



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2018年10月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

第9卷第5期

电话：029-85323537

版权所有

网址：<http://pharmacy.xjtu.edu.cn/>

翻印必究

合理用药建议

多西他赛治疗前糖皮质激素的应用

多西他赛的药物不良反应有骨髓抑制、过敏反应、体液潴留、指甲及皮肤毒性、神经毒性、消化道反应、乏力等。其中超敏反应和水钠潴留是多西他赛的主要不良反应，FDA在说明书中进行了黑框警示。一项多西他赛的II期临床试验中^[1]，81%的患者有水钠潴留综合征，其中30%的患者停止了治疗。而多西他赛化疗前一天服用地塞米松，一次口服8mg，一日两次，连续五天，水钠潴留的发生率和严重性大大降低（发生率43%，严重病例6%），终止化疗仅有1.6%。研究证实使用糖皮质激素不仅能够降低发生过敏反应的风险，同时也能延迟和抑制体液潴留的发生，并降低体液潴留的严重程度，增加病人对药物的耐受性，使用多西他赛前24h和用药后48小时内使用糖皮质激素，可使水钠潴留由20%降低到6%^[2]。目前，为了预防过敏反应和体液潴留的发生，临床通常要求患者在用多西他赛前连续口服3~5天糖皮质激素，例如地塞米松，每天16mg，至少连续服用3d^[1]。口服3-5天糖皮质激素类药物降低超敏反应是临床常规的措施。糖皮质激素是通过抗炎作用降低多西他赛的超敏反应。

1. 多西他赛引起水钠潴留机制

多西他赛体液潴留主要表现为：外周性水肿、胸腔积液、腹水、心包积液及体重增加等

。体液潴留常见于化疗4~5周期后（多西他赛的累计剂量为400~500mg/m²）。多西他赛水钠潴留综合征病理生理机制为毛细血管渗漏综合征^[1-2]。毛细血管的通透性增加，导致细胞内液渗漏至周围组织。经毛细血管内皮细胞蛋白和水发生潴留，血管的通透性增高，且淋巴系统回流下降，导致的水钠潴留。这种严重的反应与药物的累计剂量相关。糖皮质激素延迟和预防水肿的机制不清。

2. 多西他赛引起超敏反应机制

多西他赛的超敏反应机制尚不明确。有报道是吐温80引起超敏反应，但该观点有争议，多西他赛并由非IgE介导引起的超敏反应。也有报道是乙醇中毒引起的。多西他赛严重的过敏反应（4%左右），发生快、症状急，处理不当会危及生命，应当引起足够重视。由于多西他赛是紫杉醇的衍生物，比紫杉醇水溶性好，但是溶解度仍然偏低，因此多西他赛制剂中含增溶剂吐温80和助溶剂乙醇，其规格是一瓶含多西他赛和吐温80的注射剂浓缩液和一瓶为13%（W/W）的乙醇溶剂。使用时先将乙醇溶剂加入浓缩液中混合均匀，临用前稀释使用。吐温80是非离子型表面活性剂，常用作难溶性药物的溶剂或乳化剂，使用含有吐温80的注射剂时，有时会发生过敏反应，发生率约为5%~40%，主要表现为低血压、支气管痉挛、

面部潮红、皮疹、呼吸困难、心率加快、发烧、寒战。此外，吐温80还能引起溶血反应。乙醇属于中枢神经系统抑制剂，过敏患者可以导致脊髓反应降低、嗜睡、健忘、体温降低、低血糖、昏迷、麻木、呼吸抑制、心血管衰竭。乙醇导致红细胞变形或溶血。

3. 糖皮质激素常用的预处理方案

(1)口服：地塞米松口服一次8mg，一日2次，服用3天。或者地塞米松口服一次8mg，一日2次，服用5天。3天方案与5天方案疗效相同。考虑激素的不良反应，因此药厂建议^[4]应用预防多西他赛用药的水钠潴留和过敏反应，多西他赛用药前口服地塞米松8mg，一日两次，用药3天。尽管预防用药，多西他赛的超敏反应（15.2%）和水钠潴留（64.1%）仍会发生，但预防用地塞米松后严重的超敏反应（2.2%）和严重的水钠潴留（6.5%）严重程度和发生率会明显降低。

(2)静注：地塞米松单剂量给予20mg静注预防用药后，超敏反应和水钠潴留的发生率分别为7.8%和12.2%。发生率低于厂家报道的口服方案^[3]。

(3)不同的化疗方案地塞米松用法用量也不相同。例如，多西他赛一周的化疗方案，于治疗当日早晨、治疗前一个小时、治疗当晚，口服地塞米松各8mg；多西他赛三周方案，在治疗前日晚上、治疗当日早晨、注射多西他赛前1小时及治疗后当日晚口服地塞米松8mg，然后注射多西他赛后一日2次服用地塞米松。多西他赛的1周用药方案和3周用药方案，外周水肿的发生率分别为2.4%和7.3%。

(4)有报道开始给药时，在没有使用糖皮质激素预防用药的情况下，降低多西他赛的输注速度也可防止超敏反应的发生。基于输注反应的症状，化疗可以由较慢输注速度重新开始。也有研究认为地塞米松的单次剂量足以防止水钠潴留，而不是标准的三日剂量。

(5)泼尼松龙、甲泼尼龙、可的松等糖皮质

激素都可以降低多西他赛的过敏反应和水钠潴留不良反应。泼尼松龙50mg口服，或甲强龙40mg口服。即使有糖皮质激素预防用药，仍有近2%的患者将会经历潜在的有生命威胁的反应。

综上所述，目前关于多西他赛用药过程中，糖皮质激素的使用并无明确的标准方案。目前，使用地塞米松口服的3日方案是说明书和文献推荐的最常用的方案。多西他赛化疗前一次20mg地塞米松静脉用药，患者有更好的依从性、更低的水钠潴留和超敏反应。关于地塞米松口服用药方案和静脉用药方案孰优孰劣，目前尚无明确结论。（参考文献略）（药学部临床药学编辑）

小儿用水合氯醛的疗效和安全性

小儿患者进行诊疗操作时，为使患儿安静、缓解疼痛和焦虑，常需要药物干预。目前常用的药物包括丙泊酚、右美托咪定、依托咪酯、咪达唑仑、戊巴比妥。这些药物均需专业的麻醉医师开具，在镇静过程中需要进行监测，并备有相应的工作人员和设备。水合氯醛也是小儿检查和治疗常用的镇静药物，口服和直肠给药迅速吸收，脂溶性高，易通过血脑屏障，分布全身各组织。用药后10-20min即可入睡，1h达高峰，维持4-8h，醒后无不适感，用药方便。常用的口服剂量为50mg-100mg/kg，或按体表面积 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 给药，灌肠剂量是每次按体重25mg/kg，最大限量为1克。如果为10%水合氯醛溶液对应的容积为0.5-1ml/kg，最大不超过10ml。水合氯醛在临床用于催眠和镇静，不良反应主要有消化道反应、过敏反应、肝肾功能损害、大剂量能抑制心肌收缩力，并抑制延髓的呼吸及血管运动中枢。本文进行了水合氯醛口服液对小儿有效性和安全风险评价。

1. 水合氯醛的疗效

2017年 Abulebda K^[1]等通过回顾性研究,比较了4个月到6岁儿童,口服水合氯醛方案和静脉注射丙泊酚-氯胺酮方案的有效性和安全性。结果表明使用丙泊酚-氯胺酮联合深度镇静效率优于水合氯醛,但需在专业的医师监控下使用丙泊酚-氯胺酮。Jeff Miller^[2]联合上海儿童医院2015年发表了一项随机、前瞻性的临床试验,比较了婴幼儿在超声心电图检查时,鼻内给予右美托咪定与口服水合氯醛镇静疗效相当。水合氯醛用于有小儿眼科检查的荟萃分析表明患儿在空腹口服水合氯醛后,约30-60分钟开始起效,有效率为88%-100%^[3]。2014年一项前瞻性研究^[4],1月~6岁的小儿在做眼科手术前在给予100mg/kg (<6月的患儿给予50mg/kg)的水合氯醛后,94.2%成功镇静,其中93.7%儿童在给予第一剂后45分钟内镇静。当给予第二剂时,镇静成功率增加至97.9%。因此,我们认为常规剂量的水合氯醛用于小儿镇静有效率比较高,用药方便。

2. 水合氯醛的安全性

Costa^[5]等人研究了在门诊牙科治疗期间接受高剂量口服水合氯醛(70-100 mg/kg)或口服咪达唑仑(1-1.5 mg/kg)的儿科患者。研究发现接受咪达唑仑治疗的儿童出院后不良事件的发生率明显低于接受水合氯醛的儿童。也有研究表明水合氯醛与右美托咪定减慢心率发生率^[2]相当,而水合氯醛组导致低氧血症的发生率低于丙泊酚-氯胺酮组^[1]。水合氯醛用于小儿肺功能检查研究^[6]和眼科检查的荟萃分析^[3]表明,在医院专业人员的监管下规范的使用常规剂量的水合氯醛是安全的。

2002年发表的美国家毒理学项目(NTP)的研究,小鼠通过灌胃分别给予0、25、50、100mg/kg的水合氯醛水溶液,每周5天,共104-105周。为期2年的研究表明肝细胞癌的发生率增加,且与水合氯醛的使用

呈剂量相关^[7,8]。一篇发表在Drug Safety^[9]的报告表明患者短期使用水合氯醛,随着水合氯醛服用剂量的增加,前列腺癌风险增加,但这一趋势并没有统计学意义。水合氯醛与其他四种常见癌症(口腔癌、胃癌、肺癌、黑色素瘤)无剂量关系。该论文认为尽管使用高剂量的水合氯醛的动物数据具有遗传毒性和致癌性,但水合氯醛对人的致癌性仍不明确。

部分小型试验和观察性研究认为水合氯醛起效慢、作用时间长、不良反应发生率高^[5],所以指南并不推荐将水合氯醛作为儿童镇静的首选用药。美国医疗安全协会(ISMP)发布的8例患儿使用水合氯醛用药错误导致患儿死亡^[10],3例患儿用药过量,2例患儿未实行监护,1例患儿将口服药物通过静脉给药。2012年水合氯醛在美国撤市,但在美国一些医疗机构仍然在使用水合氯醛的自制制剂,2017年ISMP因为水合氯醛的不良事件、以及潜在的致癌性,将水合氯醛列为高警戒药物目录。

水合氯醛长期接触可能导致类似慢性酒精中毒的症状,肾损害伴蛋白尿,或心脏损害的发生。如果发生呼吸抑制没有特定的药物逆转水合氯醛的作用。大剂量或过量服用水合氯醛后诱发室性心律失常和严重低血压导致死亡,且成剂量依赖性。

3. 结论与给临床的建议

(1) 鉴于疗效、安全性,水合氯醛可作为儿科检查前的镇静催眠用药。

(2) 水合氯醛应用于小儿镇静发生安全事件多为用药差错和过量用药导致的,因此应在医务人员的监护下用药。

(3) 水合氯醛在体外和动物长期使用具有一定的致癌性,而对于小儿检查单次用药或短期内检查用药目前尚无证据证明口服水合氯醛有致癌性。(参考文献略)

(药学部临床药学编辑)

药物新警示

心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据

美国食品药品监督管理局（FDA）2018年2月22日发布消息，建议在心脏病患者中慎用克拉霉素，因为几年后会增加潜在的的心脏问题或死亡的风险。FDA的建议是基于在来自一项大型临床试验中冠心病患者的一项随访10年研究的评估结果，该临床试验首次发现了这个安全性问题。FDA同时也在克拉霉素药品标签中加入了这项研究结果。

克拉霉素用于治疗皮肤、耳朵、鼻窦、肺部以及身体其他部分的多种类型的感染，包括鸟分枝杆菌（MAC），这是艾滋病（HIV）患者常发生的一种肺部感染。克拉霉素未批准用于治疗心脏疾病患者。

大型临床试验，称为CLARICOR试验2，观察到对于服用克拉霉素达两周的心脏病患者而言，他们出现非预期的死亡风险有所上升，这些患者随访一年甚至更长一段时间后，这种风险更明显。相对于安慰剂克拉霉素引起更多死亡的原因不明。一些观察性研究也发现死亡或其他严重心脏问题的增加，然而有些研究没有发现。所有的研究在设计上均存在局限性。目前发表的冠心病患者或非冠心病患者的6项观察性研究中，2项研究发现克拉霉素有长期风险的证据，4项研究未发现。总体来说，相对于观察性研究，前瞻性安慰剂对照的CLARICOR试验提供了风险升高的强有力的证据。基于这些研究，FDA尚不能确定心脏病患者的死亡风险升高的原因。

此外，针对非冠心病患者没有前瞻的、随机的和安慰剂对照试验来专门测量克拉霉素使用后长期的安全性结果。由于目前FDA没有这部分人群的研究信息，观察性研究也呈现了不同的结论，所以不能确定CLARICOR

试验的结论是否能外推到没有心脏病的患者。

医务人员应了解这些显著的风险，在给任何患者处方克拉霉素时权衡风险和获益，特别是那些有心脏病（即使是短期）的患者，应考虑使用其他抗菌药物。医务人员应给处方克拉霉素的心脏病患者提示心脏问题的症状和体征，不管这些患者的身体状况如何。

患者应告知医生是否有心脏疾病，特别是要使用抗菌素治疗感染时。与医生讨论使用克拉霉素的风险和获益以及其他治疗的可能性。在咨询医生前不要擅自停用心脏病治疗药物或抗菌素。没有医生的监护，患者擅自停用药物可能会给自身带来伤害。如果患者出现了心脏病发作或中风的症状应立即就医，如胸痛、气促或呼吸困难、身体局部或一侧出现疼痛或无力、或口齿不清。（摘自药物警戒快讯2018年第3期和FDA网站）

欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市羟乙基淀粉注射液

2018年1月12日，欧洲药品管理局(EMA)发布信息在欧盟范围内暂停上市羟乙基淀粉（HES）注射液。

2013年，在临床试验中发现HES增加肾损害和死亡风险，建议在重症患者和脓毒血症患者中禁用HES，并要求制药厂商开展药物利用研究，以检验这一措施的实际执行情况。但两项研究结果表明，HES仍被用于重症患者以及脓毒症和肾损伤患者。欧盟药物警戒风险评估委员会结合现有临床试验和观察性研究的风险获益数据，以及来自利益相关者和专家的反馈意见，认为2013年限制措施的执行效果不佳。为避免给上述人群带来严重风险，PRAC建议暂停HES注射液的上市许可。（摘自药物警戒快讯2018年第2期和EMA网站）