



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



2018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 -
长期服用华法林患者围手术期抗凝治疗分析及药学监护	- 1 -
不良反应.....	- 10 -
艾司奥美拉唑不良反应 418 例报告分析.....	- 10 -
药物警戒.....	- 15 -
欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露	- 15 -
欧盟建议立即停用并召回多发性硬化症治疗药物达利珠单抗	- 17 -
欧盟更新使用类维生素 A 类药物后防止怀孕的措施.....	- 19 -
欧盟发布关于女性安全服用治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他的临时建议	- 20 -
药事管理.....	- 22 -
互联网药品信息服务管理办法	- 22 -
学习园地.....	- 27 -
抗凝药物的作用机制图解	- 27 -
科室文化.....	- 30 -
休闲益智.....	- 36 -
填字游戏.....	- 36 -
杂志征文.....	- 38 -

药学文摘

长期服用华法林患者围手术期抗凝治疗分析及药学监护

吴玥 徐航 彭燕 戎佩佩 李萌

——摘自《安徽医药》2016 年第 2 期

摘要: 目的探讨临床药师在长期服用华法林抗凝患者围手术期的药学服务内容和作用。方法通过对长期服用华法林抗凝患者围手术期出血风险及栓塞风险评估,临床药师帮助临床医师制定规范、合理的个体化抗凝方案,并提出围手术期抗凝治疗的监护重点。结果通过合理、有效的围手术期抗凝治疗,可在不增加栓塞风险的基础上避免围手术期不良出血事件;同时还可通过药物合理选用及剂量调控,积极有效的规避抗凝药物相关的不良反应。结论在长期服用华法林抗凝患者的围手术期治疗中,临床药师应根据患者栓塞及手术风险,从术前评估、是否给予桥接治疗、术后抗凝、抗凝药物选择及剂量等方面,为患者提供个体化的抗凝治疗方面。

关键词: 长期抗凝; 围手术期; 药学监护

doi: 10. 3969 /j. issn. 1009 — 6469. 2016. 02. 058

华法林是临床常用的一线抗凝药物,在血栓栓塞疾病的预防和治疗上,如降低肺栓塞的发病及死亡率,减少心房纤维性颤动、心脏瓣膜置换术后、髋关节固定术后血栓栓塞发生率上均显示出很好的疗效。华法林的抗栓疗效主要源自于该药物的抗凝作用,但同时增加服药者的出血风险,尤其在行外科手术时^[1-3],可能造成创口出血不止等不良情况。本文以近几年的相关研究为基础,从术前风险评估、是否给予桥接治疗、术中术后抗凝及药物选择等方面入手,对长期口服华法林患者围手术期抗凝方案的制定、监护重点及注意事项进行了分析和讨论。

1 术前风险评估及桥联抗凝

华法林是香豆素类维生素 K 拮抗剂(vitamin antagonist, VKA),通过拮抗维生素

K(vitamin k, Vit K) 进而影响 Vit K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成,从而发挥抗凝作用^[4]。华法林目前主要用于防治血栓栓塞型疾病,但其治疗效应同时也会带来出血风险的增加,因此对于需服用华法林行抗凝治疗且拟行外科手术的患者,应首先根据手术出血风险及患者栓塞风险,考虑术前是否停用华法林类药物及停药期间是否给予桥接抗凝治疗。

1.1 华法林的停用 关于围手术期是否需要停止华法林等口服抗凝药物(oral anticoagulant, OAC) 治疗,第 9 版美国胸内科医师学会《抗栓治疗及预防血栓形成指南》(简称 ACCP-9)^[5]有明确的说明。对于微小的外科(皮肤和眼科) 手术,围手术期可继续先前的华法林抗凝治疗(推荐级别: 2C 级); 对于牙科手术,建议围手术期同时给予华法林及止血药物前体制剂口服或者术前 2~3 d 停用华法林(推荐级别: 2C 级); 对于拟行普通外科手术的患者,推荐术前 5 d 开始停止给予华法林治疗(推荐级别:1B) 。

1.2 桥联治疗 桥联抗凝是指在停用 OAC 期间给予短效抗凝药物的过渡治疗策略。桥联抗凝的目的在于降低围手术期血栓栓塞发生风险的同时避免抗凝相关的不良出血事件。目前临床证据表明,采用桥联抗凝策略可以有效降低围手术期血栓的发生风险,但也导致术后出血风险的增加^[6]。由于长期接受 OAC 治疗患者围手术期并存栓塞风险及出血风险,因此临床手术前应进行充分的围手术抗凝评估,根据患者个体情况、血栓栓塞风险评分,制定个体化的桥联抗凝策略。

目前长期 OAC 治疗的临床指征主要包括心房纤维性颤动(AF)、静脉血栓栓塞(VTE) 及心脏瓣膜机械瓣(MHV) 置换。ACCP-9 对这些疾病进行了明确的血栓栓塞风险的分级^[7](表 1), 并根据分级结果推荐采用相应的桥联抗凝策略。对于高栓塞风险的患者,推荐围手术期停用华法林期间给予桥联抗凝治疗(推荐级别: 2C 级); 对于低栓塞风险的患者,不建议给予桥联抗凝治疗(推荐级别: 2C 级); 对于中度栓塞风险的患者,是否给予桥接治疗均可,但应通过对患者病情及手术等各项影响因素的综合评估而定。此外对于不给予桥联抗凝的患者,可考虑使用低剂量的低分子肝素或肝素预防围手术期 VET。

表 1 血栓栓塞风险分级

风险等级	MHV	AF	VTE
高风险	笼球瓣或斜碟形主动脉瓣植入； 二尖瓣瓣膜植入后； 6 个月内发作脑卒中或短暂性脑缺血(TIA)	CHADS2 得分 5~6 分； 3 个月内发作脑卒中或 TIA； 风湿性心脏瓣膜病	3 个月内发生的 VTE；严重血栓形成倾向 (蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏； 抗磷脂抗体综合征；多发性畸形等)
中风险	双叶状主动脉瓣植入并合并一个或多个以下危险因素：充血性心衰、年龄>75 岁、AF、既往脑卒中 或 TIA、高血压、糖尿病	CHADS2 得分 3~4 分	3~12 个月内发生 VTE；轻度血栓形成倾向 (凝血因子 V 或凝血酶原基因突变)； 复发的 VTE；6 个月内发生的活动期癌症
低风险	双叶状主动脉瓣植入不伴有 AF 或其他卒中的危险因素	CHADS2 得分 0~2 分 (推测之前无脑卒中和 TIA 病史)	12 个月前曾发生 VTE 或无其他危险因素

1.3 桥联抗凝药物 在围手术期桥联抗凝药物的选用上，目前普通肝素(unfractionated heparin, UFH)或者低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)仍为 ACCP-9 推荐的首选药物。静脉推注(IV)治疗剂量的 UFH 曾是最常用的桥联抗凝方法^[8]。但由于 UFH 的剂量-效应相关性不理想，需实时监测部分活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)调整给药剂量以避免引起出血等不良反应，因此目前其临床应用已逐渐减少。然而 UFH 起效很快，半衰期约为 1h，且其抗凝作用可用鱼精蛋白拮抗，因此仍是高出血风险手术或需实时监控抗凝强度等特殊情况下的首先桥联抗凝药物。ACCP-9 也指出，对于即将行高出血风险的手术且具有高血栓风险的患者，推荐于术前 1d 给予 IV UFH，术前 6h 停用。

目前在桥接抗凝治疗中，皮下注射(subcutaneous injection, SC)治疗剂量的 LMWH 已经逐渐替代 IV UFH，成为使用最为广泛的桥联抗凝药物^[9-10]。LMWH 的药代动力学更加稳定(具有明显的剂量-效应关系)，使用时不需要监测 APTT，根据患者体重计算给药剂量即可。ACCP-9 抗栓指南指出，对于具有高、中度血栓栓塞风险的人工心脏瓣膜置换、AF 或 VTE 患者，建议暂停华法林治疗期间予治疗剂量的 SC LMWH 过渡治疗(2C 级)；而对于低度血栓栓塞风险的患者，可不给予桥联抗凝治疗，或给予小剂量 SC LMWH(或 IV UFH)用于术后 VET 的预防。

虽然目前 UFH 和 LMWH 是围手术期桥联抗凝的一线药物，但新型抗凝药物，如磺达肝癸钠等，也逐渐被用于围手术期的桥接抗凝^[11-13]。与 ACCP-9 推荐使用的围手术期桥联抗凝的药物 UFH 和 LMWH 相比，磺达肝癸钠具有以下优点：(1) 对凝血酶无直接抑制作用，静脉或皮下注射时，个体内、个体间变异性很小，可实现固定剂量给药；(2) 磺达肝癸钠半衰期长达 18 h，较 UFH 和 LMWH 而言，可减少给药次数，增加患者依从性；(3) 磺达肝癸钠引起肝素诱发血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)报道少，尤其适用于 HIT 患者的抗凝治疗，且治疗期间无需监测血小板计数^[8]。目前磺达肝癸钠已经成功

应用于骨科手术、剖宫产围手术期的术前桥接抗凝^[11-12]，给药方法为皮下注射 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，术前 24~48 h 停用。结果显示该药物不仅成功预防了围手术期间的血栓栓塞事件，同时未导致出血等不良事件。

2 术后抗凝治疗方案

术后桥联抗凝开始的时间与术后出血风险及围手术期血栓栓塞形成风险密切相关。目前对于出血风险为低等及中等的外科手术，ACCP-9 推荐在充分止血的基础之上，于术后 12~24 h 重新开始桥联抗凝治疗，给药方案同术前；对于高出血风险的手术，术后重新开始桥联抗凝的时限可放宽至术后 48~72 h；术后 24~48 h 内各项指标平稳后可开始从桥联抗凝过渡至口服 VKA 治疗（推荐级别 2C）。此外，由于 UFH 半衰期短且可被鱼精蛋白拮抗，因此对于高出血风险的患者，术后可个体化的选用 UFH，保证患者平稳的渡过围手术期。

3 药学监护

在长期服用华法林抗凝患者围手术期，临床医生及药师应注意监护抗凝相关指标，以避免抗凝相关的出血不良反应。由于华法林的体内代谢存在较大的个体化差异，约有 7% 的华法林停用患者手术前 1d INR 未降至正常水平（ $\text{INR} < 1.4$ ），因此 ACCP-9 建议手术前 1d 检测患者 INR 水平，对 $\text{INR} > 1.4$ 的患者，可给予小剂量维生素 K（1~2.5mg）拮抗华法林抗凝血作用，降低围手术期出血风险。在桥联抗凝治疗阶段，对选用 UFH 抗凝的患者，用药期间需注意监测 aPTT 值，通过调整 UFH 给药剂量，使 aPTT 维持在正常值的 1.5~2.0 倍；而对于选用 LMWH 桥联抗凝的患者，需根据患者实际体质量计算给药剂量，以保证抗凝疗效、降低出血风险。术后恢复抗凝阶段，尤其桥联抗凝药物与 INR 合用期间，需注意检测 INR，及时停用桥联药物，避免 INR 过高增加术后出血风险。此外，临床药师还应关注患者个体化情况的评估，给予个体化的用药方案，如对于严重肾功能损伤及透析患者，需注意避免使用 LMWH；对于严重肝功能不全的患者，需避免使用 UFH；对于出现 HIT 的患者，则需考虑换用新型抗凝药物等。

此外，对于长期服用华法林抗凝的患者，临床药师还应重视出院后的用药教育，尤其对于住院期间合用可影响华法林代谢药物的患者，因注意嘱其出院后按期监测 INR，避免抗凝强度不足及过度抗凝等情况的出现。

4 实例分析及讨论

病例资料 1: 患者, 男, 69 岁, 身高 170 cm, 体质量 67 kg, 因“吞咽梗噎感 4 月余”入院。(1) 病史。患者 4 月余前无明显诱因出现进食粗硬食物时有吞咽梗噎感, 与活动、劳累及体位改变无关, 后逐渐加重, 不伴胸骨后烧灼感。入当地医院就诊, 查电子胃镜提示食管距门齿 36~40 cm 见边缘隆起的溃疡性病灶, 组织易脆, 易出血。病理示: 鳞形细胞癌。今为求进一步治疗于 2013 年 10 月 22 日入院, 拟行手术治疗。2005 年患者曾因“风湿性心脏病”行“主动脉瓣置换(机械瓣)+二尖瓣修复”术, 术后长期口服华法林 $3.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, INR 控制在 1.5~2.4 之间。既往无糖尿病、高血压病等慢性疾病病史; 无食物及药物过敏史。体格检查: T 36.8°C , P 78 次 $\cdot$ 分 $^{-1}$, R 18 次 $\cdot$ 分 $^{-1}$, BP 140/84 mmHg。两肺呼吸音清, 未及干湿啰音。心率 78 次 $\cdot$ 分 $^{-1}$, 律齐, 各瓣膜区未及杂音, 双下肢不肿。(2) 辅助检查。电子胃镜(2013 年 10 月 10 日)示: 食管距门齿 36~40 cm 见边缘隆起的溃疡性病灶, 组织易脆, 易出血。病理示: 鳞形细胞癌。超声心动图(2013 年 10 月 20 日)示: 人工瓣膜主动脉瓣置换术后, 人工主动脉瓣开放良好, 轻度反流, EF 60%。(3) 诊断。食管鳞癌, 心脏瓣膜置换。(4) 术后治疗过程。患者 2013 年 10 月 22 日因“食管鳞癌”入院拟行“食管癌根治术”, 当日查凝血功能提示 PT/INR 25.5s / 2.20 经临床药师会诊, 给予停止服用华法林, 换用磺达肝癸钠 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射桥接抗凝治疗。入院第 5 天复查凝血功能提示 PT 13.0 s, INR 1.16, 余血象、生化等指标无异常。入院第 7 天上午, 患者于全麻下行“食管癌根治术”, 术前 24 h 停止给予磺达肝癸钠。术前 30 min 给予头孢呋辛预防感染、用至术后 48 h, 患者出现感染症状换用头孢哌酮舒巴坦继续抗感染治疗。术后给予注射用埃索美拉唑预防应激性溃疡; 地高辛、美托洛尔抗心衰、控制心率在每分钟 80 次左右; 个体化的肠外营养进行术后支持。术后第 1 天(2013 年 10 月 29 日)开始术后抗凝治疗, 抗凝方案由临床药师拟定。考虑到患者术后禁食, 暂给予磺达肝癸钠桥接抗凝, 给药 19 d 后(2013 年 11 月 17 日)患者恢复正常进食, 加用华法林口服, 加用华法林后随访 INR 水平, 术后第 21 天(2013 年 11 月 19 日) INR 2.49 停止给予磺达肝癸钠, 仅服用华法林抗凝治疗, 抗凝治疗方案详见表 2。经上述治疗, 患者恢复良好, 于 2013 年 11 月 22 日出院。本例患者在院服用华法林期间, 临床药师密切随访 INR, 尤其是磺达肝癸钠联用华法林期间, 临床药师还关注有无尿血、牙龈出血等临床指征的出现, 待 INR 升至理想范围内及时给予华法林减量及停用磺达肝癸钠等处理, 患者住院期间未发生出血等抗凝相关不良反应。

表 2 抗凝治疗方案

日期	PT	INR	华法林剂量	磺达肝葵钠
10.22	25.5	2.2	—	2.5mg ih
10.23			—	2.5mg ih
10.24			—	2.5mg ih
10.25			—	2.5mg ih
10.26			—	2.5mg ih
10.27	13.0	1.16	—	2.5mg ih
10.28 (手术)			—	2.5mg ih
10.29 ~ 10.16			—	2.5mg ih
11.17			3 mg	2.5mg ih
11.18			3 mg	2.5mg ih
11.19	18.8	1.64	3 mg	2.5mg ih
11.20	28.4	2.49	1.5 mg	
11.21	35.0	3.08	0 mg	
11.22	29.6	2.16	0.75 mg	
	20.2	1.77	1.5 mg	

病例资料 2: 患者, 女, 65 岁, 身高 157 cm, 体质量 62 kg, 因“间断心慌 5 年, 加重半年”入院。(1)病史。患者近 5 年来间断发作心慌, 无晕厥, 无胸闷胸痛, 无气短呼吸困难, 近半年来发作次数较前频繁, 每天或隔天发作 1 次, 为求进一步治疗, 入住我院。患者既往有高血压病病史, 最高血压不详, 规律服用苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd、坎地沙坦酯 2mg qd 控制血压, 血压控制可; 有糖耐量异常病史; 有阵发性房颤史约 4 年 (CHA2DS2-VASc 评分 3 分), 规律服用华法林 3.0 mg qd, INR 控制在 1.8~2.4 之间; 无食物及药物过敏史; 无烟酒及药物依赖史。(2)体格检查。BP: 120 /96mmHg, R: 20 次·分⁻¹, P: 80 次·分⁻¹, T: 36.0℃, 颈静脉无怒张, 颈部未及血管杂音, 听诊双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音; HR146 次·分⁻¹, 房颤律, 未闻及病理性杂音及额外心音, 双下肢无水肿。(3)辅助检查。长程心电图 (2015 年 7 月 3 日): 窦性心律, 平均 55bpm, 最慢 33 bpm, 最快 80 bpm; 室性早搏 612 个, 二联律 13 阵 56 次, 三联律 13 阵 44 次, 成对 3 阵, 未见室速, 房性早搏 3281 个, 二联律 128 阵 591 次, 三联律 169 阵 790 次, 成对 21 阵, 房速 3 阵 9 次, 最长 3 个心动组成, 最快每分钟 151 次, 短阵房颤; 大于 2 s 长间歇 12 个, 最长间歇 2.8 s。心脏彩超及胸片 DR (2014 年 5 月) 未见异常。冠脉造影 (2014 年 6 月 4 日) 未见狭窄。(4)诊断。①病态窦房结综合征; ②阵发性房颤; ③高血压病 1 级, 极高危组; ④糖耐量异常。拟行起搏器植入术。(5)治疗过程: 患者 2015 年 7 月 3 日入院, 当日给予华法林 3mg qd 抗凝预防栓塞, 苯磺酸氨氯地平 5 mg qd、坎地沙坦酯 2 mg qd 控制血压, 阿托伐他汀钙 10 mg qn 调脂及稳定斑块, 胺碘酮 0.2g po tid 房颤复律等治疗。入院第 2 天经与患者沟通, 拟于 7 月 9 日行起搏器植入术, 同时为降低围手术期出血风险, 立即停止华法林。入院第 6 天复查 PT 12.0 INR1.03, 余血象、生化等指标无异常, 复查心脏超声 EF60%。入院第 7 天 (2015 年 7 月 9 日) 行起搏器植入术, 术后给予青霉素 480 万

单位 q6h iv gtt 预防感染, 并调整胺碘酮剂量为 0.2 g po bid。术后 24 h 停用青霉素, 术后第 3 天重新开始给予华法林 3.0mg po qd 抗凝治疗并调整胺碘酮剂量为 0.2 g poqd。术后第 6 天(2015 年 7 月 15 日)复查凝血功能 PT 18.1 INR1.57, 患者恢复情况良好, 予以出院。该患者出院时, 临床药师开展用药宣教, 告知胺碘酮可增强华法林抗凝作用, 因此其华法林入院剂量可能与入院前存在差异, 嘱 3 d 后来院复查凝血功能, 根据 INR 进一步调整华法林给药剂量。

患者 1 因“食管鳞癌”入院拟行“食管癌根治”术, Spyropoulos 等^[14]关于围手术期出血风险的分层指出, 癌症根治术属于高出血风险的外科手术。根据 ACCP-9, 对于高出血风险的外科手术, 推荐手术前 5d 停止 VKA 治疗(推荐级别: 1B)。因此术前临床药师建议医师给予停止服用华法林 5d, 停药期间密切监测 INR, 控制 INR 在 1.4 以下, 方可进行手术治疗, 医师采纳建议。对于主动脉瓣机械瓣植入术后合并活动期癌症的患者, 因其栓塞风险为中度^[15], 根据 ACCP-9 停用 VKA 期间是否给予桥接治疗均可。考虑到患者年龄及栓塞对其生活质量可能造成的严重影响, 因此临床药师建议停止服用华法林期间给予桥接抗凝治疗, 降低栓塞风险。在桥联药物的选择上, 由于机械瓣置换行癌症根治术的患者的栓塞风险为中度、手术出血风险相对较高, 因此临床药师认为给予治疗剂量 SC LMWH q12h, 术前 6h 停用或给予磺达肝癸钠皮下注射, 手术前 24h 停用的桥接抗凝方案均可。临床医师考虑到患者依从性相对较差, 选用了磺达肝癸钠的抗凝方案。目前磺达肝癸钠在我国审批通过的适应证为非 ST 段抬高心肌梗死、不稳定性心绞痛及下肢深静脉血栓, 其用于骨科手术后深静脉血栓预防的给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。而在美国, FDA 批准的用法用量则为预防术后深静脉血栓时给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗深静脉血栓或肺栓塞时给药剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。曾有国外个案报道在 1 例主动脉瓣机械瓣+二尖瓣机械瓣置换患者的术后抗凝中, 给予磺达肝癸钠 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 皮下注射 5d 后过渡为华法林抗凝, 成功避免了术后血栓的形成而且未造成出血等不良事件^[12]。考虑到本例患者用药的主要目的为血栓预防且亚洲人群与欧美人群在抗凝耐受性上存在的差异, 因此临床药师建议给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 临床医师予以采纳。ACCP-9 指出, 围手术期中断的 VKA 治疗, 应于术后 24~48 h 恢复。本例患者因术后进食不便, 给予磺达肝癸钠过渡抗凝的时间长达 21 d, 该给药方案的合理性尚有待商榷和进一步验证。

患者 2 因“病态窦房结综合征”入院拟行“起搏器植入术”, 根据 ACCP-9, 起搏器植入术后属于高出血风险的外科手术。同时, 由于患者入院后服用胺碘酮 0.2 g po tid 行房颤转复治疗, 考虑到胺碘酮可增强体内未代谢华法林的抗凝作用^[16], 因此临床药师建议医

术前 5 d 停用华法林, 术后 72 h 恢复华法林抗凝; 术前 1 d 监测 INR 水平, 如 $\text{INR} < 1.4$ 以下, 可进行手术治疗, 如 $\text{INR} \geq 1.4$, 可给予维生素 K 1 mg 口服, 进一步控制 INR 水平后再行手术, 医师采纳建议。该患者 CHADS₂ 评分为 1 分(高血压 1 分), 其栓塞风险较低, 因此临床药师认为围手术期间可不给予桥联抗凝治疗; 该患者 Caprini 评分为 2 分, 其 VET 风险也为低危^[17], 临床药师建议围手术期无需使用短效抗凝药物进行 VET 预防, 临床医师采纳意见。该患者停用华法林 4 d 后(术前 1d)复查 INR1.03, 按期行起搏器植入式。术后伤口恢复良好, 术后 72 h 开始服用华法林 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 3d 后复查 INR1.57, 予以出院。

5 总结

在需长期抗凝且行二次手术患者的围手术期抗凝治疗中, 临床药师应根据患者的手术出血风险及栓塞风险, 帮助临床医师制定规范、合理的抗凝方案; 同时, 还应通过药物合理选用及剂量调控, 积极有效的规避抗凝药物相关的不良反应。此外, 在围手术期抗凝治疗过程中, 临床药师还应密切关注如 INR、APTT 等临床指标及尿血、牙龈出血等临床指征的出现, 以适时调整抗凝方案, 避免围手术期出血等不良事件。对于近年来出现的新型抗凝药物, 其在临床上应用的循证医学证据不够充足, 临床药师可协助医生积极开展相关研究, 为患者抗凝治疗提供依据。

参考文献:

- [1] McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding [J]. Med Clin N Am, 2001, 85(5):1277—1310.
- [2] Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations [J]. Brit J Haematol, 2003, 123(4): 676—682.
- [3] Larson BJG, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose—reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk [J]. Chest Journal, 2005, 127(3):922—927.
- [4] 郑必龙, 刘俊. 华法林抗凝血作用及影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1975—1977.
- [5] Guyatt GH, Akl EA, Mark C, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence—Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2): 1933.

- [6] Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single — arm study of bridging therapy with low — molecular — weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin [J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1658—1663.
- [7] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence — based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2): e326S.
- [8] 郁正亚. 围手术期抗凝药物的使用 [J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 16(5): 4778 — 4783.
- [9] Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long — term anticoagulation [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11(5): 373 — 379.
- [10] 李晓端, 宋红艳. 1 例长期服用华法林患者围手术期的抗凝策略 [J]. *中国药师*, 2014, 17(11): 1919—1921.
- [11] Bauersachs R, Alban S. Perioperative bridging with fondaparinux in a woman with antithrombin deficiency [J]. *Thromb Haemostasis*, 2007, 97(3): 498—499.
- [12] Tagaloa LA, Carvalho B. Epidural labor analgesia in a patient receiving fondaparinux [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(1): 94—95.
- [13] Perissinotti AJ, Dotson B, Baciewicz FA, et al. Successful use of fondaparinux for bridging early after aortic and mitral mechanical heart valve replacement [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3): e9.
- [14] Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery [J]. *Blood*, 2012, 120(15): 2954—2962.
- [15] Garwood CL, Gortney JS, Corbett TL. Is there a role for fondaparinux in perioperative bridging? [J]. *Am J Health — Syst Ph*, 2011, 68(1): 36—42.
- [16] 刘俊. 联合应用华法林与胺碘酮致国际标准化比值升高和血尿 [J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(1): 40—42.
- [17] Gould MK. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence — Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2): e227S—e277S.

不良反应

艾司奥美拉唑不良反应 418 例报告分析

郑芳芳, 陈红斗, 王梦雷, 余书乐, 赵园园

——摘自《中国医院药学杂志》2018 年 5 月第 8 卷第 9 期

[摘要] 目的: 了解艾司奥美拉唑发生药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的特点及相关因素, 探讨其安全性, 为临床合理用药提供参考。方法: 调取江苏省药品不良反应监测中心数据库收集的 2013—2016 年 379801 例报告, 提取其中 418 例艾司奥美拉唑 ADR 报告进行描述性统计分析。结果: 418 份 ADR 报表中, 类型为一般的有 378 例, 其中新的有 262 例, 严重的 40 例; 注射剂 29 例, 胶囊片剂 389 例; 不良反应发生较多的是中老年人 (83.47%); ADR 可累及多个器官或系统, 主要为消化系统 (37.80%)、皮肤系统 (11.00%) 和神经系统 (10.53%)。临床症状范围较广。只有 124 例 (29.67%) 因果关系为肯定, 可能, 很可能或可能无关, 294 例 (70.33%) 是待评价和无法评价。合并用药有 188 例 (44.97%)。结论: 虽然严重的艾司奥美拉唑不良反应不多, 但新的不良反应依然很多, 临床上应重视其所致的 ADR, 并加强合理用药, 确保用药安全。

[关键词] 艾司奥美拉唑; 药品不良反应

[中图分类号] R975+.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-213 (2018) 09-0975 - 04 DOI: 10.13286 / j. cnki. chihosp pharmacy. 201809.17

艾司奥美拉唑 (esomeprazole) 是奥美拉唑 (omeprazole) 的左旋异构体, 是单一的型光学异构体。因其代谢上具有立体选择性, 且肝首过效应低, 血浆清除率缓慢, 有明显的药动学和药效学优势^[1]。临床上主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡、胃食管反流性疾病、上消化道出血、根除幽门螺杆菌等治疗。但随着上市时间的延长和利用人群的扩大, 相关的不良反应也逐渐增多, 新的不良反映也逐渐被发现。本研究对江苏省 2013-016 年上报的艾司奥美拉唑药物不良反应 (ADR) 进行分析, 以期临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

采用回顾性研究方法,对 2013-2016 年江苏省 ADR 监测中心收集到的 418 例艾司奥美拉唑 ADR 报告进行统计分析。内容包括发生 ADR 的类型、产地、性别及年龄分布,引发 ADR 的给药途径和出现的时间分布、ADR 累及器官及临床表现、关联性评价和联合用药等情况。

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 发生 ADR 的类型 418 例艾司奥美拉唑 ADR 患者中,有一般的 116 例,新的 262 例,严重的 15 例,新的严重的 25 例。(发生 ADR 的厂家除了 34 例未填写,其他均为阿斯利康公司)。

2.1.2 患者的性别与年龄分布 418 例艾司奥美拉唑 ADR 患者中,男性 259 例(61.96%),女性 159 例(38.04%)。从发生 ADR 的年龄段来看,中老年患者发生最多(83.73%),见表 1。

表 1 性别和年龄分布

Tab 1 Gender and age distribution

性别	各年龄段例数/例							例次/例	构成比/%
	婴儿 (0~1 岁)	幼儿 (1~4 岁)	儿童 (5~11 岁)	少年 (12~18 岁)	青年 (19~35 岁)	中年 (36~59 岁)	老年 (60 岁以上)		
男性	7	1	6	2	31	107	105	259	61.96
女性	6	0	1	0	14	71	67	159	38.04
合计	13	1	7	2	45	178	172	418	100
构成比/%	3.11	0.23	1.67	0.48	10.77	42.58	41.16	100	

2.1.3 给药途径和出现的时间分布 口服给药有 389 例,发生时间多在给药 2 天以后。注射给药 29 例,都在短期(10d)内发生。见表 2。

表 2 给药途径和出现的时间分布

Tab 2 The distribution of the administration routes and onset times of ADRs

给药途径	ADR 出现在各时间段的例数/例						合计/例
	≤1 d	2~10 d	1~20 d	2~30 d	30~365 d	≥365 d	
口服	45	104	79	37	97	27	389
注射	17	12	0	0	0	0	29
合计	62	116	79	37	97	27	418

2.2 ADR 累及器官和临床表现 累及器官以消化系统为主,占 37.80%,表现为反酸烧心、腹胀、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、非特异性胃肠疾病等。皮肤系统占 11.00%,其中

皮疹和荨麻疹有 31 例。神经系统占 10.53%，其中头痛有 19 例，其余器官相对较少。见表 3。

表 3 ADR 累及系统/器官和临床表现

Tab 3 Organs involved and clinical manifestations of ADRs

累及系统/器官	数量/例	所占比例/%	临床症状(例数/例)
消化系统	158	37.80	腹胀、胀气(19);消化不良(10);恶心、呕吐(7);消化道出血、黑粪(18);烧心、反酸、胃食管反流、食管病(40);非特异性胃肠疾病(12);胃不洁(6);伪膜性结肠炎(1);便秘(7);腹泻(8);胃炎、胃腺体增生、胃息肉(7);腹痛(20)腹部不适(3)
代谢及营养紊乱	4	0.96	血糖升高(2);营养不良(1);脱发(1)
肝胆系统	6	1.44	黄疸(1);肝酶升高(5)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	24	5.74	关节痛(7)肌肉痛;肌无力(6);下肢痛(2);背痛(2);寒战(3);胸部肌肉疼痛(3);肌张力减轻(1)
呼吸系统	12	2.87	胸闷(4);呼吸困难(1);呼吸急促(3);哮喘(3);咳嗽加重(1)
精神异常	11	2.63	失眠(4);兴奋(1);精神障碍(4);嗜睡(1);认知障碍(1)
免疫系统	7	1.67	过敏反应(6);紫癜(1)
泌尿系统	3	0.72	痛风(3)
皮肤系统	46	11.00	皮疹(16);荨麻疹(15);痒(10);局部肿胀(3);大疱性表皮松懈(1);痤疮(1)
全身性疾病及给药部位各种反应	23	5.50	发热(4);乏力(7);疼痛(5);水肿(7)
神经系统	44	10.53	头痛(19);头晕(16);多汗(6);神经痛(3)
肾脏疾病	4	0.96	肾炎(1);肾功能异常(1);血尿(1);尿液颜色异常(1)
心脏疾病	12	2.87	心动过速(3);心悸(4);早搏(1);期前收缩(1);心脏异常(1)
血管疾病	12	2.87	心力衰竭(1);室颤(1)
生殖和内分泌系统	9	2.15	血压升高(4);血压降低(1);减少性腺(1);鼻衄(3);贫血(2);静脉曲张(1)
特殊感觉	15	3.59	月经紊乱(1);生殖器痒(2);性欲减退(3);勃起功能障碍(一般)(1);精液异常(1);阴道出血(1)
眼部	6	1.44	耳聩(1);耳鸣(4);耳痛(1);味觉障碍(2);嗅觉不灵敏(1);吞咽异常(1);咽喉刺激(4);口腔异味(1)
实验室检查异常	4	0.96	视力异常(5);干眼症(一般)(1)
其他	18	4.3	天门冬氨酸氨基转移酶升高(一般)(2);肌酸磷酸激酶升高(1);尿肌酐升高(1)
合计	418	100	疾病复发(7);口干(4);牙周病(2);舌炎;舌痛(3);感觉迟钝(2)

2.3 转归和解救措施 418 例患者中，发生 ADR 停药后症状减轻的有 202 例，未减轻的 26 例，未停药处理的 39 例，不明的 151 例。从转归情况看，有 157 例好转，107 例痊愈，42 例未好转，108 例不详，4 例死亡。见表 4。

表 4 转归和应对措施

Tab 4 Improvements and countermeasures

项目	转归					解救措施			
	痊愈	好转	未好转	不详	死亡	停药后症状减轻	停药后症状未减轻	不明	未停药或未减量
例数/例	107	157	42	108	4	202	26	151	39
构成比/%	25.60	37.56	10.05	25.84	0.95	48.33	6.22	36.12	9.33

2.4 关联性评价和合并用药 收集的报表中，只有 124 例（ 29.67% ）因果关系为肯定，可能，很可能或可能无关，294 例报表是待评价和无法评价（占 70.33% ），合并用药有 188 例，而因合并用药使因果关系难以定论的占 140 例（47.62% ）。见表 5。

表 5 关联性评价和合并用药情况

Tab 5 Causal evaluation and drug combination

用药类别	关联性评价					合计
	肯定	很可能	可能	可能无关	待评价	
合并用药	3	16	28	1	111	188
未合并用药	6	24	43	3	113	230
合计	9	40	71	4	224	418
构成比/%				29.67		70.33

2.5 严重的 ADR 40 例严重的 ADR 中, 11 例表现为消化道出血 (9 例胃肠道出血, 2 例食管出血) (占 27.5%), 肝功能异常肝功能异常的有 4 例, 也有造成严重口干、严重荨麻疹和贫血等症状的。大多数患者都是年龄较大, 有病史或合并用药。28 人导致住院时间延长, 4 例死亡。但从关联性评价看, 多数是无法评价或待评价。见表 6。

表 6 发生严重 ADR 情况

Tab 6 Serious ADRs

	项目	例数/例	构成比/%
年龄	30~60 岁	17	42.5
	>60 岁	23	57.50
临床症状	消化道出血	11	27.5
	肝功能异常	4	10.00
	血小板减少、贫血	3	0.75
	口干(严重)	2	0.05
	室颤	1	0.25
	其他(心动过速, 大疱性表 皮松懈, 乏力, 耳鸣, 胃肠 胀气, 皮疹、荨麻疹, 伪膜 性结肠炎等)	19	47.50
合并用药	无	9	22.5
	有	31	77.50
病史	无	11	27.50
	有	23	57.50
	不详	6	15.00
导致结果	导致住院或住院时间延长	28	70.00
	导致其他重要医学事件	7	17.50
	致癌、致畸、致出生缺陷	1	2.50
	死亡	4	10.00
关联性评价	可能	5	12.50
	很可能	1	2.50
	肯定	2	5.00
	待评价	23	57.50
	无法评价	9	22.50

3 讨论

3.1 一般情况分析 418 例 ADR 报告中, 老年患者构成比较高, 一方面老年人肝、肾功能减退, 机体对药物的代谢和排泄功能降低, 易造成药物在体内的积蓄^[2], 另一方面, 老年人基础疾病较多, 用药品种多, 合并用药增加也是造成 ADR 发生率增多的原因。提示临床对老年人的用药应趋向个体化, 加强药学监护和用药教育。而中年患者的构成比也较高, 这与这段时间内中年患者人数多有一定的关系。

从性别方面看, 男性患者例数多于女性。这可能与某段时间患者的原患疾病有关, 比如, 消化性溃疡的发病, 男性多于女性^[3]。这可能会致使男性的 ADR 也相应的增多。

3.2 ADR 的临床表现及相关因素分析 据报道, 艾司奥美拉唑常见的不良反应为腹泻、头痛、恶心, 呕吐、腹痛、消化不良^[4-5]。本研究显示, 艾司奥美拉唑不良反应以消化系统为主, 尤其以腹胀、腹泻、腹痛、恶心, 呕吐、胃出血, 黑粪、反酸烧心为主。而胃出血、反酸烧心是艾司奥美拉唑治疗的适应证之一, 并在说明书及文献中未见到有消化道出

血和反酸烧心不良反应,该研究中出现此类 ADR 的患者有胃出血、胃黏膜病变、反流性食管炎等原患疾病。这可能不是用药出现的不良反应,而是患者本身的疾病。另外,引发神经系统的 ADR 也较多,主要表现为头痛,还有一些罕见的不良反应如感觉异常,肝脏毒性,关节病,血小板减少症,皮疹、视物模糊等都在本研究中出现。新的不良反应也越来越多,呼吸系统表现为胸闷,呼吸困难,呼吸急促,哮喘和咳嗽加重,心血管系统表现为心悸,血压升高等。还有乏力,耳鸣耳痛等这些症状,应引起高度重视。

引发腹泻的不良反应因素,可能是由于胃液酸度导致艰难梭菌过度产生,出现毒素而引发腹泻^[6]。艾司奥美拉唑引发头痛的机制不明,据报道其致头痛的同时,腹泻,恶心呕吐和头晕的不良反应发生率也升高,且患者同时服用过止痛药物^[7],致肝脏毒性可能与其抑制细胞色素氧化酶(CYP)有关^[8-9]。致肌病的机制尚不明确,部分原因可能是合用了他汀类药物,抑制 CYP 而使他汀类药物的游离血药浓度升高,增加不良反应的可能性^[8]。

3.3 不良反应的处理措施 从表 4 看到,艾司奥美拉唑发生不良反应大多都能停药后症状减轻,能痊愈或好转。因此,患者在用药过程中,出现不良反应能够耐受,可继续服用,如果无法耐受,应立即停药、并采取针对性的措施,如出现肝功能损害应保肝治疗,出现过敏反应,应抗过敏治疗^[10]。然而,418 例 ADR 中有 151 例对应措施不明,这说明当时报表的这一项未填,可能是由于大多数患者随访未获取到相关信息。

3.4 不良反应的关联性评价和合并用药分析 从表 5 看到,70.33%的报表为待评价和无法评价。这些报表多数都是由安全专员上报,且多为口服药物,追踪不到患者出现 ADR 前后用药的全部信息,或者由于合并用药,导致因果关系难以定论。但参照 WHO-UMC 评价法,结合报表不良反应过程的描述,多数不能肯定是否由于此药物引起的 ADR 报表都判断为待评价。所以导致待评价结果数量之多。所以此研究对临床合理用药还是有具有一定的参考价值。

所有报表中合并用药有 188 例(44.98%)。而多数合并用药是由于幽门螺杆菌的感染与抗生素合用、由于胃部疾病与胃黏膜保护剂合用、由于心血管疾病与阿司匹林等药物合用等等。有文献显示,与克拉霉素联用,导致血药浓度升高,增加 ADR 发生的可能性^[11]。与雷尼替丁、乙酰水杨酸和他汀类药物联用增加肌病 ADR 发生的可能性^[12]。所以临应确保联合用药的合理性。避免或减少由于联合用药引发的 ADR。

3.5 严重 ADR 分析 发生严重 ADR 多为老年患者，且有病史或合并用药，这也是造成老年患者 ADR 升高的原因之一。关联性评价中，只有 2 例肯定，多数待评价。ADR 所致结果，多数导致住院或住院时间延长，4 例死亡。其中 1 例是患者消化道出血，需要静脉注射 40mg 的艾司奥美拉唑注射液，护士在配药时药物为透明，但是在推注时药物出现变色，变色的药品有少量被推注入患者体内。后患者死亡。还有 1 例，患者因荨麻疹入院，有胃溃疡史，一直对症治疗，未好转，后使用艾司美拉唑注射液 40mg，病情加重，转院，最后治疗无效，死亡。医院专家讨论认为埃索美拉唑镁肠溶片（耐信）加重了患者的荨麻疹。另外 2 例经病例讨论和评估认为可能跟艾司美拉唑无关。

近 3 年江苏省 379801 例 ADR 报告中，艾司奥美拉唑仅占 418 例。虽然其发生率较低，是一种安全性较高的质子泵抑制剂，但其引起的 ADR 累及多个器官，且新的类型不断出现，需引起重视。另外，长期用药患者较多，需重视长期用药引起的潜在 ADR。联合用药时，需考虑艾司奥美拉唑对胃肠道内环境的改变和药动学特点。因此，临床应用需合理选择人群和联合用药，加强用药监护，按照说明书规定用药。

参考文献：

- [1] Thitiphuree S, Talley NJ. Esomeprazole. A new proton pump inhibitor; pharmacological characteristics and clinical efficacy [J]. Int J Clin Pract. 2000;54(8):537-541.
- [2] Fan GB, Li SJ, Shen QH. Analysis of 497 cases of adverse drug reactions in our hospital from 2011 to 2013[J]. J Pharmaceut Epidemio (药物流行病学杂志), 2016,3(20):166-169.
- [3] Liu WX, Liu S, Wu K, et al. Gastroscopy and clinical analysis of 3192 cases of peptic ulcer [J]. Chin Mirror Mag (中国内镜杂志), 2005,11(2):190-193.
- [4] Ni BB, Liu XY, Qiao WL, et al. An analysis of 101 cases of esomeprazole adverse reactions [J]. Eval Anal Drug Use Chin Hosp (中国医院用药评价与分析), 2016,16(4):546-548.
- [5] Davies M, Wilton LV, Shakir SAW. Safety profile of esomeprazole—results of prescription event monitoring study of 11 595 patients in England[J]. Drug Saf, 2008,31(4):313.
- [6] Li ZW, Feng HC. Related factors of adverse reactions of proton pump inhibitors [J]. North Pharmaceut (北方药学), 2015,12(1):114-115.
- [7] Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, et al. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors[J]. Indian J Nephrol, 2013,23(4):304-307.
- [8] Wang HG, Pei YX. Esomeprazole related drug liver damage [J]. J Adverse Drug React (药物不良反应杂志), 2008,10(2):85.
- [9] Clark DWJ, Strandell J. Myopathy including polymyositis; a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? [J]. Eur J Clin Pharma, 2006,62(6):473-479.
- [10] Chen ZA, Lei ZB. The adverse reactions and rational use of esomeprazole [J]. J Pharmaceut Pract (药学实践杂志), 2010,28(6):468-470.
- [11] Zhu XQ. Adverse reactions and clinical application of esomeprazole [J]. North Pharmaceut (北方药学), 2016,13(3):139-140.
- [12] Zhou LL. Analysis of adverse reaction factors of proton pump inhibitor [J]. Chin Pharmaceut (中国药业), 2013,22(8):68-69.

药物警戒

欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露

欧洲药品管理局（EMA）的药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期建议采取新的监管措施以避免孕妇子宫中的胎儿暴露于丙戊酸，因曾在子宫中暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题，这些监管措施包括在含丙戊酸药品使用中增加新的限制条件，实施妊娠防

范计划（PPP）等。

含丙戊酸药品在欧盟范围内被批准用于治疗癫痫、双相障碍，在一些国家用于预防偏头痛。这些药品的活性成分可能为丙戊酸、丙戊酸镁、丙戊酸钠、双丙戊酸钠或丙戊酰胺。含丙戊酸药品一个已知的显著风险是子宫中曾暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题。之前的一次评估曾建议采用更好的告知妇女关于此类风险的相关措施以减少这类药品在怀孕妇女中使用，只能在其他的治疗手段无效或其他药物因严重不良反应无法使用的情况下才能开始丙戊酸的治疗。然而，因考虑到之前评估采取的措施没有充分有效地控制好丙戊酸的相关风险，PRAC 又启动了本次针对丙戊酸的评估。

PRAC 审查了已有的证据并通过书面提交意见、专家咨询会议、包括医务人员在内的利益相关人的会议、患者组织、患者和她们的家庭以及公众听证会等多种方式，广泛地咨询了医务人员和患者，包括妇女和她们在怀孕期间被丙戊酸影响的孩子。PRAC 注意到之前的监管措施采取后，妇女患者常常仍然不能及时地接收到正确的用药安全信息，因此需要制定进一步的措施以帮助妇女患者在怀孕期间避免使用丙戊酸。然而，对于某些妇女患者，使用该药的指征是明确的，例如那些有某种特定类型癫痫的患者，丙戊酸是唯一恰当的治疗方法，甚至可以挽救生命。

PRAC 因此考虑应改变含丙戊酸药品使用的方式，建议加强限制此类药品的使用，并为可能受到影响的妇女患者引入了新的处方医生咨询和正确告知其相关信息的措施。

PRAC 建议的主要措施包括：

- 对因偏头痛或双相障碍而处方丙戊酸钠的患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。

在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

- 对于癫痫患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。然而，在某些女性癫痫患者中，丙戊酸可能无法停药，在合适的专业护理下，可以继续治疗。

在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

- PRAC 同时建议所有含丙戊酸药品的外包装上必须包含一个醒目的关于怀孕期间服用该药引起相关风险的警告。除上述的警示语外，还可包含一个标志/符号，配合详细解释在各个国家来使用。

- 患者提示卡也应同产品的外包装一同附上，以便药师在分发此类药品时与每一个患者进行相关讨论。

•已上市丙戊酸药品的生产企业也应更新针对医务人员和患者的用药指南中用药安全教育相关资料。

新的妊娠防范计划（PPP）的要点：

- 评估患者即将怀孕的潜在可能性，评价患者的个人情况，以支持做出明智决策，
- 在治疗开始和治疗过程中根据需要开展的系列怀孕测试。
- 告知患者关于丙戊酸治疗的相关风险。
- 解释在整个药品治疗过程中有效避孕的必要性。
- 至少一年一次由一位专家对治疗进行评估。
- 对“新风险确认”表格的介绍，该表格由患者和处方医生在每次评估中逐项核对，以确认合适的建议被提出并被理解。

PRAC 也建议上市这些药品的生产企业开展额外研究以进一步阐述由丙戊酸导致的风险的本质和程度，并持续监测丙戊酸的临床使用和已在子宫中受到丙戊酸影响人群的长期影响。

由于含丙戊酸药品在欧盟范围内已全部许可上市，PRAC 建议将递交人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）来采纳。与此同时，有任何担忧的妇女患者应咨询她们的医生。已处方过含丙戊酸药品的妇女和有生育能力的女孩，没有咨询主治医师前不应停用该类药品，否则可能对患者本身或未出生的胎儿有危害。

(EMA 网站)

欧盟建议立即停用并召回多发性硬化症治疗药物达利珠单抗

2018 年 3 月 7 日，欧洲药品管理局（EMA）建议立即停用并召回治疗多发性硬化症药物达利珠单抗（Zinbryta），主要是因为其严重的炎症性脑病风险。

2016 年，达利珠单抗获准用于治疗复发型多发性硬化症。根据 2017 年对其肝脏系统损害风险审查结果，达利珠单抗仅用于那些已经尝试了至少两种治疗方案但疗效不佳，且没有其他治疗方案的多发性硬化症患者。迄今为止，全世界已有超过 8000 名患者接受了达利珠单抗治疗，大多数欧盟患者在德国接受治疗。

在评估了全球范围内 12 例严重炎症性脑病的报告（包括脑炎和脑膜脑炎，其中三例是致命的）之后，EMA 提出立即停用并召回治疗多发性硬化症药物达利珠单抗。

对现有证据的初步审查表明，上述病例报告中观察到的免疫反应可能与使用达利珠单抗

有关。达利珠单抗也可能与影响其他几种器官的严重免疫反应有关。

为保护患者健康，EMA 建议立即暂停该药物在欧盟上市，并从药店和医院召回，不得用于治疗新的患者。医务人员应立即联系目前接受达利珠单抗治疗的患者，停止用药，并考虑替代方案，停止治疗的患者必须随访至少 6 个月。

EMA 已向欧盟委员会提交关于暂停并召回达利珠单抗的具有法律约束力的决定。

销售达利珠单抗的公司（Biogen Idec Ltd）已主动要求撤销该药的上市许可，并通知 EMA 停止临床研究的计划。

给患者的建议：

- 如果正在接受达利珠单抗治疗，请联系医生讨论后续治疗方案。
- 不要再注射达利珠单抗。
- 如果出现持续高温、严重头痛、恶心、疲倦、皮肤或眼睛发黄和呕吐等症状，请立即就医，这可能与达利珠单抗有关。
- 停止治疗后，配合医生进行长达 6 个月的定期血液检查以评估副作用。
- 如果正参与达利珠单抗的临床研究，请联系负责研究的医生。

给医务人员的建议：

- 不再将达利珠单抗用于任何新的患者。
 - 尽快联系正在接受达利珠单抗治疗的患者，并立即停用，酌情考虑其他治疗。
 - 患者停用达利珠单抗后应至少每月进行一次监测，至少持续到最后一次给药后 6 个月。
 - 建议患者立即报告肝损伤症状，如长时间发烧、严重头痛、疲劳、黄疸、恶心或呕吐。
- 治疗停止后，这些反应可能会持续 6 个月。

- 达利珠单抗将从欧盟的药房和医院召回。

迄今为止，EMA 的药物警戒风险评估委员会（PRAC）已审查了 12 例免疫介导的炎症性疾病，包括脑炎。大多数病例在开始治疗 8 个月内发生。

PRAC 在 2017 的审查发现，达利珠单抗停止治疗后，长达 6 个月时间内可能会出现不可预测且可能致命的免疫介导的肝脏系统损害，要求对停止治疗的患者进行随访。

现有证据还表明，达利珠单抗可能与其他免疫介导的疾病相关，如血液恶质病，甲状腺炎或肾小球肾炎。EMA 将深入审查并公布最终评估结果。

(EMA 网站)

欧盟更新使用类维生素 A 类药物后防止怀孕的措施

2018 年 2 月，欧盟药物警戒风险评估委员会（PRAC）完成了对类维生素 A 类药物的评估，并建议更新防范怀孕的措施，同时包括可能发生神经精神疾病风险的警告（如抑郁，焦虑和情绪变化）。在审查过程中，PRAC 评估了可获得的数据，包括已发表的文献和上市后的不良反应报告，并通过专门的利益相关方会议和连续的书面咨询形式，征求患者和医务人员的意见，最终形成了以上建议。

类维生素 A 类药物是维生素 A 衍生物，目前有口服胶囊剂，以及用于皮肤的霜剂和凝胶。口服制剂用于治疗各种类型的严重痤疮、对皮质类固醇治疗无效的严重手部湿疹、严重的银屑病和其他皮肤病，以及某些类型的癌症。皮肤外用类维生素 A 类药物被用于治疗各种皮肤病，包括轻度至中度痤疮。类维生素 A 类药物已获得欧盟多个成员国的上市授权，在本次评价中也均已涵盖，包括阿维 A 酸、阿达帕林、阿利维 A 酸、异维 A 酸、他扎罗汀和维 A 酸。阿利维 A 酸通过集中审批程序批准用于治疗患有卡波西肉瘤（一种皮肤癌）艾滋病患者的皮肤病变。贝沙罗汀通过集中审批程序批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL，一种罕见的淋巴组织癌症）的可见症状。

• 防范怀孕措施

PRAC 证实，所有口服类维生素 A 类药物可能会对胎儿有害，因此不得在怀孕期间使用。此外，除非符合防范妊娠计划（PPP）的条件，否则育龄期妇女不得服用类维生素 A 类药物阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸。虽然这些类维生素 A 类药物的 PPPs 已经在一些欧盟成员国实施，但 PRAC 现在更新并调整了 PPP，以确保支持医生和患者之间关于这些药物风险能进行充分的讨论，并且在实践中也应遵循这些更新。新的 PPP 包括评估患者怀孕的可能性，要求怀孕测试以及治疗前、治疗期间和治疗后的有效避孕，并确保患者和医生通过“确认表”来确定合适建议的传达。同时还将提供医生教育材料和患者提示卡。销售阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸的公司也将进行研究和调查，特别是检查 PPP 是如何实施的，以评估更新措施的有效性。

对于口服类维生素 A 类药物贝沙罗汀和维甲酸，一般认为没有必要开展 PPP，因为这些药物被用于治疗特定的癌症，在严格的医疗监护下用于不同的患者群体，并且目前的措施对于防止妊娠是合适的。

对于局部应用于皮肤的类维生素 A 类药物，数据显示从皮肤吸收到体内活性物质的量非常低，因此这些产品不可能对胎儿造成伤害。然而，过度使用或皮肤损伤可能会增加类维生

素 A 类药物的吸收。因此，作为防范措施，PRAC 建议外用类维生素 A 类药物也不能在怀孕期间和育龄期妇女中使用。

- 神经精神疾病风险

PRAC 还回顾了与类维生素 A 类药物有关的神经精神疾病风险如抑郁症、焦虑症和情绪改变的现有数据。尽管有关这种可能风险的警告已经包含在某些口服类维生素 A 类药物的产品信息中，但委员会还是评估了这些警告的范围和性质，以确保它们能够反映现有的证据，并且在应用时与此保持一致。对于口服类维生素 A 类药物，PRAC 注意到了现有数据的局限性，并认为不能清晰的确认这种风险是否是由于使用这些药物造成的。但是 PRAC 认识到，由于疾病的性质，患有严重皮肤病的患者可能更容易患上神经精神疾病。因此，PRAC 仍建议所有口服类维生素 A 类药物的处方信息应包含关于此风险的警告，包括患者及其家属应注意的症状和体征（如情绪或行为的变化）。对于局部用类维生素 A 类药物，现有的数据虽然极其有限，但已表明这些药物不会带来精神副作用的风险，因此不需要在处方信息中增加额外的警告。

PRAC 的建议将发送至人用药品委员会（CHMP）审核。CHMP 的意见发布时会公布给患者和医务人员更多详细建议。

（EMA 网站）

欧盟发布关于女性安全服用治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他的临时建议

目前，欧洲药品管理局 PRAC 正在评估用于治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他（商品名：Esmya）的获益和风险，因为收到了严重肝损伤的报告，其中包括了导致移植的肝衰竭报告。

在以上评估期间，PRAC 于 2018 年 2 月 8 日发布一项临时建议：正在服用 Esmya 用来治疗子宫肌瘤的女性患者应定期进行肝功能检查；所有服用 Esmya 的女性患者在治疗期间应每月至少进行 1 次肝功能检查；如果检验异常（肝酶水平超过正常上限的 2 倍），医务人员应停止患者的治疗并对其密切监测；在停止治疗后 2 至 4 周内应再次进行肝功能检查。PRAC 同时建议，新的患者暂且不要开始此药品治疗，刚结束一个疗程患者也暂不开始下一个疗程。

关于 Esmya 和严重肝损伤病例的关联性仍在评估。在始于 2017 年 12 月的评估结论出来之前，以上建议作为临时措施用来保护患者健康。

给患者的建议：

• Esmya 用于治疗子宫肌瘤。由于服用该药物的女性患者中发生的严重肝脏问题，EMA 正在评估该药的风险获益。

• 作为一项预防措施，当服用 Esmya 时，需要抽血来检查肝脏功能是否良好。如果检验表明肝脏有问题，停止治疗。

• 如果有恶心、呕吐、上腹疼痛、食欲不振、疲倦、眼睛或皮肤发黄等症状，请立即与医生联系，因为这些可能是肝脏问题的征兆。

• 如果正要开始治疗或开始一个新的治疗过程，医生会暂停治疗，直到 EMA 的评估完成。

• 如果已经停止治疗，医生会在停止服用 Esmya 后 2 到 4 周内检查肝脏功能。

给医务人员的建议：

在收到 Esmya 相关的肝损伤和肝衰竭的报告后，EMA 提出了以下临时建议：

• 新的患者不要服用 Esmya，已经结束一个疗程的患者不要进行新的疗程。

• 对所有服药的患者进行至少每月 1 次肝功能检查。如果患者转氨酶水平发展为高于正常上限的 2 倍以上，要停止治疗并密切监测患者。在停止治疗后 2 至 4 周内应再次进行肝功能检查。

• 符合肝损伤症状和体征（如恶心、呕吐、厌食、右季肋部疼痛、厌食、乏力、黄疸等）的任何患者，应立即检查转氨酶水平。如果患者转氨酶水平高于正常上限的 2 倍以上，要停止治疗并密切监测患者。

• 告知患者肝损伤的症状和体征。

在 EMA 评估结论出来之前，这些建议都是临时措施。使用该药的医务人员将会收到进一步信息的信函。

Esmya 于 2012 年在欧盟被批准用于治疗中至重度症状的子宫肌瘤，子宫肌瘤为未绝经妇女中常见的一种非癌性（良性）肿瘤。在患者手术切除子宫肌瘤前可服用该药长达 3 个月，在其他部分患者中也可以长期服用但需要治疗中断。

Esmya 的活性成分为醋酸乌利司他，通过结合到细胞表面的孕酮受体上，从而阻断孕酮与受体结合产生作用。由于孕酮可以促进子宫肌瘤的生长，醋酸乌利司他通过阻断孕酮作用而减少肌瘤体积。醋酸乌利司他同时也是单剂量紧急避孕药 EllaOne 的活性成分，该药目前没有相关的严重肝损伤的病例报告，不需要关注该方面的风险。

（EMA 网站）

药事管理

互联网药品信息服务管理办法

（2004 年 7 月 8 日国家食品药品监督管理局令第 9 号公布 根据 2017 年 11 月 7 日国家食品药品监督管理总局局务会议《关于修改部分规章的决定》修正）

第一条 为加强药品监督管理，规范互联网药品信息服务活动，保证互联网药品信息的真实、准确，根据《中华人民共和国药品管理法》《互联网信息服务管理办法》，制定本办法。

第二条 在中华人民共和国境内提供互联网药品信息服务活动，适用本办法。

本办法所称互联网药品信息服务，是指通过互联网向上网用户提供药品（含医疗器械）信息的服务活动。

第三条 互联网药品信息服务分为经营性和非经营性两类。

经营性互联网药品信息服务是指通过互联网向上网用户有偿提供药品信息等服务的活动。

非经营性互联网药品信息服务是指通过互联网向上网用户无偿提供公开的、共享性药品信息等服务的活动。

第四条 国家食品药品监督管理总局对全国提供互联网药品信息服务活动的网站实施监督管理。

省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门对本行政区域内提供互联网药品信息服务活动的网站实施监督管理。

第五条 拟提供互联网药品信息服务的网站，应当在向国务院信息产业主管部门或者省级电信管理机构申请办理经营许可证或者办理备案手续之前，按照属地监督管理的原则，向该网站主办单位所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门提出申请，经审核同意后取得提供互联网药品信息服务的资格。

第六条 各省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门对本辖区内申请提供互联网药品信息服务的互联网站进行审核，符合条件的核发《互联网药品信息服务资格证书》。

第七条 《互联网药品信息服务资格证书》的格式由国家食品药品监督管理总局统一制定。

第八条 提供互联网药品信息服务的网站，应当在其网站主页显著位置标注《互联网药品信息服务资格证书》的证书编号。

第九条 提供互联网药品信息服务网站所登载的药品信息必须科学、准确，必须符合国家的法律、法规和国家有关药品、医疗器械管理的相关规定。

提供互联网药品信息服务的网站不得发布麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、戒毒药品和医疗机构制剂的产品信息。

第十条 提供互联网药品信息服务的网站发布的药品（含医疗器械）广告，必须经过食品药品监督管理部门审查批准。

提供互联网药品信息服务的网站发布的药品（含医疗器械）广告要注明广告审查批准文号。

第十一条 申请提供互联网药品信息服务，除应当符合《互联网信息服务管理办法》规定的要求外，还应当具备下列条件：

- （一）互联网药品信息服务的提供者应当为依法设立的企事业单位或者其他组织；
- （二）具有与开展互联网药品信息服务活动相适应的专业人员、设施及相关制度；
- （三）有两名以上熟悉药品、医疗器械管理法律、法规和药品、医疗器械专业知识，或者依法经资格认定的药学、医疗器械技术人员。

第十二条 提供互联网药品信息服务的申请应当以一个网站为基本单元。

第十三条 申请提供互联网药品信息服务，应当填写国家食品药品监督管理总局统一制

发的《互联网药品信息服务申请表》，向网站主办单位所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理局提出申请，同时提交以下材料：

（一）企业营业执照复印件。

（二）网站域名注册的相关证书或者证明文件。从事互联网药品信息服务网站的中文名称，除与主办单位名称相同的以外，不得以“中国”“中华”“全国”等冠名；除取得药品招标代理机构资格证书的单位开办的互联网站外，其他提供互联网药品信息服务的网站名称中不得出现“电子商务”“药品招商”“药品招标”等内容。

（三）网站栏目设置说明（申请经营性互联网药品信息服务的网站需提供收费栏目及收费方式的说明）。

（四）网站对历史发布信息进行备份和查阅的相关管理制度及执行情况说明。

（五）食品药品监督管理局在线浏览网站上所有栏目、内容的方法及操作说明。

（六）药品及医疗器械相关专业技术人员学历证明或者其专业技术资格证书复印件、网站负责人身份证复印件及简历。

（七）健全的网络与信息安全保障措施，包括网站安全保障措施、信息安全保密管理制度、用户信息安全管理制度的。

（八）保证药品信息来源合法、真实、安全的管理措施、情况说明及相关证明。

第十四条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局在收到申请材料之日起 5 日内做出受理与否的决定，受理的，发给受理通知书；不受理的，书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第十五条 对于申请材料不规范、不完整的，省、自治区、直辖市食品药品监督管理局自申请之日起 5 日内一次告知申请人需要补正的全部内容；逾期不告知的，自收到材料之日起即为受理。

第十六条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局自受理之日起 20 日内对申请提供互联网药品信息服务的材料进行审核，并作出同意或者不同意的决定。同意的，由省、自治区、直辖市食品药品监督管理局核发《互联网药品信息服务资格证书》，同时报国家食品药品监督管理局备案并发布公告；不同意的，应当书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

国家食品药品监督管理总局对各省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门的审核工作进行监督。

第十七条 《互联网药品信息服务资格证书》有效期为 5 年。有效期届满，需要继续提供互联网药品信息服务的，持证单位应当在有效期届满前 6 个月内，向原发证机关申请换发《互联网药品信息服务资格证书》。原发证机关进行审核后，认为符合条件的，予以换发新证；认为不符合条件的，发给不予换发新证的通知并说明理由，原《互联网药品信息服务资格证书》由原发证机关收回并公告注销。

省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门根据申请人的申请，应当在《互联网药品信息服务资格证书》有效期届满前作出是否准予其换证的决定。逾期未作出决定的，视为准予换证。

第十八条 《互联网药品信息服务资格证书》可以根据互联网药品信息服务提供者的书面申请，由原发证机关收回，原发证机关应当报国家食品药品监督管理总局备案并发布公告。被收回《互联网药品信息服务资格证书》的网站不得从事互联网药品信息服务。

第十九条 互联网药品信息服务提供者变更下列事项之一的，应当向原发证机关申请办理变更手续，填写《互联网药品信息服务项目变更申请表》，同时提供下列相关证明文件：

- （一）《互联网药品信息服务资格证书》中审核批准的项目（互联网药品信息服务提供者单位名称、网站名称、IP 地址等）；
- （二）互联网药品信息服务提供者的基本项目（地址、法定代表人、企业负责人等）；
- （三）网站提供互联网药品信息服务的基本情况（服务方式、服务项目等）。

第二十条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门自受理变更申请之日起 20 个工作日内作出是否同意变更的审核决定。同意变更的，将变更结果予以公告并报国家食品药品监督管理总局备案；不同意变更的，以书面形式通知申请人并说明理由。

第二十一条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门对申请人的申请进行审查时，应当公示审批过程和审批结果。申请人和利害关系人可以对直接关系其重大利益的事项提交书面意见进行陈述和申辩。依法应当听证的，按照法定程序举行听证。

第二十二条 未取得或者超出有效期使用《互联网药品信息服务资格证书》从事互联网药品信息服务的，由国家食品药品监督管理总局或者省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门给予警告，并责令其停止从事互联网药品信息服务；情节严重的，移送相关部门，依照有关法律、法规给予处罚。

第二十三条 提供互联网药品信息服务的网站不在其网站主页的显著位置标注《互联网药品信息服务资格证书》的证书编号的，国家食品药品监督管理总局或者省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门给予警告，责令限期改正；在限定期限内拒不改正的，对提供非经营性互联网药品信息服务的网站处以 500 元以下罚款，对提供经营性互联网药品信息服务的网站处以 5000 元以上 1 万元以下罚款。

第二十四条 互联网药品信息服务提供者违反本办法，有下列情形之一的，由国家食品药品监督管理总局或者省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门给予警告，责令限期改正；情节严重的，对提供非经营性互联网药品信息服务的网站处以 1000 元以下罚款，对提供经营性互联网药品信息服务的网站处以 1 万元以上 3 万元以下罚款；构成犯罪的，移送司法部门追究刑事责任：

- （一）已经获得《互联网药品信息服务资格证书》，但提供的药品信息直接撮合药品网上交易的；
- （二）已经获得《互联网药品信息服务资格证书》，但超出审核同意的范围提供互联网药品信息服务的；
- （三）提供不真实互联网药品信息服务并造成不良社会影响的；
- （四）擅自变更互联网药品信息服务项目的。

第二十五条 互联网药品信息服务提供者在其业务活动中，违法使用《互联网药品信息服务资格证书》的，由国家食品药品监督管理总局或者省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门依照有关法律、法规的规定处罚。

第二十六条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门违法对互联网药品信息服务申请作出审核批准的，原发证机关应当撤销原批准的《互联网药品信息服务资格证书》，由此

给申请人的合法权益造成损害的，由原发证机关依照国家赔偿法的规定给予赔偿；对直接负责的主管人员和其他直接责任人员，由其所在单位或者上级机关依法给予行政处分。

第二十七条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门应当对提供互联网药品信息服务的网站进行监督检查，并将检查情况向社会公告。

第二十八条 本办法由国家食品药品监督管理总局负责解释。

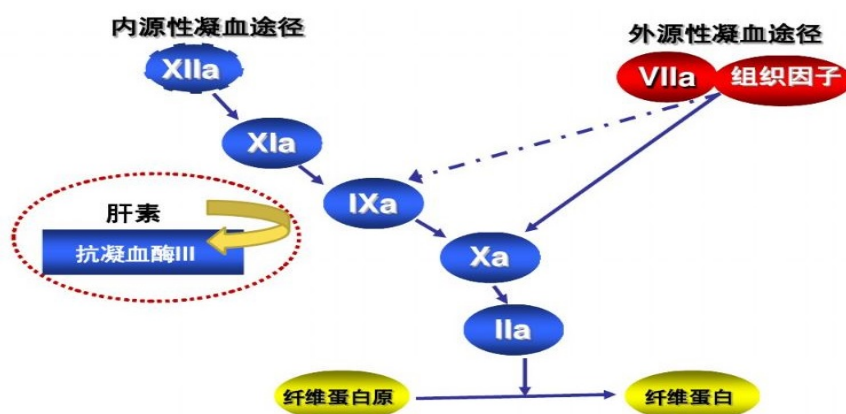
第二十九条 本办法自公布之日起施行。《互联网药品信息服务管理暂行规定》（国家药品监督管理局令第 26 号）同时废止。

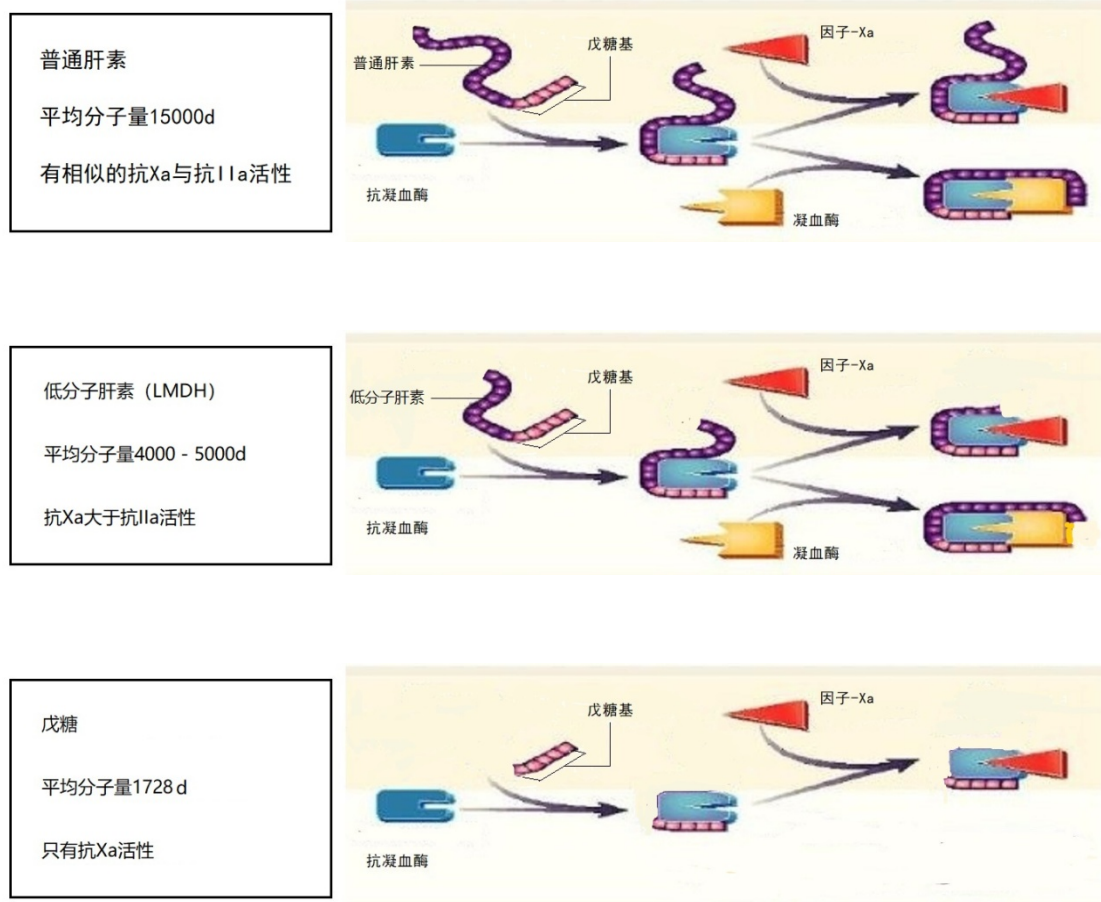
学习园地

抗凝药物的作用机制图解

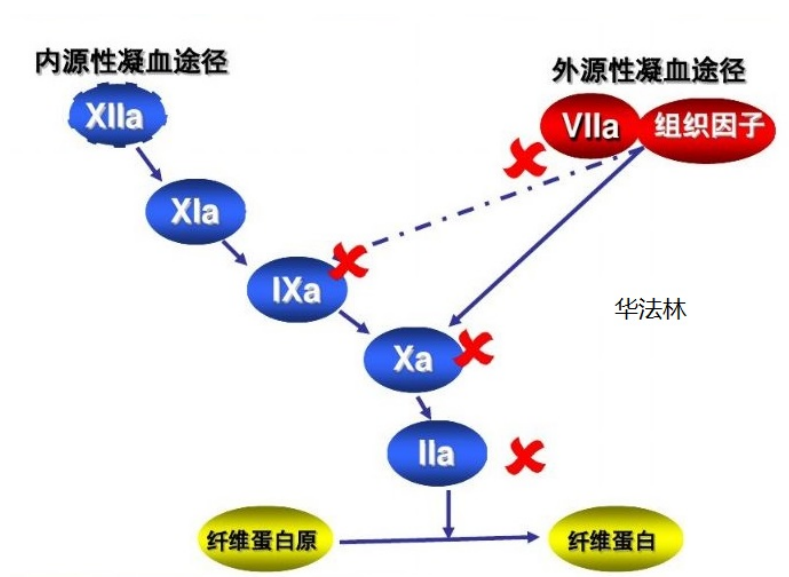
1 肝素类的抗凝机制

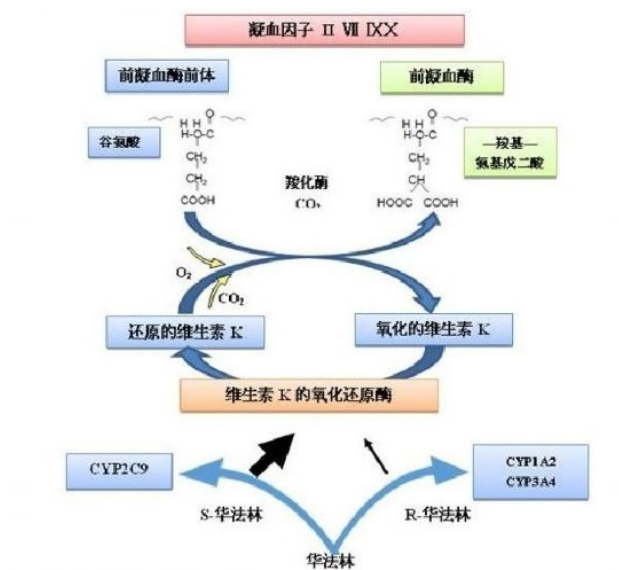
肝素由于本品具有带强负电荷的理化特性，能干扰血凝过程的许多环节，在体内外都有抗凝血作用。其作用机制比较复杂，主要通过与抗凝血酶III（AT-III）结合，而增强后者对活化的II、IX、X、XI和XII凝血因子的抑制作用。其后果涉及阻止血小板凝集和破坏，妨碍凝血激活酶的形成；阻止凝血酶原变为凝血酶；抑制凝血酶，从而妨碍纤维蛋白原变成纤维蛋白。



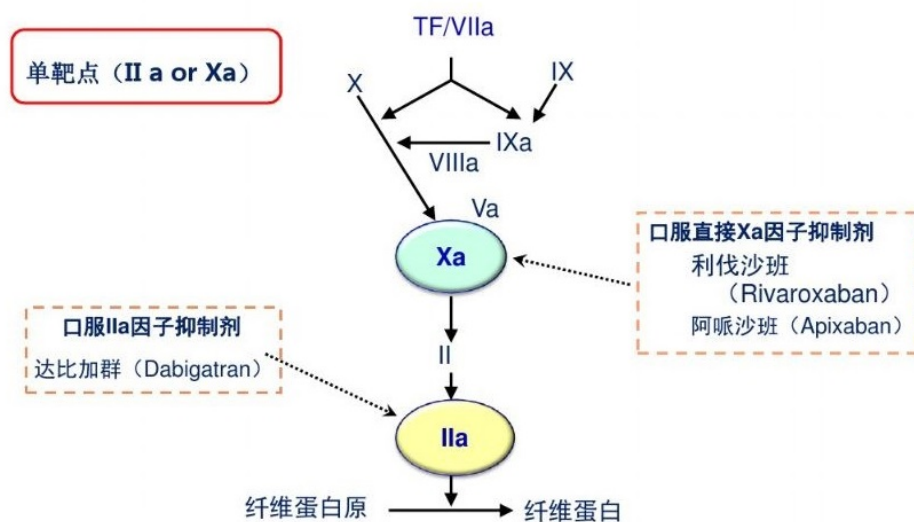


2 华法林的抗凝机制





3 新型口服抗凝药的机制



科室文化



高血压日赵金药师参加义诊



李文静药师参加义诊



李静副主任带队厂洼社区进行用药知识宣教





滕珈瑄药师到社区参加用药教育



刘慧药师进行文献解读



徐宇药师进行抗生素合理应用培训



徐宇副主任药师在儿科排查药物不良反应



李文静药师在药剂科教学培训



赵金药师在蜂鸟社区进行用药宣教





杨冰药师在讲解中药的合理应用



世界哮喘日徐宇药师参加义诊



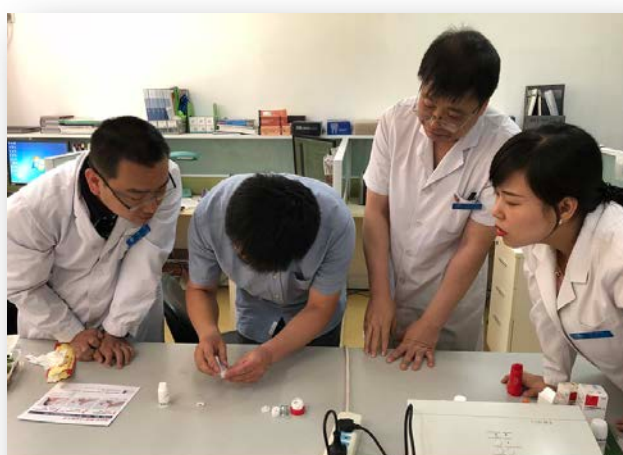
滕珈瑄药师耐心讲解



张英药师进行合理用药培训



徐宇药师在药剂科进行教学培训



药师们在拍摄教学短片



药剂科承办的一年一度的社区药师培训班开学季



支部书记苏芳带队深入社区进行合理用药宣教

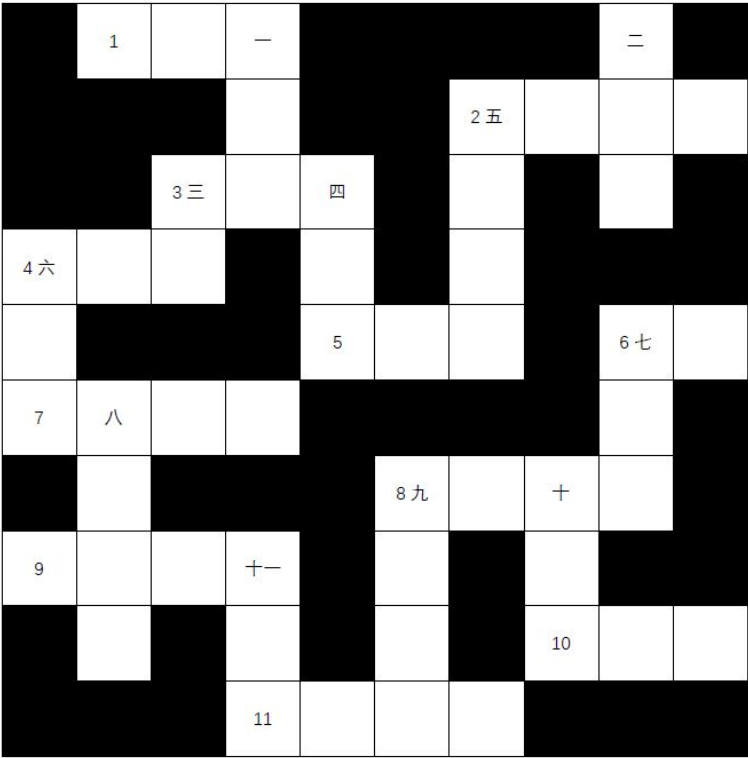


药剂科运动健儿载誉归来



休闲益智

填字游戏



横向：

- 1 药物商品名，本品用于预防胎儿先天性神经管畸形和妊娠期、哺乳期妇女预防用药。
- 2 药物通用名，本品为第三代头孢菌素，抗菌谱广，对大肠埃希菌、奇异变形杆菌、克雷伯菌属和沙门菌属等肠杆菌科细菌等革兰阴性菌有较强活性。分子量:477.45。
- 3 药物商品名，本品是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂。单药适用于治疗表皮生长因子受体(EGFR)基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗。
- 4 药物商品名，本品是胰岛素类似物。具有长效作用，应该每天一次在同一时间皮下注射给药。必须对预期的血糖水平、本品的剂量及给药时间进行个体化的确定及调整。
- 5 药物通用名，阿片受体激动剂，属强效麻醉镇痛药，药理作用与吗啡相似，其镇痛效力为吗啡的 80 倍。

- 6 药物通用名, 本品为复方制剂, 其组分为: 罂粟籽油与碘结合的一种有机碘化合物, 活性成分为碘化罂粟籽油脂肪酸乙酯。
- 7 药物通用名, 本品为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂。本品主要经肝脏代谢, 但不经细胞色素 P450 3A4 代谢。
- 8 药物通用名, 本品为选择性 β_2 受体激动剂, 能选择性激动支气管平滑肌的 β_2 受体, 有较强的支气管扩张作用。气雾吸入时对心脏的兴奋作用比异丙肾上腺素小。
- 9 药物通用名, 本品用于改善慢性动脉硬化性闭塞症引起的慢性溃疡、疼痛、发冷及间歇跛行等症状。
- 10 药物通用名, 本品属吡咯类抗真菌药, 对深部感染真菌如念珠菌属、着色真菌属、球孢子菌属、组织浆胞菌属、孢子丝菌属等均具抗菌作用, 对毛发癣菌等亦具抗菌活性。
- 11 药物通用名, 在人前列腺标本的受体结合实验中, 本品显示了比盐酸哌唑嗪强 2.2 倍、比甲磺酸酚妥拉明强 40 倍的 α_1 受体阻断作用。

纵向:

- 一 药物商品名, 本品为肠外营养的添加剂。10ml 能满足成人每天对铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟和碘的基本和中等需要。妊娠妇女对微量元素的需要量轻度增高, 所以本品也适用于妊娠妇女补充微量元素。
- 二 药物通用名, 本品为强效利尿剂, 通过抑制肾小管髓袢厚壁段对 NaCl 的主动重吸收。静脉用药后作用开始时间为 5 分钟, 达峰时间为 0.33 小时。作用持续时间为 2 小时。
- 三 药物商品名, 本品主要成份为前列腺素 E1, 其化学名称为: (1R, 2R, 3R)-3-羟基-2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸。
- 四 药物通用名, 本品用于完全或部分逆转阿片类药物的作用, 包括由天然的或合成的阿片类药物引起的呼吸抑制。
- 五 药物通用名, 三代头孢口服制剂, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌有广泛的抗菌谱, 特别是对革兰阳性菌中的葡萄球菌属、链球菌属等, 比以往的口服头孢菌素有更强的抗菌活性, 其作用方式是杀菌性的。对多种细菌产生的 β -内酰胺酶稳定, 对 β -内酰胺酶的产生菌也具有优异的抗菌活性。
- 六 药物商品名, 用于治疗抑郁症。治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。是二环氢化酞类衍生物的单一右旋光学异构体。抗抑郁的作用机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取, 从而增强中枢 5-羟色胺能神经的功能有关。

七 药物通用名，碘造影剂，本品具有高度水溶性，低血浆蛋白结合等特点，几乎只分布于细胞外，没有或仅有少量分布于细胞内。此物质主要以原形通过肾脏清除(99%)。

八 药物通用名，用于治疗水痘带状疱疹及 I 型、II 型单纯疱疹病毒感染，包括初发和复发的生殖器疱疹病毒感染。本品是阿昔洛韦的前体药物，口服后吸收迅速并在体内很快转化为阿昔洛韦，其抗病毒作用为阿昔洛韦所发挥。

九 药物通用名，本品是一种长效 β 2-肾上腺素能受体激动剂。对哮喘病人具有明显的支气管扩张作用。吸入 50 微克剂量后，血浆中达峰时间为 5~10 分钟，峰浓度大约 0.1~0.2 μ g/ml。

十 药物通用名，房性心律失常伴快速室性心律；W-P-W 综合征的心动过速；严重的室性心律失常。体外电除颤无效的室颤相关心脏停搏的心肺复苏。仅用等渗葡萄糖溶液配制，不要向输液器中加入任何其他制剂，应尽量通过中心静脉途径给药。

十一 药物通用名，用于偶发性失眠症，暂时性失眠症。本品是一种与苯二氮卓类有关的咪唑吡啶类催眠药物，其药效学活性本质上类似于其它同类化合物的作用：肌肉松弛、抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、引起遗忘。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，电话：82693357

联系人：贾桂胜

邮箱：mudan2888@163.com



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》
2018年 第4期
主 编：贾桂胜

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357