

目 录

• 专家论坛 •

基因导向的个体化治疗·····	1
-----------------	---

• 合理用药 •

这些危及生命的药物相互作用！·····	7
使用抗抑郁药，警惕血压有变化·····	12
警惕那些“因药而起”的发热·····	13
维 D 治疗骨质疏松，三个须知莫忽视·····	15

• 药物警戒 •

美国警示全身麻醉和镇静药品影响儿童大脑发育风险·····	16
美国更新戒烟药伐尼克兰和安非他酮安全信息·····	17
英国提示来那度胺引起病毒感染再激活风险·····	18
英国警示阿普斯特自杀倾向风险·····	18

• 不良反应 •

2017 年第一季度不良反应总结·····	20
-----------------------	----

• 药事管理 •

海淀医院抗菌药物临床应用管理规定（2017 年版）·····	21
--------------------------------	----

• 专家论坛 •

——摘自《临床药物治疗杂志》2017, 15 (1): 14

基因导向的个体化治疗

刘志艳^{1,2}, 杨兵^{1,2}, 赵荣生^{1*}

(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药学院, 北京 100191)

精准医疗 (precision medicine, PM), 是一种基于病人“定制”的医疗模式, 医疗的决策、实施等是针对每一个病人个体特征而制定的疾病的诊断和治疗, 是在合理选择病人自己的遗传、分子或细胞学信息基础上进行的^[1]。

遗传因素和环境因素及两者间的相互作用导致了个体间的差异。环境因素不仅包括个体生存的真实外界环境因素, 还包括了个体后天发展差异的因素, 如年龄、疾病和个人饮食差异等。遗传让每一个个体都是独特的, 这使得基因表达的结果有很大差异, 如药物代谢酶、药物转运和药物靶标等^[2]。

个体间的遗传差异可以影响疾病及其治疗的几乎所有方面, 包括疾病的发生率、进展或复发的风险、药物选择、治疗剂量调整、药物毒性的可能性等。药物与遗传可能的相关包括四个方面^[3]: ①基因有关的药物代谢动力学 (吸收、分布、代谢和排泄); ②编码或非编码的基因药物靶标, 及它与药理相关作用的途径; ③基因不直接相关的药物药理学也可能对机体产生损害, 如免疫反应; ④基因对疾病易感性或进展的影响。这些遗传因素都会影响药物的安全性和有效性。

在基因检测结果基础上应用遗传信息指导临床选择最佳的药物, 以最适的剂量提高药物疗效、减少或避免不良反应、改善预后和节约医疗成本^[4]。测序技术的不断提高、基因检测导向的个体化治疗发展日新月异, 使得能够指导临床个体化用药的循证医学数据也越来越多。截至目前, 美国 FDA (food and drug administration) 公布了 140 余种药物, 建议通过遗传信息指导其合理使用; 美国临床药物基因组学应用委员会发布了 35 个药物的临床药物基因组学应用指南; 国家卫生计生委医政医管局也推出了两部试行版指南《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南》, 这些都被用以规范个体化治疗基因检测市场。

1 基因检测技术及应用

1.1 基因检测技术

基因检测是指收集被检测者的血液、其他体液或组织细胞, 通过特定技术设备对 DNA 分子信息进行检测, 从而对疾病做出诊断、进行风险预测以及治疗药物选择的技术。迄今, 美国已经上市的 353 家实验室自愿在网站上提供实验室的基因测试信息, 约有 700 个实验室会提供基因测序服务^[5]。

基因检测的类型包括^[6]：单基因检测有短片段的 DNA、RNA 检测；染色体检测有全染色体或长片段 DNA 检测；生化检测有蛋白质水平或酶活性检测。根据基因检测的结果，医生及药师可以从病因出发，对疾病进行有效预防、诊断和个体化治疗。用于靶标检测的方法包括 PCR-直接测序法、PCR-焦磷酸测序法、荧光定量 PCR 法、PCR-基因芯片法、PCR-电泳分析、PCR-高分辨率熔解曲线法、等位基因特异性 PCR 法、PCR-限制性片段长度多态性方法、原位杂交等多种方法。每种方法的原理和优缺点见表 1。

实验室允许条件下应优选国际和国内“金标准”的检测方法，同类方法中优先选择结果稳定性、重复性好、特异性高的技术，但同时也应考虑样本量，检测时长、检测项目的多少等，综合选择较为合适的方法。

1.2 基因检测技术的应用

1.2.1 疾病诊断 2014 年 7 月，国家食品药品监督管理局首次批准了注册第二代基因测序诊断的产品^[8]，可对孕周 12 周以上的高危孕妇进行基因测序，也可对胎儿染色体非整倍体疾病 21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征进行无创产前检查和辅助诊断。

2015 年 3 月底，国家卫生计生委医政医管局规定已经开展高通量基因测序技术且符合申报规定条件的医疗机构可以申请试点，并按照属地管理原则向所在省级卫生计生行政部门提交申报材料，同时需明确申请试点的基因测序项目。首批临床应用试点共包含遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断 3 个专业。北京大学第三医院等 13 家医疗机构也成为了开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断的临床试点^[6]。

1.2.2 疾病诊疗 临床已有应用基因检测分型技术开展的多种个体化给药基因检测项目，依据基因检测结果进行临床个体化用药方案和疗效的评估，如 HER2 基因检测发现曲妥珠对 HER2 扩增阳性的胃癌患者也有效^[9-11]、维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1（VKORC1）是华法林作用的靶点，其遗传多态位点（-1639 G>A）能显著影响华法林的抗凝效应^[12-15]、卡马西平引起的史蒂文斯-约翰逊综合征（stevens johnson, SJS）/中毒性表皮坏死松解症（toxic cepidermal necrolysis, TEN）与人类白细胞抗原 HLA-B*1502 等位基因存在强关联^[16-17]。这些基因检测项目的实施为判断遗传因素对临床用药疗效及不良反应的影响提供了有力依据。

2 基因导向的个体化药物治疗

2.1 诊疗药物选择

在基因检测基础上，可以有针对性地选择临床用药，提高治疗的效果与安全性。如曲妥珠单克隆抗体对于 HER2 基因扩增或蛋白过表达的乳腺癌辅助治疗、维持治疗、晚期乳腺癌患者的单药或联合治疗，都能使乳腺癌患者获益。而对于 HER2 基因低度扩增或不扩增的乳腺癌患者，使用曲妥珠单抗疗效不佳。已有相关研究表明，可根据基因检测结果进行药物选择或疗效判定，总结如下表 2 所示。

2.2 剂量个体化

根据基因检测结果进行药物个体化剂量调整是基因导向治疗的一个重要方面。如华法林是临床上常用的抗凝药物，是深静脉血栓、心房纤颤、心脏瓣膜置换术和肺栓塞等疾病的一线用药，其临床疗效和不良反应存在很大的个体差异，血药浓度过高或敏感性增加可导致严重出血事件，因此华法林的给药剂量需相应降低^[25-26]。测定 CYP 2 C 9*3 等位基因可用于指导中国人群确定华法林的起始用药剂量，并预测药物毒性，结合国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 检测值，估计华法林的维持剂量，确保用药安全。已有相关研究表明，可很据基因检测结果进行药物个体剂量调整，总结见下表 3。

2.3 预防及减少不良反应

预防及减少药物不良反应是根据基因检测结果进行药物个体化治疗的一个重要方面。如伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药，CYP2C19 是其主要代谢酶之一。CYP2C19 EM (extensive metabolisers) 与 PM (poor metabolisers) 个体间伏立康唑的血液浓度存在显著差异，PM 个体在应用常规剂量时可能出现毒副反应，建议减少用药剂量；EM 和 IM 个体可给予常规剂量。在常规剂量治疗时，若 EM 个体出现毒副反应或 PM 疗效不佳，均应考虑更换药物。已有相关研究表明，可很据基因检测结果进行预防或减少药物不良反应，总结见表 4。

3 讨论

临床药师熟知药物的基本信息、了解临床用药情况且工作紧密结合临床，因此，在基因导向的个体化给药服务和药物基因组学研究中比医院其他部门更具优势。药师融入临床的实践中表明^[50]，大量药物治疗相关的问题暴露出来，其中包含很多可以利用药物基因组学信息进行预警或解释的典型案例。在传统药学服务模式的基础上，利用基因检测结果进一步分析遗传因素对药效的影响，可使临床药学工作更加完整和可靠。基因测序技术、大数据分析技术、大规模生物样本库、远程医疗及移动医疗等的快速发展预示着基因导向的个体化治疗时代的到来。但在基因检测的推广上可能仍存在以下阻碍^[51]：心理、伦理、宗教和患者对于科技的过度期望。同时，各医疗机构、医生响应程度不一、绝大多数医护人员未进行相关培训等也阻碍着基因检测的推广。个体化用药的基因检测这一服务模式在临床仍处于起步阶段，各医院实验室基因突变的检测方法种类、检测方法、质控标准等也有较大差异，使不同机构的测定结果间缺乏一致性和可比性，这都增加了临床误诊和医患纠纷的发生率^[52]。因此，标准品的制备和在此基础上建立一系列基因检测的标准操作规程和质量控制规范尤为重要，使不同实验室间检验结果的具有可比性，减少患者重复检测^[53]。

4 结论

基因导向的个体化治疗服务模式，可以减少严重药品不良反应发生率、有效减少药品的无效使用。在基因检测技术指导及有效保护病人隐私的前提下，由医生和药师共同搭建的个体化医疗

平台利用基因检测的研究数据，有助于实现为不同基因型的患者提供个体化诊断及精准药物治疗，使治疗疗效最大化、损害最小化和资源最优化。

表 1 各种药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术优缺点及适用性比较^[19-21]

方法	原理	优点	缺点	适用性
等位基因特异性 (allele specific PCR)	两条等位基因特异的引物和一条共用的反向引物，两条非特异性引物在 3' 端与模板错配，其他部分碱基序列完全一样，PCR 扩增才可以进行	检测各种类型的 SNP，灵敏度高，适于对肿瘤组织中突变比例较低的体细胞突变进行检测	通量低，假阳性率较高	对小样本、低突变比例的体细胞突变进行检测
实时荧光 PCR	探针法利用与靶序列特异杂交的探针来指示扩增产物的增加，非探针法利用荧光染料或特殊设计的引物来指示扩增产物的增加	灵敏度高，分型准确，操作简单，仪器设备易普及	通量不高，探针较昂贵；样本量越小，检测成本越高	对相同位点、大样本标本进行检测，可用于 mRNA 表达检测
焦磷酸测序	由 4 种酶催化的同一反应体系中的酶级联化学发光反应	灵敏度较高，分型准确可靠，通量较高，可以检测插入 / 缺失突变和未知突变	需要特殊仪器设备；测序长度仅 10 多个碱基，不能对长片段进行分析	适合于较大样本、突变比例高于 5% 的各种类型 SNP 检测、甲基化位点的确定
高分辨率熔解曲线法	PCR 扩增的熔解曲线取决于其扩增序列，序列中一个碱基的差异都可导致双链 DNA 的解链温度发生变化。用实时荧光定量 PCR 仅监测这种细微的温度变化，确定所扩增的目的片段中是否存在突变，从而用于基因分型	成本低，灵敏度高，通量大，结果准确，闭管操作，降低污染风险	不能排除待测核酸中新出现的遗传变异；需要特殊仪器设备，条件摸索过程较为困难	适合有该类仪器的实验室开展各种类型 SNP 分型研究；可用于已知甲基化位点的检测
直接测序法 (sanger 法测序)	双脱氧核糖核酸末端终止法，根据核苷酸在某一固定点开始延伸，随机在某一特定碱基处终止，掺入的每个碱基都进行荧光标记，会产生以 A、T、C、G 结束的四组相差一个碱基的不同长度的系列核酸片段；通过毛细管电泳分离这些片段后读取待测核酸的碱基序列	直接获取序列，分型的金标准，测序长度较长，可发现未知突变	通量低，灵敏度不高，成本较高，对试剂和仪器有特殊要求，不易普及；不能检测突变比例 < 20% 的 SNP	各种 SNP 的检测，未知突变的筛查以及验证其他分型的结果
PCR- 限制性片段长度多态性方法	对位于限制性酶切识别位点的 SNP 进行分型时，可以使用包含该位点的 PCR 产物与相应的限制性内切酶进行温育。酶切以后的产物进行电泳，并根据酶切产物片段的大小来进行分型	无需特殊的仪器设备，成本较低，实验过程简单，可操作性强	通量低，只适用于部分 SNP 分型	适用于无条件购买贵重仪器设备的实验室开展小样本的分型检测
基因芯片法	以特定的寡核苷酸片段作为探针，将其有规律地排列固定于支持物上，然后将样品 DNA 通过 PCR 扩增、荧光标记等程序，按碱基配对原理与芯片杂交，再通过荧光检测系统对芯片上的荧光信号进行检测和分析	通量高，可同时对待测 SNP 位点进行检测	灵敏度低，成本高，需要特殊的仪器设备	适用于具备芯片检测能力的实验室对已知固定位点、大样本标本进行检测
原位杂交	以各种人体标本，包括相应实验方法制备的细胞学和组织学标本作为靶标，采用目的 DNA 探针与该靶标进行分子杂交	在细胞核原位对基因的异常进行检测	成本高，通量低，时间较长	适于对基因扩增和缺失异常进行检测

表 2 依据基因检测结果进行药物选择或临床疗效观察

基因	药物	临床意义 (药物选择 / 疗效判定)
ALDH2	硝酸甘油	携带 <i>ALDH2</i> *2 等位基因的心绞痛患者应尽可能改用其他急救药物，避免硝酸甘油含服无效
CYP2C19	氯吡格雷 ^[18]	<i>CYP2C19</i> *1/*1 基因型个体应用氯吡格雷有效，可常规使用； <i>CYP2C19</i> *2 或 *3 基因型个体对氯吡格雷疗效降低，建议更换成普拉格雷或替卡格雷； <i>CYP2C19</i> *2 或 *3 突变型纯合子个体应用氯吡格雷效果差，建议换用普拉格雷或替卡格雷
CYP2D6	昂丹司琼	携带 3 个 <i>CYP2D6</i> 等位基因的 UM 基因型个体昂丹司琼的疗效下降
TPMT	顺铂	携带 <i>TPMT</i> 突变等位基因的儿童换用其他铂类化疗药物如卡铂
ACE I/D	ACEI 类药物	<i>DD</i> 基因型个体血浆 ACE 的活性升高，II 基因型患者应用赖诺普利或卡托普利时肾功能下降更明显 ^[19-20]
APOE	普伐他汀	基因型为 <i>APOE E2/E2</i> 的高血脂症患者普伐他汀的降脂疗效更好
TOP2A	蒽环类药物	<i>TOP2A</i> 基因异常患者对含蒽环类药物的治疗方案更为敏感
dMMR	氟尿嘧啶	建议 <i>dMMR</i> 者不接受含氟尿嘧啶的辅助化疗方案 ^[21]
ET-1、eNOS	硝苯地平 ^[22]	<i>ET-1</i> (内皮素 -1) <i>Lys198Asn</i> 和 <i>eNOS</i> (内源性一氧化氮合成酶) <i>Glu298Asp</i> 基因多态性与原发性高血压及硝苯地平降压疗效的相关性
MGMT	替莫唑胺	<i>MGMT</i> 启动子甲基化的胶质瘤患者对替莫唑胺联合放疗的治疗效果远高于甲基化阴性患者
HER2	他莫昔芬	相对于无 <i>HER2</i> 基因扩增的乳腺癌患者而言， <i>HER2</i> 基因扩增的患者应用他莫昔芬治疗后的死亡风险明显增高，因此这类乳腺癌患者可能不适合选择他莫昔芬作为内分泌治疗
SUR1	格列齐特 ^[23]	<i>SUR1</i> (sulfonyleureas receptor 1) <i>SI369A</i> 基因多态性会对格列齐特的降糖疗效起修饰作用
RRM1	吉西他滨	<i>RRM1</i> mRNA 表达水平低的患者选用吉西他滨为主的化疗方案疗效较好
KRAS	西妥昔 / 帕尼单抗抗体	<i>KRAS</i> 基因野生型的患者才能从抗 <i>EGFR</i> 的治疗中获益，而突变型的患者则不能
BREF	维罗非尼	BREF V600E 基因突变的黑色素瘤患者对维罗非尼治疗有效
SLC47A1	二甲双胍 ^[24]	携带 <i>SLC47A1</i> (solute carrier) <i>rs2289669</i> 基因型的患者服药 6 个月后的糖化血红蛋白显著减少。 <i>SLC47A1</i> 纯合的 A- 等位基因比携带的 G- 等位基因糖化血红蛋白水平减少了两倍

表 3 依据基因检测结果进行药物个体剂量调整

基因	药物	临床意义（剂量调整）
CYP2C9	塞来昔布 ^[27]	携带 <i>CYP2C9</i> *3 的患者降低塞来昔布的用药剂量，以降低不良心血管事件和胃肠道事件
CYP2C9	氟比洛芬 ^[28]	<i>CYP2C9</i> *53 和 <i>CYP2C9</i> *56 表现出比野生型蛋白更高的内在清除率值，尤其是对于 <i>CYP2C9</i> *56，使用时需要注意剂量的调整
CYP2C9	氯胺酮 ^[29]	<i>CYP2C9</i> 对氯胺酮代谢具有催化作用，其抑制剂使氯胺酮的代谢速率减慢
CYP2C9	苯妥英钠 ^[30]	利用 <i>CYP2C9</i> 多态性信息，可帮助估计癫痫患者苯妥英钠的最佳目标剂量，并可能有助于避免中毒和浓度依赖性不利影响
CYP2C9	洛沙坦	口服单剂量洛沙坦 1~6 h 后， <i>CYP2C9</i> *1/*3 基因型个体中洛沙坦的降压作用下降，需适当增加用药剂量以增强降压疗效
CYP2C19	阿米替林	<i>CYP2C19</i> EM 和 IM 基因型患者应用常规起始剂量的阿米替林，而 <i>CYP2C19</i> PM 基因型个体阿米替林的起始剂量应降低至常规剂量的 50%，并进行治疗药物监测
CYP2C19	伏立康唑	PM 个体在应用常规剂量药物时可能出现毒副作用，建议减少用药剂量；EM 和 IM 个体可给予常规剂量
CYP2D6	他莫昔芬	<i>CYP2D6</i> 活性下降可导致他莫昔芬的疗效下降 ^[31-32] 。美国 FDA 建议雌激素受体阳性的乳腺癌患者在接受他莫昔芬治疗前进行 <i>CYP2D6</i> 基因型检测，以确保药物的疗效
CYP4F2	华法林及香豆素类抗凝药	<i>CYP4F2</i> *3 纯合子基因型个体华法林及香豆素类抗凝药（醋硝香豆素、苯丙香豆素）的用药剂量
IFNL3	聚乙二醇干扰素和利巴韦林	检测 <i>IFNL3</i> rs12979860 基因型有助于 HCV 感染的个体化治疗
VKORC1	华法林	<i>VKORC1</i> 多态性同时也影响华法林用药的临床后果
CYP3A4	氯胺酮	<i>CYP3A4</i> 对氯胺酮代谢有催化作用，会加快其代谢而影响血药浓度，需注意调整剂量

表 4 依据基因检测结果进行预防及减少药物不良反应

基因	药物	临床意义（预防或减少药物不良反应）
CYP2D6	阿米替林	EM 基因型个体使用常规剂量的阿米替林，IM 基因型个体阿米替林的起始剂量降低至常规剂量的 75%
CYP2D6	可待因 ^[33]	超代谢（ <i>CYP2D6</i> *1/*1、 <i>CYP2D6</i> *1/*2）应避免使用，以防发生潜在的毒性
CYP2D6	多虑平 ^[34]	弱代谢（ <i>CYP2D6</i> *3/*4）的患者应减少剂量，防止引起致命性的不良反应
CYP2D6	美哌隆 ^[35]	美哌隆、非比索洛尔或美托洛尔是 <i>CYP2D6</i> 的相关抑制剂，可使药物的血药浓度增加，增加不良反应或药物中毒的可能性
CYP3A5	他克莫司	<i>CYP3A5</i> *3/*3 基因型的移植患者减少他克莫司的用药剂量，以避免发生药物不良反应
DPYD	5-FU、卡培他滨和替加氟	携带 <i>DPYD</i> *2A 等位基因的患者慎用 5-FU、卡培他滨和替加氟，或降低用药剂量，以避免严重不良反应或毒性的发生
NAT1, NAT2	异烟肼	慢代谢型个体反复给药后易引起蓄积中毒，引起周围神经 ^[36]
SLCO1B1	他汀类 ^[36]	携带 521C 等位基因的患者应用辛伐他汀、西立伐他汀时肌病的发生风险显著增加 ^[37-38]
TPMT	巯嘌呤类 ^[39]	<i>TPMT</i> 活性降低可使 6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤和巯唑嘌呤的造血系统毒性（严重的骨髓抑制）增加
ANKK1	抗精神病药	<i>ANKK1</i> rs1800497 多态性可降低抗精神病药不良反应的发生风险
HLA-B	阿巴卡韦、卡马西平、氟氯西林、别嘌醇	预防药物引起的 SJS、TEN 等严重不良反应
G6PD	氯喹、氯苯砒和拉布立酶 ^[40-46]	<i>G6PD</i> 缺乏的患者禁用上述药物，以降低急性溶血的风险
DPD	卡培他滨、氟尿嘧啶、替加氟 ^[47]	缺乏 <i>DPD</i> （二氢嘧啶脱氢酶）的患者应避免服用，以防严重不良反应或毒性
MTHFR	甲氨蝶呤 ^[48]	<i>MTHFR</i> （亚甲基四氢叶酸还原酶蛋白编码基因）677CC 基因和 <i>GGH401TT</i> 、 <i>CT</i> 基因型均与该药不良事件的减少有关
UGT1A1	伊立替康	<i>UGT1A1</i> *6（ <i>G71R</i> ，211G>A）是东方人群中特有的突变等位基因，频率为 13%，位基因使 <i>UGT1A1</i> 的活性下降 70%，伊立替康毒性作用的发生风险增加 ^[49]

参考文献：略

• 药师园地 •

胰岛素笔芯变色原来是针头惹的祸

临床药学院

4月的一天早上，门诊来了位老先生，投诉在海淀医院买的胰岛素笔芯刚用了两次，液体就变成了红色，说医院把变质的胰岛素笔芯卖给他。我院临床药师徐宇正好在做药物咨询，于是她

拿起胰岛素笔，仔细查看了看笔芯的液体，的确变成红色了。于是，徐宇药师对老先生说：“的确是变质了，是被污染了，再用就可能出问题。但是，这笔芯在装进胰岛素笔前是合格的，你知道为什么用过两次后，笔芯的液体就变成红色吗？还有您的注射针头多长时间换一次？”老先生说：“我一般一个月才换一次针头。以前从来没有过这样的情况。”

“行！那您回去用放大镜看一下胰岛素笔的针头。没用过的针头看上去是圆锥体，表面光滑，这样可以减少注射时的疼痛；而多次或连续使用，针头就会变钝，有的甚至出现了弯钩。您的针头一定是有弯钩的，是弯钩把毛细血管刮破，造成了血液回流，从而污染了胰岛素笔芯的液体，液体随之变成了红色。如果是血清回流，笔芯的液体就会变成浅黄色。这是使用不当造成的，与胰岛素笔芯的质量毫无关系。但是，笔芯液体变色后就不能再使用了，因为它被污染了。所以使用胰岛素笔时针头要一次一换。”听完药师的解释，老先生的气就消了一大半，给我们药师的专业态度连连点赞。

胰岛素笔具有注射剂量准确、操作简单、携带保管方便等优点，适用于糖尿病患者在家中自我注射。笔者总结了 9 个日常接待中患者问得比较频繁的问题，跟大家一起分享。

Q1 胰岛素笔芯液体变色的原因是什么？

A: 是因为针头多次使用，使针头变钝并有了弯钩，拔针时划破毛细血管造成回血，使笔芯的液体变色。若回血，笔芯液体会变成红色；若回血清，笔芯液体就会变成浅黄色。

Q2 多次使用针头有哪些危害？

A: 危害有：增加疼痛感；增大感染几率；注射剂量不准；降低浓度，影响药效；可造成皮肤萎缩；断针；出血等。

Q3 胰岛素笔为啥会漏液？

A: 可能是胰岛素笔的针头没有取下来。

Q4 若胰岛素笔芯产生气泡，还能用吗？

A: 胰岛素笔芯中有少量气泡是正常的，不会影响胰岛素笔芯中药物的质量；但如果气泡比较多，则是不正常的。在注射前，应尽量把气泡排净。具体做法是拿好胰岛素笔，使针头朝上，用手指连续轻弹笔架数下，使气泡上升到笔芯上端，排气到针尖出现胰岛素液滴为佳，然后再注射。

Q5 皮下注射胰岛素是否应立即拔针？

A: 胰岛素注射后，不宜立即拔针，针头应保留皮下至少 6 秒钟，以便剂量完全、有效地进入体内。

Q6 胰岛素吸收的速度与注射部位有关系吗？

A: 有一定的关系。在不同注射部位，胰岛素的吸收速度是不一样的。腹部吸收最快（肚脐周围 5 厘米内不要注射）；其次是上臂；而大腿处吸收得最慢。

Q7 胰岛素的贮存及携带应注意什么？

A: 未开封的胰岛素应避免日晒和冷冻, 应放在温度 2~8℃ 的冷藏室贮存, 以免药物活性被破坏而影响疗效。千万不要把胰岛素放在冷冻室, 否则胰岛素会被冻坏的。

Q8 保存在冰箱里的胰岛素能马上注射吗?

A: 不能。注射前应先让胰岛素回到室温。笔芯装入笔架后, 要室温保存, 不要放入冷藏室贮存, 以防液体外溢。有些胰岛素笔芯在室温环境中可保存 6 周。

Q9 有些胰岛素笔芯的最小包装上写着 30R、50R 等, 它们的含义是什么?

A: 30R 表示其含 30% 常规人胰岛素, 70% 中效人胰岛素; 同样, 50R 表示其含 50% 常规人胰岛素, 50% 中效人胰岛素。

(药剂科 刘慧供稿)

• 合理用药 •

这些危及生命的药物相互作用!

来源: 药评中心

1. 伊曲康唑+特非那定

特非那定说明书“禁忌与三唑类抗真菌药(如酮康唑、伊曲康唑等)、与某些大环内酯类抗生素如(克拉霉素、红霉素、竹桃霉素等)以及严重损伤肝脏功能的其他药物合用。”伊曲康唑说明书“已报道当使用本品超过推荐剂量时, 与环孢菌素 A、阿司咪唑和特非那丁有相互作用。这些药物若与本品同服时, 应减少剂量。”

文献依据: SFDA 药品说明书范本

2. 卡马西平+地尔硫卓

地尔硫卓缓释片说明书“本品与卡马西平合用后, 一些病例中可使卡马西平的血药浓度增高 40-72% 而导致毒性。”

文献依据: SFDA 药品说明书范本

3. 克拉霉素+麦角胺

麦角胺咖啡因过量可引起严重中毒, 急性中毒症状为精神错乱、共济失调、惊厥、手足灰白发冷、感觉障碍, 甚至因昏迷与呼吸麻痹而死亡。克拉霉素“与其他大环内酯类抗生素相似, 本品会升高需要经过细胞色素 P450 系统代谢的药物的血清浓度(如阿司咪唑、华法林、麦角生物碱、三唑仑、咪达唑仑、环孢素、奥美拉唑、雷尼替丁、苯妥因、溴隐亭、阿芬他尼、海索比妥、丙吡胺、洛伐他汀、他克莫司等)。”

文献依据: SFDA 药品说明书范本

4. 环磷酰胺+吡罗美辛

非甾体消炎药(NSAID)可增加抗利尿激素的分泌,两药联用可能导致急性水中毒,必要时进行监测。其他非甾体抗炎药也可能发生相似的相互作用。

文献依据:汤光.药物相互作用速查手册[M].北京:化学工业出版社,2005.233~234.

5. 依那普利+别嘌醇

别嘌醇与血管紧张素转换酶抑制药类降压药和氨氯地平合用,可引起史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome)和皮疹等过敏反应。

文献依据:卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版集团,重庆出版社,2009.937~938.

6. 洛伐他汀+吉非罗齐

吉非罗齐片说明书“氯贝丁酸衍生物与羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,如洛伐他汀等合用治疗高脂血症,将增加两者严重肌肉毒性发生的危险,可引起肌痛、横纹肌溶解、血肌酸磷酸激酶增高等肌病,应尽量避免联合使用。”

文献依据:SFDA 药品说明书范本

7. 甲氨蝶呤+萘普生

甲氨蝶呤“与部分非甾体类抗炎药联用,有突发严重甚至致命性骨髓抑制和胃肠毒性的报道。”萘普生“可升高甲氨蝶呤的血药浓度,从而增强其毒性(白细胞减少、血小板减少、贫血、中毒性肾损害和粘膜溃疡形成)。”

文献依据:卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版集团,重庆出版社,2009.342~344, 1341~1343.

8. 对乙酰氨基酚+华法林

华法林个体差异较大,治疗期间应严密观察病情,并依据凝血酶原时间 INR 值调整用量。增强本品抗凝作用的药有:阿司匹林、水杨酸钠、胰高血糖素、奎尼丁、吡罗美辛、保泰松、奎宁、利尿酸、甲磺丁脲、甲硝唑、别嘌醇、红霉素、氯霉素、某些氨基糖苷类抗生素、头孢菌素类、苯磺达隆、西米替丁、氯贝丁酯、右旋甲状腺素、对乙酰氨基酚等。

文献依据:SFDA 药品说明书范本

9. 胺碘酮+地高辛

胺碘酮“增加血清地高辛浓度,亦可能增高其它洋地黄制剂的浓度达中毒水平,当开始用本品时洋地黄类药应停药或减少 50%,如合用应仔细监测其血清中药浓度。本品有加强洋地黄类药对窦房结及房室结的抑制作用。”

文献依据:SFDA 药品说明书范本

10. 卡马西平+红霉素

卡马西平缓释片“烟酰胺、抗抑郁药、大环内酯类抗生素、异烟肼、西咪替丁等药物均可使本品血浓度升高，可出现毒性反应。”

文献依据：药品说明书范本

11. 西咪替丁+美沙酮

西咪替丁可使卡马西平、美沙酮、他克林的血药浓度升高，有导致药物过量的危险。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆：重庆出版集团，重庆出版社，2009.711～714.

12. 环丙沙星+茶碱

环丙沙星与茶碱类合用时可能由于与细胞色素 P450 结合部位的竞争性抑制，导致茶碱类的肝消除明显减少，血消除半衰期($t_{1/2\beta}$)延长，血药浓度升高，出现茶碱中毒症状，如恶心、呕吐、震颤、不安、激动、抽搐、心悸等，故合用时应测定茶碱类血药浓度和调整剂量。

文献依据：SFDA 药品说明书范本

13. 环孢素+地尔硫卓

环孢素与雌激素、雄激素、西咪替丁、地尔硫卓、红霉素、酮康唑等合用，可增加本品的血浆浓度。因而可能使本品的肝、肾毒性增加。故与上述各药合用时须慎重，应监测患者的肝、肾功能及本品的血药浓度。

14. 地高辛+阿普唑仑

阿普唑仑“与地高辛合用，可增加地高辛血药浓度而致中毒。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

15. 地高辛+红霉素

红霉素“与地高辛合用会增加后者的血药浓度，甚至达到中毒水平。建议要进行临床与心电图监测，必要时要调整地高辛的用量。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

16. 地高辛+伊曲康唑

伊曲康唑“已报道本品与华法林和地高辛有相互作用。因此这些药物若与本品同服时，应减少剂量。”伊曲康唑(斯皮仁诺)“在使用本品治疗期间需监测血浆浓度、药物作用及副作用的药物，当与伊曲康唑合用时，必要时应当减量：地高辛(通过抑制 P-糖蛋白)。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

17. 地高辛+奎尼丁

地高辛“与奎尼丁同用，可使本品血药浓度提高约一倍，提高程度与奎尼丁用量相关，甚至可达到中毒浓度，即使停用地高辛，其血药浓度仍继续上升，这是奎尼丁从组织结合处置换出地高辛，减少其分布容积之故。两药合用时应酌减地高辛用量 $1/2 \sim 1/3$ 。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

18. 布洛芬+锂盐

锂盐的治疗指数低，治疗量和中毒量较接近。碳酸锂“与非甾体抗炎药（如布洛芬、吲哚美辛）、乙醇和大多数抗精神病药合用，可使血锂浓度升高，增加锂的毒性。”

文献依据：《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集.化学药品与生物制品卷[S].北京：人民军医出版社，2010.963.

19. 甲氨蝶呤+复方磺胺甲噁唑

甲氨蝶呤“与保泰松和磺胺类药物同用后，因与蛋白质结合的竞争，可能会引起本品血清浓度的增高而导致毒性反应的出现。”甲氧苄啶“不宜与抗肿瘤药、2，4-二氨基嘧啶类药物同时应用，也不宜在应用其他叶酸拮抗药物治疗的疗程之间应用本品。因为有产生骨髓再生不良或巨幼红细胞贫血的可能。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

20. 美托洛尔+氟西汀

氟西汀可引起美托洛尔的血药浓度升高，毒性增大，故应注意监测，必要时减少美托洛尔的用量。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆：重庆出版集团，重庆出版社，2009.499～502.

21. 咪达唑仑+舒芬太尼

咪达唑仑与芬太尼或舒芬太尼同用，可引起严重呼吸抑制及突然低血压，因而这些药合用时应严密监测血药浓度，并且适当减少剂量。

文献依据：《新编临床用药参考》

22. 硝苯地平+镁

镁剂用于早产治疗时，如与本药合用可引起显著的低血压和神经肌肉阻滞。合用时应密切监测血压。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆：重庆出版集团，重庆出版社，2009.577～580.

23. 诺氟沙星+茶碱

诺氟沙星“与茶碱类合用时可能由于与细胞色素 P450 结合部位的竞争性抑制，导致茶碱类的肝清除明显减少，血消除半衰期($t_{1/2\beta}$)延长，血药浓度升高，出现茶碱中毒症状，如恶心、呕吐、震颤、不安、激动、抽搐、心悸等，故合用时应测定茶碱类血药浓度和调整剂量。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

24. 苯妥英+胺碘酮

胺碘酮可以抑制苯妥英肝代谢，升高苯妥英血清浓度，以致产生运动失调、眼球震颤、视觉模糊和双腿无力。需监测病人苯妥英水平，必要时调整其剂量。胺碘酮同其他乙内酰脲类抗惊厥药物同用有类似的相互作用。

文献依据：汤光.药物相互作用速查手册[M].北京：化学工业出版社，2005.90.

25. 苯妥英+氯霉素

苯妥英钠“与氯霉素、异烟肼、保泰松、磺胺类合用可能降低本品代谢使血药浓度增加，增加本品的毒性。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

26. 苯妥英+西咪替丁

西咪替丁“与苯妥英钠或其他乙内酰脲类合用，可能使后者的血药浓度增高，导致苯妥英钠中毒，必须合用时，应在 5 天后测定苯妥英钠血药浓度以便调整剂量，并注意定期复查周围血象。”

文献依据：SFDA 药品说明书范本

27. 普萘洛尔+氟西汀

氟西汀可使普萘洛尔血药浓度升高，毒性增大，故应监测普萘洛尔的毒性反应，必要时减少用量。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆：重庆出版集团，重庆出版社，2009.493～496.

28. 罗红霉素+地高辛

罗红霉素与地高辛同用，可清除肠道中能灭活地高辛的菌群，导致体内地高辛降解减少，使地高辛血药浓度升高而发生毒性反应，两者合用时应监测心电图和血清强心苷水平。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆：重庆出版集团，重庆出版社，2009.144～145.

29. 索他洛尔+地尔硫卓

索他洛尔与钙通道阻滞药(如维拉帕米、地尔硫卓)合用，两者对房室传导和心室功能的影响有累加作用，合用时可加重传导阻滞，进一步抑制心室功能、降低血压，引起低血压、心动过缓、传导障碍和心力衰竭，应避免合用。

文献依据：卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版集团,重庆出版社,2009.478～480.

30. 链霉素+泮库溴铵

链霉素与神经肌肉阻滞剂合用，可加重神经肌肉阻滞作用，导致肌肉软弱、呼吸抑制或呼吸麻痹(呼吸暂停)。

文献依据：SFDA 药品说明书范本

31. 红霉素+西咪替丁

西咪替丁升高红霉素的血浆药物浓度（增加毒性发生的危险，其中包括耳聋）。

文献依据：《国家处方集》929 页

32. 维拉帕米+普萘洛尔

与 β -受体阻滞剂联合使用，可增强对房室传导的抑制作用。钙拮抗剂合用，特别是静脉注射维拉帕米，要十分警惕本品对心肌和传导系统的抑制。

文献依据：SFDA 药品说明书范本

33. 克拉霉素+麦角胺

与其他大环内酯类抗生素相似，本品会升高需要经过细胞色素 P450 系统代谢的药物的血清浓度(如阿司咪唑、华法林、麦角生物碱、三唑仑、咪达唑仑、环孢素、奥美拉唑、雷尼替丁、苯妥因、溴隐亭、阿芬他尼、海索比妥、丙吡胺、洛伐他汀、他克莫司等)。过量可引起严重中毒，急性中毒症状为精神错乱、共济失调、惊厥、手足灰白发冷、感觉障碍，甚至因昏迷与呼吸麻痹而死亡。

文献依据：SFDA 药品说明书范本

34. 噻氯匹定+苯妥英钠

正在接受苯妥英治疗的病人加用噻氯匹定后，苯妥英血药浓度升高，并产生毒性反应。应当仔细监测苯妥英血药浓度的变化，并注意观察是否有毒性反应出现。噻氯匹定至少抑制两种细胞色素 P-450 酶系统。已知苯妥英的代谢途径包括细胞色素 P-450 2C9/10 和细胞色素 P-450 2C19。故推测，噻氯匹定可能抑制细胞色素 P-450 2C19。

文献依据：SFDA 药品说明书范本

使用抗抑郁药，警惕血压有变化

高血压是临床常见疾病，其临床特点是持续血压过高，可诱发心脏病、肾衰竭、血管瘤和中风等并发症，其致残率和致死率较高，为患者健康和生命安全带来较大的威胁。良好的控制血压水平并减少血压昼夜节律变化对患者至关重要，是减少心血管风险的关键。

抑郁症和高血压

谁惹了谁？

☞抑郁症被认为是高血压发病的独立危险因素，抑郁情绪障碍在高血压患者的发生、发展和治疗过程中，均扮演着非常重要的角色。抑郁症患者精神持续或阵发性紧张，情绪波动会是神经中枢功能发生紊乱，使血压升高。

☞同时，高血压患者抑郁症的患病率也在急剧上升，高血压病程长、临床并发症多、预后不佳，这些都可能会导致患者情绪障碍。部分含利血平成分的降压药，如复方降压片、北京降压 0

号等，若长期服用，会导致抑郁发生，称为药源性抑郁。

又有抑郁症，又有高血压，烦，烦，真的烦！

抗抑郁药和高血压

“相爱相杀”

小心抗抑郁药引起的血压升高哦！

✿一些临床常用抗抑郁药物可能会改变血压水平。如文拉法辛(SSNRIs类)、舍曲林(SSRIs类)等，这些抗抑郁药物作用于5-羟色胺和去甲肾上腺素两种受体，容易引起血压升高，且呈剂量依赖性。尤其是文拉法辛，高血压是其常见的不良反应，据报道，文拉法辛可引起舒张压较基线升高15mmHg，当剂量<200mg/d时风险相对较低。

✿随着抗抑郁药物的治疗作用起效，通过抑郁的减轻，降低了抑郁对躯体血压状态的影响，改善心肌供养供血，从而使起到降压效果。同时服用抗抑郁药物和降压药时，应注意两者联用时起到双重降压作用，诱发低血压。

抗抑郁药和降压药一起吃，可能会低血压

切勿胡乱停药

“善始善终”

骤然停药时，患者自身调节机制尚不能完全恢复，则会造成血压持续下降，易引发体位性低血压，这一情况在老年患者中尤为常见。停药时应逐渐减量，避免骤然停药，一旦出现撤药反应，可以重新给药，症状缓解后再缓慢减量至停用，也可给予其他药物对症治疗。

药，药，切克闹，不是你想停就能停~！

减少不良反应发生

服药窍门

服用抗抑郁药物期间，最好做到监测血压，以便及时得到控制，防止出现更严重的不良反应。一旦发现异常应减量或停药，必要时给予抗高血压降压处理。此外，某些高血压患者血压长期轻度超标，先给予小剂量的抗抑郁药物进行治疗或许是更佳选择。

警惕那些“因药而起”的发热

来源：上海药讯

10天前，小李因牙周炎到医院就诊，医生为其开了一盒甲硝唑片，他回去后吃了2天，炎症就消退了。这几天，小李感觉牙周炎好像复发了，牙齿又隐隐作痛，于是就继续服用上次剩余的甲硝唑片。在服了2次后，晚上突然感觉浑身发冷、打寒战，随后全身发热，体温升至38.7℃。小李急忙到医院急诊做了检查，医生告诉他发热可能是甲硝唑引起的，建议他停用。小李听从医生的建议，停用了甲硝唑片，1天后体温就恢复了正常。

小李遇到的发热情况是典型的“药物热”，也称为“药物原因性发热”。

什么是药物热？

药物热是由药物直接或间接引起的，发热作为唯一或为主的不良反应。药物热属于药物过敏反应，因此常并伴有药物过敏的其他症状，如关节痛、皮疹和淋巴结肿大等症状，对患者精神、体力等一般状况影响不大，多数在停药后 48h 内体温可恢复正常。

除药物本身作为抗原引起药物热外，还有药品储存方式不当造成药物分解或被污染，以及药物本身药理作用，如抗菌药物杀灭病原菌时，细菌释放内毒素或炎性介质等也可引起。

药物热的特点是什么？

首先是通常没有明显的感染病灶或原来的感染病灶已经基本治愈。虽体温升高，但精神状态较好，同时可能还伴有其他症状，如关节肌肉疼痛、恶心呕吐、腹泻、肝损害等，少数可出现皮疹。

其次是体温变化。发热与用药时间点一致，大部分在用药当天发生，甚至在用药过程中（静脉滴注）发生，少部分在 7-10 天后发生，多表现为持续高热，常达 39℃，甚至 40℃ 以上。抗菌药物在治疗感染过程中发生的药物热通常是在用药后体温恢复正常后又突然升高，发热原因无法用感染加重或继发感染来解释。有的药物在首次使用不发生或不明显，但在第二次使用时才激发出来。

最后，药物热在停用可疑的药物后，发热通常会在 1-2 日内消退。

哪些药物可发生药物热？

很多药物都有发生药物热的可能，发生几率较高，且较常用的药物有：

一、抗菌药物：青霉素类（青霉素、氨苄西林、哌拉西林、苯唑西林钠）、头孢类（头孢唑林、头孢噻肟钠、头孢哌酮/舒巴坦钠）、碳青霉烯类（美罗培南、比阿培南）、喹诺酮类（左氧氟沙星、莫西沙星）、多肽类（万古霉素）、林可霉素类（林可霉素）、硝咪唑类（甲硝唑）、磺胺类（复方新诺明）、抗真菌药（伏立康唑）等；

二、抗组胺药：扑尔敏和苯海拉明等；

三、抗结核药：利福平、链霉素和异烟肼等；

四、生物制剂：干扰素、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠和重组人白介素-2 等；

五、中药或中成药：何首乌、丹参、参麦注射液和醒脑静注射液等；

六、其他类：西洛他唑、利奈唑胺、替考拉宁、硫普罗宁和美沙拉嗪等。

发生药物热应如何处理？

一、停止使用相关药物

如果发热的特点与药物热相吻合，怀疑与服用的某种药物相关，首先要做的是在医生指导下停用可疑药物，切记不能以感冒发烧自行处理。如果原发疾病需要继续治疗，可根据医生指导换

用其他同类药物继续治疗。

二、补液与降温

出现药物热后，应大量喝水，以加快药物排泄及散热，对体温较高者可同时采用冰敷等物理降温方法。

在引起发热的药物未明确前，应避免使用乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚等退热药物及抗组胺药，以免干扰观察体温变化与药物的关系，而且这些药物也可能引起药物热。

需要注意的是，从目前发生药物热的给药途径的统计情况来看，静脉用药占了三分之二以上，因此要尽可能减少静脉给药，应尽量做到“能口服者不注射，能注射者一般不静脉滴注”的原则，减少致敏原的产生和反应。此外还要注意药品的正确保存，同时避免使用过期和污染药品。

维 D 治疗骨质疏松，三个须知莫忽视

皮肤合成或食物来源的维生素 D，先在肝脏被 25-羟化酶羟化为 25(OH)D，然后在肾脏和外周组织被 1-羟化酶进一步羟化成 1, 25(OH)₂D，即活性维生素 D，其与维生素 D 受体结合后发挥生理功能。保持适当的维生素 D 水平，对骨骼健康、保持肌力、改善身体稳定性、降低骨折风险是有益的。因此，在骨质疏松治疗领域，维生素 D 一直与钙剂一起作为基础预防和治疗药物。在使用维生素 D 时，这三个须知您了解吗？

须知一：使用前了解维生素 D 水平

25(OH)D 与血清中的维生素 D 结合蛋白结合，这是维生素 D 在体内循环中最丰富、最稳定的存在形式，因此被用来评价人体的维生素 D 水平。我国《维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 版)》指出，血清 25(OH)D < 30 nmol/L (2.5 nmol/L = 1 ng/mL)，为维生素 D 缺乏；②血清 25(OH)D 为 30~49.9 nmol/L，为维生素 D 不足；③血清 25(OH)D ≥ 50 nmol/L，为维生素 D 足够。需要开始用抗骨质疏松药物治疗（如双磷酸盐、降钙素等）的患者，最好在用药之前将血 25(OH)D 调整到 75 nmol/L。

须知二：选择合适的维生素 D 制剂

维生素 D 对人体的有益作用，均与 25(OH)D 水平直接相关，其对骨骼以外的抗癌、调节免疫作用更需要充足的 25(OH)D 水平作为原料支持。目前市面上的维生素 D 制剂有普通维生素 D（D₂ 和 D₃）以及维生素 D 类似物 [1-α-OH-D₃ 和 1, 25(OH)₂D₃]。维生素 D 在肝脏被 25-羟化酶羟化为 25(OH)D，因此，提高血清 25(OH)D 水平的最佳途径是补充普通维生素 D。维生素 D₂ 或 D₃ 经过 2 次羟化方能成为具有活性的 1, 25(OH)₂D，因此适合肝肾具有正常的羟化功能的患者。另外，目前大部分研究认为补充维生素 D₂ 需要更大剂量才能与维生素 D₃ 等效，故维生素 D₃ 可优先选用。

在维生素 D 类似物中，1-α-OH-D₃ 只需在肝脏完成 25-羟化便能转换为活性维生素 D，即 1, 25(OH)₂D，1, 25(OH)₂D₃ 直接发挥作用，二者适用于肾脏功能不全、1-羟化功能受损的患者，

而应用 $1-\alpha\text{-OH-D}_3$ 的前提是肝功能正常。当血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度下降时, 机体仍可通过肾脏增加 1-羟化酶 的合成和活性来使 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 保持正常甚至稍高水平, 因此一般不容易发生 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 缺乏。另外由于 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 与受体的亲和力极强, 经外源性过量补充后有发生高钙血症和高尿钙的风险。

在减少非椎体骨折和跌倒方面, 现有的系统评价显示, 维生素 D 类似物比普通维生素 D 略有优势, 但由于缺少头对头的随机对照试验, 其有效性还有待进一步证实。而 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 增加高钙血症风险显著高于普通维生素 D。因此, 维生素 D 类似物可用于高龄、高跌倒风险或伴有肝肾功能不全的患者, 以快速改善症状和肌肉功能。长远来看, 肝肾具有正常的羟化功能的话, 还是需要补充普通维生素 D, 使 $25(\text{OH})\text{D}$ 达标, 以发挥其抗癌、调节免疫、改善代谢的功能。

须知三: 剂量须合理, 监测有讲究

我国 2011 版《原发性骨质疏松症防治指南》建议, 在治疗原发性骨质疏松时, 维生素 D 每日补充剂量 $800\sim 1200\text{ U/d}$ 。补充方法可以采用口服制剂。由于维生素 D 为脂溶性, 需要脂肪帮助吸收, 推荐在饭后服用。在没有口服制剂出售的地区, 可以在患者肝肾功能正常的前提下选用维生素 D_3 针剂 (300000U/支), 每 3 个月肌注 1 次。最理想的是, 将血 $25(\text{OH})\text{D}$ 调整到前面所说的 75nmol/L , 尤其是用抗骨质疏松治疗时。对于维生素 D 缺乏的患者可每周补充 50000U 维生素 D_3 , 连续补充 4~6 周, 然后开始进行抗骨质疏松治疗。小剂量维生素 D 类似物也可运用, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的常用剂量为 $0.25\sim 0.50\text{ }\mu\text{g/d}$, $1-\alpha\text{-OH-D}_3$ 的剂量为 $0.25\sim 1.00\text{ }\mu\text{g/d}$ 。

使用维生素 D 的患者应该监测血钙和尿钙, 及时调节剂量。由于 $25(\text{OH})\text{D}$ 的半衰期为 $15\sim 20\text{ d}$, 所以对于应该每 3 个月监测 1 次, 且在达到 75 nmol/L 以前应保持监测, 达标后的维持量可个体化用药。

• 药物警戒 •

美国警示全身麻醉和镇静药品影响儿童大脑发育风险

2016 年 12 月 14 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布警示信息, 在小于 3 岁儿童和孕晚期女性手术或其他操作过程中重复或长时间使用全身麻醉和镇静药品可能影响儿童大脑发育。

麻醉和镇静药品对需要接受手术或其他疼痛性和应激性操作的婴儿、儿童和孕妇必不可少, 尤其当需及时进行手术的危重疾病时, 而且未经处理的疼痛可能对儿童及其神经系统发育造成伤害。

自 1999 年发表了有关全身麻醉和镇静药品对大脑发育潜在不良反应的首项动物研究结果以来, FDA 一直在评估该类药品对儿童大脑发育的潜在风险, 并在 2007、2011 和 2014 年分别召开

了咨询委员会会议，还与国际麻醉研究协会（IARS）开展了一项名为 SmartTots 的合作（减轻小儿麻醉药品相关神经毒性的策略），以协调和资助该领域的研究。

与动物研究一致，近期的人类研究结果表明，婴儿或学步儿童相对短时间单次暴露于全身麻醉和镇静药品不太可能对其行为或学习产生不良影响，但还需更多研究来解释早期暴露该类药品如何影响儿童大脑发育，并为幼儿和孕妇使用提供其他安全信息。

为充分告知公众全身麻醉和镇静药品的潜在风险，FDA 要求在该类药品的说明书加入警告内容，并将继续监测其在儿童和孕妇中的应用风险。

医务人员应权衡幼儿和孕妇应用麻醉的获益与潜在风险，尤其是在 3 岁以下儿童中进行超过 3 小时的手术或需要多次操作时，并与患儿父母、监护人和孕妇沟通使用麻醉和镇静药品的获益/风险和合适时间。

孕妇以及患儿父母和监护人应通过与医务人员交流，了解麻醉对大脑发育的潜在风险，以及在不危害孕妇及患儿健康的情况下适当推迟手术的时机。

（FDA 网站）

美国更新戒烟药伐尼克兰和安非他酮安全信息

基于美国食品药品监督管理局（FDA）对其要求制药公司实施的一项大型临床试验的审查，FDA 确定戒烟药伐尼克兰（Chantix）和安非他酮（Zyban）对情绪、行为或思维的严重副作用风险低于此前的怀疑。尽管这两种药品的精神健康副作用风险仍存在，尤其在目前由于精神疾病如抑郁症、焦虑障碍或精神分裂症正在接受治疗，或既往接受过精神疾病治疗的患者中。然而，大多数发生这些副作用患者并未产生例如住院等严重后果。该试验结果证实了戒烟的获益大于这些药品的风险。

根据该项大型临床试验审查的结果，FDA 将“严重精神健康副作用”黑框警告提示从伐尼克兰的药品标签中删除；在安非他酮药品标签的黑框警告中也删除了“严重精神健康副作用”的文字描述。FDA 对临床试验结果的审查还证实了伐尼克兰、安非他酮和尼古丁替代贴剂在帮助个体戒烟方面均比安慰剂非活性治疗更有效。不论患者是否有精神疾病史，这些药品能够更好地帮助其戒烟。

此外，FDA 还更新了上述两种药品标签现有警告章节中对情绪、行为或思维副作用的描述，以纳入该临床试验结果。该决定与 2016 年 9 月举行的 FDA 咨询委员会会议上外部专家的建议一致。患者用药指南将继续与处方一同提供，解释这些药品使用时伴发相关风险；但这两种药品的风险评估与降低策略（REMS）将用药指南内容移除。

FDA 建议医务人员应为患者提供戒烟咨询以及他们如何获得帮助，并描述使用戒烟药品的获益与风险。如果患者观察到对情绪、行为或思维的任何副作用，应立即停止服用伐尼克兰或安非

他酮，并致电相关医务人员。患者还可与医务人员交流，以获得有关戒烟的帮助和信息，包括戒烟药的获益情况或服用戒烟药的任何问题或疑虑。

（FDA 网站）

英国提示来那度胺引起病毒感染再激活风险

2016 年 11 月 7 日，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）发布了 Celgene Europe Limited 公司（以下简称新基公司）致医务人员的告知信，提示来那度胺（瑞复美）用药后引起病毒感染再激活的风险。

新基公司在来那度胺上市后收到患者用药后出现病毒感染再激活、尤其是带状疱疹病毒和乙肝病毒感染再激活的报告。乙肝病毒再激活报告非常罕见（ $<1/10000$ ），但有 4 例患者进展为肝衰竭。这 4 例患者均已经停用来那度胺，并需接受抗病毒治疗。新基公司建议对于有过病毒感染史的患者，在来那度胺治疗期间需密切监测病毒感染再激活的相关症状和体征，包括乙肝病毒活动性感染的症状和体征。带状疱疹病毒再激活在部分病例中引起了播散性带状疱疹、带状疱疹性脑膜炎或眼带状疱疹，这些病例需接受抗病毒治疗，并需永久或暂时停止服用来那度胺。

接受来那度胺治疗的患者多具有病毒感染再激活的危险因素，包括高龄、进行性基础疾病、合并使用或既往曾用过包括干细胞移植在内的免疫抑制疗法。对于曾感染过病毒的患者，来那度胺的免疫抑制作用会进一步增加病毒感染再激活的风险。

（MHRA 网站）

英国警示阿普斯特自杀倾向风险

2016 年 11 月 7 日，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）发布新基欧洲公司（以下简称新基公司）致医务人员的公开信，警示服用阿普斯特（Apremilast）存在自杀意念和行为的风险。

概要

- 在临床试验和上市后经验中，服用阿普斯特患者自杀意念和行为（有或无抑郁症史）的发生频率为不常见（ $1/1000\sim 1/100$ ），而上市后阶段则有自杀的病例报告。
- 经仔细评估有精神症状史的患者或正在服用可能引起精神症状药品的患者，阿普斯特治疗的获益与风险平衡。
- 如果患者出现了新的精神症状、症状恶化或发现了自杀意念/行为，建议中止阿普斯特治疗。
- 告知患者和护理人员，患者一旦出现行为或情绪异常，或任何自杀意念体征，应及时通知处方医生。

阿普斯特是一种抗风湿病药（DMARD），适用于单药或联合其他药品治疗对既往 DMARD 治

疗应答不佳或不耐受的成人活动性银屑病性关节炎（PsA）患者，以及治疗对其他全身性疗法包括环孢霉素、甲氨蝶呤或补骨脂素长波紫外线（PUVA）无应答或有禁忌症或不耐受的成人中重度慢性斑块型银屑病患者。

尽管在银屑病和银屑病性关节炎患者中自杀行为相关事件和抑郁症较一般人群更为常见，但临床试验和上市后经验证据表明自杀意念和行为与使用阿普斯特之间存在一定因果关系。

截至 2016 年 3 月 20 日，共收到 65 例与自杀意念和行为相关的上市后数据报告，包括 5 例自杀完成、4 例自杀企图、50 例自杀意念、5 例抑郁症自杀和 1 例自杀行为。在 65 例病例中，可获得信息的 32 例患者报告在治疗中止后好转。在对照临床试验中也观察到接受阿普斯特治疗的患者自杀意念和行为事件与安慰剂组相比略有失衡。

基于上述数据，建议医务人员仔细评估患者既往或现有精神症状、开始或继续阿普斯特治疗的风险与获益，或是否正在使用或计划合并使用其他可能导致精神事件的药品。另外，如果患者出现新的精神症状、症状恶化、自杀意念或自杀企图，建议中止阿普斯特治疗。目前已经对阿普斯特产品说明书进行了更新，增加了有关抑郁症以及自杀行为和意念的警告。

（MHRA 网站）

英国警示利托那韦与类固醇联用相互作用风险

2016 年 12 月，英国药品与医疗产品管理局发布信息，警示皮质类固醇与抗 HIV 药品药效增效剂同时使用可能会发生药品相互作用，增加肾上腺抑制的风险。药代动力学药效增强剂是用于抑制其他药品代谢，从而增强或延长其作用的药品。作为 CYP3A 亚家族的抑制剂，利托那韦及其类似物 **Cobicistat**（科比司他）是能够延长某些抗逆转录病毒药品作用的药效增强剂。皮质类固醇主要通过 CYP3A 酶类代谢，尤其是 CYP3A4。因此，CYP3A 抑制剂与皮质类固醇同时使用可能会升高全身类固醇水平。

在欧盟范围内开展的评估发现了 8 例来自全球的发生肾上腺抑制的病例，这些病例都在使用含 **Cobicistat** 治疗方案期间后续处方了吸入性、鼻内或关节内皮质类固醇药品。病例报告的反应有肾上腺功能不全、肾上腺抑制和库欣综合征。涉及的皮质类固醇包括鼻内和吸入性氟替卡松、口服布地奈德以及关节内使用曲安西龙。在一项临床试验中，还发现了 1 份肾上腺功能不全的报告，该病例同时使用了硬膜外甲泼尼龙与鼻内氟替卡松进行治疗。大多数报告涉及长期使用皮质类固醇长达 9 个月，有些超过 1 年，这也是发生肾上腺抑制的风险因素。

含 **Cobicistat** 药品的产品说明书已经更新，警告与类固醇类药品同时使用可能发生全身性皮质类固醇相关反应，强调在治疗期间需要对患者进行监测，并建议尽量考虑较低风险的替代药品，尤其是吸入性或鼻内给药的倍氯美松。尽管倍氯美松对 CYP3A 代谢的依赖程度低于其他某些皮质类固醇，通常不太可能发生药品相互作用，但不能排除与 **Cobicistat** 联用时发生全身性作用的

可能性，因此，仍建议慎用倍氯美松并进行适当监测。同时，皮质类固醇的药品信息也已更新，以警告可能发生导致全身性皮质类固醇相关反应的药品相互作用。但是该更新不包括仅用于皮肤给药的剂型，因为与 **Cobicistat** 相互作用的证据有限。

目前利托那韦与皮质类固醇相互作用的病例也有报告，这些报告涉及接受（以利托那韦作为药效增强剂）HIV 蛋白酶抑制剂治疗，并同时接受曲安西龙硬膜外、关节内或肌肉注射给药的患者。截至 2016 年 11 月 21 日，英国黄卡系统共收到了 26 份曲安西龙与利托那韦相互作用报告，其中 18 例有库欣综合征或库欣样特征的反应，17 例有肾上腺抑制反应。含曲安西龙注射剂型的产品说明书随之进行了更新，以警告其与利托那韦之间的相互作用。

另外一项欧盟的评价发现了 2 份眼内使用地塞米松与利托那韦之间相互作用所致的库欣综合征报告。该评估还发现眼内和皮肤用药在大剂量或长期治疗后发生全身性肾上腺素作用的风险均升高，大剂量或长期治疗也认为是与利托那韦相互作用的风险因素。地塞米松眼内和皮肤剂型的产品说明书已经更新，以包含其可能与 **CYP3A4** 抑制剂发生相互作用的警告，包括利托那韦。地塞米松的口服制剂和注射剂型的产品说明书中已经包含了此警告信息。

欧盟给医务人员提出以下建议：

- 所有可能为 HIV 患者处方类固醇的临床医生应了解同时使用通过细胞色素 **CYP3A** 代谢的皮质类固醇和 HIV 治疗药效增强剂可能增加全身性皮质类固醇相关不良反应的风险；
- 尽管比较罕见，但是这种相互作用在非全身性给予类固醇制剂时也可能发生，包括鼻内、吸入和关节内给药途径给药；
- 不推荐 HIV 治疗药效增强剂与经 **CYP3A** 代谢的皮质类固醇同时给药，除非对患者的获益大于风险，在这种情况下应对患者的全身性皮质类固醇相关症状进行监测；
- 如果必须同时给药，尤其是长期用药时，应尽可能使用倍氯美松。倍氯美松对 **CYP3A** 代谢的依赖程度较低，可降低相互作用风险。

（MHRA 网站）

• 不良反应 •

2017 年第一季度不良反应总结

2017 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 21 例，其中呼吸科 14 例；老年内 2 科、泌尿外科各 2 例；普外科、肾内科、耳鼻喉科各 1 例。

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

药品名称	例数	ADR 表现
安灭菌（阿莫西林钠克拉维酸钾）	6	注射部位红肿；皮疹；
毕立枢（头孢美唑钠）	5	皮疹；心悸；头晕；过敏样反应
美士灵（注射用头孢米诺钠）	2	皮疹
左克（左氧氟沙星）	2	胸闷、头晕；过敏性休克
注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	1	过敏反应
注射用头孢他啶	1	皮疹
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	1	唇肿胀；大疱性皮炎
悉能（依替米星）	1	过敏反应
其仙（注射用乳糖酸阿奇霉素）	1	恶心、呕吐
美士灵+可乐不受（左氧氟沙星氯化钠注射液）	1	全身肿胀

本季度上报的 21 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是过敏样反应；皮疹；头晕；恶心；注射部位红肿等。其中，有一例老年男性使用拜复乐引起唇肿胀、大疱的不良反应临床中少见，提醒临床医师、护士重视类似的症状，注意甄别是否是药物引起的不良反应。

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

药剂科临床药学室

2017 年 04 月 07 日

• 药事管理 •

海淀医院抗菌药物临床应用管理规定（2017 年版）

为深入贯彻落实卫生部《抗菌药物临床应用管理办法》（卫生部发[2012]84 号）、《抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）》，进一步加强我院抗菌药物临床应用的管理，特拟订《海淀医院抗菌药物临床应用管理规定（2017 年版）》，内容如下：

第一部分抗菌药物临床应用的基本原则

抗菌药物临床应用应当遵循安全、有效、经济的原则。其应用是否合理，基于以下两方面，有无抗菌药物应用指征；选用的品种及给药方案是否适宜。

一、抗菌药物治疗性应用的基本原则

1、抗菌药物的适应症包括细菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体、真菌等病原微生物所致感染性疾病，非上述感染原则上不用抗菌药物。

2、临床确定适应症后根据经验选药的同时，应尽早采集感染部位的标本查明病原体，根据病原种类及药物敏感试验结果调整用药。

3、对于临床诊断为细菌性感染的患者，在未获知细菌培养及药敏结果前，或无法获取培养标本时，可根据患者的感染部位、基础疾病、发病情况、发病场所、既往抗菌药物用药史及其治疗反应等推测可能的病原体，并结合当地细菌耐药性监测数据，先给予抗菌药物经验治疗。待获知病原学检测及药敏结果后，结合先前的治疗反应调整用药方案；对培养结果阴性的患者，应根据经验治疗的效果和患者情况采取进一步诊疗措施。

4、抗菌药物治疗方案应根据患者的情况（新生儿、老年人、孕妇、肝肾功能损害、免疫功能低下、过敏体质等）、疾病的严重程度、患者病理生理状况、药物的药代动力学、不良反应等因素综合考虑。

5、抗菌药物的联合使用应有明确指征，单一药物可有效治疗的感染不应联合用药。

二、抗菌药物预防性应用的基本原则

1. 非手术患者抗菌药物的预防性应用

预防特定病原菌所致的或特定人群可能发生的感染。用于尚无细菌感染征象但暴露于致病菌感染的高危人群。以下情况原则上不应预防使用抗菌药物：普通感冒、麻疹、水痘等病毒性疾病；昏迷、休克、中毒、心力衰竭、肿瘤、应用肾上腺皮质激素等患者；留置导尿管、留置深静脉导管以及建立人工气道（包括气管插管或气管切口）患者。

2. 围手术期抗菌药物的预防性应用

2.1 预防用药目的：主要是预防手术部位感染，包括浅表切口感染、深部切口感染和手术所涉及的器官/腔隙感染，但不包括与手术无直接关系的、术后可能发生的其他部位感染。

2.2 预防用药原则：围手术期抗菌药物预防用药，应根据手术切口类别、手术创伤程度、可能的污染细菌种类、手术持续时间、感染发生机会和后果严重程度、抗菌药物预防效果的循证医学证据、对细菌耐药性的影响和经济学评估等因素，综合考虑决定是否预防用抗菌药物。但抗菌药物的预防性应用并不能代替严格的消毒、灭菌技术和精细的无菌操作，也不能代替术中保温和血糖控制等其他预防措施。

清洁手术（Ⅰ类切口）：手术脏器为人体无菌部位，局部无炎症、无损伤，也不涉及呼吸道、消化道、泌尿生殖道等人体与外界相通的器官。手术部位无污染，通常不需预防用抗菌药物。但在下列情况时可考虑预防用药：①手术范围大、手术时间长、污染机会增加；②手术涉及重要脏器，一旦发生感染将造成严重后果者，如头颅手术、心脏手术等；③异物植入手术，如人工心瓣膜植入、永久性心脏起搏器放置、人工关节置换等；④有感染高危因素如高龄、糖尿病、免疫功能低下（尤其是接受器官移植者）、营养不良等患者。

清洁-污染手术（Ⅱ类切口）：手术部位存在大量人体寄殖菌群，手术时可能污染手术部位引致感染，故此类手术通常需预防用抗菌药物。污染手术（Ⅲ类切口）：已造成手术部位严重污染的手术；此类手术需预防用抗菌药物。污秽-感染手术（Ⅳ类切口）：在手术前即已开始治疗性应

用抗菌药物，术中、术后继续，此不属预防应用范畴。

外科预防用抗菌药物的选择及给药方法应视预防目的而定：接受清洁手术者预防使用抗菌药物比例不超过 30%，其中，腹股沟疝修补术（包括补片修补术）、甲状腺疾病手术、乳腺疾病手术、关节镜检查手术、颈动脉内膜剥脱手术、颅骨肿物切除手术和经血管途径介入诊断手术患者原则上不预防性使用抗菌药物。所有手术应在切开皮肤（黏膜）前 0.5～2 小时内或麻醉诱导期给药，如果手术时间超过 3 小时，或失血量大(>1500ml)，可于手术中给予第 2 剂。抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后 4 小时，清洁手术的预防用药时间不超过 24 小时，心脏手术可视情况延长至 48 小时。清洁-污染手术和污染手术的预防用药时间亦为 24 小时，污染手术必要时延长至 48 小时。

2.3 外科围手术期抗菌药物预防使用流程

（1）临床医生为围手术期抗菌药物使用的直接负责人，应在手术前根据病人病情需要及生理病理情况评估感染风险，开具抗菌药物医嘱。

（2）病区护士根据医嘱处方备好所用抗菌药物及相关稀释液后，与待手术病人及其医嘱单一同送到手术室。

（3）手术室护士于切开皮肤（黏膜）前 0.5～1 小时(麻醉诱导期)给病人输入抗菌药物，万古霉素和氟喹诺酮类药物需要较长的输注时间，应在手术前 1～2 小时给药；麻醉医生在麻醉记录单上准确记录抗菌药物开始使用时间；在皮肤（黏膜）切开前由临床医生、手术室护士、麻醉医生共同确认抗菌药物已输入。常见围术期预防用抗菌药物的品种选择，见附录 1：抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择。

3. 侵入性诊疗操作患者的抗菌药物的预防应用，见附 2：特殊诊疗操作抗菌药物预防应用的建议。

三、加强对氟喹诺酮类药物临床应用的管理

鉴于目前氟喹诺酮类药物在我国临床应用普遍，细菌耐药率高，临床必须严格掌握氟喹诺酮类药物的应用指征，控制临床应用品种数量。

（一）氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染，其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下，逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药性监测结果选用。

（二）严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防用药。

（三）慎重选用已有严重不良反应报告的氟喹诺酮类药物，使用中密切关注安全性问题。

第二部分抗菌药物临床应用管理

一、抗菌药物临床应用实行分级管理

1. 抗菌药物分级原则 根据安全性、疗效、细菌耐药性、价格等因素，将抗菌药物分为三级。

1.1 非限制使用级：经长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响较小，价格相对较低的抗菌药物。应是已列入基本药物目录，《国家处方集》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》收录的抗菌药物品种。

1.2 限制使用级：经长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响较大，或者价格相对较高的抗菌药物，其目录详见表 3。

1.3 特殊使用级：具有明显或者严重不良反应，不宜随意使用；抗菌作用较强、抗菌谱广，经常或过度使用会使病原菌过快产生耐药的；疗效、安全性方面的临床资料较少，不优于现用药物的；新上市的，在适应证、疗效或安全性方面尚需进一步考证的、价格昂贵的抗菌药物，其目录详见表 4。

2. 分级管理办法

2.1 预防感染、治疗轻度或局部感染应首先选用非限制使用抗菌药物进行治疗；严重感染、免疫功能低下者合并感染或病原菌只对限制使用抗菌药物敏感时，可选用限制使用抗菌药物治疗；特殊使用抗菌药物的选用应从严控制。

2.2 临床医师可根据诊断和患者病情开具“非限制使用”的抗菌药物处方；原则上主治医师及以上级别医师有权使用“限制使用”的抗菌药物。

3. 特殊使用抗菌药物管理

特殊使用级抗菌药物的选用应从严控制。鉴于我院耐甲氧西林葡萄球菌检出率高，如进行人工材料植入手术（如人工心脏瓣膜置换、永久性心脏起搏器置入、人工关节置换、眼科植入物手术等），可以选用万古霉素预防感染；或根据临床各专业指南和/或循证依据支持其他特殊用药预防感染。根据使用目的不同，规定如下：

3.1 预防使用：使用科室申请，提供依据（专业指南和/或循证依据）及适用范围，科室核心组签字，抗菌药物管理小组讨论通过，提交医务处、医院感染管理科、药剂科备案。使用时由科室内副主任医师及以上具有特殊使用抗菌药物级别处方权的医师开具处方，并做好病程记录。

3.2 治疗使用：应严格掌握用药指征，使用前应进行相应部位病原学送检，同时根据病原学结果及时调整用药。临床应用特殊使用级抗菌药物应当严格掌握用药指证，在考虑安全性、疗效、细菌耐药性、价格等因素后，确需使用的，应填写“海淀医院特殊使用级抗菌药物申请表”。“海淀医院特殊使用级抗菌药物申请表”于每月 5 日前交药剂科，药剂科将各科室申请表汇总后，每月 10 日前将填表情况报医务处。

用药前经具有抗菌药物临床应用经验的至少一名急诊科、呼吸内科、血液内科、重症医学科、普通外科、感染疾病科、儿科、检验科、药剂科等具有高级专业技术职务任职资格的医师、检验师、药师查房或者会诊并给出指导性意见，方可由本科室副主任医师及以上有特殊使用处方权的医师开具处方，且查房或会诊人员意见应及时在病历中进行记载。特殊使用级抗菌药物会诊医师、

药师及检验师名单及会诊权限范围见附件 5。

因抢救生命垂危的患者等紧急情况，医师可以越级使用抗菌药物，应详细记录用药指征，并于 24 小时内补办越级使用的必要手续。

3.3 其他使用：门诊病人应用特殊使用抗菌药物治疗仅限于在我院住院并使用特殊使用抗菌药物，出院时治疗疗程未结束需要在门诊继续用药治疗者。由专科门诊具有相应处方权限的医师开具门诊处方到急诊药房取药。

二、加强临床微生物标本检测和细菌耐药监测

临床医生要根据微生物标本检测结果合理选用抗菌药物。微生物标本检测结果未出具前，临床医生应根据当地和本院细菌耐药监测情况经验选用抗菌药物，微生物标本检测结果出具后根据检测结果进行相应调整。

接受抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物检验样本送检率不低于 30%，接受限制性抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物检验样本送检率不低于 50%，接受特殊性抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率不低于 80%。

三、抗菌药物临床应用的监测与管理

医务处、医院感染管理科、药剂科负责抗菌药物临床应用监测、处方点评及考核管理。

医院感染管理科、检验科、药剂科负责细菌耐药性监测工作，定期发布细菌耐药性信息，建立细菌耐药性预警机制，针对不同的细菌耐药性水平，采取不同的应对措施。

附录 1：抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择[1, 2]

手术名称	切口类别	可能的污染菌	抗菌药物选择
脑外科手术（清洁，无植入物）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
脑外科手术（经鼻窦、鼻腔、口咽部手术）	II	金黄色葡萄球菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素
脑脊液分流术	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
脊髓手术	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]
眼科手术（如白内障、青光眼或角膜移植、泪囊手术、眼穿通伤）	I、II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	局部应用妥布霉素或左氧氟沙星等
头颈部手术（恶性肿瘤，不	I	金黄色葡萄球菌，凝固	第一、二代头孢菌素[3]

经口咽部黏膜)		酶阴性葡萄球菌	
头颈部手术（经口咽部黏膜）	II	金黄色葡萄球菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素[3]±[5]甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素
颌面外科（下颌骨折切开复位或内固定，面部整形术有移植物手术，正颌手术）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]
耳鼻喉科（复杂性鼻中隔鼻成形术，包括移植）	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]
乳腺手术（乳腺癌、乳房成形术，有植入物如乳房重建术）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，链球菌属	第一、二代头孢菌素[3]
胸外科手术（食管、肺）	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，肺炎链球菌，革兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素[3]
心血管手术（腹主动脉重建、下肢手术切口涉及腹股沟、任何血管手术植入人工假体或异物，心脏手术、安装永久性心脏起搏器）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素[3]，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
肝、胆系统及胰腺手术	II、III	革兰阴性杆菌，厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素或头孢曲松[3]±[5]甲硝唑，或头霉素类
胃、十二指肠、小肠手术	II、III	革兰阴性杆菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素[3]，或头霉素类
结肠、直肠、阑尾手术	II、III	革兰阴性杆菌，厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素[3]±[5]甲硝唑，或头霉素类，或头孢曲松±[5]甲硝唑
经直肠前列腺活检	II	革兰阴性杆菌	氟喹诺酮类[4]
泌尿外科手术：进入泌尿道或经阴道的手术（经尿道膀胱肿瘤或前列腺切除术、异体植入及取出，切开造口、支架的植入及取出）及经皮肾镜手术	II	革兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素[3]，或氟喹诺酮类[4]
泌尿外科手术：涉及肠道的手术	II	革兰阴性杆菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素[3]，或氨基糖苷类+甲硝唑
有假体植入的泌尿系统手术	II	葡萄球菌属，革兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素[3]+氨基糖苷类，或万古霉素
经阴道或经腹腔镜子宫切除术	II	革兰阴性杆菌，肠球菌属，B 组链球菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素（经阴道手术加用甲硝唑）[3]，或头霉素类
腹腔镜子宫肌瘤剔除术（使	II	革兰阴性杆菌，肠球菌	第一、二代头孢菌素[3]

用举宫器)		属, B 组链球菌, 厌氧菌	±[5]甲硝唑, 或头霉素类
羊膜早破或剖宫产术	II	革兰阴性杆菌, 肠球菌属, B 组链球菌, 厌氧菌	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑
人工流产-刮宫术 引产术	II	革兰阴性杆菌, 肠球菌属, 链球菌, 厌氧菌(如脆弱拟杆菌)	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑, 或多西环素
会阴撕裂修补术	II、III	革兰阴性杆菌, 肠球菌属, 链球菌属, 厌氧菌(如脆弱拟杆菌)	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑
皮瓣转移术(游离或带蒂) 或植皮术	II	金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, 链球菌属, 革兰阴性菌	第一、二代头孢菌素[3]
关节置换成形术、截骨、骨内固定术、腔隙植骨术、脊柱术(应用或不用植入物、内固定物)	I	金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, 链球菌属	第一、二代头孢菌素[3], MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用(去甲)万古霉素
外固定架植入术	II	金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, 链球菌属	第一、二代头孢菌素[3]
截肢术	I、II	金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, 链球菌属, 革兰阴性菌, 厌氧菌	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑
开放骨折内固定术	II	金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, 链球菌属, 革兰阴性菌, 厌氧菌	第一、二代头孢菌素[3] ±[5]甲硝唑

注:

[1]所有清洁手术通常不需要预防用药, 仅在有所述特定指征时使用。

[2]胃十二指肠手术、肝胆系统手术、结肠和直肠手术、阑尾手术、II 或 III 类切口的妇产科手术, 如果患者对β-内酰胺类抗菌药物过敏, 可用克林霉素+氨基糖苷类, 或氨基糖苷类+甲硝唑。

[3]有循证医学证据的第一代头孢菌素主要为头孢唑啉, 第二代头孢菌素主要为头孢呋辛。

[4]我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高, 预防应用需严加限制。

[5]表中“±”是指两种及两种以上药物可联合应用, 或可不联合应用。

[6]头孢菌素过敏者, 针对格兰阳性菌可用万古霉素、去甲万古霉素、克林霉素; 针对格兰阴性菌可用氨曲南、磷霉素或氨基糖苷类。

附录 2 特殊诊疗操作抗菌药物预防应用的建议

诊疗操作名称推荐药物	预防用药建议	推荐药物
血管（包括冠状动脉）造影术、成形术、支架植入术及导管内溶栓术	不推荐常规预防用药。对于 7 天内再次行血管介入手术者、需要留置导管或导管鞘超过 24 小时者，则应预防用药	第一代头孢菌素
主动脉内支架植入术	高危患者建议使用 1 次	第一代头孢菌素
下腔静脉滤器植入术	不推荐预防用药	
先天性心脏病封堵术	建议使用 1 次	第一代头孢菌素
心脏射频消融术	建议使用 1 次	第一代头孢菌素
血管畸形、动脉瘤、血管栓塞术	通常不推荐，除非存在皮肤坏死	第一代头孢菌素
脾动脉、肾动脉栓塞术	建议使用，用药时间不超过 24 小时	第一代头孢菌素
肝动脉化疗栓塞（TACE）	建议使用，用药时间不超过 24 小时	第一、二代头孢菌素±甲硝唑
肾、肺或其他（除肝外）肿瘤化疗栓塞	不推荐预防用药	
子宫肌瘤-子宫动脉栓塞术	不推荐预防用药	
食管静脉曲张硬化治疗	建议使用，用药时间不超过 24 小时	第一、二代头孢菌素，头孢菌素过敏患者可考虑氟喹诺酮类
经颈静脉肝内门腔静脉分流术（TIPS）	建议使用，用药时间不超过 24 小时	氨苄西林/舒巴坦或阿莫西林/克拉维酸
肿瘤的物理消融术（包括射频、微波和冷冻等）	不推荐预防用药	
经皮椎间盘摘除术及臭氧、激光消融术	建议使用	第一、二代头孢菌素
经内镜逆行胰胆管造影（ERCP）	建议使用 1 次	第二代头孢菌素或头孢曲松
经皮肝穿刺胆道引流或支架植入术	建议使用	第一、二代头孢菌素，或头霉素类
第一、二代头孢菌素，或头霉素类	一般不推荐预防用药；如为感染高危切除（大面积切除，术中穿孔等）建议用药时间不超过 24 小时	第一、二代头孢菌素
经皮内镜胃造瘘置管	建议使用，用药时间不超过 24 小时	第一、二代头孢菌素
输尿管镜和膀胱镜检查，尿动力学检查；震波碎石术	术前尿液检查无菌者，通常不需预防用药。但对于高龄、免疫缺陷状态、存在解剖异常等高危因素者，可予预防用药	氟喹诺酮类，或 SMZ/TMP，或第一、二代头孢菌素，或氨基糖苷类
腹膜透析管植入术	建议使用 1 次	第一代头孢菌素
隧道式血管导管或药盒置入术	不推荐预防用药	
淋巴管造影术	建议使用 1 次	第一代头孢菌素

注：

1. 操作前半小时静脉给药。
2. 手术部位感染预防用药有循证医学证据的第一代头孢菌素主要为头孢唑啉，第二代头孢菌素主要为头孢呋辛。
3. 我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高，预防应用应严加限制。

附表 3 我院现有限制使用级抗菌药物目录

分 类	限制使用	商 品 名
青霉素类复方制剂(β-内酰胺酶抑制剂)	哌拉西林/他唑巴坦	特治星 4.5g/支
		2.5g/支
第三 (四)代头孢菌素类	头孢他啶	1.0g/支
	头孢克肟	世福素 0.1gx6/盒
		50mgx12/盒
	头孢哌酮/舒巴坦	舒普深 1.5g/支
	头孢地尼	全泽复 0.1gx10/盒
	头孢噻肟/舒巴坦	1.5g/支
其他 β 内酰胺类	头孢美唑	毕立枢 0.5g/支
	头孢米诺	美士灵 1.0g/支
	拉氧头孢	噻吗灵 0.25g/支
碳青霉烯类	厄他培南	怡万之 1.0g/支
大环内酯类	阿奇霉素 (注射)	希舒美 0.5g/支
		其仙 0.25g/支
四环素类	米诺环素	玫满 50mgx20/盒
氨基糖苷类	依替米星	悉能 2ml:0.1g/支
喹诺酮类	莫西沙星	拜复乐 250ml:0.4g/支
		拜复乐 0.4gx3 片/盒
其它抗菌药物	利福平	0.15gx100 片/瓶
抗真菌药	氟康唑 (注射)	大扶康 50ml:0.1g/瓶
		100ml:0.2g/瓶
	伏立康唑 (口服)	威凡 0.2gx10 片/盒

附表 4 我院现有特殊使用级抗菌药物目录

分 类	通用名	商 品 名
碳青霉烯类	美罗培南	美平 0.5g/支
	亚胺培南/西司他丁	泰能 1.0g/支
糖肽类	万古霉素	稳可信 0.5g/支
	去甲万古霉素	0.4g/支
其它抗菌药物	利奈唑胺	斯沃 300ml:0.6g/支
抗真菌药	伏立康唑（注射）	威凡 0.2g/支

附录 5 医院特殊使用级抗菌药物会诊医师、药师及检验师名单及会诊权限范围

北京市海淀区医院特殊使用级抗菌药物会诊专家名单（2016 年）				
	序号	科室	姓名	职称
院级会诊专家	1	医务科	陈新平	副主任医师
	2	感控管理办公室	姚彬	主任医师
	3	药剂科	徐宇	副主任药师
	4	重症医学科	秦龙	副主任医师
	5	重症医学科	颜卫峰	副主任医师
	6	重症医学科	张颖萍	副主任医师
	7	感染性疾病科	董建平	主任医师
	8	急诊医学科	张新颜	副主任医师
	9	呼吸内科	邓小梅	主任医师
	10	呼吸内科	武红莉	副主任医师
科级会诊专家	11	妇产科	周虹	主任医师
	12	老年内科	吴昱	主任医师
	13	骨科	张丛笑	主任医师
	14	泌尿外科	薛建	主任医师
	15	神经内科	于逢春	主任医师
	16	神经外科	王志潮	主任医师
	17	肾内科	王玉柱	主任医师
	19	普通外科	白月奎	主任医师
	20	消化内科	郭银燕	主任医师
	21	心内科	卢清玉	副主任医师
	22	胸外科	黄宇清	主任医师
	23	肿瘤血液科	龚浩	副主任医师

海淀医院医务科

海淀医院药剂科

2017.4.18