

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

2014年12月

第4期

合理用药健康教育核心信息释义

数据显示，我国90%居民不了解如何合理用药，甚至有严重误区。昨日，中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会(国家卫计委)在其官方网站发布了关于合理用药健康教育核心信息释义，并总结了十大用药指南。

一、合理用药是指安全、有效、经济地使用药物。优先使用基本药物是合理用药的重要措施。不合理用药会影响健康，甚至危及生命。

药品是能用来预防、治疗、诊断人的疾病，或者能有目的地调节人的生理功能的物质。

合理用药包括安全、有效、经济三个方面。用药首先是安全，安全的意义在于使患者承受最小的治疗风险，获得最大的治疗效果。其次是有效，这是合理用药的关键。药物的有效性表现在不同的方面，如根除病源治愈疾病、延缓疾病进程、缓解临床症状、预防疾病发生、调节人体生理机能等。第三是经济，经济是指以尽可能低的医疗费用达到尽可能大的治疗效益，降低社保和病人的经济支出，但不能简单地理解为价格越低的药品越经济。

基本药物是指由国家制定的《国家基本药物目录》中的药品，是从我国目前临床应用的各类药物中遴选出的适应基本医疗卫生需求，剂型适宜，价格合理，能保障供应，公众可公平获得的药品。优先使用基本药物是合理用药的重要措施。

药品是一把双刃剑，药物用得合理，可以防治疾病；反之，不但不能治病，还会影响身体健康。轻则可增加病人痛苦、提高医疗费用，重则可能使病人致残甚至死亡。只有正确合理地使用药物，才能避免和减少这些情况的发生。

二、用药要遵循能不用就不用、能少用就不多用，能口服不肌注、能肌注不输液的原则。

任何药物都有不良反应，所以要谨慎用药。有些疾病并不需要服用药物，例如普通感冒，

只要注意休息、戒烟、多饮开水、保持口腔和鼻腔清洁、进食易消化食物，同时经常开窗，保持室内空气清新，一般5—7天即可自愈。服药时应避免同时服用多种药物，药物的不同成分之间有可能会发生相互作用，有些药物也许会因此而失效，不仅影响原有的疗效，而且可能会危害身体健康。所以用药要遵循能不用就不用、能少用就不多用的原则。

不同的给药方式各有其优缺点。输液的优点在于见效快，主要用于危重病人或特殊病人的治疗；缺点在于将药物直接输入血液，不良反应的发生率和严重程度要高于其他给药途径，严重者可导致休克，甚至危及生命。肌肉注射其药物吸收比输液慢，比口服快，缺点是引起局部疼痛等损害。口服是最常用，也是最安全、最方便、最经济的给药方法；缺点在于起效相对较慢，有些药品还可能会引起胃肠道不适等症状。选择给药途径时应遵循国际公认的原则，即根据病情能口服的就不注射，可以皮下或肌肉注射的就不静脉注射或输液。

三、购买药品要到合法的医疗机构和药店，注意区分处方药和非处方药，处方药必须凭执业医师处方购买。

购买药品要到合法的医疗机构和具有《药品经营许可证》和《营业执照》的药店。

处方药是必须凭执业医师处方才可调配、购买和使用的药品。目前，大部分药品都属于处方药，如所有的注射剂、抗菌药物、毒麻药品等。

非处方药是指不需要凭执业医师处方即可自行判断、购买和使用。这些药物在临床应用时间较长，药效明确，不良反应较少。非处方药根据其安全性又分为甲类和乙类两种。甲类非处方药包装盒上“OTC”标志的底色为红色，只能在具有《药品经营许可证》，并配有执业药师或药师以上药学专业人员的社会药店、医疗机构药房购买。乙类非处方药包装盒上“OTC”标志的底色为绿色，除社会药店和医疗机构药房外，还可以在经过批准的普通商业企业零售。

四、阅读药品说明书是正确用药的前提，特别要注意药物的禁忌、慎用、注意事项、不良反应和药物间的相互作用等事项。如有疑问要及时咨询药师或医生。

药品说明书是由国家食品药品监督管理局核准，指导医生和患者选择、使用药品的重要参考，也是保障用药安全的重要依据，是具有医学和法律意义的文书。药品说明书主要包括警示语、药品名称、适应证、用法用量、禁忌、注意事项、不良反应、药物相互作用和保存条件等，这些与患者用药有关的内容，在用药前都应该认真阅读。否则，就会给安全用药带来隐患。对其中不明白的内容应该及时咨询药师或医师。

“禁忌”一般是指禁止使用。说明书中列出的禁止使用该药品的人群、生理状态、疾病状态、伴随的其他治疗、合并用药等提示，均应严格遵守。“慎用”是指该药品不一定不能使用，而应该在权衡利弊后谨慎使用，患者用药后应注意密切观察，一旦出现不良反应要立即停药，及时就医。

五、处方药要严格遵医嘱，切勿擅自使用。特别是抗菌药物和激素类药物，不能自行调整用量或停用。

处方药只有遵照医嘱使用才能达到预期的治疗效果，不可擅自使用、停用或增减剂量，否则可能会引起严重后果。

抗菌药物是指具有杀灭细菌或抑制细菌生长作用的药物，包括各种抗生素(如大环内脂类、青霉素类、四环素类、头孢菌素类等)以及化学合成的抗菌药物(如磺胺类、咪唑类、喹诺酮类等)。使用抗菌药物，一定要在医生的指导下，严格按医嘱用药。首先必须按时、按量使用。因为抗菌药物在体内达到稳定浓度才能杀菌、抑菌，不规律的服药不仅达不到治疗效果，还会给细菌带来喘息和繁殖的机会。其次一定要按照处方规定的疗程服用。因为抗菌药物完全杀灭或抑制细菌需要一定的时间，如果没有按疗程服用，易导致细菌产生耐药性，疾病难以治愈。

激素类药物包括天然激素，以及结构和功能与天然激素类似的人工合成品，具有多重药理作用，可治疗多种疾病。激素类药物应在医生指导下合理用药，如使用不当，有可能导致多种不良反应。长期用药的患者要严格遵医嘱控制用药剂量，并在门诊定期复诊。当病情稳定后，在医生的指导下有计划地调整剂量，有些病人可改用其他药物和治疗方法。

六、任何药物都有不良反应，非处方药长期、大量使用也会导致不良后果。用药过程中如有不适要及时咨询医生或药师。

任何药物(中、西药等)都有不良反应。药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下，出现的与用药目的无关的有害反应。药品不良反应既不是药品质量问题，也不属于医疗事故。

非处方药虽然具有较高的安全性，严重不良反应发生率比较低，但长期、大量使用也可能引起不良反应。人与人之间存在个体差异，不同的人对同一种药的不良反应可能有很大差别。所以，非处方药也要严格按照说明书的规定使用，并需密切观察用药后的反应。一旦在用药过程中出现不适症状，都要引起高度重视，应立即停药并及时咨询医生或药师。

七、孕期及哺乳期妇女用药要注意禁忌；儿童、老人和有肝脏、肾脏等方面疾病的患者，用药应谨慎，用药后要注意观察；从事驾驶、

高空作业等特殊职业者要注意药物对工作的影响。

妊娠期的妇女服用有些药物后不但对自己有影响，而且还可透过胎盘影响胎儿，因为胎盘屏障并不能阻挡所有的药物进入胎儿的血液循环。原则上，孕妇在整个妊娠期间应当尽量少用或不用药物为好，包括中药及外用药物。有些在孕前或孕期罹患的疾病(如甲状腺疾病、糖尿病等)必须在医师指导下使用药物治疗，如擅自停止治疗，会对母婴造成严重危害。哺乳期妇女用药后，某些药物可以通过乳汁进入婴儿体内。因此，在用药前一定要征求医生或药师的建议。

儿童正处于生长发育阶段，机体尚未发育成熟，对药物的耐受性和反应与成人有所不同。因此，儿童用药的选择从品种、剂型和剂量都需考虑不同年龄段人体发育的特点，不能随意参照成人用药。处方药必须遵医嘱使用，非处方药应用前，家长要认真阅读药品说明书的各项内容，必要时咨询医师或药师。

老年人各组织器官功能都有不同程度的退化，从而影响了药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄；同时老年人往往伴有多种疾病，用药品种多。因此，要针对病情优化治疗方案(包括品种选择和剂量调整)，联合用药时要注意规避药物的不良相互作用。老年人在用药期间应注意观察用药后的反应，及时和家人沟通，让家人了解自己的用药情况，以确保用药安全有效。

肝脏和肾脏是药物代谢和排泄的重要器官。有肝、肾疾病的患者就医时要主动告知医师，用药前要认真阅读药品说明书，或向医师、药师咨询，避免或减少使用对肝脏和肾脏有毒性的药物，适当减少用药剂量，用药期间注意观察，发现问题应及时停药并咨询医师或药师。

在从事驾驶、操纵机器和高空作业前避免使用抗感冒药、抗过敏药和镇静催眠药等药物。因为服用这类药物后易出现嗜睡、眩晕、反应迟钝、注意力分散等症状，严重影响工作，危害人身安全。从事上述工作的人员就医时应主动告知医师。

八、药品存放要科学、妥善，防止因存放不当导致药物变质或失效； 谨防儿童及精神异常者接触，一旦误服、误用，及时携带药品及包装就医。

药品保管不当会导致变质失效，甚至增加毒性，故应严格按照药品说明书的要求妥善存放。一般应注意：空气中易变质的药品应装在干燥密闭容器中保存；易氧化的药品应密闭在棕色玻璃瓶中置阴凉避光处；易吸潮的药品应装在密封容器中储于干燥处；易风化的药品应装在封口的容器内置阴凉处；外用药与内服药分开储存。家中的药品要防止儿童及精神异常者接触，以免发生误服中毒事故。一旦发生误服或过量服用药物，突然出现不同寻常的症状，都应携带药

品及包装第一时间就医。

九、接种疫苗是预防一些传染病最有效、最经济的措施，国家免费提供一类疫苗。

疫苗一般是指为预防、控制传染病的发生、流行，用于人体预防接种的生物制品。相对于患病后的治疗和护理，接种疫苗所花费的钱是很少的。接种疫苗是预防传染病最有效、最经济的手段。

疫苗分为两类。第一类疫苗，是指政府免费向公民提供，公民应当依照政府的规定受种的疫苗，目前第一类疫苗以儿童常规免疫疫苗为主，包括乙肝疫苗、卡介苗、脊灰减毒活疫苗、无细胞百白破疫苗、白破疫苗、麻疹疫苗、麻腮风疫苗、甲肝疫苗、A群流脑疫苗、A+C群流脑疫苗和乙脑疫苗等，此外还包括对重点人群接种的出血热疫苗和应急接种的炭疽疫苗、钩体疫苗。第二类疫苗是指由公民自费并且自愿受种的其他疫苗。第二类疫苗是对第一类疫苗的重要补充，并不是第二类疫苗就不需要接种，实际上有些第二类疫苗针对的传染病对人们威胁很大，如流感、水痘、肺炎等，患病后不仅对个人的健康造成很大危害，也增加了经济负担。公众可以根据经济状况、个体的身体素质，选择接种第二类疫苗。

接种疫苗后，有时会出现一些不良反应，主要为接种部位的疼痛、红肿、硬结等局部反应，以及发热、倦怠、乏力等全身反应。一般无需就医，只要加强护理，对症治疗，可自行消失。但是，如果出现较严重的反应如高热、过敏等，一定要及时就医，并向医生说明接种情况。

十、保健食品不能替代药品。

保健食品指具有特定保健功能，适宜于特定人群食用，具有调节机体功能，不以治疗疾病为目的的食品。

卫生行政部门对审查合格的保健食品发给《保健食品批准证书》，获得《保健食品批准证书》的食品准许使用保健食品标志。保健食品标签和说明书必须符合国家有关标准和要求。

(摘自卫计委网站)



药物不良反应

研究认为万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联用可增加急性肾损伤风险

《药物治疗学》

(Pharmacotherapy) 近期发表的三篇研究结果显示,万古霉素和哌拉西林他唑巴坦(Piperacillin-Tazobactam)联用可能增加急性肾损伤的发生率。

Diane M. Gomes 等通过回顾性配对队列研究比较了万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦或头孢吡肟治疗过程中的急性肾损伤情况,评价在 8 个月期间经确认无既往肾功能不全的成年患者接受哌拉西林他唑巴坦与万古霉素或头孢吡肟与万古霉素治疗 48 小时以上的急性肾损伤 (AKI) 发生率。该研究共评价了 224 例接受两种抗生素联合治疗患者中的 AKI。在非匹配的分析中,哌拉西林他唑巴坦与万古霉素组中的 AKI 发生率 (34.8%) 与头孢吡肟与万古霉素组 (12.5%) 相比显著升高 ($p < 0.0001$)。在通过倾向评分配对和条

件 logistic 回归调整了潜在的偏倚后,哌拉西林他唑巴坦与万古霉素联合治疗是 AKI 的独立预测变量 ($p=0.003$)。各组间在 AKI 发生时间或住院时间方面不存在显著差异。本研究的结果提示哌拉西林他唑巴坦联合万古霉素治疗与 AKI 发生率升高之间可能存在关联。

Lindsey D. Burgess 等通过单中心、回顾性队列研究比较了联合与不联合使用哌拉西林他唑巴坦的住院患者中万古霉素诱发的肾毒性发生率,考察在接受万古霉素治疗的患者中加入哌拉西林他唑巴坦是否导致肾毒性发生率升高,并探索可能使万古霉素诱发的肾毒性风险升高的潜在混杂因素。该研究将 2009 年 7 月 1 日至 2012 年 7 月 1 日住院的 191 例因任何适应症而接受万古霉素治疗至少 48 小时的基线肾功

能正常的成人患者纳入分析。在这些患者中，92 例接受了至少 48 小时静脉注射哌拉西林他唑巴坦联合万古霉素治疗，其中哌拉西林他唑巴坦是在开始万古霉素治疗后 48 小时内启动的（联合治疗组）；99 例患者接受了万古霉素不联合哌拉西林他唑巴坦治疗（万古霉素组）。万古霉素组 99 例患者中的 8 例（8.1%）和联合治疗组 92 例患者中的 15 例（16.3%）发生了肾毒性（ $p=0.041$ ）。在单变量分析中，仅万古霉素谷浓度 $15 \mu\text{g/ml}$ 以上与发生肾毒性的风险升高相关（比值比 3.67）。在多变量分析中，接受万古霉素加哌拉西林他唑巴坦治疗的患者显示肾毒性发生率升高，比值比为 2.48（ $p=0.032$ ）。该研究结果显示接受哌拉西林他唑巴坦和万古霉素联合治疗患者中观察到了肾毒性发生率升高。万古霉素稳态谷浓度 $15 \mu\text{g/ml}$ 以上也与发生肾毒性的风险升高相关。

Calvin J. Meaney 等通过回顾性队列研究考察成人内科患者中与万古霉素相关的肾毒性、发生率、结局和危险因素。共 125 例基线肌酐清除率为 $84.6 \pm 27.6 \text{ ml/min}$ 、正在接受万古霉素治疗的成人患者参与研究，万古霉素治疗至少为 72 小时。125 例患者中的 17 例（13.6%）发生了肾毒性，后者定义为血清肌酐升高至 0.5 mg/dl 或超出基线 50%（以更高者为准）。按照 RIFLE 标准，万古霉素相关的肾损伤患者均未进展至肾功能丧失或终末期，其发生率为 0.02 例/万古霉素治疗日。在中位数 4.5 天时发生了肾毒性（四分位范围 [IQR] 2.2 - 4.9），肾毒性达峰时间为 5.7 天（IQR: 3.8 - 9.6），70.6% 的病例在发病 16.5 天内缓解（IQR: 6.0 - 17.8）。在多变量 logistic 回归分析中，在控制了低血压事件、Charlson 合并症指数和基线肌酐清除率后，合并使用哌拉西林他唑巴坦与万古霉素相关的肾损伤增加相关（校正的比值比为

5.36, 95%可信区间为 1.41 - 20.5)。

综上所述, 万古霉素和哌拉西林

该研究表明万古霉素相关的肾毒性在
内科患者中常见, 如果合并给予哌拉西
林他唑巴坦则发生率高出 5.36 倍。

他唑巴坦联用可能增加急性肾损伤的
发生风险。

(《Pharmacotherapy》)

摘自甘肃省药品和医疗器械不良反应监测中心



加拿大警示与顺铂相关的主动脉血栓形成的风险

加拿大卫生部在 2014 年 7 月发布的第 3 期《药品不良反应通讯》中提示了
与顺铂治疗相关的主动脉血栓形成风险。

顺铂是一种 DNA 修饰型抗癌药物, 1979 年在加拿大上市, 主要用于包括睾丸癌、
膀胱癌和卵巢癌在内的泌尿生殖系统癌症的治疗。

主动脉血栓形成是一种罕见的且可能危及生命的疾病, 以主动脉内血凝块的
形成为特征。在这种不存在动脉粥样硬化斑块的大血管中极少自发形成血栓。主
动脉血栓形成可能与伴随存在的遗传性或后天获得性高凝状态相关, 也与促进血
凝块形成的因素(例如癌症、妊娠、手术、创伤、制动、某些药物或物质的使用、
败血症、红细胞增多症、自身免疫疾病、血管炎症、吸烟等)有关。

截至 2014 年 4 月 30 日, 加拿大卫生部已收到 6 例使用顺铂治疗癌症的患者
发生主动脉血栓的病例, 其中包括 5 例已公开发表的病例(表 1)。在加拿大,
最新的病例出现在 2011 年。

6 例病例中, 5 例患者接受了抗凝剂治疗, 1 例需要手术治疗(主动脉血栓
切除术和主动脉与两侧股动脉移植)。有 3 例病例在最后一次顺铂给药后检测到
血栓。其他 3 例病例顺铂治疗的持续状态尚为未知。在这些病例中, 形成主动脉

血栓的潜在混杂因素包括基础恶性肿瘤以及其他已知的诱发因素,如吸烟(4例)、肥胖(1例)和原患血管疾病病史(1例短暂性脑缺血发作)相关的高凝状态。

在13篇出版的文献中发现了另外15例使用顺铂治疗后发生主动脉血栓形成的国外病例。

表 1: 截至 2014 年 4 月 30 日提交至加拿大卫生部的开始顺铂治疗之后主动脉血栓形成的加拿大报告总结

病例	年龄 / 性别	可疑药物	适应症	每个化疗周期顺铂的剂量	检测之前的暴露持续时间	预后
1	60/F	顺铂、氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂	复发性直肠乙状结肠腺癌	100 mg/m ² IV, 第 1 天	第 3 周期结束之后 6 天	在第 12 个月时血栓稳定
2	53/M	顺铂、依托泊苷	小细胞肺腺癌	20 mg/m ² IV, 第 1 至 3 天	第 3 周期结束之后 4 天	死亡(开始抗凝剂之后 10 天)
3	53/M	顺铂、长春瑞滨	肺腺癌	75 mg/m ² IV, 第 1 天	第 4 周期结束之后 14 天	在第 9 个月时血栓稳定
4	50/F	顺铂、长春瑞滨	非小细胞肺癌	75 mg/m ² IV, 第 1 天	第 4 周期结束之后 14 天	缓解(在第 6 个月时完全缓解)
5	57/M	顺铂	膀胱癌	未报告	第 3 周期结束之后 7 天	未知
6	54/F	顺铂、依托泊苷	转移性大细胞肺癌	75 mg/m ² IV, 第 1 天	完成了第二个顺铂周期(未提供其它信息)	血栓切除术之后超过 2 年未复发

注: 这些数据不能用于确定不良反应的发生率, 因为存在低报的情况, 并且也未将患者的暴露量以及药物上市的时间考虑在内。

顺铂的产品专论并未列出主动脉血栓形成。但是, 专论中提示顺铂联合其他抗肿瘤药使用时罕见临床异质性血管毒性的病例, 这些事件包括心肌梗死、脑血管意外、血栓性微血管病(溶血性尿毒综合征)和脑动脉炎。顺铂的血管毒性作用发生的确切机制尚不清楚。

医疗保健人员应当关注, 目前在使用顺铂治疗的患者中已经观察到了主动脉血栓形成的病例。主动脉血栓形成的早期发现将有助于改善预后。

(加拿大卫生部网站)

摘自甘肃省药品和医疗器械不良反应监测中心

抑酸剂在婴儿和儿童中的应用——是敌是友？

胃食管反流病 (GERD) 在婴儿和儿童中较为常见，儿童发病率约为 3.3%。随着越来越多的文献提出抑酸治疗缺乏疗效，以及提出应注意副作用，越来越多的证据也提示应限制抑酸剂在儿童中的使用。

和胃食管反流病不同，胃食管反流 (GER) 是一种正常的生理过程，为胃内容物进入食管，可能与不自主的反流有关，特别是在婴儿中常见。相反，当反流引起附加症状和/或合并症（易激惹，哭，体重增加速度慢）时，我们称为 GERD。

2009 年，北美和欧洲儿童胃肠病学会、血液病学会、营养学会联合发布了儿童胃食管反流临床诊疗指南，指南帮助区分 GER 和 GERD，为诊断和治疗提供循证学依据。

然而在 2014 年，一项指南应用情

况的评估调查了 567 名儿科医生，仅有 1.8% 的医生遵循了指南。相当一部分儿科医生 (39%) 给不明原因哭闹的婴儿开质子泵抑制剂 (PPIs)，36% 的医生因为单纯的反流症状为婴儿开 PPIs，虽然证据和推荐用药中都反对这样使用。

对于婴儿的单纯性 GER，推荐使用教育，预期指导，调整喂养等进行干预。对于内镜诊断反流性食管炎或非糜烂性反流病，推荐使用 PPIs 治疗 3 个月以后逐渐减量、停药。慢性复发性食管炎需要长期治疗。神经损害、肥胖、食道闭锁修复术后、囊性纤维化、食管裂孔疝、失弛缓修复术后，肺移植的患儿都可能会发展为重度慢性 GERD。

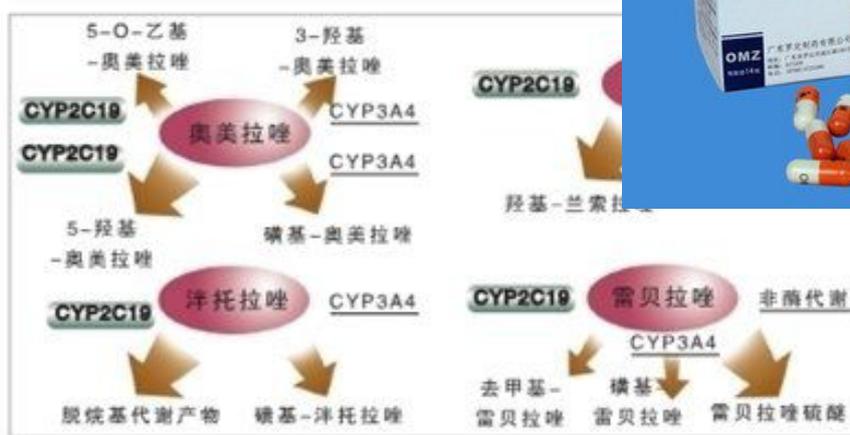
在今年 10 月的 JAMA Pediatrics 杂志中，van der Pol 等对组胺 2 受体拮抗剂 (H2RAs) 的临床随机试验进行了系统综述。这个综述纳入了 8 个研

究，共 276 名儿童（0-15 岁）。他们发现，关于 H2RAs 治疗有效的证据非常少，而且都是低质量的研究。然而，研究结果较为统一的是，那就是当与安慰剂相比，H2RAs 对于症状减轻，组织学的恢复，升高胃 pH 更为有效。但在婴儿中，H2RAs 对总体的症状并无改善。

有两个随机双盲对照试验研究了婴儿 GERD 中应用 PPIs 的疗效和安全性。Orenstein 等研究纳入了 162 例婴儿，给予 PPI 或安慰剂，发现两组在 GERD 的症状改善方面无明显差别。Davidson 等对 52 例婴儿应用同步食管 pH 检测，电阻抗以及 8 小时视频，也显示出类似的结果。

GERD 由于酸反流引起的症状和体征并未随着给予 PPIs 而改变。即使是

在有效的抑酸治疗存在的情况下，婴儿的症状并未明显改变。最近的一项前瞻性随机临床实验中，研究者观察了身体姿势和药物治疗



疗对于 GER 的作用，研究纳入了

51 例有 GERD 症状的婴儿。在此研究中，PPI 治疗联合左侧卧位体位对减少 GER 发作以及食管酸暴露最为有效，然而除了减少呕吐外并无其他症状改善。

对于用药，掌握好它们的疗效和副作用之间的平衡非常重要。van der Pol 等开展的安全性分析并未给出明确的数据，这使得此研究难以得出令人信服的结论，并且使医务人员困惑究竟什么治疗才是儿童的最佳选择。

众所周知，H2RAs 通过抑制胃壁细

胞的组胺-2受体，减少泌酸；H2RAs也有导致易激惹、头痛、嗜睡等副作用。van der Pol 等也指出，虽然说总体上来说较为安全，但也有出现坏死性小肠结肠炎，社区获得性肺炎，以及胃肠道感染的报道。质子泵抑制剂不可逆的阻断了钠-钾三磷酸腺苷，这是胃壁细胞泌酸最终的共同通路。

不似 H2RAs, PPIs 可以较长时间地将胃内 pH 维持到 4 以上的水平，也可以抑制餐后酸的分泌。与成人类似，PPIs 在儿童中对于治疗 GERD 的症状以及糜烂性食管炎也非常有效。但以什么为代价呢？除了增加呼吸道感染之外，PPIs 与胃肠道感染也有关。有研究发现住院儿童中应用 PPI 抑酸治疗可以增加艰难梭菌的感染风险。



此外，FDA 在 2012 年发表的生命中也提到了 PPIs 可能增加艰难梭菌感染的风险，从而导致腹泻。与 H2RA 治疗类似，PPIs 导致的胃酸过少可能与社区获得性肺炎，胃肠炎以及坏死性小肠结肠炎有关。

成人患者中，有文献报道 PPIs 可能会降低骨强度，这与长期抑酸导致维生素 B12 和钙吸收减少有关。在儿童中并未能重复类似研究，结果依旧存在争议。成人中有病例报道在长期 PPIs 治疗的过程中出现低镁血症，低钾血症，低钙血症，但在儿童中至今未见报道。目前对于微生物的关注呈上升趋势，但

在儿童 GERD 和抑酸条件下肠道微生物的研究仅有很少量的报道。10 月 版 JAMA Pediatrics, Rosen 等的研究呼吁大家重视导致抑酸治疗的

儿童出现呼吸道感染的潜在机制。

还可购买含有桂利嗪（一种抗组胺药）的复方产品治疗晕动病。应比利时药品管理机构的要求，EMA 于 2013 年 3 月 1 日启动了对含多潘立酮药物对心脏影响的评估工作。由于这些不良反应，注射用多潘立酮于 1985 年撤出市场。EMA 的药物警戒工作组评估了多潘立酮对心脏 QT 间期延长和心律失常建议更新含多潘立酮以提示这些不良反应患有某些心脏病的患者。然而，即使在上述下，在使用该药物的过程中仍有心脏问题的病例出现，这就促使 PRAC 对这些药物在批准使用范围内的获益是否仍大于风险进行了再次评估。



(PhVWP) 此前已评的严重影响，包括常。2011 年，PhVWP 药物的产品信息，的风险，并警告在者中谨慎用多潘立风险控制措施之程中仍有心脏问题

PRAC 建议含多潘立酮的药物可继续上市，并可在欧盟继续用于治疗恶心和呕吐症状，但建议在成人和体重超过 35 kg 的青少年中将剂量减小至 10 mg，每日最多 3 次口服给药。还可以给这些患者 30 mg 栓剂每日 2 次的药物治疗。在用于体重小于 35 kg 的儿童和青少年时，应以每千克体重 0.25 mg 的剂量口服给药，每日最多 3 次。在采用液体剂型时应使用测量设备以便能根据体重精确给药。正常情况下，本药物的使用不应超过 1 周。

多潘立酮不再用于治疗其他适应症，例如胀气或烧心。不得用于伴有中度或重度肝功能损害，或存在心脏电活动异常或心律失常，或对这些反应的风险升高的患者。另外，不得与对心脏具有相似作用或会降低多潘立酮体内分解（从而增加副

作用的风险)的其他药物同时使用。同时不再推荐使用 20 mg 的口服剂量以及 10 或 60 mg 的栓剂产品, 这些产品应撤出市场; 与桂利嗪的复方产品也应撤出市场。

该委员会的建议主要来自于对多潘立酮的有效性和安全性的所有可获得证据的评估, 这些评估包括已发表的研究和综述、实验数据、不良反应报告、上市后研究以及其他外部信息和评论。目前已经确认多潘立酮对心脏可造成轻度升高的潜在危及生命的风险, 该风险尤见于年龄超过 60 岁、每日服用剂量超过 30 mg、服用对心脏具有相似作用或会降低多潘立酮体内分解的其他药物的患者。PRAC 认为减少推荐剂量和降低使用疗程是多潘立酮风险最小化的关键措施。

(摘自甘肃省药品和医疗器械不良反应监测中心)



《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》

(连载八)

七、消化系统疾病

(一) 炎症性肠病。

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 专指病因未明的炎症性肠病 (idiopathic inflammatory bowel disease), 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis) 和克罗恩病。炎症性肠病的病因和发病机制尚未完全明确, 肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症反应在其发病中起重要作用, 目前认为这是由多种因素相互作用所致, 主要包括环境、遗传、感染和免疫因素。

【治疗原则】

炎症性肠病的治疗目标是诱导、维持临床症状和黏膜炎症的缓解，重建黏膜屏障平衡，减少复发和并发症，改善患者的生活质量。

【糖皮质激素的应用】

1. 溃疡性结肠炎：(1) 轻度活动性远段溃疡性结肠炎，一般不主张单用或合并应用糖皮质激素，根据直肠症状最好选择口服 5-氨基水杨酸联合局部使用 5-氨基水杨酸或糖皮质激素；(2) 中度结肠炎若病变长度超过脾区到达盲肠（广泛性结肠炎），最好选择口服 5-氨基水杨酸或糖皮质激素；中度结肠炎若经 2~4 周抗炎治疗无反应，则应口服糖皮质激素治疗；(3) 对重度广泛性结肠炎，若口服糖皮质激素无效，应静脉给予糖皮质激素治疗（如琥珀酸氢化可的松 300mg 或泼尼松龙 40mg），若 7~10 天仍无效，应考虑使用环孢素治疗；(4) 不推荐糖皮质激素用于长期维持治疗和用于慢性活动性复发病变者。

2. 克罗恩病：(1) 只建议应用于克罗恩病的诱导治疗；(2) 不推荐在轻度小肠病变和轻度结肠型克罗恩病患者应用；(3) 中度小肠病变推荐应用泼尼松或布地奈德治疗；(4) 中度结肠型克罗恩病推荐应用糖皮质激素和（或）抗生素治疗；(5) 重度小肠结肠型克罗恩病可静脉应用糖皮质激素和抗生素治疗。(6) 一般推荐采用标准的逐渐撤减方案。需指出的是糖皮质激素能诱导缓解，但并不能维持缓解。

（二）嗜酸细胞性胃肠炎。

嗜酸细胞性胃肠炎 (eosinophilic gastroenteritis) 是一种以周围血嗜酸性粒细胞增多为特征，胃和肠道嗜酸性粒细胞浸润为特点的胃肠道疾病。

【治疗原则】

本病的治疗原则是去除过敏原，抑制变态反应和稳定肥大细胞，达到缓解症状、清除病变。控制饮食、对于确定的或可疑的过敏食物或药物应立即停止使用。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素对本病有良好疗效，多数病例在用药后 1~2 周内症状即改善，表现为腹部痉挛性疼痛迅速消除、腹泻减轻和消失、外周血嗜酸性粒细胞降至正常水平。

一般口服泼尼松 20~40mg/d, 7~14 天为 1 个疗程。症状控制后可减量维持，逐渐停药。也可应用相当剂量的地塞米松。类固醇治疗的适当时间是未知数，易复发，往往需要长期治疗，但治疗需要个体化。

对于经足够的液体复苏仍需升压药来维持血压的感染性休克患者，推荐静脉使用糖皮质激素，氢化可的松 200~300mg/d, 分 3~4 次或持续给药，持续 7 天。

个别病例糖皮质激素治疗不能完全消除症状，加用硫唑嘌呤 (50~100mg/d) 常有良好疗效。色甘酸二钠 (色甘酸钠) 系肥大细胞稳定剂，可稳定肥大细胞膜，抑制其脱颗粒反应，防止组织胺、慢反应物质和缓激肽等介质的释放而发挥其抗过敏作用。

(三) 重症急性胰腺炎。

重症急性胰腺炎又称急性出血性坏死性胰腺炎，是以胰腺弥漫性出血和组织坏死为特征的急性胰腺炎。起病急，病情进展快且复杂，并发症多，病死率高 (20% 左右)。多器官功能障碍综合征 (MODS) 是其主要死亡原因。

【治疗原则】

目前，重症急性胰腺炎的治疗已基本有章可循，已趋向于内科综合治疗为主

的非手术方案，包括禁食、胃肠减压、止痛、补充水电解质、纠正酸碱平衡失调、预防和控制感染、抑制胃液和胰液的分泌、器官功能维护等，必要时可手术治疗。生长抑素与生长激素联合应用、区域动脉灌注、血液净化透析、免疫抗体中和法等也已初显临床效果。

部分重症急性胰腺炎患者在尚未出现感染的病程早期，即可出现难以控制的多器官功能衰竭，对这些病人，临床缺乏有效治疗手段，住院时间长，治疗费用高，病死率高达 30%~60%。

【糖皮质激素的应用】

轻症胰腺炎或不伴休克的全身性感染患者，不推荐应用糖皮质激素。糖皮质激素抑制炎症介质和改善微循环的作用可降低重症急性胰腺炎的严重程度。可明显改善病情，缩短病程，降低治疗费用。具体指征为：（1）有肾上腺功能减退表现者；（2）严重呼吸困难或已发生 ARDS 者；（3）有休克加重表现者；（4）中毒症状特别明显者。

治疗重症急性胰腺炎过程中可早期、短程使用糖皮质激素，方法为甲泼尼龙 40~80 mg/d，静脉点滴。

八、神经系统疾病

（一）多发性硬化。

多发性硬化是一种以时间和空间上的多发为其临床特点，以脱髓鞘为其病理特征的中枢神经系统自身免疫病。临床主要分为 4 型：复发缓解型、继发进展型、原发进展型和良性型。

【治疗原则】

目前尚无根治手段，主要是控制急性期的神经损害、预防缓解期的复发、对

症支持和适当的理疗康复。

1. 急性期治疗（主要以抑制和清除血液中的自身抗体，并且控制发作，促进恢复为目标）：（1）促肾上腺皮质激素和糖皮质激素。（2）免疫球蛋白。（3）血浆置换。

2. 缓解期治疗（主要以防止复发，改善神经功能为目标）：（1）免疫调节剂：具有调节免疫，防止复发的作用。（2）免疫抑制剂。（3）对症治疗药物：抗疲劳、痛性痉挛、膀胱功能障碍、疼痛等。

非药物治疗包括患者及家属教育和多学科合作的早期康复治疗。

【糖皮质激素的应用】

促肾上腺皮质激素和糖皮质激素：具有免疫调节，减轻水肿，抗炎及改善神经传导功能的作用。主要用于急性发作及复发，能缩短急性期和复发期的病程，但无远期作用。

1. 甲泼尼龙：显效比较快，作用较持久，对于促进急性期发作的恢复优于促肾上腺皮质激素和其他糖皮质激素，可作为首选药物。用法：500~1000mg/d，静脉注射3~5天，以后每3~5天减半量，直至60mg时改用泼尼松口服，并根据病情逐渐减量，直至停用。也可以用甲泼尼龙冲击疗法：500~1000mg/d，静脉注射3~5天，以后每日口服泼尼松60mg，在2~4周内减量直至停用。

2. 地塞米松：以前常用，但因水钠潴留等副作用大，现已少用。用法：20~40mg/d，静脉注射3~5天，以后每3~5天减半量，或改泼尼松口服直至停用。

3. 促肾上腺皮质激素：主要用于急性发作和复发。用法：起始剂量80IU/d，静脉滴注或肌肉注射，连用7天，然后依次减半量，每次用3~5天，直至停用。

(二) 重症肌无力。

重症肌无力是一种神经-肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫病。临床主要特征是局部或全身横纹肌在活动时易于疲劳无力，经休息或用抗胆碱酯酶药物后可以缓解，也可累及心肌与平滑肌，表现出相应的症状。症状通常晨轻晚重，亦可多变。病程迁延，可自发减轻缓解。感冒、情绪激动、过度劳累、月经来潮、分娩、手术，以及使用麻醉、镇痛、镇静药物等常使病情复发或加重。

【治疗原则】

1. 提高神经-肌肉接头传导的药物：主要是胆碱酯酶抑制剂，如溴化吡啶斯的明、溴化新斯的明和美斯的明。

2. 免疫治疗：包括免疫抑制剂皮质类固醇、细胞毒性药物、血浆置换、大剂量免疫球蛋白、胸腺摘除、胸腺放疗等。

3. 禁用和慎用药物：奎宁、吗啡及氨基糖苷类抗生素、新霉素、多黏菌素等均严重加重神经-肌肉接头传递障碍或抑制呼吸肌的作用，应禁用。地西洋、苯巴比妥等镇静剂应慎用。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素仍是目前应用最广的治疗重症肌无力的药物。尤其作为短期的免疫抑制剂，它起效快，疗效确切、安全。糖皮质激素可用于重症肌无力的各期，或与胆碱酯酶抑制剂、其他免疫抑制剂联用。

1. 大剂量冲击逐渐减量维持疗法：即甲泼尼龙 1000mg，静脉滴注每日 1 次，连用 3~5 天，随后地塞米松 10~20mg 静脉滴注，每日 1 次，连用 7~10 天。若症状稳定，停用地塞米松，改为泼尼松 80~100mg 每晨顿服。以后每周减 2 次，每次减 10mg。减至每天 60mg 后每周减 1 次，每次减 5mg。减至每天 40mg，开始

减隔日量，每周减 5mg，直至完全停药。大剂量冲击虽能迅速改善症状，但常发生与剂量相关的不良反应以及出现开始治疗的 7~10 天内病情暂时恶化，故需注意可能出现的重症肌无力危象。

2. 小剂量递增疗法：由于大剂量糖皮质激素可能导致暂时的病情恶化，为避免加重病情及减少不良反应，可采用小剂量递增。具体用法：初始泼尼松 10~20 mg/d，继以每周加量 5~10 mg，直到临床症状改善或达到每天 50~60 mg 的剂量。病情稳定后剂量可缓慢减到最小，通常泼尼松 10~30 mg 隔日使用有助于减少不良反应。

（三）急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病。

急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（AIDP）又称急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经炎，也称格林-巴利综合征。为自限性自身免疫病，发病前 4 周内通常有胃肠道或呼吸道感染、免疫接种或手术史，主要损害多数脊神经根、周围神经和脑神经，临床上表现为对称性四肢弛缓性瘫痪、腱反射消失、末梢型感觉障碍或伴双侧周围性面瘫等脑神经症状。脑脊液检查示蛋白增高而细胞数接近正常的蛋白细胞分离现象。

【治疗原则】

1. 本病为单相性自身免疫病，急性期可应用免疫抑制剂。

2. 血浆置换：如无严重感染、血液病、心律失常等禁忌证，急性期可用血浆置换，每次交换血浆量按 40ml/kg 体重或 1~1.5 倍血浆容量计算。轻症者每周交换 2 次，重症者每周交换 6 次，发病两周后治疗无效。

3. 无免疫球蛋白过敏或先天性 IgA 缺乏症等禁忌证者，急性期可用静脉注射 IgG。成人按 $0.4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 计算，连用 5 天。

血浆置换和静脉 IgG 不必联合应用，联合应用并不增效。已经静脉注射免疫球蛋白的患者 3 周之内不能再用血浆置换。

4. 糖皮质激素治疗：急性期无糖皮质激素治疗禁忌证者，可以选择甲泼尼龙或地塞米松治疗。

5. 神经营养剂：急性期应给予足量 B 族维生素（VitB₁、VitB₁₂）、维生素 C、辅酶 Q₁₀ 和高热卡易消化饮食，对吞咽困难者及早鼻饲饮食。

6. 对症治疗：有神经痛者，可使用卡马西平、加巴喷丁等。有呼吸道、消化道、泌尿道感染者予以抗感染治疗。

7. 保持呼吸道通畅：本病主要死亡原因之一是呼吸肌麻痹，应密切观察呼吸情况，保持呼吸道通畅。有呼吸衰竭和气道分泌物过多者应及早气管切开，必要时使用呼吸机。

8. 功能康复锻炼：将患肢处于功能位，早期辅助物理、针灸治疗等康复治疗，防止肢体挛缩、畸形。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素对 AIDP 的疗效一直存有很大争议，可能与用药的时机、药物剂型、剂量、给药方法等因素有关，理论上不建议糖皮质激素作为 AIDP 的首选药物，但对于医院现有设备缺乏而无法进行血浆置换或因经济条件不能应用免疫球蛋白时，糖皮质激素治疗仍然不失为一种治疗选择。另外，急性期应用糖皮质激素可减轻神经根水肿，缓解疼痛症状。关于糖皮质激素对本病的疗效还有待循证医学研究进一步证实。

1. 甲泼尼龙：500~1000mg/d 静脉滴注，连续 3~5 天后倍减，到 120 mg/d 时，可改口服泼尼松 60 mg/d，逐步减量至 30~50 mg，隔日顿服，疗程在 1 个月左右。

2. 地塞米松：10~15mg/d 静脉滴注，连续 10~14 天，之后改口服泼尼松 60 mg/d，逐步减量至 30~50 mg，隔日顿服，疗程 1 个月左右。

(未完待续)



兰大二院药学部
2014 年 12 月