

# 目 录

## • 专家共识 •

复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识.....	1
---------------------------	---

## • 不良反应 •

关注甲氨蝶呤片的误用风险.....	6
-------------------	---

关注麦考酚类药品的生殖毒性风险.....	7
----------------------	---

## • 药物警戒 •

加拿大警示亮丙瑞林缓释剂复溶不当或给药途径错误影响疗效.....	9
----------------------------------	---

加拿大评估氟喹诺酮类药物持续副作用和致残的潜在风险.....	10
--------------------------------	----

美国警告葡萄糖酸氯己定皮肤抗菌剂罕见严重过敏反应.....	11
-------------------------------	----

美国警告吡格列酮的膀胱癌风险.....	12
---------------------	----

美国 FDA 限制可待因和曲马多在儿童和哺乳期妇女中的使用.....	13
------------------------------------	----

## • 药事管理 •

处方环节用药错误防范指导原则.....	15
---------------------	----

复方甘草口服溶液说明书修订要求.....	21
----------------------	----

## • 学习园地 •

常见引起尿液颜色变化的药物.....	22
--------------------	----

临床必备 抗精神病药导致嗜睡：看这一篇就够了.....	23
-----------------------------	----

## • 科室文化 •

医改任重，药品保驾护航.....	29
------------------	----



## · 专家共识 ·

### 复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识

——摘自：中华高血压杂志 2016 年 9 月第 24 卷第 9 期

中国老年医学学会高血压分会，中国医师协会高血压专业委员会

高血压是最常见的慢性病，也是心脑血管病最重要的危险因素，我国每年因血压升高导致的过早死亡人数高达 204 万，中国卫生总费用为 31869 亿元，其中高血压直接经济负担占 6.61%<sup>[1]</sup>。《中国居民营养与慢性病状况报告（2015）》显示，我国高血压患者中 41.0%接受了药物治疗，血压达标的患者占 13.8%，较 2002 年的 24.7%和 6.1%有了明显提高<sup>[2]</sup>。然而，在整体范围内，与发达国家仍然有着明显的差距<sup>[3-4]</sup>，特别是我国经济发展水平较低的农村或边远地区情况尤为严重。

《中国高血压基层管理指南（2014 年修订版）》强调，高血压的治疗应考虑患者的经济承受力，选择适合的药物。同时指出，我国传统固定复方制剂降压效果明确且价格低廉，可作为基层降压药的一种选择<sup>[5]</sup>。复方利血平氨苯蝶啶片（0 号），曾用名北京降压 0 号，是传统的固定剂量的单片复方降压药<sup>[5]</sup>，自问世以来，在我国人群中积累了大量的使用经验。在当前众多新药涌入市场的情况下，复方利血平氨苯蝶啶片仍然是基层医疗单位治疗轻中度高血压的常用药物之一，在中国高血压防治工作中发挥着重要的作用。在此基础上，中国老年医学学会高血压分会和中国医师协会高血压专业委员会为了更好地推动我国自主研发的固定复方制剂的规范应用，特邀请高血压领域的专家，

讨论、起草《复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识》。共识回顾了该药相关的循证医学证据，并据此对药物的安全性、有效性、适用人群和使用方法进行了总结、推荐和建议。希望藉此共识为临床医生在高血压防治中提供指导和帮助，也为中国高血压防治提供助力。

#### 1 复方利血平氨苯蝶啶片的成分和药理特点

复方利血平氨苯蝶啶片每片含氢氯噻嗪 12.5mg、氨苯蝶啶 12.5mg、硫酸双肼屈嗪 12.5mg 和利血平 0.1mg 共 4 种药物成分。氢氯噻嗪和氨苯蝶啶为利尿剂。氢氯噻嗪初期降压机制为作用于远曲小管及髓袢升支皮质部，抑制钠离子的重吸收，有排钠、排钾利尿作用，减少水钠潴留，使血浆和细胞外液容量减少，血压降低；长期降压机制主要与降低外周血管阻力有关，这可能因其排钠而降低血管平滑肌内  $\text{Na}^+$  的浓度，并通过  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换机制，使胞内  $\text{Ca}^{2+}$  减少，从而降低血管平滑肌对血管收缩物质的反应性，以及增强对血管舒张物质的敏感性<sup>[6]</sup>。氨苯蝶啶为保钾利尿剂，与氢氯噻嗪合用可以增强利尿效果，并能减少低钾的不良反应。硫酸双肼屈嗪为血管扩张剂，能进入血管平滑肌细胞导致血管扩张而起到降压作用。利血平是一种具有中枢和外周双重作用的交感神经抑制剂，通过影响中枢神经和外周交感神经末梢去甲肾上腺素的储存和释放而起到降压

作用，效果持久。各组分的药代动力学特点见 表 1

表 1 复方利血平氨苯蝶啶片各组分的药代动力学

药物名称	常规用量 (mg/d)	每片所含 剂量(mg)	浓度达峰 时间(h)	半衰期 (h)	起效时间	代谢途径
氢氯噻嗪	6.25~25	12.5	4	15	2h	原形由尿排泄
氨苯蝶啶	25~100	12.5	6	1.5~2.0	2~4h	肝脏
硫酸双肼屈嗪	25~100	12.5	1~2	2~3	1h	肝脏和肠壁
利血平	0.05~0.25	0.1	2~4	45~128	数日~3 周	肝脏

复方利血平氨苯蝶啶片低剂量的四种成分具有协同作用：①氨苯蝶啶可减少氢氯噻嗪导致的低血钾症。②利尿剂可抵消利血平和血管扩张剂引起的水钠潴留。③排钠可以使血管壁钠离子浓度降低，血管对儿茶酚胺类物质及血管紧张素的反应性减弱，引起血管扩张和外周血管阻力降低，增加其他降压药物的降压效果。④利血平可对抗血管扩张剂和利尿剂引起的交感神经兴奋、心率加快。

## 2 临床效果

**2.1 降压疗效** 大量证据显示，降压治疗可有效降低心血管病风险，其获益主要来自于血压的降低<sup>[7-12]</sup>。多项临床研究以我国高血压患者为观察对象，对复方利血平氨苯蝶啶片的作用进行了评价，结果证实，该药具有良好的短期和长期降压疗效。

一项多中心研究入选全国 14 个城市社区医院的原发性高血压患者 11861 例，基线收缩压和舒张压分别为 (148±14) 和 (91±10) mmHg (1 mmHg=0.133kPa)，服用复方利血平氨苯蝶啶片 2 周时平均收缩压和平均舒张压分别降至 (137±12) 和 (85±10) mmHg；单药治疗 4 周时，轻、中、重度高血压患者的达标 (<

140/90mm Hg) 比例分别为 80.9%、68.2% 和 54.6%<sup>[13]</sup>。北京大学人民医院等 10 家医疗中心入选舒张压 95~114 且收缩压 <180mmHg 的原发性高血压患者，单独使用复方利血平氨苯蝶啶片治疗 12 个月后，血压 <140/90 和 <130/85mm Hg 的患者比例分别为 84.6% 和 52.6%<sup>[14]</sup>。在一项国家“十五”科技攻关项目中，采用整群抽样方法对 1799 例社区高血压患者按社区分别采用复方利血平氨苯蝶啶片为基础的降压治疗方案和常规降压治疗方案（自主选择就医方式和服药种类）连续治疗 3 年并进行常规的随访对比，结果复方利血平氨苯蝶啶片组的收缩压和舒张压下降幅度均大于常规治疗组，两组的血压达标率分别为 90.0% 和 79.5%<sup>[15]</sup>。另一项老年单纯收缩期高血压以及 75 岁以上人群亚组分析显示，接受复方利血平氨苯蝶啶片为基础的治疗方案的患者 1 年时的血压达标率分别为 92.1% 和 91.7%<sup>[16]</sup>。

**2.2 降压治疗的平稳性** 复方利血平氨苯蝶啶片的动态血压测量研究显示：收缩压谷峰比 88.9%，舒张压谷峰比 73.3%<sup>[17]</sup>；收缩压和舒张压平滑指数分别为 4.1 与 3.8，每日一次服药可以平稳地降低血压，并维持 24h 疗效<sup>[18-19]</sup>。此

外, 清晨或夜间服用复方利血平氨苯蝶啶片均能够明显改善非杓型原发性高血压患者的诊室偶测血压和动态监测血压, 有效降低夜间血压<sup>[20-21]</sup>及抑制血压晨峰现象。

**2.3 靶器官保护** 临床研究发现, 复方利血平氨苯蝶啶片治疗 6~18 个月可以显著降低室间隔厚度、左心室后壁厚度和左心室质量指数<sup>[18,22-23]</sup>。一项动物实验显示, 复方利血平氨苯蝶啶片治疗 4 个月, 能够减轻肾小球纤维化和肾血管硬化<sup>[24]</sup>。复方利血平氨苯蝶啶片对心、脑、肾的保护作用来自于对血压的有效控制, 更多的证据有待于进一步研究积累。

**2.4 与其他常用降压药物的比较** 一项荟萃分析系统评价了复方利血平氨苯蝶啶片与常用降压药物(包括钙拮抗剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和其他复方制剂)的降压疗效, 共有 19 项研究的 2434 例患者符合纳入标准<sup>[25]</sup>。结果证实, 复方利血平氨苯蝶啶片与常规降压药物的疗效相当。来自社区和农村的有关高血压的研究显示, 以复方利血平氨苯蝶啶片为基础的治疗方案可以达到良好的血压控制<sup>[25-29]</sup>。

**2.5 联合用药** 复方利血平氨苯蝶啶片与其他常用降压药物具有良好的协同作用, 联合用药可以进一步降低血压<sup>[15-16,28]</sup>。一项入选国内 9 家医院共 461 例原发性高血压患者的研究, 基线平均血压水平为 156.8/92.9mmHg, 起始用复方利血平氨苯蝶啶片治疗, 若不达标则联用其他降压药, 治疗 6 个月时, 有 62.9% 的患者接受了联合用药, 其中钙拮抗剂 108 例(38.6%), 血管紧张素转换酶抑制剂 82 例(29.3%), 血管

紧张素受体拮抗剂 30 例(10.7%),  $\beta$ 受体阻滞剂 60 例(21.4%), 血压达标率 >87%<sup>[30]</sup>。因此, 对于单药治疗难以控制的高血压, 复方利血平氨苯蝶啶片与其他常用降压药物联用能够提高达标率。

**2.6 药物经济学** 对两社区分别应用复方利血平氨苯蝶啶片及通过自主就医方式来决定降压药物的高血压患者 2505 例进行为期 1 年的治疗, 复方利血平氨苯蝶啶片组和常规治疗组的成本效果比分别为 418.1 和 1057.7, 在达到相同的血压达标率时, 复方利血平氨苯蝶啶片组节省 639.6 元。增量分析显示, 提高 1% 的血压达标率常规治疗组较复方利血平氨苯蝶啶片组需多花费 200 元, 并且血压达标率的提高并不随着费用的增加而保持线性增加<sup>[31]</sup>。该研究说明, 复方利血平氨苯蝶啶片能达到与其他常规降压药相同的降压效果, 且所需的费用仅为常规降压药的 40%。因此, 在高血压人群中推广应用该制剂将获得良好的成本效果。

### 3 安全性与耐受性

高血压患者需要终生服用降压药物进行治疗, 因此, 药物的安全性与耐受性一直受到医务人员和患者的密切关注。现有证据表明, 复方利血平氨苯蝶啶片的安全性和耐受性良好。

**3.1 常见的不良反应** 复方利血平氨苯蝶啶片的不良反应发生率与其他常用降压药相似。常见的不良反应为乏力、头痛、头晕、头胀、鼻塞等。这些不良反应并非复方利血平氨苯蝶啶片药物成分特异性。一项涵盖全国 14 个省会城市共 11861 例社区原发性高血压患者的研究使用复方利血平氨苯蝶啶片治疗 4 周, 上述不

不良反应发生率为 5.9%<sup>[13]</sup>。一项对 1799 例社区高血压患者进行 3 年随访的研究显示, 复方利血平氨苯蝶啶片组不良反应发生率为 2.6%<sup>[15]</sup>。将 19 项研究共 2434 例高血压患者的资料进行荟萃分析, 结果显示复方利血平氨苯蝶啶片组与常规治疗组(包括钙拮抗剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、其他复方制剂或中成药)的不良反应发生率分别为 10.8%和 10.9%, 差异无统计学意义, 因不良反应退出治疗的比例与常规治疗组相似<sup>[25]</sup>。

### 3.2 对血电解质水平、糖脂代谢和尿酸酸的影响

利尿剂是治疗高血压的主要药物之一, 长期大量服用利尿剂可能对电解质水平和代谢造成不良影响。近年来, 高血压的治疗中通常采用小剂量氢氯噻嗪(6.25~25mg/d), 且多与其他降压药配伍使用, 降低了不良反应的发生率。近期的 PATHWAY-3(comparison of single and combination diuretics in low-renin hyper-tension) 研究中, 一半剂量的氢氯噻嗪(12.5mg) 与保钾利尿剂(阿米洛利) 合用, 不仅降压疗效比单独使用全量氢氯噻嗪或阿米洛利更佳, 血糖和血钾也能够保持稳定<sup>[32]</sup>。

已有几项多中心研究对服用复方利血平氨苯蝶啶片后电解质水平和代谢指标的变化进行了观察。其中一项研究报道 1162 例高血压患者服用复方利血平氨苯蝶啶片 1 年, 血钾降低 0.05mmol/L, 血钠升高 1.00mmol/L, 尿酸下降 27umol/L<sup>[33]</sup>。另一项研究中, 1799 例高血压患者服用复方利血平氨苯蝶啶片 3 年, 该制剂对血电解质水平、糖脂代谢和尿酸水平无显著不良影响<sup>[34]</sup>。这与该药中利尿剂的剂量较

低有关, 同时各组分的不同作用在一定程度上抵消了对电解质和代谢的不良影响。

### 3.3 对肝、肾功能和血小板的影响

多数短期和长期研究未报道复方利血平氨苯蝶啶片对肝功能和血液系统有不良影响。个别研究显示, 复方利血平氨苯蝶啶片服用 8 周可见一过性血肌酐升高和血小板减少, 但变化均在正常范围内<sup>[26]</sup>。

### 3.4 对精神抑郁和神经系统认知功能的影响

复方利血平氨苯蝶啶片每片含利血平仅为 0.1mg, 使用小剂量利血平的不良反应发生率极低。一项研究采用 Zung 量表评价服药 8 周、6 个月、12 个月时患者的精神状态, 未见抑郁倾向<sup>[14]</sup>。几项多中心研究和荟萃分析未发现复方利血平氨苯蝶啶片对精神状态有不良影响<sup>[14-16]</sup>。此外, 复方利血平氨苯蝶啶片及其各个组分在基础和临床研究中均未见引起痴呆等影响认知功能的相关报道。

### 3.5 其他

大剂量的双胍屈嗪(>200mg/d)<sup>[35]</sup>可能引起狼疮综合征、心率增快并诱发心绞痛。复方利血平氨苯蝶啶片中的双胍屈嗪含量小, 仅为 12.5mg/片, 利血平具有拮抗血管扩张剂引起的反射性心动过速的作用。因此, 临床研究中上述不良反应罕见。此外, 几项多中心研究和荟萃分析中, 服用复方利血平氨苯蝶啶片后消化道出血的发生率未见显著增加<sup>[25]</sup>。

## 4 临床应用建议

### 4.1 适应证及用量用法

用于轻、中度高血压的治疗, 对重度高血压需与其他降压药合用。推荐剂量为 0.5~1.0 片/d, 一般为清晨用药, 也可以根据血压节律调整用药时间。

**4.2 联合用药** ①对于重度高血压或单药血压控制不佳者,可考虑与其他降压药物联用,以增加降压效果。②联合用药前,应了解各成分的药理作用和禁忌证,避免不良反应。③复方利血平氨苯蝶啶片可以与钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂联用,具有良好的协同降压作用。④复方利血平氨苯蝶啶片与减慢心率药物(如 $\beta$ 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂)联合使用时,应密切关注心率变化。⑤与利尿剂或含利尿剂的固定复方制剂联用时应谨慎。

**4.3 特殊人群用药建议** ①难治性高血压患者,其他药物血压控制不佳时,可联合复方利血平氨苯蝶啶片。②本药物适用于老年单纯收缩期高血压患者;老老年( $\geq 80$ 岁)高血压患者服用本药时,建议减量应用。③轻度肾功能不全的患者应用本药时,建议初始剂量 0.5 片/d,服药后根据肾功能变化调整治疗方案。④合并糖脂代谢紊乱和尿酸升高的患者,使用复方利血平氨苯蝶啶片时密切观察代谢指标变化。⑤既往有胃、十二指肠溃疡病史的患者,慎用复方利血平氨苯蝶啶片。⑥不稳定心绞痛、急性心肌梗死或严重心律失常(包括心动过缓和心动过速)的患者,慎用本药。⑦运动员慎用复方利血平氨苯蝶啶片。⑧儿童使用复方利血平氨苯蝶啶片,目前尚无相关资料支持。

**4.4 禁忌证及其他注意事项** 对本药过敏者、活动性消化道溃疡、溃疡性结肠炎、抑郁症、严重肾功能障碍、孕妇和哺乳期妇女不适合应用本药。服用该药后偶见乏力、头晕、鼻塞等不适,多为一过性,若上述不适持续存在,减

量或停药即可消失。长期使用复方利血平氨苯蝶啶片降压疗效明确且无不良反应的患者可继续维持治疗,不必改换其他药物。

## 5 总结

复方利血平氨苯蝶啶片是我国自主研发和生产的一种长效低剂量单片复方制剂,降压疗效明确,使用方便,价格低廉,不良反应较少,可作为降压治疗的选择之一。目前,以复方利血平氨苯蝶啶片为基础治疗方案的 CHINON 研究(中国正常高值血压伴心血管病危险因素者的干预研究)已经入选受试者 10689 人,该研究随访期为 5 年,预计 2018 年公布研究结果。该研究结果的公布将有助于进一步证实复方利血平氨苯蝶啶片的疗效和安全性,奠定其在我国高血压预防和治疗中的地位。

## 参考文献:

- [1]陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):624-632.
- [2]国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会.高血压合理用药指南[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(6):22-64.
- [3] Mancia G,Fagard R,Narkiewicz K,et al.2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension:the task force for the management of arterial hypertension(ESH)and of the European Society of Cardiology(ESC)[J].Eur Heart J,2013,34(28):2159-2219.
- [4]James PA,Oparil S,Carter BL,et al.2014 evidence-based guideline For the management of

high blood pressure in adults:report from the committee(JNC8)[J].JAMA,2014,311(5):507-520  
panel members appointed to the eighth joint [5]~[35]略  
national

## • 不良反应 •

### 关注甲氨蝶呤片的误用风险

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

甲氨蝶呤作为一种叶酸还原酶抑制剂，主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸，从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成过程中一碳基团的转移作用受阻，导致 DNA 的生物合成受到抑制。该药品临床主要用于肿瘤和免疫疾病治疗。

#### 一、国外药品监管部门通报甲氨蝶呤安全性情况

2016 年 7 月 21 日，瑞士治疗产品局发布防止类风湿关节炎及银屑病患者过量使用甲氨蝶呤造成中毒的重要安全信息。该信息称，甲氨蝶呤片用于类风湿关节炎及银屑病的用药方法为每周一次，与常规给药方法不同，在瑞士有患者误将甲氨蝶呤使用频率调整为每日使用而发生中毒。

1997 年 1 月至 2015 年 7 月，瑞士治疗产品局共收到 18 例误将甲氨蝶呤每日使用而导致中毒的病例，大部分为口服给药，个别为皮下给药，其中 4 例患者死亡。中毒表现包括黏膜炎、口腔炎、腹泻、呕吐、皮肤损伤、发热、出血性事件、异常虚弱或疲劳（由于骨髓抑制）。用药错误可发生在治疗初期或治疗期间的任何阶段。如药物剂型改变、医疗机构及看护者改变等各种因素都可导致用药错误。用药错误涉及医师处方、看护者或家属取药、患者自身用药等各个环节，医务人员和患者间沟通不畅是发生用药错误的重要原因。

瑞士治疗产品局针对以上误用情况发布了新措施，包括提供患者卡，由医生/药师发放给患者并注明每周用药的具体日期，提供药物过量症状和相关处理建议等信息；在产品外包装盒上增加“对于类风湿关节炎和银屑病患者，本品每周使用 1 次”的黑框警告；突出说明书用法用量内容，对甲氨蝶呤在非肿瘤适应症下每周 1 次的使用方法用突出颜色显示并加以黑框强调。

2017 年 1 月，加拿大卫生部也发布了关于甲氨蝶呤用药错误的信息。加拿大卫生部建议甲氨蝶呤口服制剂制造商在产品标签中添加“检查用药剂量和次数-甲氨蝶呤通常用法为每周 1 次”的警示信息。

#### 二、我国甲氨蝶呤使用相关情况

##### （一）国内药品不良反应数据库情况

2004 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 30 日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库检索到甲氨蝶呤片病例报告 1249 例，其中 1 例报告不良反应名称为“药物用量错误”，为 1 名风湿病患者误将甲氨蝶呤片每日服用共 5 天（正确用法应为每周 1 次，1 次 7.5mg），导致出现粒细胞缺乏、血小板减少等中毒表现，患者最终死亡。

## （二）国内文献情况

检索中国知网、万方医学网文献数据库，涉及多篇关于患者错误服用甲氨蝶呤片导致中毒的文献报道，中毒表现包括口腔溃疡、消化道出血、发热、皮肤损害、骨髓抑制、肝脏损害等。

## 三、建议

（一）从目前评价看，正确使用甲氨蝶呤片，治疗获益大于风险。但鉴于国内外均有甲氨蝶呤片用药剂量或频率错误而误用中毒的案例，建议医师和药师充分认识并重视该产品可能出现的患者使用错误问题，对需要长期服用甲氨蝶呤片的患者应做好用药指导，向患者及家属明确并强调本品正确的用药方法。

（二）使用甲氨蝶呤片的患者应认真阅读说明书，严格按照医生处方中的用法用量服用甲氨蝶呤片，不可自行改变。同时建议患者遵医嘱使用，不可擅自停药，以免耽误疾病的治疗。

# 关注麦考酚类药品的生殖毒性风险

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

麦考酚类药品为免疫抑制剂，主要与环孢素及皮质类固醇合并使用，预防接受同种异体肾脏或肝脏移植患者发生急性排斥反应。麦考酚类药品主要包括麦考酚酸钠和吗替麦考酚酯。吗替麦考酚酯是麦考酚酸的 2-吗啉基乙酯，与麦考酚酸发挥相同的免疫抑制作用。

麦考酚类药品的生殖毒性风险持续引起各国监管部门的关注。近期，国家药品不良反应监测中心对该类药品进行了安全性评估，提示关注其生殖毒性风险。

## 一、麦考酚类药品生殖毒性风险及相关证据

近期，欧洲药品管理局（EMA）发布警示信息，提示在可选择其它预防移植排斥的药品时，妊娠妇女禁忌使用麦考酚类药品，并在药品说明书中更新了禁忌症、风险控制建议等内容。更新的产品信息强调了使用本药的妇女和男性应采取有效的避孕措施，在用药前以及治疗过程中根据需要进行妊娠测试，以排除非计划妊娠。

EMA 对麦考酚类产品采取风险控制措施是基于一项对吗替麦考酚酯的评估报告。由于吗替麦考酚酯口服或静脉给药后转化为麦考酚酸，因此麦考酚酸钠应当考虑与吗替麦考酚酯产品相同的风险。

EMA 在评估报告中指出，在暴露于吗替麦考酚酯的妇女中，约 45-49% 的妊娠发生了自发性

流产，与之相比，在接受其他免疫抑制剂治疗的实体器官移植患者中的报告发生率为 12-33%。母体妊娠期间暴露于吗替麦考酚酯的胎儿中，报告的畸形发生率为 23-27%，与之相比，在接受其他免疫抑制剂治疗的移植患者中出生畸形发生率为 4-5%，在总人群中出生畸形发生率为 2-3%。与吗替麦考酚酯相关的畸形包括耳、眼和颜面畸形，先天性心脏病包括间隔缺损，多指或并指，气管食管畸形如食管闭锁，对神经系统的影响如脊柱裂，以及肾脏畸形等。EMA 已在药品说明书中更新了禁忌症、风险控制建议等内容。更新的产品信息强调了使用本药品的妇女和男性应采取有效的避孕措施，在用药前以及治疗过程中根据需要进行妊娠测试，以排除非计划妊娠。

## 二、麦考酚类药物不良反应监测情况

### （一）我国药品不良反应数据库监测情况

2004 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日间，国家药品不良反应病例报告数据库共收到 2000 余例含麦考酚类药物不良反应/事件报告，严重报告占 49.6%，主要来源于生产企业收集的报告（62.14%）。涉及的不良反应主要累及胃肠系统、泌尿系统、呼吸系统、全身性损害、血液系统等。可能与生殖毒性风险相关的个例报告有 3 例，其中 2 例为女性，不良反应均表现为自然流产；1 例为男性，涉及不良反应表现为精液异常。

患者，女，31 岁，因“系统性红斑狼疮”于 2009 年 6 月起开始服用吗替麦考酚酯胶囊 500mg，同时服用甲泼尼龙片和硫酸羟氯喹片。服药至 2012 年 3 月 22 日左右检查发现怀孕 38 天，3 月 29 日晨复查 B 超胚胎正常，3 月 29 日下午出现阴道流血症状，3 月 30 日患者发生自然流产。

另外，我国药品不良反应监测数据及中文文献资料均提示，麦考酚类药物除了说明书推荐适应症外，尚有近 15% 的报告用药原因为心脏移植、骨髓移植造血干细胞移植、肺移植、胰肾联合移植、自身免疫性疾病，包括系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、IgA 肾病、干燥综合征等。因此，麦考酚类药物在临床存在超适应症使用的情况，会增加生殖毒性风险的发生。

### （二）世界卫生组织药品不良反应数据库监测情况

截至 2016 年 8 月 30 日，以活性物质 Mycophenolic Acid（麦考酚酸）为检索词，世界卫生组织（WHO）药品不良反应病例报告数据库（Vigibase）共有 2.5 万余例报告。其中 500 余例为生殖毒性风险报告，共涉及不良反应表现 1000 余例次，主要表现为流产（14.4%）、先天性异常（8.4%）、耳畸形（7.1%）、胃肠道畸形（4.1%）、生长迟缓（3.0%）、心脏畸形（2.9%）、腭裂（2.8%）、眼畸形（2.4%）、室间隔缺损（2.2%）、畸形（2.2%）、胎儿死亡（2.2%）等。

## 三、相关建议

国家药品不良反应监测中心对麦考酚类药物进行了安全性评价，认为尽管含麦考酚类药物的生殖毒性风险在我国病例数量较少，但其生殖毒性风险在国际上已经得到确认。结合该药品在我国的使用现状，国家食品药品监督管理总局建议：

(一) 医务人员根据麦考酚类药物说明书推荐适应症使用该类产品。对于说明书推荐适应症之外的狼疮性肾炎和其他免疫性疾病，鉴于目前尚无可靠的循证医学证据，建议医务人员权衡该类药品的风险获益，规范临床使用。

(二) 生产企业应加强安全用药宣传，科学推介产品，及时将安全性信息的变更情况告知处方医生；加强上市后研究，为临床合理用药提供依据；及时完善药品说明书安全警示信息。

## • 药物警戒 •

### 加拿大警示亮丙瑞林缓释剂复溶不当或给药途径错误影响疗效

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

2017 年 1 月，加拿大卫生部发布了醋酸亮丙瑞林缓释制剂（商品名 Eligard）复溶操作不当及给药途径错误将影响临床疗效的警示信息。

醋酸亮丙瑞林为促性腺激素释放激素激动剂，适用于晚期前列腺癌（D2 期）的姑息治疗。Eligard 是醋酸亮丙瑞林的缓释制剂，给药方式为皮下注射，可每 1 个月（7.5mg）、3 个月（22.5mg）、4 个月（30mg）或 6 个月（45mg）给药 1 次，以在给药间期维持体内亮丙瑞林水平、持续抑制睾酮。加拿大卫生部分析有关报告发现，复溶操作不当或给药途径错误将降低产品的临床疗效。

Eligard 由两支独立的预充式注射器组成。一支为活性成分即醋酸亮丙瑞林粉末，另一支为复溶用的 Atrigel 系统，两支注射器的内容物必须充分混合方能使用。混合前，必须预先从冰箱中取出产品，在室温下放置至少 30 分钟。混合时，操作者应连接两支注射器、在注射器间前后推动内容物使其充分混合，持续约 45 秒直至达到均匀状态。需注意的是，振摇方式达不到充分混合的目的。复溶后，产品的粘性会逐渐增加，因此必须在混合后 30 分钟之内完成给药。如果没能在规定时间内使用，则应弃用。

加拿大卫生部警示的其他给药错误还包括：使用盐水或无菌水、而非 Atrigel 系统进行产品复溶，以及通过肌肉注射、而非皮下注射给药。加拿大卫生部指出，Eligard 仅获批用于皮下给药，不使用 Atrigel 系统进行复溶将影响产品的缓释和预期疗效，但没有提供肌肉注射给药后疗效或临床结局的相关信息。针对上述情况，加拿大近期已更新了产品说明书的“警告与注意事项”以及“用法用量”部分，并对产品包装以及宣传材料进行了更新。加拿大卫生部提醒医务人员及时查阅更新后的、关于复溶操作和给药程序的详细信息，同时还建议如果发生或怀疑发生给药错误，需对患者的睾酮水平进行监测。

（加拿大卫生部网站）

## 加拿大评估氟喹诺酮类药物持续副作用和致残的潜在风险

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

加拿大卫生部在美国食品药品监督管理局（FDA）对全身性（口服或注射）氟喹诺酮类药物进行审查之后，启动了一项安全性审查。基于 FDA 关于氟喹诺酮类药物与持续性（停止氟喹诺酮类药物后持续 30 天或以上）和致残副作用相关的审查结果，此次安全性审查的重点是已知严重副作用，包括：肌腱炎 / 肌腱病变（肌腱炎症）、周围神经病变（累及神经的损伤或异常）、重症肌无力（慢性自身免疫性疾病）恶化、超敏反应和严重皮肤反应、精神障碍、抑郁与自杀 / 自伤、惊厥（癫痫发作）、心血管疾病、光毒性（光敏感性）和视觉障碍。

本次审查期间，加拿大卫生部识别了 115 份与氟喹诺酮类药物使用相关的持续性和致残性副作用报告。在 78 份报告中，使用氟喹诺酮类药物与持续性致残很可能（29 例）或可能（49 例）相关。其余病例提供的信息不足，或者持续性致残报告不太可能与使用氟喹诺酮类药物有关。大多数副作用病例来自 115 份报告，并且与持续性致残相关，包括肌腱炎 / 肌腱病变（肌腱炎症或异常）、周围神经病变（累及脊髓和脑以外神经的损伤或异常）和中枢神经系统疾病（与脑疾病有关）。现行安全性信息包含肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统的副作用。但是，所有氟喹诺酮类药物的安全性信息均不包含上述事件持续的可能性。关于氟喹诺酮类药物使用相关副作用的持续性和致残性，科学和医学文献中的信息极少，但支持氟喹诺酮类药物使用与持续性致残相关，特别是在肌腱病变和周围神经病变等副作用方面。

鉴此，加拿大卫生部认为，一些与氟喹诺酮类药物使用有关的已知副作用可能具有持续性和 / 或致残性，特别是肌腱炎 / 肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统疾病。考虑到氟喹诺酮类药物在加拿大的高使用率和审查的信息，评估认为这些属于罕见副作用。加拿大卫生部建议更新所有氟喹诺酮类药物的安全性信息，纳入上述罕见但严重的风险信息。加拿大卫生部与生产商合作，更新了加拿大所有已上市的全身给药（口服或注射）氟喹诺酮类药物的安全性信息。此外，将发布和分发信息更新和医务人员告知函，进一步向加拿大民众和医务人员通告上述信息。

此外，加拿大卫生部还与药品安全性和有效性网络（DSEN）以及加拿大药物和卫生技术局（CADTH）共同合作，进一步开展研究，更好地了解氟喹诺酮类药物在加拿大的应用。2016 年 10 月 6 日，加拿大卫生部已经成立了抗感染治疗科学专家咨询小组，讨论氟喹诺酮类药物使用相关风险。该专家组建议，更新氟喹诺酮类药物的安全性信息，发布和分发风险通告，进一步向加拿大民众和医务人员通告上述潜在风险：一些已知副作用，特别是肌腱炎 / 肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统疾病可能具有持续性和 / 或致残性。

（加拿大卫生部网站）

## 美国警告葡萄糖酸氯己定皮肤抗菌剂罕见严重过敏反应

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

2017 年 2 月美国食品药品监督管理局（FDA）发布警告，使用广泛的含葡萄糖酸氯己定皮肤杀菌剂产品报告了罕见严重的过敏反应。过去几年内，此类产品相关的严重过敏反应报告虽然罕见，但是数量持续增加。因此，FDA 要求含葡萄糖酸氯己定杀菌剂的非处方药生产商在药品说明书上增加相关风险警告。治疗牙周病的葡萄糖酸氯己定漱口水和口腔贴片处方药标签已经包含了严重过敏反应风险的警告。

FDA 提示患者和消费者如果出现严重过敏反应，应该立即停止使用含葡萄糖酸氯己定产品并就医，或者拨打 911 求助电话。这些反应可能会发生在用药后数分钟之内，症状包括哮喘或呼吸困难、面部肿胀、荨麻疹，可能会迅速进展为更严重的症状：重度皮疹或休克，这是身体血流不充分时发生的一种危及生命的状况。医务人员在推荐或处方葡萄糖酸氯己定产品之前，应该询问患者是否发生过任何抗菌剂的过敏反应。建议患者，在使用产品时，如果发生任何过敏反应的症状应该立即就医。如果确定或怀疑患者既往发生过对葡萄糖酸氯己定的过敏反应，应该考虑使用替代抗菌剂，如聚维酮碘、酒精、苯扎氯铵、苄索氯铵或对氯间二甲苯酚（PCMX）。

在 FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库中，1969 年 1 月 1 日-2015 年 6 月 4 日全球共有 43 例与葡萄糖酸氯己定外用产品使用相关的过敏性反应病例报告。其中 24 例的报告时间是 2010 年之后，即我们发布 1998 年公共卫生通告之后。所有病例均是严重病例：26 例报告了危及生命的结局、12 例需要住院治疗，还有 2 例归因于过敏性反应导致的死亡。43 例报告中 39 例报告了与皮肤、呼吸系统、胃肠道过敏反应症状相关的低血压，12 例报告了组胺或类胰蛋白酶水平升高。所有 43 例病例与含葡萄糖酸氯己定产品使用的时间相关性均为阳性，所有病例报告的反应均发生在产品使用当天，7 例报告了再激发过敏反应阳性。1971-2015 年之间的医学文献报导了 8 例与葡萄糖酸氯己定外用产品相关的过敏性反应病例，这些病例没有上报至 FAERS。国家产品损害电子监测系统-药物不良事件联合监测数据库（NEISS-CADES）2004-2013 年间检索到 1 例过敏反应，患者是一例 11 岁男童，在门诊使用葡萄糖酸氯己定外用溶液进行清洁之后，发生了严重过敏反应。

葡萄糖酸氯己定主要是 OTC 产品，用于手术前和药物注射前的皮肤清洁和准备，以减少可能导致皮肤感染的细菌。此类产品剂型包括溶液、洗剂、海绵和药签，有多种不同的商品名和仿制药名（参见葡萄糖酸氯己定药品说明）。葡萄糖酸氯己定也有处方药，包括治疗牙龈炎的漱口水和治疗牙周病的口腔贴片。1998 年 FDA 曾发布公共卫生通告，向医务人员提出了含葡萄糖酸氯己定的医疗器械，如敷料和静脉输液管线相关的严重过敏反应的风险警告。

（FDA 网站）

## 美国警告吡格列酮的膀胱癌风险

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

2016 年 12 月 12 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布公告称，根据最新审查结果，FDA 得出结论，认为使用 2 型糖尿病治疗药吡格列酮（艾可拓、Actoplus Met、Actoplus Met XR、Duetact 和 Oseni）可能增加膀胱癌风险。含吡格列酮药品的说明书中已包含了关于该风险的警告，FDA 此次更新说明书以加入其他研究的结果。

吡格列酮获批用于结合饮食和运动改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制，该药通过增加机体对胰岛素的敏感性而发挥作用。胰岛素是一种帮助控制血糖水平的天然激素。如不予治疗，2 型糖尿病可导致严重问题，包括失明、神经和肾损害以及心脏病。

2010 年 9 月和 2011 年 6 月，FDA 根据一项十年流行病学研究的中期结果向公众发布吡格列酮引起膀胱癌的风险警告。FDA 于 2011 年 8 月更新了含吡格列酮药品的说明书，以纳入关于该风险的信息，并要求生产商调整并继续实施该项十年研究。此次评估 FDA 审查了有关吡格列酮与膀胱癌的流行病学研究，包括上述十年流行病学的最终结果以及其他公开发表的流行病学研究结果，虽然这些研究结果呈现出不一致性，但 FDA 最终评估结果还是认为吡格列酮可能增加泌尿系统膀胱癌的风险。

FDA 建议，医务人员应禁止活动性膀胱癌患者使用吡格列酮，在有膀胱癌病史的患者使用吡格列酮前应仔细考虑获益和风险。如果患者使用吡格列酮治疗后出现下列任何体征或症状应及时就诊，因为这些症状可能是由膀胱癌所致：尿中带血或尿液颜色发红、新发尿意强烈或恶化、尿痛。

### 参考文献：

- 1.Lewis JD,Habel LA,Quesenberry CP,Strom BL,Peng T,Hedderson MM,et al.Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes.JAMA 2015;314:265-77
- 2.Tuccori M,Filion KB,Yin H,Yu OH,Platt RW,Azoulay L.Pioglitazone use and risk of bladder cancer:population based cohort study.BMJ 2016 Mar 30;352:i1541.
- 3.Dormandy JA,Charbonnel B,Eckland DJ,Erdmann E,Massi-Benedetti M,Moules IK,et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events):a randomised controlled trial.Lancet 2005;366:1279-89.
- 4.Erdmann E,Harding S,Lam H,Perez A.Ten-year observational follow-up of PROactive:a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes.Diabetes Obes Metab 2016;18:266-73.

（美国 FDA 网站）

# 美国 FDA 限制可待因和曲马多在儿童和哺乳期妇女中的使用

——摘自：国家药品不良反应监测中心

2017 年 4 月 20 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，限制将可待因和曲马多用于 12 岁以下儿童患者，也不建议哺乳期妇女使用含可待因和曲马多的药品。

## 1. 背景信息

可待因和曲马多是阿片类的麻醉药。可待因用于治疗轻中度疼痛，也可用于减轻咳嗽，通常联合其他药品（如对乙酰氨基酚）作为处方药用于疼痛治疗，也常联合其他药品作为处方药或非处方药治疗咳嗽和感冒。曲马多为处方药，仅获批用于成人中重度疼痛治疗。但数据显示，尽管曲马多未被批准用于儿童青少年，仍然存在儿童和青少年用药现象。

2013 年初，FDA 在可待因说明书中添加了黑框警告，禁止对于任何年龄的儿童在扁桃体和/或腺样体摘除手术后使用可待因进行疼痛治疗。2015 年 7 月和 2015 年 9 月，FDA 两次发布药物安全通讯，警告对于超快速代谢的儿童，使用可待因和曲马多存在发生严重呼吸问题的风险。FDA 持续评估此项风险，并在 2015 年 12 月的 FDA 顾问委员会会议上讨论了可待因相关的安全性问题。

## 2. 数据汇总

FDA 不良事件报告系统（FAERS）1969 年至 2015 年 5 月的数据检索结果显示，全球范围内使用含可待因药品的 18 岁以下儿童中，确认了 64 例发生呼吸抑制的病例，其中 50 例为 12 岁以下儿童。报告病例使用最多的含可待因药品为用于治疗疼痛的对乙酰氨基酚和可待因复方制剂，以及用于治疗咳嗽和感冒的异丙嗪和可待因复方制剂（含或不含苯肾上腺素）。患儿发生呼吸抑制的用药剂数为 1~18 剂（中位数为 5 剂）。64 例中有 24 例死亡，其中 21 例为 12 岁以下儿童。死亡患儿的用药原因包括扁桃体和/或腺样体摘除术后疼痛、其他术后疼痛、全身疼痛、喉咙痛或脓毒性咽喉炎、咳嗽和感冒。64 例中 10 例报告了细胞色素 P450 同工酶（CYP2D6）基因型，其中 7 例为超快速代谢型，有 5 人死亡；其他 3 例为快代谢型，有 1 人死亡。可待因在 CYP2D6 底物的超快速代谢者体内可快速转化为高危险浓度的吗啡（可待因的活性代谢产物），引起危及生命或导致死亡的呼吸抑制。64 例中 15 例报告了可待因或吗啡的血药浓度，其中 13 例的血药浓度超出治疗浓度范围，2 例在治疗浓度范围之内。1 名血药浓度在治疗浓度范围内的患儿，在行扁桃体和腺样体摘除术后使用含可待因的药品治疗疼痛后死亡。

FAERS 数据库 1969 年至 2016 年 3 月期间的检索结果显示，全球范围内使用曲马多的 18 岁以下儿童中，确认了 9 例发生呼吸抑制的病例，其中 3 人死亡。除 1 名 15 岁患者使用曲马多进行了多日治疗外，呼吸抑制均发生在给药后的前 24 小时内。3 例死亡均发生于美国之外，死亡患儿均小于 6 岁。研究发现 3 例患者的曲马多血清浓度均有升高。这些患儿接受曲马多治疗的原因为扁桃体和腺样体摘除术后疼痛、马蹄内翻足术后疼痛以及发热。所有 3 例死亡患者均使用曲马多口服液，

美国无该剂型。1 例法国的 5 岁儿童为 CYP2D6 超快速代谢型，在行扁桃体摘除术后的当晚给予 1 剂曲马多，翌日早晨因阿片类药物中毒而就医，后恢复；尿液样本显示代谢物浓度增加；进行 CYP2D6 基因分型检测，发现 3 个功能基因与超快速代谢型相一致。1 例美国的 6 岁非死亡病例使用曲马多进行手足神经病变的治疗，在 3 次用药后患者出现呼吸抑制和反应迟钝，经两剂纳洛酮治疗后完全康复。其他 4 例非死亡病例为青少年，其中 2 例来自美国，患者为肌肉骨骼疼痛或坐骨神经痛，在使用 1 剂或多剂曲马多后出现反应迟钝或嗜睡，均需给予药物干预。

可待因及其活性代谢物吗啡均可存在于母乳中。文献检索发现大量哺乳期使用可待因后出现呼吸抑制和镇静的报告，特别是 CYP2D6 超快速代谢基因型的母亲，并含有 1 例婴儿死亡报告。在该例死亡报告中，婴儿母亲为 CYP2D6 超快速代谢型，有可能因母乳中含较高浓度的吗啡而导致婴儿死亡。在比较母乳喂养婴儿嗜睡情况的研究中，母亲使用可待因和对乙酰氨基酚复方制剂与单用对乙酰氨基酚相比，复方制剂组的嗜睡者更多。这些婴儿的母亲部分为 CYP2D6 超快速代谢者。可待因超快速代谢的母亲可达到高于预期的血清吗啡浓度，并可能会使母乳中吗啡的浓度升高，危及婴儿。对于可待因正常代谢的女性，乳汁中分泌的可待因含量较低且具有剂量依赖性。根据妊娠和哺乳期用药指南，曲马多及其药理活性代谢物（O-去甲基曲马多）均可通过乳汁分泌。100mg 剂量的平均绝对生物利用度为 75%。因此，摄入推荐剂量的药物后在乳汁中产生的药物量可能超过上述报道。该暴露对哺乳期婴儿的影响尚不详。

### 3. 监管措施

基于上述评估，FDA 对所有含可待因和曲马多的处方药说明书进行了修订。除 2013 年限制 18 岁以下儿童使用可待因治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术的疼痛外，现补充以下内容：

1) 在含可待因和曲马多的药品说明书中增加“使用禁忌”（最严重的警告）。禁止可待因用于 12 岁以下儿童的疼痛或咳嗽治疗，禁止曲马多用于 12 岁以下儿童的疼痛治疗。

2) 在曲马多说明书中增加新的使用禁忌，禁止 18 岁以下儿童使用本品治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术后的疼痛。

3) 在可待因和曲马多的药品说明书中增加新的警告，不建议存在可能会增加严重呼吸问题风险的肥胖或阻塞性睡眠呼吸暂停或严重肺部疾病的 12~18 岁青少年使用该类药品。

4) 由于存在可能导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的风险，强烈警告哺乳期妇女不得服用含可待因或曲马多的药品，可导致的不良反应包括过度嗜睡、哺乳困难或可能导致严重呼吸问题甚至引起死亡。

FDA 将继续监测此项安全性问题，并考虑在某些州对市售的可待因非处方药产品采取额外的监管措施。FDA 正在考虑举行顾问委员会会议，以讨论向儿童开具含可待因的阿片类咳嗽和感冒药治疗咳嗽的作用。

FDA 提醒监护人和患者，应当阅读处方药瓶上的标签信息，以查看是否含有可待因或曲马多。也可以询问孩子的保健医师或药剂师。对于通过母乳暴露于可待因或曲马多的婴儿或正在服用这些药物的任何年龄儿童，应密切监测呼吸缓慢或表浅、呼吸困难或嘈杂、比平时嗜睡、哺乳困难或疲软等有关呼吸问题的症状。如果发现上述症状，应停止给药并立即急诊就医。

FDA 提醒医务人员，应知晓 FDA 仅批准曲马多和单一成分的可待因药品用于成人患者。对于 12 岁以下儿童及 18 岁以下青少年，应考虑使用非处方药或 FDA 批准的其他处方药来治疗咳嗽和疼痛，特别是对于伴有遗传因素、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停或其他呼吸问题的患者。

(美国 FDA 网站)

## • 药事管理 •

### 指南与共识

#### 处方环节用药错误防范指导原则

合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组 中国药理学会药源性疾病学专业委员会  
中国药学会医院药学专业委员会 药物不良反应杂志社

通信作者：赵环宇，首都医科大学附属北京同仁医院药剂科

处方环节用药错误涉及处方和医嘱，是最易引起患者伤害的一类用药错误<sup>[1]</sup>。国外早年数据表明，综合性医院中 2%~15% 的医嘱存在错误<sup>[2-5]</sup>。在我国，用药错误数据主要来自医院药师的主动上报，根据 INRUD 中国中心组临床安全用药组数据，2016 年全国上报用药错误共 6624 例，处方环节用药错误为 3743 例，占 56.5%。处方环节用药错误导致患者伤害的可能性较大，但相比其他环节错误更易被拦截<sup>[6]</sup>。为加强处方环节用药错误识别与防范，INRUD 中国中心组临床安全用药组、中国药理学会药源性疾病学专业委员会、中国药学会医院药学专家委员会和药物不良反应杂志社组织医学、药学、法学、护理学等专业专家，以《中国用药错误管理专家共识》<sup>[7]</sup>为依据，历经数次论证，制定了本指导原则。

本指导原则适用于各级医疗机构中与处方/医嘱开具、医嘱转抄誊录、处方调配、医嘱审核相关的各类医务人员和医院管理者。

#### 1 定义

处方环节用药错误是指药品在处方/医嘱开具与传递环节及相关管理流程中出现的任何可以防范的用药错误，这些错误可能导致患者发生潜在的或直接的损害。

#### 2 处方环节用药错误分类

处方环节用药错误包括处方/医嘱开具错误和处方传递错误<sup>[7]</sup>, 详见表 1。

表 1 处方环节用药错误分类

类型	内容
处方/医嘱错误	
患者身份识别错误	把应开给甲的药物开给了乙, 或将甲的处方给了乙
药物选择错误	未基于适应证、禁忌证、已知过敏反应、现有药物治疗情况和药物相互作用等选择药物
遗漏错误	遗漏诊断, 或需药物治疗的疾病未开具相应药物
药物剂型选择错误	开具了患者无法应用的剂型, 或对不能掰开的药物处方掰开服用
给药途径选择错误	例如将仅供肌内注射的药物开具成静脉注射, 不能鞘内注射的药物开具成鞘内注射
药物剂量错误	处方剂量过大或过小(除外特殊人群生理病理状态或药物相互作用所需进行的剂量调整)
治疗疗程错误	疗程过短或过长
给药时间错误	开具错误的给药时间或未注明给药时间
给药频次错误	例如将每周一次给药的药物开具成每日一次
给药速率错误	例如处方/医嘱药品泵入速度错误或未注明泵入速度
配伍溶媒选择错误	开具错误的配伍溶媒种类, 导致药物稳定性下降或使用的溶媒种类不适用于该患者
给药浓度错误	开具不适当的溶媒容积, 导致给药浓度过高或过低
处方字迹难以辨认	手写处方潦草难以辨认或机打处方打印不清晰
处方传递错误	
处方转抄错误	非口头医嘱转抄错误, 包括护士转抄错误、收费处转抄错误
口头医嘱传递错误	当面口头医嘱或电话医嘱未再次确认造成的错误, 涉及护士和下级医师

### 3 处方环节用药错误的危险因素

#### 3.1 人员因素

3.1.1 医务人员因素 医师在接诊时未详细询问并记录患者既往病史、过敏史、用药史、家族史等关键信息, 对患者疾病的诊断不全面, 对转科、转院的住院患者未注意核对用药信息; 在书写处方时未遵照《处方管理办法》的规定书写, 字迹辨认不清。药师经验或知识不足, 在审方、药物重整等方面能力有欠缺。在仍需人工抄录处方/医嘱的医疗机构中, 护士转抄出现错误。护士在记录口头医嘱后未与医师再次核对。在收费处转抄环节的医疗机构中, 收费处人员未能正确掌握药品信息名目和计费情况, 出现转抄错误。

3.1.2 患者因素 患者提供的相关信息不准确不全面, 容易造成医师处方/医嘱有欠缺。患者病情复杂, 用药品种多、数量多, 药物相互作用潜在风险大, 是处方环节用药错误的危险因素之一。

#### 3.2 信息系统因素

使用医院信息系统(Hospital Information System,HIS)的医疗机构可存在以下系统相关问

题。

3.2.1 信息共享程度有限 医院内、医院间患者就诊信息共享不完善，不同临床科室间无法共享患者就诊信息，导致患者存在多科就诊、重复用药的风险。

3.2.2 系统设计不完善 系统不能辅助临床决策。例如，出现用药不适宜、重复用药、禁忌证等问题时系统无法识别；不能及时更新说明书、指南等信息；无法正确计算特殊人群用药剂量。此外，需要优化临床、护士站、药房、收费处信息接口设计，防止信息传递过程中患者、药品、处方/医嘱信息错误，以及药品计费信息错误或缺失。

### 3.3 药品因素

药品众多，规格品种不同，特别是部分名称或读音相近的看似听似(look-alike,sound-alike,LASA)药品，在开具处方/医嘱、转抄医嘱或转录口头医嘱时易混淆而引发错误。药品给药剂量计算复杂易导致处方/医嘱错误。厂家修改说明书后信息沟通不及时，也是处方/医嘱错误的原因之一。

### 3.4 管理/流程因素

3.4.1 医院层面监管制度不够规范、严谨，流程更新和优化不及时。

3.4.2 人力资源配置不足，医师、药师、护士劳动强度大。

3.4.3 培训缺失或培训内容欠妥、陈旧甚至错误。

### 3.5 环境因素

工作环境欠佳，例如就诊环境光线不足、噪音过强、工作空间狭小、工作被频繁打断等。

## 4 防范策略

### 4.1 技术策略

4.1.1 强制和约束策略 (1)处方/医嘱权限限定：限定毒性药品、麻醉药品、精神药品、放射性药品、抗菌药物、糖皮质激素、抗肿瘤药物等处方权限，实施处方权限分级管理。医疗机构可为不同资质的医生设计不同形状的印章，识别医生资质。(2)口头医嘱限制：医师非抢救或非手术情况下不得下达口头医嘱。(3)处方/医嘱审核资质限制：处方/医嘱必须审核后方可调剂，审核人员必须取得相应资质：手写处方须遵照《处方管理办法》的处方书写规则，药物名称书写规范正确，不使用不规范、不明确的缩写，用法说明清楚，使用精确的单位，规范数字的书写。

4.1.2 实施自动化和信息化 (1)使用电子医嘱录入系统，使用电子化处方/医嘱替代手写处方/医嘱，减少处方/医嘱转抄错误。(2)完善系统选项设计，对 LASA 药品区分注明，使用特殊标记、规格前置或调整顺序的方式使 LASA 药品菜单选项分开；固定常见用法用量、给药途径为下拉菜单默认项，或限定唯一用法用量、给药途径，对禁忌证及有相互作用药物的处方弹出警示窗口，杜绝差错隐患。(3)优化临床决策支持系统，复核处方医师资质和处方完整性，实现实时截留部分

不合理处方并弹窗警示；引入人机交互模式或由专业人员(如专科医师、药师)通过办公自动化系统、系统预设接口对某一治疗过程进行实时动态监护/警示，包括监护/警示药品使用相关的实验室数据异常、提醒应进行某项实验室检查或建议使用或停用某种药物；整合电子医疗记录，便于医师、药师查阅；为医师提供电子药品说明书，包括嵌在系统内和手机版药品说明书；使用临床知识数据库(如 ZynxEvidence、UpToDate、Micromedex 等)辅助解决临床问题，并开发类似的中文决策支持系统。(4)开发或优化宏观统计/监测功能，包括内嵌数据统计功能，为处方点评、重点药物用量动态监测、药物利用研究提供便利；使用触发工具<sup>[8]</sup>，主动监测用药错误/药物不良事件信号，便于处方环节用药错误信息的搜集。(5)建立医务工作者交流的网络平台或微信平台。促进医师、药师、护士之间知识和信息的沟通。

#### 4.1.3 制定标准化流程

4.1.3.1 处方开具-复核流程 医师诊室内仅接诊 1 例患者，每次仅收取 1 例患者就诊卡，防范患者身份识别错误。开具处方前应核实患者的适应证、过敏史、用药史等关键信息，准确记录医疗文书。处方开具后应再次核对处方的规范性和内容的准确性。

4.1.3.2 口头医嘱流程 不应在非抢救或非手术情况下下达口头医嘱。为防止多人下达医嘱，可以根据医院情况限制电话医嘱。为上级医生-下级医生、医生-护士口头/电话医嘱制定标准化流程。口头医嘱表达清晰准确，首问负责，并注意准确记录和再次核对。医师下达口头医嘱时应准确说出药品的全称、商品名、剂型、剂量、给药途径和频次等。如果同时有 2 例患者在进行急救，则必须清晰无误地说患者的年龄、姓名、性别等识别信息。要避免应用“瓶”“片”等作为口头医嘱药物的剂量，对克与毫克、升与毫升等容易混淆的剂量单位在交代护士时应重复 2 遍。在离开抢救现场前，医生应补记口头医嘱并于医嘱本或临时医嘱单上签字确认。

4.1.3.3 交接班流程 严格执行医师、药师、护士内部的交接班制度，制定医师、药师、护士间的标准化交接班流程，确保有效沟通。

4.1.3.4 护士医嘱核对/转抄流程 护士承担医嘱核对和确认工作，核对医嘱后应及时向医生反馈医嘱问题。在需要人工抄录处方/医嘱的医疗机构，护士须在核对确认处方/医嘱后准确转抄，避免使用不规范的缩写或易混淆的数字和单位符号，准确记录护理文书。

4.1.3.5 药师处方/医嘱审核-干预流程 药师负责处方/医嘱实时审核-干预和事后处方/医嘱点评的汇总分析及反馈。应建立实时审核-干预和事后点评、分析、反馈标准化流程。实时干预应及时有效，充分沟通；事后点评、分析、反馈流程中应建立医师复议环节，由医学、药学专家共同组成专家组确定最终点评结果。

4.1.3.6 药师用药重整流程 患者入院、转科、出院时复核患者整体用药情况，防止重复用药、遗漏或潜在的不良相互作用。

4.1.3.7 系统维护流程 电子化系统应定期维护，新系统上线阶段应持续征集各个部门上报的问题，及时改进。建立系统应急预案，应对突发问题。

4.1.4 处方/医嘱模板和参考表格 为医师提供标准化的处方、推荐剂量表<sup>[9-11]</sup>有助于减少处方错误，提高处方规范性。(1)设计并使用纸质/电子处方/医嘱模本，全院统一管理，也可以按照美国医疗安全协会(Institute for Safe Medication Practices)标准医嘱集指南(Guidelines for Standard Order Sets)<sup>[12]</sup>，根据现有循证医学证据设计电子化或纸质化的医嘱集合，即将多条医嘱进行整合，一组医嘱一并开出。(2)根据国家相关法律法规、地方医疗保险规定及医院相关规定，参考国内外老年人潜在不适当用药判断标准<sup>[13-17]</sup>及药物说明书，制定纸质/电子版用药参照表，供医师开具处方/医嘱时参考。(3)采取辅助措施或制作实物工具提高处方质量，如打印处方模本，重点标红需要再次核对的位置和频发处方规范性错误的位置，供医师参考。

## 4.2 管理策略

4.2.1 建立医疗、护理核心制度 包括处方/医嘱管理制度，开具麻醉药品/精神药品处方管理规定，医疗查对制度，口头医嘱执行与确认制度，以及医疗准入管理制度(医师执业注册与处方权管理规定、医师定期考核管理规定)等。

4.2.2 建立药学核心制度 包括院内药品品种、品规管理，自备药物管理制度，超说明书用药管理制度，处方点评制度，药品说明书修改备案和院内信息公布制度，以及药物利用研究和药品使用情况动态监测制度等。应在院内建立超说明书用药管理制度，规范超说明书用药行为，强制进行超说明书用药备案。建议根据药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南和人民卫生出版社教科书、马丁代尔药物大典等国内外权威依据判定超说明书用药行为的合理性，如果使用科室存在异议应启动复议程序。在超说明书使用药物前，应告知患者治疗步骤、预后情况及使用该药物后可能出现的各种不可预测的风险，患者须签署知情同意书。建议药品说明书修改后备案并在院内进行信息公布。根据《药品说明书和标签管理规定》，药品说明书获准修改后，药品生产企业应当将修改的内容立即通知相关药品经营企业、使用单位及其他部门，并按要求及时使用修改后的说明书和标签。验收相关批次药品时，应强制厂家备案。应由专人负责药品说明书修改信息的公布，确保信息传递到药学部门和临床科室。

4.2.3 建立信息系统评估维护制度 应建立医师、药师和信息系统管理员定期沟通交流制度，以便及时汇总、分析 HIS 系统问题导致的处方环节用药错误，针对问题完善系统并记录。应设专人负责设备维护和更新。应建立故障报告 修复工作流程并记录。应定期全面评估 HIS 系统的有效性、安全性、稳定性，设立故障应急预案。

## 4.2.4 建立用药错误管理制度

4.2.4.1 建立用药安全工作组 建立由多学科医师、药师和护士组成的用药安全工作组，承

担院内用药安全工作，对方剂环节用药错误进行统一管理，提高医务人员对用药错误的认识。

4.2.4.2 强制处方环节用药错误上报 强制处方环节用药错误责任人及时上报，并保证报告的准确性。医疗机构应委派专人监督用药错误上报工作，完善用药错误报平台，简化上报流程，评估考察上报流程的时效性。

4.2.4.3 定期进行上报数据的汇总与分析 医疗机构应委派专人对用药错误报告进行汇总分析，提出整改措施，负责确定整改方案并监督实施，组织用药安全相关研究，提高医师、药师的用药水平和科研能力。建议设立专职信息药师搜集相关研究进展信息，为处方环节用药错误识别标准更新、用药错误分析提供相关资料。高警示药品处方环节用药错误应与普通药品处方环节用药错误分别统计进行汇总分析，以便于制定相应的防范措施。

4.2.4.4 建立沟通与反馈机制 医疗机构药学部门应建立处方环节用药错误沟通、反馈的平台，及时将发现的问题和相应防范措施反馈给相关科室和人员并将科室沟通工作纳入药师工作职责并进行考评，评估工作绩效，促进药师与医师、护士的交流。

4.2.5 合理配置人力资源 为减少因工作负荷大而带来的安全隐患，明确责任和分工，医疗机构内应进行合理的人力资源配置。

4.2.6 改善工作环境 调整光线及温度，完善患者就诊流程与就诊秩序，减少医师处方或护士转抄过程中受到干扰，例如规定一位医生不能同时接诊多位患者等，限制患者家属陪伴人数，规定病房探视时间，禁止无关人员随意出入，维持工作环境安静，以及设立防打扰警示标示等。

#### 4.2.7 加强教育与培训

(1)医师、药师、护士应定期参加基于岗位胜任力的专业技能培训并接受资质考核。资质考核合格者方可从事毒性药品、麻醉药品、精神药品、放射性药品、抗菌药物、糖皮质激素、抗肿瘤药物的处方/医嘱开具、审核/核对工作。

(2)药师应协助医师归类常用药品信息，可参考 WHO 规范处方指南，帮助医师制作针对某种临床实际情况的个人常用药信息表。

(3)加强用药错误知识交流，提高对方剂环节用药错误的认识，培育非惩罚性用药错误自愿上报的文化氛围。

(4)组织医师、药师、护士共同学习相关法律法规和临床指南，加强医师、药师、护士之间的沟通、交流与合作，使其掌握本院药品使用注意事项及更新情况，了解常见处方环节用药错误的类型和防范措施，共同努力防范此类用药错误的发生。

(5)教育患者主动向接诊医师提供个人重要信息。建议医师和药师共同完成患者院内、院外监护，确保患者用药信息的完整性。

## 5 结语

识别和防范处方环节用药错误需要有效建立医师、药师和护士之间的沟通交流机制，形成相互信任的团队氛围。工作重点在完善处方/医嘱系统、明确处方环节用药错误识别标准和优化相关流程等方面。应注意在各项规章制度和技术规范约束下发挥主观能动性，制定适合医院特点、科室特点的处方环节用药错误识别与防范措施。

**参考文献：略**

## 复方甘草口服溶液说明书修订要求

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

### 一、【成份】项

在“\*\*ml 复方樟脑酊”后增加“（樟脑\*\*mg、阿片酊\*\*ml、八角茴香油\*\*ml、苯甲酸\*\*mg）”的具体标识。具体含量由企业根据各自产品情况修订。

### 二、【不良反应】项修订为：

胃肠系统：口干、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等；

皮肤及其附件：多汗、瘙痒、皮疹等；

心血管系统：潮红、心悸、血压升高等；

呼吸系统：胸闷、气促、呼吸困难等；

中枢及外周神经系统：头晕、头痛、嗜睡、抽搐、颤抖、失眠、精神异常等；

泌尿系统：尿潴留、面部水肿等；

全身性损害：过敏样反应、过敏性休克、潮热等。

### 三、【禁忌】项应包含：

1. 孕妇及哺乳期妇女禁用。
2. 对本品及其成分过敏者禁用。
3. 对乙醇（酒精）过敏者禁用。

### 四、【注意事项】项应包含以下内容：

1. 支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）者、呼吸抑制者慎用。
2. 胃炎及消化性溃疡患者慎用。
3. 如服用过量或发生严重不良反应时应立即就医。
4. 运动员慎用。
5. 因本品含有乙醇（酒精），服用本品后不得操作机械及驾驶机动车；并应避免同时应用头孢类或易产生双硫仑反应的药物。
6. 高血压患者服用本品期间应注意监测血压。

#### 五、【孕妇及哺乳期妇女用药】项修订为：

禁用。

#### 六、【老年用药】项修订为：

老年人器官代谢缓慢，对此类药物耐受较差，使用本品务必严格遵照医嘱。

#### 七、【药物相互作用】项修订为：

1. 服用本品时注意避免同时服用强力镇咳药。

2. 如正在服用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

3. 本品含乙醇，与头孢类药物或易产生双硫仑反应的药物合用可使血中乙醛浓度上升，出现双硫仑反应（面部潮红、头痛、眩晕、腹痛、胃痛、恶心、呕吐、气促、心率加快、血压降低及嗜睡、幻觉等）。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

## • 学习园地 •

### 常见引起尿液颜色变化的药物

正常尿液为淡黄色，清晰透明，无浑浊或颗粒沉积；大量饮水稀释后可呈无色透明，饮水过少则颜色加深。颜色异常通常是患者就诊的直接原因，可由药物、食用色素、代谢产物和疾病引起，也可由全身性疾病或泌尿系统疾病导致。

明确尿色异常的病因可为疾病诊断及鉴别诊断提供重要线索，本文对那些可导致尿液颜色异常的药物进行总结。

#### 红色/红棕色

- ◆ 利福霉素类：包括利福平、利福昔明和利福喷汀，可导致泪液、唾液、鼻腔分泌物、汗液、尿液等多种分泌液呈不同程度的红色。
- ◆ 硝基咪唑类：包括甲硝唑、替硝唑和奥硝唑，可使尿液呈深红色
- ◆ 华法林：碱性尿液者服药期间，尿液可呈红色至橘红色
- ◆ 羟钴胺：可引起皮肤、尿液及其他体液红染。
- ◆ 蒽环类抗肿瘤药：包括阿霉素、多柔比星、柔红霉素及伊达比星，用药后 1-2 天可出现尿液红染
- ◆ 亚胺培南西司他丁：尤其是儿童，用药时可出现非血性红色尿
- ◆ 左旋多巴：代谢产物可使尿液变红，也有可能变为黑色或棕色
- ◆ 柳氮磺吡啶：可使尿液变橘红色

- ◆ 美沙拉嗪：代谢产物与含次氯酸盐的清洁剂结合后可呈红棕色
- ◆ 依帕司他：服用后尿液可能出现褐红色
- ◆ 头孢地尼：红色尿
- ◆ 奋乃静：可使尿液变成粉红色、红色或红棕色。

### 棕色

服用磺胺类抗菌药、氯喹、呋喃妥英、伯氨喹、左旋多巴、呋喃唑酮（痢特灵）可使尿液呈棕色或锈黄至棕色

### 绿色

阿米替林、西咪替丁、丙泊酚、异丙嗪、亚甲蓝、长期使用吡哌美辛等

### 黑色

服用高价铁制剂、抗疟药奎宁、山梨醇、甲酚、苯肼可使尿液变黑；非那西汀、左旋多巴、甲基多巴、奎宁及其衍生物可使尿液放置后变暗棕色至黑色

### 蓝色

服用利尿剂氨苯喋啶，注射亚甲蓝针剂或服用美蓝、靛卡红、木馏油、水杨酸之后可使尿液变蓝

### 黄色

服用核黄素、黄连素、大黄、番泻叶、呋喃啶等中西药可使尿液变黄、多种维生素制剂、叶酸，荧光素钠是尿液呈鲜黄色

### 淡蓝色荧光

服用氨苯喋啶可使尿液变淡蓝色荧光

服用以上药物导致尿液颜色时一般对身体无影响，如果发现尿液颜色不正常，且排除以上药物导致的可能性，应及时就诊、查明病因，以免延误病情。

注：材料来源于药品说明书和医脉通综合

## 临床必备 | 抗精神病药导致嗜睡：看这一篇就够了

——摘自：医脉通

### 医脉通导读

过度镇静及嗜睡是抗精神病药的常见副作用之一。本文通过回顾相关文献资料，对这一临床常见现象的机制及处理手段进行了探讨。

### 概述

临床研究中，抗精神病药引发镇静及嗜睡的比例为 10%左右；然而在日常实践中，实际比例可能远高于这一数字，甚至达到 40%，多出现于抗精神病药治疗早期，尤其是既往未曾用药的患者。

一般而言，高剂量、低效价的抗精神病药镇静效应强于低剂量、高效价的药物。例如：

▲第一代抗精神病药：氯丙嗪、美索达嗪显著高于氟哌啶醇、氟奋乃静。

▲第二代抗精神病药：喹硫平、氯氮平显著高于利培酮。

然而也有例外：奥氮平的镇静作用显著强于齐拉西酮，原因在于奥氮平与中枢神经系统组胺 H1 受体的亲和力较高，下文将加以探讨。总体而言，第一代抗精神病药引发过度镇静及嗜睡的风险高于第二代药物。

就目前常用的抗精神病药而言，2016 年的一项研究回顾了近 50 年间的相关随机双盲安慰剂/活性对照试验，计算出安慰剂或活性对照下抗精神病药导致嗜睡的绝对危险度增加率（ARI）及需治数（NNH），最终基于嗜睡效应将抗精神病药的嗜睡效应分为以下等级：

▲高度嗜睡：氯氮平。

▲中度嗜睡：奥氮平、奋乃静、喹硫平、利培酮、齐拉西酮。

▲轻度嗜睡：阿立哌唑、阿塞那平、氟哌啶醇、鲁拉西酮、帕利哌酮、卡利拉嗪。

### 抗精神病药引发镇静的机制

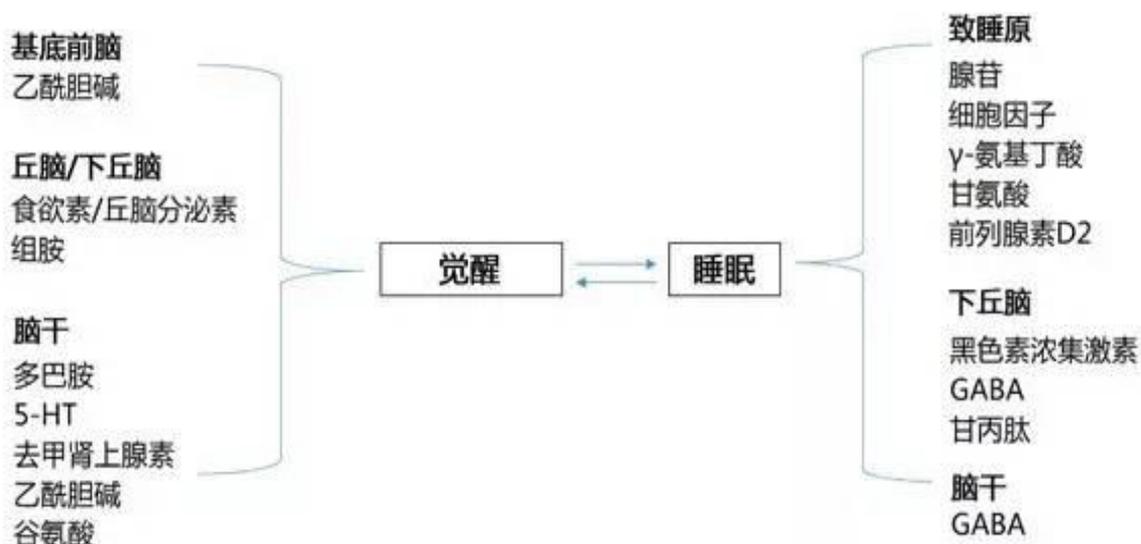


图 1 觉醒与睡眠相关的神经化学物质

(Fang F, et al. 2016)

脑内多巴胺 (DA)、乙酰胆碱 (ACh)、组胺 (HA)、去甲肾上腺素 (NE) 均为大脑皮质激活系统的重要神经递质, 与丘脑、下丘脑、基底前脑、皮质相联系。其中一种或多种受体功能异常, 均可导致镇静作用及认知损害。

目前认为, 抗精神病药镇静效应的主要机制为阻断胆碱能 M1 受体、组胺 H1 受体、 $\alpha 1$  受体:

### 胆碱能 M1 受体

乙酰胆碱可兴奋中枢, 表现为增加觉醒及改善认知。中脑大脑脚盖背外侧部和桥脑的大脑脚盖部有胆碱能神经元, 经网状结构背侧通路到丘脑和下丘脑, 再投射至皮质, 可引发 REM 睡眠。基底前脑也有胆碱能神经元, 投射至大脑皮质和边缘系统, 引起觉醒。

阻断 M1 受体的抗精神病药可引发镇静、增加非快速眼动 (NREM) 睡眠及损害认知, 尤其是老年人或脑器质性精神障碍者尤为易感。此外, 药物与 M1 受体的亲和力也决定着药物的减量速度: 亲和力较高者减量往往宜缓。

抗精神病药阻断 M1 受体的效价依次为氯氮平 (特高) > 奥氮平 (高度) > 喹硫平 (中度) > 阿立哌唑、帕利哌酮、利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、舒必利 (无)。此外, 苯海索、三环类抗抑郁药 (TCAs)、帕罗西汀等精神药物阻断 M1 受体的效应也相对较强。

### 组胺 H1 受体

结节乳头核组胺神经元以弥散方式投射至大脑皮质、海马和脑干, 激活 H1 受体, 维持平静性觉醒及正常的工作、学习及创作过程。阻断 H1 受体的抗精神病药可降低觉醒程度, 增加慢波睡眠, 导致过度镇静和嗜睡。

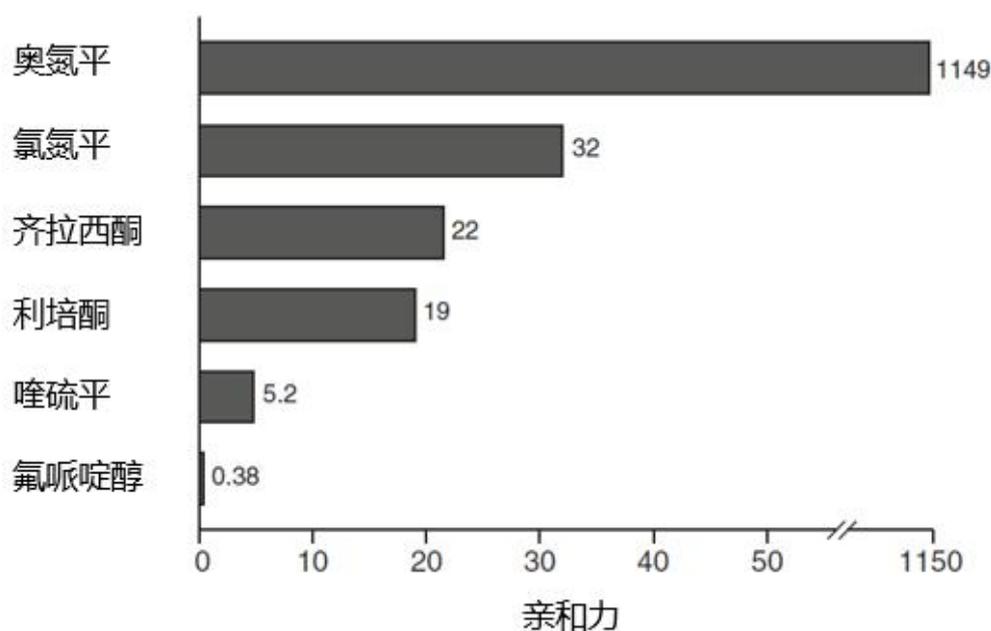


图 2 常用抗精神病药与中枢 H1 受体的亲和力

(Richelson E, Souder T. 2000)

抗精神病药镇静效应在很大程度上与阻断中枢 H1 受体的能力有关。第一代抗精神病药中，氟哌啶醇与 H1 受体的亲和力最低；第二代抗精神病药中，喹硫平和利培酮的亲和力最低，但喹硫平的剂量较大，通过血脑屏障、与中枢 H1 受体结合的药物总量较多，最终效应为较强的镇静作用。现有证据显示，除鲁拉西酮外，所有的非典型抗精神病药均有一定程度的抗组胺作用。

抗抑郁药中，与 H1 受体亲和力较高的药物包括米氮平、多塞平、阿米替林等，这些药物的镇静效应同样较强。

### 肾上腺素能 $\alpha 1$ 受体

NE 可激活网状上行激活系统的  $\alpha 1$  受体，引起唤醒和焦虑，而阻断  $\alpha 1$  受体在带来抗焦虑效应的同时，也可导致过度镇静及嗜睡。阻断外周  $\alpha 1$  受体则可引发体位性低血压。

抗精神病药阻断  $\alpha 1$  受体的效价依次为氯氮平=喹硫平=利培酮=氟哌啶醇（高度）>奥氮平=齐拉西酮（中度）>阿立哌唑（低度）>舒必利（无）。

对三种受体都有显著抑制作用的药物，产生的镇静作用最强，尤其是「平」类药物。相比之下，「酮」类药物及多巴胺受体部分激动剂（阿立哌唑、依匹哌唑、卡利拉嗦）与上述受体的亲和力相对较弱，镇静作用也较弱。

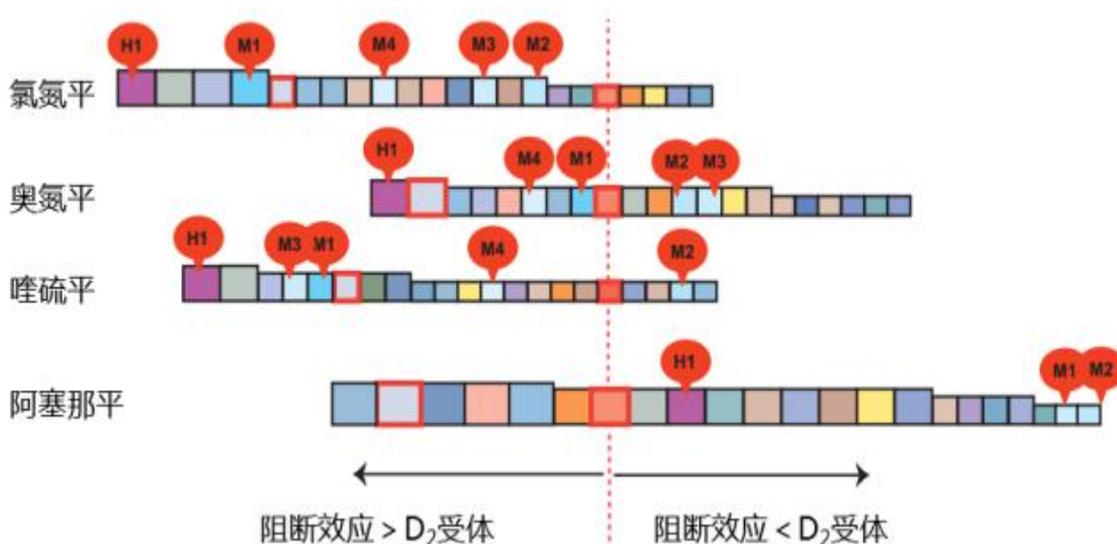


图3 「平」类药物的抗组胺、抗胆碱能效应  
(Stahl SM. 2013)

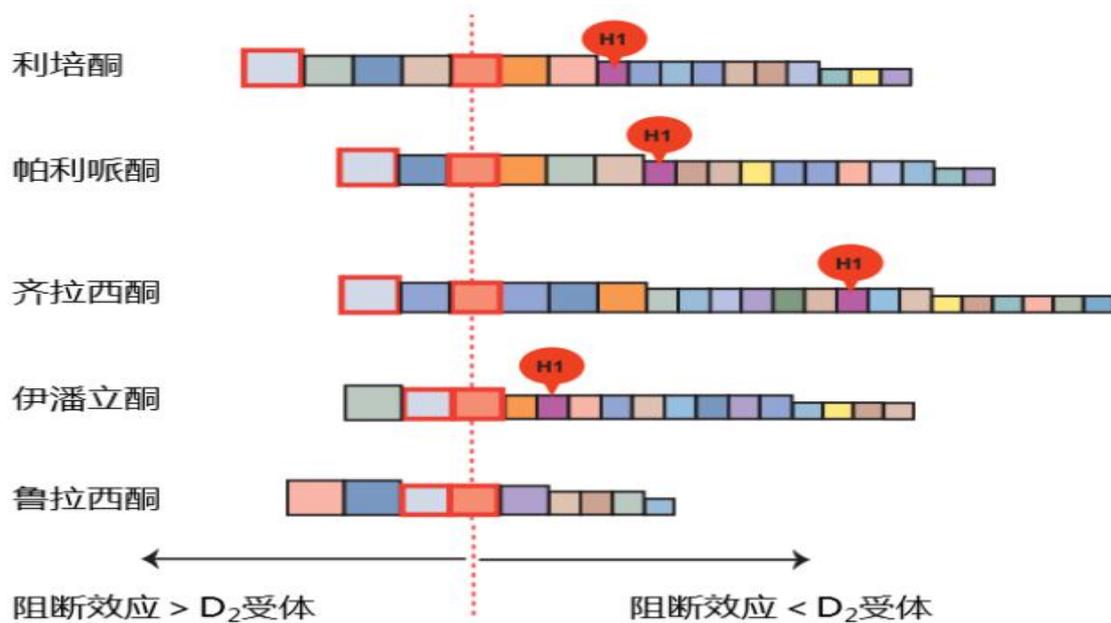


图 4 「酮」类药物的抗组胺效应

(Stahl SM. 2013)

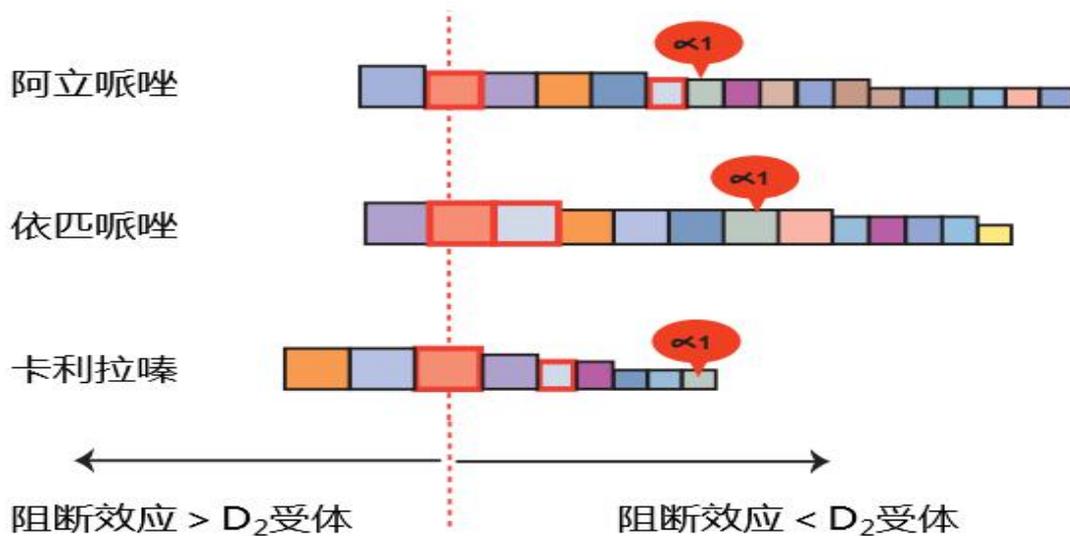


图 5 多巴胺受体部分激动剂的抗  $\alpha 1$  效应

(Stahl SM. 2013)

### 镇静效应的两面性

针对抗精神病药镇静效应的利弊，长期以来一直存在争议。目前看来，在某些情况下，尤其是急性期/短期治疗中，镇静可发挥正面的治疗效应；当患者存在显著攻击性、激越或睡眠欠佳时，

镇静效应有助于降低唤起水平及躯体消耗，避免伤人毁物事件的发生，也有助于后续治疗的开展。此外，激越症状与精神病性症状相互促进，而通过镇静效应改善激越症状有助于精神病性症状的改善。

然而，在长期治疗中，抗精神病药的镇静效应可显著扰乱昼夜节律，阻碍患者的功能恢复，并与认知损害相关，需加以避免。

### 预防与处理

为预防镇静作用的产生，服药应从小剂量开始，缓慢加量。若镇静/嗜睡已对患者构成困扰，则应加以处理：

▲个别情况下，抗精神病药可引发甲状腺功能减低，进而造成嗜睡，须加以排除。

▲减停其他具有镇静效应的药物，包括抗抑郁药（如三环类药物、米氮平等）、心境稳定剂（如丙戊酸盐）及苯二氮草类药物等。

▲谨慎及缓慢降低现有抗精神病药的剂量，或换用其他抗精神病药，但须警惕病情波动的风险。

▲若难以对药物组合及剂量进行调整，则可考虑在睡前服药，或将大部分剂量安排在睡前服用。

▲联用咖啡因或安非他酮有助于提高患者的觉醒水平。事实上，确实有很多患者试图通过喝咖啡改善镇静，并收到了较好的效果。

▲针对持续处于镇静的患者，既往有指南推荐使用神经兴奋剂，但此举存在很大的争议。相比之下，莫达非尼似乎可以考虑，但也有恶化精神病的报道，故须慎用。

此外，应对患者开展健康教育，告诫患者尽可能保持良好的睡眠习惯，勿驾车、操纵机器或从事高空作业，以降低潜在风险。

### 参考文献：

1.Miller DD.Atypical Antipsychotics:Sleep,Sedation,and Efficacy.Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry.2004;6(suppl 2):3-7.

2.Fang F,et al.Antipsychotic Drug-Induced Somnolence:Incidence,Mechanisms,and Management.First online:02 July 2016.CNS Drugs.DOI10.1007/s40263-016-0352-5

3.喻东山等.精神科合理用药手册(第三版).江苏凤凰科学技术出版社.2016

4.Stahl SM.Stahl's Essential Psychopharmacology:Neuroscientific Basis and Practical Applications(4th ed).Cambridge University Press.2013

5.Richelison E,Souder T.Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors:focus on newer generation antipsychotics.Life Sci 2000;68:29-39

6. 杨德森等. 湘雅精神病学. 科学出版社. 2015

## • 科室文化 •

### 医改任重，药品保驾护航

2017 年 4 月 8 日零时, 为全面落实党中央、国务院关于医药分开改革的决策部署, 积极配合北京市卫计委医药分开综合改革工作, 响应全市所有的公立医疗机构同步医改的号召, 北京大学第三医院海淀院区积极部署医疗改革工作。

药剂科是此次医改工作的重中之重, 为了能够保证医改的顺利进行, 药剂科的同志们加班加点, 积极配合医院工作。在医改之前, 将复杂的药品目录重新整理、核对。对于不符合阳光采购要求的药品, 及时整理、退库。为了保障临床用药的连续性, 药剂科的同志们阳光采购平台及时寻找替代药品。医改当日为了保证药品调价工作顺利进行, 药剂科各个部门的同志都严阵以待, 24 小时待命, 凌晨 3 点, 接到系统恢复使用的通知后, 病房药房工作人员立即调配医嘱用药, 及时配送至各病区, 保证患者在 4 月 8 日及时用药。此次医改通宵达旦, 为了圆满完成医改工作, 他们毫无怨言, 克服困难, 全身心投入工作中。

虽然不是所有人都参加了凌晨的医改药品零差价调价工作, 但是大家都认真学习口袋书, 熟知此次医改的内容及意义, 正确解答患者的疑问, 更好地促进医改工作深入人心, 使患者安心就医。

此次医疗改革只是个开场曲, 今后的工作任重而道远, 药剂科全体同志一定会在以后的工作中更加积极主动, 做好医改后的药品保障和合理用药工作, 为学科的进步和医院的发展再谱新篇!

海淀医院药剂科

2017 年 4 月

