



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 6 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 -
基于代谢酶和基因的华法林药物相互作用评价.....	- 1 -
我院华法林与抗肿瘤药物及辅助用药相互作用的医嘱分析.....	- 4 -
中药注射剂与华法林药物相互作用的研究进展.....	- 10 -
不良反应.....	- 14 -
利奈唑胺致视力损害的文献分析.....	- 14 -
药物警戒.....	- 16 -
FDA 警告某些患者使用氟喹诺酮类抗生素可增加主动脉血管破裂或撕裂的风险.....	- 16 -
英国警告芬太尼透皮贴剂意外暴露带来的严重风险.....	- 18 -
英国警示利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者死亡、血栓和出血风险.....	- 19 -
药事管理.....	- 22 -
我国拟对疫苗管理单独立法.....	- 22 -
学习园地.....	- 23 -
有关阿司匹林的更新.....	- 23 -
科室文化.....	- 25 -
休闲益智.....	- 27 -
药名填空：（所有药品为本院药房现有品种）.....	- 27 -
杂志征文.....	- 29 -

---

## 药学文摘

### 基于代谢酶和基因的华法林药物相互作用评价

——摘自《临床合理用药》2017 年第 4A 期

高森, 郭冰丽

【关键词】 华法林; 药物相互作用; 代谢酶; 基因

【DOI】 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2017. 10. 101

华法林是传统口服抗凝药的重要代表, 体内通过拮抗维生素 K 和降低凝血酶诱导的血小板聚集而发挥作用。临床用于需长期维持抗凝者, 也可用于心梗的辅助治疗。华法林的剂量反应受遗传因素、食物、药物、环境因素及患者疾病状态等诸多方面的影响较大, 加之药物本身治疗窗窄, 个体差异明显, 如使用不当, 易发生出血或栓塞事件, 因此需要严密监测。目前, 基于对影响华法林疗效的 CYP2C9、CYP4F2 及 VKORC1 酶的基因多样性研究日渐成熟。许多研究也显示华法林与多种药物合用会产生药物相互作用, 无论是在改变抗凝作用方面, 还是引起不良反应上都引起了研究者的关注。本文从华法林药物相互作用方面进行探讨, 在查阅相关文献后对此作如下评价, 以促进华法林安全有效合理的应用, 为临床实践提供用药参考。

#### 1 主要产生机制

1.1 肝脏代谢 华法林体内代谢过程受多种因素影响。其中 CYP450 酶和 VKORC1 基因在解释个体剂量差异中起到关键作用。一般认为, 华法林在体内主要是通过 CYP2C9 代谢。华法林外消旋混合体的化学结构存在两种构型, S-构型是 R-构型抗凝活性的 5 ~ 6 倍, 因此影响 S-构型的因素更加关键。S-构型是由 CYP2C9 酶代谢, R-构型由多种代谢酶(CYP3A4, CYP1A2 和 CYP2C19)代谢。正因为 R-构型不如 S-构型生物活性高, 以及消除的替代途径, 药物对抑制这些酶而影响抗凝作用的控制通常不那么引人注目。CYP4F2 是维生素 K 的代谢酶, 其基因变异可以通过影响体内维生素 K 的水平从而影响维生素 K 相关的凝血因子水平, 继而影响个体间的华法林剂量。VKORC1 基因是华法林的靶标酶。VKORC1 基因如

果产生更会引起该酶在 mRNA 表达水平的改变,从而导致该蛋白质表达功能的改变,对华法林的抗凝作用产生影响。

1.2 遗传因素及其他 不同人种中 CYP2C9 的表现呈基因多态性, 种族差异显著。CYP2C9 具有 13 种基因异构体, 以 CYP2C9\* 2 和 CYP2C9\* 3 多见。这些异构体显现的几率呈人种相关性, 其中白种人、黑种人和黄种人分别为 20%、6% 和 2%。各色人种所需的抗凝作用亦不同。中国人群中以 CYP2C9\* 3 多见, 而 CYP2C9\* 2 却相对较少, 其他变异型少见。研究发现, 在中国汉族人群服华法林后的起始 7 d 内, CYP4F2 基因多态性的 CC 基因型携带者 INR 进入治疗窗时所需的华法林剂量比 CT/TT 基因型携带者相比较低。由于种族差异, ACCP9 对普通患者建议, 华法林起始剂量 10 mg。而亚洲人的平均华法林剂量相对较低, 中国专家共识的华法林维持剂量大约在 3 mg。华法林药物相互作用还受患者自身的身体状况、年龄、身高、体质量的影响。

## 2 华法林药物相互作用的分类

2.1 药效学相互作用 药效学相互作用是指华法林受合用药影响, 血药浓度变化不大, 但抗凝作用产生变化。根据华法林的体内过程可分为如下类型: 改变体内维生素 K 的吸收利用、影响与维生素 K 相关性凝血因子的合成与水平、影响止血过程、改变受体的亲和力和干扰血小板功能等。

非甾体抗炎药和抗血小板药, 可使华法林抗凝作用增强。影响血小板功能的药物, 如阿司匹林和氯吡格雷, 增加服用华法林患者的主要出血风险, 但未提升 INR。还有证据表明: 抗抑郁药物, 特别是 SSRI 类, 可以抑制血小板聚集而消耗血小板 5-HT 的水平。SSRI 类通常规定与华法林合用可能是引发主要出血的一个重要的独立危险因素。损伤胃肠道黏膜这种相互作用是直观的, 但有时会被忽视。合用非甾体类抗炎药剂量较大或持续性依赖的患者引起消化道糜烂的比例很大。这些侵蚀是无症状的, 甚至患者的 INR 在期望的范围内, 但是同时使用华法林出血的风险大幅增加。通常情况下, 由于维生素 K 可直接拮抗华法林, 减弱其抗凝作用, 因此维生素 K 相关性改变大都会对华法林作用产生影响。到目前为止, 最重要的是对乙酰氨基酚。Gebauer 等对华法林与对乙酰氨基酚合用研究显示, 抗凝效果增强, 可能是由于对乙酰氨基酚或其代谢物与维生素 K 产生竞争性拮抗作用导致维生素 K 周期的中断。最近的证据表明, 这种相互作用主要是由对乙酰氨基酚的高活性代谢物负责, 对

乙酰氨基酚过量后肝损伤。治疗剂量的对乙酰氨基酚产生一些代谢产物，抑制维生素 K-依赖性羧化酶，维生素 K 周期的一个关键酶。而有些患者在使用标准剂量的对乙酰氨基酚后出现 INR 迅速和显著地增加，但此原因尚不清楚。

2.2 药动学相互作用 药动学的相互作用是指合用药物后华法林的体内分布与消除产生变化，生物利用度、蛋白结合率改变，影响了华法林的代谢，进而抗凝作用发生改变。

胃黏膜保护剂和调血脂药在华法林的吸收途径上影响华法林抗凝效果。华法林蛋白结合率高达 98% ~ 99%，与蛋白结合率高的药物和食物，可以对华法林与血浆蛋白结合产生竞争性地抑制作用，从而使游离型华法林有所增加，抗凝效果增强。受到蛋白结合的竞争性影响，华法林的某些相互作用同样表现为可变性。如苯妥英钠与华法林合用时，表现为抗凝作用初期先增强而后长期减弱。甲泼尼龙与华法林合用，表现为大剂量增强<sup>[13]</sup>。华法林在体内的消除过程同样会受到合用药物的影响。咪康唑能降低华法林在体内的消除，使游离型的血药浓度升高，合用后有出血倾向。

### 3 华法林药物相互作用的评价

如何评价华法林抗凝作用程度，临床上使用标准化的凝血酶原时间 (PT) 为指标即用国际标准化比值 (INR) 来调整华法林的用药剂量。 $INR = PTR \times ISI$ ，其中 ISI 为国际敏感指数，代表凝血活酶的促凝活性；PTR 为受试者 PT 与正常血浆 PT 的比值。目标 INR 值可依据具体治疗情况而定，最佳抗凝效果对于多数患者而言，INR 的合适范围为 2.0 ~ 3.0。但 > 75 岁的老年人及患出血性疾病、体质量 < 50 kg、肝功能不全的患者，目标 INR 可以调低至 1.8 ~ 2.5。如患者出现肺栓塞、房颤或复律及近端深静脉血栓形成情况的目标 INR 值为 2.5，而心脏瓣膜修复者的抗凝目标 INR 值为 3.5。判断华法林的抗凝治疗是否具有安全性和有效性，主要依赖于 INR 是否能够维持在治疗范围内，若  $INR > 4$  时，出血的危险性开始增加，当  $INR > 5$ ，则说明患者出血的几率明显增大。通常可采取 3 种措施降低 INR：华法林停用或减量；给予维生素 K，一般为口服，如需快速逆转抗凝效应，可缓慢静脉注入（时间 > 3 min）维生素 K 5 ~ 10 mg；直接输注新鲜血浆或浓缩的凝血酶原制剂，这是最快捷有效的方法。当  $INR < 2$  时，说明患者发生血栓栓塞的危险性显著上升，应及时调整华法林剂量，继续监测 INR，直至 INR 值稳定。

在与华法林产生相互作用的药物中可增加 INR 值的药物占大多数。临床应用时，随华法林剂量不同，多数患者在口服 2~7 d 后出现抗凝效应，这是因为华法林的起效时间决定于维生素 K 依赖性凝血因子的血浆浓度及其体内消除速率，故华法林起效缓慢。若患者需要迅速达到预期抗凝效果，可以在使用华法林的同时联合应用普通肝素或低分子肝素，待华法林的抗凝作用充分显现后再停用肝素。对于不需要立即产生抗凝效果，如慢性心房颤动患者，可以每天口服华法林 5 mg 左右，一般 6 d 内可产生满意的抗凝效果。对于华法林敏感的患者，包括老年人和具有出血危险的患者，开始服药剂量应  $<5$  mg/d。患者 INR 值的监测频率大致为初开始治疗时第 1 周至少查 3 次 INR，1 周后改为每周 1 次，直到第 4 周，INR 值达到目标值并稳定后每 4 周查 1 次 INR，剂量调整后应重新监测 INR 值。

#### 4 结语

综上所述，华法林作为一种常用的口服抗凝药广泛地用于血栓栓塞性疾病，此类患者多年龄大，合并多种基础疾病，此时常需合并使用降压药、调血脂和抗菌药等进行配合治疗，而合用药物后产生的相互作用多对华法林抗凝作用有较大影响。尽管华法林相互作用曾使临床治疗陷入困境，但大多可以避免。大多数相互作用导致的出血风险增加都是伴随着 INR 的升高，但并不绝对。对临床医师来说幸运的是，常见的与华法林产生相互作用的药物可分为熟悉的几类，通过有限数量的机制及其表现来影响，其中许多是直观。由于药物的相互作用通过这些原则被认识，因此，临床医师对此类患者合并用药时应慎重考虑，深思熟虑的处方习惯和规范的监测被添加到包含华法林的治疗方案后存在伤害的风险可以降低。建议选择使用与华法林合用后抗凝作用变化较小或在可控或可预测范围内的药物，同时患者用药期间特别注意定期监测 INR 值，并密切观察可能发生的出血表现，如果发生异常情况需及时变更治疗方案。

### 我院华法林与抗肿瘤药物及辅助用药相互作用的医嘱分析

——摘自《中国药房》2017 年第 12 期

范丽萍，焦园园，王睿晴，张艳华

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408 (2017) 12-1616-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.10

**摘要** 目的:分析和总结华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用,为临床安全用药提供参考。方法:采用回顾性分析的方法,通过医院信息管理系统调取 2006 年 1 月—2015 年 12 月我院住院患者使用华法林的医嘱,提取患者基本信息、适应证、华法林用法用量、国际标准化比值 (INR) 等,并依据 MICROMEDEX 2.0 数据库中的药物相互作用评价标准予以总结,并查阅相关文献予以确证。结果:共纳入 72 条医嘱,合计 56 例患者,其中 14 条医嘱在抗肿瘤治疗过程中华法林的用药剂量有调整,推断可能发生了相互作用。MICROMEDEX 2.0 评价共有 17 种药物与华法林存在相互作用,等级为“严重”的有厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、卡铂、长春新碱、布洛芬。结论:华法林与多种抗肿瘤药物和相关辅助药物存在相互作用。临床在华法林与肿瘤化疗药物和相关辅助药物联用时,应严密监测患者 INR 值,做好预防措施,保障患者的用药安全。

**关键词** 华法林; 抗肿瘤药物; 辅助用药; 相互作用

早在 19 世纪 60 年代,人们就认识到恶性肿瘤易并发静脉血栓性疾病。据报道,15%左右的恶性肿瘤患者会出现静脉血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE),约为非肿瘤患者的 4~7 倍,进而导致肿瘤患者的死亡风险增加 2~6 倍。华法林为一种香豆素类口服抗凝药,可用于预防和治疗 VTE,包括深静脉血栓形成 (Deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (Pulmonary embolism, PE) 及心脏瓣膜置换术、人工血管移植术、心房颤动导致的血栓形成。国内相关指南指出,治疗静脉血栓的方案为低分子肝素联合华法林至国际标准化比值 (International normalized ratio, INR) 维持在 2~3 时停用低分子肝素,华法林维持治疗 1 年以上或至肿瘤稳定。然而在临床实践过程中发现,华法林的治疗窗窄 (用药剂量不足易发生血栓栓塞,使抗凝治疗失败;用药过量则导致出血,严重者将危及生命),治疗时个体差异大,易受基因、代谢过程及其他药物等多种因素的影响,因此需严格控制用药剂量,定期监测 INR 值,避免发生药物相互作用。近年来国内也有研究报道,恶性肿瘤患者在同时服用华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物时会发生相互作用,进而影响华法林的抗凝作用。因此,本研究通过回顾性分析的方法总结了华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物联用的医嘱,依据美国 Thomson Healthcare 按临床应用需求制作的综述型事实数据库 (MICROMEDEX 2.0) 制定的“药物相互作用”判定标准,并查阅相关文献确定这些药

物之间是否可能发生相互作用，旨在为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从医院信息管理系统 (HIS) 调取我院 2006 年 1 月—2015 年 12 月住院患者使用华法林的医嘱，提取患者的基本信息、适应证、华法林用法用量、INR 检查结果、其他用药情况 (包括抗肿瘤药物及抑酸、保肝、止吐、镇痛等辅助药物) 等信息，采用 Excel 软件对数据进行统计分析。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①经病理诊断确诊为恶性肿瘤，性别与年龄不限，肿瘤类型和分期不限；②患者在住院期间服用华法林的同时也使用了抗肿瘤药物 (包括肿瘤化疗药物和靶向药物) 治疗；③抗肿瘤药物的给药方式为静脉注射或口服。排除标准：①非肿瘤患者；②华法林用药期间未进行肿瘤化疗药物或靶向药物治疗的患者；③胸、腹腔灌注等进行局部抗肿瘤治疗的患者；④仅采用中药注射剂治疗的患者。

### 1.3 评价指标

根据美国国立综合癌症网络 (National comprehensive cancer network, NCCN) 肿瘤相关静脉血栓栓塞症指南<sup>[7]</sup>，应用华法林最佳的抗凝强度为 INR 2.0~3.0。因此，在查阅病历期间，若发现患者化疗或靶向治疗过程中 INR 值不在上述范围 (INR<2.0 或者 INR>3.0)，且华法林用药剂量进行了相应的调整，则怀疑此患者应用华法林期间发生了药物相互作用。

MICROMEDEX 2.0 中对药物相互作用有明确的评价标准，包括对药物相互作用相

关文献证据等级的评价以及对药物相互作用严重性的评价，详见表 1。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

表 1 MICROMEDEX 2.0 中对药物相互作用的评价标准

Tab 1 Evaluation standard of drug interactions in MICROMEDEX 2.0

项目	分类	描述
文献证据等级	卓越	对照研究明确确立了相互作用的存在
	良好	文献强烈建议相互作用的存在,但缺乏良好对照研究
	一般	可用文献不佳,但从药理学角度考虑引导临床医师怀疑相互作用的存在性;或从药理学讲,可很好地使用类似的药物
药物相互作用严重性	未知	未知
	禁止	禁止同时使用这些药物
	严重	这种相互作用可能危及生命和/或需要医疗干预以尽量减少或避免严重的不良影响
	中等	这种相互作用可能导致加重患者的病情和/或需要在治疗中发生改变
	较少	这种相互作用将限制临床效果,表现可能包括增加副作用的频率或严重程度,但一般不需要在治疗中作重大改变
尚不明确	未知	

本次调取的全院使用华法林的医嘱共计 263 条, 通过筛选, 符合纳入标准的医嘱有 72 条, 合计 56 例患者。患者的年龄分布主要为 60~69 岁 (35.71%), 肿瘤类型以肺癌多见 (33.93%), 肿瘤患者服用华法林的原因不同, 多以静脉血栓和 PE 为主, 详见表 2、表 3、表 4

## 2.2 与华法林存在相互作用的药物

72 条医嘱中, 有 14 条医嘱在抗肿瘤治疗过程中华法林的用药剂量有调整记录, 且患者  $INR < 2.0$  或  $INR > 3.0$ 。提取有效信息并分类整理, 怀疑与华法林存在相互作用的药物有靶向药物、化疗药物、抗酸药和镇痛药, 详见表 5。

## 2.3 华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用

将 72 条医嘱中与华法林同时使用的抗肿瘤药物和相关辅助药物归纳整理, 输入 MICROMEDEX 2.0 中, 查看这些药物是否与华法林存在相互作用, 以及相互作用的严重程度。结果发现, 共有 17 种药物与华法林理论上存在相互作用, 其中 7 种抗肿瘤药物和 1 种辅助药物 (布洛芬) 与华法林存在严重的相互作用, 详见表 6、表 7。

## 3 讨论

表 2 患者年龄分布

Tab 2 Age distribution of patients

年龄, 岁	例数	构成比, %
20~29	3	5.35
30~39	0	0
40~49	8	14.29
50~59	16	28.57
60~69	20	35.71
70~79	8	14.29
80~89	1	1.79
合计	56	100

表 3 患者肿瘤类型

Tab 3 Types of patients

肿瘤类型	例数	构成比, %
肺癌	19	33.93
肠癌	7	12.50
肾癌	6	10.71
淋巴瘤	5	8.93
胃癌	3	5.35
食管癌	3	5.35
胸腺癌	3	5.35
尿路上皮癌	2	3.57
乳腺癌	2	3.57
宫颈癌	1	1.79
前列腺癌	1	1.79
胰癌	1	1.79
黑色素瘤	1	1.79
鼻咽癌	1	1.79
膀胱癌	1	1.79
合计	56	100

表 4 华法林用药原因

Tab 4 Reasons for using warfarin

原因	例数	构成比, %
静脉血栓	34	60.71
PE	13	23.22
心房颤动	3	5.35
风湿性心脏病	1	1.79
心脏瓣膜置换术后	1	1.79
人工血管移植术后	1	1.79
未提及	3	5.35
总计	56	100

### 3.1 患者基本信息分析

从患者的基本信息可以看出，年龄 40~79 岁的伴有恶性肿瘤的患者应用华法林进行抗凝治疗的较多，在这种情况下往往需要联合多种药物治疗，从而增加了药物发生相互作用的机会，因此临床需要严密监测患者情况。另外，此次研究的患者中肺癌患者居首位，其次是肠癌、肾癌患者，这可能与肿瘤本身的发病率有关。华法林的用药原因主要为静脉血栓(60.71%)和 PE(23.22%)，二者是由肿瘤高凝状态引起的；其他应用华法林的原因可能与患者的其他疾病相关。

表 5 与华法林存在相互作用的药物

Tab 5 Drugs interacted with warfarin

药品分类	药物名称
靶向药物	厄洛替尼
化疗药物	依托泊苷、顺铂、长春新碱、吉西他滨、卡培他滨、环磷酰胺
抗酸药	奥美拉唑、泮托拉唑
镇痛药	布洛芬

表 6 华法林与抗肿瘤药物的相互作用关系

Tab 6 Drug interaction between warfarin and anti-tumor drugs

药物	与华法林相互作用程度	文献证据等级	结论
厄洛替尼	严重	良好	可能导致出血风险增加
氟尿嘧啶	严重	卓越	可能导致出血风险增加
卡培他滨	严重	卓越	可能导致出血风险增加
依托泊苷	严重	良好	可能导致 INR 值升高以及出血风险增加
环磷酰胺	严重	良好	可能导致 INR 值升高以及出血风险增加
卡铂	严重	良好	可能导致 INR 值升高以及出血风险增加
长春新碱	严重	良好	可能导致 INR 值升高以及出血风险增加
吉西他滨	中等	良好	可能导致出血风险增加
顺铂	中等	良好	可能导致 INR 值升高
曲妥珠单抗	中等	良好	可能导致出血风险增加
索拉非尼	中等	良好	可能导致出血风险增加
吉非替尼	中等	卓越	可能导致凝血酶原时间延长和 INR 值升高以及出血风险增加

### 3.2 华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用分析

华法林有 R 型和 S 型两种异构体，其中 S 型是消旋华法林片剂的主要成分，85% 的 S 型通过肝药酶 CYP2C9 代谢，而 R 型经过肝药酶 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢。因此，能够影响上述酶活性的药物均可影响华法林的代谢进而影响其抗凝作用，导致出血风险或血栓栓塞风险增高。

表 7 华法林与抗肿瘤相关辅助药物的相互作用关系

Tab 7 Drug interaction between warfarin and anti-tumor adjunctive drugs

种类	药物	与华法林相互作用程度	文献证据等级	结论
抑酸药	西咪替丁	中等	良好	可能导致出血风险增加
抑酸药	奥美拉唑	中等	良好	可能导致 INR 值升高以及抗凝效果增强
抑酸药	泮托拉唑	中等	良好	可能导致凝血酶原时间延长和 INR 值升高
镇痛药	曲马多	中等	良好	可能导致凝血酶原时间延长以及出血风险增加
镇痛药	布洛芬	严重	一般	可能导致出血风险增加

另外，与华法林竞争结合血浆蛋白也是其他药物影响华法林作用的途径之一，华法林与血浆蛋白的结合率高达 98%~99%。因此，与血浆蛋白结合率高的药物，可以竞争性地抑制华法林与血浆蛋白结合，从而使血浆中游离的华法林增加，进而凝血作用增强，甚至引起出血风险。

MICROMEDEX 2.0 中药物相互作用评价结果显示，大部分抗肿瘤药物与华法林理论上存

在相互作用，尤其是厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、环磷酰胺、卡铂、长春新碱等，这类药物与华法林存在严重的相互作用；而相关辅助药物中除了布洛芬为严重相互作用外，其余药物（包括西咪替丁、奥美拉唑、泮托拉唑、曲马多）的相互作用程度均为中等。文献证据等级分类多为良好或卓越，可见这些药物的相互作用证据较为可靠。药物相互作用的评价结果显示，大部分为 INR 值升高和/或出血风险增加，因此在用药过程中应密切监测患者的 INR 值以及出血相关症状。

查阅相关文献发现，文献中早有关于肿瘤患者应用华法林的过程中分别与卡培他滨、厄洛替尼、依托泊苷、卡铂、非甾体抗炎药等药物发生相互作用导致 INR 值异常升高甚至出现皮疹和出血的报道。分析华法林与上述药物发生相互作用的机制发现，目前各类药物相互作用机制均尚未明确：Camidge R 等认为，华法林与卡培他滨发生相互作用，可能与卡培他滨在肝脏代谢的过程中可抑制华法林的代谢酶 CYP2C9 的活性有关；而对于华法林和厄洛替尼，可能是由于二者的血浆蛋白结合率都很高，分别为 99%、92%~95%，厄洛替尼竞争华法林的蛋白结合位点，使血浆中游离的华法林浓度增加，进而使抗凝作用增强，发生出血等不良反应；而铂类药物可能是由于与华法林竞争蛋白质的结合位点，引起 INR 值升高有关；Juel J 等认为，非甾体抗炎药本身具有抑制血小板凝集的作用，加之布洛芬和华法林都是通过 CYP2C9 代谢，因此加剧了患者的出血风险。

尽管 MICROMEDEX 2.0 和相关文献都指出某些抗肿瘤药物与华法林存在相互作用，但在本研究的部分医嘱中这些药物同时使用时并没有发生理论上的相互作用。72 条医嘱中共有 14 条医嘱（19.44%）INR 值出现异常升高，可能出现相互作用，而调整华法林剂量后并没有发生威胁生命的不良反应，可见这些相互作用的发生还受其他因素的影响，尚需进一步研究。

由于华法林用药后个体差异较大，与其他药物的相互作用较多，加之肿瘤患者的化疗药物本身毒副作用大，使患者身体虚弱、免疫力降低，且肿瘤患者化疗过程中往往合用多种药物（包括肿瘤化疗药物、肿瘤辅助药物、基础疾病用药等），最终导致肿瘤患者发生药物相互作用的风险更高。因此，在化疗前临床药师应该查阅相关资料对多种药物可能存在的相互作用及不良反应进行预判：华法林若与厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、环磷酰胺、卡铂、长春新碱、布洛芬等药物合用时，发生严重相互作用的可能性较大，需及时与医

师沟通，必要时协助医师对用药方案进行调整。同时，在华法林用药过程中，也应密切监测患者的 INR 值，避免严重不良反应的发生。

此外，本研究还存在以下不足：（1）本研究为回顾性分析，提取的数据和信息全都来自医嘱，有一定的局限性，可能因为种种原因导致这些信息与实际情况略有出入；（2）本研究只分析了纳入的医嘱中存在的抗肿瘤药物，可能有其他抗肿瘤药物未涉及到。

综上所述，华法林与多种抗肿瘤药物和相关辅助药物存在相互作用。临床在华法林与肿瘤化疗药物和相关辅助药物联用时，应严密监测患者 INR 值，做好预防措施，保障患者的用药安全。

## 中药注射剂与华法林药物相互作用的研究进展

——摘自《中国老年保健医学》2016 年第 3 期

李 乐 程 欣 王 晶 晶

作者单位:昆明医科大学第一附属医院 老年病科 650032

**【摘要】** 华法林是临床应用较广泛的口服抗凝血药，而在老年病科通常会使用一些包括丹参、大株红景天、银杏、黄连、人参等中药提取物的注射剂。现已有部分研究表明中药制剂会增强或减弱华法林的抗凝效果，加之老年患者基础疾病较多，导致中药注射剂与华法林合用时更容易出现药物不良反应、药物相互作用及药源性疾病等用药相关问题，而临床上往往容易忽视二者合用时的用药安全。本文回顾性分析了上述常用中药注射剂与华法林相互作用的相关研究。重点探讨中药注射剂影响华法林作用的实验研究及临床研究结果，在中医药仍是我国临床实践重要组成部分的背景下，老年病科医生应充分考虑中药对华法林抗凝作用的影响，以提高药物疗效、降低药物不良反应，让老年患者在诊治过程中最大获益。

**【关键词】** 中药注射剂 华法林 药物相互作用

doi: 10. 3969/j. issn. 1672 - 4860. 2016. 03. 029

华法林是临床广泛应用的一种香豆素类口服抗凝血药，主要用于预防各种凝血。但华法林治疗指数窄，副作用大，个体差异大。当它的凝血因子 II 时间国际标准比值 (INR) 稍稍高出正常值范围时，患者就会出现出血，当稍低于正常值范围时，患者又会出现凝血，出血和凝血都会严重威胁患者的生命。并且华法林容易和多种药物、食物发生相互作用而导致严重不良反应，包括中药和西药。与华法林合用的中药会增强或减弱华法林的抗凝效果，其中增强其抗凝效果的中药有丹参、大株红景天、银杏、黄连等，减弱其抗凝效果的中药有人参等。在详细了解了以上几种中药注射剂后，现主要对这些老年病科常见的中药注射剂与华法林相互作用相关研究进展予以综述。

## 1 老年病科常见的中药注射剂与华法林相互作用的研究

1.1 丹参注射液 丹参为唇形科多年生草本植物，传统用于月经不调、血滞经闭、心腹疼痛、疮痍肿痛等症，其药理作用为降血压、保护肝脏、抑制血小板聚集，主要通过调节凝血因子 III 和纤维蛋白的调控来影响华法林的作用。华法林与丹参通常为老年病患者长期用药，因此考察丹参对华法林的作用对老年患者用药安全性研究至关重要。近年来，较多案例报道了丹参提取液或丹参注射液对华法林的药物相互作用。在丹参提取物对华法林药代动力学影响的研究中发现，其能明显增加华法林的最大血药浓度和达峰时间，延长华法林的凝血时间。另有研究学者研究丹参注射液对华法林的凝血功能以及药代动力学的影响，研究同样发现，前者使华法林的吸收速度常数、药时曲线下面积、最大血药浓度、半衰期增加。大鼠的凝血时间变化不受丹参的影响，然而丹参会升高华法林的凝血酶原时间，虽然二组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，但华法林作为治疗指数比较窄的药物，微小的凝血指标变化也具有重要的临床意义。丹参或丹参提取物会增加华法林的 INR，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。PT 和 INR 都是临床上判断凝血时间的指标。PT 值的大小和试剂有关，不同的试剂及实验室测定可能会产生 PT 值的差异。INR 值则可以排除实验室及测定试剂方法等对凝血时间的影响，从而相比较，所以对于 PT 和 INR 统计学结果之间的差异，并不矛盾。另外，单用华法林组和丹参联合华法林组之间的药代动力学参数均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )，说明丹参对大鼠体内稳态华法林的药代动力学行为有影响，主要是通过延长华法林的半衰期，增加了稳态血药浓度，降低清除率。因此，临床上当两种药物需要联合用药时，将增加华法林出血的危险。综上所述，丹参及丹参提取物等相关的制剂及注射液能够增加大鼠体内稳态华法林的药动学和药效学参数，所以临床上同时使用时应密切监测。

1.2 大株红景天注射液 大株红景天注射液也是老年病科常用的中药之一，具有明显的扩张冠状动脉，降低冠脉阻力，显著增加冠脉血流量，并能降低动脉血压，减慢心率，减小总外周阻力，从而有效降低心脏后负荷，在不明显增加心肌收缩力和左心室压力的情况下，心输出量和每搏输出量均明显增加，心脏有效做功得到加强。临床研究都表明对于老年冠心病心绞痛有良好的疗效。然而，红景天提取物在大鼠体内华法林药代动力学研究中发现凝血功能与相关药代动力学参数的影响无统计学意义，包括清除率、半衰期、分布容积等无显著作用( $P > 0.05$ )，但在临床如果长期使用仍需注意。

1.3 银杏注射液 临床上常用的中药注射剂还有银杏类的中药注射液，银杏叶提取物注射液，有效成分为莽草酸、白果双黄酮、异白果双黄酮、甾醇等，主要用于脑部、周围血液循环障碍，提高红细胞的变形适应能力，降低血液黏稠度，改善血液的流变性。用于急慢性脑功能不全及其后遗症：脑卒中、注意力不集中、记忆力衰退、痴呆；耳部血流及神经障碍：耳鸣、眩晕、听力减退、耳迷路综合征；眼部血流及神经障碍：糖尿病引起的视网膜病变及神经障碍、老年黄斑变性、视力模糊、慢性青光眼；周围循环障碍：各种周围动脉闭塞症、间歇性跛行症、手脚麻痺冰冷、四肢酸痛。体外研究表明银杏叶提取物(GBE)会影响体内 CYP2C9 的酶活性，从而影响 S-华法林 7-羟化<sup>[1]</sup>。但体内实验研究表明 GBE 对 CYP2C9 代谢底物双氯芬酸和甲苯磺丁脲代谢无影响，另外 GBE 和银杏内酯 B 均不会影响凝血过程，但白果内酯可通过诱导 S-华法林羟化酶而减弱华法林的抗凝作用。有大鼠实验显示，GBE 可诱导 CYPs，但停药后酶活性很快恢复。GBE 对单次剂量华法林药效学无显著作用，对 PT 和 APTT 无影响，表观分布容积无显著变化，但可增加华法林峰浓度、AUC、半衰期，降低其清除率( $P$  均  $< 0.05$ )。

1.4 黄连类注射液 黄连、黄柏的有效成分为小檗碱，体外透析平衡实验显示，小檗碱血浆蛋白结合率较高，可能通过竞争血浆蛋白结合部位，而使华法林游离浓度水平升高，增强其抗凝作用。药效学表示小檗碱与华法林合用时小鼠凝血时间明显延长( $P < 0.01$ )，研究表明其能够增强抗凝作用。由于小檗碱用途广泛，临床上使用时应该注意避免与华法林合用。

1.5 人参注射液 人参及西洋参是我国传统的医食两用养生珍品，中医认为其具有补

五脏、增智力、抗衰老等功能。人参中含有人参皂甙提取物 Rb1, Rb2, Rc 以及人参多糖等多种对人体有益的成分。多种成分具有保护心肌缺血与再灌注损伤、抗心律失常、改善血流动力学以及调节脂质代谢、抗动脉粥样硬化有关,因此该药物常用于老年人心血管疾病相关的治疗中。临床前及临床研究均发现人参皂苷具有能显著改善微循环并延长凝血时间的作用,然而当人参和华法林合用时凝血时间和 INR 值显著下降,因此当需要合用人参时可能需要调整华法林剂量。产生此药物相互作用的机制,根据体外实验研究示人参皂甙提取物 Rb1, Rb2, Rc 对华法林相关代谢酶 CYP2C9, CYP3A4 有弱抑制作用,除此之外 CYP1A2 活性也受到人参提取物、西洋参提取物的浓度依赖性抑制,其中西洋参提取物对 CYP1A2 抑制能力是人参提取物的 45 倍。有多项研究显示,人参不会影响华法林的药动学和药效学,但西洋参可通过显著降低 INR 峰值、以及华法林体内药物浓度,从而影响华法林的抗凝效果。

## 2 总结

华法林适用于预防和治疗血栓栓塞性疾病,仅口服有效,奏效慢而持久,临床上用于防治血栓栓塞性疾病,防止血栓形成与发展,降低肺栓塞的发病率和死亡率,减少外科大手术、风湿性心脏病、髋关节固定术、人工置换心脏瓣膜手术等的静脉血栓发生率,以及心肌梗死的辅助用药。华法林主要通过 CYP2C9 代谢,并且血浆蛋白结合率较高,临床与华法林联用的药物很多容易与华法林产生药物相互作用,中药注射剂也不例外。本文列举的重要注射剂通过文献检索总结老年患者常用的中药注射剂中可能与华法林产生药物相互作用的药物,以给临床提供有价值的依据,提高用药安全性。中药影响华法林作用通常是与其药代动力学特点相关。首先,中药中的有效成分可能与血浆蛋白结合位点竞争,如丹参、黄连、黄柏等;其次,由 CYPs 介导的药物相互作用,影响华法林的代谢,如人参、丹参、西洋参、银杏叶、甘草、五味子等。目前的文献报道以案例为主,往往对中药制剂、患者用药情况、生活方式改变等交代不清,更缺少对不良事件分析即因果关系的有价值的实验支持。临床试验存在观察时间短,纳入病例少等不足,导致现有的临床研究证据不强,很多临床案例仅能起到警示的作用。鉴于华法林代谢影响因素较多,完善的相关临床研究应当描述患者出现凝血功能变化前的用药,诱发波动时使用的中药剂型、剂量、其他西药及饮食的改变,出现波动后的处理及结果,对不良事件机制的理论探讨等。

目前中药注射剂或中药提取物影响华法林作用的实验研究尚在研究中,临床证据还不充分等原因,仅依据现有研究就否定中药提取物或者中药注射剂是不科学也是不符合临床实际

的。中医药是我国临床实践重要组成部分，老年病科医生应充分考虑中药对华法林抗凝作用的可能影响，适时监测 INR 等出凝血指标<sup>[6]</sup>，让老年患者在诊治过程中能最大获益。

## 不良反应

### 利奈唑胺致视力损害的文献分析

——摘自《医药导报》2018 年第 1 期

孙吉，张顺芝，刘晓慧，吴昭君，黄娟娟，陈恒，何鸽飞

(长沙市第一医院药剂科，长沙 410005)

**摘要** 目的 调查国内外文献中利奈唑胺致视力损害的不良反应发生情况，分析其临床特点。方法 收集 2000—2016 年中外医学文献中利奈唑胺致视力损害的病例报告，对患者的年龄、用药情况、不良反应发生的时间和临床特点及转归进行分析。结果 共有 11 篇个案报道文献纳入统计，涉及利奈唑胺致视力损害患者 12 例。其中 75% 患者使用时间超过 28 d。结论 利奈唑胺致视力损害的不良反应应引起临床的高度重视，早期发现并给予对症治疗，将其损害降至最低。

**关键词** 利奈唑胺;视力损害;不良反应

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标识码 B 文章编号 1004—0781(2018)01—0127—02

DOI 10. 3870/j. issn. 1004—0781. 2018. 01. 035

利奈唑胺主要用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、耐青霉素肺炎双球菌引起的肺部感染、菌血症、皮肤软组织感染等，也可作为诺卡菌感染、多重耐药结核及其他分支杆菌感染的替代治疗。利奈唑胺最常见的不良事件为腹泻、头痛及恶心，但是也有骨髓抑制、乳酸性酸中毒及神经病变等报道。近年来，随着利奈唑胺的应用逐渐增多，其导致的不良反应患者也逐渐增多。笔者检索国内外文献，深入了解利奈唑胺致视力损害这一不良反应的临床特征，为临床合理用药提供参考。

## 1 方法

1.1 资料来源 选择 Pubmed 数据库、Elsevier 数据库、Medline 数据库(2000—2016 年)、CNKI 数据库、万方数据库 2000—2016 年,以利奈唑胺(linezolid)、不良反应(adverse reaction)、视力损害(visual impairment)等为关键词,检出相关文献,并查阅全文,排除综述及重复案例,将明确利奈唑胺致视力损害的案例报道纳入本文。

1.2 统计学方法 利用 Excel 统计性别、年龄、合并用药、出现不良反应时间、视力损害的表现、疾病转归等患者信息。

## 2 结果

2.1 一般情况 上述资料来源共计检索到 42 篇文献,排除不相关、重复及综述等文章共纳入 11 篇文献,共收集 12 例个案报道。所检索到文献均在 2003 年以后发表,其中国内暂未发现有利奈唑胺致视力损害的报道。其中男 8 例,女 4 例,年龄最小 6 个月,最大 71 岁,具体见表 1。

2.2 出现不良反应的时间 大部分的文献报道均是长期用药后才导致视力损害,有 3 例患者用药<28 d 出现视力损害。其中 1 例在用药后第 3 天就出现视力下降。使用 90~180 d 出现视力损害 4 例;使用 180~300 d 出现视力损害 3 例,使用>300 d 出现视力损害 2 例。

2.3 联合药物 在检索的文献当中,仅有 4 例存在联合药物,其中有 2 例使用利奈唑胺联合乙胺丁醇治疗耐药结核,有 1 例同时使用利奈唑胺、莫西沙星、吡嗪酰胺,有 1 例同时使用利奈唑胺与甲硝唑,其余病例仅使用了利奈唑胺。所有联合用药方案的病例中,均排除了其他药物致视力损害的可疑性。

2.4 利奈唑胺致视力损害的临床表现 所有患者均出现不同程度视力下降,两眼视力受损的程度不同,但是其中仅 2 例出现单纯的视力下降,无其他伴发症状。有个别案例出现视觉受损、感觉异常。其余的病例除了视力下降外,还出现了色觉受损、双眼有中心盲点等症状。

2.5 治疗和转归 所有患者均在停药后有一定程度的好转,8 例视力恢复,4 例视力好转。

### 3 讨论

通过文献研究发现,利奈唑胺致视力损害与年龄无关,利奈唑胺致视力损害的案例年龄分布广,有婴幼儿、中青年、老年人等,但是通过比较发现,有 60%~70%患者是长期使用利奈唑胺后而发生视力损害。

目前对于利奈唑胺导致视力损害的机制尚不清楚,但有研究者认为其可能与营养不良所致的视神经病变的机制类似。在长期使用利奈唑胺时,如使用时间>28 d,医务工作者要特别注意患者视力的变化,警惕视力损害等不良反应的发生。最好能在治疗之前进行一个基本的眼科检查,眼科医生每个月定期进行监测。如果患者出现视力丧失或者视物失去色彩,需立即告知医务人员。患者在使用利奈唑胺后,如果出现视力损害,需要完善相关检查,包括血常规、生化、尿常规,血铅水平的测定(对于同时出现周围神经病变的患者尤其需要检测)、维生素 B12、叶酸也同样需要检测,重要的是需立即请眼科专科医生进行会诊,进行全面的眼科检查。

## 药物警戒

### FDA 警告某些患者使用氟喹诺酮类抗生素可增加主动脉血管破裂或撕裂的风险

#### 安全公告

[12-20-2018]美国食品和药物管理局(FDA)的一项审查发现,氟喹诺酮类抗生素可以增加身体主要动脉中称为主动脉的罕见但严重的破裂或撕裂事件的发生。这些称为主动脉夹层的撕裂或主动脉瘤的破裂可导致危险的出血甚至死亡。氟喹诺酮类药物可通过口腔或注射给予全身用途。

除非没有其他治疗方案,否则氟喹诺酮类药物不应用于风险增加的患者。风险增加的人包括有主动脉或其他血管阻塞或动脉瘤(异常凸起),高血压,某些涉及血管改变的遗传性疾病和老年人的病史。我们要求对所有氟喹诺酮类药物的处方信息和患者用药指南添加关于

此风险的新警告。

氟喹诺酮类抗生素被批准用于治疗某些细菌感染，并已使用超过 30 年。它们通过杀死或阻止可导致疾病的细菌生长而起作用。如果不进行治疗，一些感染可能会扩散并导致严重的健康问题（参见目前可用的 FDA 批准的系统性氟喹诺酮类药物清单）。

医疗保健专业人员应避免给患有主动脉瘤或有主动脉瘤风险的患者开具氟喹诺酮类抗生素，如患有外周动脉粥样硬化性血管疾病，高血压，某些遗传病如 Marfan 综合征和 Ehlers-Danlos 综合征，以及老年人耐心。只有在没有其他治疗选择的情况下，才会给这些患者开氟喹诺酮类药物。建议所有患者立即就主动脉瘤相关症状寻求医学治疗。如果患者报告提示主动脉瘤或夹层的副作用，请立即停止氟喹诺酮治疗。

如果您在胃，胸部或背部出现突然，严重且持续的疼痛，应立即前往急诊室或致电 911，以便患者立即就医。请注意，在动脉瘤变大或爆发之前，主动脉瘤的症状通常不会出现，因此请立即向您的医疗保健专业人员报告氟喹诺酮类药物的任何异常副作用。在开始使用抗生素处方之前，如果您有动脉瘤，动脉阻塞或硬化，高血压或遗传情况如 Marfan 综合征或 Ehlers-Danlos 综合征，请告知您的医疗保健专业人员。如果您已经开了一种氟喹诺酮治疗感染，请不要先与您的医疗保健专业人员交谈，停止使用抗生素。

我们审查了向 FDA \*报告的病例和四个已发表的观察性研究 1, 2, 3, 4 这表明与使用氟喹诺酮相关的主动脉瘤或夹层风险增加（见数据摘要）。如何设计或实施某些研究，以及分析数据的方式可能会影响研究结果；然而，综合起来，所有四项研究的结果都提供了使用氟喹诺酮与主动脉瘤或夹层之间相关性的一致证据。这些风险的潜在机制无法从这些研究中确定，主动脉瘤的背景风险可能因人口而异。背景风险是根据一般人群中每年每 10 万人发生的 9 起主动脉瘤事件估计的，到风险最高的人每年每 10 万人发生 300 起主动脉瘤事件。

我们在 2016 年 7 月传达了与氟喹诺酮类药物相关的安全性信息（血糖和某些心理健康副作用显着降低），2016 年 7 月（肌腱，肌肉，关节，神经和中枢神经系统的副作用），2016 年 5 月（限制）用于某些无并发症的感染），2013 年 8 月（周围神经病变）和 2008 年 7 月（肌腱炎和肌腱断裂）。

为帮助 FDA 跟踪药物安全问题，我们敦促患者和医疗保健专业人员使用页面底部“联系 FDA”框中的信息向 FDA MedWatch 计划报告涉及氟喹诺酮类药物或其他药物的副作用。

\*这些病例已报告给 FDA 不良事件报告系统 (FAERS)。

### 英国警告芬太尼透皮贴剂意外暴露带来的严重风险

英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 在 2018 年 10 月 11 日发布信息，警示芬太尼透皮贴剂意外暴露可能带来的严重风险。

芬太尼是一种有效的阿片类镇痛药，使用规格为 25 $\mu$ g/小时的芬太尼贴剂相当于每日口服高达 90 毫克剂量的吗啡。芬太尼贴剂只用于那些先前已经耐受阿片类药物的患者，因为从未接受过阿片类药物的患者使用该药存在严重呼吸抑制的风险。芬太尼的初始剂量应基于患者的阿片类病史。

英国 MHRA 警告，如果将贴片吞下或转移给另一个人，则可能意外暴露于芬太尼。2014 年欧盟在对该品种进行评估后，在产品的特征摘要 (SPC) 和患者信息手册中均增加了关于最小化意外暴露风险的建议。

MHRA 陆续收到意外暴露芬太尼贴剂的报告，然而这种意外是可预防的。从 2014 年 7 月到 2018 年 10 月，已经收到 5 起死亡事件的报告，包括意外暴露、意外过量或产品粘附问题。死亡原因虽然不包含在所有报告中，但被理解为与阿片类药物毒性有关。

建议为病人和护理人员提供清晰的信息。所有医务人员，特别是那些参与芬太尼贴剂处方和配药的专业人员，应向患者和护理人员提供关于意外暴露和摄入的风险，以及需要适当处理贴剂的明确信息。建议病人和护理人员严格遵守贴剂的包装、纸盒和内附患者信息手册中的说明。

芬太尼贴剂应存放在儿童看不见和接触不到的地方。使用后，贴剂应折叠，使贴附剂的粘合面相互粘附，然后放回原来的包装中。使用过的贴剂应放在儿童看不见和接触不到的地

方，因为即使用过的贴剂也含有可伤害儿童甚至致命的药物。建议患者向药师咨询如何安全处理使用或未使用过的贴剂。

应警告患者和护理人员可能出现的芬太尼过量症状，包括呼吸抑制（呼吸困难或呼吸浅），疲劳，极度困倦或镇静，不能正常思考、行走或说话，感到晕眩或精神错乱。阿片类药物过量可能是致命的，需要紧急治疗。任何意外接触芬太尼贴剂者应立即就医，纳洛酮的使用可能有助于治疗阿片类药物过量。

给医务人员的建议：

- 始终向患者及其护理人员充分说明书芬太尼贴剂的安全使用方法，包括：不要超过处方剂量用药；遵循正确的贴剂使用频率，避免接触贴剂的粘附面，并在使用后洗手；切勿切割贴剂，并避免使贴剂遇热，包括热水（如盆浴、淋浴）；确保在使用新的贴剂前移除旧的贴剂；遵循安全存储和正确处理已用过贴剂的说明。

- 确保患者和护理人员了解芬太尼过量的症状和体征，并建议他们如果怀疑过量使用须立即就医。

- 对于出现严重不良事件的患者，立即移除贴剂，并在此后监测 24 小时。

- 通过黄卡计划报告发生的意外伤害或可疑不良反应。

（英国 MHRA 网站）

### 英国警示利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者死亡、血栓和出血风险

2018 年 11 月 11 日，英国药品和健康医疗产品管理局（MHRA）发布信息称，Ⅲ期临床试验初步分析提示，利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者的死亡、血栓和出血事件风险，这些患者应停止使用利伐沙班并转换成标准治疗。

利伐沙班（商品名：拜瑞妥▼），是直接抑制凝血因子 Xa 的药物，欧盟批准的适应症包括：

- 与阿司匹林联合使用，或与阿司匹林、氯吡格雷或噻氯匹定联合使用预防成人伴有心脏生物标志物升高的急性冠脉综合征（ACS）后的动脉粥样化血栓事件（2.5mg）。

- 与阿司匹林联合使用预防成人冠状动脉疾病（CDA）或处于高风险缺血事件中有症状的外周动脉疾病（PDA）的动脉粥样化血栓事件（2.5mg）。
- 预防成人髋关节或膝关节置换术中的静脉血栓形成（VTE）（10mg）。
- 预防具有一种或多种危险因素（如充血性心力衰竭、高血压、 $\geq 75$ 岁、糖尿病、卒中和短暂性脑缺血发作病史）的成人非瓣膜性房颤的卒中和全身性栓塞（15mg 和 20mg）。
- 治疗成人深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），预防成人 DVT 和 PE 的复发。GALILEO 研究设计和发现

研究 17938（即 GALILEO 研究）是多中心开放随机活性对照 III 期临床试验，该试验将经导管主动脉瓣置换术后的患者随机分为 2 组，即利伐沙班抗凝组和抗血小板组，用于评估这两组的临床效果。

抗凝组：利伐沙班 10mg 和阿司匹林 75-100mg 每天顿服，连续服用 90 天，然后利伐沙班 10mg 顿服维持。抗血小板组：氯吡格雷 75mg 和阿司匹林 75-100mg 每天顿服，连续服用 90 天，然后单独服用阿司匹林维持。

初步疗效终点包括任何原因的死亡、卒中、全身性栓塞、心肌梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成和症状性瓣膜血栓形成。初步安全性终点包括威胁生命或致残（BARC 出血分类标准 5 型和 3b/3c 型）和主要的出血事件（BARC 出血分类标准 3a 型）。有房颤的患者排除。

可用数据初步分析发现：任何原因的死亡、血栓和出血事件在两组间存在差别（详见表 1）。

在独立数据安全监测委员会的建议下，此项试验已在 2018 年 8 月停止。

表 1：研究 17938 的初步发现

事件	利伐沙班组 (n=826)	抗血小板组 (n=818)
死亡或者首次血栓事件	117 (11%)	87 (9%)
任何原因的死亡	56 (7%)	27 (3%)
初级出血事件	36 (4%)	21 (2%)

以上结果是初步的，数据尚未完全收集。一旦获得最终研究数据，MHRA 将尽快评估，并及时与医务人员沟通。

#### 给医护人员的建议

- III期临床试验的初步分析提示：经导管主动脉瓣置换术后的患者使用利伐沙班抗凝治疗的任何原因的死亡、出血风险大约是使用氯吡格雷和阿司匹林的 2 倍。

- 利伐沙班未被批准用于心脏瓣膜置换术后，包括经导管主动脉瓣置换术（TAVR）后患者的血栓预防，不应将该药用于这类患者。

- 使用利伐沙班治疗的经导管主动脉瓣置换术后患者应该停止使用利伐沙班并转换成标准治疗。

- 直接作用的口服抗凝药阿哌沙班和依度沙班未开展心脏瓣膜置换术后患者的研究，不推荐这些患者使用这些药品。达比加群酯禁忌于心脏瓣膜置换术后患者的抗凝治疗。

- 通过黄卡报告任何可疑的利伐沙班药品不良反应。

MHRA 提示，利伐沙班未批准用于人工心脏瓣膜置换术后，包括经导管主动脉瓣置换术后的血栓预防。不应将该药用于这类患者。利伐沙班在欧盟为黑三角标记药物，报告任何怀

疑和该药相关的不良反应，并尽可能提供包括用药史、合并用药、不良反应发生时间、治疗时间、产品的商品名、产品批号等相关信息。

（英国 MHRA 网站）

## 药事管理

### 我国拟对疫苗管理单独立法

来源：新华社

2018 年 12 月 24 日 发布

疫苗管理法草案 23 日首次提请十三届全国人大常委会第七次会议审议。草案就疫苗管理单独立法，突出疫苗管理特点，强化疫苗的风险管理、全程控制、严格监管和社会共治，切实保证疫苗安全、有效和规范接种。

党中央、国务院高度重视疫苗监管工作，要求加快完善疫苗药品监管长效机制。疫苗管理单独立法，有利于进一步提高疫苗管理措施的权威性和稳定性。

国家药监局政策法规司有关负责人介绍，2005 年国务院出台了《疫苗流通和预防接种管理条例》，并于 2016 年进行了修订。此次提交审议的疫苗管理法草案，对疫苗研制、生产、流通、预防接种、补偿、赔偿等以法律形式进行明确规定，有利于建立系统的、全链条的疫苗管理制度。

这位负责人说，草案坚持疫苗的战略性和公益性，将预防重大疾病疫苗的研制、生产和储备纳入国家战略。如提出国家制定疫苗行业发展规划和产业政策，鼓励生产的规模化、集约化；建立部门协调机制，统筹协调疫苗安全监管工作；进一步加强国家免疫规划制度，明确实行异常反应无过错补偿机制。

为体现最严格监管，草案提出，国家对疫苗生产实行严于一般药品生产的准入制度。要求疫苗一般不得委托生产，要求法定代表人、主要负责人以及其他关键岗位人员具有良好信

用记录，有相应的专业背景、从业经历。实行疫苗批签发制度、疫苗责任强制保险。此外，还规定疫苗的临床试验应当由三级医疗机构或者省级以上疾控机构实施或者组织实施。

对疫苗研制、生产、流通、预防接种全过程，草案有关条款明确落实各方责任。国家实行疫苗全程信息化追溯制度，对上市疫苗开展质量跟踪分析；在流通环节，疾病预防控制机构组织将疫苗配送至接种单位，其他单位或个人不得向接种单位供应疫苗。

草案明晰监管责任，强化监管能力建设，严厉打击违法行为。要求药品监管部门和卫生行政部门建立信息共享机制，实行疫苗安全信息统一公布制度；建设国家和省两级职业化、专业化检查员队伍；强化对监管部门和地方政府责任追究，体现疫苗违法行为从重处罚的原则。

## 学习园地

### 有关阿司匹林的更新

#### Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer

( 阿司匹林用于心血管疾病和癌症的一级预防的更新 )

Authors:

Frederick A Spencer, MD

Gordon Guyatt, MD

Section Editors:

Joann G Elmore, MD, MPH

Christopher P Cannon, MD

Deputy Editors:

Jane Givens, MD

Gordon M Saperia, MD, FACC

#### Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

**Literature review current through:** Nov 2018. | **This topic last updated:** Nov 28, 2018.

**Practice Changing UpDate** (临床应用相关的更新)

**PRIMARY CARE (ADULT); CARDIOVASCULAR MEDICINE; FAMILY MEDICINE AND GENERAL PRACTICE; GERIATRICS (November 2018)**

**Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer**

- We no longer suggest that primary prevention with [aspirin](#) is appropriate for most patients over age 40, but now advise that the decision whether to use aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer be made based on shared decision-making, taking into account the probable benefits and harms of aspirin relative to the specific patient.

In secondary prevention of cardiovascular disease (CVD), the absolute benefits of [aspirin](#) on occlusive events are greater than the absolute harm of major bleeding. However, for primary prevention, three recent large randomized trials evaluating all-cause mortality associated with aspirin use indicate that the benefits and harms of aspirin for primary prevention are very closely balanced. In both the ASCEND trial in patients with diabetes as well as the ARRIVE trial in patients with moderate CVD risk, the risk of all-cause death was similar with or without aspirin. In the ASPREE trial of individuals 70 years or older, the risk of death was higher with aspirin (13 versus 11 percent). While we had previously suggested aspirin for primary prevention for most patients over age 40, based on these recent trials indicating that the benefits and harms are so closely balanced, we have chosen not to make a recommendation for or against aspirin use. The decision whether to use aspirin for primary prevention should be made only after a detailed discussion between the patient and health care provider, guided by personal patient preferences and estimated benefits and harms relative to the specific patient. The balance between benefits and harms may weigh more heavily for harms over benefits in those over 70 years of age. (See "[Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer](#)", section on 'All-cause mortality'.)

( 想要看全文，请致电 Tel-3357 获取 )

## 科室文化



薪火相传70年，红色基因永流传



第十三届药学子品管圈获得优秀案例奖



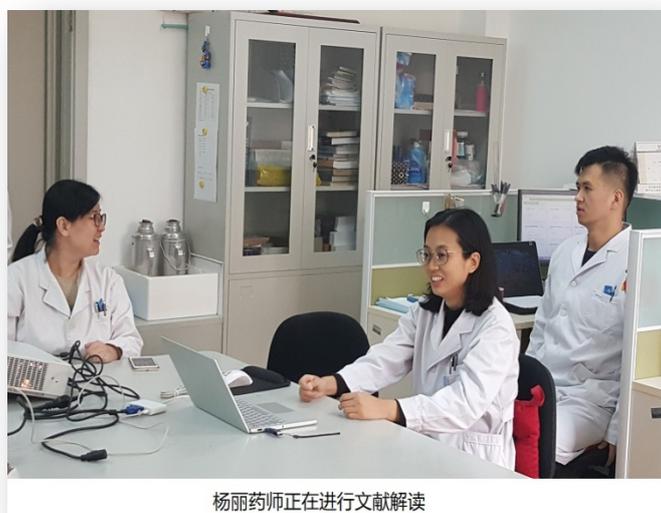
徐宇副主任药师在义诊活动中耐心指导患者合理用药



李静参加党员药师社区送健康活动



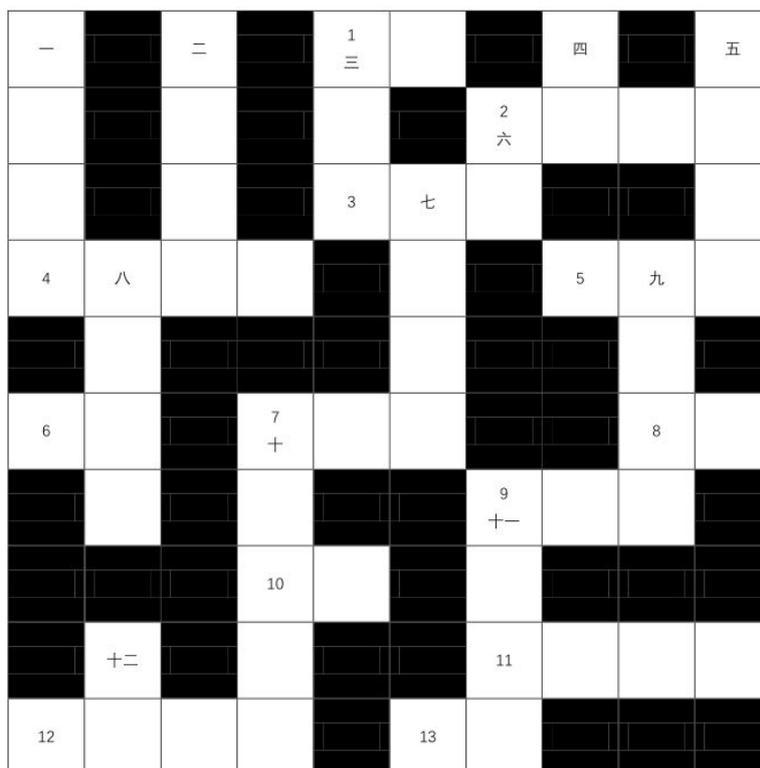
贾桂胜药师在社区进行答疑解惑



杨丽药师正在进行文献解读

## 休闲益智

药名填空：（所有药品为本院药房现有品种）



横向

- 1 药物商品名：碳青霉烯类抗生素，对包括发酵 G-杆菌在内的绝大多数致病菌有效，适用于院内获得性感染，FDA 批准在大于 3 个月的小儿细菌性脑膜炎中使用。
- 2 药物通用名：第一代质子泵抑制剂。
- 3 药物商品名：本品含自巴西矛头蝮蛇（Bothrops arox）的蛇毒中分离和纯化的血凝酶，不含神经毒素及其它毒素。辅料为：甘露醇、明胶(水解)、氯化钙。
- 4 药物通用名：非固醇类抗雌激素药物，临床用于治疗女性复发转移乳腺癌，也用作乳腺癌手术后转移的辅助治疗，预防复发。
- 5 药物通用名：本药为咪唑并吡啶类催眠药，其化学结构不同于苯二氮类、巴比妥类或其他已知的催眠药，本药能与  $\gamma$ -氨基丁酸-苯二氮类(GABA-BZ)受体复合物作用，具有部分

苯二氮类的药理特性。

6 药物商品名：本药属噻唑烷二酮类抗糖尿病药，通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖。本药为过氧化物酶体增殖活化受体 $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )的高选择性、强效激动药。

7 药物通用名：本药是吩噻嗪类衍生物，为抗组胺药。

8 药物商品名：抗血栓形成药，是一种低分子肝素，它将标准肝素的抗血栓和抗凝活性分开。

9 药物通用名：本药为毛花洋地黄提纯制得的强心苷，本药血药浓度大于2-2.5ng/ml时，应警惕过量或出现毒性反应。本药排泄较快而蓄积性较小，消除半衰期平均为36小时。

10 药物商品名：本药为选择性、竞争性HMG-CoA还原酶抑制剂，本药口服后达峰时间为5小时，绝对生物利用度为20%，分布容积约为134L，血浆蛋白结合率约为90%。

11 药物通用名：与前列腺素类药物序贯使用，用于终止16周(112日)内的宫内妊娠。

12 药物通用名：本药为作用于胃肠道的解痉药，为一种钙拮抗药。通过抑制钙离子流入肠道平滑肌细胞发挥作用。

13 药物商品名：本品为非甾体类消炎镇痛药，具有显著的镇痛、抗炎症及解热作用，尤其镇痛作用很强。本品为前体药物，经消化道吸收后转化为活性代谢物而发挥作用。本品为淡粉红色片。

纵向

一 药物通用名：本品为2-芳基噻唑衍生物，是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂，通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度，而常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶。

二 药物通用名：本品是一种非甾体抗炎药，在动物模型中它具有抗炎、镇痛和解热作用。在临床剂量范围之内或更高剂量下，本品是具有口服活性的、选择性环氧合酶-2抑制剂。本品口服吸收良好，平均口服生物利用度接近100%。

三 药物商品名：复方制剂，用于治疗帕金森病及脑炎后、动脉硬化性或中毒性帕金森综合征。其一成分为前体药物，另一成分为外周脱羧酶抑制剂。

四 药物商品名：本品为口服H<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>-ATP酶质子泵抑制剂，本品为10mg片剂。

五 药物通用名：本品又名三氯甲基青霉素，它是多种 $\beta$ -内酰胺酶的强效抑制剂。是青霉素复方制剂的重要成分之一。

六 药物商品名：本品为复方口服溶液制剂，含有四种组分，用于伤风、流感、上呼吸道感染、咽喉及支气管刺激所引起的咳嗽、痰多咳嗽、干咳、敏感性咳；因感冒、枯草热、过敏性鼻炎引起的流涕、流泪、打喷嚏、鼻塞和咽喉发痒。

七 药物通用名：本品通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢，阻止细胞内 ATP 水平的下降，从而保证了离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转，维持细胞内环境的稳定。适用于在成年人中作为附加疗法对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定性心绞痛患者进行对症治疗。

八 药物通用名：本品为局部外用抗生素，适用于革兰阳性球菌引起的皮肤感染，为类白色亲水性软膏。

九 药物通用名：本品由于具有比醌型化合物更强的与晶状体水溶性蛋白的亲合力，因此可以竞争性地阻碍醌型化合物与晶状体水溶性蛋白的结合，从而防止晶状体蛋白的变性，用于治疗初期老年性白内障。

十 药物通用名：本品为吸入用溶液剂，作为支气管扩张剂用于慢性阻塞性肺病，包括慢性支气管炎和肺气肿，引起的支气管痉挛的维持治疗。亦可与吸入性 $\beta$ -受体激动剂合用于治疗慢性阻塞性肺病，包括慢性支气管炎和哮喘，引起的急性支气管痉挛。

十一 药物通用名：糖皮质激素，本品抗炎、抗过敏、抗休克作用比泼尼松更显著，而对水钠潴留和促进排钾作用很轻，对丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用较强。

十二 药物商品名：本品为微量元素补充剂，适用于需肠外营养的患者。每瓶 40ml。

## 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6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