



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药 讯



2018年 第4期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
长期用糖皮质激素患者的手术与围手术期并发症的预防	- 1 -
肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识（2017）	- 5 -
不良反应.....	- 13 -
2018 年第二季度不良反应总结	- 13 -
药物警戒.....	- 14 -
FDA 警告捐赠干细胞移植后长期使用阿奇霉素	- 14 -
抗生素可增加癌症复发的风险	- 14 -
药事管理.....	- 15 -
FDA 对缬沙坦召回的更新	- 15 -
FDA 介绍了某些食品的 NDMA 含量	- 16 -
学习园地.....	- 17 -
一图搞定他汀肌痛及处理方案	- 17 -
科室文化.....	- 18 -
休闲益智.....	- 22 -
药名填空：	- 22 -
杂志征文.....	- 24 -

药学文摘

长期用糖皮质激素患者的手术与围手术期并发症的预防

——摘自《中国实用医药》

梁毕科 肖旭波 韩少良 郑晓风

【摘要】 目的 探讨长期用糖皮质激素患者实施外科手术吻合口瘘的预防方法和如何提高其手术应激耐受能力。方法 对 5 例因并发其他疾病长期使用糖皮质激素治疗患者,采用围手术期保护性使用糖皮质激素、纠正低蛋白血症、无创伤性缝线缝合、吻合口针眼涂抹医用胶及包绕止血纱布等围手术期治疗措施。结果 本组无肾上腺功能不全和吻合口瘘发生,但术后并发腹壁切口感染、肺内感染及死亡各 1 例。结论 对长期用糖皮质激素患者,围手术期保护性应用激素和综合预防措施,可有效预防吻合口瘘和提高手术应激耐受能力。

【关键词】 激素; 吻合口瘘

虽然糖皮质激素具有抗炎、解毒等作用,但长期使用糖皮质激素会影响手术创口愈合和降低机体的手术应激耐受能力。这类患者倘若接受胃肠道手术治疗,其发生吻合口瘘的机会明显较一般人群增高。如何防止实施胃肠道手术时出现吻合口瘘和提高手术应激耐受能力是临床上面临的一个重要问题,现将我科收治患者和国内文献经验总结报告如下。

1 临床资料

1986 年 1 月至 2006 年 11 月间,我们收治外科治疗患者中有 5 例因并发其他疾病长期使用糖皮质激素治疗,用糖皮质激素治疗的原发疾病有 Crohn's 病 1 例,慢性肾小球肾炎、尿毒症接受肾移植 1 例,天疱疮 1 例、慢性支气管炎 1 例;其中男 4 例,女 1 例,平均 55.6 岁。

2 结果

基础疾病分别是胃癌 2 例、胃溃疡穿孔 1 例、Crohn's 病及急性穿孔性阑尾炎, 平均口服肾上腺皮质激素 15.6 个月(10~36 个月), 手术方式分别是胃远端大部切除术 4 例、小肠切除术 1 例及阑尾切除术 1 例, 术后并发症包括腹壁切口感染 1 例、肺内感染 1 例及术后 16 d 死亡 1 例。

3 讨论

3.1 围手术期糖皮质激素应用与肾上腺皮质功能保护 提高长期使用糖皮质激素患者的手术应激耐受能力, 是平安度过围手术期的首要问题。正常人每天分泌约 20mg 的氢化可的松, 在应激状态下其分泌量可达基础量的 10 倍以上^[1, 2, 4]。而长期应用激素治疗的患者, 其肾上腺素功能处于相对不足, 且在手术这个应激状态下不能应激性分泌相应糖皮质激素, 有诱发肾上腺功能不全的危险性。有人统计 6947 例泌尿外科患者并发肾上腺皮质功能不全仅为 0.01%, 心脏手术患者 9346 例仅发生 5 例(0.1%)。后来发现围手术期保护性应用糖皮质激素可预防肾上腺皮质功能不全。

关于糖皮质激素围手术期用量, 目前多数学者认为 ①长期使用糖皮质激素患者的预防性使用剂量, 取相当于外科应激所需要的剂量即可; ②应在术前依据手术侵袭的大小、时间的长短来判断补充激素的危险性; ③小手术如在局部浸润麻醉下即可完成的手术或手术时间不足 1 h, 因下丘脑-垂体-肾上腺皮质(PHA)轴的反应不大, 不一定补充激素, 尤其是剂量过大时反而有害。一般认为对这类患者, 在围手术期使用糖皮质激素的剂量是术前肾上腺分泌量的 1~4 倍。

作者结合文献及自己经验, 围手术期糖皮质激素保护性用药如下: ①小手术(如腹股沟斜疝修补术) 常规使用氢化可的松 25mg 或其他制剂的等效剂量即可。但对并发哮喘长时间用药泼尼松 5mg 治疗者, 术前增加泼尼松 5mg, 术后第 1 天平顺, 而第 2 天则可恢复原先的剂量; ②中等手术(如胆囊切除术、子宫次全切除术等): 常规使用氢化可的松 50~75mg/d、1~2 d 即可。但对如并发系统性红斑狼疮使用泼尼松 10 mg 治疗者, 则应在术前用泼尼松 10 mg, 术中静脉滴注氢化可的松 50mg, 术后第 1 天静脉滴注氢化可的松 20 mg, 1 次/8 h, 氢化可的松总量 60 mg; 术后第 2 天可酌情恢复原先治疗剂量; ③大手术(如食管胃切除术、

胰头十二指肠切除术体外循环下开胸心脏手术等): 常规使用氢化可的松 100 ~ 150mg/d、2 ~ 3d。如对溃疡性结肠炎患者应用泼尼松 40mg/d 数年, 实施全结肠切除术则在术前 2h 用泼尼松 40 mg, 以后每 8h 静脉滴注氢化可的松 50 mg, 术后 48 ~ 72h 持续使用。

大手术糖皮质激素的围手术期具体用药方法: ①手术前 2h, 琥珀酸氢化可的松 100mg 肌内注射; ②手术前 1.5h, 开始静脉滴注氢化可的松 100mg, 1 次/8h, 持续 24h; ③手术后立即给予氢化可的松 50mg 肌内注射; ④术后 2h 及 4 ~ 8h 各用药 1 次, 一般从术后次日起, 可恢复患者日常的维持剂量。

3.2 胃肠道手术时吻合口瘘的预防方法

长期使用糖皮质激素患者实施胃肠道手术时, 如何预防吻合口瘘是普外科面临的又一个课题, 可采取如下措施。

3.2.1 一般预防措施

3.2.1.1 术前预防措施

纠正低蛋白血症、胃疾病患者常规术前禁食 1 ~ 2d、大肠疾病手术患者实施严格的肠道准备。

3.2.1.2 术中预防措施

应用无创伤性缝线、吻合口针眼涂抹医用胶、充分的胃肠减压, 有经济条件的患者可采用器械吻合, 因为钉合后吻合钉位于管腔内, 不易造成吻合口瘘。

3.2.1.3 术后预防措施

反复补充白蛋白及血浆制剂、应用 TPN、应用生长激素与生长抑素。

3.2.2 手术中吻合口瘘预防措施

3.2.2.1 缝线与缝针的选择

长期用糖皮质激素患者缝合时应选择细针和细线, 最好是医用无损伤缝合针线^[2]。所谓的无损伤针线是针体圆润, 针孔直径几乎与缝线直径等同, 不同于传统的针眼穿线的缝针, 其针眼直径明显较缝线直径大。即可避免缝线通过针孔之处在

缝线周围存在空隙, 当胃肠管内压增大时, 胃肠液可通过此间隙溢出形成 (小的)吻合口瘘, 或者细菌可在此间隙中滋生繁殖, 形成小脓肿而造成肠痿。

3.2.2.2 肠道减压

术毕保持肠道空虚时确保吻合口在无张力的条件下顺利愈合的条件之一。在施行肠切除和吻合之前, 需设法将近段肠内容物尽量挤到远端, 当肠内容物不太多时, 可将其挤入拟切除肠段中一并切除。如切除肠段不能容纳, 则可将其挤入大肠并经肛门排出。在大肠梗阻手术时, 需进行彻底的肠道减压。

3.2.2.3 医用胶的吻合口涂抹与止血纱布包绕

现代创伤理论认为吻合口裂隙在6h以后才被凝结的血浆所封闭, 故6h之内存在吻合口裂隙是发生吻合口漏的原因之一。为此, 作者在完成吻合后立即涂抹一层医用胶或止血纱布包绕, 以消灭6h内的吻合口裂隙, 这对预防吻合口漏起一定作用。

3.2.2.4 肠内营养的实施

对于经济状况不是很好的患者, 可术中留置肠内营养管, 并可术后早期开始肠内营养, 并应用谷氨酰胺制剂(如安凯舒、力肽等)。

3.3 长期应用糖皮质激素与手术并发症

Post 等统计进行658个消化道吻合的429例 Crohn病外科患者, 术后并发症率为9.7%, 4%患者进行了第2次手术, 且总的手术死亡率为0.5%。Reding 等收集了55例长期应用肾上腺皮质激素的外科手术患者, 他们基础疾病包括支气管肺疾病27例(P组)和非支气管肺疾病13例(NP组)。P组平均应用激素24个月(1~408个月), NP组平均用激素6个月(1~240个月)($P<0.05$)。结果上述手术死亡率为11%, 13例发生非致病性并发症, 其中P组中有8例和NP组有1例与长期应用激素有关。他们认为长期应用激素与手术并发症密切相关。本组5例有3例术后出现并发症, 包括腹壁切口感染1例、肺内感染1例及术后16d死亡1例, 说明这类患者易发生手术并发症, 加强围手术期管理显得更重要。

参 考 文 献

- 1 张延龄.围手术期一次剂量糖皮质激素的作用.国外医学外科学分册, 2002, 30(4):224-225.
- 2 刘颖斌, 彭淑镛, 彭承宏, 等.长期应用糖皮质激素患者术后吻合口瘘的预防.中国实用外科杂志, 2001, 21(6):339-340.
- 3 刘家奇.长期应用激素患者合并外科疾病的手术治疗和体会.广西医学, 1987, (6):293-295.
- 4 王卫民, 张澜, 张静涛, 等.长期应用肾上腺糖皮质激素患者的围手术期处理.中华腹部疾病杂志, 2003, 3(8):594-595.

肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识（2017）

肾上腺糖皮质激素是围术期广泛使用的药物,本专家共识旨在指导糖皮质激素在围术期的合理应用。

一 糖皮质激素的作用机制和生理与药理作用

糖皮质激素（glucocorticoids, GCs）属甾体类化合物,是肾上腺皮质激素的一种,另两种为盐皮质激素和性激素。其分泌受下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴调节（图 1）。

CRH 的释放受中枢神经系统生物钟的控制,垂体 ACTH 和糖皮质激素的分泌也呈相应的昼夜规律,凌晨觉醒前分泌达高峰时浓度可达 140mg/L ~ 180mg/L,随后分泌减少,午夜达最低值,从凌晨 3 ~ 4 时至上午 10 时,分泌量占全天分泌量的 3/4,故长期或大量应用糖皮质激素者,在凌晨分泌高峰时将一日量一次性给予可减轻长期或大量使用糖皮质激素引起的肾上腺萎缩。

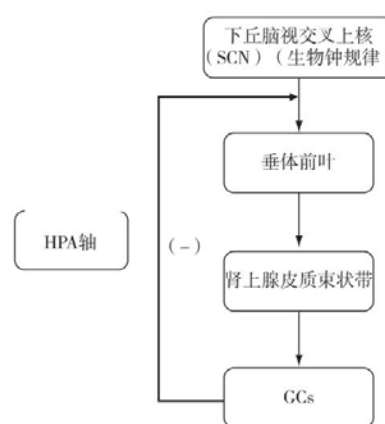


图 1 HPA 轴对激素分泌的调节

人体内源性 GCs 主要是氢化考的松（皮质醇），其次是可的松（皮质酮）。外源性的包括泼尼松（强的松）、泼尼松龙（强的松龙）、甲泼尼龙、倍他米松和地塞米松等。可的松和泼

尼松需在肝脏转化为氢化考的松和泼尼松龙后才能发挥激素效应。

二 作用机制

（一）基因效应

进入体内的 GCs 通过循环到达靶器官，以弥散方式透过细胞膜进入靶细胞，与糖皮质激素受体（GR）结合，活化的 GCs-GR 复合体移动进入细胞核内，与核内的 DNA 结合，抑制基因转录，或与 NF- κ B 转录因子结合调节炎性和抗炎基因转录，或通过降低 mRNA 的稳定性，继而合成各种酶蛋白并发挥效应。从转录到发挥特定位点作用，需要 1h 以上，这也为 GCs 峰效应常落后于峰浓度的临床现象所印证。

（二）非基因效应

是在数秒到数分钟内出现的快速效应，包括：①不通过受体介导，对细胞膜的特异直接作用；②通过膜结合的 G 蛋白偶联受体（GPCR）产生作用；③通过细胞质蛋白，如细胞质角蛋白（MAPKs）、磷脂酶（CPLA）和蛋白激酶（SRC）的相互作用发挥快速抗炎效应，影响炎症级联反应，降低神经冲动的发送，减轻损伤和抗痛觉过敏。

（三）总效应

GCs 的总效应为基因效应和非基因效应之和。不同 GCs 的基因与非基因效应比见表 1。以甲泼尼龙为例，在 7.5mg ~ 100mg 的范围内，随剂量增加，基因效应呈缓慢增强，至 100mg 以上几乎不再增加，但非基因效应从 7.5mg ~ 250mg 以上呈直线增加。这也是成人急性哮喘和其他严重情况时，在

一天或几天内给予大剂量 GCs 的原因。

表 1 GCs 的基因和非基因效应

药物	非基因效应		基因效应
	人单核细胞	大鼠单核细胞	
泼尼松龙	0.3	0.4	0.8
甲泼尼龙	1.0	1.0	1.0
地塞米松	1.5	1.2	5.0

三 生理和药理效应

GCs 有广泛的生理和药理效应。①影响糖、蛋白质和脂肪代谢：可

升高血糖，促进蛋白质分解，抑制合成，导致负氮平衡；引起腹、面、背、臀部脂肪分布增

加,四肢脂肪分解,导致向心性肥胖。②多方面抗炎作用:包括阻抑促炎基因级联反应,激活抗炎基因级联反应,减少炎症病灶周围免疫细胞,减轻血管扩张,稳定溶酶体膜,抑制吞噬作用,减轻炎性前列腺素等炎性介质的产生。③抗过敏,免疫抑制,抗微生物毒素以及对间叶组织、血液系统、骨骼和中枢神经系统的作用等。

不同的GCs因分子结构不同,药效和活性及代谢方式不一,如在甾体上增加C1=C2双键,则抗炎作用增强,而盐皮质激素活性减低;地塞米松是在甾体C-9 α 上氟化,抗炎活性得以提高,对HPA轴抑制增加,降解减慢;具备C-6 α 甲基化结构的甲泼尼龙脂溶性增高,透过细胞膜速度快,透过血脑屏障仅需30min~180min,而水溶性高的地塞米松则需24h~72h,氢化考的松所需的时间更长。GCs的常用药理特性见表2。

表 2 常用 GCs 药物药理特性的比较

药物类别	药物名称	等效剂量 (mg)	糖皮质作用 (比值)	盐皮质作用 (比值)	抗炎强度 (比值)	生物半衰期 (h)	对 HPA 轴的抑制强度(比值)	对 HPA 轴的抑制时间(d)	与胎儿肺部受体亲和力 (2℃)
短效	氢化可的松	20	1.0	1.0	1.0	8~12	1	1.25~1.50	100
	可的松	25	0.8	0.8	0.8	—	4	1.25~1.50	—
中效	泼尼松	5	4.0	0.8	4.0	18~36	4	—	5
	泼尼松龙	5	4.0	0.8	4.0	—	5	1.25~1.50	220
	甲基泼尼松龙	4	5.0	0.5	5.0	—	—	1.25~1.50	1190
长效	曲安奈德	4	5.0	0	5.0	—	—	2.25	190
	倍他米松	0.60	25.0~35.0	0	25.0~35.0	36~54	50	3.25	710
	地塞米松	0.75	20.0~30.0	0	20.0~30.0	—	50	2.75	540

糖皮质激素对某些组织细胞无直接兴奋作用,但可以为其他激素发挥作用创造助力条件,即允许作用。如糖皮质激素可增强儿茶酚胺的血管收缩和胰高血糖素的升高血糖作用等。

HPA轴功能与使用皮质激素的疗程和剂量相关。长期服用GCs(泼尼松>20mg/d,持续3周以上)HPA轴受抑制程度较重,手术中可能出现肾上腺皮质功能不足。HPA轴一旦被破坏,功能恢复可能需1年时间,故糖皮质激素使用原则是尽量使用低剂量和短疗程以保护HPA轴功能。

四 糖皮质激素的围术期应用

糖皮质激素的围术期应用适应证包括:①围术期的替代治疗(periooperative replacement therapy);②术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)

的防治；③抑制高气道反应(anti-inflammation an inhibition of hyper-reactive airway)；④辅助镇痛(analgesia adjunct)治疗；⑤过敏反应(anaphylaxis)的治疗；⑥脓毒症(sepsis)和脓毒性休克(septic shock)的治疗；⑦防治脑水肿(encephaledema)；⑧器官移植(organ transplantation)手术；⑨骨科手术(orthopedic surgery)和急性脊髓损伤(spinal cord injury)。

(一) 围术期的替代治疗

1. 原先使用糖皮质激素治疗的患者围术期治疗 正常人每天分泌 15mg ~ 25mg 皮质醇，应激时可增加到 400mg，对垂体-肾上腺皮质功能正常者，术中不需替代治疗。需补充治疗者仅限于皮质功能异常者。

原先因为内科疾病需持续服用糖皮质激素患者，原则上不停药，改为等效剂量的静脉制剂于麻醉诱导后补给，或根据内分泌科的会诊意见酌情处理。

2. 库欣综合征的围术期治疗 库欣综合征即皮质醇增多症的患者，氢化可的松分泌过多，但在垂体或肾上腺切除后，垂体功能不能立刻恢复，或因对侧肾上腺萎缩，体内肾上腺皮质激素分泌不足，在术前、术中和术后均可补充糖皮质激素，如肿瘤切除前静滴氢化可的松 100mg ~ 200mg，以后每日减量 25% ~ 50%并酌情更替为内科口服药物治疗。也有主张术前 3d ~ 4d 即开始每日补给氢化可的松 100mg 或甲泼尼龙 40mg。

原发性肾上腺皮质功能不全和继发性肾上腺皮质功能不全均很少见，前者见于自身免疫性疾病、感染或肿瘤导致的肾上腺功能低下；后者见于垂体功能低下或垂体前叶功能紊乱，损伤、肿瘤或产后下丘脑功能衰竭。该类患者可能无法对麻醉和手术做出适当的应激反应，而发生肾上腺皮质危象时，可给予经验性治疗加以预防。也有主张小手术静注氢化可的松 25mg 或甲泼尼龙 5mg，中手术静注氢化可的松 50mg 或甲泼尼龙 10mg ~ 15mg，1d ~ 2d 后恢复原口服剂量，大手术前即给予 100mg ~ 150mg 氢化可的松，之后每小时补 50mg，2d ~ 3d 后每天减量 50%，直至术前状态。

3. 急性肾上腺功能不全的紧急治疗 急性肾上腺功能不全虽较为罕见，但来势凶猛，

临床症状是非特异的，表现为原因不明的低血压、大汗、低血糖、心动过速、电解质紊乱（低钠、低钾、高钙血症）、酸中毒及心肌收缩力减低。尤其是在术中或术后出现无法解释的低血压或休克，液体负荷无效，应考虑此症的可能，并给予紧急治疗。方法包括输液，氢化可的松 100mg ~ 150mg 或甲泼尼龙 20mg ~ 40mg，继之氢化可的松 30 ~ 50mg/8h，并酌情给予加强心肌收缩力的药物，防止低糖血症，纠正电解质紊乱等。

围术期肾上腺功能不全的实验室检查包括 ACTH 激发试验、胰岛素耐受试验和甲吡酮试验。由于不能快速获取试验结果，且上述试验存在着一定的假阳性或假阴性结果，故仅作为临床用药参考。

（二）术后恶心呕吐的防治

PONV 的发生率、发生机制、危险因素和防治见中华医学会麻醉学分会《成人术后恶心呕吐防治专家意见》。预防 PONV 的措施包括评估危险因素并据此选择合适的抗呕吐药，选择适宜的麻醉方法，避免术中出现缺血、缺氧和容量不足。最大程度地减轻围术期恶心呕吐，应对有危险因素的患者预防用药。

GCs 的抗呕吐机制尚未完全阐明，已知 GCs 对中枢和外周 5-HT 的产生和释放均有抑制作用，可降低 5-HT 作用于血液和肠道化学感受器的浓度，其它可能机制包括阻断致吐因素刺激呕吐中枢化学感应带或减低呕吐信号传入孤束核等。

地塞米松发挥作用需一段时间，预防用药应在麻醉前 12h 或麻醉诱导时静注地塞米松 5mg ~ 8mg。甲泼尼龙 40mg 与地塞米松 8mg 抗呕吐效果相仿，但起效快，可在麻醉诱导时或术毕时给予。如预防用药后仍发生恶心呕吐，可合并使用 5-HT₃ 拮抗药或氟哌利多等，也可考虑复合二线药物如 P 物质抑制剂，如阿瑞匹坦；高选择性 5-HT₃ 抑制剂，如帕洛司琼。

（三）抑制气道高反应性

GCs 抑制气道高反应性的机制是抑制炎症因子的释放和炎症细胞的迁移、活化，减轻黏膜水肿和毛细血管渗漏，抑制 β_2 肾上腺素受体下调。诱发气道高反应性的因素为：近期有上呼吸道感染，哮喘或慢性阻塞性肺疾病史，浅麻醉下气管插管或拔管，术前使用 β_2 肾上腺素受体抑制剂等。

支气管痉挛的临床特征是持续性气流受限,伴有气道和肺对有害颗粒和气体所致的炎性反应增强。有哮喘病史者继续给予内科治疗(如使用 β_2 受体兴奋剂、白三烯抑制剂、糖皮质激素)。对重度患者需大剂量使用皮质醇,必要时全身给药(甲泼尼龙 20mg~40mg),术中可静脉给予氨茶碱(5mg/kg~6mg/kg)。吸入麻醉药氟烷、恩氟烷、异氟烷或七氟烷有剂量依赖的支气管扩张作用。

喉头水肿常见于浅麻醉下气管插管或反复气管插管损伤以及气管导管过粗、长时间留置气管导管、采用俯卧位手术等情况。小儿尤其是婴幼儿上呼吸道口径小,更易因水肿而发生气道狭窄,需紧急处理。通常气道梗阻发生在气管导管拔出后 8h 之内。对有危险因素的患者,在拔管前 12h 给予甲泼尼龙 20mg/kg,并在 12h 内每 4h 重复一次上述剂量,有助于减轻喉头水肿。对已发生喉头水肿患者,除继续使用短程大剂量甲泼尼龙(30 mg/kg~40mg/kg)不超过 3d~5d,同时密切注意气道通畅情况,必要时行气管切开。

(四) 辅助镇痛治疗

目前无证据表明 GCs 可直接抑制手术创伤导致的急性疼痛。

GCs 的减轻水肿和消炎作用,对术后水肿压迫神经有缓解作用。在关节、四肢手术时,在局麻药罗哌卡因或布比卡因中加入 5mg~10mg 地塞米松或甲泼尼龙 40mg,甚至可有 1d~2d 的局部镇痛作用,也可减轻运动阻滞,增强镇痛效能,减少阿片类药物的应用,是在日间手术中提倡的局部麻醉方法。

不同制剂的 GCs 可用于肌肉、软组织、腱鞘周围、关节腔内、关节周围注射,但任何剂型的 GCs 都可能有脊髓的毒性或潜在毒性,加上保存剂内可能有颗粒物质,不推荐用于蛛网膜下腔镇痛。硬膜外用药应选择制剂内无颗粒、无脊神经或局部血管刺激性的制剂如甲泼尼龙(40mg)、地塞米松(5mg~10mg)或倍他米松。硬膜外或蛛网膜下腔使用 GCs 的副作用包括脑出血、脑膜炎、脊髓圆锥综合征、感觉异常等。

(五) 过敏反应的治疗

围术期过敏反应的原因、机制和临床症状分级、治疗等详见中华医学会麻醉学分会《围

麻醉期过敏反应的治疗专家共识》。

GCs 预防围术期过敏反应，包括预防输血过敏反应，其临床获益尚未证实。GCs 起效较慢，在严重过敏反应和过敏性休克时不作为首选的抢救措施，但可作为肾上腺素和目标导向的液体治疗补充。冲击剂量的 GCs 宜及早给予，如甲泼尼龙 10mg/(kg·d) ~ 20mg/(kg·d)，分为 4 次用药，也可使用等效剂量氢化可的松琥珀酸盐。

（六）脓毒症和脓毒性休克

近年大批多中心随机对照研究报告表明，GCs 并不提高脓毒症患者的存活率，甚至增加其死亡率，不推荐使用大剂量 GCs，但对病情严重的患者短时间使用小剂量皮质激素（甲泼尼龙 40mg/24h ~ 80mg/24h 或地塞米松 5mg/24h ~ 15mg/24h）有可能减轻病情或缓解症状。

脓毒症和脓毒性休克的患者可能存在隐匿性 GCs 分泌不足，在适当补液和应用血管活性药物后血压仍不稳定，应考虑静脉补给 GCs。

在脓症患者，氢化可的松琥珀酸钠和甲泼尼龙的治疗作用优于地塞米松，当不需要血管活性药物时，应考虑停用 GCs 治疗。

（七）防治脑水肿

GCs 可减轻脑毛细血管通透性，抑制抗利尿激素的分泌，增加肾血流量使肾小球滤过率增加，主要用于血管源性脑水肿，减轻脑水肿程度和缓解颅内高压症状，减缓脑水肿的发展。一般首剂采用大剂量（30mg/kg），以后以低剂量维持 3d ~ 5d 后可停药。

缺血性和创伤性脑水肿虽有使用 GCs 的报告，但缺乏实验结果支持和循证医学证据，目前尚未证实细胞源性脑水肿使用 GCs 具有临床效应。

（八）器官移植手术

GCs 是降低肾、心、肺、肝等器官移植时急性排斥反应的一线药物，常用的药物是甲泼尼龙 500mg 在供体器官移植血管再通前半小时内给药，详见《中国肾移植排斥反应临床诊疗指南（2016 版）》。

（九）脊柱外科手术

动物实验中证明，在急性神经损伤 8h 之内或脊髓手术中，给予甲泼尼龙 30mg/kg ~ 40mg/kg（静滴 30min 以上），可有效抑制过氧化反应并改善神经功能，预防性用药也是脊柱外科手术的常规。

（十）其他

GCs 抗炎和抑制缺血再灌注损伤反应的作用，也用于体外循环手术和急性呼吸窘迫综合征的治疗等，但尚缺乏循证医学的证据。麻醉科医师应依据病情，权衡利弊，并和外科医师探讨，决定是否用药。

五 GCs 的不良反应及禁忌证

为避免 GCs 的不良反应，急性疾病主张短期用药，并尽量使用作用时间较短的药物，只在慢性疾病才长期用药。一般而言，GCs 所有的不良反应均是时间和剂量依赖的。

（一）长期使用 GCs 的不良反应

诱发和加重感染（尤其是结核菌感染），引起消化道出血或穿孔，增高血糖，导致高脂血症、高血压、骨质疏松、出血倾向，加重甲状腺功能低下患者的病情以及医源性肾上腺皮质功能亢进。

（二）长期用药后的停药反应

长期用药者减药过快或突然停药，引起肾上腺功能不全或危象，表现为恶心、呕吐、乏力、低血压和休克等，需及时抢救。长期使用 GCs 的患者对 GCs 可能产生依赖性，突然停药或减量过快可导致原发病复发或恶化，常需加大 GCs 剂量，待稳定后再逐步减量。

（三）危险因素和禁忌证

严重的精神病和癫痫、活动性消化性溃疡、新近胃肠吻合术、角膜溃疡、肾上腺皮质功能亢进、严重糖尿病、孕妇、真菌感染、结核菌感染等情况应视为禁忌证或相对禁忌。如病情危急又有应用指征时，麻醉科医师应与相关科室的医师共同讨论是否需使用 GCs。

总之，GCs 的用药原则是急性疾病使用短效或中效药，疾病慢性期才使用长效药。使用 GCs 5d ~ 7d 以上的患者应注意 HPA 轴的抑制和可能发生的副作用，需补维生素 D 和钙制剂（VD>400IU/d，Ca 1500mg/d，双磷酸盐 1.5mg/d×3 月）。

不良反应

2018 年第二季度不良反应总结

2018 年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 22 例，其中呼吸科 6 例；泌尿外科 5 例；老年内科 2 例；外科门诊 8 例；肾内科 1 例。

本季度发生不良反应多是由抗菌药注射剂引起，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 21 例

药品名称	例数	ADR 表现
注射用五水头孢唑林钠	6	皮疹、瘙痒、头晕、恶心、呕吐
毕立枢（头孢美唑钠）	4	皮疹、瘙痒
注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液	2	嘴麻、瘙痒、心悸、发热
硫酸依替米星注射液	2	皮疹、头晕、胸闷、耳鸣
奥硝唑氯化钠注射液	1	静脉炎
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	1	红斑
注射用乳糖酸阿奇霉素	1	心悸
注射用克林霉素磷酸酯	1	过敏
左克（左氧氟沙星注射液）	1	红肿、瘙痒
注射用头孢呋辛钠	1	喘憋
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	1	瘙痒

二、其他类 1 例

药品名称	例数	ADR 表现
克赛（依诺肝素钠注射液）	1	皮疹

本季度上报的 22 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是皮疹；瘙痒；头晕；心悸等。其中，有 1 例是依诺肝素钠注射液引起的皮疹，提醒临床使用时注意。

我院虽然已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，但现在全院上报报表较少，希望各科主任和临床医师能引起重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2018 年 07 月 03 日

药物警戒

FDA 警告捐赠干细胞移植后长期使用阿奇霉素

抗生素可增加癌症复发的风险

2018 年 8 月 3 日，美国食品和药物管理局（FDA）警告说，抗生素阿奇霉素（Zithromax，Zmax）不应长期给药，用来防止患有血癌或淋巴瘤并接受异基因造血干细胞移植的患者出现某种肺病。一项临床试验的结果显示，在这些患者中，癌症的复发率和死亡率都增加了。FDA 正在审查更多的资料，并将在审查完成时发布结论和建议。

长期阿奇霉素被研究的严重肺病称为：闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS），是由肺部气道的炎症和瘢痕引起的，导致严重的呼吸急促和干咳。接受异基因造血干细胞移植的癌症患者罹患 BOS 的风险增加。

阿奇霉素未被批准用于预防闭塞性细支气管炎综合征。它是 FDA 批准的抗生素，用于治疗影响肺，鼻窦，皮肤和身体其他部位的多种感染。该药物已使用超过 26 年。它以 Zithromax 和 Zmax 品牌销售，并由许多不同的制药公司作为仿制药销售。它的作用是阻止可能导致感染的细菌生长。

目前尚无已知的有效抗生素治疗预防闭塞性细支气管炎综合征。由于癌症复发和死亡的可能性增加，卫生保健专业人员不应该对接受供体干细胞移植的患者开具长期阿奇霉素用于预防闭塞性细支气管炎综合征。

进行干细胞移植的患者不应在未事先咨询您的医疗保健专业人员的情况下停止服用阿奇霉素。如果没有您的医疗保健专业人员的直接监督，这样做可能会有害。如果您对服用该药有任何问题或疑虑，请与他们交谈。

法国的研究人员在一项临床试验中发现了这种癌症复发和死亡风险的增加，该试验旨在研究长期阿奇霉素在患有血癌或淋巴瘤并接受异基因造血干细胞移植的患者中预防 BOS 的有效性。研究人员得出的结论是：在造血干细胞移植后长期暴露于阿奇霉素的风险可能超过其获益。该试验无法确定为何服用阿奇霉素的患者癌症复发率和死亡率更高。研究人员在研究完成 480 名患者的入组后，约 13 个月停止了这项试验，因为癌症复发和死亡的概率都出人意料地增加。

药事管理

FDA 对缬沙坦召回的更新

FDA 更新了召回清单和释放方法，用于检测和定量检测缬沙坦中的 NDMA

更新[8/22/2018] 由于浙江海华药业生产的活性药物成分 (API) 中检测到 NDMA, Torrent 制药有限公司进行自愿召回，召回目录涉及到所有尚未使用的含缬沙坦的药品。

FDA 已更新的缬沙坦产品召回下列表和缬沙坦产品不召回下表。

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615703.pdf>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615704.pdf>

此外，FDA 发布了气相色谱-质谱 (GC/MS) 顶空方法，

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM618053.pdf>

供制造商和监管机构检测和量化缬沙坦 API 和成品药物中的 NDMA。该机构正在使用这种方法来测试潜在的含 NDMA 的 API 和药物产品。如果结果数据用于支持 API 或药品的必要质量评估，或者结果用于监管提交，则用户应验证此方法。

FDA 介绍了某些食品的 NDMA 含量

更新[8/20/2018]

NDMA 是一种已知的环境污染物。就上下文而言，它存在于水和食物中，包括肉类，乳制品和蔬菜。

某些食品每日 NDMA 消费量的估计范围（根据《美国 2015-2020 美国人膳食指南》）推荐的每日食物消费率）

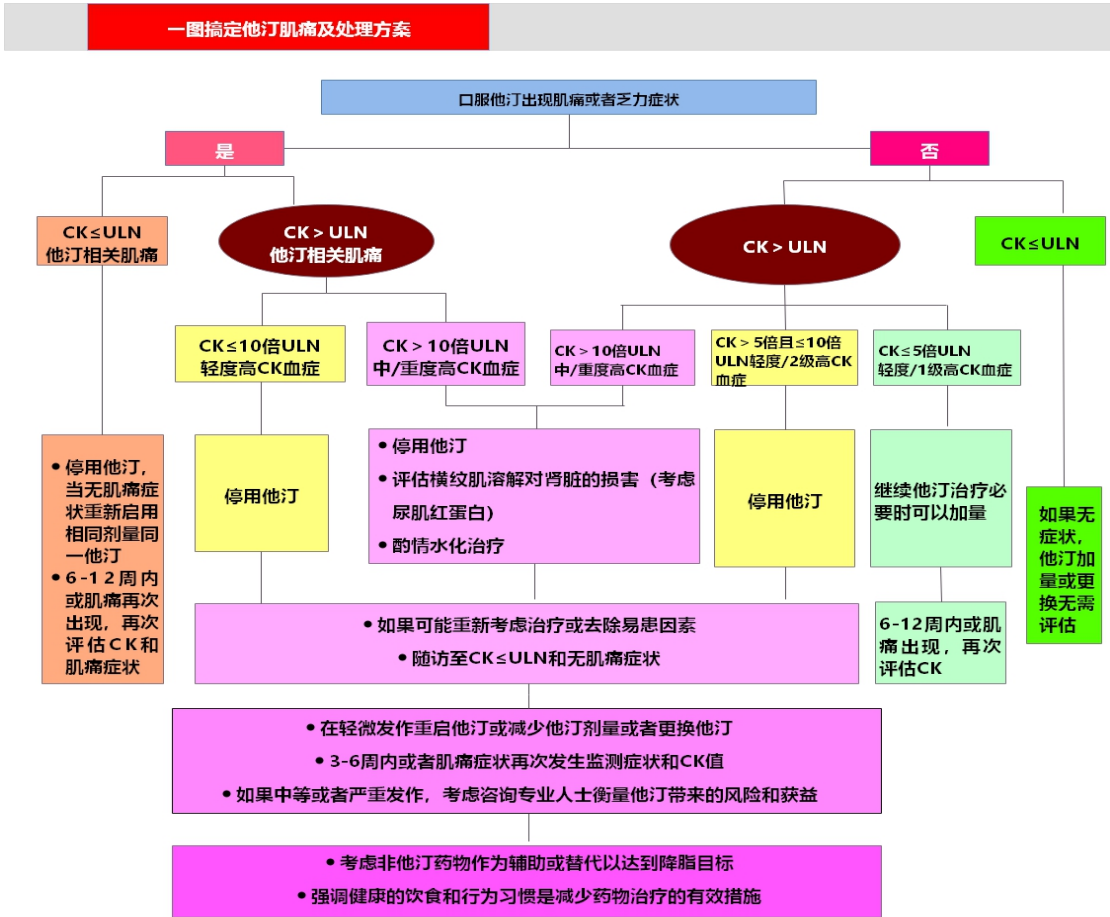
- 腌肉 - 0.004-0.23 微克
- 烟熏肉 - 0.004-1.02 微克
- 烤肉 - 0.006-0.13 微克
- 培根 - 0.07-0.09 微克

换句话说，例如，一磅培根可含有 0.304-0.354 微克的 NDMA

FDA 提醒患者服用缬沙坦，他们应该继续服用现有的药物，直到他们的医生或药剂师提供替代或不同的治疗方案。并非所有缬沙坦产品都含有 NDMA，因此药剂师可能能够提供不受召回影响的缬沙坦药物补充剂，或者医生可能会开出治疗相同病症的不同药物。

学习园地

一图搞定他汀肌痛及处理方案



CK: 肌酸激酶、ULN: 正常值上限、

他汀类药物相关性肌病的易感因素**内生因素**: 高龄>80岁、女性、亚裔、低BMI身材瘦小、曾经有肌痛史或高CK史、有肌病家族史、他汀肌病家族史、代谢性肌病、重度肾病、急性/失代偿性肝病、未治疗的甲状腺功能减退症、糖尿病、药物基因遗传多态性

外生因素: 高剂量他汀、酒精滥用、非法药物使用(可卡因、安非他明)、抗精神病药物、他汀类药物的相互作用、贝特类(吉非罗齐)、烟酸、胺碘酮、维拉帕米、华法林、环孢菌素、大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药、蛋白酶抑制剂、大量的葡萄柚或石榴汁、外科手术、剧烈运动

科室文化





赵金药师进行慢病合理用药培训



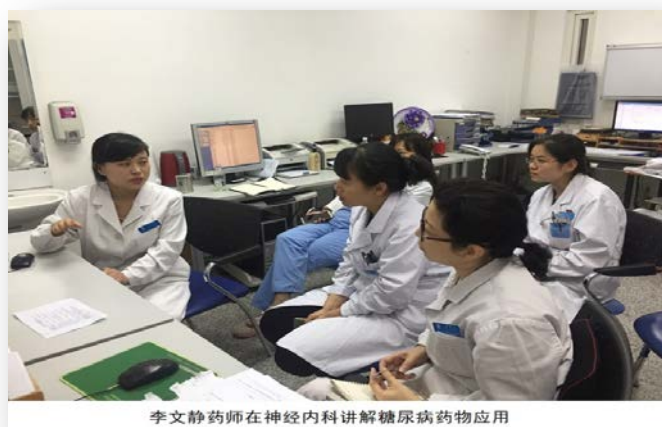
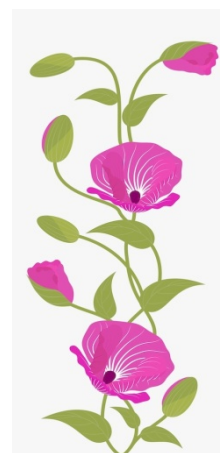
杨冰药师在青龙桥社区进行处方点评培训



贾桂胜药师在青龙桥社区进行培训



徐宇药师进行慢病合理用药培训



李文静药师在神经内科讲解糖尿病药物应用



刘慧药师进行慢病合理用药培训





王阳在科内进行哮喘和COPD药物治疗培训



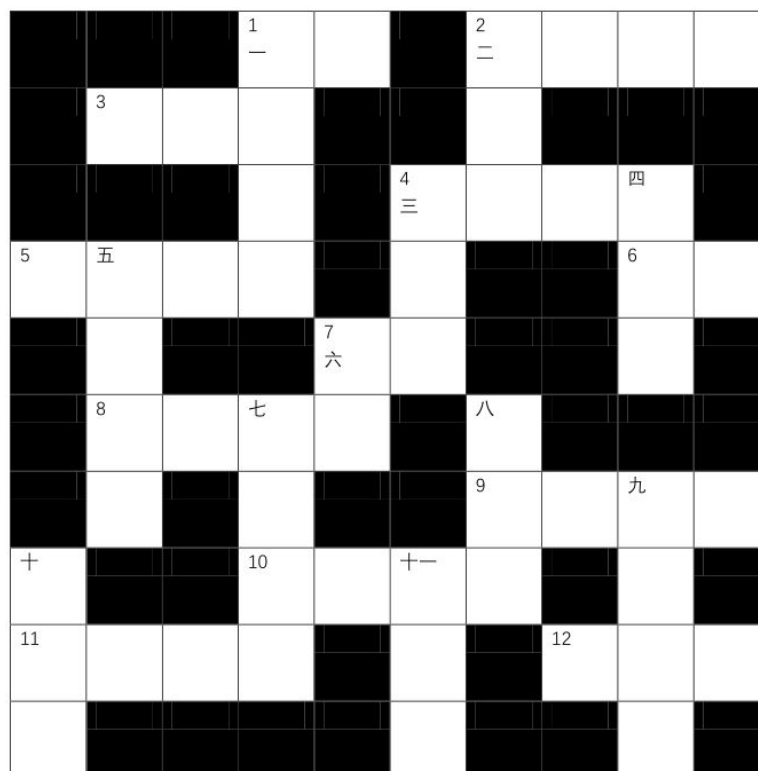
付天林主任在我科进行消防知识培训



王颖在临床药学院进行病例分析

休闲益智

药名填空：



横向：

- 1 药物商品名：本品是非去极化型神经肌肉阻断剂，主要使用于全身麻醉过程中肌肉松弛，多用于时间较长的手术（20-30 分钟以上）的麻醉。
- 2 药物通用名：系统性抗真菌药，三唑类衍生物。适用于敏感菌属引起的侵及皮肤、毛发、甲板 and 粘膜的真菌感染。
- 3 药物商品名：用于妊娠和哺乳期妇女、更年期妇女、老年人等的钙补充剂，并帮助防治骨质疏松症。每片含钙 600 毫克/维生素 D3 125 国际单位。
- 4 药物通用名：单一服用本品，并辅以饮食控制和运动，可控制 2 型糖尿病患者的血糖。本品属噻唑烷二酮类抗糖尿病药，通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖
- 5 药物通用名：用于风湿性及类风湿性关节炎、腰肌劳损、肩周炎、四肢扭伤、挫伤等。

本品具有较强的镇痛及明显的抗炎作用，本品的镇痛作用是中枢性的，并与脑内 5-羟色胺水平密切联系，起效时间比吗啡慢，但维持时间长，无成瘾性。

6 药物商品名：是一种高选择性的 β_1 -肾上腺受体阻滞剂(心脏选择性)，在治疗剂量范围内未见内在拟交感活性和膜稳定活性。用于高血压、冠心病(心绞痛)。当用于伴有左心室收缩功能减退(射血分数 $\leq 35\%$)的慢性稳定性心力衰竭。使用本品时需遵医嘱接受 ACE 抑制剂、利尿剂和选择性使用强心甙类药物治疗。

7 药物商品名：适用于敏感细菌所致的中耳炎、外耳道炎、鼓膜炎。本品为喹诺酮类抗菌药。

8 药物通用名：糖皮质激素类，本品抗炎、抗过敏、抗休克作用比泼尼松更显著，而对水钠潴留和促进排钾作用很轻，对丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用较强。

9 药物通用名：本品通过抑制钙离子向冠脉血管及周围/末梢血管平滑肌细胞的内流而达到扩张血管，改善心肌缺血和降低血压效果。用于冠心病、心绞痛以及轻、中度高血压，尤其适用于伴有冠心病、心绞痛的高血压患者的治疗。

10 药物通用名：是苯乙胺的左旋炔类衍生物，为 B 型单胺氧化酶(MAO-B)不可逆性抑制剂，在临床推荐剂量时(如 10mg/天)可选择性地抑制 MAO-B。可单用治疗早期帕金森病，也可与左旋多巴或与左旋多巴/外周多巴脱羧酶抑制剂合用。

11 药物通用名：用于消化不良、腹胀、嗝气、恶心、呕吐、腹部胀痛。本品直接作用于胃肠壁，可增加胃肠道的蠕动和张力，促进胃排空，增加胃窦和十二指肠运动，协调幽门的收缩，同时也能增强食道的蠕动和食道下端括约肌的张力，抑制恶心、呕吐。

12 药物通用名：本品是抑制尿酸合成的药物。本品及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶，阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸，从而减少了尿酸的生成。另外，本品亦可通过对次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转换酶的作用而抑制体内新的嘌呤的合成。

纵向：

一 药物通用名：是大环内酯类抗生素亚类之一，即氮杂内酯类抗生素的第一个药物。

二 药物商品名：本品主要作用于髓袢升支粗段，抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 转运体系。用于因充血性心衰引起的水肿；原发性高血压。

三 药物商品名：系三代头孢菌素，本品的分布容积为 7~12 升。一次使用 1~2 克后显

示出很好的组织与体液的穿透性。静脉使用后能迅速弥散至间质液中，并保持对敏感细菌的杀菌浓度达 24 小时。

四 药物通用名：为抗真菌药，对皮肤癣菌如毛发癣菌属、表皮癣菌属、小孢子菌属及酵母菌如念珠菌等具有抑制作用。局部外用几乎不经皮肤吸收。

五 药物通用名：具有中枢和外周双重的作用机制。在外周，它可阻断突触后 α_1 受体、抑制儿茶酚胺的缩血管作用，从而降低外周血管阻力和心脏负荷；在中枢，通过兴奋 5-羟色胺-1A 受体，调整循环中枢的活性，防止因交感反射引起的血压升高及心率加快。用于治疗高血压危象(如血压急剧升高)，重度和极重度高血压以及难治性高血压。也用于控制围手术期高血压。

六 药物商品名：本品为非甾体类消炎镇痛药，具有显著的镇痛、抗炎症及解热作用，尤其镇痛作用很强。本品为前体药物，经消化道吸收后转化为活性代谢物而发挥作用。

七 药物通用名：用于无防护性生活后或避孕失败后 72 小时以内，预防妊娠的临床补救措施。是一受体水平的抗孕激素药物，本品可能主要通过影响子宫内膜着床期的正常生理变化，干扰孕卵着床的过程，从而降低了着床率，避免了妊娠。

八 药物通用名：无色透明注射液，正性肌力作用和负性频率作用，主要用于心力衰竭。由于其作用较快，适用于急性心功能不全或慢性心功能不全急性加重的患者。

九 药物通用名：嘌呤类，其中一个适应症就是用于急慢性白血病。可致骨髓抑制，肝功能损害，畸胎，亦可发生皮疹，偶见肌萎缩。

十 药物商品名：用于诊断或治疗为目的的散瞳和调节麻痹。本品可松弛副交感神经支配的瞳孔括约肌引起散瞳。可松弛副交感神经支配的睫状体肌(特别是睫状体环肌)引起调节麻痹。

十一 药物通用名：用于胃及十二指肠溃疡。成分为金合欢乙酸香叶醇酯。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，电话：82693357

联系人：贾桂胜

邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2018年 第4期
主 编：贾桂胜

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357