



合理应用:可防止硝酸酯类药物出现耐药

□赵淑娟 赵红卫

硝酸酯类药物是心血管科应用较为广泛的一类药物,目前临床常用的主要有 3 种:硝酸甘油、硝酸异山梨酯以及 5-单硝酸异山梨酯。硝酸酯类药物的血管扩张作用呈剂量依赖性,不正确或不规范使用,可使其抗心肌缺血及扩血管效应减弱或消失,即产生耐药。

近年来,有关硝酸酯类药物耐药的研究取得了较大的进展,以前认为其耐药与硫基耗竭、硝酸甘油生物转化受抑制及血管对缩血管活性物质敏感性增高等有关,近年来的新学说又提出耐药与超氧阴离子增加、线粒体乙醛脱氢酶抑制、内皮素分泌增加等有关。但迄今尚无一种学说能完整解释硝酸酯类药物耐药的机制。

目前,有关预防硝酸酯类药物耐药的方法研究越来越多,也逐渐得到了认可。现将减少耐药

的方法简要介绍如下,以供临床参考。

偏心给药间歇治疗 间歇给药可避免耐药性的发生,保证每天至少有 6 小时的无或低硝酸酯期。偏心给药法即在 7 时、12 时、17 时或 8 时、15 时左右给药,可避免产生耐药。但不是所有的患者都适宜间歇或偏心给药,对严重的不稳定型心绞痛患者,为避免深夜或凌晨发生心绞痛(即**零点现象或反跳现象**),可采用下面介绍的增量给药法。

增量给药法 为了避免零点现象,可采用增量给药法,即一天中的几次给药不是同等剂量,而是逐次加量给药。如早、中、晚分别给予硝酸异山梨酯 5 毫克、10 毫克、15 毫克,可避免零点现象或反跳现象。或者在采用偏心给药法时,在睡前加服一次非硝酸酯类扩血管药,如美托洛尔、氯氮地平,既可避免硝酸酯类药物

耐药,又可避免零点现象的发生。

预防性给药 对于稳定型心绞痛患者,可采用平时不服用硝酸酯类药物,在体力活动前或出现胸闷先兆时,临时预防性给予硝酸甘油舌下含服的方式。此药半衰期极短,发挥疗效后突然下降,可避免耐药的产生。或者采用 5-单硝酸异山梨酯缓释制剂每天 1 次给药,因其可提高 10~12 小时的硝酸酯低浓度期,既可避免耐药,又可预防反跳性心绞痛,适宜于长期治疗。

由于担心患者夜间心绞痛发作,有些医生采用同一天中长、短效硝酸酯类药物混合使用(临时舌下含服硝酸甘油终止缺血急性发作除外),如早晨给予长效的缓释 5-单硝酸异山梨酯,傍晚再加用作用时间较短的硝酸异山梨酯等,这种做法非但不能预防心绞痛的发生,还可加剧硝酸酯类药物耐药的发生,应予

以避免。

联合用药 如预先给予卡托普利,提供巯基,可逆转硝酸酯耐药。另外,联合使用其他血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可抑制血管紧张素Ⅱ和蛋白激酶 C 的激活,从而防止耐药。卡维地洛具有肾上腺素能拮抗作用外,还具有抗氧化及清除自由基作用,可有效预防耐药。联合使用抗氧化剂,如维生素 C、维生素 E 等,可减少一氧化氮的灭活,也能阻止硝酸酯类药物耐药的产生。此外,补充叶酸、他汀类药物,也可减少耐药的发生。

限制液体摄入和利尿剂 研究证实,硝酸酯类药物治疗心力衰竭时,通过限制水钠摄入,可改善此时神经内分泌系统的变化,增强硝酸酯类药物的疗效。亦有研究证实,利尿剂能逆转硝酸酯类药物治疗心衰时早期耐药的发

生。需要注意的是,《2010 硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识》中指出,临床应摒弃 5-单硝酸异山梨酯静脉剂型,原因如下:5-单硝酸异山梨酯口服制剂无肝脏的首过效应,静脉制剂的起效、达峰和达稳态时间均明显延迟于同等剂量的口服制剂。因此,无论是从药代动力学角度,还是从药物经济学角度,5-单硝酸异山梨酯口服制剂均优于静脉制剂,静脉剂型缺乏合理性,应予以摒弃。欧美国家亦无 5-单硝酸异山梨酯静脉剂型用于临床。

(作者供职于河南省人民医院)



用药提醒



20 年关于非甾体抗炎药——如布洛芬的研究,表明这些药物都与“肠漏综合征”(胃肠内壁的过度渗透性)有关。

美国国家卫生研究院的一项研究支持这一理论,表明非甾体抗炎药可引起肠道炎症,提高肠道的渗透率。非甾体抗炎药引起的肠道炎症和渗透非常麻烦,因为它会让有毒物质泄漏到血液中。一旦肠道发生渗透,机体自身免疫反应将会阻止消化和对营养的吸收,甚至还会导致谷蛋白的泄漏。在有乳糜泻倾向的人群中,研究人员相信这可能引起对谷蛋白的不良反应。

乳糜泻是一种常见的消化系统疾病,这是一种遗传性疾病,常常发生在对谷蛋白过敏的人群中。这些人摄入含有谷蛋白的食物就会引发一系列症状。谷蛋白常见于意大利面、蛋糕、麦片、面包、酱汁和快餐中。其不良反应包括腹泻、腹胀、呕吐、肠胃气胀、腹痛、体重减轻和疲劳等。

美国麻省综合医院腹腔研究中心主任阿莱西奥·法莎诺博士说:“据我们所知,非甾体抗炎药的一个副作用就是影响肠道的渗透率。若你增加了谷蛋白的摄入,又有遗传易感性,那么就很容易患腹腔疾病或者谷蛋白过敏疾病。”当人们运动后再服用止痛药,这种情况将会变得更糟糕。

欧洲限制可待因用于儿童

欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会已建议制定一系列措施,解决有关含可待因的药物在儿童疼痛管理中的安全问题。此前,药物警戒风险评估委员会评估了儿童使用可待因缓解疼痛后发生严重不良反应或死亡的报道,这些病例大多数发生在因阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(睡眠中呼吸频繁中断)接受扁桃体切除术或腺样体切除术后儿童中。可待因是一种阿片类药物,获批作为成人和儿童的止痛药,它在患者体内可转化为吗啡。目前已证明发生严重不良反应的儿童为可待因的“超快代谢者”。在这些患者中,可待因在体内转化为吗啡的速度较正常速度快,导致血液中吗啡含量增高,可引起诸如呼吸抑制的毒性作用。

药物警戒风险评估委员会推荐下列风险最小化措施,以确保可待因只能处方给用药后获益大于风险儿童:

一、含可待因的药品仅用于 12 岁以上儿童急性(短暂的)、中度疼痛的治疗,且只有当疼痛不能经其他止痛药如对乙酰氨基酚或布洛芬缓解时才可应用,因为

使用可待因存在呼吸抑制的风险。

二、可待因禁止用于因阻塞性睡眠呼吸暂停综合征而接受扁桃体手术切除或腺样体切除术的 18 岁以下儿童,因为这些患者更容易产生呼吸道问题。

三、处方信息上应包含“存在呼吸困难相关疾病的儿童禁止使用可待因”的警告。

药物警戒风险评估委员会指出,可待因的药代动力学特征已在成人中进行了研究,但所获得的与儿童相关的信息非常有限,可待因引起呼吸抑制的病例报道表明,12 岁以下的儿童可能发生吗啡样不良反应的风险更高。此外,可待因用于儿童镇痛的数据表明,可待因在镇痛方面



的疗效并未显著优于非阿片类止痛药,如对乙酰氨基酚或布洛芬。

(华 朋)

百家言药



药师干预错误处方的策略与思考

□刘 芳

药师干预处方困难重重

原卫生部颁布的《处方管理办法》第 36 条明确规定,药师对处方进行审核后,认为存在用药不适宜时,应当告知处方医师,请其确认或者重新开具处方。药师发现严重不合理用药或者用药错误,应当拒绝调剂,及时告知处方医师,并应当记录,按照有关规定报告。

然而,在实际工作中,由于药师与医师在学历、在职教育、合同状态以及掌握患者病情信息等方面的不对等,使得药师在进行处方干预时会面临种种困难。因此,加强药师处方干预要从源头开始,自上而下进行,包括完善电子处方系统,进行药品说明书外用法管理以及其他非常规用药的“事前”管理,进行合理用药宣传教育等。

减少用药错误措施的有效性,从高到低依次为:强制与约束、自动化与计算机化、标准化与方案、清单与二次检查系统、条例与政策、教育和(或)信息以及药师或医师“更

加仔细”。

错误处方干预时须考虑的问题

是否因为药师的干预延误了治疗?如果没有干预,对患者造成了损害,应由药师承担一部分责任,但若因干预延误了治疗,药师是否要承担责任?

案例 35 岁,男性患者。手术麻醉过程中硬膜外注入布比卡因后出现低血压、持续性室上性心动过速,考虑为“布比卡因中毒”,紧急予以呼吸、循环支持,升压药物等治疗,并开具脂肪乳注射液 250 毫升静脉滴注处方到药房取药。此时,若处方中诊断与病情写为“布比卡因中毒”,“持续性室上性心动过速(患者临床表现之一)”,或“低血压(亦可为布比卡因中毒表现)”3 种不同的情况,药师应如何应对?

对策 脂肪乳治疗麻醉药中毒为说明书外用法,且仅在国内外相关专业指南支持。药师不可能掌握所有的专科用药知识,但至少应该明白何种

医疗情况是紧急的,以及保证用药安全的底线是什么。就上述实际病情相同,而处方上诊断书写不同的情况而言,药师从处方上掌握的信息十分有限,但应知道麻醉药中毒、持续性室上性心动过速均为紧急情况,且非使用脂肪乳禁忌症。因此,对于诊断为“低血压”的情况,脂肪乳说明书中明确指出,休克患者禁用,则药师应暂缓发药,与医师沟通了解“低血压”是否为“休克”,明确用药原因再发药。

为了提高医师对药师干预的认可度,药师要有正确的处方关注点,避免吹毛求疵,尽量通过信息系统改进来防止问题处方的发生,而不是通过患者进行沟通;充分了解医师的处方意图,并站在治疗团队中成员的立场考虑问题。

案例 内分泌科患者,诊断为甲状腺腺瘤。处方氢化可的松 100 毫克+0.9%氯化钠注射液 100 毫升,每 6 小时静滴一次。根据药品说明书,氢化可的松浓度过高,静脉药物配置中心药师

建议增加溶媒体积,但医师考虑患者入量过多,拒绝更改。

对策 据中国甲状腺疾病诊治指南,也可用地塞米松 2 毫克,每 6~8 小时静滴一次。药师若能在发现并纠正医师不合理处方的同时,向医师提出更改处方的建议,可能是更好的解决方案。但若医师的建议被采纳,药师要承担哪些责任,还有待进一步商榷。

与药师沟通防止错误处方

由于医师和药师掌握患者信息存在明显不对等,对于错误处方目前仍应主要依赖事前防范,包括信息系统的改进以及建立非常规用法备案等等。

《处方管理办法》赋予了药师拒绝调配的权利,药师须努力提高专业水准去匹配这一权利;面对疑似错误处方,药师应积极主动与医师进行沟通。若不能达成共识,在不致延误治疗的情况下,应请上级药师或上级医师协助帮助解决问题。

(作者供职于北京大学第三医院)

处方点评

□丁建强

病例:女,28 岁。

临床诊断:上呼吸道感染,发热。

处方:头孢拉定胶囊,每次 250 毫克,口服,每天 4 次;美扑伪麻片,每次 500 毫克,口服,每天两次;复方对乙酰氨基酚片,每次 2 片,口服,每天 3 次。

分析:美扑伪麻片中含有 500 毫克对乙酰氨基酚,与复方对乙酰氨基酚片(每片含对乙酰氨基酚 250 毫克)成分重复,致对乙酰氨基酚超量。对乙酰氨基酚片日剂量不宜超过 2000 毫克。用于退热治疗连用不超过 3 天,镇痛给药不宜超过 5 天。

当时处理意见:仔细询问患者病情并与医师取得联系,确认使用对乙酰氨基酚的目的是退热,建议患者在体温超过 38 摄氏度时加服 1 片复方对乙酰氨基酚,其余时间不用。(作者供职于武警河南总队医院)

科技前沿

青霉素抗菌性可重建

青霉素是抗生素界的鼻祖,作为 20 世纪的一项科学奇迹,目前它的抗菌能力已经大大降低。但最近美国南卡罗来纳大学的科学家唐川兵和他的同事们发现了一种新方法,能够恢复青霉的抗菌活性,甚至可以对抗“超级细菌”。相关研究发表在近期《美国化学学会》期刊上。

20 世纪 40 年代,因抗生素被大规模使用,使得细菌对青霉素家族产生了耐药性。细菌耐药的一个重要机制就是它们含有一种“β-内酰胺酶”,能够水解 β-内酰胺结构。比如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌能够通过生物途径合成并释放 β-内酰胺酶,而且这种酶的作用范围十分广泛。

“与其研发新的抗生素,不如让我们提出一个问题——我们可以让古老的抗生素再生吗?”唐川兵说,“传统的抗生素如青霉素、阿莫西林、氨苄西林等,它们可以获得新生吗?”唐川兵的化学实验室开发出一种保护性聚合物——二茂钴金属高聚物。研究表明,将该聚合物与 β-内酰胺类药物(头孢硝噻)进行联合后,能够大大减慢细菌对 β-内酰胺键的水解。其他研究团队的研究也表明,联合后的 β-内酰胺类药物对与医院感染相关的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌明显有效。

此外,这种金属聚合物自身也表现出抗菌活性,能在不影响人类红细胞的情况下溶解细菌。更重要的是,它对人类细胞无毒性作用。虽然距离临床运用还有相当长的路要走,但唐川兵表示这项研究有必要进行下去。(赵 多)

帕利哌酮可增效文拉法辛治疗躯体形式障碍作用

日前,《精神医学杂志》刊登了一篇名为《帕利哌酮对文拉法辛治疗躯体形式障碍的增效作用研究》的文章。作者通过研究发现,小剂量帕利哌酮对文拉法辛治疗躯体形式障碍的增效作用明显且安全,控制抑郁症状更加迅速。

为了探讨小剂量帕利哌酮对文拉法辛治疗躯体形式障碍的增效作用及安全性,作者将年龄在 23~56 岁之间符合 CC MD-3 躯体形式障碍诊断标准

的 58 名患者随机分为对照组(文拉法辛组)及研究组(文拉法辛合并帕利哌酮组),各 29 人,治疗 8 周。于治疗前、治疗 2、4、8 周末分别应用汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表及症状自评量表评价疗效,应用副反应量表评定不良反应,将两组结果加以分析、比较。

结论:小剂量帕利哌酮对文拉法辛治疗躯体形式障碍的增效作用明显且安全,控制抑郁症状更加迅速。(刘玉海)

甲氨蝶呤联合环孢素可治中重度银屑病

近期,印度的一项回顾性分析显示,甲氨蝶呤+环孢素可联合应用于银屑病治疗。之前,此联合治疗方法并不被鼓励用于中重度银屑病治疗。论文近期发表于《皮肤病治疗杂志》。

此分析收集了 2005~2010 年接受甲氨蝶呤+环孢素联合疗法治疗的患者的病历(共 18 例)。其中,短期联合治疗患者有 14 人,长期联合治疗患者有 4 人。研究者记录和分析了患者的人口统计学信息、疾病简

介、是否存在相关关节炎、既往治疗、联合疗法的治疗时间、累及的体表面积、银屑病面积和严重性指数及不良反应等。

结果 12 名短期联合治疗患者和全部长期联合治疗患者的主要终点都比基线改善了 50%。虽然有 9 名短期联合治疗患者和所有长期联合治疗的患者发生了严重不良反应,但这些不良反应是可逆的。研究结论支持在有充分的监测条件下可以使用甲氨蝶呤联合环孢素治疗中重度银屑病。(马 磊)

征稿启事

本版旨在“维护用药安全、规范药房管理、搭建交流平台、彰显行业责任”,现面向读者,诚征以下稿件。

临床药师专栏:各级临床药师的工作感悟,在工作中遇到的困惑,对临床用药误区分析和提醒等(征稿对象为各级医院临床药师)。

专家在线:针对临床用药方面的疑点、难点等进行解答(受访专家或者撰稿人需具有副高以上职称)。

药房管理:介绍医院在药品储存、物流和药学服务等方面的经验和方法,可以

自己撰写也可以把信息提供给我们。

用药提醒:用药不良反应、降低药物不良反应的方法等(征稿对象为不良反应办公室工作人员)。

处方点评:对典型处方进行点评,为临床提供指导。

百家言药:对药事的学术研究或经验分享等。

来稿要求:文字力求简洁、准确;来稿请注明姓名、职称、研究方向、联系方式等。

邮箱:270034961@qq.com QQ:270034961

本版图片均为资料图片