



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药讯



2017年第4期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

•药学文摘•	- 1 -
利伐沙班与达比加群在行导管消融术的房颤患者中的抗凝疗效及安全性的 Meta 分析	- 1 -
老年患者使用利奈唑胺的临床评价及不良反应监测	- 8 -
•不良反应•	- 17 -
2017 年第二季度不良反应总结	- 17 -
中草药肝损伤的科学认知和评价	- 19 -
质子泵抑制剂与低镁血症	- 20 -
•药物警戒•	- 27 -
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	- 27 -
美国 FDA 修改全身麻醉和镇静药品说明书警示儿童用药风险	- 30 -
英国 MHRA 警示孕期使用丙戊酸钠可造成婴儿发育障碍和出生缺陷	- 30 -
加拿大卫生部提示含碘造影剂可导致部分患者甲状腺功能减退	- 31 -
•药事管理•	- 32 -
总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告（2017 年第 79 号）	- 32 -
总局关于修订茵栀黄口服制剂说明书的公告（2017 年第 96 号）	- 33 -
•学习园地•	- 33 -
药师就位	- 33 -
临床常用注射剂溶媒选择应用以及输液配伍	- 34 -
抗菌药物使用强度	- 38 -
•科室文化•	- 39 -
无偿献血	- 39 -
•休闲益智•	- 40 -
填字游戏	- 40 -
•杂志稿约•	- 40 -

•药学文摘•

利伐沙班与达比加群在行导管消融术的房颤患者中的抗凝疗效及安全性的 Meta 分析

——摘自中国新药杂志 2017 年第 26 卷第 12 期

张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉

(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

[摘要] 目的: 系统评价利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中的抗凝疗效及安全性。方法: 采用循证医学的文献分析评价方法, 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、EMbase、中国生物医学文献光盘数据库、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊、万方数字化期刊群等数据库, 全面收集利伐沙班与达比加群在行导管消融术房颤患者中的抗凝有效性和安全性的随机对照试验、前瞻性研究及回顾性研究。评价纳入研究的方法学质量, 提取有效数据, 采用 RevMan5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果: 检索到利伐沙班与达比加群的有效性及安全性的随机对照研究、前瞻性研究及回顾性试验共 9 篇。利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中的抗凝疗效及安全性无显著差异。结论: 利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中的抗凝疗效和安全性相当。

[关键词] 利伐沙班; 达比加群; 导管消融术; 房颤; 有效性; 安全性; 系统评价

[中图分类号] R 973.2 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2017) 12-1418 -05

Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation

ZHANG Chun-yan, REN Xiao-lei, FENG Wan-yu

(Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation . Methods: Literature analysis based on evidence-based medicine was performed . Computer retrieval was conducted to search for random controlled trials, prospective studies and retrospective studies of rivaroxaban and dabigatran used in the periprocedural period of catheter

ablation for atrial fibrillation . The quality of included studies was evaluated . Data were extracted into a specially designed extraction form . The Cochrane collaboration's RevMan5 . 3 software was used for data analysis . Results: The meta-analysis of nine included studies showed no significant difference between rivaroxaban and dabigatran in the efficacy and safety . Conclusion: Our study suggested that the patients treated with rivaroxaban during catheter ablation period had similar incidences of thromboembolic events and major hemorrhage compared with those treated with dabigatran to further validate this finding .

[Key words] rivaroxaban; dabigatran; catheter ablation; atrial fibrillation; efficacy; safety; Meta-analysis

射频消融术越来越多地用于治疗服用抗心律失常药物后经常反复发作的房颤患者。射频消融术围手术期发生血栓事件是最可怕的并发症。射频消融术期间连续服用华法林可以降低血栓事件且不显著增加出血风险^[1]。循证研究显示^[2]，与华法林相比，达比加群是一个安全的选择。然而，利伐沙班在房颤患者射频消融术围手术期间的抗凝疗效及安全性尚未确定^[1-3]。本研究将比较利伐沙班与达比加群用于房颤患者射频消融术的疗效及安全性。

资料与方法

1 选择标准

- 1.1 研究设计 随机对照试验、前瞻性队列研究、回顾性病例对照研究。
- 1.2 研究对象 行导管消融术房颤患者。
- 1.3 干预措施 对照组为达比加群治疗；治疗组为利伐沙班治疗。
- 1.4 测量指标 疗效及安全性指标选择血栓发生情况、主要出血事件及次要出血事件。主要出血事件是指心包填塞、血管血肿或其他需要输血治疗的出血事件；次要出血事件是指不需要输血治疗和手术，只需要药物治疗的出血事件。
- 1.5 文献纳入标准 随机对照试验、前瞻性研究、回顾性研究，无论是否采用盲法均纳入；统计学检验证实研究试验组和对照组的基线情况无统计学差异。
- 1.6 文献排除标准 文中未提到基线信息或虽提到两组基线有可比性但未行统计学比较者，未列出相关测量指标者。

2 文献检索

检索 Pubmed(1966 年-2016 年 4 月)、EMbase (1974 年-2016 年 4 月)、中国生物医学文献光盘 数据库 (1978 年-2016 年 4 月)、中国期刊全文数 据库(1979 年-2016 年 4 月)、维普中文科技期刊 (1989 年-2016 年 4 月)、万方数字化期刊群(1992 年-2016 年 4 月) 等 数 据 库。以“rivaroxaban”、“dabigatran”、“Ablation of Atrial Fibrillation”、“clinical trials”、“randomized controlled trials”及其相应中文作为主题词、自由词、运用逻辑符、通配符、范围运 算符等制定检索式。

3 文献的筛选和资料提取

由 2 名评价者独立阅读文献题目和摘要进行初 筛,剔除不符合纳入标准的研究,阅读全文,按照纳 入、排除标准确定最后纳入文献,交叉核对,意见不 一致时通过讨论或征求第三方意见解决。按照事先 设计的提取表提取资料,包括随机分配的病例数、人口学特征、干预和对照措施的种类、剂量、疗程、结局 指标的变化、不良反应发生情况等。

4 质量评价与资料提取

参考 Cochrane Handbook 5.3 推荐的“偏倚风险 评估”工具对纳入研究进行方法学质量评价。随机 对照试验质量评价包括: ①是否采用了随机分配方 法。②是否进行了分配方案的隐藏,是否描述了隐 藏的方法,隐藏方法是否正确。③是否采用盲法,盲法是否正确。④是否存在病例退出或失访,是否 对退出或失访病例进行描述。非随机对照试验质量 评价采用纽卡斯尔-渥太华量表。

5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资 料采用均数差值 (MD) 作为疗效分析统计量,计数 资料采用比值比 (OR) 作为分析统计量,二者均以 95% 可信区间(95% CI) 表示。采用 χ^2 检验进行异质 性检验(检验水准为 $\alpha = 0.1$)。当检验无异质性 ($P > 0.1$) 时,采用固定效应模型进行数据合并分 析,计算总的 MD 或 OR 值和 95% CI。若研究间存在异质性($P \leq 0.1$),根据可能出现的异质性因素进 行亚组 分析或敏感性分析以消除异质性。如异质性 仍存在,但临床上提示存在同质性,可进行合并,则 应用随 机效应模型进行 Meta 分析。若异质性过大导致不能合并,则采用描述性分析。

结 果

1 检索结果和纳入研究的一般特征

初检文献,通过阅读题目、摘要或全文,初步筛 选出有关利伐沙班及达比加群用于房颤患者导管消 融术

围手术期间抗凝的研究, 再根据指定的文献纳入标准对文献进行详细筛选, 最终纳入 9 篇^[4-12]文献。各研究基本特征, 见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	年份	n / 例		剂量 /mg		时间 /d	年龄 /	性别 男 / 女
		利伐沙班	达比加群	利伐沙班	达比加群			
Sairaku	2013	30	30	15	220	NR	59 ± 11	46 / 14
Bernard	2013	75	155	NR	NR	30	62.9	NR
Eitel	2013	16	243	20	220-300	90	NR	NR
Murakawa	2013	40	504	NR	NR	NR	62.2 ± 10.6	413 / 131
Winkle	2014	187	426	15-20	150-300	30	63.3 ± 9.8	431 / 182
Providencia	2014	188	176	15-20	220-300	30	60.0 ± 9.8	273 / 91
Stepanyan	2014	98	89	NR	NR	30	59.5 ± 11.0	116 / 71
Toyama	2014	50	455	15-20	220-300	NR	NR	NR
Nagao	2015	102	239	10	220	NR	61 ± 12	264 / 77

NR=

2 纳入研究的质量评价

纳入的研究包括随机对照试验、前瞻性队列研究以及回顾性病例对照研究。其中, 有 2 篇随机对照研究, 1 篇采用分层分组法^[1], 另 1 篇未描述随机方法^[4], 4 篇前瞻性队列研究^[2-3, 5-6], 3 篇回顾性病例对照研究^[7-9]。纳入的所有研究均列出具体纳入标准和排除标准, 且基线情况具有可比性。纳入研究均为开放式研究。

3 Meta 分析结果

3.1 血栓事件 9 项研究^[4-12]报道了利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中血栓发生事件的比较。对 9 项研究进行合并分析, 利伐沙班组 786 例, 达比加群组 2 317 例。采用固定效应模型(异质性检验 $I^2 = 0\%$), 合并效应量 $OR = 1.18$ (95% CI: 0.32, 4.28)。Meta 分析结果表明, 2 组患者血栓事件无显著差异($P = 0.81$), 见图 1。

3.2 主要出血事件 8 项研究^[4-6, 8-12]报道了利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中主要出血事件的比较。对 8 项研究进行合并分析, 利伐沙班组 746 例, 达比加群组 1813 例。采用固定效应模型(异质性检验 $I^2 = 19\%$), 合并效应量 $OR = 0.93$ (95% CI: 0.40, 2.17)。Meta 分析结果表明, 二者无显著差异($P = 0.86$), 见图 2。

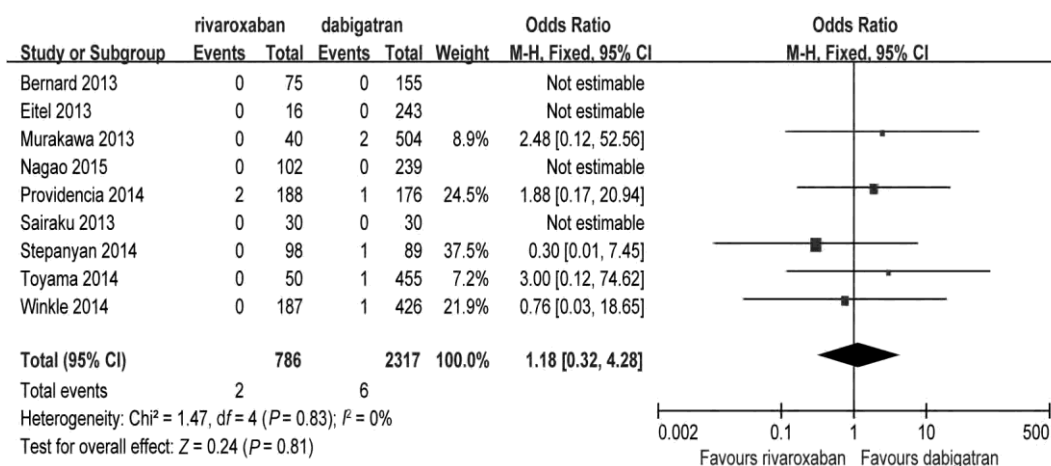


图 1 利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中血栓发生事件比较

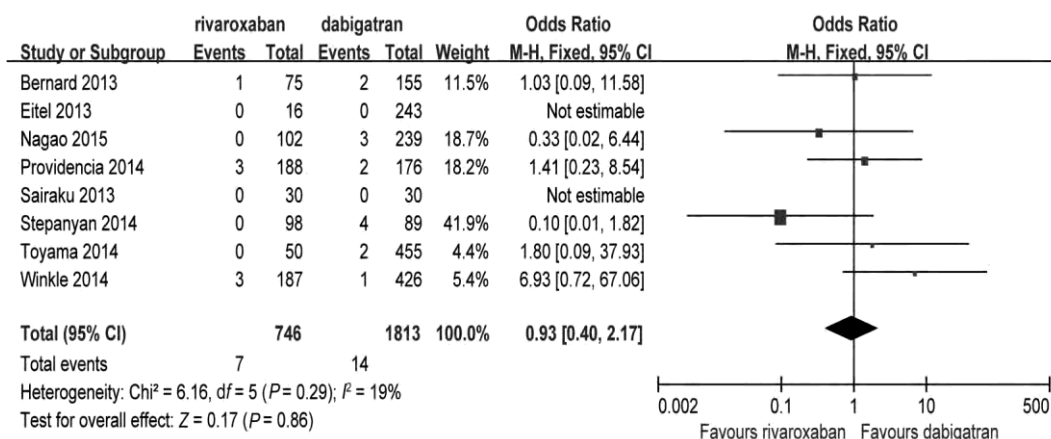


图 2 利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中主要出血事件比较

3.3 次要出血事件 8 项研究^[4-6, 8-12]报道了利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中次要出血事件的比较。对 8 项研究进行合并分析, 利伐沙班组 746 例, 达比加群组 1813 例。采用固定效应模型(异质性检验 $I^2=0\%$), 合并效应量 $OR=1.15$ (95% CI: 0.84, 2.71)。Meta 分析结果表明, 二者无显著差异($P = 0.17$), 见图 3。

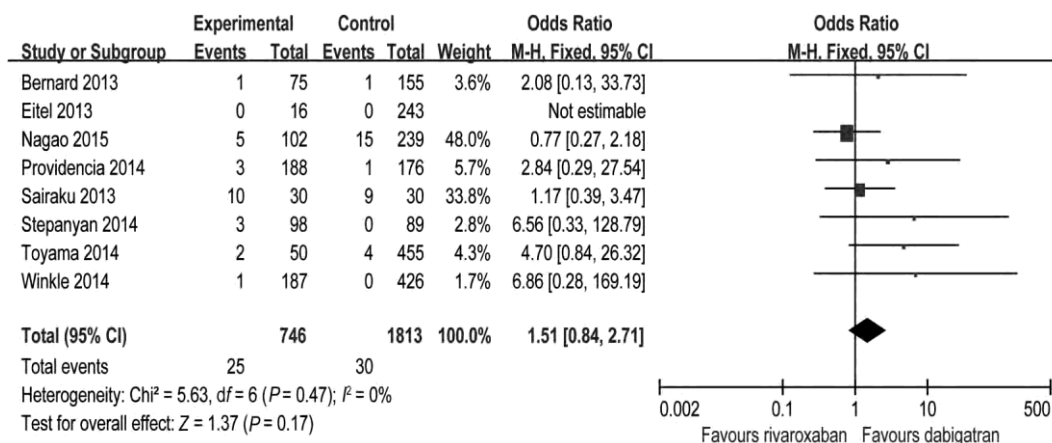


图 3 利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中次要出血事件比较

讨 论

本系统评价纳入了 9 项随机对照研究、前瞻性队列研究和回顾性病例对照研究，共纳入 3 103 例患者。采用 Meta 分析方法，分析了利伐沙班与达比加群在导管消融术房颤患者中的抗凝疗效及安全性。结果显示，与达比加群比较，利伐沙班并未增加导管消融术房颤患者的血栓及出血事件，二者的疗效及安全性相当。

房颤导管消融术涉及多个静脉鞘，经间隔穿刺，对心房组织使用射频能量，可能会引起炎症，从而导致术中或术后形成血栓。随着技术的更新，血栓发生率由 5%-6% 降至 $< 1\%$ 。然而，追求低的血栓发生率可能会导致出血风险增加，后者可能会致命。新型口服抗凝剂缺乏逆转剂，因此在血栓和出血之间取得微妙的平衡显得尤为重要^[13-14]。

循证研究显示^[14]，达比加群是一个安全的选择。本研究对利伐沙班与达比加群进行了比较。美国 FDA 已批准利伐沙班作为华法林的替代药物，用于预防非瓣膜性房颤患者形成血栓。自获得 FDA 批准后，利伐沙班超说明书用药显著增加。利伐沙班因其快速起效、半衰期短、达峰快、1 日 1 次给药等优点成为替代华法林的抗凝剂。最近的指南指出利伐沙班在房颤患者抗凝治疗中的使用有上升趋势，但证据有限^[15-16]。本研究纳入了 9 项研究共 3 103 例患者，进一步证实了利伐沙班在房颤患者射频消融术围手术期的抗凝疗效及安全性。

本研究结果显示，利伐沙班在房颤患者射频消融术围手术期的抗凝疗效及安全性与达比加群相当。由

于纳入的研究数量有限，该系统评价的结果需谨慎对待，尚需更多设计合理、多中心、大样本的随机对照试验以进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] CRAWFORD T, ORAL H. Current status and outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2009, 6 (12 Suppl) : S12-S17 .
- [2] SANTANGELI P, DI BIASE L, HORTON R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(2) : 302-311 .
- [3] CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12) : 1139-1151 .
- [4] SAIRAKU A, YOSHIDA Y, ANDO M, et al. A head-to-head comparison of periprocedural coagulability under anticoagulation with rivaroxaban versus dabigatran in patients undergoing ablation of atrial fibrillation [J]. Clin Drug Investig, 2013, 33 (11) : 847-853 .
- [5] BERNARD M M, BRABHAM W, NETZLER P, et al. Comparison of atrial fibrillation ablation bleeding and thrombotic complications with dabigatran, rivaroxaban and warfarin [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(10) : 276-281 .
- [6] EITEL C, KOCH J, SOMMER P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation [J]. Europace, 2013, 15 (11) : 1587-1593 .
- [7] MURAKAWA Y, NOGAMI A, SHODA M, et al. Oral anticoagulation therapy during catheter ablation for atrial fibrillation: J-CARAF registry [J]. Eur Heart J, 2013, 34: 527-533 .
- [8] WINKLE RA, MEAD RH, ENGEL G, et al. Patrawala. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban [J]. Europace, 2014, 16(10) : 1443-1449 .
- [9] PROVIDENCIA R, MARIJON E, ALBENQUE JP, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation [J]. Europace, 2014, 16(8) : 1137-1144 .
- [10] STEPANYAN G, BADHWAR N, LEE RJ, et al. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2014, 40(1) :

33-38 .

- [11] TOYAMA H, KUMAGAI K . Relationship between oral anticoagulants and dose of heparin during procedure in patient undergoing catheter ablation of atrial fibrillation [J] . Heart Rhythm, 2014, 11(5): 310-311 .
- [12] NAGAO Y, INDEN Y, YANAGISAWA S, et al . Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation [J] . Heart Rhythm, 2015, 12(9): 1973-1978 .
- [13] CAPPATO R, CALKINS H, CHEN SA, et al . Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation [J] . Circulation 2005, 111(9): 1100 – 1105 .
- [14] KAISER DW, STREUR MM, NAGARAKANTI R, et al . Continuous warfarin versus periprocedural dabigatran to reduce stroke and systemic embolism in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation or left atrial flutter [J] . J Interv Card Electrophysiol, 2013, 37(3): 241-247 .
- [15] KIRLEY K, QATO DM, KORNFELD R, et al . National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011 [J] . Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(5): 615-621 .
- [16] CALKINS H, KUCK KH, CAPPATO R, et al . 2012 HRS / EHRA / ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design [J] . Europace, 2012, 14(4): 528-606 .

老年患者使用利奈唑胺的临床评价及不良反应监测

——摘自中国新药杂志 2017 年第 26 卷第 11 期

李 佳^{1, 2}, 罗慧敏³, 范玉华³, 陈 杰¹, 陈 孝¹

(1 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 2 中山大学药学院, 广州 510006;

3 中山大学中山医学院药理学教研室, 广州 510080)

[摘要] 目的: 综合评价某综合教学医院老年住院患者使用利奈唑胺的临床合理性及其疗效和安全性。方法: 采用回顾性研究方法, 选取广州市某三甲医院 2015 年 1 月-2015 年 12 月使用利奈唑胺注射剂或片剂的老年患者病例, 根据药品说明书和相关指南, 分析利奈唑胺的应用情况, 并统计有效率及不良反应发生率。结果: 共纳入有效病例 55 例 (65-94 岁), 评价结果合理的有 45 例 (81.81%), 不合理的有 10 例 (18.18%); 治疗结果痊愈 28 例 (50.91%), 显效 14 例 (25.45%), 进步 5 例 (9.09%), 无效 8 例 (14.54%)。用药后出现不良反应的有 21 例 (38.18%), 其中血小板减少 19 例 (34.55%), 白细胞减少 4 例 (7.27%), 血红蛋白减少 3 例 (5.45%), 恶心、呕吐 3 例 (5.45%), 腹泻 2 例 (3.64%), 皮疹 1 例 (1.82%), 乳酸性酸中毒 1 例 (1.82%)。ICU 患者血小板减少症的发生率明显高于非 ICU 患者 ($P = 0.038$), 但不同剂型间的发生率 无明显差异 ($P = 0.512$)。结论: 利奈唑胺治疗老年患者革兰阳性球菌感染的疗效较好, 但发生血小板减少的比例较高, 尤其是 ICU 患者, 值得临床关注。

[关键词] 利奈唑胺; 老年患者; 合理用药; 不良反应; 血小板减少症

[中图分类号] R 978 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2017) 11-1322-06

Clinical evaluation of linezolid and monitoring of adverse reactions in elderly patients

LI Jia^{1, 2}, LUO Hui-min³, FAN Yu-hua³, CHEN Jie¹, CHEN Xiao¹

(1 Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2 School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3 Department of Pharmacological Science, Medical School of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] Objective: To appraise the rationality of clinical use of linezolid in a general teaching hospital, as well as its efficacy and safety. Methods: A retrospective study was performed in elderly patients treated with LZD injection or tablets between January 2015 and December 2015 at a tertiary hospital in Guangzhou. The application of linezolid and the effective rate and incidence of adverse reactions (ADR) were analyzed, referring to the drug instruction and relevant guidelines. Results: Among the 55 patients included (65-94 years old), there were 45 cases for rational use (81.81%), 10 cases unreasonable (18.18%); 28 patients were cured (50.91%), 14 effected (25.45%), 5 improved (9.09%), while 8 invalid (14.54%). In 21 cases (38.18%) observed ADR after medication, 19 suffered from thrombocytopenia (34.55%), white blood cell reduced in 4 cases (7.27%), hemoglobin decreased in 3 cases (5.45%), 3 of nausea and vomiting (5.45%), 2 of diarrhea (3.64%), 1 of skin rash

(1.82%) , and 1 of lactic acidosis (1.82%) . The incidence of thrombocytopenia in patients with ICU was significantly higher than that in non-ICU ($P = 0.038$) , but there was no statistical significance between different dosage forms ($P = 0.512$) . Conclusion: Linezolid is effective in the treatment on Gram-positive bacteria infections in the elderly patients . However, research shows that it has high rate of thrombocytopenia, especially in ICU, which worth more clinical attention in future practice .

[Key words] linezolid; elderly patients; rational drug use; adverse reactions; thrombocytopenia

利奈唑胺于 2007 年在中国上市,是一种广谱的唑烷酮类抗菌药物,对革兰阳性球菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant enterococcus, VRE) 也具有较高的抗菌活性。它的组织穿透力强,静注和口服剂型的生物利用度均接近 100% 。随着近年来革兰阳性球菌在医院相关性感染病原菌中的比例和耐药率逐渐增高,且利奈唑胺的肝肾毒性轻微,该药在临床的应用也越来越广泛,尤其是老年患者使用率较高。在临床使用中我们发现,血小板减少症是利奈唑胺较为常见的不良反应,且其药品说明书和多篇文献均有报道^[1-5]。为评价利奈唑胺在我院老年患者中使用的合理性、疗效和安全性,本研究采用回顾性方法调取我院 2015 年使用利奈唑胺的老年住院患者的病史资料进行统计分析,为临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 病例来源

本研究调查了本院 2015 年 1 月至 2015 年 12 月所有使用利奈唑胺注射剂或片剂治疗的老年患者的住院病历,共计 55 例。

2 纳入与排除标准

纳入标准:年龄 ≥ 65 岁; 住院病历资料记录齐全; 使用利奈唑胺注射剂或片剂。剔除了用药 < 2 d 或治疗开始后 24 h 内死亡者的病历。

3 方法

采用回顾性研究方法,设计利奈唑胺使用情况的调查表,主要包括:① 患者基本情况:住院号、性别、年龄、体重、住院科室等。② 用药情况:用药目的、用法用量、用药时间、联合用抗菌药物等。③ 其他

情况: 肝肾功能、血常规、病原学送检、预防 / 治疗效果、不良反应等。

4 评价标准

4.1 用药合理性评价标准 根据药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)、《中国医师 / 药师临床用药指南》(第 1 版)、《热病》(第 45 版) 制定, 具体详见表 1。

表 1 利奈唑胺临床应用合理性评价标准

项目	合理	基本合理 ^a	不合理
适应证	说明书规定的范围: 复杂性皮肤和皮肤软组织感染、单纯性皮肤和皮肤组织感染、社区获得性肺炎及伴发的菌血症、院内感染的肺炎、万古霉素耐药的屎肠球菌感染及伴发的菌血症	非说明书规定范围, 但有文献报道相关用法, 如腹腔感染、结核等	非说明书规定范围, 也无参考文献资料或临床经验
用药时间	复杂性或单纯性皮肤和皮肤软组织感染, 社区获得性肺炎及伴发的菌血症, 院内感染的肺炎推荐疗程 10 ~ 14 d; 万古霉素耐药的屎肠球菌感染及伴发的菌血症推荐疗程 14 ~ 28 d	超过或不足规定时间, 但有文献或临床经验解释	不符合规定疗程, 且无可以参考文献资料或临床经验
用法用量	600 mg, q12h, 静注或口服	超过或不足规定剂量, 但有文献或临床经验解释	不符合规定的用法用量, 且无可以参考文献资料或临床经验支持
联合用药	联合使用 1 ~ 2 种抗感染药, 抗菌谱无重叠	联合使用 3 种抗感染药, 抗菌谱分布较好	联合使用 4 种以上抗感染药, 抗菌谱重叠

a: 基本合理在最终统计时计入了合理范围

4.2 临床疗效评判标准 参考文献 [6], 将患者应用利奈唑胺后的临床疗效分为痊愈、显效、进步、无效。痊愈: 感染的症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项指标均恢复正常; 显效: 病情明显好转, 但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常; 进步: 临床症状、体征有改善, 实验室检查未恢复正常, 病原学检查仍为阳性; 无效: 用药 72 h 病情未改善或加重, 需使用其他抗生素。痊愈、显效、进步合计为有效, 据此计算有效率。

4.3 药物不良反应评定标准 药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 相关性判断根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号) 文件分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价 6 级标准判断, 前 3 者视为 ADR, 并计算 ADR 的发生率。血小板 (platelet, PLT) 减少定义为^[7]: PLT 计数低于正常值 (即 $PLT < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) 同时低于基础值的 75%; 白细胞 (white blood cell, WBC) 减少定义为: WBC 计数 $< 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 同时低于基础值的 75%; 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 减少定义为: $Hb < 90 g \cdot L^{-1}$ 同时低于基础值的 75%^[8]; 乳酸酸中毒定义为: 血清 pH < 7.25 且

血乳酸 $> 4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ [9]。

5 统计学方法

利用 SPSS 19.0 对收集的信息和数据进行统计描述和分析, 资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示, 计数资料采用 t 检验, 计量资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 基本情况

55 例使用利奈唑胺的患者中, 男性 39 例(70.91%), 女性 16 例(29.09%), 平均年龄(75.6 $\pm$ 7.64) 岁(65-94 岁), 平均用药时间(8.56 $\pm$ 6.33) d (2-27 d); 其中有 30 例来自 ICU 科室, 25 例来自非 ICU 科室; 30 例患者服用片剂, 28 例患者使用注射剂, 其中 3 例患者注射剂后序贯口服。

2 病原学检查

55 份病例资料中, 病原学送检 51 例, 送检率 92.73%, 各种标本共 90 例次, 送检结果见表 2。其中送检标本为痰或支气管-肺泡灌洗液者 47 例次(52.22%), 血标本 6 例次(6.67%), 腹腔引流液 29 例次(32.22%), 伤口分泌物 6 例次(6.67%); 革兰阳性球菌共检出 22 例次(24.44%)。

3 感染类型

应用利奈唑胺的患者主要为肺部感染、腹腔感染、血行感染等。感染类型分布见表 3, 其中 11 例患者为混合感染。

4 联合用药情况

55 例患者中, 单独应用利奈唑胺治疗感染者 7 例(12.73%), 联用其他抗菌药物情况见表 4。其中, 联用 1 种抗菌药物者 19 例(34.55%), 联用 2

表 2 患者感染的病原菌培养情况

标本	病原菌	例次	构成比/%
痰或支气管肺泡灌洗液	鲍曼不动杆菌	9	10.00
	肺炎克雷伯菌	5	5.56
	MRSA	2	2.22
	屎肠球菌	1	1.11
	铜绿假单胞菌	5	5.56
	大肠埃希菌	2	2.22
	弗劳地柠檬酸杆菌	1	1.11
	金黄色葡萄球菌	2	2.22
	烟曲霉	1	1.11
	念珠菌属	19	21.11
	屎肠球菌	1	1.11
	MRSA	1	1.11
	白色念珠菌	1	1.11
	肺炎克雷伯菌	2	2.22
血培养	停乳链球菌马样亚种	1	1.11
	屎肠球菌	1	1.11
	粪肠球菌	3	3.33
	MRSA	3	3.33
	鲍曼不动杆菌	4	4.44
	肺炎克雷伯菌	3	3.33
	大肠埃希菌	5	5.56
	金黄色葡萄球菌	2	2.22
	其他革兰氏阴性杆菌	3	3.33
	其他革兰氏阳性球菌	2	2.22
腹腔引流液	念珠菌属	3	3.33
	粪肠球菌	1	1.11
	溶血葡萄球菌	1	1.11
	肺炎克雷伯菌	1	1.11
	产气肠杆菌	1	1.11
	铜绿假单胞菌	1	1.11
	光滑念珠菌	1	1.11
	屎肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
伤口分泌物	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
尿液	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22
	尿肠球菌	2	2.22

种抗菌 药物者 22 例(40.00%)，联用 3 种抗菌药物者 5 例 (9.09%)，联用 4 种以上抗菌药物 2 例(3.64%)。

表 3 应用利奈唑胺的患者感染类型分布

感染类型	例次	构成比 / %
肺部感染	32	48.48
腹腔感染	12	18.18
血行感染	9	13.64
皮肤软组织感染	7	10.61
颅内感染	4	6.06
尿路感染	2	3.03

5 合理用药评价结果

根据利奈唑胺临床应用合理

性评价标准, 综合评判结果为: 合理用药 45 例(81.81%)，不合理用药 10 例 (18.18%)。其中, 用药无指征 3 例 (5.45%)，用量不合理 1 例 (1.82%)，用法用量为 600 mg, tid, iv)，疗程

表 4 应用利奈唑胺的患者联用其他抗菌药物的情况

分类	药物 (例次)	例次合计	构成比 / %
碳青霉烯类	亚胺培南西司他丁钠 (9), 美罗培南 (18), 帕尼培南倍他米隆 (5)	32	33.68
抗真菌药物	氟康唑 (9), 伏立康唑 (6), 卡泊芬净 (8), 米卡芬净 (5)	28	29.47
β -内酰胺类、 β -内酰胺类/酶抑制剂	头孢呋辛 (2), 头孢他啶 (1), 头孢克肟 (1), 头孢吡肟 (1), 哌拉西林他唑巴坦 (12), 头孢哌酮舒巴坦 (11)	28	29.47
喹诺酮类	左氧氟沙星 (4)	4	4.21
其他	替加环素 (1), 万古霉素 (1), 复方磺胺甲噁唑 (1)	3	3.16

过短或过长 6 例 (10.91%)，联合用药无指征 6 例 (10.91%)，选药不当 2 例 (3.64%)。其中, 2 例患者使用利奈唑胺经验性抗感染, 使用 2 d 后即无理由换用万古霉素或

表 5 利奈唑胺致 ADR 发生情况

ADR 类型	例数	ADR 发生率 / %
恶心、呕吐	3	5.45
腹泻	2	3.64
乳酸酸中毒	1	1.82
皮疹	1	1.82
白细胞减少	4	7.27
血红蛋白减少	3	5.45
血小板减少	19	34.55

替考拉宁; 1 例患者因肺部感染和血行感染先使用美罗培南 + 万古霉素治疗 8 d 后, 再联用利奈唑胺治疗 10 d, 万古霉素和利奈唑胺抗菌谱重叠, 为不合理用药。

6 临床疗效评价与 ADR 监测结果

55 例患者有 34 例属于经验性用药 (61.82%)，21 例为根据病原学检查结果和药敏结果或不良反应等选用或换用利奈唑胺。经验治疗的患者中, 仅 8 例培养结果为阳性球菌感染 (23.53%)。经统计临床疗效, 结果痊愈 28 例 (50.91%)，显效 14 例 (25.45%)，进步 5 例 (9.09%)，无效 8 例 (14.54%)。对用

药过程中和结束时出现的 ADR 进行统计, 共有 21 例患者 (38.18%) 出现不同程度的不良反应, 见表 5。其中, 血小板减少 19 例, 14 例来自 ICU, 5 例来自非 ICU 科室, 二者之间的差异具有统计学意义 ($P = 0.038$)。另外, 19 例患者中有 8 例服用的是利奈唑胺片剂, 11 例使用注射剂, 差异无统计学意义 ($P = 0.512$)。1 例 75 岁患者使用利奈唑胺 25 d 后出现乳酸酸中毒, 伴有恶心、呕吐症状, 停药并对症治疗后 1 周好转。

讨 论

1 利奈唑胺的临床应用合理性与疗效分析

本研究发现, 利奈唑胺在老年患者中的临床应用存在不合理现象, 以疗程过长或过短、联合用药无指征为多; 其次利奈唑胺的使用以经验用药为主 (67.27%), 经验治疗的患者中仅 23.53% 培养结果为阳性球菌感染。利奈唑胺的有效率为 85.46%, 无效原因主要为适应证不适宜、疗程过短、未及时根据药敏结果调整用药以及利奈唑胺使用科室主要为 ICU, 患者多为高龄、基础疾病多, 感染严重且可能合并多器官衰竭等。药物的疗效与其临床应用合理性密切相关。用药无适应证、联合用药无指征、疗程过短, 不仅会增加患者的经济负担、影响疗效, 还易导致细菌耐药的发生。

另外, 研究发现有 1 例患者使用利奈唑胺的同时联合使用了万古霉素, 存在抗菌谱重叠。经查阅文献发现, 利奈唑胺与万古霉素在针对 MRSA 和金黄色葡萄球菌 (methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 的体外联合药敏试验中分别表现出拮抗和中介作用^[10-11], 但未见到相关的临床研究报道, 所以一般不建议二者联合使用。

2 利奈唑胺的 ADR 结果分析

利奈唑胺最主要的不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应及血小板减少、白细胞减少、贫血等, 最严重的不良反应表现在血液系统方面, 尤其是血小板减少症。国内外报道上市后利奈唑胺相关性血小板减少的发生率各异, 据报道其发生率约为 2.4% ~ 64.7%^[2-4, 12-13]。其中, 重症患者使用利奈唑胺后并发血小板减少的发生率较高。Dong 等^[2]报道重症患者并发血小板减少的发生率为 44.3%, 与本研究结果相仿。王天琳等^[14]报道表明, 利奈唑胺导致全血细胞减少的机制与药物引起骨髓抑制有关。但也有研究显示^[15], 其可能与免疫诱导有关。利奈唑胺相关性血小板减少的主要危险因素可能有住院时间^[2-3]、肾功能不全^[1, 3, 5]、慢性肝病^[5]、先前使用万古霉素^[16]、血小板基线值^[12]、低体重^[1-2]、危重症^[10]等。董海燕等^[17]的研究显示, 年龄 ≥ 65 岁的患者使用利奈唑胺后更容易发生血小板减少。利奈唑胺的说明书显示, 利奈唑胺的药动力学性质在老年患者 (≥ 65 岁) 中无显著改变, 所以, 在老年患者

中无需剂量调整。但考虑到高龄患者器官功能衰退、免疫力低下、利奈唑胺代谢减慢、用药疗程长等原因，高龄患者使用利奈唑胺时需警惕血小板减少 症的发生。

另外，本研究显示，利奈唑胺相关性血小板减少症的发生在不同剂型间无明显差异，与邹琳等^[18]的报道不一致，他们得出的结论是利奈唑胺片剂比注射液引起血小板减少的不良反应小。已有研究显示^[19]，利奈唑胺引起的血小板减少可能与其血药浓度过高有关，所以分析不一致的原因，可能为邹琳等的研究群体是年龄 > 80 岁的高龄患者，胃肠道吸收功能受限，利奈唑胺口服后不能被充分吸收、血药浓度降低，从而导致血小板减少的发生率也降低。

调查中还发现 1 名高龄患者使用利奈唑胺后 25 d 出现乳酸酸中毒。FDA 批准利奈唑胺的用药 时间最长为 28 d，但临床实践中往往由于患者病情 危重超过用药期限。研究显示^[9]，乳酸酸中毒的发生与利奈唑胺的用药时间有相关性，使用时间 > 6 周是其高危因素，而且严重乳酸酸中毒若不及时处理，病死率较高。因此，建议对于使用利奈唑胺疗程 较长的患者，常规监测血清乳酸水平，一旦经排查怀疑可能为利奈唑胺引起，应立即停药并对症治疗。

3 临床用药提示

老年患者应用利奈唑胺时应严格把握适应证和 联合用药指征，对于青霉素类、头孢菌素类等非特殊使用级抗菌药物敏感的 G^+ 球菌感染没必要使用利奈唑胺，避免过度不适宜用药，尽量避免利奈唑胺与万古霉素等抗菌谱重叠的药物联用； 根据患者病情、病原学检查结果及药敏结果及时调整药物，避免使用 1 ~ 2 d 后无理由更换抗菌药物，频繁更换抗生素、疗程过短易导致治疗失败； 利奈唑胺应尽量不超过推荐疗程，治疗时间一般不超过 2 周，治疗期间及治疗后应注意监测血常规，尤其是血小板基础值较低的高龄危重症患者血小板减少发生率较高，若发生严重的血小板减少应及时停药，必要时对症治疗可逐渐回升； 对于使用利奈唑胺疗程较长的患者，需常规监测血清乳酸水平，一旦经排查怀疑可能为 利奈唑胺引起，应立即停药并对症治疗。

[参 考 文 献]

- [1] NATSUMOTO B, YOKOTA K, OMATA F, et al . Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients [J] . Infec- tion, 2014, 42(6) : 1007 - 1012 .
- [2] DONG HY, XIE J, CHEN LH, et al . Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic

- curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients [J] . Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33 (6) : 1029 – 1035 .
- [3] HIRANO R, SAKAMOTO Y, TACHIBANA N, et al . Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients [J] . Int J Clin Pharm, 2014, 36(4) : 795 – 799 .
- [4] WUNDERINK RG, NIEDERMAN MS, KOLLEF MH, et al . Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized . controlled study [J] . Clin Infect Dis, 2012, 54(5) : 621 – 629 .
- [5] SASAKI T, TAKANE H, OGAWA K, et al . Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5) : 1867 – 1873 .
- [6] 包旻, 姜玲, 孙言才, 等 . 某“三甲”医院利奈唑胺注射剂临床应用合理性评价 [J] . 中国药房, 2012, 13(10) : 881 – 883 .
- [7] NIWA T, SUZUKI A, SAKAKIBARA S, et al . Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy [J] . Clin Ther, 2009, 31 (10) : 2126 – 2133 .
- [8] EMMA B, SHARMILA M, BENJAMIN P, et al . Good clinical outcomes but high rates of adverse reaction during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4) : 1599 – 1602 .
- [9] IM JH, BAEK JH, KWON HY, et al . Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis [J] . Int J Infect Dis, 2015, 31: 47 – 52 .
- [10] JACQUELINE C, CAILLON J, LE MABECQUE V, et al . In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods [J] . J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4) : 857 – 864 .
- [11] SAHUQUILLO AJ, COLOMBO GE, GIL BA, et al . In vitro activity of linezolid in combination with doxycycline, fosfomycin, levofloxacin rifampicin and vancomycin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [J] . Rev Esp Quimioter, 2006, 19 (3) : 252-257 .

- [12] 郭代红, 陈超, 金杨红, 等. 6 所医院 414 例利奈唑胺相关性血小板减少集中监测研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22 (3): 109-113 .
- [13] 穆玉, 范春芳, 吴志恒, 等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12 (1): 10-14 .
- [14] 王天琳, 郭代红. 利奈唑胺致血小板减少症的研究进展 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(6) : 365-368 .
- [15] 刘晓, 梁雁, 李静姿, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症及其影响因素分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10) : 1222-1227 .
- [16] RAON, ZIRANBH, WAGENER MM, et al . Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(8) : 1058 - 1064 .
- [17] 董海燕, 邹雅敏, 董亚琳, 等. Logistic 模型和 ROC 曲线对利奈唑胺致血小板减少症的预测分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1827-1831 .
- [18] 邹琳, 刘长庭. 利奈唑胺在老龄老年患者中的临床应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(3) : 399-401 .
- [19] HIRAKI M, TSUJI Y, HIRAKEE M, et al . Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia [J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(1): 60-64 .
- [20] 胡小玲, 严毅. 不可忽视利奈唑胺引起的血小板减少 [J]. 药品评价, 2016, 13(8): 60-62 .

•不良反应•

2017 年第二季度不良反应总结

2017 年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 14 例, 其中普外科 4 例; 泌尿外科 3 例; 呼吸科、耳鼻喉科各 2 例; 老年内科、骨科、儿科各 1 例。

本季度发生不良反应多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:

一、抗菌药类 10 例

药品名称	例数	ADR 表现
毕立枢（头孢美唑钠）	3	皮疹；头痛、头晕、耳不适
美士灵（注射用头孢米诺钠）	1	瘙痒、皮疹
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	1	皮疹
注射用头孢呋辛钠+甲硝唑氯化钠注射液	1	过敏反应
左克（左氧氟沙星）	1	皮疹；恶心；呕吐
左氧氟沙星氯化钠注射液	1	头晕；乏力；舌麻木
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	1	幻视
悉能（依替米星）+克林霉素磷酸酯	1	皮疹

二、其他类 4 例

药品名称	例数	ADR 表现
鹿瓜多肽注射液	1	皮疹
鹿瓜多肽注射液+舒血宁注射液	1	恶心
前列地尔注射液+舒血宁注射液	1	过敏样反应
舒血宁注射液	1	头晕；恶心

本季度上报的 14 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幻视的不良反应，提醒临床医师、护士重视喹诺酮类抗菌药引起的神经系统的不良反应。

我院虽然已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，但现在全院上报报表较少，希望各科主任和临床医师能引起重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室 2017 年 07 月 07 日

中草药肝损伤的科学认知和评价

——摘自药学报 2017 年 第 7 期

刘昌孝

药物性肝损伤是一种由药物或/及其代谢产物、或由于机体因素对药物的超敏感性、或耐受性降低所导致的肝脏损伤。虽然现有的药物安全性评价模式和方法在药物肝损伤评价方面发挥了重要作用,但是对于由机体因素介导的药物特异质肝损伤目前仍然缺乏有效的评价模式和方法,使得药物特异质型肝损伤成为国际上化学药物不被批准或者撤市的主要原因。历来中医药十分重视中药的安全用药问题,将中药分为“上品、中品、下品”,根据毒性大小又分为“大毒、有毒、小毒、无毒”。现代毒理学研究已初步揭示了毒剧类中药致肝损伤的客观真实性,并且建立了行之有效的安全风险防控对策。但是对于小毒或者传统被认为“无毒”中药的临床安全性缺乏足够重视,给临床用药带来了极大的安全隐患,尤其是近年来传统“无毒”中药引起的肝损伤问题报道呈逐年增多之势,引起国内外广泛关注,同时其肝损伤客观性评价也存在较多争议。因此,揭示传统“无毒”中药肝损伤客观性并建立风险防控对策,已成为当今临床安全合理用药研究领域最具挑战的国际性难题之一。为此,多年来,以肖小河研究员领衔的团队为代表,以精准医学理念为导向,以临床真实世界为基础,围绕中草药肝损伤“客观辨识-易感机制-风险防控”开展了系统研究,从已经发表的文献反映这一领域的研究成绩。特别在以下 3 方面取得了系列阶段性重要突破:① 创建了中草药相关肝损伤临床客观诊断策略和方法即“整合证据链法”(integrated evidence chain-based causality identification method),与中华中医药学会肝胆病分会共同制定了首部《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》,实现了中草药相关肝损伤诊断从相关性评分向客观证据链的重要转变,有效避免误诊、滥诊和漏诊,显著提高中草药肝损伤诊断的科学性和可靠性,目前已面向全国和国际推广应用,为中医及中国在国际药物性肝损伤诊断标准制定方面赢得了话语权;② 首次提出并建立了关联临床病证的药物安全性评价策略和方法即“病证毒理学”,有效解决常规药物安全性评价模式难以评价毒效应答的个体化差异问题,成功用于解决何首乌、大黄等传统“无毒”中药相关肝损伤的客观辨识与风险控制技术难题,首次提出并证实了中药特异质肝损伤免疫应激“三因致毒”机制和假说,实验证实了《黄帝内经·素问》“有故无殒,亦无殒”毒效学说的科学性和机制;③ 基于中草药相关肝损伤发生机制,从易感人群和易感物质等方面分别对何首乌、大黄等常用中药及相关制剂制定了临床安全用药风险控制对策,被国家药监部门采纳并发布相关通报,全国范围内何首乌及相关制剂的不良反应上报数量因此而显著下降,有力地保障了人们的用药安全。肖小河团队取得的系列创新性和实用性成果,丰富和发展了临床药理毒理学研究模式及理论,不仅对中药安全性评价与临床合理用药具有良好的指导作用,而且对促进中药产业健康持续发展及科学维护中医药的国际形象等,均具有十分重要的战略和现实意义。《药学报》本期“中草药肝损伤与安全用药”专栏主要介绍了近 2 年来肖小河课题组在中草药

特异质肝损伤研究领域的部分进展。其中, 柏兆方等综述了免疫调控与药物特异质 型肝损伤发生机制的研究进展; 贺兰芝等阐释了 PPAR- γ 在何首乌诱导的免疫应激型特异质 肝损伤中的作用; 唐进法等初步揭示了壮骨关节丸致免疫应激型特异质肝损伤的免疫学相 关机制; 张乐等报道了何首乌中顺式二苯乙烯苷的转化量与特异质肝损伤的相关性, 并提出了其含量限度标准; 李婷婷等应用类器官 3D 培养模型评价了何首乌中特异质肝损伤的易感 物质; 李朋彦等探索建立了基于类器官 (organoids) 3D 培养和高内涵成像的药物肝毒性体外 评价方法; 李娜等研究了代谢因素对何首乌中主要成分反式二苯乙烯苷潜在肝损伤作用的影响, 并筛查反式二苯乙烯苷的主要代谢酶亚型; 李春雨等揭示了何首乌“九蒸九晒”炮制 减毒作用及代谢组学机制; 马致洁等探讨了甘草配伍雷公藤降低肝毒性的代谢组学机制。我 刊希望通过上述 8 篇研究性论文和综述, 增强相关学科研究者对中药特异质肝损伤易感机制 的科学认知, 科学指导临床安全合理用药和新药开发, 为相关中药肝损伤评价提供新的研究 思路和方法。

质子泵抑制剂与低镁血症

——摘自国际药学研究杂志 2017 年 第 4 期

甘国保, 雷招宝

[摘要] 质子泵抑制剂 (PPI) 是目前治疗酸相关性疾病最有效的药物, 短期应用安全性较高, 但长期使用可产生一系列安全性问题, 其中致低镁血症就是比较重要的问题之一。PPI 致低镁血症属于一类可逆性不良反应, 具有如下特点: 只在长期用药时发生, 且发生率极低; 高龄及女性患者发生率偏高, 通常与剂量无关; 补充镁制剂疗效不佳; 与利尿剂、肾毒性药物及有降低血清镁倾向的药物合用可导致低镁血症风险增加; H₂ 受体拮抗剂是 PPI 的最佳替代治疗药物。本文针对 PPI 所致的低镁血症进行了综述。

[关键词] 质子泵抑制剂; 低镁血症; 不良反应; 危险因素

[中图分类号] R969; R975.2 [文献标志码] A [文章编号] 1674-0440 (2017) 04-0311-04
DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2017.04.003

镁离子 (Mg^{2+}) 为细胞内含量仅次于钾离子的阳离子, 正常成年人体内含镁量约 24 g, 其中 50%~60% 存在于骨骼中, 40%~60% 存在于软组织中, 细胞外液中 Mg^{2+} 仅占体内 Mg^{2+} 总量的 1%, 正常血清 Mg^{2+} 浓度为 0.75~1.25 mmol/L, <0.75 mmol/L 即属低镁血症 (hypomagnesemia)^[1], <0.54 mmol/L 即属严重

低镁血症。镁的吸收部位以空肠和回肠为主，维生素 D、甲状腺素、甲状旁腺激素和生长激素等能促进镁的胃肠吸收。肾是 Mg^{2+} 的主要排泄器官，甲状腺素等可降低 Mg^{2+} 重吸收，促进 Mg^{2+} 排泄，而甲状旁腺激素增加 Mg^{2+} 重吸收，抑制 Mg^{2+} 排泄。 Mg^{2+} 参与机体众多的生理功能，与 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 等共同维持神经肌肉、心肌和血管的兴奋性，对中枢和周围神经系统、心肌、血管和胃肠平滑肌均有抑制作用^[1]。

1 质子泵抑制剂致低镁血症及危害性

质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPI）是目前最有效的抑酸药物，短期使用安全性较高，常见的不良反应（adverse drug reaction, ADR）为头痛、头晕、腹泻、恶心和皮疹等，发生率约 1%~3%。但长期使用 PPI 存在一系列的安全性问题，如增加感染风险，使营养成分缺乏而引起骨折和低镁血症，促进萎缩性胃炎的发生或发展，引起间质性肾炎，导致结肠炎，增加严重皮肤过敏反应的风险等^[2]。自 Epstein 等^[3] 首次报道奥美拉唑引起 2 例低镁血症以来，越来越多的文献^[4-9] 证实长期使用 PPI 确能引起低镁血症。如 Cheungpasitporn 等^[10] 对 9 项涉及 109798 名患者的研究进行荟萃分析证明，使用 PPI 与低镁血症之间存在明显的相关性，其低镁血症发生危险比未使用者增加 1.43 倍。此外，PPI 致低镁血症的病例报告数也呈逐年增加的趋势，如 2006~2012 年仅有 14 例报告^[9, 11]，2014 年增至 50 余例^[6]，2015 年则增加至 64 例^[12]，现将美国 FDA 截至 2013 年不良事件报告系统收录的 693 例^[13] 合并计算，目前 PPI 引起的低镁血症病例至少 >700 例^[13]。这可能与 PPI 临床应用逐年增加及医务人员对 ADR 报告的意识增强有关。但目前国内尚无类似病例报告。美国 FDA 于 2011 年 3 月 2 日对医护人员和患者发布安全警告：长期（ ≥ 1 年）使用 PPI 可能增加低镁血症风险^[14]；同年澳大利亚也发布 PPI 低镁血症的风险报告^[15]；中国国家食品药品监督管理总局则在 2013 年 5 月 31 日第 55 期的 ADR 信息通报中提醒医务人员和患者警惕 PPI 致骨折和低镁血症风险^[16]。尽管如此，PPI 所致的低镁血症仍属于一种罕见的 ADR，其发生率仅占 PPI 总 ADR 的 1%^[13]。严重的低镁血症（血中 Mg^{2+} 浓度 < 0.54 mmol/L 时）可产生认知、电生理、心血管与神经肌肉等改变，如冷漠、抑郁、易怒、精神错乱和昏迷，心电图出现 QT 和 PR 间期延长、QRS 复合波变宽、室性心律失常和多灶性房性心动过速，肌无力、癫痫样发作、震颤、惊厥、强直，全身感觉异常、刺痛、痉挛，以及恶心、厌食、嗜睡、软骨钙质沉着病等，而心律失常、昏迷、癫痫样发作、惊厥、强直等都是严重且致命的 ADR。有研究者证实使用 PPI 的患者发生的心律失常与低镁血症存在相关性^[17]。

2 质子泵抑制剂致低镁血症的特点

PPI 致低镁血症属于一类可逆反应，具有以下特点：长期用药方可发生；高龄和女性患者占比较高；通常与剂量无关；口服或注射镁制剂疗效不佳，常伴有低钙血症或低钾血症等。

2.1 长期用药方可发生，但发生率极低

短期应用 PPI 对镁的吸收无影响，只有长期 (≥ 1 年) 使用 PPI 治疗才会发生低镁血症。大多数患者用药时间在 5~10 年以上^[5, 9-13, 17-19]，有的患者甚至用药时间长达 15~20 年^[9, 19]。只有在严重低镁血症时才会出现临床症状^[5, 11-13, 17-21]。

2.2 高龄和女性患者占比较高

高龄患者发生低镁血症的风险更高，尤其是 ≥ 65 岁的患者^[18-21]。文献中发生低镁血症的患者最小年龄 53 岁，最大年龄 92 岁，平均年龄为 (64.4 ± 12.9) 岁^[18, 20-21]。女性患者发生风险比男性高，比例约为 2:1^[22]；但美国 FDA 不良事件数据库的数据显示女性发生低镁血症的风险低于男性 ($P < 0.05$)^[13]。其原因有待进一步分析。

2.3 低镁血症属可逆性类反应，与剂量无关

可逆性类反应是指某一类药理作用机制相同的药物具有相同的一种或一类不良反应。PPI 中所有的品种都可致低镁血症。2015 年 Janett 等^[12]在其综述中列举了 64 例 PPI 引起的低镁血症，其中奥美拉唑和埃索美拉唑 52 例、泮托拉唑 6 例、兰索拉唑 3 例、奥美拉唑+兰索拉唑 1 例、雷贝拉唑 2 例。美国 FDA 不良事件报告系统收录的 693 例中，奥美拉唑 368 例、泮托拉唑 131 例、埃索美拉唑 93 例、兰索拉唑 72 例、雷贝拉唑 27 例、右兰索拉唑 2 例^[13]。所有的 PPI 都可引起低镁血症，而且使用一种 PPI 引起低镁血症后换用另一种 PPI，可使低镁血症迅速再现，血 Mg^{2+} 水平更低^[4-5, 12, 23]。如 1 名 62 岁女性患者在使用奥美拉唑发生低镁血症后转换成雷贝拉唑治疗，使血 Mg^{2+} 从 0.5 降至 0.38 mmol/L^[5]。对美国 FDA 不良事件数据库收录的病例报告进行分析发现，泮托拉唑和奥美拉唑致低镁血症的风险最高，埃索美拉唑的风险最低^[13]。PPI 致低镁血症与剂量大小无关^[20, 23-24]，标准剂量或高于标准剂量都可引起低镁血症^[23]。

2.4 补充镁制剂疗效不佳

出现低镁血症临床症状时口服镁制剂效果不佳，甚至无效^[9, 21, 23]，个别患者口服或静脉补充镁制剂可能有效^[4, 6-7, 9, 25]，但只是短时间内缓解症状，难以完全纠正血中 Mg^{2+} 水平，只有在停用 PPI 后 Mg^{2+} 水平才会迅速恢复正常（一般约停用 PPI 1~2 周，但临床症状的消失需要的时间更长，有的达 3 个月）^[5, 18, 20-21]。

2.5 常伴发低钙血症和低钾血症

血中 Mg^{2+} 浓度正常或轻度降低的情况下, 一般 不会伴有低钙或低钾, 但严重的低镁血症大多会伴发低钙血症 (约 60%) 和低钾血症^[3, 5, 7, 10, 12-13, 19-22, 26-29], 且低钙血症多于低钾血症^[21]。当血 Mg^{2+} 纠正时血 Ca^{2+} 也会同时升高, 当 $Mg^{2+} > 0.54 \text{ mmol/L}$, 97% 的情况下血 Ca^{2+} 恢复正常。低镁血症患者出现心律失常 等心脏 ADR 时大多伴有低钾血症, 低钾血症才是心律失常的真正原因, 此时补钾比补镁更重要^[5, 21-23, 26]。低镁血症也可伴发甲状旁腺激素降低^[3-5, 26]。

2.6 药物相互作用可增加低镁血症风险

使用利尿剂 (呋塞米等袢利尿剂和氢氯噻嗪、苄氟噻嗪等噻嗪类利尿剂)^[11-13, 17, 21, 29-30]、可影响血中 Mg^{2+} 浓度的药物 (如地高辛)^[13] 或肾毒性药物 (如顺铂和卡铂等铂类抗肿瘤药、氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B、环孢素等) 可增加 PPI 致低镁血症的风险^[11, 19-20, 29, 31], 且随 PPI 与利尿剂合用时间的延长致低镁血症的风险升高 (延长 1 个月, 风险增加 1.5%)^[32]。与有致低镁血症倾向的药物 (利尿剂和强心苷类) 合用则发生低镁血症的风险更高^[13, 19]。

2.7 与患者疾病状况有关

糖尿病、炎症性肠病、慢性胰腺炎、慢性腹泻、酗酒、适应性肾镁丢失、细菌性胃肠炎、肠淋巴管扩张、既往肠外科手术等都是发生低镁血症的危险因素^[13, 20, 30, 33], 住院和急诊科及营养不良患者发生低镁血症的风险也明显增加^[19]。肾功能不全患者和血液透析患者使用 PPI 治疗也会增加发生低镁血症的风险^[13, 24, 31]。

3 质子泵抑制剂致低镁血症的可能机制

PPI 致低镁血症的确切机制仍不清楚。肾排泄增加不是 PPI 致低镁血症的机制^[5], 对 PPI 治疗患者进行 24 h 尿镁排泄监测显示尿镁水平是降低的^[34]。PPI 致低次氯酸血症 (hypochloridria) 也是可能的机制之一, 但不是主要机制^[23], 故推测 PPI 致低镁血症的主要机制是损害小肠对镁的吸收^[12, 34]。其中主要涉及存在于肠上皮细胞顶端细胞膜上瞬时受体电位转运蛋白 (transient receptor potential melastin 6/7, TRPM 6/7), 因其离子通道功能受损而减少小肠对镁的吸收^[4, 19], 其中 TRPM 6 的基因突变可能起着更重要的作用^[22], 而 TRPM 6 杂合子突变携带者对 PPI 致低镁血症的作用更为敏感^[27]。一些激素和其他因素对 TRPM 6/7 的表达和 Mg^{2+} 的转运也有影响^[6]。PPI 致低镁血症的机制虽然在最近 William 等^[34] 的报告中有所阐述, 但尚不明确, 仍是今后科 研工作者研究的重要内容之一。

4 质子泵抑制剂所致低镁血症的防治

为了预防 PPI 致低镁血症,可在 PPI 治疗前对长期(≥ 1 年)治疗的患者定期进行血 Mg^{2+} 检测;对具有高危因素的患者,如合用其他可能降低血镁的药物(如利尿剂和地高辛等)应定期进行血镁检测;有心律失常、神经系统异常表现的患者随时进行检测^[13, 21, 35];对无临床症状而长期治疗的患者推荐每年检测 1 次血 Mg^{2+} ;对有癫痫发作史的患者避免使用 PPI 治疗^[18];老年患者使用 PPI 应慎重^[36-37];造血干细胞移植患者如需抑酸治疗,最好选用 H_2 受体拮抗剂^[38]。更为重要的是,应严格按照药品说明书规定的适应证、用药剂量和疗程用药,避免超说明书用药,以防低镁血症的发生。但国内外 PPI 的临床应用目前极不规范,超说明书用药的情况普遍存在,因此长期使用 PPI 所发生的不良反应在所难免,必须引起政府、药品监督与卫生行政管理部门、医药行业协会、临床医师和药师的共同关注^[2]。

使用 PPI 治疗一旦发生低镁血症应立即停用 PPI,伴发低钙血症和低钾血症时更应如此。如发生严重的临床症状可给予硫酸镁注射液静脉注射;如临床症状不严重或血中 Mg^{2+} 浓度 ≥ 0.54 mmol/L,则只需停药 PPI,数周内血 Mg^{2+} 即可恢复正常。如患者的低镁血症并不严重或临床症状尚能耐受,则可采取 PPI 间歇疗法。

如果使用 PPI 发生低镁血症,但又需要长期使用抑酸剂治疗的话, H_2 受体拮抗剂是比较好的替代药物,因为使用标准剂量的 H_2 受体拮抗剂后均未导致低镁血症的复发^[12, 18, 23]。但在转换成 H_2 受体拮抗剂治疗后可能会导致部分患者“旧病复发”而需再次使用 PPI 治疗^[21]。

5 结语

长期使用 PPI 治疗可导致低镁血症,它属一类可逆性反应,但发生率极低,属于罕见的 ADR,临床上严重病例少见,至今尚无死亡病例报告。但随着 PPI 临床应用的增多,低镁血症的发生呈逐年增加趋势。今后临床研究的重点在于明确 PPI 致低镁血症确切的发病率、危险因素及其致病机制,为 PPI 的安全应用提供参考。

【参考文献】

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版,北京,人民卫生出版社,2013:959-960.
- [2] 雷招宝.关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药[J].世界华人消化杂志,2016,24(23):3468-3475.
- [3] Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism

- [J] . N Engl J Med, 2006, 355 (17) : 1834-1836.
- [4] Broeren MAC, Geerdink EAM, Vader HL, et al. Hypomagnesaemia induced by several proton-pump inhibitors [J] . Ann Int Med, 2009, 151 (10) : 755-756.
- [5] Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor- induced hypomagnesaemia [J] . Am J Kidney Dis, 2010, 56 (1) : 112-116.
- [6] Krupa LZ, Fellows IW. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia [J] . BMJ Case Rep, 2014, 2014 (10) : 1-2.
- [7] Choi SR, Byun JH, Kwon AR, et al. Proton-pump inhibitor-induced hypocalcemia and hypomagnesaemia [J] . Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 17 (4) : 249-252.
- [8] Famularo G, Minisola G, Bravi MC, et al. Tetany, hypomagnesaemia, and proton- pump inhibitors [J] . Am J Med, 2012, 125 (10) : e7-e8.
- [9] Faedo CM, Castaneda VB, Fernández MR. Severe hypomagnesaemia refractory to oral supplementation associated to omeprazole treatment [J] . Endocrinol Nutr, 2012, 59 (7) : 463-465.
- [10] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesaemia : a systematic review and meta-analysis of observational studies [J] . Ren Fail, 2015, 37 (7) : 1237-1241.
- [11] Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, et al. Omeprazole- and esomeprazole- associated hypomagnesaemia :data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J] . Int J Med Sci, 2012, 9 (5) : 322-326.
- [12] Janett S, Camozzi P, Peeters GG, et al. Hypomagnesaemia induced by long- term treatment with proton- pump inhibitors [J] . Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015 : 951768.
- [13] Luk CP, Parsons R, Lee YP, et al. Proton pump inhibitor- associated hypomagnesaemia : what do FDA data tell us ? [J] . Ann Pharmacother, 2013, 47 (6) : 773-780.
- [14] FDA Drug Safety Communication. Low magnesium levels can be associated with long- term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs) [EB/OL] . (2011- 03- 02) [2011- 04- 02] . <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>.
- [15] 编辑部 . 澳大利亚治疗产品局发布质子泵抑制剂的低镁血症 的风险 [J] . 中国执业药师, 2012, 11 (10) : 19-20.
- [16] 编辑部 . 国家食品药品监督管理总局提醒警惕质子泵抑制剂 的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格

- 雷的相互作用 [J] . 中国 药房, 2013, 24 (25) : 2400.
- [17] El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, et al. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias [J] . Intern J General Med, 2013, 2013 (6) : 515-518.
- [18] Pasina L, Zanotta D, Puricelli S, et al. Acute neurological symptoms secondary to hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors :a case series [J] . Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72 (5) : 641-643.
- [19] William JH, Danziger J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use : a clinical review [J] . J Clin Pharmacol, 2016, 56 (6) : 660-668.
- [20] Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia [J] . Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27 (2) : 180- 185.
- [21] Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy : a clinical case series [J] . QJM, 2010, 103 (6) : 387-395.
- [22] Turnock M, Pagnoux C, Shore K. Severe hypomagnesemia and electrolyte disturbances induced by proton pump inhibitors [J] . J Digest Dis, 2014, 15 (8) : 459-462.
- [23] Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors [J] . Expert Opin Drug Saf, 2013, 12 (5) : 709-714.
- [24] Alhosaini M, Walter JS, Singh S, et al. Hypomagnesemia in hemodialysis patients : role of proton pump inhibitors [J] . Am J Nephrol, 2014, 39 (3) : 204-209.
- [25] Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, et al. R. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia [J] . BMJ, 2008, 337 (7662) : 173-175.
- [26] Mouchantaf R. Proton pump inhibitors : hypomagnesemia accompanied by hypocalcemia and hypokalemia [J] . Can Adv React Newslett, 2011, 21 (3) : 1-2.
- [27] Ortégaa PR, Péreza IR, López ML, et al. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism induced by omeprazole [J] . Endocrinol Nutr, 2013, 60 (3) : 156-157.
- [28] Lin YS, Huang TT, Hsu YJ, et al. Refractory hypocalcemia and hypomagnesemia associated with the use of an oral proton-pump inhibitor in a patient with hypoparathyroidism [J] . Tzu Chi Med J, 2015, 27 (4) : 175-176.
- [29] Kim S, Lee H, Park CH, et al. Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia [J] . Am J Ther, 2015, 22 (1) : 14-21.
- [30] Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum

- magnesium concentrations [J] . Kidney Int, 2013, 83 (4) : 692-699.
- [31] Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, et al. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis [J] . Eur J Int Med, 2016, 30 : 99- 103.
- [32] Sabbagh E, Houchins CR, Allman J, et al. Incidence of hypomagnesemia on proton pump inhibitors at the Huntington Veterans Affairs Medical Center-IHOP [J] . Marshall J Med, 2016, 2 (3) :106-114.
- [33] Zanotta D, Puricelli S, Djignefa DC, et al. Proton pump inhibitors and risk of hypomagnesemia [J] . Eur J Int Med, 2015, 26 (7) : e25-e26.
- [34] William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia : current research and proposed mechanisms [J] . World J Nephrol, 2016, 5 (2) : 152-157.
- [35] Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor : induced hypomagnesemia : a new challenge [J] . World J Nephrol, 2012, 1 (6) : 151-154.
- [36] Sumukadas D, McMurdo ME, Habicht D. Proton pump inhibitors are associated with lower magnesium levels in older people with chronic kidney disease [J] . J Am Geriatr Soc, 2012, 60 (2) : 392-393.
- [37] Pastorino A, Greppi F, Bergamo D, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in polymorbid elderly adults [J] . J Am Geriatr Soc, 2012, 60 (1) : 179-180.
- [38] Smith K, Gatesman ML, Harpe SE, et al. Evaluation of electrolyte repletion in hematopoietic cell transplant patients receiving H2 receptor antagonists or proton pump inhibitors [J] . Bone Marrow Transplant, 2014, 49 (8) : 1106-1108.

•药物警戒•

药物警戒快讯 第 5 期（总第 169 期） 2017 年 07 月 17 日 发布

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

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物。

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)

美国 FDA 修改全身麻醉和镇静药品说明书警示儿童用药风险

2017 年 4 月 27 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布公告，批准全身麻醉和镇静药品的说明书变更，警示 3 岁以下儿童的使用风险。修改内容包括：

1. 增加新的警告信息，提示长时间或在多次手术或操作中暴露于这些药品可能会对 3 岁以下儿童的大脑发育产生不良影响。

2. 在“孕妇和儿童用药”部分增加以下信息：动物实验发现，动物幼崽和妊娠动物暴露于全身麻醉和镇静药品 3 小时以上，会导致处于发育状态的大脑丢失大量神经细胞，这一现象将对幼崽的行为或学习产生长期的不良影响。

全身麻醉和镇静药品对需要接受手术或其他致痛性或应激性操作的患者（包括幼儿和孕妇）必不可少。在美国，孕晚期妇女仅在临床必需时，才进行全身麻醉手术，且手术时长极少超过 3 小时。美国 FDA 建议，孕妇尽量不要推迟或取消必要的手术或操作，否则可能会对自身及其婴儿造成不良影响。同样，3 岁以下儿童也尽量不要推迟或取消必要的手术或操作。但在医疗情况允许的前提下，择期手术可以适当延迟。

患儿父母、看护人员以及孕妇如果对全身麻醉和镇静药品有任何疑问或顾虑，需及时咨询医务人员。医务人员应持续按照规程解答患者咨询，包括与患者讨论需要使用全身麻醉和镇静药品的手术或操作的获益和风险。美国 FDA 将持续监测上述药品在儿童中的使用情况。

(美国 FDA 网站)

英国 MHRA 警示孕期使用丙戊酸钠可造成婴儿发育障碍和出生缺陷

2017 年 4 月 24 日，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）发布信息，警示女性孕期使用含丙戊酸钠药品可造成婴儿发育障碍和出生缺陷。

胎儿宫内暴露于含丙戊酸钠药品（例如丙戊酸钠或双丙戊酸钠），发生发育障碍和先天畸形的风险非常

高。数据显示，孕期使用过含丙戊酸钠药品的女性所分娩的婴儿存在 30-40% 的发育残疾风险和 10% 的出生缺陷风险。MHRA 于 2015 年 1 月和 2016 年 2 月已发布了有关此项风险严重程度及需要采取的措施的医务人员沟通信息，但有证据显示，五分之一的用药女性仍不了解该风险。来自临床研究数据库的证据也表明，虽然近年来含丙戊酸钠药品的处方率逐渐下降，但尚未产生显著效果。2017 年 4 月 6 日，英国国民医疗服务系统（NHS）和 MHRA 发出患者安全性警示，进一步强调含丙戊酸钠药品对胎儿的风险，提高对女性患者的用药安全支持，并要求所有相关机构对使用含丙戊酸钠药品的女性进行系统识别。苏格兰、威尔士及北爱尔兰采取了同步措施。

MHRA 对医务人员的风险提示如下：

1. 除非其他治疗无效或不耐受，否则不能为癫痫或双相情感障碍的女性处方含丙戊酸钠药品；偏头痛不是获批适应症。
2. 确保使用含丙戊酸钠药品的女性了解孕期用药其子女存在 30-40% 的神经发育障碍风险和 10% 的出生缺陷风险，并确保其采取了有效的避孕措施。
3. 处于育龄期和近育龄期的女性癫痫或双相情感障碍患者使用含丙戊酸钠药品，必须由该治疗领域的专家开具处方并指导用药。

2017 年 3 月，欧洲药物警戒风险评估委员会（PRAC）启动了一项新的审查，调查含丙戊酸钠药品在育龄期和近育龄期女性中的使用情况。鉴于此类药品导致婴儿发育障碍和出生缺陷的风险极高，且证据显示持续存在妊娠期用药现象，PRAC 将考虑是否有必要采取进一步的限制措施。该项审查还将检查监管措施的有效性，以促进患者风险认知水平的提高并减少该类药品在危险人群中的使用。欧洲药品管理局（EMA）将于 2017 年底就此举行公开听证会。

（MHRA 网站）

加拿大卫生部提示含碘造影剂可导致部分患者甲状腺功能减退

2017 年 4 月 24 日，加拿大卫生部发布安全性评估信息，提示含碘造影剂（ICM）存在导致部分患者发生甲状腺功能减退（甲状腺激素生成减少）的潜在风险。

ICM 为医用成像染料，用于观察身体不同部位的内部结构。本次评估包括在加拿大上市的以下产品：Gastrografin（泛影葡胺）、Ultravist（优维显）、Sinografin、Isovue、Cholografine、Meglumine（葡甲胺）、Telebrix、Optiray（安射力）、Conray、Visipaque（威视派克）和 Omnipaque（欧乃派克）。其中，泛影葡胺于 1978 年首次在加拿大上市。

本次评估分析了全球范围内 23 例使用 ICM 后发生甲状腺功能减退的不良反应报告，其中 10 例被认为

与 ICM 使用有关。在这 10 例中，3 例痊愈，2 例未痊愈，另外 5 例未提供预后信息。其余 13 例信息不足，无法确定 ICM 是否在甲状腺功能减退中发挥了作用。23 例报告涵盖了所有年龄组的患者，但在被认为与 ICM 使用相关的 10 例中，有 6 例为小于 1 岁的婴儿。

本次评估还对已发表的科学文献进行了分析。文献表明 ICM 暴露可能导致敏感人群（如婴儿、老年人和具有基础甲状腺疾病的患者）发生甲状腺功能减退，显示 ICM 使用和甲状腺功能减退潜在风险之间存在关联。有研究提及成年患者发生该不良反应，但大多数研究报告的病例为婴儿。另有研究显示，婴儿注射 ICM 后发生的甲状腺功能减退若未得到治疗，可能导致终身副作用，包括重度生长发育迟缓和神经发育迟缓。

加拿大卫生部尚未在本国境内收到任何有关 ICM 使用和甲状腺功能减退的报告，已有一家生产企业建议将 ICM 使用可导致短暂性或永久性甲状腺激素生成减少的潜在风险纳入其产品的安全性信息中。本次评估结果显示，部分患者（大多数为婴儿）使用 ICM 具有导致甲状腺功能减退的罕见潜在风险。加拿大卫生部正与生产企业合作，更新所有 ICM 产品的安全性信息，以告知患者此风险。另外，加拿大卫生部将发布风险通讯，进一步告知医务人员并建议在婴儿使用 ICM 后对其甲状腺功能进行监测。

（加拿大卫生部网站）

•药事管理•

总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告(2017 年第 79 号)

2017 年 07 月 05 日 发布

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家食品药品监督管理总局决定对全身用氟喹诺酮类药品说明书增加黑框警告，并对【适应症】、【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有全身用氟喹诺酮类药品生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照全身用氟喹诺酮类药品说明书修订要求，提出修订说明书的补充申请，于 2017 年 8 月 31 日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各全身用氟喹诺酮类药品生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读全身用氟喹诺酮类药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益 / 风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。

特此公告。

总局关于修订茵栀黄口服制剂说明书的公告（2017 年第 96 号）

2017 年 08 月 21 日 发布

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家食品药品监督管理总局决定对茵栀黄口服制剂说明书【不良反应】和【注意事项】项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有茵栀黄口服制剂生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照茵栀黄口服制剂说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2017 年 9 月 29 日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各茵栀黄口服制剂生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好茵栀黄口服制剂使用 and 安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读茵栀黄口服制剂说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、茵栀黄口服制剂为处方药，患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读茵栀黄口服制剂说明书的新修订内容。

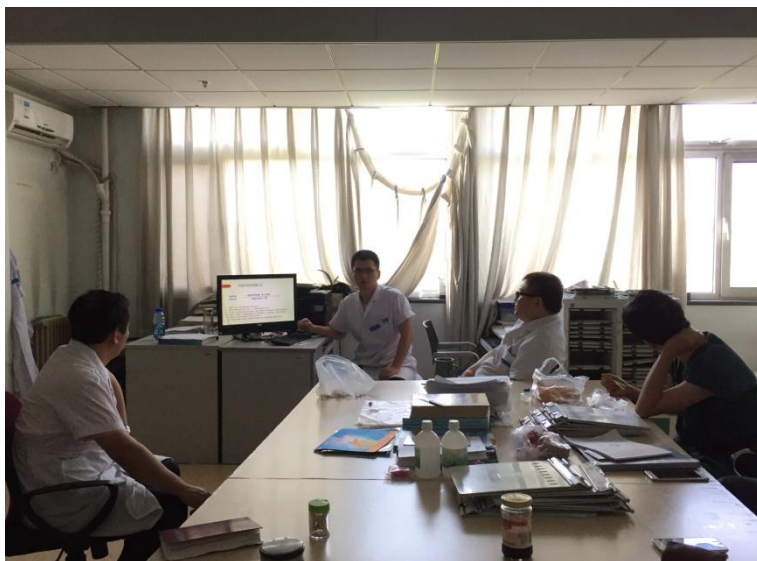
•学习园地•

药师就位

随着医疗体制改革的深化，医药分开的推进，药师在合理用药方面的作用越来越重要了。医院在成本控制上下功夫，力争控制药占比在合理的范围。这些目标的实现除了严苛的规章制度和考



核指标，更要依托药师下临床、用药指导、处方点评、讲座宣传、咨询释疑等工作。各个科室对药师的需求激增，纷纷要求给予讲解与指导。各位临床药师纷纷下临床，参与病区查房，撰写药历，开展药学咨询门诊，点评处方和医嘱点评等。徐宇、滕珈瑄、曾美珍等同志最近应科室邀请，分别对泌尿外科、儿科以及全院系统展开培训，受到一致好评。



临床常用注射剂溶媒选择应用以及输液配伍

抗生素：表内所示抗生素类注射剂均建议单独输注

通用名	商品名	规格	常用剂量	GS	NS	注意事项
注射用盐酸万古霉素	稳可信	500mg/支	1支+100ml 2支+250ml	√ (5%)	√	0.5g 至少溶于 100ml 溶液， 对于有液体量限制者，浓度最高不超过 10mg/ml 100ml 溶液静滴时间在 60min 以上
注射用盐酸去甲万古霉素	万迅	0.4g/支	1-2 支+200ml	√ (5%)	√	滴注时间宜在 60min 以上
注射用美培罗	美平	0.5g/瓶	1 支+100ml	√	√	现用现配

南						
注射用亚胺培南 西司他丁钠	泰能	0.5g/瓶	1 支+100ml 2 支+250ml	√	√	单次剂量>0.5g 时，滴注时间为 40-60min
注射用厄他培南	怡万之	1g/瓶	QD 1 支+100ml	X	√	不得使用葡萄糖溶解！
注射用伏立康唑	威凡	200mg/支	1 支+100ml Q12h	√ (5%)	√	肾功能！肌酐清除率<50ml/min 患者不建议使用 首剂 2 支（6mg/kg）。 必须以不高于 5mg/ml 的浓度滴注，滴注时间 须 1-2h
注射用卡泊芬净	科赛斯	50mg/支	首剂 70mg,随后 50mg QD		√	禁与任何含有右旋糖的稀释液配 70mg 至少溶于 250ml 50mg 至少溶于 100ml
注射用哌拉西林 钠他唑巴坦 钠（8:1）	特治星	4.5g/支	1 支+100ml	√ (5%)	√	需皮试。
注射用哌拉西林 钠他唑巴坦 钠（4:1）		2.5g/瓶	1-2 瓶+100ml	√ (5%)	√	需皮试。
注射用阿莫西林 克拉维酸钾	安灭菌	1.2g(1.0g/0.2g)	1 支+100ml	X	√	需皮试。 不得使用葡萄糖溶解
注射用青霉素钠		0.48g(80 万 IU)	200 万-2000 万 单位，分 2-4 次	X	√	需皮试。不得使用葡萄糖溶解 静脉滴注时不能超过每分钟 50 万单位，避免 发生 CNS 毒性反应 静滴时间不宜超过 1h。
注射用头孢美唑钠	毕立枢	0.5g/支	1-2 支+100ml	√	√	不得用注射用水溶解。
注射用头孢米诺钠	美士灵	1g/瓶	1-2 支 +100-500ml	√	√	
注射用拉氧头孢钠	噻吗灵	0.25g/瓶	1-2 支+100ml	√ (5%)	√	
注射用头孢曲松钠	罗氏芬	1g/支	1-2 支+100ml 一般 QD	√	√	禁与含 Ca ²⁺ 溶液混合
注射用头孢他啶		1g/瓶	1-2 支+100ml	√ (5%)	√	
注射用头孢噻肟钠 舒巴坦钠	新治君	1.5g（头孢噻肟 1g 和舒巴坦 0.5g）	1-4 支+100ml	√ (5%)	√	舒巴坦最大推荐量为 4g/d
注射用头孢哌酮 舒巴坦钠 （2:1）	舒普深	1.5g/瓶（头孢哌 酮 1g 和舒巴坦 0.5g）	1-2 支+100ml	√ (5%)	√	青霉素过敏者禁用，注意询问头孢及青霉素 过敏史。 舒巴坦最大推荐量为 4g/d
注射用头孢呋	安可欣	0.75g/支	2 支+100ml	√	√	

辛钠				(5%)		
注射用乳糖酸红霉素		25WU/支	2 支+10ml 注射用水, 再溶解至浓度 1-5%	X	√	一般不用葡萄糖糖溶解! 如果用 GS 溶, 需添加碳酸氢钠并调节 pH。
注射用阿奇霉素	希舒美	0.5g/支	QD 1 支 + 250-500ml	√ (5%)	√	儿科: ≤200mg 可加 100ml。 静滴浓度为 1mg/ml 时, 滴注 3h; 浓度为 2mg/ml 时, 滴注 1h
注射用克林霉素磷酸酯	曼奇	0.3g/支	2 支+100ml	√ (5%)	√	终浓度不超过 6mg/ml
注射用阿昔洛韦		0.25g/支	5-10mg/kg + 250ml Q8h	√ (5%)	√	终浓度不超过 7mg/ml。
注射用更昔洛韦	丽科伟	50mg/支	5mg/kg	√ (5%)	√	单次最大剂量为 6mg/kg, 滴注时间不少于 1h。 终浓度不超过 10mg/ml。
盐酸莫西沙星氯化钠注射液	拜复乐	400mg 250ml/瓶	1 瓶 QD	√ (5%)	√	喹诺酮类, 18 岁以下禁用! 输注时间应为 90min
乳酸环丙沙星氯化钠注射液	西普乐	0.2g 100ml/瓶	1-2 瓶 Q12h	√ (5%)	√	滴注时间大于 60min 溶液对光敏感, 日光下其效力可保证 3d
盐酸左氧氟沙星注射液	左克	2ml:0.1g	0.4g, 2 次/d +250-500ml 最大量 0.6g	√ (5%)	√	250ml 滴注时间不得少于 2h, 500ml 滴注时间不得少于 3h。
左氧氟沙星注射液	可乐必妥	0.5g 100ml/瓶	1 瓶 QD	直接滴注		滴注时间不少于 60min
硫酸阿米卡星注射液		2ml:0.2g	每 500mg+ 100-200ml	√ (5%)	√	成人 1 日不超过 1.5g。
硫酸依替米星注射液	悉能	2ml:0.1g(10 万 IU)	0.1-0.15, q12h 或 0.2-0.3, qd +100 或 250ml	√ (5%)	√	
硫酸庆大霉素注射液		2ml:80mg(8 万 IU)	1 支 Q8H 或 5mg/kg Q24H	√ (5%)	√	一日一次静滴时液体量应不少于 300ml, 药液浓度不超过 0.1%

质子泵抑制剂

通用名	商品名	规格	常用剂量	GS	NS	注意事项
注射用埃索美拉唑	耐信	40mg/支	1 支+100ml	X	√	不能用糖溶! 建议单独输注
注射用兰索拉唑	奥维加	30mg/支	1 支+100ml	X	√	不能用糖溶! 建议单独输注
注射用泮托拉唑	潘妥洛克	40mg/支	1-2 支 +100ml-250ml	√ (5%)	√	建议单独输注

注射用奥美拉唑	洛赛克		1 支+100ml	√ (5%)	√	建议单独输注
---------	-----	--	-----------	-----------	---	--------

心脑血管用药

通用名	商品名	规格	常用剂量	GS	NS	注意事项
盐酸胺碘酮注射液	可达龙	3ml:0.15g/支	不能超过 30mg/min	√	X	仅可用等渗糖配制
呋塞米注射液		2ml:20mg/支	20-40mg	X	√	
马来酸桂哌齐特注射液	克林澳	80mg 2ml/支	4 支+500ml, QD 滴速 100ml/h	√ (10%)	√	
长春西汀注射液		10mg 2ml/支	2-3 支+500ml, 滴速<80 滴/min	√ (5%)	√	浓度过高易溶血。
依达拉奉注射液	必存	10mg 5ml/支	3 支+100ml BID 30min 内滴完	X	√	不得使用葡萄糖溶解

其他

通用名	商品名	规格	常用剂量	GS	NS	注意事项
蔗糖铁注射液	森铁能	100mg:5ml/支	1 支+100ml	X	√	5ml 最多稀释到 100ml 生理盐水中, 100ml 至少滴注 15min
硫辛酸注射液		12ml:0.3g/支	250-500mg +100-250ml	X	√	不能与葡萄糖溶液、林格氏溶液以及所有可能与巯基或者二硫键起反应的溶液配伍对光敏感, 若配好暂时不用应用锡箔纸包裹。
多烯磷脂酰胆碱注射液		5ml:232.5mg/支	1-2 支, 严重者可 6-8 支	√	X	严禁用电解质溶液稀释
氯化钾注射液		1.5g 10ml/支	1 支+500ml	√ (5%)	√	补钾浓度不超过 3.4g/L 静脉补钾速度不超过 0.75g/小时

中药注射液需单独输液，不加入任何其他药物（包括胰岛素）

通用名	商品名	规格	常用剂量	GS	NS	注意事项
疏血通注射液		2ml/支	3 支 +250-500ml QD	√ (5%)	√	
舒血宁注射液		2ml/支	20ml/d +250-500ml	√ (5%)		说明书仅推荐 5%葡萄糖
醒脑静注射液		5ml/支 10ml/支	10-20ml +250-500ml QD	√ (5%-10%)	√	
注射用丹参多酚酸盐		50mg/支	4 支 +250-500ml QD	√ (5%)	√	
注射液血栓通(冻干)		150mg/支	250mg-500mg +250-500ml QD	√ (10%)		说明书仅推荐 10%葡萄糖
丹红注射液		10ml/支	2-4 支+100-500ml 1-2 次/d	√ (5%)		伴糖尿病时可改用生理盐水
注射用七叶皂苷钠		5mg/支	成人：QD 1 支+250ml 2 支+500ml	√ (10%)	√	
康艾注射液		20ml/支	2-3 支+250-500ml 1-2 次/d	√ (5%)	√	成年人滴速以 40-60 滴/分
灯盏细辛注射液		10ml/支	2-4 支+250-500ml 1-2 次/d		√	说明书仅推荐生理盐水
天麻素注射液		2ml:0.2g	3 支+250-500ml QD	√ (5%)	√	
参麦注射液		20ml	1-5 支+250-500ml	√ (5%)		说明书仅推荐 5%葡萄糖
丹参酮 IIA 磺酸钠注射液		2ml:10mg	4-8 支+250-500ml QD	√ (5%)	√	

抗菌药物使用强度

抗菌药物使用强度的概念和意义

- AUD (Antibiotics Use Density) 用于测算住院人群暴露于抗菌药物的广度、强度的指标。
- 是为了研究药物的使用，宏观的观察某种或某类药物在临床使用的普遍性和使用剂量的大小。

抗菌药使用强度公式

$$\text{抗菌药物使用强度} = \frac{\text{抗菌药物消耗量 (累计DDD数)}}{\text{同期收治患者人天数}} \times 100$$

累积DDD数=所有抗菌药物DDD数之和
 某个抗菌药物DDD数 (DDD_s) = 实际消耗量/DDD值
 DDD值：WHO推荐的限定日剂量。用于主要治疗目的的成人的每日平均维持剂量。DDD是一个度量用药量的技术测量单位，不受价格、规格及用法用量影响。不同给药途径DDD值可能不同。
 同期收治患者人天数 = 同期收治患者人数 × 同期患者平均住院天数

计算强度

- 假如2017年7月份出院188人，平均住院日9.39天
总住院日（人天）=9.39*188=1765人天
- 出院病人使用的抗生素品种和量：头孢唑肟钠舒巴坦钠2400g，依替米星66g，拉氧头孢4400g，头孢美唑60g
- 总DDD_s=1600/4+66/0.3+4400/4+60/4=1735DDD
- 7月份出院病人抗菌药物使用强度
=1735DDD/1765人天*100=98.30

合理控制AUD

- 认识抗菌药和病原菌
- 根据循证医学选择抗菌药
- 规范围手术期预防用药，缩短疗程
- **规范联合用药，遵守联合用药原则**
- **尽量了解细菌MIC或流行病学资料，根据PK/PD参数设计给药方案**
- 疗程合理，避免二重感染
- 努力做好院感控制工作，减少医院感染的发生

•科室文化•

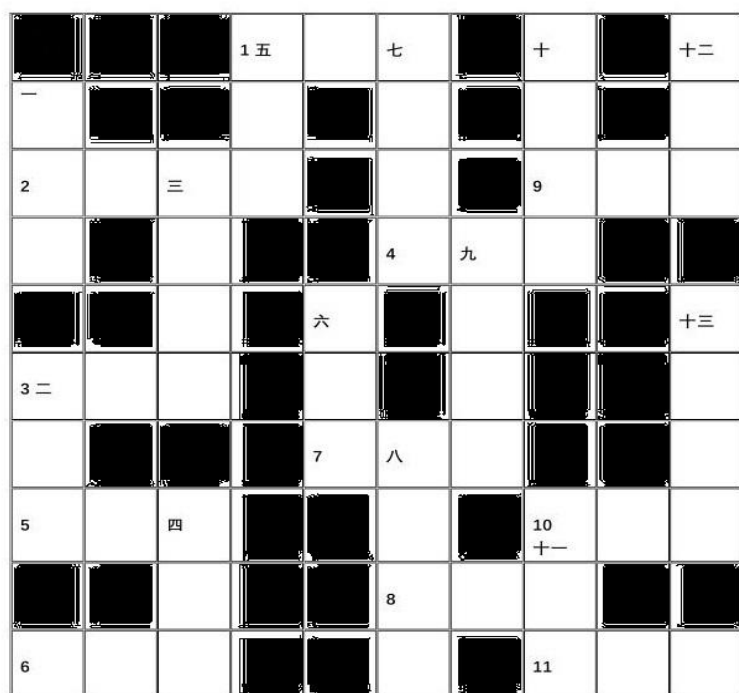
无偿献血

无偿献血，是生命的阐释，
大爱无疆，彰显天使本色。



•休闲益智•

填字游戏



横向

- 1、 镇静催眠药，属于苯二氮卓类
- 2、 比较老的中枢镇痛药，又名“镇痛新”
- 3、 肝病辅助用药，主治急、慢性肝炎
- 4、 镇静催眠药，属于咪唑并吡啶类
- 5、 属于 β 内酰胺类抗生素，口服青霉素复方制剂
- 6、 属于 β 内酰胺类抗生素，属于三代头孢菌素
- 7、 注射剂为红色液体，从中药材中分离而得到的二萜醌类化合物
- 8、 苯乙酸类抗炎镇痛药，1976 年上市
- 9、 新型钙拮抗剂，属于二苯烷基氨类

化合物，能抑制血管收缩，保护脑组织等

10、 降压药，为 ARB 与 CCB 复方制剂

11、 抗真菌药物，其剂型有乳膏剂

纵向

- 一、 本药品为 MR 造影剂
- 二、 促白细胞生成药，口服药片
- 三、 本品适用于治疗失眠症，尤其不耐受次晨残余作用的患者
- 四、 功能：清热解毒，镇静安神
- 五、 具有正性肌力作用和负性频率作用的强心药
- 六、 中药丸用于中风引起的瘫痪、行走不便
- 七、 质子泵抑制剂的一种
- 八、 中成药用于气虚体弱、四肢无力
- 九、 为噻唑烷二酮类口服降糖药，是一种过氧化物酶体增殖因子激活剂的 γ 型受体激动药 (PPARY)
- 十、 用于脑血管病后的记忆减退和中老年记忆减退等
- 十一、 干扰 ADP 介导的血小板活化
- 十二、 抗感染药物，本药对 β 内酰胺酶极为稳定，对革兰氏阴性菌和厌氧菌有强大的抗菌作用
- 十三、 本品为哌嗪类钙通道阻滞剂，有扩血管作用，增强腺苷和 cAMP 的作用，改善血液流变学

•杂志稿约•

欢迎投稿，《海医药讯》编辑部，电话：82693357



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》

责任编辑：张慧英

地 址：北京市海淀区中关村大街29号

2017年 第4期

邮 编：100080

电 话：010-82619999-1761