

兰大二院药讯

反映用药动态 介绍用药知识 加强医药合作 协调医患关系

兰大二院药学部主办

2013年9月

第4期

兰州大学第二医院高危药品管理制度

类别 药事管理

生效日期

2010. 07

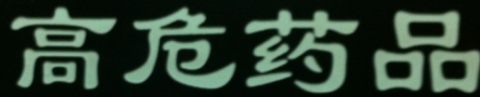
题目 高危药品管理制度管理制度

修改日期

2012. 07+

1. 高危药品是指使用不当或使用错误会对病人造成严重不良后果甚至死亡的药物，结合医院实际用药情况，建立高危(危害)药品管理目录，并每年更新。
2. **高危药品** 药物贮存应符合医院“药品贮存管理制度”，设置专门的存放处，并有统一黑底白字警示标志。

图示



3. 高危药品存放药架应标识醒目，设置警示牌或具体相关药品贴有**高危标识(黄底黑字)**，提示药学及相关的医护人员注意。

图示



4. 医院 His 系统在出现高危(危害)药品时，以红色、斜体、加粗字样显示，起到警示作用。
5. 高危(危害)药品调剂发放要实行双人复核，确保发放准确无误。
6. 加强高危(危害)药品的效期管理，保证先进先出、并建立日清月结的盘点制度，病房区药房每月盘点一次，病房区护士站每日清点一次。
7. 高危(危害)药品临床使用实行双人复核制度，确保调剂和使用的准确无误。

8. 护士站原则上不存放高危(危害)药品(抢救药品除外),如确实需要,须单独贮存在固定的地方,贮存处有醒目标签标志,限量存放,并每月核查备用情况。
9. 定期和临床医护人员沟通,重点加强高危(危害)药品的不良反应监测,并定期汇总,及时反馈给临床医护人员。
10. 新引进的高危(危害)药品要经过药事管理与药物治疗学委员会的充分论证,引进后及时将药品的信息告知临床,指导临床合理用药和确保用药安全。
11. 定期对高危(危害)药品目录进行更新并向全院医护人员公示。

兰州大学第二医院高危药品目录

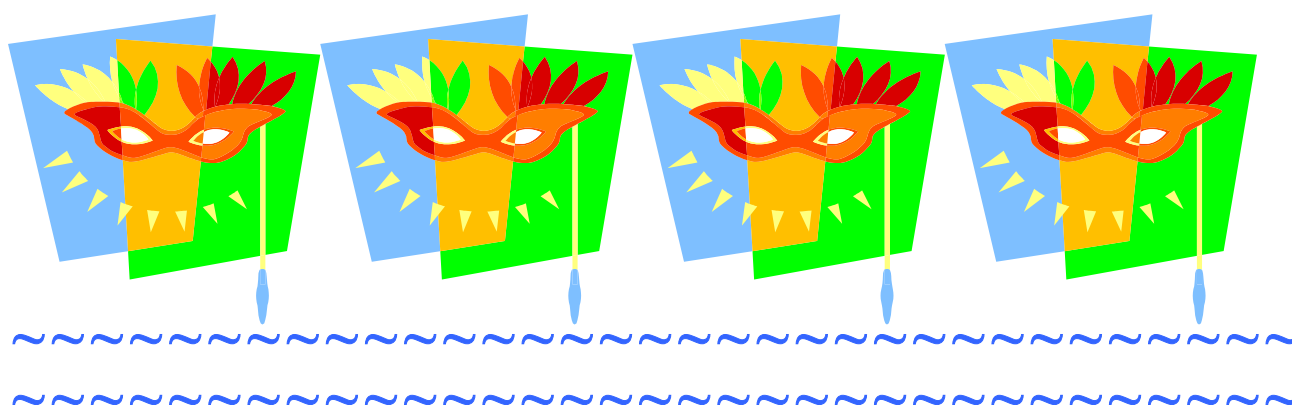
序号	药品类别	药品通用名称	规格	剂型
一 A	静脉用 肾上腺 素受体 激动剂	肾上腺素	1ml:1mg	注射液
		去甲肾上腺素	1ml:2mg	注射液
		去氧肾上腺素	1ml:10mg	注射液
		异丙肾上腺素	2ml:1mg	注射液
		间羟胺	1ml:10mg	注射液
		多巴胺	2ml:20mg	注射液
		多巴酚丁胺	2ml:20mg	注射液
二 A	静脉用 肾上腺 素受体 拮抗剂	酚妥拉明	1ml:10mg	注射液
		乌拉地尔	10ml:50mg	注射液
		艾司洛尔	10ml:100mg	注射液
三 A		高渗葡萄糖注射液(20%或以上):50%葡萄糖	20ml:10g	注射液
四 A	胰岛素 (皮下 或静脉 用)	重组甘精胰岛素(长秀霖 笔芯)	3ml:300U	注射液
		赖脯胰岛素(优泌乐)	3ml:300U	注射液
		门冬胰岛素30特充(诺和锐特充 笔芯)	3ml:300U	注射液
		精蛋白锌重组人胰岛素(优泌林70/30)	3ml:300U	注射液
		精蛋白锌重组赖脯胰岛素25R(优泌乐25 笔芯)	3ml:300U	注射液
		门冬胰岛素(诺和锐 笔芯)	3ml:300U	注射液
		门冬胰岛素30(诺和锐30 笔芯)	3ml:300U	注射液
		生物合成人胰岛素(诺和灵R 笔芯)	3ml:300U	注射液
		利拉鲁肽(诺和力)	3ml:18mg	注射液
		精蛋白生物合成人胰岛素(预混30R)(诺和灵30R 笔芯)	3ml:300U	注射液
		地特胰岛素(诺和平 笔芯)	3ml:300U	注射液
精蛋白生物合成人胰岛素(预混50R)(诺	3ml:300U	注射液		

		和灵50R 笔芯) 30/70混合重组人胰岛素(甘舒霖30R 笔芯) 精蛋白锌重组赖脯胰岛素50R(优泌乐50) 甘精胰岛素(来得时, 预填充) 胰岛素	3ml:300U 3ml:300U 3ml:300U 400U	注射液 注射液 注射液 注射液
五 A	高浓度 电解质	硫酸镁(25%) 氯化钾(10%) 氯化钠(10%)	10ml:2.5g 10ml:1g 100ml:10g	注射液 注射液 注射液
六 A	100ml以上的灭菌注射用水		500ml	注射液
七 A	硝普钠		50mg	粉针剂
八 A	吸入或 静脉麻 醉药品	依托咪酯 氯胺酮 七氟烷 异氟烷 丙泊酚	10ml:20mg 2ml:0.1g 250ml 100ml ①20ml:0.2g; ②50ml:0.5g	注射液 注射液 吸入溶液 吸入溶液 注射液 注射液
九 A	静脉用 强心药	米力农 去乙酰毛花苷	5ml:5mg 2ml:0.4mg	注射液 注射液
十 A	静脉用 抗心律 失常药	利多卡因 胺碘酮 普罗帕酮 门冬氨酸钾镁	5ml:100mg 3ml:0.15g 20ml:70mg 10ml	注射液 注射液 注射液 注射液
十一 B	抗血栓 药(抗凝 剂)	肝素钠 低分子肝素钙 华法林 利伐沙班 瑞替普酶 尿激酶 东菱精纯抗栓酶 磺达肝癸钠	2ml:1.25万U ①1ml:5000U; ②0.6ml 2.5mg 10mg 500万U 10万U 0.5ml 0.5ml:2.5mg	注射液 注射液 注射液 片剂 片剂 粉针剂 粉针剂 注射液 注射液
十二 B	硬膜外 或鞘内 注射给 药	罗哌卡因 布比卡因 左布比卡因 曲安奈德 玻璃酸钠	10ml:7.5mg 5ml:37.5mg 10ml:50mg 1ml:40mg 3ml:30mg	注射液 注射液 注射液 注射液 注射液
十三 B	放射性 静脉造 影剂	泛影葡胺 碘海醇 碘普罗胺	20ml(76%) ①100ml:30g; ②100ml:300mg ③200ml:350mg ①100:370mg;	注射液 注射液 注射液 注射液

		碘佛醇 钆贝葡胺 钆喷酸葡胺 钆双胺	②100ml:300mg 50ml:33.9g ①10ml:5.29g; ②15ml:7.935g 15ml:469mg 574mg	注射液 注射液 注射液 注射液 注射液
十四 B	全胃肠 外营养 液	低分子右旋糖酐氨基酸 复方氨基酸3AA 复方氨基酸6AA 复方氨基酸9AA 复方氨基酸18AA-II 复方氨基酸20AA 脂肪乳氨基酸(17) 小儿复方氨基酸 氨基酸(5%) 脂肪乳(C14-24) 中/长链脂肪乳(C8-24)(20%) 丙氨酰谷氨酰胺	250ml 250ml:10.65g 250ml:21.1g 250ml:13.98g 250ml(11.4%) 500ml 1920ml 20ml:1.2g 250ml:12.5g ①250ml(20%); ②100ml(30%) ①100ml; ②250ml ①100ml:20g; ②50ml:10g	注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液
十五 B	静脉用异丙嗪		2ml:50mg	注射液
十六 B	注射用 化疗药	环磷酰胺 异环磷酰胺 卡莫司汀 白消安 甲氨蝶呤 氟尿嘧啶 替加氟 阿糖胞苷 吉西他滨 氟达拉滨 博来霉素 平阳霉素 丝裂霉素 柔红霉素 表柔比星 吡柔比星 米托蒽醌 阿柔比星 长春瑞滨 依托泊苷 羟喜树碱	0.2g 0.5g 10ml:60mg ①5mg; ②1mg 10ml:0.25g ①5ml:0.25g; ②10ml:0.5g 100mg ①0.2g; ②1g 50mg 15mg 8mg 2mg 20mg 10mg 10mg 5mg 20mg 1ml:10mg 5ml:0.1g 2mg	粉针剂 粉针剂 注射液 注射液 粉针剂 粉针剂 注射液 注射液 注射液 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 粉针剂 注射液

		伊立替康 紫杉醇 多西他赛 戈舍瑞林 亮丙瑞林 达卡巴嗪 顺铂 卡铂 奥沙利铂 曲妥珠单抗 利妥昔单抗	2ml:40mg ①30mg; ②10ml:60mg; ③5ml:30mg 0.5ml:20mg 306mg 3.75mg 100mg 6ml:30mg 10ml:0.1g 50mg 440mg ①10ml:100mg; ②50ml:500mg	注射液 脂质体 注射液 注射液 注射液 粉针剂 粉针剂 粉针剂 注射液 注射液 注射液 粉针剂 粉针剂 注射液 注射液
十七 B	静脉用催产素：缩宫素		1ml:10U	注射液
十八 B	静脉用中度镇静药：咪达唑仑		2ml:10mg	注射液
十九 B	小儿口服用中度镇静药：水合氯醛		10ml	溶液剂
二十 B	阿片类 镇痛药 (注射 给药)	舒芬太尼 芬太尼 瑞芬太尼 吗啡 哌替啶 地佐辛	1ml:50μg ①10ml:0.5mg; ②2ml:0.1mg 1mg 1ml:10mg 1ml:50mg 1ml:5mg	注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液 注射液
二十一 B	凝血酶冻干粉		500IU	粉针剂
二十二 C	口服降 糖药	格列吡嗪 格列喹酮 二甲双胍 瑞格列奈 罗格列酮 阿卡波糖 依帕司他 沙格列汀	5mg 30mg ①0.25g; ②0.5g ①0.5mg; ②1mg 4mg 50mg 50mg 5mg	片剂 片剂、缓释 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂
二十三 C	甲氨蝶呤片（口服，非肿瘤用途）		2.5mg	片剂
二十四 C	阿片类 镇痛药 (口服)	吗啡 羟考酮	30mg 10mg	控释片 缓释片
二十五 C	脂质体 药物	紫杉醇脂质体按照十六B管理 除此尚无其它脂质体		

二十六 C	骨骼肌 松弛剂	琥珀胆碱 维库溴胺 阿曲库铵	2ml:0.1g 4mg 10mg	注射液 粉针剂 粉针剂
二十七 C	腹膜和 血液透 析液	腹膜透析液（乳酸盐-G1.5%） 腹膜透析液（乳酸盐-G2.5%） 低钙腹膜透析液（1.5%） 低钙腹膜透析液（2.5%） 低钙腹膜透析液（4.25%）	2L 2L 2L 2L 2L	溶液剂 溶液剂 溶液剂 溶液剂 溶液剂
二十八 C	口服化 疗药	羟基脲 替吉奥 他莫昔芬 卡培他滨 来曲唑 甲地孕酮 氟他胺 比卡鲁胺 替莫唑胺 厄洛替尼	0.5g 20mg 10mg 500mg 2.5mg 40mg 250mg 50mg 50mg 150mg	片剂 胶囊剂 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂 片剂 胶囊剂 片剂



国内医药动态

中药注射剂入选《国家基本药物目录》是把双刃剑

来源：中国医药报

发布时间：2013.06.04

虽然中药注射剂的不良反应发生率相对较高，但其仍在《国家基本药物目录》中占有一定地位。《国家基本药物目录》收录中药注射剂，意义重大而深远，但同时也带来一定的弊端。笔者认为，应该加强对中药注射剂的药物经济学评价研究，以便更加科学地认识和使用中药注射剂。

《国家基本药物目录》收录中药注射剂，第一有利于中医药文化的传承和光大。中医药文化是我国非物质文化遗产中最具特色的重要部分，中药是中医药文化传承的必需载体，已有几十年历史的中药注射剂亦是中医药现代化的成果。在《国家基本药物目录》中收录中药注射剂，有利于中医药文化的传承和光大。虽然现有中药注射剂在使用中还存在很多问题，但不能“因噎废食”。不仅应在《国家基本药物目录》中收录中药注射剂，还应在一系列政策指导下，有计划的投入资金和人力，不断提高中药注射剂的质量，规范其使用。

第二，有利于满足临床治疗的需要。实践证明，无论是SARS 期间，还是日常临床诸如脓毒血症、休克、中风急救等的治疗中，中药注射剂都具有不可替代性。如，双黄连注射剂的广谱抗病毒作用优于西药只对特定病毒的抗病毒作用；主治脑梗的脉络宁注射剂，是独家拥有的国家中药保护品种，临床实践证明其疗效良好；参麦注射剂在肿瘤病人化疗的减毒增效中发挥了很好的作用。《国家基本药物目录》收录中药注射剂，会给临床医生提供更多的用药选择，也会积累更多的临床应用经验。

第三，有利于推动中药注射剂的研发和质量提高。一方面，为平稳推广《国家基本药物目录》，国家会从多方面关注入选药物的使用情况，所以对中药注射剂的安全性再评价工作已经启动，斥资2100 万元提高中药注射剂质量标准工作也首先以入选《国家基本药物目录》的药物为主；另一方面，临床的普遍使用会累积更多的一手资料，为中药注射剂的研发和质量提高以及药物经济学再评价等提供更多的依据。

第四，有利于促进中药注射剂产业良性循环。由于国家对基本药物实行微利定价等原则，入选《国家基本药物目录》的中药注射剂可能会降价，利润会减少，

企业为提高市场覆盖率，就必须在各方面加大投入，以保证药品的生产数量尤其是生产质量，增强市场竞争力。只有中药注射剂的可获得性和安全性提高了，临床的使用才能更为广泛，中药注射剂产业才能步入良性循环。

第五，有利于节约医疗费用。包括中药注射剂在内的《国家基本药物目录》中的药品全部纳入基本医疗保险报销范围，不但提升了基本药物的可获得性，也节省了患者使用这些药物的费用。中药注射剂的开发和生产由于科技含量一般高于其他传统剂型，价格也大多高于同品种不同剂型。中药注射剂进入《国家基本药物目录》，不仅可以为患者节约开支，同时医疗保险机构作为第三方付费机构，可以更好地监督中药注射剂的合理使用。

值得关注的是，《国家基本药物目录》收录中药注射剂，也会产生一些弊端：

一是有可能会增加不良反应发生率。因为中药注射剂入选《国家基本药物目录》后，其使用量将会增加，尤其是在基层医疗卫生机构，由于医务人员的业务



水平相对较低，中医配备不足，使用中药注射剂的临床经验不足，如果对这些医生的培训不到位，就会使中药注射剂的使用风险加大。所以，有关部门和医疗机构应注意从各个层面加强对医务人员科学合理使用中药注射剂的培训。

二是有可能加剧中药注射剂生产厂家的不良竞争。中药注射剂产品同质化严重，如柴胡注射剂就有上百家企业生产，质量参差不齐。中药注射剂入选《国家基本药物目录》后用量大增，一些品种少、研发能力差的生产企业就有可能拼成本，拼价格，导致不良竞争。为此，国家应该提高中药注射剂生产厂家入选《国

家基本药物目录》的门槛，同时引导促进中药注射剂生产企业整合重组、做大做强。

三是可能加剧中药材资源的过度开采。张方和周超凡在《从药物经济学看中药注射剂》中谈到：从《中国药典》中药材的开采量也必然增加，而且通过文推算出中药注射剂中药材的提取率大 献分析认为：中药注射剂的临床健康结

致都在2%~30%，认为

“如此低的提取率不得不说是对中药材资源的严重浪费”，“中药注射剂的过度开发是以消耗、浪费有限的中药材



果的产出很不乐观。

因此，笔者认为，国家对中药注射剂的药物经济学评价还远远不够，这应当引起有关部门的重视

资源为代价的”。中药注射剂入选《国家基本药物目录》后使用量增加，对中 并把其作为一项紧要的工作来做。

药品研发

中国学者首次揭示干扰素抗病毒机制

来源：生物360

发布时间：2013.07.08

尽管早在上世纪五十年代，科学家们就发现并证实了“干扰素”的抗病毒作用，但它究竟是如何发挥作用的具体机制，仍是不解之谜。

现在,复旦大学上海医学院基础医学院教育部、卫生部医学分子病毒学重点实验室主任袁正宏研究员率领课题组,历经4年多潜心研究和探索,终于发现,“干扰素-a”通过促使细胞分泌的“外体”所携带的具有抗病毒作用的蛋白和核酸等分子,在细胞间传递后发挥抗病毒作用的新机制。

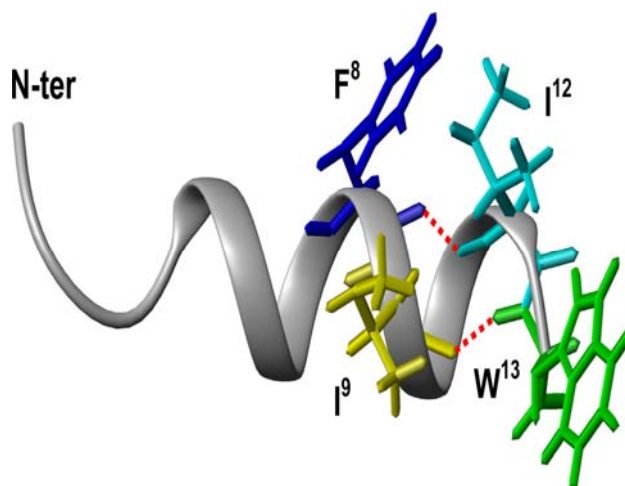
该发现对今后开发治疗慢性乙肝和其它病毒感染性疾病的新药有重大意义。相关研究论文刊登在了近期出版的《自然·免疫学》(Nature Immunology)上。

干扰素是一组有多种功能的活性蛋白质,具有广泛的抗病毒作用,其中“干扰素-a”是国际权威组织食品和药物管理局最早批准的用于治疗肝炎的抗病毒药物。“外体”是一种由细胞主动分泌出的微囊结构,大小介于30至100纳米间。“外体”在细胞间的通讯中发挥重要作用,不仅参与多种生理、病理过程,还在不同条件下,对于肿瘤

发生、发展起到或促进,或抑制的作用。肝脏中的肝细胞是乙肝病毒活动、复制的唯一场所;而肝脏中的非实质细胞则连接、支撑肝细胞。袁正宏课题组经研究发现,肝脏的肝非实质细胞中的肝窦内皮细胞和巨噬细胞会分泌“外体”,在“干扰素-a”的诱导下,通过特定方式转运到易受到病毒感染的肝细胞中后,“外体”会“拼命”抵抗或清除乙肝病毒感染。

研究人员表示,在应对病种的变异、耐药性方面,这些存在于“外体”中的抗病毒分子好比“免疫军工厂”制造出的一种“火力十足”的“先进武器”,迫使病毒无法变异或产生耐药性。由此,“干扰素-a”诱导细胞分泌的“外体”,具有广谱、高效的抗病毒作用。此外,研究人员还发现,如果阻断小鼠模型中“外体”有效释放,其肝炎严重程度则会明显加重;因此,利用“外体”治疗一些由病毒引起的感染是有可能的。

据悉，该课题组已将有关“干扰素-a”处理细胞分泌“外体”用于抗病毒治疗的项目申请国家专利，相关的临床前研究工作也正紧锣密鼓的进行中。



药品安全

儿童用药缺乏安全标准：酌减靠猜 剂量靠掰

来源：金羊网

发布时间：2013.06.03

“酌减”靠猜剂量靠掰

“如今我国儿童专用药品种有69种，包括呼吸系统、消化系统、神经专科、儿童保健等几大门类，但其数量仅占成人品种的2%，如抗生素，基本都是成人的，缺乏儿童专用剂量。”安徽省立儿童医院院长金玉莲告诉记者。

儿童用药缺乏安全标准

由于儿童专用药种类缺乏，家住安徽省芜湖市南瑞新城的余先生就遇到过买药难题，“买不到儿童药，就只能买成人药。不少成人药品的说明书里都说儿童用药需酌减，但到底减多少，哪些药孩子不能吃，哪些药孩子吃了会有副作用，说明书不说清楚，我们做家长的也很难把握，有时只能估摸着掰。”

安徽省立儿童医院药剂科副主任医师张功武表示：“由于儿童用药缺乏安全标准，有些剂量是将成人药剂根据体重、体面积换算之后得出的。而一些药品说明书中的‘酌减’‘遵医嘱’等，都没有明确标准。以片剂为例，幼童一般只

能吃到三分之一或四分之一片，但实际生活中，就连专业药剂师也无法准确把握比例，更别说家长了。”

我国儿童病药研究极少

张功武说：“目前在世界范围内都存在儿童药品匮乏问题。”安徽省立儿童医院儿内科主任医师董扬对儿童用药也表示担忧，他说，儿童的用药反应，只能在给患者吃过之后才能知道，因此具有一定的滞后性。对儿童来说，不良反应往往只能在事后才能发现，不能像成人药品试验那样，可以事前预防。

“虽然儿童的人数众多，但目前我国的重大科研项目当中，对于儿童疾病、药品研究的项目却极少。”对此，张功武建议，国家应当更加重视儿童疾病及药品的研究，鼓励企业多生产儿童药品，普及儿童用药规范的知识，加强对儿童基础用药药理的宣传教育。

后果：儿童吃成人药副作用很明显

金玉莲告诉记者，儿童吃成人药主要带来四个方面的问题，一是剂量不易掌握；二是口感不适合儿童；三是服用起来不方便；四是副作用大，容易产生不良反应。“如抗生



素这类药品，在儿童身上的不良反应率会达到38%至40%，而从我们医院日常运营来看，儿童用药产生一般性不良反应的占就诊患者总数的三分之一。”

素这类药品，在儿童身上的不良反应率



非甾体抗炎药物可增加心脏病发作风险

来源：睿医

发布时间：2013.06.03

最新研究显示，较大剂量的常用非甾体抗炎药物（NSAIDs）增加主要心血管事件的风险高达1/3左右，这些事件包括非致死性心肌梗死、卒中和死亡，且主要增加心脏病发作风险。这项研究在线发表在Lancet官网上。

一直以来，NSAIDs是治疗炎症性疾病如风湿性关节炎所致疼痛症状的基石，并成为世界范围内应用最为广泛的药物。早先的一些研究提示，NSAIDs的使用可能导致严重胃肠道并发症的风险增加。为减少胃肠道副反应，开发了新一代的昔布类NSAIDs。目前研究者们正对新一代的NSAIDs是否增加心脏病发作及死亡进行严格审视。

新发表的这项Meta分析显示，较大剂量使用传统NSAIDs，如双氯芬酸每天150mg或布洛芬每天2400mg，与新型NSAIDs同样伴随心脏疾病风险相似程度的升高。也就是说，如服用一年较大剂量的双氯芬酸或布洛芬，每1000个中危心血管疾病患者，将有三人发生可避免的心脏病发作，其中一人为致命性心脏病发作。另外，所有的NSAIDs将使心力衰竭风险成倍上升，严重上消化道并发症如出血性溃疡的发生风险增加2至4倍。

CNT研究（昔布类和传统NSAIDs联合研究）通过收集35300名患者的预后数据，比较了使用某种NSAIDs或其他NSAIDs或安慰剂的效应。

这项Meta分析使用的数据来自于639项随机研究，分析结果表明NSAIDs造成的消化道疾病和心血管疾病风险增加的大小是可预测的，这种可预测性将帮助临床医生在决定给他的患者使用何种NSAIDs作为最佳治疗方案。

重要的是，使用NSAIDs是所致心脏病发作的风险增加与个体潜在的心脏病发作风险是成正比的。所以在那些既往有心脏病病史或那些已经具有心脏病危险因素如血压增高、胆固醇增高的患者，因NSAIDs所致的心脏病风险增加最明显。

据本项研究的主要研究者，英国牛津大学Colin Baigent教授称：“尽管NSAIDs

或多或少都会增加血管及消化道疾病风险，但我们的分析显示，不同药物对于特定人群的不同效应是可预测的，这或许可以为临床医生选用NSAIDs 提供辅助性决策。这可以帮助他们了解在不同的患者中哪种NSAIDs 的最安全的。”

美国范德比尔特大学医学中心的Marie Griffin 教授在一片相关述评中说，“这一Meta分析确认了最常在较大剂量使用时与主间的相关性，但对使用方面、更长时程用药、与心血管事件风险之间白。”她还认为：“对有效和安全策略亟需确



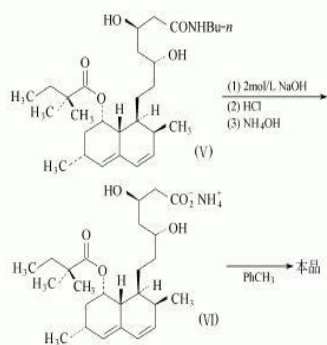
处方的NSAIDs 要心血管事件之较低剂量NSAIDs 停药后参与效应的关系仍是空慢性疼痛治疗的认。同时，长期大剂量使用NSAIDs 仍应作为使用NSAIDs 后获得显著症状缓解患者的治疗策略。”



Meta分析显示：他汀类药物相关的不良事件不常见

资料来源：Medscape

发布时间：2013.07.09



一篇来自近25万人使用他汀类药物治疗的135项随机对照临床试验的meta分析表明，降脂药物与小量增加患糖尿病风险有关，但还没有增加患癌症风险的证据。

总体而言，依据研究者观察，他汀类药物的耐受性是良好的，研究分析表明没有证据显示增加肌痛、肌病

或横纹肌溶解症的风险。一对一的比较显示，与阿托伐他汀和瑞舒伐他汀（可定，阿斯利康）相比，普伐他汀和辛伐他汀出现不良事件的风险最低。

来自英国伦敦大学经济学和政治学院的Huseyin
其同事于2013年6月9日在循环杂志上在线发表《心血管
果》，其中写道：“在群体水平上，他汀类药物治疗



Naci博士和
质量和结
的死亡率和

心血管获益大大超过其潜在的危害——即便考虑到最近的发现，即他汀类药物的使

用与适度增加糖尿病发病率有关。然而，在个人层面上，确实存
在为了让少部分人获益而让大部分人暴露于他汀类治药物疗产生
危害的风险。”与使用安慰剂治疗的患者相比，使用他汀类药物



增加了9%患糖尿病的风险(OR值1.09; 1.02-1.16)。
剂对照试验中，使用瑞舒伐他汀者患糖尿病风险较
而，这一发现没有基于药物水平的meta分析来证实，
种他汀类药物之间患糖尿病风险无显著差异。



在安慰
高。然
而且各

总之，使用他汀类治疗的患者与使用包括安慰剂在内的对照药物相比，没有增加
患癌症的

因不良事
与使用阿
伐他汀与



风险，同时也没各种他汀类药物之间风险差异的证据。就
件引起停药来说，随机使用普伐他汀和辛伐他汀的受试者
托伐他汀者相比较，停药的几率更小一些。高剂量的阿托
20和40 mg阿托伐他汀相比，停药率更高一些。然而，与

未使用他汀类药物相比，使用他汀类药物治疗的患者中因肌痛、肌酸激酶升高等不
良事件导致的停药率并没有显著升高。这篇meta分析显示，与对照组相比，使用他
汀类药物治疗的患者，其谷丙转氨酶和谷草转氨酶更有
高。而且每种药物剂量越高，伴有转氨酶升高的风险越



可能升
大。

Nzci等表示他汀类药物治疗相关的不良事件不是常
汀类药物与患癌症风险无关，但确实会增加患糖尿病的几率。在多种他汀类药物中，
辛伐他汀和普伐他汀似乎比其他的他汀类药物更安全、耐受性更好。（谢秋芬 译）



《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》

(连载三)

第四章 糖皮质激素在不同疾病中的治疗原则

一、内分泌系统疾病

(一) 肾上腺皮质功能减退症。

慢性肾上腺皮质功能减退症 (chronic adrenocortical hypofunction) 分为原发性和继发性两类, 原发性者又称 Addison 病, 继发性者指下丘脑-垂体病变或手术等致促肾上腺皮质激素 (ACTH) 分泌不足, 以致肾上腺皮质萎缩所致。

【治疗原则】

- 1.基础治疗: 包括患者教育、加强营养、纠正水电解质紊乱。
- 2.糖皮质激素替代治疗。
- 3.预防急性肾上腺皮质危象, 若出现危象先兆, 应按照危象处理。
- 4.针对病因治疗: 如结核、感染、肿瘤、白血病等。同时积极防治继发感染。
- 5.中药治疗。

【糖皮质激素的应用】

1.根据身高、体重、性别、年龄、体力劳动强度等确定一合适的基础量, 原发性者首选氢化可的松, 继发性者可首选泼尼松。

2.应尽量模拟生理性激素分泌周期服药, 初始剂量按氢化可的松 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 8: 00 前服日总剂量的 $2/3$, 14:00~15:00 服日总剂量的 $1/3$ 。更简便而常用的服药方法为: 早上起床后用氢化可的松 $10 \sim 15\text{mg}$, 下午 (14:00~15:00) 用 $5 \sim$

10mg。如仍有失盐症状，可加用小剂量盐皮质激素如 9 α -氟氢可的松每日 0.05 ~ 0.20mg 或每月肌肉注射三甲醋酸去氧皮质酮 125mg。剂量应根据 24 小时尿皮质醇和临床表现调节。

3.行双侧肾上腺切除后，应维持氢化可的松 20 ~ 30mg/d 口服。并应补充氟氢可的松。分泌皮质醇的肾上腺腺瘤摘除术后，可用泼尼松，初始剂量 10 mg/d，后渐减量；肾上腺部分切除，激素替代剂量应适当减少甚或不补充，保持 24 小时尿皮质醇在正常范围的下 1/3 区间，以利于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴正常反馈的恢复。

4.伴糖尿病者，氢化可的松剂量一般不大于 30mg/d，否则需增加胰岛素剂量并致血糖控制困难。

5.伴甲状腺毒症患者，应尽早糖皮质激素替代，不必等待甲状腺功能亢进症治疗结果。

6.伴甲状腺功能减退者，应先补充足量糖皮质激素后再补充甲状腺素，以避免甲状腺素增加而导致肾上腺皮质功能减退进一步加重。

7.当遇应激情况时，必需在医师的指导下增加剂量。如有上呼吸道感染、拔牙等轻度应激，将糖皮质激素量增加 1 倍，直至该病痊愈，一般 4 ~ 5 天之内即可控制。如有重度应激，如外科手术、心肌梗死、严重外伤和感染等，应给予氢化可的松至 200 ~ 300mg/d。在手术前数小时即应增加糖皮质激素用量。不能口服者可以静脉滴注给药。应激过后逐步减至维持量，可在数日内每天减少用量 1/3 ~ 1/2，直到维持量，开始时减量速度及幅度可偏大，接近维持量时，减量速度与幅度均宜放缓。

8.无论是原发性还是继发性，肾上腺皮质功能减退患者替代剂量需要结合患者临床表现以及尿皮质醇水平，但若使用地塞米松者，尿皮质醇水平亦不能反映体内糖皮质激素水平，更应结合临床表现。

（二）先天性肾上腺皮质增生症。

先天性肾上腺皮质增生症（CAH）为一组常染色体隐性遗传性疾病。因相关酶缺陷，皮质醇合成部分或完全受阻，下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）和垂体分泌的 ACTH 分泌增加，刺激肾上腺皮质过度增生。先天性肾上腺皮质增生类型不同则生化改变和临床表现不同，但肾上腺皮质增生伴肾上腺皮质激素不足是先天性肾上腺皮质增生症共同特点，临床上表现为不同程度的肾上腺皮质功能减退。

【治疗原则】

- 1.早期诊断和治疗甚为重要。
- 2.失盐者尤其婴幼儿应及时加盐皮质激素。
- 3.伴高血压、低血钾者，在糖皮质激素治疗起效前辅以保钾降压药。
- 5.伴雄激素过高及女性男性化或男性性早熟者必要时应加用抗雄激素以阻止男性化。
- 6.女性阴蒂肥大或阴唇融合、乳房发育不良者可整形手术。
- 7.女性幼稚或男性假两性畸形，需同时雌激素替代治疗。

【糖皮质激素的应用】

1.治疗目的:纠正新生儿急性肾上腺皮质功能减退,预防和治疗肾上腺皮质危象,抑制过高 ACTH,防止肾上腺皮质过度增生,减少中间代谢产物过度增加给机体带来的不良作用。

2.醋酸可的松和氢化可的松更适合婴幼儿长期替代治疗,但其半衰期短,需多次服药,对 ACTH 的抑制不够持久稳定,随着年龄、体重的增加,剂量增加后相应的不良反应更为明显,不适合成年后使用。泼尼松和泼尼松龙潴钠作用较弱,不适合有严重失盐的患者。

3.新生儿治疗:开始可采用较大剂量醋酸可的松。1周后,肾上腺皮质达最大抑制后改用氢化可的松至维持量,亦可一开始就用氢化可的松维持量,但获得完全抑

制需较长时间。氢化可的松维持量一般为 $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分 3~4 次服用，为达到对 ACTH 的最大抑制，可将一天的总量分为 4~5 份，早 1/4、中 1/4、晚 1/2 或 1/5、1/5、1/5、2/5 分次按时给药。

4. 新生儿急性肾上腺皮质（功能减退）危象处理：失盐型患儿出生后 3~15 天往往出现急性肾上腺功能减退即肾上腺皮质危象：厌食，严重恶心、呕吐，酸中毒，循环衰竭。如不及时诊断处理常致夭折。当诊断可疑时应立即收集尿液及血液，以备进一步明确诊断，但不要等结果，第一时间开始治疗：补液+氢化可的松（第 1 小时予 5% 葡萄糖盐水 $20\text{ml}/\text{kg}$ +氢化可的松 25mg，静脉滴注），如有好转，继续补液（剂量为 5% 葡萄糖盐水 $60 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ），如有酸中毒，用 1/6 mol 乳酸钠加入补液中滴注。第 1 小时后未见改善，应予潴钠激素醋酸去氧皮质酮(DOCA) 1~2mg，2 次/d，肌肉注射或 9α -氟氢可的松 0.1mg，口服，待症状改善后改为维持量。

先天性肾上腺皮质腺增生应用醋酸可的松的剂量见表 5。

表 5 先天性肾上腺皮质腺增生应用醋酸可的松剂量表

年龄 (岁)	初始剂量(mg/d)	维持量	应激剂量 (mg/d)	氟氢可的松 (mg/d)
	肌肉注 口服	肌肉注射(mg/3d) 口服(mg/d)		
<2	25	25~37.5	25	0.1
	37.5~50	12.5		
2~6	50	50~75	50	0.1
	75~100	25		
6~12	75	75	50~100	0.1
	100~150	25~37.5		
>12	100	75~100	100~150	0.1
	150~175	37.5~50		

5. 成年患者可选地塞米松（或泼尼松）治疗，初诊者剂量泼尼松 1.5~2.25 mg/d，若由泼尼松改为地塞米松者，可从 0.75mg/d 开始，稳定后改为维持量 0.25~0.75mg/d，服药时间以每晚睡前为佳，以期最大程度抑制 ACTH，但若服药后兴奋、失眠，可将服药时间提前。

6.糖皮质激素剂量调整应根据 ACTH、类固醇激素中间代谢产物、睾酮、电解质、血浆肾素活性等，结合生长曲线、骨龄、青春期发育情况综合考量。建议每 3 个月检查 8:00 的 ACTH 和电解质，伴有雄激素增多的 CAH 应加做 17-羟孕酮(17-OHP)、睾酮、游离睾酮、硫酸脱氢表雄酮，性激素缺乏者加做孕酮。血浆肾素活性可选做。可的松或泼尼松治疗患者应查 24 小时尿皮质醇以了解皮质醇替代剂量是否合适，其准确度高，可作为剂量调整依据。服药前及服药后 2 小时血浆皮质醇水平仅作参考，不能作为糖皮质激素调整的依据。服用地塞米松者，血和尿皮质醇水平均不能反应实际激素水平，不能作为剂量调整依据。

7.糖皮质激素替代者应常规补钙，处于生长发育期的婴幼儿及青少年还应补充锌剂，并保持适当体育锻炼，特别是纵向运动以利骨骼生长。

8.糖皮质激素替代期间，遇有发热、感染、手术、情绪波动等应激状态时，糖皮质激素用量需要增加，以预防肾上腺皮质危象。

9.重型及所有女性患者均应终身替代治疗。雄性化症状男性(单纯男性化型)至成年期，已有足够身高，可停止治疗，但应密切观察 ACTH 水平、肾上腺形态及生精能力，若 ACTH 持续升高、肾上腺增生加重以及不育等，应恢复治疗。

（三）肾上腺皮质危象。

原发性或继发性急性或慢性肾上腺皮质功能减退时，原本就不能产生正常量的皮质醇，应激时更不能相应地增加皮质醇的分泌，可出现肾上腺皮质激素缺乏的急性临床表现：高热、胃肠紊乱、循环虚脱、神志淡漠、萎靡或躁动不安、谵妄甚至昏迷，称为肾上腺皮质危象，诊治稍失时机将耽误病人生命。

【治疗原则】

1.肾上腺皮质危象时应积极抢救。当疑及本症不需等待化验结果，应即刻治疗同时留取血标本检测血皮质醇及 ACTH。

2. 静脉滴注糖皮质激素。
3. 纠正脱水和电解质紊乱。
4. 预防和治疗低血糖。
5. 处理诱因：积极治疗存在的某种应激状态如感染及其他诱因等。
6. 病情危险期应加强护理。肾上腺皮质功能减退者对吗啡、巴比妥类药物特别敏感，在糖皮质激素治疗开始前，应禁用这类药物。
7. 预防：不可擅自停用或减用糖皮质激素，应及时适当加量。

【糖皮质激素的应用】

1. 糖皮质激素剂量视病情轻重和治疗反应而定。如有意识障碍和休克，立即静脉注射磷酸氢化可的松或琥珀酰氢化可的松 100mg，使血皮质醇浓度达到正常人在发生严重应激时的水平。以后每 6 小时加入补液中静脉滴注 100mg，最初 24 小时总量约 400mg，第 2~3 天可减至 300mg 分次静脉滴注。如病情好转，继续减至每日 200mg，继而 100mg。呕吐停止可进食者，可改为口服。当口服剂量减至每日 50~60mg 以下时，应加用 9 α -氟氢可的松。

2. 补充盐皮质激素：如用氢化考的松琥珀酸钠酯或氢化考的松后，收缩压不能回升至 100 mm Hg (13.3kPa)，或有低血钠症，则可同时肌肉注射 DOCA 1~3mg，每日 1~2 次，也可在病情好转并能进食时改服 9 α -氟氢考的松 0.05~0.2mg/d。严重慢性肾上腺皮质功能减退或双肾上腺全切除后病人需长期服维持量。

3. 防止应激性溃疡，给予胃黏膜保护剂和质子泵抑制剂，应用盐皮质激素期间要注意有无水肿、高血压和高血钠等潴钠、潴水药物过量的副作用。

（四）Graves 眼病。

Graves 眼病是一种常见的与甲状腺相关的器官特异性自身免疫病。其可发生于不同的甲状腺功能状态：甲状腺功能亢进（甲亢）、甲状腺功能减退（甲减）及甲状

腺功能正常者。主要表现为眼睑挛缩、眼球突出、球结膜水肿、眶周水肿以及眼球活动障碍，严重者可出现角膜暴露、复视，以及可致失明的压迫性视神经病变。

【治疗原则】

1.轻度 Graves 眼病治疗：根据欧洲 Graves 眼病专家组（EUGOGO）严重程度评估为轻度者以控制甲亢或甲减为主，同时予以局部治疗，并戒烟或避免被动吸烟，注意用眼卫生，其使用糖皮质激素的风险大于疗效,可观察病情发展，如进行性加重可考虑糖皮质激素治疗。

2.中重度 Graves 眼病治疗：中重度患者如处于活动期者（活动性评分 ≥ 3 分）经典治疗方案以静脉或口服糖皮质激素治疗为主，亦可联合眶部放疗。处于非活动期(活动性评分 $< 3/7$)如病情长期稳定可行康复手术。

3.威胁视力的 Graves 眼病治疗：多因甲状腺疾病相关视神经病和（或）角膜损伤所致，需立即治疗。糖皮质激素治疗与眶内减压手术是治疗甲状腺疾病相关视神经病的有效方法，但若糖皮质激素治疗 1~2 周后仍未显效或出现明显副作用，应及时行眶内减压手术。

【糖皮质激素的应用】

1.口服给药：可选泼尼松(龙)或相当剂量的甲泼尼龙，剂量以泼尼松为例：起始剂量 80~100mg/d，48 小时即可改善，剂量维持 2~8 周后逐渐减量，糖皮质激素治疗一般需维持 3 个月，此时加用环孢素。若处于活动期的 Graves 眼病患者需 ^{131}I 治疗，应预防性应用糖皮质激素，即： ^{131}I 治疗后 1~3 天予以泼尼松 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服，逐渐减量，2 个月后停药。

2.静脉给药：静脉给药方法有多种，常用方法有甲泼尼龙 500mg，48 小时可重复。重症患者可予以甲泼尼龙 500~1000mg 静脉滴注冲击治疗，隔日 1 次，连用 3 次。但甲泼尼龙可因剂量累积而引起严重中毒性肝损伤甚或死亡，发生率为 0.8%，累积

剂量小于 8g 相对较安全。

3.球后注射：不作为常规推荐。

4.高血压、糖尿病虽非 Graves 眼病糖皮质激素治疗禁忌证，但应定期监测，及时调整治疗方案。

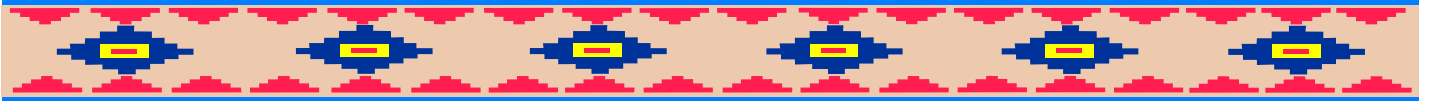
（五）糖皮质激素在内分泌系统疾病诊断中的应用。

1.小剂量地塞米松抑制试验（LDDST）：包括标准48小时小剂量地塞米松抑制试验和过夜地塞米松抑制试验。标准48小时地塞米松抑制试验方法是每6小时口服地塞米松0.5mg，连续2天，检测第一次给予地塞米松48小时后血皮质醇水平。过夜地塞米松抑制试验的方法是午夜23:00一次性口服地塞米松0.5~2mg（常用的是1mg），第2天晨8:00或9:00检测血皮质醇水平。国内地塞米松单剂量为0.75mg，实际操作中在过夜法中可以给予1.125mg（1片半），经典法中可以给予0.75mg 每8小时一次，连续两天。过夜地塞米松抑制试验血皮质醇水平抑制到138nmol/L（5 μ g/dl）可基本排除库欣综合征，若此临界点降至50nmol/L（1.8 μ g/dl）可显著提高试验敏感性达98%，尤在中度皮质醇增多症者，偶有正常人也未抑制到该水平。过夜1mg地塞米松抑制试验因其操作简便及低成本多用于门诊病人。经典的2天法可作为一线筛查试验。地塞米松抑制试验可因以下情况出现假阳性结果：漏服用地塞米松、地塞米松吸收减少或肝酶代谢加快（多见于服用肝酶诱导剂如苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、氨鲁米特、利福平）和（或）血浆中皮质醇结合球蛋白（CBG）浓度增加（怀孕或口服雌激素时）。在中度或严重抑郁患者，也可能出现假阳性结果。

2.大剂量地塞米松抑制试验（HDDST）：HDDST是鉴别库欣病与肾上腺腺瘤最经典的方法，标准HDDST的方法是48小时内每6小时口服地塞米松2mg，连续2天，国内地塞米松单剂量为0.75mg，实际操作中可以给予2片半-3片-2片半-3片，每6小时一次（每日总剂量为8.25mg），连续两天。观察服用地塞米松后的皮质醇抑制程度。

可采用24小时尿皮质醇含量或血皮质醇水平，抑制率达到50%以上考虑库欣病，而肾上腺肿瘤、皮质癌或异位ACTH综合征则多不能达50%以上抑制，抑制率未达到50%者不能除外垂体库欣病。但约10%的异位ACTH综合征也可被抑制到50%以下。

(未完待续)



兰大二院药学部

2013年9月