尤

其是对于汉族和其他东南亚人群。研究显示在开始卡马西平治疗前，检测该基因的情况可显著减少药物不良反应。

然而，香港学者一项研究显示，在社区人群进行 HLA 基因筛查并不合算，其依从性很差。该研究显示，医生减少了卡巴西平的处方，代之以其他会增加严重不良反应的药物，故总体严重皮肤不良反应并未显著改善。作者建议优化检测流程以及对社区医生进行良好的教育，以减少抗癫痫药物使用的相关不良反应。

研究揭示颞叶癫痫手术治疗不佳的罪魁祸首

颞叶切除术是药物难治性颞叶癫痫的主要治疗方法，在手术开始之前需要进行全面的多学科评估。尽管对于大部分患者手术治疗均十分有效，但仍有一小部分患者在所有中心进行手术治疗均会显示效果不佳。

Barba 等进行的一项研究显示手术治疗效果差的元凶并不是颞叶癫痫，而是颞叶叠加癫痫（temporal plus epilepsy）。在这些患者中，通过有创脑电图显示，致病病灶不仅包括颞叶，还有许多颞叶外脑区，包括岛叶和岛盖部皮层。该研究结果可能会对那些无法实施有创脑电图检查的癫痫中心提出较大的挑战。

精准医疗：他克莫司可有效治疗结节性硬化相关癫痫

结节性硬化是药物难治性癫痫之一，其是由于 TSC1 和 TSC2 基因突变所致，这两种基因可调节哺乳动物雷帕霉素靶点（mTOR）通路。他克莫司是 mTOR 抑制剂，或可能作为精准治疗的药物用于结节性硬化相关癫痫的治疗。

French 等人进行的一项随机双盲对照的临床研究显示，他克莫司治疗药物难治性结节性硬化患者可改善癫痫控制的情况，且耐受性良好。高剂量组减少 39.6% 的癫痫发生率；低剂量组减少 14.9% 的癫痫发生率。

布美他尼有望用于遗传性癫痫

布美他尼是一种钠钾氯联合转运体 NKCC1 的抑制剂。Marguet 等研究显示，在电压门控钾通道功能障碍的小鼠模型中给予布美他尼治疗可预防癫痫的发生。尤其值得注意的是，该药可恢复新生小鼠正常电活动，预防海马损伤。该药有望进一步应用于癫痫患者改善癫痫的治疗。

一字之差：单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯异同比较

——摘自：丁香园 作者：吴金刚

单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯两药药名只有一字之差，那么这两种药物有什么区别与联系呢？临床上常用的单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯剂型有注射剂、平片（普通片剂）、缓释片等。

本文从两药的化学结构、不同剂型的药代动力学特征、适应证、不良反应、药物相互作用、禁忌证等方面进行比较，以方便床用药选择。

不同点

1. 结构比较^{〔1〕}

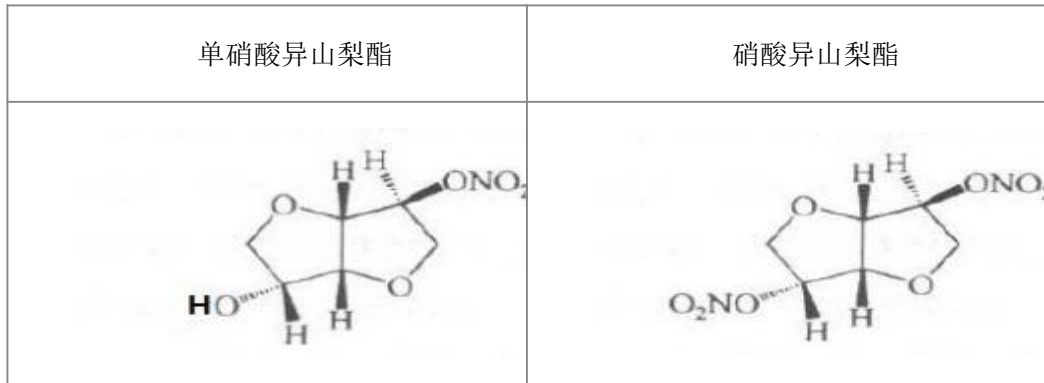


图 1 单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯结构比较

图 1 分析：

硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯结构上只有一个官能团的差异，硝酸异山梨酯 5 位碳原子上为硝基，单硝酸异山梨酯 5 位碳原子上为羟基。

2. 药代动力学特征比较^{〔1〕}：

表 1 单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯体内生物转化比较

		5-单硝酸异山梨酯	硝酸异山梨酯
生物转化	代谢产物	异山梨醇（约 37%）、 右旋山梨醇（约 7%）	5-单硝酸异山梨酯（75~85%） 2-单硝酸异山梨酯(15%~25%)
	产物活性	均无活性	均有活性
	血管外途径给药是否具有 首关效应	无	有

分析：

5-单硝酸异山梨酯是硝酸异山梨酯的活性代谢产物，实际上硝酸异山梨酯硝基还原为羟基即得到 5-单硝酸异山梨酯（亦称为单硝酸异山梨酯），此为硝酸异山梨酯体内生物转化的一种形式^{〔1〕}。

表 2 单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯注射液药动学比较

		5-单硝酸异山梨酯	硝酸异山梨酯
注射液 静脉注射	半衰期	4~5h	20min
	起效时间	60~90min	即刻
	是否有首关消除	无	无

分析:

1. 静脉制剂药物直接入血, 因此两者均无肝脏首关消除效应。

2. 硝酸异山梨酯注射液起效时间显著快于单硝酸异山梨酯注射液, 更适合控制急性病症。

3. 研究表明 5-单硝酸异山梨酯静脉注射液起效、达峰、达稳态血药浓度时间明显延迟于等剂量的口服制剂, 而且 5-单硝酸异山梨酯各种制剂之间药动学差异较小 (见表 2、表 3、表 4), 均起效较慢。静脉推注虽可明显加快其起效时间, 但可造成血流动力学的急剧变化和难以预计的后期药物蓄积效应, 因此 5-单硝酸异山梨酯静脉制剂缺乏合理性, 欧美国家亦无该剂型用于临床。因此不推荐使用 5-单硝酸异山梨酯注射液⁽²⁾。

4. 硝酸异山梨酯用法: 初始剂量 1~2mg/h, 根据个体需要每 5~15 分钟以 1mg/h 的增速调整剂量, 剂量上限一般不超过 8~10mg/h。硝酸异山梨酯经导管冠脉内注射剂量为 2mg/次⁽³⁾。

表 3 单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯平片药动学比较⁽³⁾

		5-单硝酸异山梨酯	硝酸异山梨酯
平片 口服	半衰期	4~5h	4h
	起效时间	30~60min	15~40min
	维持时间	3~6h	2~6h
	是否有首关效应	无	有
	生物利用度	90%~100%	20~25%
平片 舌下含服	半衰期	说明书、相关指南未推荐	1h
	起效时间	说明书、相关指南未推荐	3~5min
	维持时间	说明书、相关指南未推荐	1~2h
	是否有首关效应	说明书、相关指南未推荐	有
	生物利用度	说明书、相关指南未推荐	60%

分析

- 1.硝酸异山梨酯平片口服、舌下含服均有效。
- 2.硝酸异山梨酯平片舌下含服较口服起效迅速、生物利用度高，但是维持时间较短，因此急症患者建议舌下含服；需长期治疗患者，推荐口服用药。
- 3.单硝酸异山梨酯平片只能口服给药，因为其药动学特征决定其不能快速起效，因此舌下含服并不能迅速缓解冠心病急性症状。

表 4 单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯缓释片药动学比较

		5-单硝酸异山梨酯	硝酸异山梨酯
缓释片 口服	半衰期	4~5h	
	起效时间	60~90min	60min
	维持时间	12h	12h
	生物利用度	接近 100%	25%

分析：

硝酸异山梨酯有肝脏首过效应，单硝酸异山梨酯无肝脏首过效应。一般情况下，有首关效应的药物生物利用度会下降。因此一般 5-单硝酸异山梨酯的生物利用度较硝酸异山梨酯高（见表 3、表 4）。

机体易对硝酸酯类药物产生耐受性是困扰其临床应用的主要问题，任何剂型使用不当均可导致机体耐受。单硝酸异山梨酯缓释制剂 1 次/d 给药，可提供 10~12h 的硝酸酯低浓度期，即可避免耐受性的发生，又可预防反跳性心绞痛，适宜于长期治疗。考虑药品使用方便性和患者用药依从性，维持治疗推荐单硝酸异山梨酯缓释制剂（3）。

注意：文中药动学参数参考指南共识及药品说明书。由于药品存在厂家差异，部分药品的药动学特征与指南不符，请以具体的药品说明书为准。

相同点^{（1）}

- 1.药理作用：一氧化氮供体，通过释放一氧化氮，激活鸟苷酸环化酶，升高 cGMP,激活 cGMP 依赖性蛋白激酶，松弛血管平滑肌等。
- 2.不良反应：头痛、低血压、眼压升高、颅内压升高、心率加快、高铁血红蛋白升高
- 3.相互作用：不宜与磷酸二酯酶抑制剂合用；与肝素合用，注意调整肝素剂量。
- 4.禁忌证：对硝酸酯过敏、急性下壁伴右室心肌梗死、收缩压小于 90mmHg 的严重低血压、肥厚性梗阻型心肌病、重度主动脉瓣和二尖瓣狭窄、心肌压榨或缩窄性心包、限制性心肌病、使用磷酸二酯酶患者、颅内压升高者。

结论

单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯适应证相似，药理作用、不良反应、药物相互作用、禁忌证相同。主要差异在于两药的药代动力学特征不同，这也决定了两药临床应用上的差异：

用于急性心梗时，两药推荐使用硝酸异山梨酯注射液、硝酸异山梨酯片舌下含服，不推荐使用单硝酸异山梨酯注射液。

冠心病的长期治疗、心绞痛的长期治疗和预防，口服两种药物的平片和缓释片均有效，考虑避免硝酸酯类药物耐药性的发生以及患者用药依从性，推荐使用单硝酸异山梨酯缓释制剂。

审稿人：刘宪军 首都医科大学附属北京潞河医院 主任药师

参考文献：

- 1.相关药品说明书。
- 2.中华内科学专家共识：硝酸酯类药物静脉应用建议。
- 3.硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识。

促凝血药傻傻分不清楚？3 张表搞定！

——摘自：丁香园 作者：moco

促凝血药又叫止血药（Hemostatic），主要用于临床出血性疾病，尤其在对出血危及生命的患者抢救时，其能加速血液的凝固，抑制纤溶过程或降低毛细血管通透性，促进出血停止的药物，主要用于治疗各种原因引起的出血或出血性疾病。促凝血药物在临床上的应用广泛，同时也存在不合理应用的情况以及不良反应的发生以及药物之间的相互作用^[1]。

常用药物的分类与使用时注意事项

常用的促凝血药物可通过收缩小动脉及毛细血管，或增强血小板功能，或加速、加强血液凝固过程，或抑制血块溶解过程而产生止血作用。其种类很多，按其作用机制可分为以下几类^[2]。

表 1 常用药物的分类与使用时注意事项

分类	药物	适应症	注意事项
作用于血管	酚磺乙胺 (止血敏)	预防手术前、后出血，各种血管因素导致的出血，如血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、鼻出血及其它因血管脆弱而引发的出血	可能有恶心、头痛、皮疹、暂时性低血压等不良反应，偶有静脉注射后发生过敏性休克。有血栓形成史者慎用。此外，不要在使用前应用高分子量的血浆扩充剂，也不要与氨基己酸混合注射

	垂体后叶素	治疗肺血管破裂出血、门静脉高压引起的消化道出血、急性胃粘膜损伤等急症，产后大出血、产后子宫复旧不全、不完全流产等引起的出血	由于具有较强的缩血管作用，慎用与高血压、冠心病、肺心病、心衰及癫痫患者
	去甲肾上腺素	局部出血的止血，如胃肠道出血等	
	生长抑素	严重急性食管静脉曲张出血，严重急性胃或十二指肠溃疡出血，或并发急性糜烂性或出血性胃炎。	
	卡巴克络 (安络血)	毛细血管通透性增加所致的出血，如 ITP、慢性肺出血、鼻出血、咯血、视网膜出血、痔疮出血、尿血、产后出血、子宫出血等	
抗纤维蛋白溶解药	氨甲苯酸 (止血芳酸)	用于纤溶过程亢进所致的出血，链激酶、尿激酶、组织纤溶酶原激活物过量引起的出血	对一般慢性渗血效果显著，但对癌症出血以及创伤出血无止血作用。对血栓形成倾向或有血栓栓塞病史者禁用或慎用。此外，用量多大也可促进血栓形成
	氨甲环酸 (止血环酸)	用于纤溶过程亢进所致的出血，如产后出血、前列腺、肝、胰、肺等内脏术后出血	静注过快可引起低血压、心动过缓。过量可发生血栓。有血栓形成倾向者或有血栓性血管疾病病史者禁用。肾功能不全患者减量或慎用。氨甲环酸对癌症出血以及大量创伤出血无止血作用。
	抑酞酶	用于体外循环心脏直视手术或其他手术，抑制纤溶蛋白，减少术中术后渗血和术后肠粘连	研究显示，抑酞酶可诱发肾衰竭、心肌梗死、心力衰竭、脑卒中，美国食品和药品监督管理局已建议减少使用。
	二乙酰氨乙酸乙二胺	预防和治疗各种原因出血，对手术渗血、外科出血、呼吸道出血、五官出血、妇科出血、痔疮出血、泌尿道出血、癌出血、消化道出血和颅脑出血等均有较好疗效。	如肝功能严重损害或血小板数量极低，则止血效果较差。

促进凝血因子活化	维生素 K1	维生素 K1 缺乏症、低凝血因子 II 血症及口服抗凝药过量；新生儿出血症；胆绞痛；大剂量用于杀鼠药“二苯茚酮钠”的中毒解救。	静注过快，可引起面部潮红、出汗、支气管痉挛、心动过少、低血压胸闷等，甚至可致血压剧降而死亡。新生儿应用维生素 K1 后可能出现高胆红素血症、黄疸和溶血性贫血
	醋酸去氨加压素	轻、中度甲型血友病、血管性血友病（IIB 型除外）及其它出血性疾病	该药有利尿作用，可能发生体液滞留和低钠血症，治疗时应限制饮水，以免产生脑水肿
凝血酶	凝血酶	用于结扎止血困难的小血管、毛细血管以及实质性脏器出血，包括脏器表面的渗血、上消化道出血、各种手术中的小血管出血	严禁注射 ，否则会导致血栓形成甚至危及生命。
	凝血酶原复合物	用于凝血因子缺乏导致的出血，如乙型血友病、严重肝病、DIC；逆转抗凝剂诱导的出血；已产生凝血因子 VIII 抑制性抗体的甲型血友病；继发性维生素 K 缺乏的新生儿、口服广谱抗生素者，在严重出血或术前准备中给药；敌鼠钠盐中毒	除肝病出血患者外，一般在用药前应确诊患者是缺乏凝血因子 II、VII、IX、X 方能对症下药。
	蛇毒血凝酶（立芷血、巴曲亭）	治疗和预防多种原因的出血，特别是应用传统止血药无效的患者。	由 DIC 导致的出血和有血栓或栓塞史的患者、妊娠初 3 个月妇女不应使用、缺乏血小板或凝血因子（如纤维蛋白原等）的出血患者宜在补充所缺成分的基础上应用。原发纤溶亢进的出血患者宜配合应用抗纤溶药物；新生儿的出血宜配合应用维生素 K。
其他	人凝血因子 VIII	用于预防和控制因凝血因子 VIII 缺乏或因换获得性因子 VIII 抑制物增多症而导致的出血	对其他凝血因子缺乏疾病，如乙型血友病和血管性血友病无效。
	纤维蛋白原	用于先天性纤维蛋白原减少或缺乏症；获得性减少症：包括严重肝脏损伤，肝硬化，DIC，产后大出血等	静脉或动脉血栓、血栓性静脉炎或无尿症者应慎用或禁用。此外，输注速度快或剂量大可发生血管内凝血。

促凝血药的常见不良反应及应对措施

促凝血药物的不良反应主要表现在血液系统、神经系统、胃肠道系统的不适和过敏反应等。

表 2 促凝血药物的常见不良反应及应对措施

作用部位	临床表现	代表药物	应对措施
血液和循环系统	致血栓，引发脑卒中	抗纤溶药和酶制剂	避免大剂量应用，注意监测血常规、尿常规、凝血指标等
	溶血性贫血	维生素 K	
	出血时间延长	大剂量氨基己酸	
神经系统	视力模糊、头痛、头晕、疲乏	氨甲环酸	控制给药速度
胃肠道系统	腹泻、恶心、呕吐	抗纤溶药	避免大剂量应用
泌尿系统	尿道出血	氨基己酸	停药后可恢复
肝脏	肝脏损害	大量使用维生素 K3	避免大剂量应用，注意监测肝功能
过敏反应	皮疹、水肿、休克	血凝酶和凝血因子制剂	询问病史，做好过敏性休克的抢救

临床常见促凝血药物与其他药物间的相互作用

出血性疾病一般为疾病的伴随症状，随着病情进展而出现，因此，应用促凝血药时常同时应用治疗其他疾病的药物，因此临床治疗过程中应注意药物之间的相互作用，避免因相互作用影响药物的疗效和治疗效果。

表 3 临床常见促凝血药物与其他药物之间的相互作用

药物 A	合用药物 B	药物相互作用结果
维生素 K1	口服抗凝剂（香豆素类）	相互拮抗
	大剂量水杨酸类药、磺胺药、奎宁、奎宁丁、硫糖铝、考来烯胺、放线菌素 D	A 效应减低
凝血酶	酸、碱、重金属物质	A 效应减低
鱼精蛋白	胰岛素制剂	B 作用延长
氨甲苯酸	避孕药或雌激素	血栓形成风险增加

酚磺乙胺	其他类型的止血药（如氨甲苯酸）	A 止血作用增加
	氨基己酸	混合注射液可引起中毒
	右旋糖酐	A 疗效减低
垂体后叶素	环丙烷等碳酸化合物吸入全麻时	低血压、窦性心动过缓和房室节律失常
	其他宫缩药	子宫破裂和宫颈撕裂
	麦角	A 作用时间增加
	氯磺丙脲、氯贝丁酯或卡马西平	加强加压素的效应
酚妥拉明	胍乙啶	自立性低血压或心动过缓的发生率增加
	拟交感胺类药	B 作用减低
	二氮嗪	B 抑制胰岛素释放降低
	本巴比妥类、苯乙哌啶酮等	A 降压作用增加

参考资料

[1]王裕宏.2012 年我院药物不良反应报告分析[J].中国医药导刊, 2013 (12): 2097-2098.

[2]陈勤奋, 李佩, 陈宇.常用止血药物的合理应用[J].上海医学, 2009,30 (9): 394-396.