

# 药学简讯 (内部刊物)

季刊

2011年12月改版

## 主管单位

西安交通大学第二附属医院

## 主办单位

西安交通大学第二附属医院药  
学部

## 名誉主编

高 亚

## 主编

仵文英

## 副主编

张抗怀 王 娜

## 本期责任编辑

王 娜

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

eryuanjk@163.com

## 网址

[http://www.2yuan.org/  
Hospitals/Main](http://www.2yuan.org/Hospitals/Main)

2015年第4期(总第69期)

# 目 录

## 药事管理

广东省药学会印发《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》(1)

中国老年人潜在不适当用药目录.....(3)

## 辅助用药

安徽省县级公立医院临床路径禁止使用21种辅助用药.....(5)

## 治疗指南

中国结直肠癌诊疗规范(2015版):药物治疗要点更新.....(6)

《中国慢性乙型肝炎防治指南》2015版更新要点.....(8)

## 个体化用药

1例卡马西平导致Stevens-Johnson综合征合并肝损伤的病例分析(11)

## 抗菌药物

美国艰难梭菌感染临床诊治相关指南摘要.....(15)

## 合理用药

他汀时代,别忘了对患者进行“风险降级”.....(18)

雾化吸入治疗的作用与注意事项.....(19)

围产期抗抑郁药的合理使用.....(20)

心衰患者滥用抗生素可致心脏骤停.....(23)

## 药学监护

老年慢性阻塞性肺疾病患者发生红人综合征的药学监护.....(24)

## 药物警戒

英国警示质子泵抑制剂的亚急性皮肤型红斑狼疮风险.....(26)

新西兰提示唑来膦酸的急性期反应和肾功能损害风险.....(27)

澳大利亚更新英夫利西单抗的产品安全信息.....(27)

美国加强非甾体类抗炎药物心血管安全性警告.....(28)

## 科研动态

CKD患者长期阿托伐他汀治疗对氧化应激能力有影响吗?.....(29)

儿童注意缺陷多动障碍治疗的安全性:盐酸哌甲酯优于托莫西汀(30)

## 广东省药学会印发《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》

超药品说明书用药（以下简称“超说明书用药”）在临床实践中不可避免。为了更好地保障医疗质量和医疗安全，提高超药品说明书用药规范管理的可操作性，广东省药学会组织有关专家编写了《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》，现将主要内容摘录如下：

### 1. 超说明书用药申请

拟超说明书用药的科室经科室讨论后，向医院药学部门提交超说明书用药申请表，并附超说明书用药方案、风险应急预案以及超说明书用药依据。超说明书用药依据通常为循证医学证据，包括：国内外说明书、政府文件、RCT 的系统评价或 Meta 分析文献、其他对照试验、病例观察文献、指南、专家共识等。

### 2. 药学部门初审

药学部门对超说明书用药申请进行初审，主要针对药品的超说明书用法进行循证医学评价，评价内容包括有效性等级、推荐强度和证据等级。评价标准参照 Micromedex 的 Thomson 分级系统（见附录）。

### 3. 医院药事会和伦理会审批

药事会审批通过的药品可直接按批准方案使用。当超说明书用药风险较大时，除药事会同意外，还须提交伦理会审批。

### 4. 超说明书用药品种和目录

经药事会和伦理会审批通过的超说明书用药品种，统一在医务部门备案，目录保留在医务部门和药学部门。

### 5. 超说明书用药处方权限及管理

在医务部门备案的超说明书用药可在全院范围内应用。经药事会审批通过的药品，主治医师以上具有处方权；经伦理会审批通过的药品，副主任医师以上具有处方权。在紧急情况下使用未经备案的超说明书用药方案的，由科主任提出超说明书用药申请，报医务部门同意后可使用。确无时间提前申请的，可在抢救结束后补交申请资料。以上特殊情况下的超说明书用药，仍须尽快经药事会和伦理会审批。通过的，可按批准方案使用；未通过的，立即停止使用。

原则上所有超说明书用药均须有详细的病程记录，在使用前与患者签署知情同意书，明确告知其使用风险与获益。

附录：Micromedex 的 Thomson 分级系统

**表 1 有效性等级**

等级	是否有效	含义
Class I	治疗有效	药物治疗方案对特定适应证的证据和（或）专家意见表明治疗有效
Class II a	证据支持有效	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和（或）专家意见存在分歧，但证据和（或）专家意见倾向有效
Class II b	有效性具有争议	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和（或）专家意见存在分歧，证据和（或）专家意见对其有效性存在争议
Class III	治疗无效	药物治疗方案对特定适应证的证据和（或）专家意见表明治疗无效

**表 2 推荐等级**

等级	是否有效	含义
Class I	推荐	药物治疗方案已被证实有效，推荐使用
Class II a	大多数情况下推荐	药物治疗方案通常认为是有效的，在大多数情况下推荐使用
Class II b	在某些情况下推荐	药物治疗方案可能有效，在某些情况下推荐使用，但大多数情况下不推荐使用
Class III	不推荐使用	药物治疗方案没有效果，应避免使用
Class Indeterminate	不明确	

**表 3 证据等级**

分类	含义
Category A	证据基于以下证据：随机对照试验的荟萃分析；多个、设计良好、大规模的随机临床试验
Category B	证据基于以下证据：结论冲突的随机对照试验的荟萃分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究
Category C	证据基于以下证据：专家意见或共识；个案报道或系列案例
No Evidence	没有证据

（来源：广东省药学会网站）

## 中国老年人潜在不适当用药目录

随着全球人口老龄化程度的不断加剧，中国老龄人口的数量和比例也在不断增长。预计到 2050 年，中国老龄人口将达到总人口的 31%，进入重度老龄化阶段。老龄化社会意味着老年病发病率升高。国内一项调查显示，有 51.33% 的老年人每天服药，其中 18.74% 的老年人每天同时服用 3 种药物，2.52% 的老年人同时服用 6 种以上药物。多种药物联用会对老年人产生诸多负面结果，包括增加药物不良反应、药物相互作用的发生风险以及增加医疗费用等，特别是伴随年龄的增长，老年人身体各系统、器官发生退行性变化，对药物的吸收、分布、代谢和排泄能力明显不同于青壮年，因此更易导致药物不良事件，甚至发生药源性疾病。

美国 Beers 等于 1991 年最早提出老年人潜在不适当用药（potentially inappropriate medication, PIM）的概念并建立了 PIM 判断标准，被称为 Beers 标准。之后该标准进行过 3 次修订。加拿大、日本、法国、挪威、德国、韩国、奥地利等国家在美国 Beers 标准的基础上，也以不同的内容和形式发布了本国老年人 PIM 目录或判断标准，用以规范本国老年人用药不当行为，降低老年人群的用药风险。我国目前尚未建立 PIM 目录，一直使用美国的 Beers 标准作为老年人临床合理用药的评价依据。尽管各国老年人群面临的用药风险存在相似之处，但由于各国被批准上市的药物种类和使用频率不同，且各国的临床指南对药物的推荐程度存在差异，因此其他国家的 PIM 目录在可借鉴性和临床实用性方面可能并不完全适用于我国。首都医科大学宣武医院药剂科相关课题组在对上述美国等 8 个国家老年人 PIM 目录或判断标准进行比较的基础上，进一步收集我国老年人严重不良反应所涉及药物情况，尝试初步建立符合我国国情的老年人 PIM 目录，为防范和降低我国老年人群的用药风险提供参考。现将警示级别为 A 级（优先警示）的药物品种及主要风险点编辑如下：

表 4 中国老年人潜在不适当用药目录（A 级警示）

药物名称	风险点	风险强度
神经系统用药		
地西洋	(1) 老年人体内半衰期延长；(2) 神经系统不良反应（镇静时间延长、嗜睡、健忘、共济失调、认知功能障碍、激越、烦躁不安、幻觉、精神错乱、抑郁）；(3) 跌倒和骨折；(4) 低血压；(5) 呼吸抑制	高
艾司唑仑	(1) 神经系统不良反应（镇静时间延长、嗜睡）；(2) 跌倒	低
唑吡坦	(1) 神经系统不良反应（认知功能障碍、激越、烦躁不安、幻觉、精神错乱、反应时间延长）；(2) 跌倒和骨折	低
苯巴比妥	(1) 神经系统不良反应（镇静时间延长、逆转性兴奋作用、嗜睡、记忆减退、异常反应、激越）；(2) 运动障碍、共济失调；	高

	(3) 呼吸抑制	
尼麦角林	(1) 疗效不确切；(2) 用药风险大于获益；(3) 体位性低血压；(4) 跌倒	低
<b>精神药物</b>		
奥氮平	(1) 神经系统不良反应(镇静时间延长、认知功能障碍)；(2) 锥体外系和抗胆碱能不良反应(帕金森症、肌张力减退)；(3) 跌倒；(4) 增加精神病患者的病死率	低
利培酮	(1) 避免用于痴呆患者行为异常的治疗，仅在非药物治疗失败或患者对自己及他人造成威胁时应用；(2) 增加痴呆患者的脑血管意外及死亡风险	低
<b>解热、镇痛、抗炎</b>		
布洛芬	(1) 消化道出血、溃疡；(2) 肝损伤；(3) 肾损伤；(4) 高血压	低
双氯芬酸钠	(1) 消化道出血、溃疡；(2) 肝损伤；(3) 肾损伤；(4) 高血压	低
<b>心血管系统用药</b>		
多沙唑嗪	(1) 体位性低血压；(2) 脑血管和心血管疾病；(3) 尿失禁/排尿障碍；(4) 神经系统不良反应(眩晕、轻微头晕、嗜睡)	低
利血平	(1) 神经系统不良反应(镇静、抑郁、嗜睡)；(2) 体位性低血压；(3) 胃肠功能紊乱	高
胺碘酮	(1) 严重心律失常(QT间期延长和尖端扭转性心律失常)	高
地高辛	(1) 老年人敏感性增加(女性>男性)；(2) 肾脏清除率降低和电解质紊乱时中毒风险增加	高
<b>抗感染药物</b>		
克林霉素	(1) 过敏样反应(过敏性休克、过敏样反应、高热、寒战、喉头水肿、呼吸困难)；(2) 泌尿系统不良反应(血尿、急性肾损伤)	低
氨基糖苷类	(1) 肾损伤；(2) 耳毒性	高
<b>抗过敏药</b>		
异丙嗪	(1) 抗胆碱能不良反应(口干、视力模糊、胃肠道反应)；(2) 神经系统不良反应(镇静、嗜睡、意识障碍)；(3) 老年人过敏反应首选非抗胆碱能抗组胺药	高
苯海拉明	(1) 抗胆碱能不良反应(口干、视力模糊、胃肠道反应)；(2) 神经系统不良反应(镇静、头晕、意识障碍)；(3) 心电图变化；(4) 老年人过敏反应首选非抗胆碱能抗组胺药	低
<b>内分泌系统用药</b>		
胰岛素	(1) 低血糖风险(谨慎增加剂量)	低
生长激素	(1) 体液潴留(水肿、关节痛、腕管综合征)；(2) 男子女性型乳房；(3) 空腹血糖受损	低

血液系统用药		
氯吡格雷	(1) 血液系统不良反应(血小板减少、中性粒细胞减少、胃肠道出血、紫癜、鼻出血、眼部出血、血尿、颅内出血); (2) 神经系统不良反应(头痛、头晕、意识混乱、幻觉)	低
消化系统用药		
莨菪碱类	(1) 疗效不确切; (2) 抗胆碱能作用强; (3) 避免使用(特别是长期使用)	高
西咪替丁	(1) 神经系统不良反应(意识障碍、谵妄); (2) 比其他H <sub>2</sub> 受体阻滞剂更多的相互作用	低

(来源: 药物不良反应杂志, 2015, 17(1))

## • 辅助用药 •

### 安徽省县级公立医院临床路径禁止使用 21 种辅助用药

2015 年 12 月 29 日, 安徽省卫生计生委发布了《关于印发安徽省县级公立医院临床路径管理推进工作实施方案的通知》, 其中对临床治疗过程中的辅助用药进行了明确规定, 禁止 21 种药品纳入临床路径表单中。《通知》中有关加强合理用药管理的相关规定如下:

#### 1. 加强抗菌药物管理

在制定临床路径表单时, 要符合《抗菌药物临床应用指导原则(2015)》要求, 控制不合理输液, I 类切口手术患者预防使用抗菌药物比例不超过 30%, 原则上不联合预防使用抗菌药物。其中, 腹股沟疝修补术(包括补片修补术)、甲状腺疾病手术、乳腺疾病手术、关节镜检查手术、颈动脉内膜剥脱手术、颅骨肿物切除手术和经血管途径介入诊断手术患者原则上不预防使用抗菌药物; I 类切口手术患者预防使用抗菌药物时间原则上不超过 24 小时。

#### 2. 加强辅助用药管理

参照兄弟省市做法, 以下 21 种药品不能纳入临床路径表单中:

表 5 不能纳入临床路径表单中的 21 种辅助用药

序 号	药品名称
1	骨瓜提取物注射液
2	小牛血清去蛋白提取物注射液
3	注射用骨瓜多肽
4	注射用红花黄素
5	注射用脑蛋白提取物

6	谷红注射液
7	注射用核糖核酸II
8	脾氨肽口服冻干粉
9	瓜蒌皮注射液
10	香菇多糖注射液
11	注射用复合辅酶
12	鸦胆子油注射液
13	注射用肝水解肽
14	注射用复方三维 B
15	单唾液四己糖神经节苷脂
16	小牛血取蛋白提取物
17	转化糖电解质
18	参芪扶正注射液
19	脑肌苷肽注射液
20	注射用磷酸肌酸钠
21	前列地尔

(来源: 安徽省卫生计生委官网)

## ·治疗指南·

### 中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）：药物治疗要点更新

2015 年 9 月 23 日，中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）正式发布。与 2010 版相比，新版规范在治疗技术及药物治疗方面均有所更新。现将药物治疗要点更新内容编辑如下：

#### 一、治疗原则：

明确治疗目的；及时评价疗效和不良反应；重视改善患者生活质量及合并症处理。

#### 1. 结直肠癌的新辅助治疗

目的：提高手术切除率，提高保肛率，延长患者无病生存期。推荐新辅助放化疗仅适用于距肛门<12cm 的直肠癌。除结肠癌肝转移外，不推荐结肠癌患者术前行新辅助治疗。

##### （1）直肠癌

术前化疗推荐以氟尿嘧啶类为基础的方案；T1-2N0M0 或有放化疗禁忌者推荐直接手术；T3 和/或 N+的可切除直肠癌患者，推荐术前新辅助放化疗；T4 或局部晚期不可切除的

直肠癌患者，必须行新辅助放化疗。化疗方案推荐首选持续灌注 5-FU，或 5-FU/LV，或卡培他滨单药。

新版：同旧版。

#### (2) 结直肠癌肝和/或肺转移

推荐术前化疗或化疗联合靶向药物治疗：西妥昔单抗（用于 Ras 基因状态野生型），或联合贝伐珠单抗。化疗方案推荐 FOLFOX（奥沙利铂+氟尿嘧啶+醛氢叶酸），或者 FOLFIRI（伊立替康+氟尿嘧啶+醛氢叶酸），或者 CapeOx（卡培他滨+奥沙利铂），或者 FOLFOXIRI（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康）。建议治疗时限 2-3 个月。

新版：新增 FOLFOXIRI 方案。

### 2. 结直肠癌辅助治疗

推荐术后 8 周内开始，化疗时限不超过 6 个月。

#### (1) 结肠癌

I 期（T1-2N0M0）或者有放化疗禁忌的患者不推荐辅助治疗。II 期患者无高危因素者，建议随访观察，或者单药氟尿嘧啶类药物化疗；有高危因素者，建议辅助化疗。

化疗方案推荐选用 5-FU/LV、卡培他滨、5-FU/LV/奥沙利铂或 CapeOx 方案；III 期结直肠癌患者，推荐辅助化疗。化疗方案推荐 5-FU/CF、卡培他滨、FOLFOX 或 FLOX（奥沙利铂+氟尿嘧啶+醛氢叶酸）或 CapeOx 方案。

新版：新增“目前不推荐在一线辅助化疗中使用伊立替康或者靶向药物”的内容。

#### (2) 直肠癌

T3-4 或 N1-2 距肛缘 < 12cm 直肠癌，推荐术前新辅助放化疗，化疗推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的方案。

新版：旧版推荐化疗方案为氟尿嘧啶类单药，而新版为以氟尿嘧啶为基础的方案。

### 3. 复发/转移性结直肠癌化疗

在治疗前推荐检测肿瘤 Ras 基因状态，EGFR 不推荐作为常规检查项目；联合化疗应当作为能耐受化疗的转移性结直肠癌患者的一、二线治疗。

推荐化疗方案：FOLFOX/FOLFIRI±西妥昔单抗，FOLFOX/FOLFIRI/CapeOx±贝伐珠单抗；三线以上化疗的患者推荐试用靶向药物或参加开展的临床试验；对在一、二线治疗中没有选用靶向药物的患者也可考虑伊立替康联合靶向药物治疗；不能耐受联合化疗的患者，推荐方案 5-FU/LV±靶向药物，或 5-FU 持续灌注，或卡培他滨单药。

新版：新增“不适合 5-Fu/亚叶酸钙的晚期结直肠癌患者可考虑雷替曲塞单药治疗”的内容。

#### 4. 其它治疗

术中或术后区域性缓释化疗与腹腔热灌注化疗目前不常规推荐应用。

新版：新增“晚期患者在上述常规治疗不适用的前提下，可以选择局部治疗如介入治疗、瘤体内注射、物理治疗或者中医中药治疗”的内容；并鼓励患者在自愿的前提下参加与其病情相符的临床试验。

## 二、总结

总体而言，在结直肠癌治疗方面，新版指南较旧版指南略有变化，主要变化如下：

1. 手术原则明确提出建议常规清扫两站以上淋巴结。

2. 结肠癌肺转移新增了以下原则，不可手术切除的病灶，可以消融处理（如能完全消融病灶）；必要时，手术联合消融处理；肺外可切除转移病灶，可同期或分期处理；肺外有不可切除病灶不建议行肺转移病灶切除。

3. 取消了早期结肠癌术后“所有患者术后均须定期行全结肠镜检查以排除是否存在多发腺瘤或多发肠癌”的要求。

4. 化疗方案新增 FOLFOXIRI 方案；辅助放化疗方面，新增“目前不推荐在一线辅助化疗中使用伊立替康或者靶向药物”的内容。

5. 复发/转移性结直肠癌化疗方面，新增“不适合 5-Fu/亚叶酸钙的晚期结直肠癌患者可考虑雷替曲塞单药治疗”的内容；其它治疗方面，新增“晚期患者在上述常规治疗不适用的前提下，可以选择局部治疗如介入治疗、瘤体内注射、物理治疗等其他治疗手段”的内容。

（来源：丁香园）

## 《中国慢性乙型肝炎防治指南》2015 版更新要点

2015 年 10 月 24-25 日，中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议暨 2015 年中华医学会感染病学分会年会、中华医学会肝病学会分会年会在北京召开。大会以“快速发展中的肝脏病学”为主题，围绕目前肝病学研究的进展及热点问题进行了专题研讨，全方位展现了肝病学领域的最新成就和发展趋势，并正式推出了 2015 年版《中国慢性乙型肝炎防治指南》和《丙型肝炎防治指南》。其中 2015 年版《中国慢性乙型肝炎防治指南》的更新要点如下：

### 一、指南中的证据等级

表 6 指南中的证据等级

证据等级	详细说明
A（高质量）	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
B（中等质量）	进一步研究有可能使我们对该疗效评估结果的信心产生重要影响
C（低质量）	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果，且该评估结果很可能改变
推荐等级	
1（强推荐）	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2（弱推荐）	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等，更倾向于较低级的推荐

## 二、流行病学和预防：

推荐意见 1：对 HBsAg 阳性母亲的新生儿，应在出生后 24h 内尽早（最好在出生后 12h 内）注射 HBIG，剂量应 $\geq 100$  IU，同时在不同部位接种 10 $\mu$ g 重组酵母乙型肝炎疫苗，在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗，可显著提高阻断母婴传播的效果。（A1）

推荐意见 2：对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种，剂量为 10 $\mu$ g 重组酵母或 20 $\mu$ g CHO 重组乙型肝炎疫苗。（A1）

推荐意见 3：新生儿在出生 12h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后，可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。（B1）

推荐意见 4：对免疫功能低下或无应答者，应增加疫苗的接种剂量（如 60 $\mu$ g）和针次；对 3 针免疫程序无应答者可再接种 1 针 60 $\mu$ g 或 3 针 20 $\mu$ g 重组酵母乙型肝炎疫苗，并于第 2 次接种乙型肝炎疫苗后 1-2 个月检测血清中抗-HBs，如仍无应答，可再接种 1 针 60 $\mu$ g 重组酵母乙型肝炎疫苗。（A1）

## 三、抗病毒治疗推荐意见

### 1. HBeAg 阳性 CHB 患者

药物选择：

推荐意见 5：对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 PegIFN（A1）。对于已经开始服用 LAM、LdT 或 ADV 治疗的患者，如果治疗 24 周后病毒定量 $>300$ copies/ml，改用 TDF 或加用 ADV 治疗。（A1）

推荐疗程：

推荐意见 6: NAs 的总疗程建议至少 4 年, 在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后, 再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查 1 次)仍保持不变者, 可考虑停药, 但延长疗程可减少复发。(B1)

推荐意见 7: IFN- $\alpha$  和 PegIFN- $\alpha$  的推荐疗程为 1 年, 若经过 24 周治疗 HBsAg 定量仍 $>20000$  IU/mL, 建议停止治疗。(B1)

## 2. HBeAg 阴性 CHB 患者

药物选择:

推荐意见 8: 对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 PegIFN (A1)。对于已经开始服用 LAM、LdT 或 ADV 治疗的患者: 如果治疗 24 周后病毒定量 $>300$ copies/ml, 改用 TDF 或加用 ADV 治疗。(A1)

推荐疗程:

推荐意见 9: NAs 治疗建议达到 HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到, 再巩固治疗 1 年半(经过至少 3 次复查, 每次间隔 6 个月)仍保持不变时, 可考虑停药。(B1)

推荐意见 10: IFN- $\alpha$  和 PegIFN- $\alpha$  的推荐疗程为 1 年。若经过 12 周治疗未发生 HBsAg 定量的下降, 且 HBV DNA 较基线下降 $<2\text{Log}_{10}$ , 建议停用 IFN- $\alpha$ , 改用 NAs 治疗。(B1)

## 3. 代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化

推荐意见 11: 对初治患者优先推荐选用 ETV 或 TDF (A1)。IFN- $\alpha$  有导致肝功能衰竭等并发症的可能, 因此禁用于失代偿性肝硬化患者, 对于代偿性肝硬化患者也应慎用。

(A1)

## 四、特殊人群管理

推荐意见 12: 经过规范的普通 IFN- $\alpha$  和 PegIFN- $\alpha$  治疗无应答的患者, 可以选用 NAs 再治疗。在依从性良好的情况下, 对于使用耐药基因屏障低的 NAs 治疗后原发无应答或应答不佳的患者, 应及时调整治疗方案继续治疗。(A1)

推荐意见 13: 对于所有因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者, 在起始治疗前都应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA, 在开始免疫抑制剂及化疗药物前一周开始应用抗病毒治疗, 优先选择 ETV 或 TDF。对 HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性者, 若使用 B 细胞单克隆抗体等, 可以考虑预防使用抗病毒药物。(A1)

推荐意见 14: 对于 HBV 合并 HIV 感染者, 若 CD4+ T 淋巴细胞 $\leq 500/\mu\text{L}$  时, 无论 CHB 处于何种阶段, 均应开始针对艾滋病的联合抗病毒治疗 (ART), 优先选用含有 TDF 加 LAM, 或 TDF 加恩曲他滨 (FTC) 方案。(A1)

推荐意见 15：对 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性的急性、亚急性和慢加急性肝功能衰竭患者应尽早应用 NAs 抗病毒治疗，建议选择 ETV 或 TDF（A1）。

推荐意见 16：对 HBV DNA 阳性的 HCC 患者建议应用 NAs 抗病毒治疗，并优先选择 ETV 或 TDF 治疗。（A1）

推荐意见 17：对于移植前患者 HBV DNA 不可测的 HBV 再感染低风险患者，可在移植前予 ETV 或 TDF 治疗，术后无需使用 HBIG（B1）。对于移植肝 HBV 再感染高风险患者，肝移植后主要抗病毒方案为 NAs 联合低剂量 HBIG，其中选择 ETV 或 TDF 联合低剂量 HBIG 能更好地抑制肝移植术后乙型肝炎复发。（A1）

推荐意见 18：妊娠期间乙型肝炎发作患者，ALT 轻度升高可密切观察，肝脏病变较重者，在与患者充分沟通并权衡利弊后，可以使用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗。（A1）

推荐意见 19：对于抗病毒治疗期间意外妊娠的患者，如应用 IFN- $\alpha$  治疗，建议终止妊娠（B2）。若应用的是妊娠 B 级药物（LdT 或 TDF）或 LAM，治疗可继续；若应用的是 ETV 和 ADV，需换用 TDF 或 LdT 继续治疗，可以继续妊娠。（A1）

推荐意见 20：为进一步减少 HBV 母婴传播，免疫耐受期妊娠中后期 HBV DNA $>2 \times 10^6$  IU/mL，在充分沟通知情同意基础上，可于妊娠第 24-28 周开始给予 TDF、LdT 或 LAM，建议于产后 1-3 个月停药，停药后可以母乳喂养。（B1）

推荐意见 21：对于儿童进展期肝病或肝硬化患儿，应及时抗病毒治疗，但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。1 岁以上儿童可考虑 IFN- $\alpha$  治疗。2 岁以上可选用 ETV 治疗，12 岁以上可选用 TDF 治疗。（A1）

推荐意见 22：对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的 CHB 患者，应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。对于存在肾损害风险的 CHB 患者，推荐使用 ETV 或 LdT 治疗。（B1）

（来源：医脉通）

## ·个体化用药·

### 一例卡马西平导致 Stevens-Johnson 综合征合并肝损伤的病例分析

Stevens-Johnson 综合征（SJS）即重症多形红斑，是一种累及皮肤和粘膜的急性水泡病变，临床表现为皮肤出现大疱，有典型或不典型靶形损害和广泛的黏膜损害，伴有发热、内脏损害等全身症状，可危及生命。病因尚不明确，认为可能与细胞介导的免疫反应有关。与药物、感染、内脏疾病有关，25%~50%病例病因不明。其中药物因素是重要病因，尤其是卡马西平（CBZ）、别嘌醇等药物发生率高且病情严重。本文对 1 例口服 CBZ 导致 SJS 病

例进行分析，探讨 CBZ 导致 SJS 的高危因素，并针对此提出防治建议以期给同行提供参考。

## 一、病史摘要

王 XX，女性，63 岁，161cm，52kg，BMI20.06kg/m<sup>2</sup>。因“发热、全身皮肤红斑 2 天”入院。2 天前发现大腿部出现红色皮疹，轻度瘙痒，体温 38℃，自服对乙酰氨基酚 1g，tid，阿莫西林 0.5g，tid，体温下降后反复，皮疹加重，门诊以“重症多形红斑”收治入院。入院后，T39℃，P110 次/min，BP125/100mmHg。专科检查：面容浮肿，口腔黏膜溃疡，颈部、躯干、四肢可见密集分布的绿豆大小红斑，中央深紫色，以背部及大腿处最为密集，背部可见散在 2\*3cm 大小水疱，阴茎及阴囊可见散在斑丘疹，颌下、腋下可触及淋巴结，尼氏征阴性。辅助检查：血常规：白细胞 9.8×10<sup>9</sup>/L，红细胞 4.5×10<sup>12</sup>/L，中性粒细胞百分比 80%，血小板 186×10<sup>9</sup>/L，嗜酸性粒细胞计数 2.93×10<sup>9</sup>/L；肝功能：ALT 166IU/L、AST 118IU/L；其他实验室检查无明显异常。胸片：两肺片状模糊影。

药师询问患者用药情况时得知，患者 2 月余前出现头面部刀割样疼痛，间歇发作。就诊于当地诊所，诊断为“原发性三叉神经痛”，与 2015 年 4 月 15 日开始口服 CBZ 片 200mg，bid，两天后，自觉效果不佳，自行调整剂量为 400mg，bid，现为服用 CBZ 第 35 天，药师建议立刻停用 CBZ 及其他药物，并检测 HLA-B\*1502。本次治疗方案：给予甲泼尼龙 60mg，ivgtt，qd；静注人免疫球蛋白 1500mg，ivgtt，qd，d1-3；氯雷他定 10mg，po，qd；苯海拉明 20mg，im，qd；还原型谷胱甘肽 1.2g，ivgtt，bid；复方甘草酸苷注射液 80mg，ivgtt，qd 及其他对症治疗。入院治疗 15 天后，患者一般情况良好，以“重症多形红斑型药疹”好转出院。出院时，患者皮疹、粘膜基本痊愈，创面愈合无感染。出院带药甲泼尼龙改为口服 24mg，qd。

## 二、病因分析

### 1. CBZ 所致 SJS

该患者在使用 CBZ 期间未服用其他药物，并且随着使用 CBZ 时间的延长其皮疹及粘膜损害加重，同时出现高热及肝脏功能损伤，符合 CBZ 所致重症皮疹的相关文献报道。CBZ 导致 SJS/TEN 十分罕见，而亚洲国家的概率大约比西方国家高出 10 倍。其发生机制尚不清楚，目前的研究表明 SJS/TEN 的发生风险与华裔患者体内携带人白细胞抗原 HLA-B\*1502 等位基因之间存在很强的相关性。SJS/TEN 的发生主要是 CD8+T 细胞介导的细胞毒性反应，因此研究人员提出药物-受体机制，即 CBZ 或其代谢产物与 HLA-B\*1502 结合的多肽之间以非共价结合在一起，经过细胞处理再呈递给 MHC 分子，从而出现 HLA 特异性的 T 细胞激活，导致出现严重皮损，及内脏损害，而该基因几乎只存在于有亚洲血统人群。本

例患者的 HLA-B\*1502 等位基因筛查结果阳性,说明此患者服用 CBZ 所致 SJS 的风险很高。另外, CBZ 所致 SJS/TEN 一般发生在治疗的前几个月,患者发生 SJS 的时间为使用 CBZ 后第 35 天,时间符合。

## 2. 危险因素促发 SJS 合并肝损伤

CBZ 致严重 SJS/TEN 的发生机制尚不十分清楚。遗传筛查具有局限性。许多 HLA-B\* 1502 阳性的亚洲患者采用 CBZ 治疗时未发生 SJS/TEN,而其他种族的 HLA-B\* 1502 阴性者也有发生 SJS/TEN 的。因此, SJS/TEN 的发生还可能与 CBZ 的剂量、依从性、伴随药物、并存症以及皮肤用药水平等因素相关。CBZ 用于治疗三叉神经痛时,通常剂量为 200mg,每日 3-4 次,老年患者建议起始剂量为 100, bid。分析显示, CBZ 致 SJS/TEN 与起始剂量和药疹潜伏期有关。回顾病例可见患者因过量服用 CBZ 引起多形红斑药疹占 30%以上,老年患者死亡占多数,提示对老年患者,应慎重选择 CBZ 的剂量。尽可能单药治疗。治疗应从小剂量开始,缓慢增加至获得最佳疗效,以减少 SJS 的发生。本例患者为老年女性,服用 CBZ 的起始剂量和维持剂量均偏大,考虑为促发 SJS 的高危因素。

药师问诊时,患者家属主诉在使用 CBZ 前,肝功能检查无异常,无病毒性肝炎病史,因此考虑患者为长期大量使用 CBZ 所致药物性肝损伤。另外, CBZ 与对乙酰氨基酚合用,尤其是单次超量或长期大量,肝脏中毒的危险增加。患者同时大剂量服用对乙酰氨基酚 2 天,考虑为加重肝损伤的因素。

## 三、药学建议及随访情况

### 1. 建议利用 HLA-B\*1502 基因筛选安全使用 CBZ

2004 年 Chung 等报道 HLA-B\*1502 与 CBZ 引起的 SJS/TEN 存在强相关性,对 44 例居住在台湾的汉族 CBZ 导致的 SJS 患者、101 例 CBZ 耐受患者和 93 例未使用 CBZ 的正常对照进行基因分型,发现 CBZ 导致的 SJS 患者全部为 HLA-B\*1502 等位基因型,耐受的患者只有 3%,正常对照只有 9%。该作者进一步增加了 16 例中国后裔的研究结果显示, CBZ 所致 SJS/TEN 病例携带 HLA-B 等位基因频率为 98.3%(59/60),而 CBZ 耐受者为 4.2%(4/144)。因此,携带 HLA-B\* 1502 等位基因的患者,避免使用 CBZ,可以降低 CBZ 引起 SJS/TEN 的发生率。本例患者的 HLA-B\*1502 等位基因筛查结果为阳性,提前筛查,调整治疗药物,可避免严重皮肤毒性的发生。

### 2. 调整治疗方案,建议将苯妥英钠更换为加巴喷丁

除 CBZ 外,多种抗癫痫药物都能引起 SJS/TEN,如苯妥英钠、拉莫三嗪、奥卡西平;另外,磺胺类抗生素、昔康类抗炎药、别嘌醇等也能引起 SJS/TEN。但这些药物所引起的

SJS/TEN与HLA-B\*1502或其他遗传标记的强相关性尚不明确。研究发现HLA-B\*1502阳性的患者使用苯妥英钠导致SJS/TEN的风险增加。本例患者HLA-B\*1502基因阳性，使用苯妥英钠及其他其他可诱发SJS/TEN药物时发生SJS/TEN的风险可能会增加，建议避免给患者使用这类药物。加巴喷丁是目前研究得最多的治疗神经源性疼痛的抗惊厥药，具有相对较温和的副作用、良好的耐受性和已被证明的安全性，长期使用也不必监测药物的血浆浓度和常规的肝功能检查。研究发现，治疗原发性三叉神经痛时，加巴喷丁和CBZ的治疗效果相关，且不良反应较少。因此本例患者采用加巴喷丁第1天给予300 mg，晚间服用，第2天300 mg bid，第3天300 mg tid，维持治疗，患者疼痛控制良好，耐受性良好。

### 3. 药师询问患者病史和家族史了解潜在基因异常

CBZ致SJS/TEN与HLA-B\*1502等位基因具有强相关性，且HLA-B\*1502等位基因在亚洲人群中分布频率较高。该患者为药物性SJS，药师仔细询问患者个人史和家族史，得知患者的女儿患有癫痫，已规律服用CBZ半年，未出现严重皮肤毒性反应，因此也不建议检查HLA-B\*1502基因状态，因为无论HLA-B\*1502的状态如何，SJS/TEN一般发生在治疗的前几个月。已经接受CBZ连续治疗数月以上的患者再发生SJS/TEN的可能性不大。

### 4. 患者教育

药师告知患者应避免服用苯妥英钠、拉莫三嗪、奥卡西平、磺胺类抗生素、昔康类抗炎药、别嘌醇等其他可致SJS/TEN的药物，如必须使用，应咨询医师或药师。

## 四. 结语

本例中患者为CBZ所致重症多形红斑型药疹。应在使用CBZ之前检测HLA-B\*1502基因多态性。HLA-B\*1502基因阳性的患者，应避免使用CBZ及其他可引起SJS的药物。同时，临床使用CBZ应严格掌握适应证，从小剂量开始，逐步增加剂量至有效浓度。应监测血药浓度，特别是当患者需同时合用具有肝药酶诱导作用的苯巴比妥或具有肝药酶抑制作用的丙戊酸钠。避免同时应用能提高卡马西平血药浓度的药物如：地尔硫卓、奥美拉唑、布洛芬等药物，并在CBZ使用过程中常规检查肝肾功能及心脏功能。一旦出现皮疹和发热，应早期诊断，及时治疗，控制皮疹的进一步发展，避免对内脏器官的损害。本例教训深刻，值得汲取。

（来源：药学部 李亚）

## ·抗菌药物·

# 美国艰难梭菌感染临床诊治相关指南摘要

艰难梭菌感染（*Clostridium difficile* infection, CDI）是抗生素相关性腹泻的主要原因，15%~25%抗生素相关性腹泻由 CDI 引起，并且这个比例仍在快速上升。2002 年艰难梭菌（CD）的一种新型 NAP1/BI/O27 型的感染在北美和欧洲暴发，该型比其他菌株引起的临床症状更加严重且传播性更强，导致 CDI 发病率快速增加，并有易复发及预后差的特点。CDI 的整体发病率在美国一些地区已超过 MRSA 感染而成为医疗相关感染中最常见的问题。中国有限的研究显示 CDI 的发病率为 17.1/万住院患者，而干细胞移植患者发病率达 27%。为加强对 CDI 的认识，本文综合 2010 年美国卫生保健流行病学学会和美国感染病学会制订的《成人艰难梭菌感染临床诊治实践指南》和美国专家 2013 年形成的《艰难梭菌感染诊治预防指南》，对 CDI 的诊断、治疗和预防要点摘译如下。

## 二、CDI 的临床和实验室诊断

### 1. CDI 定义

临床症状主要表现为腹泻，即在 24 h 内有 3 次或以上的未成形大便；粪便中检测到 CD 毒素或产生毒素的梭状芽孢杆菌；肠镜检查或病理学检查结果提示假膜性结肠炎；大部分患者有 8 周内应用抗菌药物或抗肿瘤药物治疗史。

### 2. 临床表现

CDI 潜伏期为 2-3 d，产毒素 CD 引起的 CDI 的临床表现从无症状携带状态到轻或中度感染，也可以表现为暴发性甚至是致命性的假膜性肠炎。假膜性肠炎通常表现为黏液便或便潜血阳性，罕见黑便或脓血便，患者常出现发热、腹痛、腹部不适和外周血白细胞增多，近半数的患者有肠外表现如关节炎或菌血症；严重者可发展为结肠梗阻或中毒性巨结肠。CDI 的并发症包括中毒性巨结肠、脱水、电解质紊乱、低蛋白血症、肠穿孔、低血压、肾衰竭、全身炎症反应综合征、败血症甚至死亡。

### 3. 实验室检查

长期应用抗生素的患者出现腹泻时，均应该进行 CD 相关检测，检测标本只能是腹泻患者的粪便，项目包括细胞培养的细胞毒素测定、CD 毒素 A 和毒素 B 的酶免疫测定、聚合酶链反应和 CD 的厌氧培养。尽管受到大便厌氧培养速度缓慢以及灵敏度和特异度的限制，大便培养仍然必不可少，能为确定隔离和流行病学研究提供信息。

## 三、CDI 的治疗

诊断 CDI 后，应尽快停止使用相关抗生素，并积极进行抗 CDI 治疗，尽可能降低 CDI 复发的风险；一旦病情严重或怀疑出现难治型 CDI，尽快经验用药；如果毒素检测阴性，确定是否根据个人不同的状况进行治疗；避免应用促动力药物，以免掩盖症状以及形成中毒性

巨结肠。

评价治疗 CDI 药物的效果，主要应该考虑 3 个方面：消除症状的时间；初次缓解症状后复发的时间；发生主要并发症的频率，如确诊 30d 内死亡、低血容量性或脓毒性休克、巨结肠、结肠穿孔、紧急结肠切除术或收治入住重症监护病房。

### 1. 初期 CDI 的治疗

影响病情的严重和复杂程度的 3 个因素为年龄、外周血白细胞计数的峰值和血清肌酐的峰值。年龄大者较低的免疫功能对 CD 及其所产毒素的应答情况差，外周血白细胞增多可能反映结肠炎症的严重程度。在外周血白细胞达到  $15000/\text{mm}^3$  或者高于普通患者水平时，出现并发症的可能性更大；当外周血白细胞达到  $50000/\text{mm}^3$  时，预后较差。血清肌酐水平升高可能表明严重腹泻引起的脱水或肾灌注不足。

甲硝唑为临床用药的首选，往往用于初次、轻中度 CDI 的治疗，用量是 500mg/次，3 次/d，连续服药 10-14d；在甲硝唑治疗无效或出现禁忌证或对甲硝唑耐受的情况下，采用万古霉素治疗，用量是 125mg/次，4 次/d，连续 10-14d；治疗复杂的重度 CDI 时，口服万古霉素（发生肠梗阻则经直肠灌肠用药）联合静脉注射甲硝唑，万古霉素剂量是 500mg/次，4 次/d，以及 500mg 加 100ml 0.9% 的氯化钠溶液灌肠治疗，1 次/6h，甲硝唑用量是 500mg/次，每 8 小时静脉注射。对于复杂 CDI 引起的肠梗阻，可能会减弱万古霉素到达结肠，给予大剂量的口服和直肠万古霉素给药还须谨慎。静脉注射免疫球蛋白（150-400mg/kg）的保守免疫疗法可用于对其他疗法不敏感的患者。

### 2. 复发性 CDI 的治疗

加拿大报道有半数的 CDI 患者至少复发 1 次。首次复发的治疗方案同初次，但须结合疾病程度，患者外周血白细胞计数在  $15000/\text{mm}^3$  或更高（或血清肌酐水平升高）时，推荐使用万古霉素治疗，因为出现并发症的可能性更大。除首次复发外，多次复发及需要长期治疗的患者不推荐使用甲硝唑，以免体内蓄积神经毒性。2 次或多次 CDI 复发者可使用万古霉素或脉冲疗法作为首选治疗方案，其原则为：应用万古霉素 125mg/次，4 次/d，持续 10-14 d；之后将药物的使用频率降到 2 次/d，持续 7d；然后 1 次/d，持续 7d；最后每 2-3 天 1 次，持续 2~8 周。希望借此来切断 CD 的营养供给，同时恢复肠道正常菌群的平衡。没有证据显示益生菌在预防或治疗复发的 CDI 中起作用。

### 3. 结肠切除术

结肠切除术通常用于伴有结肠穿孔或急腹痛的巨结肠患者，也可将其用于由败血症引起的休克或器官（肾或肺）功能衰竭患者。首先检测血清乳酸水平和外周血白细胞计数可能有

助于决定进一步的方案，因为血清乳酸水平上升到 5mmol/L，白细胞计数达到 50000/ mm<sup>3</sup> 时会大大增加围手术期的病死率，手术失败率达 75%或更高。如果必须实施手术治疗，可进行保存直肠的结肠切除术。

#### 四、CDI 的预防和控制

无腹泻的住院患者不推荐常规筛查 CD，无症状的携带者不推荐治疗。CDI 预防策略包括：减少暴露，预防水平传播；一旦暴露，控制并减少患者发展为 CDI 的危险因素。

##### 1. 预防接触传播

CD 阳性患者是医疗机构中传播疾病的主要病源，其作为病源的可能性随住院治疗时间而呈线性增加，住院治疗超过 4 周可以高达 40%。减少接触是预防 CD 医院传播的重要途径之一。

##### 2. 确定和治疗无症状携带者

在有较高 CD 感染率的医疗卫生机构，无症状携带者的数量可能比 CDI 患者的数量更多。虽然携带病原菌的医护人员发生 CDI 的风险很小，但他们可作为潜在传染源将 CD 横向传染给其他患者，特别是免疫力低下的患者。对于免疫力低下的无症状定植患者，给予口服万古霉素治疗（125mg，4 次/d，服用 7d），同时对其所在环境进行清理和消毒可减少 CDI 的发病率，而采用甲硝唑治疗未能减少 CDI 的发病率。但是，采用万古霉素治疗后可能增加二次感染的风险或者在停止治疗后会延长携带时间。

##### 3. 环境清洁和消毒

CD 的传播与环境污染密切相关，提高感染控制有效性的重要措施包括：改善医院布局和环境条件，识别和清除环境中存在的 CD。

##### 4. 抗菌药物的限制使用

最大限度减少抗菌药物使用频率和抗菌药物处方的数量以及缩短治疗持续时间是减少 CDI 风险的有效措施。抗菌药物的使用应依据当地的流行病学调查和存在的 CD 菌株，限制使用高风险抗菌药物以降低 CD 的感染率。

##### 5. 益生菌的使用

目前不推荐使用益生菌来预防 CDI，仅有少数的数据支持这种方法，而且这种方法还有潜在的出血性感染的风险。

## ·合理用药·

## 他汀时代，别忘了对患者进行“风险降级”

2013年 ACC/AHA 指南引入了 10 年动脉粥样硬化心血管病风险计算方程，以帮助医生与患者明确他汀治疗中的风险。任何 10 年动脉粥样硬化心血管病风险 $\geq 5\%$ 的患者都应就长期他汀治疗的风险/获益与医生进行详细讨论。

然而，这一风险评估方程过于依赖患者年龄，而且只对特定群体进行了系统性考虑，例如 55 岁以上的黑人男性（高危群体），但是对低危患者（降脂治疗获益较少）的评估效果并不理想。并非所有 55 岁以上成年人都需要接受他汀治疗，因此识别这类无需他汀治疗的人群非常重要。通过识别保护性风险因素，降低患者的风险分层，正在受到越来越多的重视。

### 一、CAC 评分

虽然以往很多研究都证实他汀能为血脂异常患者带来获益，但在临床实践中直接对患者应用他汀不一定能够改变其风险。保护性风险因素有助识别低危患者，改善治疗决策的制定，并减少不必要的他汀治疗。鉴于亚临床动脉粥样硬化成像检查的敏感性及阴性预测值均较高，越来越多的学者开始猜测能否将这类检查的阴性结果作为潜在的保护性风险因素，例如冠脉钙化（CAC）成像评分为 0。

该检查使用非对照性心电门控 CT 扫描以量化冠脉的钙化情况，冠脉钙沉积则预示着动脉粥样硬化斑块的硬化。CAC 评分是评估整体动脉粥样硬化负担的可靠标志物，也是最有效的心血管风险评估工具。CAC 检查快速，但也有辐射及偶然性发现等缺点。

### 二、临床应用

在风险分层过程中，多数医生不曾想到通过检查对患者进行风险降级或对部分患者进行非他汀治疗。在医生与患者的风险讨论未得出明确结论时，指南往往推荐增加患者风险分级的评估工具，因此使得更多患者接受他汀治疗，例如早发冠心病家族史、 $LDL \geq 160\text{mg/dL}$ 、CAC 评分、颈动脉内膜中层厚度与斑块数量，而相关研究证实对患者进行风险降级确实有益。

随着指南不断扩大他汀治疗人群的范围，医生的工作也将越来越复杂。指南显示，近 2/3 成年患者是需他汀治疗人群，很显然 ACC/AHA 指南过高估计了患者风险。患者多不愿终生服药，尤其是风险不明确患者。尽管很多近期指南未推荐风险 $\geq 7.5\%$ 的患者接受他汀治疗，但 ASCVD 风险评分仍在作为启动长期治疗的标准。医生在制定治疗决策时需要考虑药物副作用、治疗成本及预期的风险降低等多方面因素。相信保护性风险因素的作用会日渐明显，这将帮助医生与患者进行更有效的风险讨论。

## 雾化吸入治疗的作用与注意事项

### 一、目的

雾化吸入治疗的目的主要包括：消除炎症和水肿；解痉；稀化痰液，帮助祛痰。

### 二、常用的雾化治疗药物

1. 平喘药，如沙丁胺醇、特布他林、异丙托溴铵等。
2. 祛痰药，如乙酰半胱氨酸。
3. 激素类，如倍氯米松、布地奈德等。

### 三、雾化治疗的适应证与禁忌证

#### 1. 适应证：

①气管内插管或气管切开术后，目的是湿化气道，加入适当的抗生素预防或控制肺部感染；②上呼吸道急性炎症；③肺气肿、肺心病合并感染痰液粘稠，排痰困难，或有支气管痉挛呼吸困难者支气管扩张症，感染、肺脓肿等痰液粘稠不易咳出者；④支气管哮喘急性发作。

#### 2. 禁忌证：

①急性肺水肿；②气道异物，由于雾化可以导致气道扩张，雾化时患儿的哭闹均可能导致异物位置变动，发生危险，故高度怀疑气道异物的孩子不适合雾化。

### 四、雾化吸入的特点

1. 吸入的药物可直接到达患病部位，因此比口服药物起效快，而且更为有效。
2. 由于药物直接进入呼吸道，其用量最多只需其他给药方式的十分之一，明显地减少了药物的毒副作用，对于儿童和老人尤为重要。
3. 湿化气道，稀释痰液，可以普遍用于各种呼吸道疾病。
4. 对于某些以病毒感染为主的、可自愈的疾病(如：感冒)，雾化吸入治疗可明显减轻症状，缩短病程。
5. 药物作用直接，对缓解支气管哮喘效果显著且迅速，优于其他治疗方式；甚至在危急时刻能够挽救病人的生命。

### 五、注意事项：

1. 体位：治疗前先将痰液咳出以免妨碍雾滴深入。雾化吸入时取坐位、半坐位或侧卧位，尽量避免仰卧位，必须仰卧位时需将床头抬高 30°。治疗时患者需进行慢而深的吸气，吸气末稍停片刻，这样会使雾滴吸入更深。

2. 不要在进食过饱时行雾化吸入，以防止雾化时候发生呕吐和食物误吸。雾化吸入前、后 10 分钟进行咳嗽或喘鸣音的评估，整个吸入过程中注意观察病情变化。

3. 雾化过程中，若出现眩晕、恶心、剧烈咳嗽、面色发绀时，暂停雾化吸入并及时查明原因，待症状消失再继续吸入。

4. 若雾化器表面发烫，暂停使用，待冷却后再使用。

5. 治疗前如发现导管内有潮气，打开雾化器开关，通过气流吹干导管或更换新导管，以免影响治疗效果。

6. 要避免雾化吸入治疗的呼吸道交叉感染，应做到：雾化器在使用前必须严格消毒，不使用时，整个系统内不应有液体存留，以免细菌滋生；雾化治疗时应使用无菌溶液。

7. 过多长期使用生理盐水雾化吸入，会因过多的钠吸收而诱发或加重心力衰竭。

8. 吸入激素的主要副作用是口腔、咽喉，如声音嘶哑、霉菌感染等，所以用药后漱口可明显减少副作用。

（来源：药学部 蔡艳）

## 围产期抗抑郁药的合理使用

育龄期的女性抑郁症患者一般都会面临生育问题，而妊娠期和产后哺乳期也常常是女性抑郁症高发阶段，尤其是那些先前有精神疾患的女性。不论是那种情况，都会面临妊娠期和哺乳期抑郁症的治疗问题。虽然有一些非药物治疗（如心理治疗）对抑郁症有效，但受资源所限，并非总是可得。而临床上对抗抑郁药的使用有很大顾虑，不仅仅考虑抗抑郁药是否有致畸作用，还包括与产科并发症的关系、对子宫血流和胎儿活动的影响、是否存在围产期毒性、及对神经行为发育的长远影响等问题。但是，妊娠期母亲的抑郁、焦虑或压力本身也会对胎儿或他人产生负面影响，如导致孩子患自闭症的风险升高等等。

### 一、抗抑郁药的安全分类

按照妊娠期服药安全性，美国食品药品监督管理局（FDA）将药物分为 5 类：A 类、B 类、C 类、D 类、X 类。绝大多数抗抑郁药都被归为 C 类，而帕罗西汀和三环类抗抑郁药（TCA）被归为 D 类。

### 二、妊娠期用药

妊娠期抗抑郁药暴露对胎儿的影响，涉及胎儿发育、新生儿发育和长期发育 3 个方面，具体表现为低体重儿、早产儿、先天畸形、新生儿喂养困难、儿童认知和行为问题等。

美国精神疾病学会（APA）2010 年出版的第三版《抑郁症治疗实践指南》就妊娠期使用抗抑郁药作了较详细的描述，指出在决定妊娠期是否使用抗抑郁药时，应与患者及其家属以及产科医生讨论抗抑郁药治疗和不治疗的风险与获益，必须权衡不治疗对母亲和胎儿的危险，如患者有自杀的风险，且新生儿低体重和早产发生率增加，并可能影响到婚姻和谐和孩子照料等诸多问题。

在尚未定论前，心理治疗如认知行为治疗（CBT）和人际关系治疗（IPT）应作为一线治疗，可单独使用，或与药物治疗联合使用，从而减少药物暴露的影响。对药物治疗无效或不适合的中重度抑郁症患者以及精神病性抑郁患者应考虑电休克治疗（ECT），因为现有证据表明 ECT 对母亲和胎儿均有较好的安全性。

妊娠期妇女选择抗抑郁药的原则是：①选用曾经有效的抗抑郁药；②单药治疗；③优先选用 SSRI；④SSRI 类中，帕罗西汀不作为一线使用。另外需注意，氟西汀在 SSRI 类中半衰期最长，在新生儿中的暴露浓度可能也更高。

关于抗抑郁药的使用剂量：没有证据显示更低剂量的抗抑郁药物可以降级风险，一旦决定使用抗抑郁药物，一定要进行有效的治疗；在妊娠晚期，孕妇对 SSRI 类药的代谢和排出加快，服用相同剂量的血药浓度降低，因此，增加剂量以保持孕妇健康是必要的；没有证据显示在临近分娩时减少或者停用药物可以降低新生儿的风险，因此在分娩时应继续使用抗抑郁药物。

### 三、哺乳期用药

产后抑郁会严重影响母亲对新生儿和其他孩子的照顾能力，包括身体和情绪上的照料，影响母婴心理依恋关系的建立，不利于婴幼儿的成长发育。另外，由于产后抑郁常常会伴有焦虑或强迫症状，强迫症状可能包括伤害婴儿的想法，严重者甚至会有杀婴或自杀的冲动。因此，精神科医生应对患者的这种想法、冲动一直保持警觉，为了母亲和孩子的安全，必要时给予住院治疗。

有研究指出新一代抗抑郁药在婴儿中血浆浓度很低，甚至低于检测下限。因此，当抗抑郁药治疗产后抑郁症妇女时，不一定要停止哺乳。已有循证证据表明，舍曲林、帕罗西汀、去甲替林和丙咪嗪均可在哺乳期使用。

其中，舍曲林和帕罗西汀在哺乳婴儿血液中几乎检测不到，是哺乳期首选。西酞普兰、文拉法辛虽然在婴儿血浆中可检测到，但如果在妊娠期已使用，则哺乳期可继续应用，因为哺乳期对胎儿的药物暴露量要远远低于妊娠期。而氟西汀在哺乳婴儿中的血药浓度为常用抗抑郁药中最高的，应慎用；多塞平、锂盐则应避免使用。

哺乳期服用抗抑郁药可能的不良反应有：兴奋症状，如易激惹、过度哭闹和睡眠减少；抑制症状，如呼吸抑制和肌张力降低；消化道症状，如喂食差、呕吐和腹泻；目前还未有长期不良后果的报道。

但这些症状大部分都不具有特异性，若在哺乳期服药期间婴儿出现上述不良反应，可暂停哺乳，观察后排除是否为药物不良反应所致。

另外，若在妊娠期就服用抗抑郁药，胎儿出生后约有 10% 的新生儿会在短期内有轻度新生儿行为综合征，主要表现也是神经兴奋性增高、易激惹等，但一般不需要处理，2 周内会消退。有学者认为，当精神症状需要药物治疗时，药物治疗（SSRI 和 SNRI）的益处将远远超过潜在危险。

美国《抑郁症治疗实践指南》建议，应支持产后抑郁母亲在哺乳期使用抗抑郁药，鼓励母乳喂养以提高新生儿免疫力，促进母婴依恋关系的建立；如果母亲在哺乳期不想同时使用抗抑郁药，可建议首选心理治疗。

#### 四、总结

虽然临床中对妊娠期和哺乳期抗抑郁药的使用存在争论，但现实中有越来越多的患者在这期间被处方抗抑郁药，主要为 SSRI 类药物。绝大多数抗抑郁药都被 FDA 归为妊娠期用药安全性 C 类，而帕罗西汀和 TCA 类则被归为 D 类。

虽然目前大部分抗抑郁药妊娠期暴露对存在影响胎儿发育、新生儿发育和长期发育等方面的风险，但这些研究本身有局限性，且结论常常互相冲突；即使这些风险实际存在，其发生的概率往往很低，不能掩盖抗抑郁药对母亲和胎儿的益处。

另外，哺乳期抗抑郁药在婴幼儿中的暴露浓度一般都很低，远低于妊娠期的暴露。因此，建议妊娠期和哺乳期抑郁症可首选心理治疗，也可根据情况服用抗抑郁药治疗，首选 SSRI 类药物，或两者联用；而对药物治疗无效或不适合的中重度抑郁症患者以及精神病性抑郁患者应考虑电休克治疗。期间应密切观察对胎儿或婴幼儿可能的影响，及时给予相应的处理。

（来源：医脉通）

## 心衰患者滥用抗生素可致心脏骤停

近日，来自德克萨斯大学西南医学中心的 Ambarish Pandey 等在 JAMA Internal Medicine 上介绍了 1 例心力衰竭患者滥用抗生素后出现尖端扭转型室性心动过速的病例。

患者，女，48岁，以“气促、胸痛加重1周”为主诉入院，既往患高血压、充血性心力衰竭（CHF）以及双相型情感障碍。否认恶寒发热、咳嗽、咳痰及咯血等不适。6天前因类似症状就诊于外院，予利尿剂治疗5天后出院。

查体：体温正常，心率122次/分，血压177/130mmHg，呼吸22次/分，血氧饱和度正常。颈静脉压力升高，左肺后侧区域可闻及爆裂音，叩诊无羊鸣音、浊音，语音共振无增强。胸部X线显示心脏扩大、双侧肺基底部间质浸润。心电图示窦性心动过速、未发现缺血性改变，QTc为5.07s。NT-proBNP为2966pg/mL。

患者此次以慢性心衰恶化收住入院，开始予静脉用利尿剂。由于近期有住院治疗，且可能有医疗相关的肺炎，予万古霉素和哌拉西林-他唑巴坦抗感染治疗。原先服用的赖诺普利和喹硫平继续服用。

经胸壁心脏彩超是左室射血分数为29%，伴局部室壁运动异常，下壁和室间隔下段运动停止，其它部分运动减弱。冠脉造影未见阻塞性冠脉疾病。血培养和痰培养为阴性。住院3天后患者症状明显改善，继续口服莫西沙星抗感染治疗。然而，使用莫西沙星后随即出现反应迟钝、脉搏测不出，心电监测显示多形性室性心动过速（VT），紧急行心肺复苏并予高级生命支持，包括静脉注射硫酸镁和电复律。心脏骤停前血钾水平为3.8mmol/L，血镁水平为1.8mg/dL。经过数天治疗后患者康复出院。

该病例的诊治中存在什么问题呢？

尖端扭转型室性心动过速（TdP）是一种多形性心动过速，一般发生于先天性或继发性QT间期延长。药物是继发性QT间期延长的原因。尽管具体某种药物引起TdP的机制不明确，但如抗心律失常药、抗组胺药、抗菌药物、神经精神类药物和抗肿瘤药物等均与QT间期延长有关。其它危险因素则包括年龄、女性、肝肾功能障碍、低钾血症、潜在的结构性疾病以及心动过缓。

该患者有多种危险因素，包括年龄、性别、基础QTc间期延长、轻度低钾血症且使用利尿剂以及使用喹硫平。而使用莫西沙星则进一步增加TdP风险。该病例存在数个重要的问题。首先，该患者没有确切证据提示肺炎而使用抗生素。在急性呼吸困难患者的治疗中，鉴别心衰和肺炎是非常关键的一步，肺炎有可能诱发或伴随着心衰。BNP小于50pg/mL排除CHF的敏感性非常高，而颈静脉扩张、既往心衰病史以及胸片提示间质性水肿提示更有可能是CHF。

无任何既往病史无体格检查能够可靠地证实肺炎。研究显示，约 33%的 CHF 患者使用了抗生素治疗，但只有 7%~10%患者合并有肺炎。因此，心衰恶化患者在缺少感染的明确证据下，常规使用经验性抗生素是不必要且有可能有害的。

该病例也提醒我们谨慎监测 QT 间期延长患者的重要性，特别是加用有可能延长 QT 间期的药物。尽管预测哪一类 QT 间期延长的患者有可能进展为 TdP 非常困难，但降低 TdP 风险的方法之一就是避免使用延长 QT 间期的药物，特别是有其它已知 TdP 危险因素的患者。该患者因可能的肺炎而使用莫西沙星，但使用不延长 QT 间期的药物或避免使用抗生素则可以避免这次心脏骤停的发生。

该病例也警示我们，心衰患者滥用抗生素可致心脏骤停，加用抗生素有时可能弊大于利。此外，不必要的抗生素使用不仅增加费用，也增加了细菌的耐药性。

（来源：丁香园）

## ·药学监护·

### 老年慢性阻塞性肺疾病患者发生红人综合征的药学监护

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是多种因素所致慢性气道炎症性疾病，其急性加重期常见为下呼吸道细菌感染，主要的致病原是革兰阴性菌，其中铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌占主要地位；其次是革兰阳性菌，主要有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌，部分致病菌呈多耐药性。COPD 患者多为老年人，因其心、肝、肾等主要器官功能衰退而影响药物的代谢，血药浓度增高而易出现药品不良反应。

本文对 1 例老年 COPD 急性发作患者发生红人综合征（RMS）展开药学监护，并在此基础上进行分析。

#### 一、病例资料

患者，男，86 岁，因“反复咳痰喘 10 年，再发加重 1 个月伴气急发热”入院。既往诊断为 COPD，长期用沙美特罗替卡松粉吸入剂，否认其它病史。1 个月前出现畏寒发热，体温最高达 38.8℃，伴有咳嗽、咳黄脓痰，活动后气急加重，在当地医院予以抗感染退热治疗（不详），症状无好转而入我院。入院检查：体温 38.5℃，脉搏 97 次/分，呼吸 21 次/分，血压 117/76mmHg，神志清晰，精神尚可，呼吸急促，听诊右上肺呼吸音粗、双肺可闻及湿啰音。实验室检查：白细胞（WBC） $20.1 \times 10^9/L$ ，N% 69.5%，C 反应蛋白 11mg/L，红细胞沉降率 25mm/h，II 型呼吸衰竭。胸部 CT 提示肺部感染，其它无异常。入院诊断为 COPD 急性加重期（IV 级 D 组）、肺部感染。

## 二、临床诊疗过程

入院后予以静脉滴注替考拉宁 200mg qd（首剂加倍）联合静脉滴注头孢吡肟 2g tid 抗感染，氨溴索片化痰，泼尼松片抗炎，多索茶碱、布地奈德、异丙托溴铵平喘，奥美拉唑胶囊护胃，多潘立酮片促进胃动力等治疗。同时给予无创呼吸机辅助呼吸。第 6 天，患者仍反复发热，体温最高达 38.2℃，咳嗽、咳痰、气急。实验室检查：白细胞  $15.2 \times 10^9/L$ ，N% 66%，C 反应蛋白 26mg/L，真菌 D-葡聚糖 1457.0pg/ml，痰涂片、痰培养均阴性，加用静脉滴注伏立康唑 200mg tid。第 9 天，患者双上肢、颜面部以及前胸、后背先后出现散在红色斑点，融合成片，伴瘙痒。实验室指标：淋巴细胞  $3.69 \times 10^9/L$ ，总免疫球蛋白 E (IgE) 86.17IU/ml，停用伏立康唑，加用静脉注射地塞米松 2.5mg qd 静脉注射及氯雷他定片 10mg (po, qd) 口服对抗，皮疹变暗。第 10 天，患者脸部、颈部及上部躯体再次出现上述红斑，其表现类似“红人综合征”，停用替考拉宁及头孢吡肟，加用静脉注射地塞米松 2.5mg qd 及氯雷他定片 10mg qd 口服对抗，皮疹变暗并逐渐消退。第 15 天，皮疹处开始脱屑。经过 28 天治疗后，患者的病情好转出院，出院时，皮疹已痊愈。

## 三、药学监护

伏立康唑经细胞色素 P450 中的 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢，其中 CYP2C19 为主要代谢酶。但患者在治疗过程中合用奥美拉唑，其是 CYP2C19 的抑制剂，与伏立康唑合用，可引起两药血药浓度升高，增加患者的不良反应风险。临床药师建议停用奥美拉唑或改用不经此酶代谢的雷贝拉唑，医师采纳停用奥美拉唑。患者用伏立康唑第 3 天，出现皮疹伴瘙痒，虽然伏立康唑引起皮疹较少见，但从时间关系看，该药的可能性很大。故药师建议医师停用伏立康唑，医师采纳。停用伏立康唑后第 2 天，患者脸部、颈部及上部躯体再次出现上述红斑伴瘙痒，与皮肤科会诊，排除伏立康唑导致，考虑为替考拉宁引起的红人综合征 (RMS)。

患者在合理用药剂量和输注速度下，于用药第 9 天后才出现红人综合征，考虑为迟发性红人综合征。本次替考拉宁与皮疹出现有合理时间关系，是已知的不良反应类型，因此不良反应相关性评价结果是可能。故药师建议医师停用该药，医师采纳。

文献报道，头孢吡肟可引起 RMS，并推断其发生机制类似于替考拉宁，是非 IgE 介导，可通过停药及用抗组胺剂来拮抗。患者发生 RMS 后，用抗组胺药物对抗可好转，再次使用，上述不良反应再次发生，这说明头孢吡肟与 RMS 出现也有合理时间关系，因此不良反应相关性评价结果是可能。药师建议停用头孢吡肟，医师采纳，换用哌拉西林/他唑巴坦。

## 四、讨论

多数研究认为，RMS 的发生与药物促使人体的肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺，引起组胺升高有关，常发生在药物静脉注射开始后的 30min 内，或输液结束时和结束后。在用替考拉宁等治疗过程中应注意：①输注速度，严格按照说明书规定的速度输注，不可过快；若有 RMS 病史的患者应再延长输液时间 30min，且事先服用抗组胺药；②治疗过程中发生不明原因的症状（如寒战、皮疹、胸闷等）应考虑发生 RMS 的可能；用药 7d 以上者，如感染已控制，应及时停药；若仍需用药，可加用抗组胺药或皮质类固醇药，以免发生迟发性 RMS；③一旦发生 RMS，应立即停药，同时加用抗组胺药或皮质类固醇药，直至症状消失。高龄患者体内脂肪比例增加，水分减少，肝、肾功能生理性下降，药物在体内代谢和排泄的速度降低，半衰期延长，血药浓度增高而增加不良反应的发生率。本文患者所用药物均给予成人剂量，虽其肝、肾功能无异常，但高龄患者即使肝、肾功能无异常，但机体功能较成人也有一定程度的衰退，其用药应从小剂量开始，逐渐增加到最佳疗效的治疗剂量，防止药物蓄积引起不良反应。有条件时可根据血药浓度监测的结果指导临床用药。

（来源：中国临床药理学杂志，2015，5）

## ·药物警戒·

### 英国警示质子泵抑制剂的亚急性皮肤型红斑狼疮风险

2015 年 9 月，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）发布的药品安全性更新月报中，介绍了质子泵抑制剂（PPI）和亚急性皮肤型红斑狼疮（SCLE）病例发生的相关性。

PPI 可减少胃酸分泌，是广泛用于治疗胃酸相关疾病的药物，包括：反流性食管炎、胃十二指肠溃疡和 Zollinger-Ellison 综合征。英国市场上销售的 PPI 包括：埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。

SCLE 是一种发生于日光暴露区域的无瘢痕形成的皮肤病。SCLE 的特征为多环形红斑鳞片状斑块或融合的银屑病样斑丘疹病变，有时伴有关节痛。可使用皮肤试验（如直接免疫荧光）和血清学试验来诊断 SCLE。药物诱导的 SCLE 可发生于药物暴露后数周、数月，甚至数年。

#### 相关性证据

PPI 的应用非常广泛，报告的 SCLE 病例则相对罕见。尽管如此，临床文献和报告至药品监管部门的病例的证据仍支持 PPI 与 SCLE 之间存在因果关联性。目前正在更新产品信息，以纳入此新的信息。

来自瑞典的一个链接患者注册与处方药物注册系统的病例对照研究认为，接受 PPI 治疗的患者发生 SCLE 的风险为普通人群的 3 倍。

丹麦一家大学教学医院中的一个皮肤病科室 19 年间的患者病历审查中发现了 19 例与 PPI 相关的 SCLE 病例。其中，3 例病例被明确归类为 PPI 所致，14 例病例归类为很可能为 PPI 所致。

临床文献中还报道了另外 17 例 PPI 使用后的 SCLE 病例。

截至目前，文献审查的病例和 PPI 上市许可证持有者向药品监管部门提交的病例报告中，共发现了 36 例去激发阳性和 4 例再激发阳性的病例报告。

（来源：药物警戒快讯 总第 151 期）

## 新西兰提示唑来膦酸的急性期反应和肾功能损害风险

新西兰药品安全局（CARM）于 2015 年 6 月发布消息，提醒医务人员使用唑来膦酸后患者可能出现急性期反应或肾脏不良反应。

唑来膦酸是静脉注射用双膦酸盐类药物。CARM 已收到 153 例使用该药后出现肌肉骨骼系统不良反应的报告，此外还收到 26 例眼睛和 33 例尿路不良反应的报告，均在输注唑来膦酸后 1 个月内出现。

急性期反应可能出现下列症状：寒颤、发热、流感样症状、夜间出汗、僵硬和颤抖、弥漫性肌肉骨骼疼痛、胃肠道反应和眼睛炎症。急性期反应可发生在输注后大约两周内的任何时间，大部分患者将在输注后最初三天内出现症状。这些反应通常为自限性，可以在 24-48 小时内完全缓解，但有些患者的症状可能持续更长时间。

输注唑来膦酸后有迅速发生肾脏不良反应的风险，充分的水化作用有助于减轻该风险。有患者在唑来膦酸首次给药后即出现肾功能恶化，进展至肾衰竭和需要透析。若患者在输注后出现肾功能下降的指征，需要进行是否继续治疗的获益与风险评估。

（来源：药物警戒快讯 总第 151 期）

## 澳大利亚更新英夫利西单抗的产品安全信息

2015 年 8 月，澳大利亚健康治疗产品管理局（TGA）发布消息，提示在澳大利亚已经更新了英夫利西单抗的产品说明书信息，增加了关于皮肤癌风险的相关信息，尤其是接受过光疗的银屑病患者使用该产品的皮肤癌风险。

英夫利西单抗是一种可结合人肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）的嵌合人-鼠单克隆抗体，在澳大利亚以商品名“类克”销售，用于成人类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、

银屑病、克罗恩病、难治性造瘘性克罗恩病和溃疡性结肠炎的治疗。当用于治疗成人风湿性关节炎时，英夫利西单抗需要与甲氨蝶呤联合使用。

### 产品说明书信息更新

1. TGA 在对接受英夫利西单抗治疗的患者发生非黑色素皮肤癌（NMSC）的澳大利亚和国外的药品不良事件数据进行评估后，于 2014 年 9 月更新了英夫利西单抗的产品说明书信息。

2. 产品说明书信息变更内容包括更新了“注意事项”和“不良事件”部分。“注意事项”部分增加“应监测银屑病患者的 NMSC，尤其是既往接受过延长光疗的患者”的内容；“不良事件”部分增加“基底细胞癌和鳞状细胞癌，频率未知。”的内容。在更新前的英夫利西单抗产品说明书中包含“黑色素瘤风险（频率“罕见”）和 Merkel 细胞癌（频率“非常罕见”）”的提示内容，但不包括“NMSC”的内容。

3. 当用于治疗既往接受过光疗的银屑病患者时，TNF  $\alpha$  是发生黑色素瘤和 NMSC 的一项已知风险。

### 致医疗卫生专业人员的信息

1. 皮肤癌可能与发病率和死亡率相关。
2. 澳大利亚是全球皮肤癌发病率最高的国家之一。
3. 许多接受英夫利西单抗治疗的患者曾使用过其他免疫抑制剂。
4. 免疫抑制治疗可能会损害免疫系统，从而导致皮肤癌风险增加。
5. 处方医生应监测已接受英夫利西单抗治疗患者的任何新的或变化的皮肤病变，并确保有任何可疑病变的患者接受进一步检查。

（来源：药物警戒快讯 总第 150 期）

## 美国加强非甾体类抗炎药物心血管安全性警告

2015 年 7 月 9 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息称，正在加强阿司匹林以外所有非甾体类抗炎药（NSAIDs）说明书中关于心脏病发作和脑卒中的安全性警告。

使用 NSAIDs 可引发心脏病发作或脑卒中风险，这两种风险均可导致死亡，相关内容于 2005 年在处方药说明书的黑框警告以及“警告和注意事项”部分首次进行了说明。自此以后，FDA 对 NSAIDs 的处方药和非处方药的多种新的安全信息进行了审查，包括观察研究、临床试验的大型合并分析以及其他科学文献。2014 年 2 月 10-11 日关节炎咨询委员会和药物安全与风险管理咨询委员会举行的联合会议，对这些研究也进行了讨论。

FDA 对新的安全信息进行了全面审查，并根据审查结果要求更新所有 NSAIDs 处方药的说明书内容。与 NSAID 处方药的现行说明书一样，阿司匹林以外的非处方 NSAIDs 的药品说明已经含有心脏病发作和脑卒中风险的信息。此外，FDA 还将要求更新除阿司匹林以外的 NSAIDs 非处方药的说明书和标签。

FDA 建议：NSAIDs 的整个用药过程中，患者和医护人员应对心脏相关副作用保持警惕。患者一旦出现胸痛、呼吸短促或呼吸困难、一个部位或身体一侧无力或口齿不清中任何一种症状，应立即就医。

NSAIDs 处方药说明书的更新内容包括以下方面：

1. 在使用 NSAIDs 药品的最初数周内，就存在心脏病发作或脑卒中的风险。使用时间越长，风险越大；剂量越高，风险也越大。

2. 以往认为所有 NSAIDs 均具有相似风险。然而，最新信息不能表明所有 NSAIDs 均具有相似的心脏病发作或脑卒中风险；但也不足以证明某种 NSAIDs 的风险肯定高于或低于其他 NSAIDs。

3. NSAIDs 可加大患者的心脏病发作或脑卒中风险，无论患者是否已患心脏病或存在心脏病风险因素。大量研究支持这一结果，但学者对风险加大幅度的估计值则存在差异，具体取决于所研究药物和所使用剂量。

4. 一般而言，对于心脏病患者或存在心脏病风险因素的患者而言，使用 NSAIDs 后发生心脏病或脑卒中的几率将高于无风险因素的患者，因为前者的基线风险相对较高。

5. 首次心脏病发作之后接受 NSAIDs 治疗的患者与首次心脏病发作后未接受 NSAIDs 治疗患者相比，前者更有可能于心脏病发作后一年内死亡。

6. 使用 NSAIDs 还可导致心力衰竭风险加大。

（来源：药物警戒快讯 总第 150 期）

## ·科研动态·

### CKD 患者长期阿托伐他汀治疗对氧化应激能力的影响

慢性肾疾病（CKD）患者发生心脑血管疾病的概率较高，因此经常会使用到降脂药物，且药物的安全是着重考虑的一个因素。发表于《Nephrology》的一项研究考察了 CKD 患者中，长期阿托伐他汀治疗对氧化应激生物标志物的影响。结果显示，CKD 患者氧化应激能力增加，并不被阿托伐他汀 10mg/天治疗 3 年所减弱。

他汀类药物具有多重疗效，包括衰减与 CKD 患者相关的氧化应激。我们旨在调查 CKD 患者中，长期阿托伐他汀治疗对氧化应激生物标志物的影响。

本研究是一项在 CKD 患者中进行的预先指定的随机双盲安慰剂对照试验（僵直和肾疾病发作试验，LORD）的数据的二次分析。参与者接受了为期 3 年的 10mg/天的阿托伐他汀（47 人）或安慰剂（39 人）治疗。在基线和 3 年，对血浆各生化参数进行测量（总 F2-异构前列腺素、丙二醛、蛋白质羰基化合物、尿酸、谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）活性、总抗氧化能力（TAC））。正常肾功能的年龄和性别配对参与者（34 人）为对照。

结果显示，与对照相比，CKD 患者的 F2-异构前列腺素和尿酸水平显著性增加（ $P < 0.05$ ），GPx 活性显著降低（ $P < 0.05$ ）。当比较基线和 3 年的治疗改变（阿托伐他汀（A）vs 安慰剂（P））时，以下测量值的改变，组间没有显著性差异（ $P > 0.05$ ）：F2-异构前列腺素=5.3（平均）（-29.2~39.8）（95% CI）pg/ml、蛋白质羰基化合物=0.03（-0.13~0.19）nmol/mg、GPx 活性=-0.10（-4.73~4.52）（U/L）、尿酸=8.8（-33.9~51.6） $\mu\text{mol/l}$ 、TAC=-0.03（-0.10~0.04）mmol/l。由于安慰剂组的丙二醛发生了较大的下降，所以两组在丙二醛的改变上存在显著性差异（ $P = 0.04$ ），相差 1.52（0.09~2.96） $\mu\text{mol/L}$ 。

研究结果表明，CKD 患者氧化应激能力增加，并不被阿托伐他汀 10mg/天治疗 3 年所减弱。

（来源：医脉通）

## 儿童注意缺陷多动障碍治疗药物的安全性比较

2015 年 8 月，发表于《CNS Drugs》的一项研究比较了盐酸哌甲酯和托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍的安全性。结果显示，盐酸哌甲酯的安全性优于托莫西汀。

该研究旨在评价一个大型研究中，使用盐酸哌甲酯和托莫西汀治疗超过 5 年的注意缺陷多动障碍（ADHD）儿童不良事件（AEs）的类型和频率。

研究人员从意大利 ADHD 注册中提取数据。意大利 ADHD 注册是一个跨 90 个中心、对上市的 ADHD 药物进行 IV 期药物警戒的国家数据库。AEs 按照意大利药品管理机构的每条分类中的重度或轻缓程度来定义。使用每 100 人-年的发病率（IR100PY）和发病率比率（IRRs）比较两个治疗组的 AE 频率。计算校正 Mantel-Haenszel 后的 IRRs，以控制精神并存病。

结果显示，从 2007 年-2012 年，分别有 1350 例患者使用盐酸哌甲酯，753 例患者使用托莫西汀治疗（年龄 6~18 岁，平均年龄 10.7 $\pm$ 2.8）。90 例患者（7%）从盐酸哌甲酯转换

到托莫西汀治疗，138例（18%）患者从托莫西汀转换到盐酸哌甲酯。37例使用托莫西汀治疗的儿童和12例使用盐酸哌甲酯的患者放弃了治疗。共有645例患者（26.8%）有过至少1个轻缓AE（两种药物的AE均包括食欲下降和过敏），95例患者（3.9%）有过至少1个重度AE（包括严重胃肠病事件）。

因为一些轻度和重度AEs，以及任何重度或轻度AEs，托莫西汀治疗组的IR100PY显著高于盐酸哌甲酯治疗组。控制了并存病后，因为一些轻度（食欲下降、体重减轻、腹痛、消化不良、胃痛、易怒、情感障碍和晕厥）和重度（胃肠、神经精神和心血管）AEs，托莫西汀治疗组的IR100PY仍然显著高于盐酸哌甲酯治疗组。

这项研究的结论表明，盐酸哌甲酯比托莫西汀更具安全性。

（来源：医脉通）