临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

主办：临床药学室

总第133期 2019年第3期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一九年九月**

目录

【药物警戒】

1.加拿大警示他克莫司口服制剂用药错误的风险

2.英国警示GLP-1受体激动剂与胰岛素联用致糖尿病酮症酸中毒风险

【合理用药】

胃药何时服最佳

【新药信息】

美索巴莫注射液

【药物警戒】

加拿大警示他克莫司口服制剂用药错误的风险

2019年7月，加拿大卫生部发布信息，警告因无意间更换不同他克莫司口服制剂的用药错误导致移植排斥的风险。

主要信息

• 已有报道，患者接受错误的他克莫司口服制剂后因体内药物暴露量不足或过量出现移植排斥和其他不良反应。

• 在加拿大使用的三种他克莫司口服制剂是不可互换的。在没有合适的剂量调整和监测下，无意的更换会导致移植排斥和其他不良反应。

• 如果处方者需要在不同制剂间更换，仔细的医疗观察和疗效监测是必须的。剂量调整需维持血药浓度在治疗范围内。

• 为避免因更换不同他克莫司制剂而引起不良反应，提醒医务人员以下事项：

• 在处方书写、处方和药物调配信息系统的药物选择界面、药物存储地点，为不同制剂增加显著的标识（如：速释，缓释或延长释药）。

• 在药物使用过程中使用商品名或产品名以确定特定的配方是针对患者的。

• 考虑对电子处方和药房订单增加包括制剂间没有互换的警告和剂量频率提醒的自动警报。

• 向病人和/或其看护人员充分解释药物及其不同制剂，鼓励他们在注意到药物改变时与医务人员沟通。

• 加拿大卫生健康部门已经与他克莫司产品的制造商们沟通，在名称和说明书上对产品制剂进行突出显示。

问题已有报道，病人在接受错误的他克莫司口服制剂后引起移植排斥和其他不良反应。

背景信息

他克莫司是一种口服免疫抑制药物，用于预防和治疗器官移植排斥反应。他克莫司治疗窗狭窄，血药浓度较小的变化也会引起移植排斥和其他不良反应。在加拿大批准的不同规格的三种不同的他克莫司制剂（见受影响产品表）会增加无意间改换错误产品和导致剂量错误的潜在风险。

制剂混淆引起的他克莫司暴露量不足导致移植排斥和暴露过量导致例如肾功能受损的其他不良反应的案例在加拿大全国范围内都有报道。加拿大卫生健康部门已经收到9例在加拿大无意间换用了不同他克莫司制剂产品的用药错误报告：无移植排斥反应报告，有两例肾脏反应报告。

如果处方者要更换制剂，必须要仔细进行医疗观察和疗效监测。剂量调整需保证血药浓度维持在治疗范围内。

为减少产品混淆的潜在风险，加拿大卫生健康部门已经与他克莫司产品的制造商们沟通，在名称和说明书上对产品制剂进行突出显示。

受影响的人群给消费者的信息：

他克莫司是一种用于移植后帮助预防或治疗器官排斥的药物。在加拿大有三种多规格的他克莫司口服制剂：速释胶囊，缓释胶囊和延长释放片剂。不同制剂不能交换使用。

加拿大卫生部已经收到患者接受错误类型制剂的用药错误报告。服用错误的他克莫司制剂会导致例如移植排斥等严重的副作用。

患者应该服用相同类型的他克莫司药物，而且在没有医生的建议和指导下，不应更换为其他的他克莫司制剂。

当患者观察到药品外观、剂量、商品名/产品名、或包装发生变化时应立即与专业医务人员取得联系。

患者或其看护人应与专业医务人员联系获得关于新安全性信息的更多细节。

给专业医务人员的信息：

建议医务人员：

• 在处方书写、处方和药物调配信息系统的药物选择界面、药物存储地点等任何需要标识的地方为不同制剂增加显著的标识（如：速释，缓释或延长释药）。

• 开具处方时使用商品名或产品名（见受影响产品表），并在配发他克莫司产品前确认该药物的具体制剂。

• 考虑电子处方和药品订单输入的自动警报，其中包括这些剂型不可互换的警告，以及剂量频率提醒。

• 提醒患者当观察到药品外观、剂量、商品名/产品名、或包装发生变化时应与专业医务人员联系说明。

英国警示GLP-1受体激动剂与胰岛素联用

致糖尿病酮症酸中毒风险

2019年6月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，在胰高血糖素样肽-1（GLP-1）与胰岛素联合使用治疗2型糖尿病患者过程中，当联用的胰岛素剂量迅速降低或停药时，可能导致糖尿病酮症酸中毒风险。GLP-1受体激动剂并非胰岛素替代药品，胰岛素的任何减量应采用阶梯方式，并谨慎自我监测血糖。胰岛素突然停药或减量可导致血糖控制不良，并伴随糖尿病酮症酸中毒风险。

艾塞那肽（Exenatide）、利拉鲁肽（liraglutide，包括含胰岛素复方产品）和度拉糖肽（dulaglutide）是GLP-1受体激动剂（也称为GLP-1模拟疗法），上市用于治疗成人2型糖尿病，以改善血糖控制；但Saxenda（含利拉鲁肽的一种减肥产品）除外，其适用于体重控制。GLP-1受体激动剂以葡萄糖依赖性方式刺激胰腺的胰岛素分泌，并减缓胃排空和抑制胰高血糖素分泌，从而发挥其降糖作用，但GLP-1受体激动剂非胰岛素的替代药品。

截至2019年5月底，MHRA的黄卡计划已收到26例关于糖尿病酮症酸中毒报告。其中，10例报告患者使用艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽后，出现酮体生成相关反应（如血酮体升高、酮尿）。与之对应，2007年至2018年间，英国这3种药物的估计暴露量约为200万患者-年。在约1/3的英国病例报告中，启动GLP-1受体激动剂治疗时胰岛素停药或迅速减量。在其余病例中，由于存在糖尿病酮症酸中毒其他可能性诱发因素（如其他药物或原患疾病影响），很难确定这些药物与糖尿病酮症酸中毒的关联性。已有与艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽相关的严重且危及生命的糖尿病酮症酸中毒病例报告，尤其是在联用的胰岛素迅速减量或停药后。欧盟一项对以上报告的评估得出结论，这些病例可归因于胰岛素突然停药或减量的同时启动了GLP-1受体激动剂治疗，导致血糖控制不良。该评估未将正常血糖性糖尿病酮症酸中毒确认为GLP-1受体激动剂治疗的特异性安全性风险。该评估中一些病例，报告提示为正常血糖性糖尿病酮症酸中毒的反应；然而，这些均归因于同时使用钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂（SGLT2）药物，已知这些药品与正常血糖性糖尿病酮症酸中毒有关。

当GLP-1受体激动剂治疗添加至现有胰岛素治疗中时，可考虑减少胰岛素剂量以降低患者低血糖风险。考虑到每位患者的血糖水平和胰岛素个体化需求，建议对胰岛素剂量调整采用阶梯式方法。尽管恶心和呕吐可被视为GLP-1受体激动剂的不良反应，但这些也是已知的糖尿病酮症酸中毒症状，在启动GLP-1受体激动剂治疗和调整胰岛素剂量时应谨慎对待。许多糖尿病酮症酸中毒及相关反应病例发生于启动GLP-1受体激动剂治疗后2周内，恶心和呕吐通常是共同报告的反应。应告知患者糖尿病酮症酸中毒的症状和体征（恶心、呕吐、腹痛、过度口渴、排尿频率增加、呼吸困难、意识模糊、异常疲乏或嗜睡）以及出现这些症状和体征时需紧急就医。

MHRA正在对艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽的产品特征性概要和患者信息说明书进行更新，以提示对胰岛素减量推荐采用阶梯式方法，并建议在调整胰岛素剂量时必须进行血糖自我监测，尤其是在启动GLP-1受体激动剂治疗期间。

GLP-1受体激动剂利司那肽（lixisenatide）和司美鲁肽（semaglutide）也在英国上市使用，但二者不涉及本次欧盟审查。在发布本信息时，MHRA在英国境内尚未收到任何与利司那肽和司美鲁肽有关的糖尿病酮症酸中毒的报告。然而，不能排除二者当胰岛素剂量改变时致糖尿病酮症酸中毒的理论风险。

对医务人员的建议：

• 已有与艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽相关的严重且危及生命的糖尿病酮症酸中毒病例报告，尤其是在联用的胰岛素停药或迅速减量后。

• 调整胰岛素剂量时，必须自我监测血糖，尤其是当启动GLP-1受体激动剂治疗且减少胰岛素剂量时。

• 如果降低胰岛素剂量，建议采用阶梯式方法。

• 与患者讨论糖尿病酮症酸中毒的风险因素以及体征和症状，并建议他们出现上述情况时立即就医。

（英国MHRA网站）

【合理用药】

**胃药何时服最佳**

　　服药与进食的时间关系，可分餐前、餐后、餐时（餐中）及餐间（两餐间隔时间的中点）四点。除有特别注明外，餐前及餐后均为半小时服药。

　抗酸药 本类药物多为弱碱性无机盐，如氢氧化铝、氧化镁、三硅酸镁、碳酸钙等及它们的复方制剂，主要作用为直接中和胃酸，可迅速缓解胃痛。因一定浓度的胃酸为食物在胃内进行消化作用所必需，胃病患者服用抗酸药旨在中和过多的胃酸，因而宜待胃内容物将近排空时再充分发挥药物的抗酸作用，故餐后1～1.5小时及临睡前服用最佳。复方制剂和胃得乐、胃速乐等需按规定嚼碎服用。由于抗酸药作用时间较短暂，副作用较多，总体疗效欠理想，近年已很少应用。

　　抑酸药 此类药物降低胃酸的机制不是直接中和作用，而是吸收后作用于胃的泌酸细胞（壁细胞），抑制胃酸分泌。因此虽作用不如抗酸药快捷，但作用时间长，副作用少，胃酸降低明显，因而疗效突出，为胃病治疗的主要药物。较早应用于临床者为H2受体阻断剂，有西咪替丁（甲氰咪胍、泰胃美）、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁等，这些药物对胃黏膜多无明显刺激性，吸收利用基本上不受胃内容物的影响，一般规定在餐后服用，但在餐前或餐时服用也无妨。质子泵抑制剂因问世较晚，抑酸作用更强大而持久，疗效更突出，先后有奥美拉唑（洛赛克、奥克）、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑（波利特）及埃索美拉唑等。由于这些药物的吸收利用多受到胃内食物的干扰，故在餐前空腹状态下服用为佳。

　　胃黏膜保护药 此类药物的基本作用为通过各种不同机制和途径，加强黏膜的屏障功能。药物作用能否充分发挥，有赖于胃内药物浓度及与黏膜接触的时间。胃内有食物存在会影响药物浓度，但食物能降低胃排空速率，延长药物与黏膜接触时间。故多数药物以在半空腹状态下的餐间服用为宜。具体药物因各有不同的特点，适宜的服用时间也不完全相同。如思密达和麦滋林－S在餐间服，硫糖铝在餐前1小时及晚上临睡前服，胶体铋制剂（得乐、德诺、维敏）和米索前列醇（喜克溃）在餐前及晚上睡时服。替普瑞酮（施维舒）则在餐后服。铝碳酸镁（达喜）也在餐后1小时及晚上睡时嚼服，再有症状出现时可随时加服。此药具有可逆性吸附胆盐的独特作用，故最适宜治疗胆汁返流，而餐后是胆汁返流的易发时刻。

　　促动力药常用多潘立酮（吗丁啉）、西沙必利（普瑞博思）或莫沙必利，均在餐前服用，待进食时药效恰好到达高峰。曲美布汀（舒丽启能）具有对胃肠平滑肌运动的双向调节作用，也在餐前服用。

　　根治幽门螺杆菌用药现行方案为以一种质子泵抑制剂或胶体铋制剂，加二种抗生素或抗菌药物，后者常用克拉霉素、羟氨苄青霉素、甲硝唑或替硝唑及呋喃唑酮（痢特灵）。为降低费用，可用H2受体阻断剂替代质子泵抑制剂，但疗效亦有所降低。克拉霉素以餐前空腹服用最佳，如有胃肠刺激现象出现，亦可在餐后或餐时服用。因食物会稍延缓此药的吸收，但对总的生物利用度并无影响。阿莫西林口服后吸收良好，不受食物影响，于餐前、餐后、餐时服用均可。甲硝唑、替硝唑、痢特灵则应在餐后服用，以避免或减轻较易出现的胃肠刺激症状。

【新药信息】

美索巴莫注射液窗体顶端

5窗体底端

**药品名称:**

通用名称：美索巴莫注射液
英文名称：Methocarbamol Injection
商品名称：美索巴莫注射液

**成份:**

本品主要成份为美索巴莫。
本品辅料为聚乙二醇300，注射用水。

**适应症:**

主要用于急性骨骼肌疼痛或不适症状的辅助治疗。

**用法用量:**

静脉推注，病人在静卧条件下，缓缓推注，给药速度每分钟不得超过3ml，注射后应至少休息10-15分钟。

静脉滴注：配于0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中静脉滴注，滴速不宜过快，1.0g的稀释量不应超过250ml。稀释后的混合液不能冷藏。使用剂量和次数根据病情和治疗效果来决定，成人一次使用剂量为1.0g，一日最大剂量为3.0g，连续使用不得超过3天。轻度病例静注后应改为口服给药以维持治疗。严重病例或手术后不适合口服给药时，每8小时给药一次，达每日3g的最大剂量，连续使用不能超过3天。若病情持续，在停药48小时后可再重复给予一次疗程。

**不良反应:**

主要不良反应：过敏反应、发热、头疼。心血管系统：心动过缓、面部潮红、低血压、昏厥、血栓性静脉炎、多数昏厥的病例可自然恢复，另外，肾上腺素、注射用类固醇激素和/或抗组胺制剂能促进恢复。消化系统：消化不良、黄疸（包括胆源性黄疸）、恶心、呕吐。血液和淋巴系统：白细胞减少。神经系统：健忘、混乱、复视、头晕眼花、嗜睡、失眠、共济失调、眼球震颤（包括癫痫大发作）、眩晕。皮肤和特殊感觉：视力模糊、鼻充血、金属味、瘙痒、皮疹、风疹。其它：疼痛、注射部位蜕皮。

**禁忌:**

1. 本品以聚乙二醇300为溶媒，它可以加重肾功能不全患者原有的酸毒症和尿素的积蓄，因此禁用于肝、肾功能障碍者。
2. 孕妇及哺乳期妇女禁用。
3. 对本品过敏者禁用。

**警告:**

未进行该项实验且无可靠参考文献。

**注意事项:**

1. 本品性状发生改变时，禁止使用。
2. 本品在加入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中稀释混合后不得冷藏。
3. 注射时需仔细操作避免药液渗出血管外引起不必要的伤害。
4. 用药期间不得从事操作机械或驾驶机动车辆等。
5. 静脉注射速度不宜过快。

**药物相互作用:**

不宜与全身麻醉药、催眠药、安定类和含有乙醇类药合用。