

# 目 录

## • 综 述 •

肠道菌群失调介导酒精性肝病发生发展的机制研究进展 .....	1
--------------------------------	---

## • 药物警戒 •

欧盟建议采取措施降低含羟嗪药物的心脏疾病风险 .....	6
加拿大限制利培酮适应症 .....	7
加拿大警示磺胺甲噁唑甲氧苄啶的药物性免疫性血小板减少风险 .....	7
加拿大发布达比加群酯与决奈达隆、胺碘酮药物相互作用的安全性审查结果 .....	8
新西兰警示唑来膦酸的肌腱损伤 / 肌腱炎潜在风险 .....	9
欧盟发布《个案病例安全报告实施指南》 .....	10
加拿大暂停含欧绵马成分顺势疗法产品许可证 .....	11
欧盟拟采取措施降低 SGLT2 抑制剂的酮症酸中毒风险 .....	12
欧盟拟采取措施降低 Tysabri 的脑部感染 PML 风险 .....	13
日本更新氨氯地平的安全性信息 .....	14
日本提示伊曲康唑的间质性肺炎的风险 .....	15
日本提示哌拉西林钠的急性全身发疹性脓疱病风险 .....	15
加拿大警示哌拉西林的药物超敏反应综合征 .....	15
英国提示厄洛替尼适应证信息的重要变更 .....	16
英国发布丙戊酸钠与异常妊娠结局风险的最新宣传资料 .....	17

## • 药物不良反应通报 •

警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险 .....	19
-----------------------------------	----

## • 药事管理 •

药物咨询 .....	21
不良反应 .....	23
合理用药 .....	24
从处方点评浅析不合理用药现状 .....	24
学习园地 .....	28
如何正确使用舒利迭 .....	28
科室文化 .....	30
药剂科举办 PPT 演示文稿制作培训 .....	30
新系统在门诊药房顺利启动 .....	30



## • 综 述 •

### 肠道菌群失调介导酒精性肝病发生发展的机制研究进展

臧月<sup>1,2</sup>, 王生<sup>1,2</sup>, 刘楠<sup>1,2</sup>, 刘莉<sup>1,2,3</sup>, 梅其炳<sup>1,2,3</sup>

(1. 中国医药工业研究总院, 上海 200040; 2. 上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 200437; 3. 上海市生物物质成药性评价专业技术服务中心, 上海 200437)

**摘要:** 酒精性肝病是一种慢性进行性疾病, 严重影响患者健康。在一般情况下, 肠道菌群处于动态平衡, 维持肠道正常生理功能。当机体长期摄入酒精后, 酒精及其代谢物通过引起肠道菌群数量改变、肠道通透性增加、细菌位移等方式造成肠道菌群紊乱, 从而激活机体免疫应答, 诱导肝脏产生促炎症因子, 促进酒精性肝病发生发展。而补充益生菌或益生元调节肠道菌群紊乱可以有效的改善酒精性肝病的临床指征, 提示调节肠道菌群失调将会成为临床治疗酒精性肝病行之有效的手段。该文就近年来国内外关于酒精摄入、肠道菌群失调、酒精性肝病之间的相互关系及调节菌群紊乱治疗酒精性肝病的进展进行概述, 为菌群失调与酒精性肝病的研究和治疗提供理论参考。

**关键词:** 肠道菌群; 酒精性肝病; 细菌位移; 促炎症因子; 免疫应答; 益生菌

近年来, 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 发病率逐年上升, 其进一步发展恶化转变为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 严重威胁人类健康。目前, 对于 ALD 发病机制的研究主要围绕在酒精代谢相关的氧化应激、甲硫氨酸代谢异常、肠源性内毒素、炎性介质和营养失衡等方面<sup>[1]</sup>。常用的临床药物主要有烯磷脂酰胆碱 (易善复)、磷酸二酯酶抑制剂

(己酮可可碱)、糖皮质激素等。尽管临床应用这些药物能一定程度改善肝损伤, 但易产生耐受性, 这些药物多次治疗后效果明显降低, 并且容易提高患者并发症及感染的风险, 并不能从根本上治疗 ALD。

ALD 作为临床典型的慢性疾病, 与肠道菌群失调关系紧密。目前研究已经证实, 肠道菌群失调可以介导多种慢性疾病的发生, 如心脑血管疾病、内分泌系统疾病、糖尿病、自身免疫性疾病、结肠癌等<sup>[2]</sup>。酒精诱导的肠道菌群失调作为诱发 ALD 的主要机制之一, 在 ALD 的发生过程中具有重要的作用。首先, 肠道与肝脏之间通过肝肠轴紧密相连, 一旦肠道菌群发生紊乱, 势必对正常的肝脏功能产生影响。其次, 肠道菌群失调会导致肠道通透性的增加, 部分肠道微生物及其代谢产物如 LPS (lipopolysaccharides, LPS) 会通过血液循环进入肝脏, 引起肝脏的慢性炎症, 进而诱导 ALD 的发生。同时, 肠道菌群及肝脏代谢酒精产生乙醛乙酸等代谢物, 影响肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞, 进而加重肝损伤<sup>[3]</sup>。肠道菌群失调与 ALD 之间的关系已被众多国内外研究者所关注, 能否通过调节肠道菌群紊乱达到治疗酒精性肝病的目的, 仍需要开展大量的研究工作。本文就近年有关肠道菌群失调与酒精

性肝病发生发展之间的机制、关注的问题及发展前景作一综述，为酒精性肝病的临床治疗提供借鉴。

### 1 酒精长期摄入诱导肠道菌群失调方式复杂多样

研究表明，饮食习惯及外界环境因素的改变能明显诱导肠道菌群的改变，而大量习惯性的酒精摄入亦会明显诱导肠道菌群失衡。长期摄入酒精导致胃肠蠕动减少、胃内 pH 值增加，这可能对小肠细菌的过度生长具有促进作用<sup>[4]</sup>。此外，Yan 等<sup>[5]</sup>在 ALD 与肠道菌群的关系研究中发现小鼠慢性摄入酒精后，小肠细菌表现出过度生长，其主要机制是小肠抗菌蛋白 Reg3b (regenerating islet-driven protein 3 beta) 和 Reg3g (regenerating islet-driven protein 3 gamma) 表达减少。酒精及其代谢物诱导肠道菌群失调机制复杂，涉及到多种因素的改变。

#### 1.1 酒精长期摄入改变肠道菌群数量

在健康人体中，肠道内微生物群处于共生平衡状态，但是习惯性长期摄入酒精会改变正常肠道菌群数量，进而引发肠道菌群失调。Chen 等<sup>[6]</sup>对 ALD 患者的肠道菌群通过宏基因组分析证实，当机体长期摄入酒精后明显降低乳酸杆菌属数量，主要原因是酒精摄入引起肠道菌群失调，进一步导致饱和长链脂肪酸合成减少。而乳酸杆菌属由于能量饱和长链脂肪酸水平降低，导致乳酸杆菌属数量的下降。此外，该学者通过常见的细菌 16s rRNA 区域序列分析发现，在酒精性肝硬化患者的粪便中表现出普雷沃氏菌科数量相比乙肝肝硬化患者或健康人明显增加。Bull-Otterson 等<sup>[7]</sup>研究发现，慢性酒精摄入导致肠道内拟杆菌门和厚壁菌门数量下降，革兰阴性菌变形菌门及革兰阳性

菌放线菌门数量增加。综上研究成果发现酒精引起肠道菌群数量改变主要表现在肠道优势菌被抑制，少数致病菌菌种过度繁殖，导致肠道生理功能受损。

#### 1.2 酒精长期摄入破坏肠道屏障完整性

在正常生理状态下，肠道具有完整的屏障系统。而酒精长期摄入会破坏肠道的屏障功能，促使肠道内部分致病菌及有害代谢产物穿过肠黏膜进入血液循环并分布到达其他组织器官，导致 ALD 的发生。肠道上皮细胞保护层上的防御素、肠道上皮细胞之间的紧密连接蛋白和肠道免疫细胞决定肠道黏膜的完整性<sup>[8]</sup>，而急性摄入高浓度酒精导致肠道上皮细胞损伤或者死亡<sup>[9]</sup>。在 ALD 患者和动物模型中发现，酒精及其代谢产物乙醛均会增加肠道对大分子物质的渗透性，例如细菌代谢产物 LPS，LPS 从肠上皮位移进入体循环，从而对肝脏组织产生损伤<sup>[10]</sup>。在酒精性肝病患者肝内可检测到 LPS、细菌 DNA、肽聚糖和革兰阴性菌的相关成分<sup>[11]</sup>。研究表明，肠道通透性增加还与氧化应激反应有关，研究发现 LPS 也能够诱导一氧化氮、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的产生并激活 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等，促进一氧化氮合酶 (iNOS) 的产生，促使肠黏膜结构发生变化，从而最终导致肠道通透性增加<sup>[12]</sup>。

#### 1.3 酒精长期摄入引起细菌及其 LPS 位移

酒精摄入可以诱导肠道屏障功能的损伤，增加肠道通透性，为正常定植在肠道内的细菌位移到其他组织提供机会。研究发现酒精长期摄入会引起血浆内 LPS 及其结合蛋白 LBP (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) 水平的增加<sup>[3]</sup>一方面酒精可以促进肠道革兰阴性菌的生长，从而导致肠道内毒素水平增加。另一方面革兰阴性菌和肠道上皮细胞对

酒精代谢导致乙醛聚集,乙醛增加肠道通透性和黏附连接蛋白上的酪氨酸磷酸化,促使肠道对内毒素的通透性增加,内毒素通过体循环可能会激活肝脏及其他器官的炎症反应<sup>[13]</sup>。

Francés 等<sup>[14]</sup> 在一项临床研究中证实,酒精性肝硬化患者血浆内的细菌 DNA 含量明显增加,为细菌位移提供有力支持。长期酒精摄入会引起肠道菌群失调,Wlodarska 等<sup>[15]</sup> 研究发现,利用小鼠特异性致病菌柠檬酸杆菌 *C. rodentium* 经口腔灌胃感染小鼠,会引起肠道菌群失调,进而促使位移到肝脏的 *C. rodentium* 数量增加。此外,在肝硬化患者中,细菌位移不仅能够导致患者严重感染,而且会加速酒精引起的肝损伤及纤维化。

## 2 肠道菌群失调促进酒精性肝病的发生发展机制

酒精导致的肠道菌群失调及促进 ALD 发生发展之间的关系已经受到国内外研究学者的广泛关注。Canesso 等<sup>[16]</sup> 在一项关于肠道菌群对 ALD 发生发展的作用研究发现,无菌小鼠在急性摄入酒精后并未引起肝损伤,相比正常小鼠,肝脏内中性粒细胞聚集少,肝脏内促炎症因子趋化因子配体 1 及 IL-6(interleukin-6, IL-6)水平低。此外,将正常小鼠急性摄入酒精后失调的肠道菌群移植到无菌小鼠体内,能够激活无菌小鼠肝脏及肠道内的炎症反应。这项研究表明肠道菌群在 ALD 发生发展中起到不可忽视的作用。目前认为肠道菌群失调导致 ALD 发生发展之间的机制主要表现在以下 3 个方面:①宿主受体即 TL R4(Toll like receptor 4, TL R4)对肠道微生物产物的识别;②酒精及其代谢产物乙醛加重肝脏炎症反应;③菌群失调诱使肝脏内中性粒细胞聚集。

## 2.1 菌群失调激活 TL R4 促进 ALD 的发生发展

研究发现,ALD 的发生发展与 LPS/TL R4 通路激活密切相关。酒精及其代谢物导致肠道菌群的变化包括肠道菌群失衡、肠源性产物(如细菌 LPS、多肽、细菌 DNA)的释放,通过模式识别受体如 TL R4 引起炎症反应;肠道菌群失调后通过增加肠道通透性、促进肠道内细菌位移,部分细菌及 LPS 从肠道内位移到血液循环,进而进入肝脏。肝脏内的巨噬细胞及其他类型细胞上的 TL R4 能够识别 LPS 即 LPS/TL R4 途径,启动细胞下游信号免疫反应,负责激活转录因子如 NF- $\kappa$   $\beta$  (nuclearfactor  $\kappa$   $\beta$ , NF- $\kappa$   $\beta$ ) 和激活蛋白 1(activator protein-1, AP-1)。此过程导致炎症因子产物增加例如 INF- $\gamma$  (interferon gamma, INF- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、趋化因子和活性氧<sup>[3, 17]</sup>。同时,LPS/TLR4 途径被证实能够促进肝纤维化发生,通过敏化星状细胞转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导的信号,促进 Kupffer 细胞释放 TGF- $\beta$ ,加重炎症反应。在 TLR4 突变 C3H/HeJ 小鼠和 TLR4 缺陷小鼠中证明,即使过量长期酒精摄入,TLR4 突变或缺失小鼠不会诱发 ALD,进一步证实 LPS/TLR4 在酒精性肝病中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。

## 2.2 乙醇及其代谢产物加重炎症反应

乙醇及其代谢产物能够直接或间接激活宿主免疫细胞的炎症反应。酒精代谢产物包括乙醛及乙酸,不仅可以直接诱导炎症反应,而且能够增强 LPS 介导的诱导肝脏 Kupffer 细胞/巨噬细胞的炎性因子产生<sup>[8]</sup>。Shen 等<sup>[19]</sup> 研究证实,乙醛及乙酸能够促进巨噬细胞对 LPS 的炎症反应,激活 NF- $\kappa$   $\beta$  信号通路,促进 TNF-

$\alpha$  产生。Peng 等<sup>[20]</sup>采用 Lieber-Decarli 液体饲料喂 C57BL/6 小鼠 8 周发现肠道炎症加重, 在肝单核细胞和巨噬细胞内产生大量的 TNF- $\alpha$ , 同时在 TNF 受体 1 突变的小鼠中发现肠道屏障功能并未受到破坏, 由此可见, TNF- $\alpha$  在 ALD 的发生发展中起着不可忽视的作用。此外, 乙醇及其代谢产物通过改变体内能量平衡诱导肝脏炎症。乙醇及乙醛代谢导致 NADH/NAD<sup>+</sup>比例增加, 当其再氧化时, 引起线粒体电子传递链产生副产物活性氧。活性氧通过 NF- $\kappa$  B 激活下游炎症反应, 加重肝损伤。乙醇及其代谢产物能够加剧 LPS 对肝脏的损伤作用, 进一步促进 ALD 恶化。

### 2.3 菌群失调诱使肝脏内中性粒细胞聚集促进 ALD 的发生发展

酒精性肝炎患者最大的特点是肝小叶中存在大量的细胞因子及趋化因子, 导致细胞内的中性粒细胞聚集。临床研究表明, ALD 患者肝脏中能够观察到高水平的促炎症细胞因子聚集, 尤其是 TNF- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  (interleukine-1 be-ta, IL-1 $\beta$ ) 和白介素-8 (Interleukine-8, IL-8) 的水平明显升高。这些细胞因子的产生是由于中性粒细胞对内毒素血症(血浆中高水平的 LPS) 的反应引起的。临床研究发现, 酗酒者肝脏中有大量中性粒细胞发生浸润, 而在酒精喂养的 NIH Swiss 小鼠模型中, 亦发现肝脏中性粒细胞聚集浸润现象<sup>[16]</sup>。中性粒细胞是导致 ALD 非常重要的炎症细胞, 在肝脏中聚集, 激活促炎症细胞因子以及杀死敏感性肝细胞<sup>[17]</sup>。尽管 ALD 患者中单核细胞聚集程度较弱, 但广泛分布在疾病过程中的各个阶段, 包括酒精性脂肪肝、脂肪肝恢复阶段和肝硬化。菌群失调早期阶段诱使肝脏单核细胞发生轻度浸润, 然后诱使大量的

中性粒细胞浸润肝组织。此外, IL-8 是一个关键性的促炎趋化因子, 涉及中性粒细胞动员的多个步骤。Lemmers 等<sup>[22]</sup>研究发现, 肝脏内高水平的 IL-17 也是 ALD 患者的特征之一, 同时在 ALD 患者肝脏活检的肝星状细胞中发现 IL-17 受体, 同时在体外将肝星状胶质细胞暴露于 IL-17 下可诱导 IL-8 产生, 这对中性粒细胞的聚集起到重要作用。总之, 促炎症细胞因子在诱导中性粒细胞浸润中起到重要作用, 从而加速酒精性肝损伤发生发展。

### 3 调节肠道菌群紊乱可以有效改善酒精性肝病

酒精及其代谢物导致肠道菌群失调, 破坏肠道功能完整性, 激活宿主免疫应答促进酒精性肝病发生发展。ALD 作为一种世界性慢性肝损伤疾病之一, ALD 的发病机制可能是复杂的, 即多方面、多途径、多层次的损伤。但是目前通过调节肠道菌群改善 ALD 的治疗方法已经得到越来越多学者的认可。通过服用抗生素、膳食纤维、益生菌改善酒精引起的肠道菌群紊乱已经初见成效。

#### 3.1 抗生素降低革兰阴性菌数量改善 ALD

对于肠道菌群失调引起的不同程度的酒精性肝病, 临床上尝试使用抗生素治疗 ALD, 表现出一定的治疗效果。Bajaj 等<sup>[23]</sup>发现 ALD 患者口服利福昔明能够减少革兰阴性菌韦荣球菌科的数量, 降低肝硬化患者体内内毒素水平, 同时改善 ALD 患者临床肝损伤指标。Heaton 等<sup>[24]</sup>为了观察细菌内毒素对酒精喂养小鼠的肝脏损伤作用, 在实验开始前给予抗生素发现, 提前给予抗生素后小鼠脂肪肝的严重程度明显降低, 表现出肝脏重量减轻, 血清 ALT (alanine aminotransferase, ALT) 水平降低及肝脏脂肪变性得到缓解。

### 3.2 益生元减轻 ALD

酗酒者通常表现为菌群失调、肠内营养缺失,以燕麦为主的膳食纤维已成为治疗 ALD 的研究热点。膳食纤维进入肠道后,不能被消化系统所利用,但在结肠部位会被肠道微生物作为底物,选择性地分解和发酵,产生挥发性有机酸,如乙酸、丙酸和丁酸等。这些短链脂肪酸一方面作为能量物质被宿主肠壁细胞和肠道益生菌利用,另一方面通过降低肠道 pH 值抑制大肠杆菌和沙门氏菌等病原菌的生长,减少有毒发酵产物的形成,进而改善肠道微环境,保护肠黏膜屏障功能,增强机体免疫力<sup>[25]</sup>。Franchi 等<sup>[26]</sup>发现给予高纤维饮食的酒精性肝病小鼠小肠内 IL-1 $\beta$  含量能够恢复到正常水平,减轻菌群失调引起的慢性炎症反应,同时肝损伤组织病理学评分得出给予高纤维饮食的酒精性肝病小鼠肝脏中的巨噬细胞密度减少,提示膳食纤维可能是治疗 ALD 有效的手段。

### 3.3 益生菌减弱慢性炎症改善 ALD

目前通过补充益生菌治疗 ALD 的研究已经取得一定的进展。ALD 患者菌群失调是诱发疾病的重要因素,通过补充益生菌,促使体内益生菌数量增加,抑制致病菌繁殖,进而恢复肠道菌群平衡,达到治疗 ALD 的目的。Kirpich 等<sup>[27]</sup>给予酒精性肝病患者用双歧杆菌和乳酸杆菌治疗 5 天后发现,肠道中益生菌的数量增加,血清中 AST (aspartate transaminase, AST) 和 ALT 水平下降,表明短期给予益生菌改善肠道菌群失调,即可明显减轻肝损伤。另外,发现酒精引起的肝脏脂肪聚集和炎症反应有所改善,提示益生菌可能是通过消除肝脏内脂肪聚集和减轻炎症反应发挥治疗 ALD 的作用。

综上所述,长期酒精摄入通过影响肠道菌

群平衡从而促进 ALD 的发生发展。长期摄入酒精导致肠道菌群失调、肠道通透性增加,进而影响肠道屏障功能,促使肠道微生物及其产物位移入体循环,诱导肝脏促炎症细胞因子聚集,引发炎症加速肝损伤。诺贝尔奖获得者 Lederberg 形容人体是一个由人体自身细胞及微生物细胞共同构成的“超生物体”,同时,有部分研究者提出,人类自身基因组相对稳定,而肠道微生物基因组则相对灵活,食物及药物可进行定向调节,改变肠道菌群的结构组成及代谢方式,以影响宿主的自身代谢,达到预防治疗的作用<sup>[28]</sup>。Yazawa 等<sup>[29]</sup>在大鼠结肠癌模型中发现,益生菌有良好的抗肿瘤效应,给予长双歧杆菌后,结肠的癌前病变(隐窝异常病灶)降低 25%~50%。Corthésy 等<sup>[30]</sup>研究发现,乳酸杆菌和双歧杆菌能抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 转录,抑制结肠炎小鼠中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的翻译,从而减轻炎症反应。益生菌相关药物已经在临床应用于腹泻病、功能性胃肠道疾病、新生儿坏死性小肠结肠炎等疾病的治疗和辅助治疗,副作用较低。但目前基于调节肠道菌群探索 ALD 治疗的作用机制尤其是靶点的研究较少,这将是未来的一个研究重点。因此,通过肠道菌群失调介导 ALD 发生发展是我们课题组关注的主要问题,希望通过这一探索研究为基于肠道菌群的药物开发和临床 ALD 的治疗提供一定的理论参考。

参考文献:略

## • 药物警戒 •

### 欧盟建议采取措施降低含羟嗪药物的心脏疾病风险

欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期完成了一项对含有抗组胺药羟嗪的安全性评估。此次评估是源于对大多数欧盟国家均出现的上述药品对心脏节律的潜在风险的担忧。

含羟嗪的药品在欧盟的 22 个成员国以及挪威和冰岛通过国家程序获得许可。这些药品通常为口服，有时也可通过注射途径使用，存在不同的商品名，包括 Atarax。不同国家批准的适应症存在较大差异，包括治疗焦虑症、缓解瘙痒症、作为外科术前用药和用于治疗睡眠障碍。

PRAC 认为羟嗪伴随轻微但确定的 QT 间期延长和尖端扭转性室性心动过速（可导致心律异常和心脏骤停的心脏电活动改变）的风险。根据评估的数据，不同适应症的风险无差异，且委员会建议，如采取措施尽可能降低心脏节律问题风险，则可继续使用羟嗪。

上述措施包括使用药物的最低有效剂量，且用药持续时间尽可能短。不建议老年患者使用本品。成人每日最大剂量不得超过 100 mg（如果必须使用，则老年人的每日最大剂量为 50 mg），用于体重达 40 kg 的儿童时，每日最大剂量应不得超过 2 mg/kg 体重。对于已存在心脏节律紊乱风险因素的患者或正在接受可能增加 QT 延长风险的其他药品的患者，必须避免使用本品。对于正在接受可减慢心率或降低血钾水平药物的患者，也必须慎用本品，因为上述药物也可增加心脏节律紊乱风险。

PRAC 建议对当前证据进行一项详细评审，包括已发布的研究和源于定期安全性监测的数据以及咨询儿童和老年人治疗专家。PRAC 确认了接受羟嗪治疗时已知的 QT 间期延长和尖端扭转性室性心动过速可能性，并注意到上述事件最可能发生于存在风险因素的患者中。因此可通过限制羟嗪在既存心脏节律问题风险患者中的使用并降低其药物暴露量，降低上述风险。委员会建议开展进一步的研究和监测，确保上述措施有效，并应更新产品信息。

目前已将 PRAC 建议呈交给人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh），由其做出最终决定，并为患者和专业医护人员提供指南。在此期间，存在任何顾虑的患者应咨询医生或药剂师。

（EMA 网站）

## 加拿大限制利培酮适应症

2015 年 2 月 19 日，加拿大卫生部与杨森公司（Janssen Inc.）共同发布信息，要求限制利培酮的部分适应症，并修订了药品说明书。

利培酮属于抗精神病药物。在加拿大用于精神分裂症、严重痴呆和双相情感障碍的相关症状治疗。一项对抗精神病药物安全性的综合评估表明，与存在阿尔茨海默氏痴呆症的患者相比，存在混合型和血管性痴呆症的患者出现脑血管不良事件的风险更高。因此，利培酮治疗痴呆的适应症限制为：用于非药物治疗无效且存在伤害自己或他人风险的阿尔茨海默氏重度痴呆患者的攻击或精神病症状的短期对症治疗。适应症不再包括其他类型的痴呆，例如血管性和混合型痴呆的治疗。

受此变更影响的产品包括：维思通（利培酮片和口服溶液）、维思通 M-TAB（利培酮口崩片）、利培酮口服制剂的所有仿制药。

在上述适应症更新前，利培酮已被批准用于重度痴呆的治疗。新的信息表明与安慰剂相比，老年痴呆患者使用抗精神病药物治疗的死亡风险更高，主要归因于心血管事件和感染。加拿大建议医生评估利培酮用于阿尔茨海默氏重度痴呆患者的风险和获益，并考虑个体患者的中风风险因素和当前的心血管合并症。

（加拿大卫生部网站）

## 加拿大警示磺胺甲噁唑甲氧苄啶的药物性免疫性

### 血小板减少风险

2014 年 11 月 18 日，加拿大卫生部发布警示信息，对含磺胺甲噁唑和 / 或甲氧苄啶（SMX-TMP）的药品进行了安全性评估，主要是针对其药物性免疫性血小板减少（血液中血小板数量偏低）潜在风险的现有信息进行了评价。美国 FDA 已宣布对含 SMX-TMP 药品的处方信息进行了修订。

磺胺甲噁唑（SMX）和甲氧苄啶（TMP）是两种不同的抗生素，可单独使用，亦可联合使用。单独使用时，这些抗生素只能阻止细菌的生长。然而，联合使用时，这些抗生素能够杀灭细菌。这将会为患者带来更好的治疗结果。可使用含 SMX-TMP 药品来治疗各种感染，例如膀胱、肺部和耳部的感染。这些药品从 1973 年开始就在加拿大上市销售。自含 SMX-TMP 药品上市以来，已报道了一些 SMX-TMP 与血小板减少有关的病例报告。医学文献检索发现了三项基于人群的研究。

对这些研究的分析表明，SMX-TMP 的使用增加了血小板减少的风险。对于一些患者如获得性免疫缺陷综合征（AIDS）等疾病的患者，这种风险更大。

截至此次评估，加拿大卫生部已收到 130 例关于使用 SMX-TMP 时出现血小板减少不良反应的报告。在这些报告的血小板减少病例中，一半以上未同时出现任何其它血液疾病。其中 12 例病例的患者死亡。根据以上研究和病例报告，可以认为某些患者使用的 SMX/TMP 可能诱发其免疫性血小板减少。总的来说，这种反应的发生率似乎很低。

美国处方信息包含了针对免疫性血小板减少的警告内容以及针对 SMX-TMP 过敏患者或具有药物性血小板减少病史的患者的用药禁忌说明。目前，加拿大卫生部正在与生产企业合作，更新含 SMX-TMP 药品的处方内容。这些更新内容将告知医护专业人员和存在 SMX-TMP 药物性免疫性血小板减少潜在风险的患者。处方信息将增加一项新的禁忌症，即不得在过敏病史患者（含药物性免疫性血小板减少病史）中使用含 SMX-TMP 药品。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

## 加拿大发布达比加群酯与决奈达隆、胺碘酮药物 相互作用的安全性审查结果

加拿大卫生部近期启动了一项安全性审查，利用可获得的信息评价达比加群酯与决奈达隆或胺碘酮的相互作用。他们之间可能的相互作用可升高血液中达比加群酯的浓度，并可能增加相关出血风险。

相关审查考虑了源于加拿大不良反应报告、科学文献、国际安全性数据的信息以及上述产品在加拿大及国际上使用的相关信息，进一步评价了风险，并提出了风险最小化方法。审查发现胺碘酮或决奈达隆可能阻断一种将达比加群酯转运至机体外（P-糖蛋白）并消除的机制。上述作用可能升高血液中达比加群酯的浓度，导致出血风险升高。

本次审查时，加拿大卫生部收到了 6 份源自同时接受达比加群酯和决奈达隆治疗患者的出血报告。加拿大卫生部还收到了 19 份源自同时接受达比加群酯和胺碘酮治疗患者的出血报告。本报告中提及的一些具体副作用包括胃肠出血（大量或无法控制的出血）、直肠出血和血便、肺出血、心包积液（心脏周围液体滞留过多）、国际标准化比率升高（血液凝固时间延长）和血红蛋白下降（血液红细胞减少）。审查发现 4 例出血可能与达比加群酯和决奈达隆的相互作用相关，7 例出血可能与达比加群酯和胺碘酮的相互作用相关。已发布的关于达比加群酯与胺碘酮或决奈达

隆间相互作用的科学证据包括达比加群酯与决奈达隆相互作用的一篇临床试验摘要（一项研究概要，Brunet et al, 2011）和 3 份已发布的病例报告（1 份达比加群酯与决奈达隆相互作用的病例报告和 2 份达比加群酯与胺碘酮相互作用的病例报告）。在讨论决奈达隆与达比加群酯相互作用的已发布病例报告中，认为达比加群酯可能与心包积血（血液渗漏至心脏外层的情况）相关。在已发布两份关于胺碘酮与达比加群酯相互作用的病例报告中，其中一份报告中患者出现消化道出血。上述副作用很可能是由于胺碘酮与达比加群酯之间的相互作用引起。在另一份病例报告中，一名患者发生卒中，但未出现出血并发症。

本次审查期间，世界卫生组织（WHO）VigiBase 数据库收集了同时接受达比加群酯和胺碘酮治疗患者报告的 254 例出血相关副作用。该数据库还收集了同时接受达比加群酯和决奈达隆治疗患者报告的 199 例出血相关副作用。大多数上述病例均源于美国（疑似与达比加群酯-胺碘酮相互作用相关的 175 例和疑似与达比加群酯-决奈达隆相互作用相关的 185 例）。虽然通过上述出血事件可能推测存在一种药物相互作用，但由于没有详细的病例报告，因此无法排除其他原因。

审查认为目前可用的证据支持出血相关副作用可能与达比加群酯和决奈达隆或胺碘酮的药物相互作用相关。加拿大卫生部已审查了上述药物的处方信息，考虑到原研药品已包括上述药物相互作用的信息，因此正在更新适用于胺碘酮仿制药的处方信息，以纳入关于可能与达比加群酯发生相互作用的警告。

（加拿大卫生部网站）

## 新西兰警示唑来膦酸的肌腱损伤 / 肌腱炎潜在风险

新西兰药品和医疗器械管理局（Medsafe）发布沟通信息称，新西兰药品不良反应监测中心数据库接收到 4 份唑来膦酸诱发肌腱损伤的报告，包括肌腱断裂、肌腱炎和腱鞘炎。

唑来膦酸属于双膦酸盐类药物，可降低骨吸收速度，适用于：

绝经后妇女骨质疏松症的治疗，以减少髌关节、椎体和非椎体骨折的发生，增加骨矿物质密度；

男性骨质疏松症的治疗；

Paget 骨病的治疗；

糖皮质激素诱导的骨质疏松症的治疗和预防；

预防患者髌关节骨折后出现的临床骨折；

预防已发生骨转移的晚期恶性肿瘤患者出现骨骼相关事件（病理性骨折，脊髓压迫，骨放射治疗或骨外科手术）；

肿瘤引发的高钙血症的治疗；

目前，新西兰药品监管部门已将唑来膦酸的肌腱损伤/肌腱炎的风险收录到药品监测计划中，以获得关于这种可能发生的不良反应的更多信息。

参考文献：

Safety Information, Medsafe, 20 October 2014. ([www.medsafe.govt.nz/](http://www.medsafe.govt.nz/))

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

## 欧盟发布《个案病例安全报告实施指南》

ISO ICSR (Individual Case Safety Report, 个案病例安全报告) 是一项用于提高药品疑似不良反应报告的新国际标准，该标准将于 2016 年 7 月 1 日生效。欧洲药品管理局 (EMA) 为支持这项新国际标准在欧盟 (EU) 的实施，近期发布了《个案病例安全报告实施指南》。

ISO ICSR 旨在为世界各地患者发生的涉及某种药物疑似不良反应的病例提供相同的报告格式。该标准实施后，预计有关药品不良反应和治疗使用的信息将更加全面。另外，该标准还加强了对制药公司和监管机构所收集 ICSR 记录中个人资料的保护。

该标准将改善收集数据的质量，提高数据检索和分析能力。监管机构将能够更迅速地发现和应对药品安全问题，从而更好地保护患者。

由 EMA 和药品监管机构负责人组织 (HMA) 联合制定的《个案病例安全报告实施指南》对于欧盟各成员国的制药公司和药品监管机构具有重要意义，它将有助于他们使用该标准。该指南特别规定了 ICSR 的电子传输流程、ICSR 的格式和内容、报告验证的商业规则以及分类和数据质量的原则。在药物警戒数据库的开发过程中，它还将为软件供应商和 IT 开发商提供帮助。

该指南的发布是 EMA 准备建立增强型 EudraVigilance 系统的重要一步，该系统是一个收集了欧洲经济区 (EEA) 范围内已上市药品所有疑似不良反应的欧洲数据库，它是按照欧盟药物警戒法规的要求建立的。

(EMA 网站)

## 加拿大暂停含欧绵马成分顺势疗法产品许可证

编者按：近日，加拿大卫生部发布关于暂停含有欧绵马（*Dryopteris filix-mas*）成分的顺势疗法产品 Filix Mas 许可证的公告。欧绵马是鳞毛蕨科鳞毛蕨属植物，在高剂量时会引起安全性问题，包括肝损害、失明，甚至死亡。经分析发现：加拿大公告中提及的欧绵马为中国部颁标准收录的维药品种，未在市场上广泛使用，且部颁标准的规定用量（4g-6g）低于国际用量的最大值（15.5g）。中国药典收录的绵马贯众与欧绵马为同属不同种植物，化学成分有较大差异，毒性相对较低。国内外有关欧绵马相关不良反应研究报道很少，国家药品不良反应监测数据库亦未见类似不良反应表现的病例报告。

本期快讯为欧绵马安全性问题的分析报告，介绍了加拿大关于欧绵马公告的信息及背景情况，并对欧绵马及其同属不同种植物绵马贯众在我国的风险情况进行了分析。

### 加拿大暂停含欧绵马成分顺势疗法产品许可证

2015 年 4 月，加拿大卫生部官网发布关于暂停含有欧绵马（*Dryopteris filix-mas*）成分的顺势疗法产品 Filix Mas 许可证的公告，基本情况如下：

#### 一、加拿大暂停许可证情况

加拿大卫生部认为，含高剂量欧绵马成分的产品可能给使用者带来严重的健康风险，2015 年 4 月 2 日，加拿大卫生部暂停了两种含欧绵马成分的天然健康产品的许可证。加拿大卫生部已建议加拿大 Boiron 公司暂停销售顺势疗法产品 Filix Mas，Boiron 公司正在开展召回工作。

欧绵马传统用量为 1g-15.5g，用于驱除肠道绦虫。加拿大卫生部认为，该剂量水平的含欧绵马产品可能引起肝损害、失明，甚至死亡等严重不良反应。

#### 二、药材情况说明

欧绵马（*Dryopteris filix-mas*）为鳞毛蕨科鳞毛蕨属植物。分布于欧洲、北美、中亚的北温带，在我国分布于新疆西北部和北部。欧绵马被收入中华人民共和国卫生部药品标准维吾尔药分册，规定用量为 4g-6g。

#### 三、不良反应表现

欧绵马收录于《中华本草》（维吾尔药卷）中，《中华本草》记载其浸出物对肠胃有刺激作用，并能麻痹随意肌，严重时导致呕吐、泻下、视力障碍（主要由于视网膜血管痉挛及视神经损伤），中毒时还能引起中枢神经症状，表现为震颤、惊厥，甚至延脑麻痹。

#### 四、国家药品不良反应监测数据库数据分析

检索国家药品不良反应监测数据库, 未检索到欧绵马不良反应报告, 仅检索到 1 例绵马贯众病例报告, 临床表现为喘憋、皮疹。

#### 五、同属不同种植物绵马贯众情况分析

中国药典收录的绵马贯众为鳞毛蕨科植物粗茎鳞毛蕨的根茎及叶柄残基, 与欧绵马为同属不同种植物。2010 年版中国药典收录的绵马贯众用量为 5g-10g, 用于清热解毒、止血、杀虫, 有小毒。间苯三酚类化合物是鳞毛蕨属植物的特征性化学成分, 也是产生药理活性的主要成分。欧绵马所含的间苯三酚类化合物以绵马酸、黄绵马酸和白绵马酸等有毒成分为主, 而绵马贯众所含的间苯三酚类化合物则以东北贯众素及其衍生物为主, 二者化学成分及含量有较大区别。有文献指出绵马贯众毒性较低, 而欧绵马毒性较高。绵马贯众致中毒的原因主要与用量过大以及误用其他基源的贯众有关。

综上, 加拿大公告中提出安全性问题的欧绵马为中国部颁标准收入的维药品种, 文献报道其多作为绵马贯众的混用品使用; 其部颁标准的规定用量(4g-6g) 低于国际用量的最大值(15.5g)。国内广泛使用的纳入中国药典的绵马贯众为其同属不同种植物, 化学成分有较大差异, 毒性相对较低, 但使用时亦应注意用法用量。

## 欧盟拟采取措施降低 SGLT2 抑制剂的酮症酸中毒风险

2016 年 2 月 12 日, 欧洲药品管理局(EMA) 发布信息称, 药物警戒风险评估委员会(PRAC) 已完成了对 SGLT2 抑制剂的审查, 并提出使糖尿病酮症酸中毒风险最小化的建议。

SGLT2(钠-葡萄糖 2 型转运体) 抑制剂是用于治疗 2 型糖尿病的药物, 可以阻断肾脏中被称为 SGLT2 的蛋白, 当血液在肾脏过滤时, 这种蛋白可以从尿液中回收葡萄糖进入血液。通过阻断 SGLT2 的作用, 这些药物会导致更多的葡萄糖通过尿液清除, 从而降低了血中葡萄糖的含量。目前有三个 SGLT2 抑制剂在欧盟获得授权: 坎格列净、达格列净和恩格列净, 以下列商品名销售(单独或联合二甲双胍): Ebymect、Edistride、Forxiga、Invokana、Jardiance、Synjardy、Vokanamet 和 Xigduo。

糖尿病酮症酸中毒是由于低胰岛素水平引起的严重糖尿病并发症。服用 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病时发生这种情况较为罕见, 且许多病例是非典型的, 患者的血糖未达到预期的高水平。糖尿病酮症酸中毒的非典型表现可能会延误诊断和治疗。因此即使服用 SGLT2 抑制剂的患者血糖水平不高, 如有症状符合条件, 医疗卫生专业人员也应考虑发生酮症酸中毒的可能性。

服用这些药物的患者应了解糖尿病酮症酸中毒的症状, 包括快速消瘦、恶心或呕吐、腹痛、

极度口渴、呼吸深快、意识混乱、异常困倦或疲倦、呼吸中有甜味、口中有甜味或金属味，或是在尿液或汗液中有不同气味。如果有任何的这类症状，患者应联系他们的医疗卫生专业人员。如果怀疑或确认为糖尿病酮症酸中毒，应立即停用 SGLT2 抑制剂，除非确认酮症酸中毒是由其它原因引起的或已解决，方可重新开始治疗。如果患者存在酮症酸中毒的危险因素，医疗卫生专业人员应慎重给药，并告知患者其危险因素，这些因素包括胰岛素分泌细胞储备量少，病情限制食物摄入或可导致严重脱水，由于疾病、手术或酒精滥用使胰岛素突然较少或对胰岛素的需求增加。此外，PRAC 建议因重大外科手术或严重疾病住院的患者暂时停止 SGLT2 抑制剂治疗。

在 2 型糖尿病的治疗中，SGLT2 抑制剂的获益仍大于风险。PRAC 提醒医疗卫生专业人员这些药物并未被批准用于治疗 1 型糖尿病，并指出一些酮症酸中毒是在超说明书用药的情况下发生的。

PRAC 的建议将转发给人用药品委员会（CHMP），作为机构的最终意见。审查程序的最后阶段是欧洲委员会采纳的一个适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的决定。

（EMA 网站）

## 欧盟拟采取措施降低 Tysabri 的脑部感染 PML 风险

2016 年 2 月 12 日，欧洲药品管理局（EMA）发布信息称，药物警戒风险评估委员会（PRAC）已完成了对 Tysabri（那他珠单抗）的审查，并提出 Tysabri 治疗后发生罕见脑部感染 PML 风险的最小化更新建议。

多发性硬化症药物 Tysabri（那他珠单抗）治疗后出现的进行性多灶性白质脑病（PML）是由约翰·坎宁安（JC）病毒所引起的罕见的、非常严重的脑部感染。

近期研究表明，当疾病无症状（仍处于初起阶段）时及早检测和治疗 PML 对于限制脑损伤和疾病造成残疾的程度是极为重要的。可通过核磁共振成像（MRI）扫描检测到无症状的 PML 病例。在这些数据的基础上，PRAC 得出结论，应考虑对 PML 高危患者进行更频繁的 MRI 扫描（如每 3 个月至 6 个月）。

接受 Tysabri 治疗的患者出现 PML 的已知风险因素是存在 JC 病毒抗体（表明患者已暴露于病毒），接受 Tysabri 治疗 2 年以上，在开始 Tysabri 治疗之前曾使用免疫抑制剂（可降低免疫系统活性药物）。研究认为，具备所有三个危险因素的患者发生 PML 的风险更高。

临床研究的新数据表明，在开始接受 Tysabri 治疗前未使用免疫抑制剂治疗的患者，其抗体水平（指数）与 PML 的风险水平存在相关性。更具体地说，目前的证据表明，当抗体指数值为

0.9 或以下时 PML 的风险很小且低于先前的估计，而当已接受 Tysabri 治疗达 2 年以上的患者的抗体指数值大于 1.5 时其 PML 的风险大幅增加。因此 PRAC 得出的结论是，在接受 Tysabri 治疗前未使用免疫抑制剂以及已接受 Tysabri 治疗达 2 年以上的抗体指数高的患者发生 PML 的风险更高。

对于发生 PML 风险较高的患者，只有当 Tysabri 治疗的获益大于风险时才继续治疗。对于抗体指数低的患者以及开始 Tysabri 治疗前未使用免疫抑制剂的患者，PRAC 建议在患者接受 Tysabri 治疗 2 年以上之后每 6 个月重复一次抗体检测。对于 JC 病毒抗体检测为阴性患者，应每 6 个月重复一次抗体检测。如在任何时候怀疑发生 PML，必须立即停止 Tysabri 治疗直至排除 PML。

PRAC 的建议将转发给人用药品委员会（CHMP），作为机构的最终意见。审查程序的最后阶段是欧洲委员会采纳的一个适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的决定。

（EMA 网站）

## 日本更新氨氯地平的安全性信息

2016 年 1 月 12 日，厚生劳动省（MHLW）和药品医疗器械管理局（PMDA）建议在氨氯地平，以及阿齐沙坦、富马酸阿利吉仑、厄贝沙坦、米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、阿托伐他汀钙水合物与氨氯地平的复方制剂说明书中列出暴发性肝炎、粒细胞缺乏症（坎地沙坦和缬沙坦制剂除外）、横纹肌溶解症风险，作为临床显著的不良反应。

氨氯地平适用于高血压和心绞痛。除高血压或心绞痛外，氨氯地平联合阿托伐他汀用于高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症治疗。上面列出的其他复方产品仅可用于高血压。

过去的 3 年中，日本服用氨氯地平的患者报告了 2 例暴发性肝炎、1 例粒细胞缺乏症和 3 例横纹肌溶解症，且不能排除其中的部分病例的因果关系。此外，在接受氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗的患者中共报告了 6 例横纹肌溶解症。为此，根据调查和专家的建议，MHLW/ PMDA 决定修订相关药品的说明书。

（摘自《WHO Pharmaceutical Newsletter》2016 年第 1 期）

## 日本提示伊曲康唑的间质性肺炎的风险

2016 年 1 月 12 日，日本厚生省发布信息，建议修订伊曲康唑胶囊、口服溶液和注射剂的产品说明书和标签，以包括间质性肺炎的不良反应。日本厚生省在使用伊曲康唑的日本患者中收到了 2 例间质性肺炎相关的病例报告，其中 1 例的因果关系不能排除，然而这 2 例患者是超说明书使用伊曲康唑，2 例患者均未死亡。伊曲康唑用于真菌感染的治疗及预防。不同剂型针对不同形式的真菌感染，例如：胶囊用于脚气型感染；口服溶液作为某些存在中性粒细胞减少风险患者的预防用药（造血干细胞移植患者）；注射剂用于治疗发热性中性粒细胞减少症。

（摘自《WHO Pharmaceutical Newsletter》2016 年第 1 期）

## 日本提示哌拉西林钠的急性全身发疹性脓疱病风险

2016 年 1 月 12 日，日本厚生省宣布对哌拉西林钠产品的产品说明书进行修订，增加急性全身发疹性脓疱病的不良反应。哌拉西林钠是一种抗生素，用于治疗由微生物菌株所引起的感染，例如金黄色葡萄球菌、链球菌和克雷伯氏菌。它适用于肺部感染、腹腔感染、复杂性尿路感染和其他感染。在使用哌拉西林和他唑巴坦/哌拉西林钠水合物治疗的日本患者中曾有发生急性全身发疹性脓疱病的病例（在过去的 3 年中无发生急性全身发疹性脓疱病的病例）。根据现有证据以及专家建议，日本厚生省决定修改哌拉西林钠产品说明书。

（摘自《WHO Pharmaceutical Newsletter》2016 年第 1 期）

## 加拿大警示哌拉西林的药物超敏反应综合征

2016 年 2 月 24 日，加拿大卫生部发布信息，警示含哌拉西林药品（单药或与他唑巴坦的复方制剂）的药物超敏反应综合征风险，即伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的皮疹反应（Drug Reaction/Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）。

哌拉西林是一种可单独使用或与增强哌拉西林活性的产品（他唑巴坦）联合使用的抗生素。两种产品均为静脉给药或肌肉给药，用于治疗不同类型的感染。在发布了哌拉西林和他唑巴坦复方制剂的 DRESS 病例后，加拿大卫生部对所有含哌拉西林的产品进行了安全性评估。加拿大卫生

部经过评估得出结论认为：有证据表明在哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂与 DRESS 之间存在相关性。此外，不能排除哌拉西林自身对 DRESS 的协同作用。加拿大卫生部已开始更新哌拉西林/他唑巴坦复方制剂的处方信息以包含 DRESS 风险的警告信息，同时也警示 DRESS 可能也是哌拉西林单药治疗的一种潜在的副作用。DRESS 描述了一组罕见但严重的、潜在危及生命的药品不良反应，如发热、严重皮疹伴脸部浮肿或身体大面积皮肤剥落等。这些反应通常发生于开始使用药物后 2 周到 2 个月。

在加拿大卫生部进行评估时，加拿大报告了两例怀疑与哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂相关的 DRESS。进一步分析评价认为两例 DRESS 与哌拉西林/他唑巴坦复方制剂存在相关性。加拿大卫生部对已发表的科学与医学文献进行了评估，发现了 17 例已发表的哌拉西林/他唑巴坦复方制剂与 DRESS 可能相关的病例。17 例病例中有 1 例导致死亡，然而由于患者之前存在的原患疾病，不能确定 DRESS 是否由该复方制剂直接作用引起的。10 例 DRESS 报告停药后恢复或经过治疗后恢复，其他 6 例由于报告中所包含的信息不完整无法进一步评价。经过对 17 例患者所做的进一步调查表明，不能排除哌拉西林单药所起的作用。

因此，加拿大卫生部经过评估得出结论认为：有证据表明在哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂与 DRESS 之间存在相关性。此外，不能排除哌拉西林自身对 DRESS 的协同作用，并已经开始更新哌拉西林/他唑巴坦的产品说明书以包含这一警示信息。

（加拿大卫生部网站）

## 英国提示厄洛替尼适应证信息的重要变更

2016 年 1 月 14 日，罗氏制药有限公司（以下简称“罗氏”）在英国药品和健康产品管理局（MHRA）网站致信医疗卫生人员，提示厄洛替尼（商品名“特罗凯”）处方信息的重要变更，变更后其一线维持治疗的适应证仅限用于表皮生长因子受体（EGFR）激活突变的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

本次处方信息变更是根据 IUNO 研究的结果，IUNO 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究。研究选择经 4 周期含铂类药品化疗后肿瘤无进展的无 EGFR 激活突变（19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变）的晚期 NSCLC 患者，对比厄洛替尼维持治疗与疾病进展后使用厄洛替尼治疗的疗效。患者被随机分配至厄洛替尼维持治疗组或安慰剂维持治疗组，待疾病进展后分别接受化疗/最佳支持治疗或厄洛替尼治疗。

与被随机分配至安慰剂维持治疗的患者（待疾病进展后接受厄洛替尼治疗）相比，被随机分配至厄洛替尼维持治疗的患者（待疾病进展后接受化疗治疗）的总生存期（OS）未见明显改善（HR=1.02, 95% CI, 0.85-1.22, P=0.82）。在维持治疗阶段，与接受安慰剂维持治疗的患者相比，接受厄洛替尼维持治疗的患者的无进展生存期（PFS）也未见明显改善（HR=0.94, 95% CI, 0.80-1.11, p=0.48）。被随机分配至安慰剂维持治疗的患者中，有 248 人（77.3%）接受了二线厄洛替尼治疗；被随机分配至厄洛替尼维持治疗的患者中，有 162 人（50.3%）接受了二线化疗。二线厄洛替尼的中位治疗时间是 2.6 个月（0-25 个月），二线化疗的中位治疗时间是 2.1 个月（0-12 个月）（主要为多西他赛，其次是培美曲塞和其他化疗方案）。IUNO 临床研究结果显示厄洛替尼用于无 EGFR 活性突变患者的维持治疗无生存获益。厄洛替尼用于具有 EGFR 活性突变（外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变）肿瘤患者的维持治疗则不受 IUNO 研究结果影响。

根据 IUNO 研究数据，厄洛替尼不再适用于无 EGFR 激活突变患者的一线维持治疗。因此，产品特征摘要中的非小细胞肺癌已被修改为上述部分总结的适应证。由原文：“特罗凯还可用于经 4 周期标准的含铂方案一线化疗后疾病稳定的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的单药维持治疗。”更改为：“特罗凯还可用于 EGFR 激活突变和经一线化疗后疾病稳定的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的转换维持治疗。”

（MHRA 网站）

## 英国发布丙戊酸钠与异常妊娠结局风险的最新宣传资料

2015 年 1 月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）告知子宫内暴露于丙戊酸钠的儿童存在发育性疾病与先天性畸形的高风险。为了进一步提高在怀孕期间应用丙戊酸钠的风险意识，MHRA 要求医师在与服用丙戊酸钠的育龄妇女和女孩讨论这些风险时使用下面的新宣传资料。2016 年早些时候，含丙戊酸钠药物的外包装上将包括女性出现不良妊娠结局的风险警告。

### 风险与预防总结

- 在子宫内曾暴露于丙戊酸钠的儿童存在严重发育障碍（高达 30-40%的病例）和先天性畸形（约 10%的病例）的高风险。
- 除非其他治疗无效或患者不耐受，否则不应为女性儿童、女性青少年、育龄妇女或孕妇开具丙戊酸钠。
- 必须由具备治疗癫痫或双相情感障碍经验的医师开始并监督丙戊酸钠治疗。

- 在评估常规治疗首次开具丙戊酸钠时，在女性儿童进入青春期或妇女计划怀孕或已怀孕时，应仔细权衡丙戊酸钠治疗利弊。

- 必须确保所有的女性患者都已被告知并理解：

- 怀孕期间服用丙戊酸钠的相关风险；
- 需要采取有效的避孕措施；
- 在治疗时需定期复查；
- 如果女性患者计划怀孕或已怀孕，需立即就诊。

专家（神经科、精神科和儿科医生）

使用以下宣传资料来帮助管理风险并使上述风险最小化。在进行专科治疗时应确保按流程操作以满足这些要求，该手册列出：

- 全面概述了育龄妇女和孕妇使用丙戊酸钠的风险，指出当决定对育龄妇女和女孩进行丙戊酸钠治疗时应考虑的问题和采取的措施。

- 无论何时，如果育龄妇女或女孩需要丙戊酸钠治疗或继续治疗，使用检查表来询问她是否已经完全理解告知她的所有必要信息。将完成的检查表放入她的病历中，作为医师与患者谈话的永久记录。

- 当考虑给予育龄妇女或女孩丙戊酸钠治疗时，给她或她的陪护人员丙戊酸钠治疗患者指导，并确保她理解其中所包含的信息。

- 皇家儿科和儿童健康学院的儿科医师也应该向患儿父母或陪护人员提供丙戊酸钠的相关信息。

药剂师

- 向育龄妇女或女孩分发丙戊酸钠药物时，给她一张患者卡，除非她确定已有一张。
- 鼓励她阅读卡片并填写姓名和日期，强化她自己有责任去考虑卡片中所包含的信息。
- 如果从事药物分发工作，确保按流程操作以满足这些要求。
- 请在黄卡（还可见曾在妊娠期间用药的妇女或儿童出现的不良反应报告指南）上继续报告丙戊酸钠或其他药物的任何可疑的不良反应。

全科医师

- 必须由具备治疗癫痫或双相情感障碍经验的医师开始并监督丙戊酸钠治疗。
- 对于正在接受丙戊酸钠治疗的育龄妇女和女孩，应考虑安排相关专家进行治疗必要性的评估。

- 如果一名正在服用丙戊酸钠的女性告诉医师她已怀孕或计划怀孕, 让她去找对其进行治疗的专科医生。

- 请在黄卡 (还可见曾在妊娠期间用药的妇女或儿童出现的不良反应报告指南) 上继续报告丙戊酸钠或其他药物的任何可疑的不良反应。

超适应症用药: 风险及建议仍然适用

在英国, 不允许丙戊酸钠用于治疗癫痫或双相情感障碍以外的其他疾病。然而, 这些药物有时会被“超适应症用药”(如偏头痛或慢性疼痛)。如果医师正在考虑开始或继续这样的治疗, 本文中所述的风险和建议同样适用。

监测风险最小化措施的效果

将通过处方数据和对患者认知水平的评价对上述风险最小化措施的效果进行持续监测。在得到可用信息后, 结果将发布。如同所有的药品一样, MHRA 将继续监测丙戊酸钠的安全性和疗效, 以评估是否需要采取进一步的监管措施。

(MHRA 网站)

## • 药物不良反应通报 •

### 警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应

#### 及超适应症用药风险

单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药, 其药理作用是和病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合, 使其活性降低而抑制 DNA 合成。临床用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染。近年来, 国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势, 严重不良反应报告较多, 超适应症用药现象比较突出, 14 岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占 80%。

#### 一、不良反应报告整体情况

2004 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日, 国家药品不良反应病例报告数据库中有关注射用单磷酸阿糖腺苷病例报告共计 4118 份。注射用单磷酸阿糖腺苷不良反应主要累及系统为皮肤及其附件损害 (47.14%)、全身性损害 (13.91%)、胃肠损害 (13.76%), 不良反应报告主要涉及 14 岁以下

的儿童，占 80.47%。其中严重不良反应报告 208 份，占总报告数的 5.05%，涉及不良反应表现 402 例次，主要累及全身性损害（33.33%）、皮肤及其附件损害（24.38%）、免疫功能紊乱和感染（9.95%）、心血管系统损害（9.95%）等，不良反应主要表现为高热、过敏性休克、紫绀、呼吸困难、抽搐、白细胞减少等。

## 二、严重不良反应情况

注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应，如过敏性休克等。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、紫绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的 61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能会引起精神障碍和神经系统损害（占 11.54%），主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等。注射用单磷酸阿糖腺苷也可能会发生血液系统损害（占 6.25%），主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减少等。

典型病例：患儿，男，4 岁，因疱疹性咽峡炎脉滴注单磷酸阿糖腺苷针 0.1g，大约 10 分钟后出现惊厥、双眼向上凝视、牙关紧闭、口唇紫绀、手脚抽搐，头偏向一侧，立即停止给药，给予安乃近针滴鼻，进行吸氧，患儿抽搐 1 分钟后，症状得到控制，30 分后，患儿病情稳定。

## 三、超适应症用药情况

注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应症为“用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染”，但在监测数据分析中发现存在严重超适应症用药的现象，约占总报告数的 79.98%，如用于支气管炎、肺炎（25.50%）、呼吸道感染（23.65%）、扁桃体炎（4.52%）、手足口病（3.78%）等。单磷酸阿糖腺苷的药理作用是和病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合，使其活性降低而抑制 DNA 合成，只对 DNA 病毒有效，而引起支气管炎、肺炎、手足口等常见病毒如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等均为 RNA 病毒，不宜应用单磷酸阿糖腺苷治疗。

典型病例：患儿，女，7 岁，因恶寒、发热、鼻塞、打喷嚏使用注射用单磷酸阿糖腺苷 0.1g。用药半小时患儿出现头晕、面色苍白、呼吸困难，立即停药，测血压 68/49mmHg，给予肾上腺素 0.5 mg 加生理盐水 5 ml 静脉注射，地塞米松 5 mg 加生理盐水 3 ml 静脉注射，异丙嗪 15 mg 肌肉注射，30 分钟后血压升至 90/60mm Hg，心率 100 次/分钟，临床症状逐渐缓解。

## 四、相关建议

1. 注射用单磷酸阿糖腺苷容易发生严重过敏反应，如过敏性休克，过敏样反应、呼吸困难等，还可能会引起精神障碍和神经损害以及骨髓抑制等。医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者，一旦出现异常应

立即停药并进行救治。

2. 注射用单磷酸阿糖腺苷在临床使用中超适应症用药现象比较突出, 医务人员使用本品时应按照药品说明书严格控制适应症。注射用单磷酸阿糖腺苷目前尚无儿童应用本品的安全性和有效性的系统研究资料, 用于儿童治疗时应权衡利弊。

3. 生产企业应当加强对单磷酸阿糖腺苷的安全性监测, 尤其关注儿童用药的安全性问题, 同时加强对医务人员的宣传培训, 确保产品安全性信息及时传达给医生和患者, 指导临床合理用药, 以减少严重不良反应的发生, 最大程度保障患者的用药安全。

## • 药事管理 •

### 药物咨询

#### 一、相互作用

问题: 某患者血脂偏高, 且伴有心律失常, 医师为其开具胺碘酮和普伐他汀。患者家中自备有辛伐他汀, 问是否可替代普伐他汀。

答: 不建议自行更换, 原因是

(1) 如果换成辛伐他汀, 可能会与胺碘酮产生相互作用, 胺碘酮会抑制辛伐他汀的相关代谢酶, 导致其代谢减慢, 血药浓度升高, 增加辛伐他汀的不良反

(2) 如二者联合可能导致肝功异常、肌痛或肌肉无力等症状的发生风险增加。

#### 二、药物对疾病的影响

问题: 患者 60 岁, 确诊 II 型糖尿病 3 年, 老年性骨关节炎; 患者既往用药史: 硫酸氨基葡萄糖胶囊 0.25g, tid, 布洛芬缓释胶囊 0.3g, bid。患者咨询, 糖尿病患者是否可以使用氨基葡萄糖?

答: (1) 氨基葡萄糖是一种天然的氨基单糖, 是软骨基质中合成蛋白多糖的重要成分。它能提高软骨细胞的修复能力, 抑制损伤关节软骨的酶, 防止损伤细胞的物质产生, 促进软骨的修复和重建。

(2) 虽然氨基葡萄糖的名字中含有“葡萄糖”三个字, 但它并不是真正的葡萄糖, 在体内也不会生成葡萄糖, 其最终代谢产物为二氧化碳、水和尿素, 不会升高血糖, 糖尿病患者可以安心服用。

(3) 需要注意的是, 该药起效较慢, 一般服用数周后起效, 在停药后疗效仍可维持相当长的一段时间。服用本品可能出现胃肠道的不适反应, 建议在进餐时或餐后服用

### 三、多种药物服药顺序

**问题:** 患儿, 男, 6 岁, 诊断为肠炎。

医生开具的处方为: 蒙脱石散 3g po tid;

双歧杆菌活菌胶囊 1 粒 po bid;

头孢克洛干混悬剂 0.25g po tid。

患儿家长咨询这三种药如何服用, 有何注意事项?

**答:** (1) 蒙脱石散的主要成分为蒙脱石, 具有层状结构及非均匀性电荷分布, 对消化道粘膜有覆盖能力, 并通过粘膜蛋白相互结合, 对病毒、细菌等有吸附、固定作用。根据蒙脱石散的这些特点和处方中其他药物的特点, 建议按以下方法服用药物。

(2) 建议患者先空腹服用头孢克洛干混悬剂, 因为若与食物同服时, 血药浓度仅为空腹服用的 50%~70%。1 小时后再服用蒙托石散; 蒙脱石散倒入 50ml 温水中, 搅拌后服用; 双歧杆菌活菌胶囊可在服用蒙托石散 1 小时后, 用温水送服, 应避免与抗生素同服, 以免药效降低。

(3) 告知患者家长双歧杆菌活菌制剂应于 2~8℃ 保存。

### 四、制剂问题

**问题:** 55 岁患者患高血压, 首次服用硝苯地平控释片后, 来院咨询, 为何服药后大便中出现药片, 且药片外观完好, 是否药物未被消化吸收, 是否应该嚼碎服用?

**答:** 不需要嚼碎, 硝苯地平控释片采用的是渗透泵技术, 水分从没有小孔的一面进入药片内, 并将药片这一侧的内容物膨胀起来, 再将另一侧的药物从小孔中推挤出去, 所以及时药片外观未改变, 药物也已经释放到体内。如果嚼碎药片服用会造成剂量突释, 会增加服药的副作用带来危害。

### 五、配伍与溶媒

**问题:** 有护士咨询注射用奥美拉唑应用 10% 葡萄糖注射液 250ml 稀释后溶液变紫色的原因。

**答:** (1) 奥美拉唑具有硫酰基苯并咪唑化学结构, 呈弱碱性, 其稳定性受溶液的 pH 值、光线、金属离子、温度等多种因素影响, 特别是在酸性条件下, 奥美拉唑化学结构易发生变化, 出现聚合和变色现象, 颜色有淡黄色、淡红色、紫色等。

(2) 奥美拉唑注射液的稳定性随 pH 值的增高而增加。葡萄糖注射液 pH 值为 3.2~5.5, 氯化钠注射液的 pH 值为 4.5—7.0。因此 0.9% 氯化钠注射液比 10% 的葡萄糖注射液碱性要强, 奥美拉唑在 0.9% 氯化钠注射液中更稳定。

另外，在奥美拉唑剂量一定时，溶媒的量越大，酸性越强，越容易变色。因此，应避免使用 250ml 或 500ml 的大输液。

## 不良反应

### 2016 年第一季度不良反应总结

2016 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 11 例。

本季度发生不良反应都是抗菌药注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

抗菌药类 11 例

药品名称	例数	ADR 表现
安灭菌（阿莫西林克拉维酸钾）	2	结膜出血；眼睑水肿；瘙痒
毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）	1	恶心；心慌；胸闷
安可欣（头孢呋辛钠）	1	荨麻疹
特治星（哌拉西林他唑巴坦钠）	1	瘙痒
<b>哌拉西林他唑巴坦钠</b>	<b>1</b>	<b>过敏性休克</b>
其仙（乳糖酸阿奇霉素）	2	过敏反应；心悸
左克（左氧氟沙星）	1	心悸、乏力
悉能（依替米星）	2	皮疹；憋气；恶心

本季度上报的 11 例不良反应中 10 例是抗菌药注射液一般常见的不良反应，不良反应表现多是皮疹，皮肤瘙痒、注射部位红肿。另外，有一例使用**哌拉西林他唑巴坦钠注射剂引起过敏性休克的严重不良反应**，患者 2015 年 12 月 26 日上午 9:45 因肺部感染给予哌拉西林他唑巴坦钠注射液静脉滴注抗感染治疗，静点约 15 分钟，患者诉后背瘙痒，紧接着突发意识不清，呼之不应，伴有流涎，随立即停止输注，经抢救、抗过敏治疗后患者生命体征恢复平稳。提醒临床医生，在患者用药时注意药物严重不良反应的发生。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2016 年 03 月 05 日

## 合理用药

### 从处方点评浅析不合理用药现状

北京市海淀区医院 韩宇焕

**摘要:** 据 WHO 报道, 全世界 50% 以上的药品是以不恰当的方式开具处方、调配和出售, 同时 50% 的患者未能正确使用。全世界死亡患者中, 有 1/3 并非死于自然疾病, 而是死于包括用药过度、用药错误等在内的不合理用药。同时由于药物本身的原因及不合理应用所导致的药品不良反应也频频发生, 据我国食品药品监督管理局公布, 我国 2009 年药品不良反应报告中, 化学药品的病例报告数占总报告数的 86.7%, 共涉及 3100 余个品种, 其中以抗感染药为主, 占 55.2%。我国医院的不合理用药现象相当突出, 不合理用药占用药者的 12%~32%。目前, 我国共有残疾人 6000 万, 其中听力残疾者占 1/3, 其中约 60%~80% 为链霉素、卡那霉素、庆大霉素等中毒所致。国家食品药品监督管理局(SFDA) 药品评价中心曾在北京、武汉、重庆、广州等地 26 家医院对儿童水样腹泻的药物进行治疗情况进行了调查, 结果发现用药合理的仅占 5.4%; 对肺炎的药物进行治疗, 处理适当的仅占 12.3%。其中, 用药品种最多、最不合理的首推抗生素。

**关键词:** 处方; 处方点评; 不合理用药; 现状

#### 1、资料与方法

随机抽取 2014 年 7—9 月份我院门诊处方 269721 张, 根据药品说明书、医药书籍、公开的文献, 对其中的不合理用药处方进行分析。

#### 2、结果

269721 张门诊处方合格率为 96.50%, 不合理用药处方 9450 张, 占总处方的 3.50%; 其中抗菌药物不合理应用的处方 7373 张, 占不合理用药处方的 78.02%; 用法用量不合理的处方 5481 张, 占不合理用药处方的 58%; 存在配伍禁忌的处方 1469 张, 占不合理用药处方的 15.54%; 联合用药产生拮抗作用、毒副作用的处方 2251 张, 占不合理用药处方的 23.82%; 遴选药物不适宜的处方 213 张, 占不合理用药处方的 2.25%; 重复用药的处方 36 张, 占不合理用药处方的 0.38%。

(见下表)

分类	抗菌药物 不合理应用 7373 张	用法用量 不合理 5481 张	配伍禁忌 1469 张	联合用药产生拮 抗作用、毒副作用 2251 张	遴选药物 不适宜 213 张	重复 用药 36 张
占总处方比例 总处方数 269721	78.02%	58%	15.54%	23.82%	2.25%	0.38%

### 3、分析

#### 3.1 用法用量不合理

##### 3.1.1 用量不合理

(1)  $\beta$ -内酰胺类抗生素用法用量不适宜, 本院处方用法为静脉滴注每日 1 次, 不符合该类药物的使用原则。首先, 该类药物半衰期( $T_{1/2}$ )很短。其次, 该类药物为时间依赖性抗菌药物, 杀菌效力与维持有效血药浓度的时间成正比。时间依赖性抗生素, 此类药物浓度在一定范围内与杀菌活性有关, 通常在药物浓度达到对细菌 MIC 的 4~5 倍时, 杀菌速率达到饱和状态, 药物浓度继续增高时, 其杀菌活性及速率并无明显改变, 但杀菌活性与药物浓度超过细菌 MIC 时间长短有关, 血或组织内药物浓度低于 MIC 时, 细菌可迅速重新生长繁殖。因此, 应将每日量分成 2~3 次给药, 以确保用药疗效。并且单剂量较大应用此类药物会增加其肾毒性的危害以及不良反应的发生机率。

(2) 非诺贝特胶囊用法用量不适宜, 本院处方用法为口服每日 400mg, 该药用于治疗成人饮食控制疗法效果不理想的高脂血症, 属氯贝丁酸衍生物, 每日的维持剂量是 200mg, 过量应用会增加肌炎、肌病和横纹肌溶解综合征, 导致血肌酸磷酸激酶升高的风险。

(3) 补肾益脑丸处方用法为每日 3 次, 每次 12 丸, 补肾益脑丸中含有朱砂, 朱砂中含有重金属汞, 汞会在体内蓄积造成重金属中毒, 因此应谨慎按照说明书的剂量用药。

##### 3.1.2 用法不合理

(1) 辛伐他汀、普伐他汀等部分他汀类降脂药物处方用法为每日 1 次, 患者会误认为一天的任何固定时间服用均可, 但他汀类药物通过抑制胆固醇合成的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶发挥降脂作用, 该酶夜间活性高, 晚上服用效果较好, 所以处方中应注明晚上服用。

(2) 诺和灵 30R 笔芯处方用法为持续静滴, 本品为双效胰岛素制剂包含短效胰岛素和中效胰岛素, 属于混悬溶液, 只能用于皮下注射, 不能用于静脉点滴。

#### 3.2 联合用药不适宜

3.2.1 阿奇霉素+头孢菌素类, 阿奇霉素属大环内酯类是速效抑菌剂, 使细菌迅速处于静止状态, 头孢菌素类属  $\beta$ -内酰胺类为繁殖期杀菌剂, 二者合用使后者难以充分发挥其繁殖期杀菌作用而出现拮抗<sup>[2]</sup>。

3.2.2 微生态制剂+抗生素, 如枯杆菌二联活菌颗粒 (妈咪爱), 双歧杆菌三联活菌胶囊, 地衣芽孢杆菌活菌胶囊等微生态制剂对多种抗生素敏感, 合用易被灭活<sup>[3]</sup>, 因此两者应间隔 2~3h 使用为宜。

3.2.3 布洛芬缓释胶囊+对乙酰氨基酚缓释片，两者均属于非甾体抗炎药。非甾体抗炎药由于对 COX-I 的抑制作用，降低粘膜的保护功能，使酸的分泌增加，进而造成胃溃疡、出血，而且会造成肝、肾的损伤，因此非甾体抗炎药之间应尽量避免合并用药。

3.2.4 清热解毒软胶囊+六味地黄丸，清热解毒软胶囊用于热毒壅盛，六味地黄丸用于滋阴补肾属于滋补性中药，清热解毒服药期间不宜同时服滋补性中药，所以两者不宜在一起合用。

### 3.3 有不良相互作用的不合理处方

3.3.1 酸左氧氟沙星注射液+葡萄糖酸钙注射液，左氧氟沙星属于喹诺酮类抗生素，其结构为苯并恶嗪-6-羧酸半水合物，会与多价金属离子产生络合物，因此不能与含有多价金属离子如镁、钙等溶液在同一输液管中使用，所以以上两种输液用药应分别在两个输液管进行对患者的治疗。

3.3.2 风湿骨痛胶囊+痛风定胶囊，风湿骨痛胶囊是用于寒湿闭阻经络所致的痹病，而痛风定胶囊是用于湿热瘀阻所致的痹病，两者合用会抵消药性，从而不能达到预期的治疗效果。

3.3.3 环酯红霉素+克林霉素，两者的作用机制均是不可逆性结合到细菌核糖体的 50s 亚基上，通过抑制肽链延长而抑制敏感菌蛋白质的合成，合用会产生拮抗作用，因此两者不宜联合应用<sup>[1]</sup>。

3.3.4 阿司匹林+格列本脲，两药竞争血浆蛋白结合部位，使格列本脲血药浓度升高，易致低血糖。

3.3.5 卡托普利+螺内酯，卡托普利是血管紧张素转换酶抑制剂，能减少醛固酮的生成，增高血清钾。螺内酯为利尿药，作用于肾脏远曲小管，受体与醛固酮竞争，抑制钠泵，使钠、钾交换减少，钾的排泄减少。两药合用时血清钾明显升高而导致钾中毒[4]。

3.3.6 牛黄蛇胆川贝液+强力天麻杜仲胶囊，牛黄蛇胆川贝液成分中含有川贝母，强力天麻杜仲胶囊的成分中含有制草乌，根据中药学中的“十八反”，两种成分合用可能会产生剧烈的毒性或副作用，因此应间隔两个小时以上服用为佳。

3.3.4 阿法骨化醇软胶囊+碳酸钙 D3 片，阿法骨化醇可以增加肠道钙磷吸收，与含钙制剂合用会增加患者出现高钙血症的风险，所以应尽量避免应用阿法骨化醇的同时应用含钙制剂。

### 3.4 遴选药物不适宜

3.4.1 高尿酸血症患者选用碳酸钙 D3 片，碳酸钙 D3 中含有维生素 D3，维生素 D 促进 Ca<sup>2+</sup> 吸收，与尿酸结合，易形成尿酸钙结石，建议用碳酸钙 D3 时，碱化尿液或者使用不含维生素 D3 的钙制剂，所以高尿酸血症患者禁用此药。

3.4.2 未成年患者选用喹诺酮类抗生素，由于该类药物会引起骨软化，对骨骼发育可能产生不良影响，18 岁以下患者骨骼还在发育中，因此，18 岁以下患者应避免使用。

3.4.3 慢性胃溃疡患者应用阿司匹林肠溶片，阿司匹林的不良反应有上、下胃肠道不适，如消化不良、胃肠道和腹部疼痛，甚至会引起胃肠道炎症、胃十二指肠溃疡，因此患有慢性胃溃疡的患者更应该谨慎应用。

### 3.5 重复用药

3.5.1 注射用腺苷钴胺+甲钴胺注射液，两种药物都是细胞合成核苷酸的重要辅酶，是维生素 B12 的类似物，同用属于重复用药。

3.5.2 麝香保心丸+速效救心丸，二者均用于气滞血瘀型冠心病，心绞痛，心肌梗死，不仅可以用于日常的预防治疗，而且都可以用于心肌梗死的急性发作，所以麝香保心丸与速效救心丸同用属于重复用药。

## 4、总结

通过分析发现：

(1) 抗菌药物不合理应用约占不合理处方数 78.02%，说明门急诊不合理用药主要以抗菌药物为主。在现实生活中，抗生素被许多人当作是包治百病的妙药，一遇到头痛发热或喉痒咳嗽，首先想到的就是使用抗生素，而对滥用抗生素产生耐药性的危害却知之甚少。按照目前的态势发展，新“超级细菌”还会陆续出现，10~20 年内，现在所有的抗生素对它们都将失去效力。面对如此严峻的形势，我们必须立即行动，加强监管，严格限制抗生素的销售和使用。抗生素的不合理使用会产生相应的毒副作用，这已成为医学界的共识。不合理的使用抗生素会对人体的肾脏、肝脏、造血系统、神经系统、胃肠道系统等造成损害，这种损害对于年老、体弱、小儿尤为严重。因此，我们应从多方面入手，抓住根源解决抗生素的滥用问题。

(2) 联合用药存在的问题较多，包括不适当的合并用药、不合理的配伍等方面。同时，联合用药也增加了药物不良反应的发生率。据报道，联合使用 5 种以下药物时，不良反应发生率为 4.2%，20 种以上时，不良反应的发生率为 45%<sup>[5]</sup>。说明门急诊医生应尽量减少联合用药的品种及种类，并且在联合用药时，应遵循联合用药的原则。联合用药的目的是利用药物间的协同作用以增加疗效或利用拮抗作用以减少不良反应。然而，不恰当的联合用药往往由于药物间相互作用而使疗效降低或出现意外的毒性反应。固定剂量比例的复方制剂虽然应用方便，但针对性不强，较难解决个体差异问题。所以，在合并用药这方面应注意个体差异问题，用药需要因人而异。

(3) 医药人员都要不断学习医药领域的新知识，精通业务，掌握相关的药物治疗作用和不

不良反应及药物间的相互作用等，慎重、准确地使用药物，确保用药安全、有效。合理用药的关键是药师，因此医院应立足于通过组织培训、鼓励学习、开展研讨交流等方式提高临床医师的药学水平、更新自身的药学素养、增强合理用药意识。对于护理人员是可以了解到患者服药依从性的直接人员，因此应将其纳入医师培训范围，并在连续用药阶段充分考虑其一线资料。医生在开具药物处方前应充分听取患者的合理性建议，如对于经济条件不好的患者应从疗效及经济两方面考虑，就药物方案充分听取患者的感受，并在进行处方药物的选择之前通过沟通与病例查询的方式全面获知受药对象的药物过敏史以及体质分型信息，用以指导处方药物的开具。从多个角度考虑，然后再慎重用药以减少不合理用药出现的频率。

#### 参考文献：

- [1] 谭毓治主编. 药理学，—2 版，—北京：中国医药科技出版社，2006. 6
- [2] 杨宝峰，苏定冯. 药理学，第 6 版. 北京：人民卫生出版社，1998:392.
- [3] 王君耀，赵峰. 3 种微生态制剂与常用抗菌药物的相互作用. 中国医院药学杂志，2003, 23 (7) :419.
- [4] 张芳，徐建军. 引起不良理化变化的药物相互作用(二). 中国临床医生，2001, 29 (4) :59.
- [5] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药理学，第 15 版. 北京：人民卫生出版社，2004:38.

## 学习园地

### 如何正确使用舒利迭



#### 舒利迭（沙美特罗替卡松粉吸入剂）

我院有两种规格：50  $\mu$ g/100  $\mu$ g 和 50  $\mu$ g/250  $\mu$ g

舒利迭为复方制剂，含有沙美特罗和氟替卡松两种成分。沙美特罗是支气管扩张剂，氟替卡松是吸入性皮质激素，用于可逆性气道阻塞性气道疾病的规律治疗，包括成人和儿童的哮喘。

舒利迭为复方制剂，含有沙美特罗和氟替卡松两种成分。沙美特罗是支气管扩张剂，氟替卡松是吸入性皮质激素，用于可逆性气道阻塞性气道疾病的规律治疗，包括成人和儿童的哮喘。

#### 使用前您需注意：

- 1、本品只供经口吸入使用。



- 2、您需严格按照医生要求您使用的剂量使用，每天坚持用药才会获得理想益处，即使无症状时也必须如此。
- 3、不适用于缓解急性哮喘发作，建议患者随时携带能够快速缓解哮喘急性发作的药物
- 4、本品 50  $\mu$ g/100  $\mu$ g 规格不适用于患有重度哮喘的成人和儿童患者。
- 5、氢氧化乳糖为本品的赋形剂(其中含有乳蛋白)，对牛奶过敏的患者禁用。

## 使用方法

### 准纳器的使用方法



**第一步**  
用一手握住外壳，另一手的大拇指放在手柄上。向外推动拇指直至完全打开。



**第二步**  
向外推动滑动杆发出咔嚓声。一个标准计量的药物已备好以供吸入。在计量指示窗口有相应的显示。不要随意拨动滑动杆以免造成药物的浪费



**第三步**  
先握住准纳器并使之远离嘴。在保证平稳呼吸的前提下，尽量呼气。切记不要将气呼入准纳器中。

呼尽气后将吸嘴放入口中。由准纳器深深地平稳地吸入药物，切勿从鼻吸入。



**每次用完请关闭准纳器**  
将准纳器从口中拿出，继续屏气10秒钟。

关闭准纳器，将拇指放在手柄上，往后拉手柄，往后拉手柄，发出咔嚓声表示准纳器已关闭，滑动杆自动复位。准纳器又可用于下次吸药时使用。吸完药后请漱口。

**注：**1、舒利迭中含有激素，吸药后一定要含水仰起头深部漱口（包括喉咙），以预防鹅口疮。

2、标示窗显示的为剩余剂量

3、如需吸入 2 吸药物，必须关上准纳器，一分钟后重复以上步骤。

最后总结一下舒利迭的用法：**打开——推开——吸入——关闭——漱口**

## 科室文化

### 药剂科举办 PPT 演示文稿制作培训

为进一步提高药剂科人员制作 PPT 的能力，使药学人员的综合素质持续提升，3 月 22 日下午，药剂科举办 PPT 演示文稿制作培训，共 20 余人参加了培训。

本次培训邀请到经验丰富的老师前来授课，他深入浅出地讲解了 PPT 的应用基础操作，从如何布局，到图片的美化配色以及字体搭配，详细而紧凑的为大家上了生动的一课。同时，老师针对医药学专业 PPT 图片多、容量大等特点，提出了有效的解决方法，并对 PPT 制作中常见的错误作了解析和点评。

培训学习气氛浓厚热烈，大家纷纷表示本次培训内容丰富，针对性强，开拓了 PPT 的制作思路，掌握了更多的制作技巧，希望将所学知识更好的运用到工作中去。

文：于琪

### 新系统在门诊药房顺利启动

为了配合医院顺利启动门诊新系统，在主任的带领下，药剂科积极组织部分人员利用周末时间为新系统做准备。加班加点完成了 1300 种药品的信息核对工作，对新旧系统中的条目逐一进行了对照检查，其中包括药品名称、厂家、剂量、价格的核对，新旧系统数据的导入，以及网络帐页维护等。

新系统上线当天，窗口面临多种突发事件，包括患者无法退药，处方中药品非患者需要药品，收费明细与处方不对应，库存数量不准确等，药房与工程师一起，及时、有效地解决了所有问题。同时药房一线人员全体待命，放弃午休，开放所有窗口，不让患者滞留。

门诊药房新系统的顺利启动，离不开领导的大力支持与帮助，也离不开同志们的努力拼搏与无私奉献。药剂科将时刻准备着为医院的发展做出贡献。

文：于琪

摄：苏芳

