



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



2019年 第2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 -  |
| 抗生素滥用与超级细菌.....                       | - 1 -  |
| 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的疗效评价.....    | - 7 -  |
| 不 良 反 应.....                          | - 10 - |
| 2019 年第一季度不良反应总结.....                 | - 10 - |
| 药 物 警 戒.....                          | - 14 - |
| 加拿大警示拉莫三嗪噬血细胞性淋巴组织细胞增生症风险.....        | - 15 - |
| 欧盟因致残和潜在持续性副作用暂停或限制喹诺酮和氟喹诺酮抗生素使用..... | - 16 - |
| 欧盟建议修订安乃近说明书限制其使用.....                | - 18 - |
| 英国警示直接抗慢性丙肝药物在糖尿病患者的低血糖风险.....        | - 19 - |
| 英国警示氢氯噻嗪非黑色素瘤皮肤癌风险.....               | - 20 - |
| 药 事 管 理.....                          | - 21 - |
| 药监局举办芬太尼类药品管理座谈会.....                 | - 21 - |
| 国家药监局 人力资源社会保障部关于印发.....              | - 22 - |
| 学 习 园 地.....                          | - 28 - |
| 他汀类药物比较.....                          | - 28 - |
| 科 室 文 化.....                          | - 30 - |
| 休 闲 益 智.....                          | - 37 - |
| 药名填空.....                             | - 37 - |
| 杂 志 征 文.....                          | - 41 - |



## 药 学 文 摘

## 抗 生 素 滥 用 与 超 级 细 菌

——摘自《国外医药抗生素分册》2019 年 第 40 卷 第 1 期

刘 丹 华 ， 张 晓 伟 ， 张 翀

**摘要：**青霉素问世后抗生素成了人类战胜病菌的神奇武器。然而，由于抗生素的滥用和细菌耐药性的增加，致使多种超级细菌产生，难治性感染越来越多，抗微生物耐药性(AMR)的出现和蔓延已经成为一场国际性的公共卫生危机。本文从抗生素滥用现状出发，解析了抗生素耐药性产生的深层次原因，并着重介绍了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐多药肺炎链球菌(MDRSP)、万古霉素肠球菌(VRE)、多重耐药性结核分枝杆菌(MDR-TB)、多重耐药鲍曼不动杆菌(MRAB)以及最新发现的携带有 NDM-1 基因的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等多种超级细菌和细菌耐药性的产生机制，并提出抗药性这样的无边界威胁需要全球治理机制来减缓其出现和蔓延。

**关键词：**抗生素；耐药性；超级细菌；全球治理

DOI:10.13461/j.cnki.wna.005184

## 1 前 言

1929 年英国细菌学家弗莱明首次发现一种能有效抑制细菌生长的物质，并命名为青霉素。随后在第二次世界大战期间，费莱明与另外两位科学家—弗洛里和钱恩经过艰苦努力，将青霉素提纯并制成了能有效抵御细菌感染的物资药品。由此，抗生素在人类历史上成为了对抗疾病的最有利武器。在过去的半个多世纪里，科学家们发现了近万种抗生素，不过绝大多数抗生素毒性太大，真正适合作为治疗人类或牲畜疾病的药品不到百种。

近百年来，抗生素已经成为现代医学的基石，被用于治疗一系列疾病和器官移植、化疗等许多现代医疗程序的预防或支持用药。抗生素的发现是 20 世纪平均预期寿命大幅上升的主要原因之一，我们经常把它们看作一种万能药。一个没有有效抗生素的世界对于许多人来说简直不可思议，因为这对健康、社会和经济均会产生巨大影响。然而，由于抗生素的滥用

和细菌耐药性的增加，这个噩梦正在变成现实。当细菌对抗生素的耐受性提高，进而导致抗生素不敏感和无效，并最终生存下来，就会产生耐药性。细菌在环境中无处不在。它们是适应性极强的有机生命体，大约 35 亿年的进化赋予了细菌显著的进化能力，具有对环境条件作出反应的非凡能力。每当引进和使用一种新的抗生素，细菌就会进化出如何抵抗这种药物的耐药机制。

即使谨慎使用抗生素，细菌也会产生耐药性，而不合理地滥用抗生素则加快了细菌耐药的进程。抗生素在杀灭细菌的同时，也起到了筛选耐药细菌株的作用。随着细菌 DNA 的突变，少部分细菌产生新的耐药基因，它们在抗生素造成的生存压力下存活下来并继续繁殖，久而久之，耐药细菌就会越来越多，造成抗生素失去治疗效果。因此，如果过多的把抗生素用在不必要的地方，就会增加环境中的细菌接触到抗生素的机会，从而加快耐药细菌的蔓延。

滥用抗生素致使大量耐药菌产生，难治性感染越来越多。世界卫生组织指出，全球因感染造成的死亡病例中，呼吸道疾病、感染性腹泻、麻疹、艾滋病、结核病占 85%以上，引起这些疾病的病原体对一线药物的耐药性几乎是 100%。抗生素耐药性(Antimicrobial Resistance, AMR)严重威胁全球公共健康与经济稳定，成为亟待解决的全球性公共卫生问题之一，抗生素耐药性的治理迫在眉睫。

## 2 抗生素滥用现状

尽管发达国家的医疗主管部门都在设法限制抗生素类药品的滥用，但国际医药市场上抗生素的销量仍在继续稳步上升，全球各地滥用抗生素似乎已经成为一种司空见惯的现象。另外，制药厂商追逐暴利的商人本性以及其与医生之间的勾结，也是造成全球各地大量不合理使用抗生素现象难以得到遏制的根本原因。以门诊中最常见的腹泻为例，本来这类常见病可使用价格低廉的青霉素、四环素类(如强力霉素)以及喹诺酮类抗菌药物进行治疗，但现在不少国家的医生却使用价格昂贵的头孢菌素类注射剂、大环内酯类新药等新型抗生素来治疗，这不仅加重了病人的经济负担，也造成了抗生素滥用。

美国虽然是世界上药政管理最严格的西方发达国家，但也同样存在抗生素滥用问题。尽管从总体上看，美国并不是滥用抗生素情况最严重的西方国家，但该国市场上某些喹诺酮类抗生素产品销量远比其他国家要高。以环丙沙星为例，很多美国人知道环丙沙星的大名，并认为它是一种高效、低毒的“万能抗菌药”，具有从腹泻、咽喉肿痛、肺部感染的治疗到防止恐怖分子的生化袭击等多个用途。

在欧洲，一些南欧国家的细菌耐药性比北欧国家更为严重，细菌耐药率在斯堪迪纳维亚

半岛最低，而在地中海国家则最高。比如，在大多数北欧国家，对青霉素不敏感的肺炎链球菌(PNSP)分离率不到 5%，而在南欧的一些国家，如塞浦路斯、法国和罗马尼亚则已 > 25%。这可能与其相关的卫生服务管理体制不同有关，如是否允许抗生素在柜台零售的相关政策。与北欧国家相比，南欧、地中海和东欧国家抗生素的使用率较高。

日本作为亚洲唯一的一个发达国家，其抗生素的销量同样十分可观，尤其头孢菌素类用量惊人。其中缘由是：日本医生在为病人开抗生素处方时，最多可获得的比例占药品零售价格的 24%，而众所周知的是，日本药品的价格是非常昂贵的。世界卫生组织官员认为，无论在发达国家抑或广大发展中国家，抗生素均占不合理用药的首位。而丰厚的回报则可能是驱使全球抗生素用量大增的主要因素。

实际上，抗生素在低收入和中等收入国家的使用率持续上升。在中国(2012 年，发布限抗令)，印度和巴基斯坦等国，抗生素通常不需要处方就可以轻易买到，这在一定程度上导致了普通民众滥用、误用抗生素。而当地的医生在治疗病人时就不得不使用药效更强的抗生素，这再度导致了病菌产生更强的抗药性。正是由于药物的滥用，使病菌迅速适应了抗生素的环境，各种超级病菌相继诞生。过去一个病人用几十单位的青霉素就能活命，而现在，相同的病情，几百万单位的青霉素也没有效果。由于抗生素无法控制耐药菌引起的感染，最终导致病人死亡。

中国是世界上滥用抗生素问题最严重的国家之一，抗生素用量约占全球用量的一半，其中 52%为兽用，48%为人用；每年 > 5 万吨抗生素被排放进入水土环境中，临床上也出现了大量抗生素不及时停药、超量使用、频繁更换抗生素种类、不对症使用或未严格规范使用的抗生素滥用情况。医学研究者指出，每年在全世界大约有 50%的抗生素被滥用，而中国这一比例甚至接 80%。

在印度、南非这样贫困而且人口众多的国家,抗生素仿制药非常受医生和病人的欢迎，主要是其价格低廉。以印度为例，该国政府为让广大穷人看得起病，吃得起药而大力扶持本国抗生素仿制药的生产。几十年里，印度抗生素仿制药迅猛发展，仿制药泛滥也是造成抗生素市场畸形繁荣的另一不容忽视的因素。

滥用抗生素不仅造成药物的浪费和医疗费用支出的增加,更严重的后果是细菌耐药现象的发生。最有说服力的例子是，过去几十年来，上市新药的“寿命”似乎越来越短。在 20 世纪 60 年代上市的抗生素平均寿命都有十几年，而 90 年代后上市的新抗生素往往用不了 2 年，临床即有新的耐药菌株产生的报告，即使在 90 年代末曾被国际药学界视为是“对付耐药菌株的最后一道防线”的万古霉素,现在也已有了耐药菌株。

### 3 超级细菌

超级细菌(superbug)不是特指某一种细菌,而是泛指那些对多种抗生素具有耐药性的细菌,它的准确称呼应该是“多重耐药性细菌”。基因突变是产生超级细菌的根本原因。细菌耐药性的产生是临床上广泛应用抗生素的结果,而抗生素的滥用则加速了这一过程。抗生素的滥用使得处于平衡状态的抗菌药物和细菌抗药性之间的矛盾被加剧,具有耐药能力的细菌也通过不断的进化与变异,获得针对不同抗菌药物耐药的能力,这种能力在矛盾斗争中被不断强化,细菌逐步从单一耐药到多重耐药甚至泛耐药,最终成为耐药超级细菌。

#### 3.1 超级细菌的种类

多重耐药菌日益增多,目前被特别关注的超级细菌主要有:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐多药肺炎链球菌(MDRSP)、万古霉素肠球菌(VRE)、多重耐药性结核杆菌(MDR-TB)、多重耐药鲍曼不动杆菌(MRAB)以及最新发现的携带有 NDM-1 基因的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等。由于大部分抗生素对其不起作用,超级细菌对人类健康已造成极大的危害。

##### 3.1.1 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)

金黄色葡萄球菌是临床最常见的病原菌之一,在临床分离菌中分离率位居前列,可引起一系列的化脓性感染、食物中毒及中毒性休克综合征等,其化脓性感染从小的皮肤感染病变如疖、痈到严重的感染如组织坏死、坏死性肺炎、骨髓炎和心内膜炎等。其释放的毒素可引起全身非特异性炎症反应,并导致难以控制的败血症,严重者造成多器官功能障碍甚至死亡。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)临床意义尤为重要,从发现至今感染几乎遍及全球,已成为院内和社区感染的重要病原菌之一,由于其多重耐药性和易造成医院感染的暴发流行,已成为临床抗感染治疗的一大难题。

##### 3.1.2 多药肺炎链球菌(MDRSP)

肺炎链球菌是全世界肺炎发病率和死亡率的主要原因,特别是引起儿童社区获得性感染的主要病原菌之一;也是脑膜炎、菌血症、中耳炎和鼻窦炎的主要病原菌。由于抗生素的过度使用,肺炎链球菌对  $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类抗生素的耐药率在世界各地都屡创新高,且不同地区差异较大;对磺胺类、四环素类、氯霉素的耐药率也普遍较高,甚至有耐氟喹诺酮类菌株出现。

### 3.1.3 万古霉素耐药肠球菌(VRE)

万古霉素耐药肠球菌(vancomycin-resistant enterococcus, VRE)于二十世纪八十年代末第一次被分离,并迅速蔓延至整个美国、欧洲及其他地方,成为全球多数国家院内感染的主要病原菌之一。VRE 耐药谱广,其感染多发生于危重疾病或合并多系统疾病患者,感染后药物控制难度大,且耐药基因可通过质粒转移给其他革兰阳性菌,患者病死率高,给院内感染的控制及预防多重耐药菌株的产生带来极大挑战。

### 3.1.4 多重耐药性结核分枝杆菌(MDR-TB)

结核病最大的威胁在于耐药菌株的产生会致使疾病罹患率升高、病程延长、死亡率上升、治愈率降低,特别是多重耐药结核分枝杆菌(Multiple-drug resistant tuberculosis, MDR-TB),因为至少已对两种抗结核药物产生耐药性,致使疾病的控制与药物的治疗变得更为复杂。此外,便捷的现代交通为 MDR-TB 的传播提供了便利的条件,在流动性结核病的患者群体中部分患者已对某些药物产生耐药性,这些患者在国际及地区间的往来,为 MDR-TB 的全球性传播进而导致结核病的全球性大爆发埋下了隐患。结核病这一古老的传染性疾病,已成为现代传染病医学研究的热门领域,结核病亦重新成为威胁人类生命和健康的重要公共卫生问题。

### 3.1.5 多重耐药鲍曼不动杆菌(MRAB)

近年来,耐药鲍曼不动杆菌(包括多重耐药、广泛耐药、全耐药菌株)不断出现,已成为院内感染重要病原体之一,严重威胁着患者的生命安全。随着抗生素的滥用及有创检查手段不断增多,鲍曼不动杆菌耐药情况日趋严重。鲍曼不动杆菌的耐药机制多样化且复杂,耐药常由多种耐药机制共存引起。

### 3.1.6 携带有 NDM-1 基因的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌

2008 年,卡迪夫大学的研究者蒂莫西-沃尔什在一名去过印度的瑞典患者身上分离到的一株肺炎克雷伯菌中鉴定出一种新的 MBL(金属  $\beta$ -内酰胺酶),命名为 NDM-1(新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶)。NDM-1 是一种新型 B 类  $\beta$ -内酰胺酶,能够水解碳青霉烯类抗菌药物。随着碳青霉烯类抗生素在临床上的使用增加,携带有 NDM-1 的不敏感细菌逐渐增多。目前由于缺乏更为高效的抗菌药物,给临床治疗带来极大困难,造成严重的危害。NDM-1 最初多检出于

鲍曼不动杆菌，而目前也有不少从大肠埃希菌科细菌中检出 NDM-1 的报道。

鲍曼不动杆菌是临床送检标本检出率较高的菌株，也是医院获得性感染的重要病原菌。近年来，随着抗菌药物的大量使用，抗菌药物选择性压力的不断增加，多药耐药鲍曼不动杆菌的比例也不断上升，而 NDM-1 增加了它的危害性。

### 3.2 超级细菌耐药机制

细菌对抗菌药物的耐药性是自然界的抗生现象，细菌在对抗抗菌药物的过程中，为了免遭伤害，形成了多种防卫机制，由此产生的耐药菌得以存活和繁殖，每一种抗菌药物进入临床后伴随而来的是细菌的耐药，即细菌在药物高于人类接受的治疗剂量浓度下能生长繁殖。这种耐药可能与细菌的固有特性有关，也可能出现在正常敏感菌种内，通过变异或者基因转移获得。耐药基因决定了各种各样的机制使细菌抵抗特定抗菌药物的抑制作用。

细菌耐药分为天然耐药(固有耐药)和获得性耐药。天然耐药是细菌对某种抗菌药物的天然耐药性，是始终如一的，由细菌的种属特性所决定；获得性耐药是由于敏感的细菌发生基因突变或获得外源性耐药基因所产生的，如金黄色葡萄球菌获得 *mecA* 基因，产生对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药性。细菌主要通过六种方式抵制抗菌药物的作用：产生水解酶或钝化酶，使抗菌药物水解或结构改变而失活；抗菌药物作用靶位改变或数目改变，使之不与抗菌药物结合；改变细菌细胞壁的通透性，使抗菌药物不能进入菌体内；通过主动外排作用，将药物排出菌体之外；细菌分泌细胞外多糖蛋白复合物将自身包绕形成细菌生物被膜；整合子系统。这些耐药机制中的一种就可以使细菌产生耐药性，但它们不是相互孤立存在的，两个或更多种不同的耐药机制相互作用共同决定一种细菌对一种抗菌药物的耐药水平。

## 4 应对措施

以往，人们通过开发新的抗生素来解决耐药问题，但现在开发新抗生素的速度已经远远赶不上细菌耐药的脚步了，因此，通过控制抗生素使用减慢耐药细菌的蔓延就变得非常必要。抗生素的过度使用和滥用降低了抗生素的有效性，增加了细菌的耐药性，这是一场国际性的公共卫生危机。

抗生素耐药性以及更广泛的抗微生物耐药性(AMR)的出现和蔓延率不断上升及其对全球卫生安全的危害，使 AMR 成为从 G7 到世界卫生大会到联合国大会的高级别政治讨论的前沿。2016 年 G20 峰会发表的《二十国集团领导人杭州峰会公报》，在最后一部分专门列举阐述影响世界经济的深远因素，包括英国脱欧、气候变化、难民、恐怖主义、抗生素耐药

性等 5 项。这就意味着，抗生素耐药性的话题已经上升到了国际高度，成为一个等同于气候变化和恐怖主义的世界性问题。

对于抗药性这样的无边界威胁需要全球治理机制来减缓其出现和蔓延。这些机制可以是具有法律约束力的全球治理机制，如条约和监管标准，也可以是政治宣言、决议或准则等不具约束力的机制。

作为全球共同利益，维护抗菌效果(AME)和减轻抗微生物耐药性(AMR)的威胁是所有国家以及相关多边组织的责任。AMR 的所有解决方案，无论是否具有法律约束力，皆是为了解决人类健康、动物健康和环境问题。提高对抗菌药物耐药的认识和了解，通过监测和研究加强对耐药的认识，降低感染发生率，优化抗菌药物使用，确保针对抗菌药物耐药的可持续性投入，从而成功遏制 AMR 的出现和传播，这是世界卫生组织(抗菌素耐药性)全球行动计划的五个战略目标。

随着全世界对抗生素滥用逐渐达成共识，抗生素的地位和作用受到怀疑的同时，也受到了严格的管理。人们开始从过去简陋的治病方式重新寻找对抗疾病的灵感。面对超级细菌的挑战，不能投入更强大的抗生素去“锻炼”它们，而应该是回归原始菌落的生态竞争。在细菌菌落间，如果没有抗生素的选择压力，就没有特别“厉害”的细菌。找到一种健康和自然的疗法，用人类自身免疫来抵御超级病菌的进攻，成为许多人对疾病的新共识。

## 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的疗效评价

——摘自《海峡药学》2019 年 第 31 卷 第 1 期

陈爱治

**摘要:**目的 对替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的治疗效果展开评价。  
**方法** 选取 2015 年 1 月至 2018 年 4 月的泛耐药鲍曼不动杆菌患者 329 例，其中包含 2015 年的患者 80 例,2016 年的患者 82 例,2017 年的患者 136 例,和 2018 年的患者 31 例，将其随机分为实验组与对照组，实验组患者共 210 例，对照组患者共 119 例。对实验组患者采用替加联合头孢哌酮舒巴坦进行治疗，对对照组患者采用头孢哌酮舒巴坦进行治疗。  
**结果** 经研究发现，实验组患者的治疗效果明显优于对照组患者的治疗效果，差异明显，具有统计学意义( $P < 0.05$ )。  
**结论** 采用替加联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌能

够取得良好的治疗效果，有效清除患者体内的细菌，在医学临床领域值得广泛推广。

关键词: 替加环素;头孢哌酮舒巴坦;泛耐药;鲍曼不动杆菌杆菌

泛耐药鲍曼不动杆菌指的是对各种治疗药物产生耐药性的一种细菌,其在自然界中分布较为广泛,且广泛存在于医院的水资源、空气资源中,还会存在于患者的皮肤组织、呼吸道系统以及泌尿系统中,在医院中极易造成大范围的感染,影响医院人员的身体健康。由于泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌耐药性强,所以其极难被消除,这也就为医院的大规模感染造成了一定的安全隐患,那么治疗泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌就显得尤为重要。下文将针对替加联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌的效果展开研究。

## 1 资料与方法

1.1 患者资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 4 月的泛耐药鲍曼不动杆菌患者 329 例,将其随机分为实验组与对照组,实验组患者共 210 例,对照组患者共 119 例,在实验组中包含男 126 例,女 84 例,其中年龄最小的患者为 21 岁,年龄最大的患者为 86 岁,平均 $(30.54 \pm 5.14)$ 岁,其中包含原发肺部感染的患者 78 例,重症的胰腺炎患者 25 例,心脑血管感染的患者 80 例,严重的多发伤患者 27 例;在对照组中包含男 68 例,女 58 例,其中年龄最小的患者为 35 岁,年龄最大的患者为 80 岁,平均 $(40.12 \pm 5.03)$ 岁,其中包含原发肺部感染的患者 53 例,重症的胰腺炎患者 6 例,心脑血管感染的患者 59 例,严重的多发伤患者 8 例。所有患者均经医学手段检验为泛耐药鲍曼不动杆菌患者,且患者的一般资料对比无明显差异,不具有统计学意义,可以用以比较( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 对实验组与对照组患者同时进行自身疾病的治疗,并对患者进行导管辅助治疗,其中包括利用引流管、导尿管与深静脉导管,并基于患者一定的营养支持,若是患者患有糖尿病或者高血压类的疾病,则需要根据慢性病的状况采用合理的药物治疗。对对照组患者采用头孢哌酮舒巴坦(生产厂家:国药集团国瑞药业有限公司;批准文号:国药准字 H20033111)进行治疗,给患者注入 2 克的药物,将其混合于 20mL 的生理盐水之内,采用静脉注射的形式对患者进行药物推注,并且保证 1 日 2 次为患者推注,推注间隔以 12h 为宜;对实验组患者在进行如上操作的基础上,另加入替加环素(生产厂家:正大天晴药业集团股份有限公司;批准文号:国药准字 L-20133044),其替加环素的使用剂量应以 100mg 为准,将其与

250mL 的生理盐水进行混合, 对患者行静脉滴注, 且替加环素的滴注量应以患者的肝脏功能相结合, 一般肝功能较差的患者需要较少剂量的摄入替加环素, 以 25mg 为宜, 将其与 100mL 的生理盐水进行混合, 若是肝脏功能较为严重的患者, 则可以输入较大剂量的替加环素, 以 50mg 为最佳, 并将其与 100mL 的生理盐水相混合, 1 日 2 次对患者进行滴注, 滴注时间间隔以 12h 为宜。

1.3 评价指标 经治疗后, 对患者的治疗效果进行评价, 痊愈即表示患者的发热现象消失, 细胞学检查呈现阴性, 无临床症状; 显效即患者的细胞学检查呈现阴性, 其发热现象基本消失, 咳嗽、痰多、流脓等症状基本消失; 无效表现为患者的发热现象并未得到好转, 细胞学检查呈现阳性, 临床症状无好转甚至加剧。并对两组患者治疗的满意度进行调查记录。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 系统学软件对所收集的数据进行分析, 计量资料采用 t 进行检验, 计数资料采用  $\chi^2$  进行检验, 若存在明显差异, 则证明具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的治疗效果比较 (见表 1)

表 1 两组患者的治疗效果比较 n(%)

| 组别  | n   | 痊愈          | 显效         | 无效         | 总有效         |
|-----|-----|-------------|------------|------------|-------------|
| 实验组 | 210 | 102 (48.57) | 74 (35.24) | 34 (16.19) | 176 (83.81) |
| 对照组 | 126 | 36 (28.57)  | 52 (41.27) | 38 (30.16) | 88 (69.84)  |

注:  $\chi^2 = 9.126, P = 0.003 < 0.05$

根据表 1 数据可知, 实验组患者治疗的总有效率明显高于对照组患者治疗的总有效率, 差异明显, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组患者满意度 (见表 2)

表 2 两组患者满意度比较

| 组别  | n   | 满意  | 一般 | 不满意 | 总满意度 (%)    |
|-----|-----|-----|----|-----|-------------|
| 实验组 | 210 | 182 | 25 | 3   | 207 (98.57) |
| 对照组 | 126 | 65  | 40 | 11  | 105 (83.33) |

注:  $\chi^2 = 11.191, P = 0.001 < 0.05$

根据表 2 数据可知, 实验组患者治疗的满意度明显高于对照组患者, 差异明显, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

由于泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌极易供给免疫力较低的人群，在医院 ICU 的感染率比较高。随着大量抗菌药物的研发和使用，导致了鲍曼不动杆菌杆菌的抗药性也不断增强，加之鲍曼不动杆菌杆菌的克隆功能比较强大，极易产生极大规模的感染现象，替加能够有效的阻挡细胞将药物排除体外的机率，能够有效的治疗泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌，舒巴坦能够阻碍 $\beta$ -内酰胺酶的生长，还能够有效的杀死人体内的泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌，将两种药物进行联合使用，能够减少泛耐药鲍曼不动杆菌杆菌抗药性的出现。

本文进行了对比研究，发现实验组治疗的总有效率 83.81%明显高于对照组患者治疗的总有效率 69.84%，实验组患者治疗的满意度 98.57%明显高于对照组 83.33%，存在明显差异，具有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此可见，采用实验组治疗方式对患者进行治疗相对于单一的应用头孢哌酮舒巴坦，能够增加治愈人数，提高治疗效果的有效率，提升患者满意度。

综上所述，采用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌具有较好的治疗效果，值得在临床医学领域推广。

## 不良反应

### 2019 年第一季度不良反应总结

2019 年第一季度药剂科共收到上报告格的不良反应报告 49 例，其中呼吸科 24 例；药剂科 9 例；普外科 5 例；老年内科 3 例；放射科 3 例；耳鼻喉科 2 例；皮肤科 1 例；泌尿外科 1 例；急诊科 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 35 例

| 药品名称       | 例数 | ADR 表现               |
|------------|----|----------------------|
| 毕立枢（头孢美唑钠） | 9  | 皮疹、头晕、心悸、胸闷、腹泻、背痛、恶心 |

|                      |   |                        |
|----------------------|---|------------------------|
| 新泰林（注射用五水头孢唑林钠）      | 5 | 皮疹、瘙痒、头晕、胸闷、恶心、出汗、心悸   |
| 拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）    | 5 | 头晕、心悸、皮疹、恶心、多汗         |
| 美士灵（注射用头孢米诺）         | 4 | 皮疹、瘙痒、皮肤发红、心悸、恶心、头晕、乏力 |
| 其仙（注射用阿奇霉素）          | 3 | 头晕、心悸、发热、胸闷、恶心         |
| 左克（左氧氟沙星注射液）         | 3 | 腹痛、皮疹、白细胞减少、粒细胞减少      |
| 安灭菌（注射用阿莫西林钠克拉维酸钾）   | 2 | 皮疹、头痛                  |
| 罗氏芬（注射用头孢曲松钠）        | 1 | 皮炎                     |
| 可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）    | 1 | 肝功能异常、                 |
| 注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液 | 1 | 瘙痒、皮疹                  |
| 硫酸依替米星注射液            | 1 | 皮疹                     |

## 二、其他类 14 例

| 药品名称                  | 例数 | ADR 表现   |
|-----------------------|----|----------|
| 银杏叶提取物注射液             | 2  | 头晕、恶心、呕吐 |
| 万爽力（盐酸曲美他嗪缓释片）        | 1  | 肝功能异常    |
| 优思明（屈螺酮炔雌醇片）          | 1  | 上腹部胀痛    |
| 典比乐（碘帕醇注射液）           | 1  | 眼睑水肿     |
| 钆特酸葡胺注射液              | 1  | 胸闷、憋气    |
| 泰毕全（达比加群酯胶囊）          | 1  | 血尿       |
| 达芙通（地屈孕酮片）            | 1  | 肝功能异常    |
| 耐信（注射用艾司奥美拉唑钠）        | 1  | 红肿       |
| 银杏叶提取物注射液+凯时（前列地尔注射液） | 1  | 红肿       |
| 盐酸舍曲林片+利培酮片           | 1  | 发热、肝功能异常 |

|                   |   |       |
|-------------------|---|-------|
| 人用狂犬病疫苗 (vero 细胞) | 1 | 红肿    |
| 碘佛醇注射液            | 1 | 红疹、瘙痒 |
| 钆喷酸葡胺注射液          | 1 | 红疹、瘙痒 |

本季度上报的 49 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皮疹；头晕；瘙痒；心悸、胸闷等。其中，有 14 例是银杏叶提取物注射液、盐酸曲美他嗪缓释片、屈螺酮炔雌醇片、碘帕醇注射液、钆特酸葡胺注射液、达比加群酯胶囊、地屈孕酮片、注射用艾司奥美拉唑钠、银杏叶提取物注射液+前列地尔注射液、盐酸舍曲林片+利培酮片、人用狂犬病疫苗 (vero 细胞)、碘佛醇注射液、钆喷酸葡胺注射液引起的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，本季度上报报表数量比以往大幅提升，希望各科主任和临床医师能继续重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2019 年 04 月 10 日

| 2019 年第一季度不良反应合格报表总结                  |     |    |              |             |
|---------------------------------------|-----|----|--------------|-------------|
| 门诊 36 例、病区 9 例，放射科 3 例，急诊 1 例，合计 49 例 |     |    |              |             |
| 科室                                    | 报告人 | 数目 | 怀疑药品         | 不良反应名称      |
| 呼吸科 24 例                              | 王秀云 | 12 | 注射用头孢美唑钠     | 头晕、恶心、胸闷    |
|                                       |     |    | 注射用阿奇霉素      | 头晕、心悸、发热、胸闷 |
|                                       |     |    | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 | 头晕、心悸       |
|                                       |     |    | 注射用头孢美唑钠     | 头晕、心悸       |
|                                       |     |    | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 | 头晕、恶心、心悸    |
|                                       |     |    | 注射用五水头孢唑林钠   | 头晕、恶心、胸闷    |
|                                       |     |    | 注射用头孢美唑钠     | 皮疹、胸闷、背痛、腹泻 |
|                                       |     |    | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 | 皮肤发红、瘙痒     |

|            |         |     |          |               |          |
|------------|---------|-----|----------|---------------|----------|
|            |         |     | 注射用阿奇霉素  | 头晕            |          |
|            |         |     | 注射用头孢米诺  | 头晕、心悸、乏力      |          |
|            |         |     | 左氧氟沙星注射液 | 腹痛            |          |
|            |         |     | 注射用阿奇霉素  | 头晕、恶心         |          |
|            | 马仕芹     | 7   |          | 注射用头孢美唑钠      | 过敏       |
|            |         |     |          | 注射用头孢美唑钠      | 肠道菌群失调   |
|            |         |     |          | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液  | 多汗、心悸    |
|            |         |     |          | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液  | 皮疹       |
|            |         |     |          | 注射用五水头孢唑林钠    | 皮疹、发红、瘙痒 |
|            |         |     |          | 注射用阿莫西林钠克拉维酸钾 | 皮疹       |
|            |         |     |          | 注射用阿莫西林钠克拉维酸钾 | 头痛       |
|            | 武红莉     | 5   |          | 注射用头孢美唑钠      | 心悸       |
|            |         |     |          | 注射用头孢美唑钠      | 心悸       |
|            |         |     |          | 注射用五水头孢唑林钠    | 心悸       |
|            |         |     |          | 注射用头孢美唑钠      | 心悸、恶心    |
|            |         |     |          | 注射用头孢美唑钠      | 皮疹       |
|            | 药剂科 8 例 | 闪洁琳 | 7        | 盐酸曲美他嗪缓释片     | 肝功能异常    |
|            |         |     |          | 屈螺酮炔雌醇片       | 上腹部胀痛    |
|            |         |     |          | 盐酸舍曲林片+利培酮片   | 发热、肝功能异常 |
| 注射用头孢米诺    |         |     |          | 皮肤发红、瘙痒       |          |
| 地屈孕酮片      |         |     |          | 肝功能异常         |          |
| 注射用艾司奥美拉唑钠 |         |     |          | 红肿            |          |
| 左氧氟沙星注射液   |         |     |          | 白细胞减少、粒细胞减少   |          |
| 李文静        |         | 1   | 达比加群酯胶囊  | 血尿            |          |
| 刘慧         |         | 1   | 碘帕醇注射液   | 眼睑水肿          |          |
| 普外科 5 例    | 陈振      | 4   | 注射用头孢美唑钠 | 心悸            |          |

|          |     |    |                       |          |
|----------|-----|----|-----------------------|----------|
|          | 波   |    | 硫酸依替米星注射液             | 皮疹       |
|          |     |    | 注射用五水头孢唑林钠            | 冷汗       |
|          |     |    | 注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液  | 皮疹、瘙痒    |
|          | 姚金华 | 1  | 左氧氟沙星注射液              | 皮疹       |
| 老年科 3 例  | 闻静  | 1  | 银杏叶提取物注射液             | 头晕       |
|          | 芦志雁 | 1  | 左氧氟沙星氯化钠注射液           | 肝功能异常    |
|          | 孟志刚 | 1  | 银杏叶提取物注射液             | 头晕、恶心、呕吐 |
| 放射科 3 例  | 魏敬  | 3  | 钆特酸葡胺注射液              | 胸闷、憋气    |
|          |     |    | 碘佛醇注射液                | 红疹、瘙痒    |
|          |     |    | 钆喷酸葡胺注射液              | 红疹、瘙痒    |
| 耳鼻喉科 2 例 | 赵丽英 | 1  | 注射用头孢米诺               | 皮疹       |
|          | 李征玥 | 1  | 银杏叶提取物注射液+凯时（前列地尔注射液） | 脸部红肿     |
| 皮肤科 1 例  | 赵珊珊 | 1  | 注射用头孢曲松钠              | 皮炎       |
| 泌尿外科 1 例 | 李保国 | 1  | 注射用五水头孢唑林钠            | 皮疹       |
| 急诊科 1 例  | 左永波 | 1  | 人用狂犬病疫苗（vero 细胞）      | 红肿       |
| 合计       |     | 49 |                       |          |

临床药学室

2019.04.10

## 药物警戒

2019 年 04 月 16 日 发布

## 加拿大警示拉莫三嗪噬血细胞性淋巴组织细胞增生症风险

加拿大卫生部近期发布安全性信息称,已评估了怀疑与使用拉莫三嗪相关的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的国外病例报告。HLH是一种罕见、威胁生命的血液系统疾病,临床特征主要表现为免疫系统过度激活导致病理性炎症的发生,即有缺陷的细胞毒细胞与未受控制而增殖与激活的巨噬细胞共同作用,导致免疫系统调节异常和细胞因子的过量产生,最终导致组织和器官的损伤。HLH临床表现为发热、皮疹、神经系统症状、肝肿大、脾肿大、淋巴结病变和血细胞减少等,这些临床症状和体征是非特异性的,且与一些其他疾病临床表现易重叠,因此该疾病诊断经常被延误。此外,HLH也可与其他严重免疫相关不良反应例如嗜酸性粒细胞增多症及全身症状相混淆。HLH通常可以从病理性炎症的严重程度与其他内源性免疫系统疾病相区分,临床上有2种类型HLH:遗传型和获得型。遗传型HLH通常在儿童幼年时期即可诊断,并常伴有一个发挥主要作用的遗传性病因;获得型HLH可在任何年龄发病,并继发于感染、自身免疫病和恶性肿瘤。

拉莫三嗪是一种苯基三嗪类抗癫痫药。该类药品被认为可通过阻断电压敏感性钠离子通道从而稳定神经元细胞膜,进而抑制在癫痫发病和疾病进展中发挥作用的兴奋性氨基酸神经递质释放(例如,谷氨酸,天冬氨酸)。拉莫三嗪临床上用于在合并使用抗癫痫药停药后的单药治疗和常规治疗控制不满意患者的辅助癫痫治疗,该药也被用于与林-戈综合征相关癫痫发作的辅助治疗。拉莫三嗪自1995年12月31日在加拿大上市。在过去5年内每年在加拿大约有100万拉莫三嗪的处方被开具。拉莫三嗪导致的HLH被认为是严重不良反应且伴有一系列迟发的症状(大约服药后1-4周)。未经免疫调节治疗的患者生存率估计小于10%。鉴于HLH的快速进展和严重性,早期诊断和治疗对患者的生存非常关键。

从1994年12月至2017年9月,8例在儿童或成人患者上确定或怀疑与拉莫三嗪相关的HLH报告被国际上其他国家监管机构和科学文献确认。截至2018年6月30日,未发现来自加拿大的HLH病例报告。所有的国外病例报告均为严重报告且需要住院。在7例报告中,患者通过对HLH的治疗及停止服用拉莫三嗪后症状得到改善;另外1例报告患者死亡。所有患者骨髓活检结果均为阳性并伴有嗜红细胞现象,且所有病例均与拉莫三嗪使用有合理的时间相关性。尽管被确认的HLH报告数量到目前为止很少,医务人员应意识到该潜在风险。针对该风险,加拿大上市的拉莫三嗪产品说明书的警告和注意事项、不良反应项(上市后药品不良反应)和消费者信息项已更新纳入关于HLH风险信息。

来自加拿大拉莫三嗪产品说明书针对医务人员的关键信息:

●HLH 在因不同适应症而服用拉莫三嗪的儿童和成人患者中发病，大约在服用拉莫三嗪 1-4 周后发病。

●HLH 是威胁生命的免疫系统病理性过度激活的疾病，临床表现为以全身性过度炎症为代表的症状和体征，如果不及时诊断和治疗，罹患该疾病的患者死亡率较高。

●HLH 临床通常表现为发热、肝脾肿大、皮疹、淋巴结病、神经系统症状、血细胞减少、血清铁蛋白增高、肝肾功能检查结果异常及凝血异常等。

●出现以上症状和体征的患者应立即就医进行评估，且 HLH 的诊断应当纳入考虑。在另一种病因被确认之前，患者应停止服用拉莫三嗪。

●不应超过拉莫三嗪的推荐起始剂量和接下的推荐递增剂量。

加拿大卫生部鼓励医务人员及时上报疑似或确认的与拉莫三嗪相关的 HLH 报告。包含给药剂量、起始治疗和中止治疗日期，合并治疗情况及不良反应发生时间的 HLH 报告信息将促进对该潜在风险性问题的更全面评估。

(加拿大 Health Canada 网站)

## 欧盟因致残和潜在持续性副作用暂停或限制喹诺酮和氟喹诺酮抗生素使用

2018 年 11 月 16 日，欧洲药品管理局（EMA）评估了喹诺酮和氟喹诺酮抗生素严重的、致残性的和潜在持续性副作用，此次评估包括口服制剂、注射剂和吸入剂。本次评估吸纳了 EMA 于 2018 年 6 月召开的关于氟喹诺酮和喹诺酮抗生素听证会上患者、医务人员以及学术界的观点。EMA 的人用药品委员会（CHMP）采纳了药物警戒和风险评估委员会（PRAC）的建议，决定含西诺沙星、氟甲喹、萘啶酸和吡哌酸的药品应暂停上市。

CHMP 确认应对其他保留的氟喹诺酮抗生素限制使用。此外，给医务人员的处方信息以及给患者的信息增加对致残的和潜在持续性副作用的描述，并建议患者使用氟喹诺酮后一旦发生肌肉、肌腱或关节以及神经系统的副作用时立即停药。限制氟喹诺酮抗生素的使用意味着不应再用于以下情况：

- 治疗那些可能不治疗也会好转或不严重的感染（如喉部感染）；
- 治疗非细菌性感染，例如非细菌性（慢性）前列腺炎；
- 预防旅行者腹泻或复发性下尿路感染（膀胱以下的尿路感染）；
- 治疗轻度或中度的细菌性感染，除外当通常推荐用于上述感染的其他抗菌药物不能使

用时。

值得关注的是，氟喹诺酮通常应避免在之前使用氟喹诺酮或喹诺酮抗生素发生过严重副作用的患者中使用。这些抗生素在老年患者、肾功能不全患者以及那些器官移植患者中慎用，因为这些患者发生肌腱损伤的风险较高。糖皮质激素和氟喹诺酮合并使用也增加上述风险，应避免这些药品的联合使用。

CHMP 的评价意见将递交给欧盟委员会，欧盟委员会将签署最终的具有法律效力的决定并在所有欧盟国家适用。欧盟成员国监管机构将针对各自国家上市的喹诺酮和氟喹诺酮药物实施这项决定，也会采用其他恰当的监管措施来促进这些抗生素的正确使用。

给患者的建议：

●氟喹诺酮药物（包括环丙沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、普鲁沙星和芦氟沙星）能导致长期的、致残的和潜在持续性副作用，涉及肌腱、肌肉、关节和神经系统。

●这些严重副作用包括肌腱发炎或撕裂、肌痛或无力、关节痛或肿胀、行走困难、针刺感、灼痛感、疲倦、抑郁、记忆方面的问题、睡眠、视觉和听觉的异常以及味觉和嗅觉改变。

●肌腱肿胀和损伤可能发生在氟喹诺酮治疗后的 2 天内，也可能发生在停药数月后。

●一旦发现以下情况请立即停用氟喹诺酮并及时就医。

●当出现肌腱损伤的症状时，如肌腱疼痛或肿胀。

●如果有疼痛、针刺感、刺痛、发痒、麻木或灼烧感、或无力特别是四肢无力。

●如果出现肩部以及四肢的肿胀、行走困难、感觉乏力或抑郁、记忆方面问题或睡眠异常或视觉、味觉、嗅觉或听觉有改变，请咨询医生是否继续治疗或需要使用其他类型的抗生素。

●如果年龄超过 60 岁、肾功能不全或接受过器官移植，更倾向于发生关节痛或肿胀或肌腱损伤。

●如果正在使用糖皮质激素（如氢化可的松和强的松龙）或需要使用糖皮质激素治疗，请咨询医生。如果同时使用糖皮质激素和氟喹诺酮药物更易发生肌腱损伤。

●如果之前使用氟喹诺酮或喹诺酮药物发生过严重副作用，不应再服用氟喹诺酮药物，并应立即告知医生。

●如果服用氟喹诺酮或喹诺酮药物过程中有任何问题或关注，应咨询医生或药师。

给医务人员的建议：

●氟喹诺酮与长期的（长达数月或数年）、严重的、致残的和潜在且不可逆的不良反

相关，有时会影响到多个系统、器官和感觉官能。

●严重副作用包括肌腱炎、肌腱撕裂、关节痛、四肢疼痛、步态失调以及神经病变，包括感觉异常、抑郁、疲劳、记忆障碍、睡眠障碍和听觉、视觉、味觉和嗅觉损害。

●肌腱损害（特别是跟腱，但也有其他肌腱）可发生在氟喹诺酮开始治疗的 48 小时内，但损伤也可能延迟到停药后的数月。

●老年患者、肾损害或实体器官移植患者以及那些使用糖皮质激素治疗的患者发生肌腱损伤的风险更高。应避免氟喹诺酮和糖皮质激素的联合使用。

●一旦出现肌腱疼痛或发炎，应立即停用氟喹诺酮；患者如果出现神经病变症状（如疼痛、灼烧感、刺痛、麻木或无力）应建议其停用氟喹诺酮并咨询医生，以免神经病变症状可能发展为不可逆状态。

●氟喹诺酮通常不应用于使用喹诺酮或氟喹诺酮发生过严重不良反应的患者。

●当处方氟喹诺酮时应参考最新的产品说明书来获取适应症信息，因为这些药品的适应症已经进行了限制。

●氟喹诺酮的风险和获益将进行持续评估，一项药品使用研究将通过调查处方行为的改变评价旨在减少氟喹诺酮不合理使用的新措施的有效性。

本次评估涵盖的品种包括：环丙沙星、氟甲喹、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、普鲁沙星和芦氟沙星（氟喹诺酮类抗生素）和西诺沙星、萘啶酸、吡哌酸（喹诺酮类抗生素）。

（欧盟 EMA 网站）

## 欧盟建议修订安乃近说明书限制其使用

欧洲药品管理局（EMA）2018 年 12 月发布信息称，基于一项对镇痛药安乃近的评估，EMA 认为在欧盟市场上的所有安乃近产品的相关信息应该进行统一，包括药品日剂量以及妊娠期和哺乳期用药禁忌。

安乃近是一种镇痛药，在欧盟已经使用了数十年，目前在其 19 个成员国上市，剂型包括口服制剂、栓剂和注射剂，用于其他药品无效的剧烈疼痛和发热的治疗。此次评估由欧洲药品管理局人用药品委员会（CHMP）根据波兰的要求开展，由于已经明确安乃近可偶尔引起严重的副作用，如对于血液的影响，波兰对不同欧盟国家推荐安乃近使用方案存在显著差异性这一点感到担忧。

EMA 评估了关于该药品如何在人体内分布和如何发挥作用的信息，以及对胎儿和哺乳期婴儿影响的有限数据。根据评估提出的建议包括：对于 15 岁以上的患者，最大单次口服剂量为 1000 毫克，每日最多服用 4 次（最大日剂量为 4000 毫克）。疗程应该从最低推荐剂量开始，且仅在有需要时增加剂量。如果是注射剂，日剂量不应超过 5000 毫克。对于年龄更小的患者，应当根据其体重给出剂量，但是有些产品的规格可能不适用。

虽然安乃近已经上市近一个世纪，但关于该药对妊娠和哺乳期影响的证据较少。对于孕早期，评估几乎没有发现使用该药相关的问题；对于怀孕前 6 个月来说，单次剂量在没有其他镇痛药可以使用的情况下是可接受的。然而，有证据表明，如果在孕后期 3 个月内使用安乃近，会对胎儿肾脏和血液循环造成不良影响，因此该药品不应在此期间使用。作为预防措施，安乃近不应被使用于哺乳期妇女，因婴儿可能通过母乳获得相对于其体重过高的剂量。

给医务人员和患者的信息：

- EMA 目前完成了一项关于镇痛药安乃近的评估，该药在欧盟多个国家用于治疗其他药品无效的剧烈疼痛和发热。

- EMA 建议对安乃近说明书进行修订，以确保最大日剂量建议和不适用于妊娠后三个月和哺乳期的警告在欧盟保持一致。关于此建议的摘要将在 EMA 网站公布。

- 欧洲委员会发布最终法律决定后，包含新建议的产品特征摘要（给医务人员的信息）和给患者的药品说明书将在全国范围内获得。

- 目前患者对该药品有任何疑问，应咨询其医生或药师。

EMA 下设的人用药品委员会的意见被提交至欧洲委员会，后者将发布一个受法律约束的、对于所有欧盟成员国适用的最终决定。

（欧盟 EMA 网站）

## 英国警示直接抗慢性丙肝药物在糖尿病患者的低血糖风险

2018 年 12 月 18 日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息，警示糖尿病患者使用直接抗丙型肝炎药物有发生低血糖的风险。在糖尿病患者使用直接抗丙肝药物治疗期间，应密切监测血糖水平，特别是治疗初期的 3 个月，必要时更换糖尿病药物或调整剂量。如果糖尿病治疗继续使用相同剂量，由于潜在降血糖作用的增强，糖尿病患者可能会发生低血糖症状。

多项研究表明，一些糖尿病患者开始直接抗丙肝药物治疗后发生了低血糖。研究显示，

与复发或无反应的患者相比，实现持续的病毒学应答（SVR）与血糖控制的改善相关。多项研究在治疗初期的 3 个月期间记录了血糖控制的这些变化。一些研究报道了在糖代谢改变时需要调整患者的糖尿病药物，接近 30% 的患者需要治疗方案的调整。

一项欧盟的评估确认了直接抗慢性丙肝药物治疗的糖尿病患者的低血糖风险。该风险信息已经增加到这些药品的产品特征概要以及患者信息手册中。糖尿病患者应密切监测血糖水平的变化，特别在治疗的最初 3 个月内，必要时调整糖尿病药物或用药剂量。

给医务人员的建议：

- 在直接抗丙肝药物治疗过程中，丙肝病毒载量快速下降可能导致糖尿病患者的糖代谢增强，糖尿病药物继续给予相同剂量可能会引起低血糖症状。

- 警惕葡萄糖耐量的变化，在直接抗丙肝药物治疗期间告知有低血糖风险的患者，特别是治疗初期的 3 个月，这期间病毒载量会降低，并在必要时更换糖尿病药物或调整剂量。

- 医生对糖尿病患者开始进行直接抗病毒治疗时，应告知负责治疗患者糖尿病的医务人员。

- 及时通过黄卡系统报告任何与直接抗丙肝治疗相关的可疑药品不良反应。

直接抗慢性丙肝药物包括：达拉他韦 (Daklinza)、索磷布韦/维帕他韦 (Epclusa)、来迪派韦/索磷布韦 (Harvoni)、索磷布韦 (Sovaldi)、来迪派韦/索磷布韦/度鲁特韦 (Vosevi)、达塞布韦 (Exviera)、奥比他韦/帕利普韦/利托那韦 (Viekirax)、glecaprevir/pibrentasvir (Maviret) 及 elbasvir/ grazoprevir (Zepatier)。

(英国 MHRA 网站)

## 英国警示氢氯噻嗪非黑色素瘤皮肤癌风险

英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 2018 年 11 月 14 日发布消息，警示含氢氯噻嗪类产品长期使用存在累积的剂量依赖性的非黑色素瘤皮肤癌风险，建议服用该类产品的患者定期检查 and 报告任何可疑的皮肤损害或痣，限制阳光和紫外线照射暴露时间，并采取防晒措施。

含氢氯噻嗪的药品主要用于治疗高血压，以及与心脏病、肝病或慢性心功能不全（心力衰竭）相关的水肿。在英国，氢氯噻嗪仅与其他药物固定剂量组合使用，估计约有 28,000 名患者服用含有氢氯噻嗪的药品。

最近两项丹麦全国数据来源（包括丹麦癌症登记库和国家处方登记库）的药物流行病学研究结果显示，氢氯噻嗪和非黑色素瘤皮肤癌之间存在累积的剂量依赖关系。氢氯噻嗪的已

知光敏作用可能是该风险的作用机制。基于总体情况或累计使用分析，研究者没有发现基底细胞癌或鳞状细胞癌（包括鳞状细胞唇癌）风险与其他利尿剂和降压药存在类似相关性，这些药品包括苄氟噻嗪、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和呋塞米。Pedersen 等的研究结果显示，基于因果推断，研究期间诊断出的 9/100 鳞状细胞癌病例和小于 1/100 基底细胞癌病例可能与氢氯噻嗪的使用有关。Pottegård 等研究结果显示，研究期间发生的病例中，11/100 鳞状细胞唇癌可能与氢氯噻嗪的使用有关。

所有含氢氯噻嗪制剂的产品特征概要和患者使用说明书已更新，纳入并提示非黑色素瘤皮肤癌的风险，有关风险和推荐的信函也已发给处方医生和分发该类药品的药剂师。

给医务人员的建议：

- 药物流行病学研究表明，随着氢氯噻嗪累积剂量增加，剂量依赖性非黑色素瘤皮肤癌（基底细胞癌和鳞状细胞癌，包括鳞状细胞唇癌）风险增加。
- 告知正在服用含氢氯噻嗪药品的患者，氢氯噻嗪可能与非黑色素瘤皮肤癌相关，特别是在长期使用时，建议患者定期检查和报告新出现或已变化的皮肤损害或痣。
- 建议既往有皮肤癌的患者重新考虑是否使用氢氯噻嗪。
- 检查所有可疑的皮肤损害或痣（包括皮肤组织活检的病理检查）。
- 建议患者限制日光和紫外线暴露时间，并采取恰当的防晒措施，从而减少皮肤癌风险。

（英国 MHRA 网站）

## 药事管理

### 药监局举办芬太尼类药品管理座谈会

2019-04-20 来源：药监局网站

国家局举办芬太尼类药品管理座谈会，近期将部署开展芬太尼类药品专项检查。

4月17日，国家药监局在京召开芬太尼类药品管理座谈会。会议深入贯彻落实党中央、国务院关于芬太尼类物质实施整类列管的决策部署，要求各级药监部门提高认识，采取有效措施加强芬太尼类药品日常监管和风险排查，督促企业严格落实法律法规和麻醉药品安全管理制度，堵塞管理漏洞，坚决防止相关药品流失。国家药监局副局长陈时飞出席会议。

5月1日起，我国将对芬太尼类物质正式实施整类列管。会议指出，各级药品监管部门

和芬太尼类药品生产经营企业必须切实提高政治站位，坚持国家总体安全观，清醒认识芬太尼类新型毒品的现实危害和潜在风险，深刻认识整类列管的重大意义，认真推进芬太尼类物质整类列管中涉及药品监管的相关工作。

会议强调，企业要切实履行主体责任，及时排查化解风险隐患，确保芬太尼类药品不出现任何流弊问题。要建立严格的责任落实机制，完善特殊药品全过程安全管理体系；要严格药品销售管理，保证所销售的每一最小包装芬太尼药品都在规定渠道内合法流通、流向可控，同时加快推进特殊药品追溯体系建设。同时提醒企业审慎开展芬太尼类药品出口业务，坚决不从事芬太尼类物质的生产和销售活动。

会议要求，各级药监部门要落实监管责任，继续坚持麻醉药品生产经营企业重点监管和每月巡查制度，对发现的流失线索和违法违规行为一查到底；要建立健全特殊药品突发事件应急处理机制，对相关事件快速反应、及时调查、依法处理；要从严开展涉芬太尼类特殊药品审批，源头控制、严格把关。近期，国家药监局将部署开展芬太尼药品专项检查。

会议指出，芬太尼类物质整类列管工作涉及多个部门，药监部门要和公安部门、卫生健康部门、海关部门加强协作，强化信息共享和行刑衔接，进一步形成监管合力。

会上，国家禁毒委员会办公室参会代表介绍了芬太尼类物质整类列管相关工作进展，公安部禁毒局参会代表介绍了芬太尼类物质的危害、监测和列管情况。

芬太尼类药品生产企业和麻醉药品全国性批发企业负责人，企业所在地省（市）药监局分管领导和相关处室负责人，以及核查中心和评价中心相关负责人出席会议并提出了意见和建议。

## 国家药监局 人力资源社会保障部关于印发

### 《执业药师职业资格制度规定和执业药师职业资格考试实施办法》的通知

国药监人〔2019〕12号

2019年03月20日 发布

各省、自治区、直辖市药品监督管理局、人力资源社会保障厅（局），新疆生产建设兵团市场监督管理局、人力资源社会保障局：

为加强对药学技术人员的职业准入管理，进一步规范执业药师的管理权责，促进执业药师队伍建设和发展，根据《中华人民共和国药品管理法》《国家职业资格目录》等有关规定，

国家药监局、人力资源社会保障部在原执业药师资格制度基础上，制定了《执业药师职业资格制度规定》和《执业药师资格考试实施办法》。现印发给你们，请遵照执行。为保证制度平稳过渡，现将有关事项通知如下：

一、参加 2018 年度执业药师资格考试，报考全部科目且部分科目合格的大专及以上学历（学位）的应试人员，其 2018 年合格科目考试成绩继续有效，并按照四年一个周期顺延至 2021 年。

二、符合原人事部、原国家药品监督管理局《关于修订印发〈执业药师资格制度暂行规定〉和〈执业药师资格考试实施办法〉的通知》（人发〔1999〕34 号，以下简称原规定）要求的中专学历人员（含免试部分科目的中药学徒人员），2020 年 12 月 31 日前可报名参加考试，考试成绩有效期按原规定执行，各科目成绩有效期最迟截至 2020 年 12 月 31 日。

国家药监局

人力资源社会保障部

2019 年 3 月 5 日

## 《执业药师职业资格制度规定》

### 第一章 总 则

第一条 为加强对药学技术人员的职业准入管理，发挥执业药师指导合理用药与加强药品质量管理的作用，保障和促进公众用药安全有效，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》及国家职业资格制度有关规定，制定本规定。

第二条 国家设置执业药师准入类职业资格制度，纳入国家职业资格目录。

第三条 执业药师是指经全国统一考试合格，取得《中华人民共和国执业药师职业资格证书》（以下简称《执业药师职业资格证书》）并经注册，在药品生产、经营、使用和其他需要提供药学服务的单位中执业的药学技术人员。

执业药师英文译为：Licensed Pharmacist。

第四条 从事药品生产、经营、使用和其他需要提供药学服务的单位，应当按规定配备相应的执业药师。国家药监局负责对需由执业药师担任的岗位作出明确规定。

第五条 国家药监局与人力资源社会保障部共同负责全国执业药师资格制度的政策制定，并按照职责分工对该制度的实施进行指导、监督和检查。

各省、自治区、直辖市负责药品监督管理的部门和人力资源社会保障行政主管部门，按照职责分工负责本行政区域内执业药师职业资格制度的实施与监督管理。

## 第二章 考试

第六条 执业药师职业资格实行全国统一大纲、统一命题、统一组织的考试制度。原则上每年举行一次。

第七条 国家药监局负责组织拟定考试科目和考试大纲、建立试题库、组织命审题工作，提出考试合格标准建议。

第八条 人力资源社会保障部负责组织审定考试科目、考试大纲，会同国家药监局对考试工作进行监督、指导并确定合格标准。

第九条 凡中华人民共和国公民和获准在我国境内就业的外籍人员，具备以下条件之一者，均可申请参加执业药师职业资格考试：

(一) 取得药学类、中药学类专业大专学历，在药学或中药学岗位工作满 5 年；

(二) 取得药学类、中药学类专业大学本科学历或学士学位，在药学或中药学岗位工作满 3 年；

(三) 取得药学类、中药学类专业第二学士学位、研究生班毕业或硕士学位，在药学或中药学岗位工作满 1 年；

(四) 取得药学类、中药学类专业博士学位；

(五) 取得药学类、中药学类相关专业相应学历或学位的人员，在药学或中药学岗位工作的年限相应增加 1 年。

第十条 执业药师职业资格考试合格者，由各省、自治区、直辖市人力资源社会保障部门颁发《执业药师职业资格证书》。该证书由人力资源社会保障部统一印制，国家药监局与人力资源社会保障部用印，在全国范围内有效。

## 第三章 注册

第十一条 执业药师实行注册制度。国家药监局负责执业药师注册的政策制定和组织实施，指导全国执业药师注册管理工作。各省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内的执业药师注册管理工作。

第十二条 取得《执业药师职业资格证书》者，应当通过全国执业药师注册管理信息系统向所在地注册管理机构申请注册。经注册后，方可从事相应的执业活动。未经注册者，不得以执业药师身份执业。

第十三条 申请注册者，必须同时具备下列条件：

(一) 取得《执业药师职业资格证书》；

(二) 遵纪守法，遵守执业药师职业道德，无不良信息记录；

(三) 身体健康, 能坚持在执业药师岗位工作;

(四) 经所在单位考核同意。

第十四条 经批准注册者, 由执业药师注册管理机构核发国家药监局统一样式的《执业药师注册证》。

第十五条 执业药师变更执业单位、执业范围等应当及时办理变更注册手续。

第十六条 执业药师注册有效期为五年。需要延续的, 应当在有效期届满三十日前, 向所在地注册管理机构提出延续注册申请。

#### 第四章 职责

第十七条 执业药师应当遵守执业标准和业务规范, 以保障和促进公众用药安全有效为基本准则。

第十八条 执业药师必须严格遵守《中华人民共和国药品管理法》及国家有关药品研制、生产、经营、使用的各项法规及政策。执业药师对违反《中华人民共和国药品管理法》及有关法规、规章的行为或决定, 有责任提出劝告、制止、拒绝执行, 并向当地负责药品监督管理的部门报告。

第十九条 执业药师在执业范围内负责对药品质量的监督和管理, 参与制定和实施药品全面质量管理制度, 参与单位对内部违反规定行为的处理工作。

第二十条 执业药师负责处方的审核及调配, 提供用药咨询与信息, 指导合理用药, 开展治疗药物监测及药品疗效评价等临床药学工作。

第二十一条 药品零售企业应当在醒目位置公示《执业药师注册证》, 并对在岗执业的执业药师挂牌明示。执业药师不在岗时, 应当以醒目方式公示, 并停止销售处方药和甲类非处方药。

执业药师执业时应当按照有关规定佩戴工作牌。

第二十二条 执业药师应当按照国家专业技术人员继续教育的有关规定接受继续教育, 更新专业知识, 提高业务水平。国家鼓励执业药师参加实训培养。

#### 第五章 监督管理

第二十三条 负责药品监督管理的部门按照有关法律、法规和规章的规定, 对执业药师配备情况及其执业活动实施监督检查。

监督检查时应当查验《执业药师注册证》、处方审核记录、执业药师挂牌明示、执业药师在岗服务等事项。

执业单位和执业药师应当对负责药品监督管理的部门的监督检查予以协助、配合, 不得

拒绝、阻挠。

第二十四条 执业药师有下列情形之一的，县级以上人力资源社会保障部门与负责药品监督管理的部门按规定对其给予表彰和奖励：

- (一) 在执业活动中，职业道德高尚，事迹突出的；
- (二) 对药学工作做出显著贡献的；
- (三) 向患者提供药学服务表现突出的；
- (四) 长期在边远贫困地区基层单位工作且表现突出的。

第二十五条 建立执业药师个人诚信记录，对其执业活动实行信用管理。执业药师的违法违规行为、接受表彰奖励及处分等，作为个人诚信信息由负责药品监督管理的部门及时记入全国执业药师注册管理信息系统；执业药师的继续教育学分，由继续教育管理机构及时记入全国执业药师注册管理信息系统。

第二十六条 对未按规定配备执业药师的单位，由所在地县级以上负责药品监督管理的部门责令限期配备，并按照相关法律法规给予处罚。

第二十七条 对以不正当手段取得《执业药师职业资格证书》的，按照国家专业技术人员资格考试违纪违规行为处理规定处理；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第二十八条 以欺骗、贿赂等不正当手段取得《执业药师注册证》的，由发证部门撤销《执业药师注册证》，三年内不予执业药师注册；构成犯罪的，依法追究刑事责任。严禁《执业药师注册证》挂靠，持证人注册单位与实际工作单位不符的，由发证部门撤销《执业药师注册证》，并作为个人不良信息由负责药品监督管理的部门记入全国执业药师注册管理信息系统。买卖、租借《执业药师注册证》的单位，按照相关法律法规给予处罚。

第二十九条 执业药师违反本规定有关条款的，所在单位应当如实上报，由负责药品监督管理的部门根据情况予以处理。

第三十条 执业药师在执业期间违反《中华人民共和国药品管理法》及其他法律法规构成犯罪的，由司法机关依法追究刑事责任。

## 第六章 附 则

第三十一条 专业技术人员取得执业药师职业资格，可认定其具备主管药师或主管中药师职称，并可作为申报高级一级职称的条件。单位根据工作需要择优聘任。

第三十二条 本办法中的相关专业由国家药监局、人力资源社会保障部另行确定。

第三十三条 国家药监局、人力资源社会保障部会同相关部门逐步推进民族药执业药师管理相关工作。

第三十四条 香港、澳门、台湾地区居民申请国家执业药师资格考试、注册、继续教育、执业等活动，参照本规定办理。

第三十五条 本规定自印发之日起施行。原人事部、国家药品监督管理局《关于修订印发〈执业药师资格制度暂行规定〉和〈执业药师资格考试实施办法〉的通知》（人发〔1999〕34 号）同时废止。根据该文件取得的《执业药师资格证书》与本规定中《执业药师职业资格证书》效用等同。

### **《执业药师职业资格考试实施办法》**

第一条 国家药监局与人力资源社会保障部共同负责执业药师职业资格考试工作，日常工作委托国家药监局执业药师资格认证中心负责，考务工作委托人力资源社会保障部人事考试中心负责。

各省、自治区、直辖市人力资源社会保障行政主管部门会同药品监督管理部门负责本地区的考试工作，具体职责分工由各地协商确定。

第二条 执业药师职业资格考试日期原则上为每年 10 月。

第三条 执业药师职业资格考试分为药学、中药学两个专业类别。

药学类考试科目为：药学专业知识（一）、药学专业知识（二）、药事管理与法规、药学综合知识与技能四个科目。

中药学类考试科目为：中药学专业知识（一）、中药学专业知识（二）、药事管理与法规、中药学综合知识与技能四个科目。

第四条 符合《执业药师职业资格制度规定》报考条件，按照国家有关规定取得药学或医学专业高级职称并在药学岗位工作的，可免试药学专业知识（一）、药学专业知识（二），只参加药事管理与法规、药学综合知识与技能两个科目的考试；取得中药学或中医学专业高级职称并在中药学岗位工作的，可免试中药学专业知识（一）、中药学专业知识（二），只参加药事管理与法规、中药学综合知识与技能两个科目的考试。

第五条 考试以四年为一个周期，参加全部科目考试的人员须在连续四个考试年度内通过全部科目的考试。

免试部分科目的人员须在连续两个考试年度内通过应试科目。

第六条 符合执业药师职业资格考试报考条件的人员，按照当地人事考试机构规定的程序和要求完成报名。参加考试人员凭准考证和有效身份证件在指定的日期、时间和地点参加考试。

中央和国务院各部门及所属单位、中央管理企业的人员，按属地原则报名参加考试。

第七条 考点原则上设在地级以上城市的大、中专院校或者高考定点学校。

第八条 坚持考试与培训分开的原则。凡参与考试工作（包括命题、审题与组织管理等）的人员，不得参加考试，也不得参加或者举办与考试内容相关的培训工作。应考人员参加培训坚持自愿原则。

第九条 考试实施机构及其工作人员，应当严格执行国家人事考试工作人员纪律规定和考试工作的各项规章制度，遵守考试工作纪律，切实做好试卷命制、印刷、发送和保管等各环节的安全保密工作，严防泄密。

第十条 对违反考试工作纪律和有关规定的人员，按照国家专业技术人员资格考试违纪违规行为处理规定处理。

第十一条 本办法自印发之日起施行。

## 学习园地

### 他汀类药物比较

| 他汀类药物  |                    |                     |                     |                     |                       |                                 |                      |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------|
| LDL-C 降幅   | Lovastatin<br>洛伐他汀 | Simvastatin<br>辛伐他汀 | pravastatin<br>普伐他汀 | fluvastatin<br>氟伐他汀 | atorvastatin<br>阿托伐他汀 | rosuvastatin<br>瑞舒伐他汀           | Pitavastatin<br>匹伐他汀 |
| 30%  | 20mg               | 10mg                | 20mg                | 40mg                | /                     | /                               | 1mg                  |
| 38%  | 40/80mg            | 20mg                | 40mg                | 80mg                | 10mg                  | /                               | 2mg                  |
| 41%  | 80mg               | 40mg                | <del>80mg</del>     |                     | 20mg                  | 5mg                             | 4mg                  |
| 47%  |                    | <del>80mg</del>     |                     |                     | 40mg                  | 10mg                            |                      |
| 55%  |                    |                     |                     |                     | <del>80mg</del>       | 20mg                            |                      |
| 63%  |                    |                     |                     |                     |                       | <del>40mg</del>                 |                      |
| 注：高强度：他汀类每日剂量降低 LDL-C $\geq$ 50%；中等强度：他汀类每日剂量降低 LDL-C：30%~50%；低强度：他汀类每日剂量降低 LDL-C < 30%。 |                    |                     |                     |                     |                       |                                 |                      |
| 生物利用度  | 30%                | 5%                  | 17%                 | 24%                 | 14%                   | 20%                             | >80%                 |
| 血浆蛋白结合率  | 95%                | 95%                 | 53%                 | 98%                 | >98%                  | 88%                             | 96%                  |
| 代谢   | CYP3A4             | CYP3A4              | 不经 CYP 代谢           | CYP2C9              | CYP3A4                | 10%经 CYP2C9、CYP2C19 代谢，90%以原型排泄 | CYP2C9（几乎很少）         |

|           |   |  |                                  |   |           |  |   |
|-----------|---|--|----------------------------------|---|-----------|--|---|
| 药物相互作用    | 洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀需经 P450 3A4 代谢, 和 CYP3A4 强抑制剂 (红霉素、克拉霉素、伊曲康唑等) 联用时, 注意调整药物剂量, 避免发生肌溶解和急性肾功能衰竭。   |  |                                  |   |           |  |   |
| 代谢物活性     | 有   | 有  | 无                                | 无   | 70%活性     | 有  | 无   |
| 达峰时间 (h)  | 2-4   | 1.3-2.4                                  | 1-2                              | 2.5-3   | 1-2       | 3-5  | 0.8   |
| 半衰期 (h)   | 3   | 2~3                                      | 1.5                              | 0.5-2.3   | 14        | 19   | 12  |
| 排泄        | 83%粪, 10%尿  | 60%胆汁, 13%尿                              | 肝、肾双通道清除 80%粪, 2-13%尿            | 93%粪, 6%尿   | 98%粪, 2%尿 | 90%粪, 10%尿                                 | 98%粪, 2%尿   |
| 进食对药物吸收影响 | 空腹吸收减少 30%  | 进餐时吸收好                                   | 影响吸收、不影响疗效                       | 影响生物利用度, 但不延长吸收                                   | 无         | 吸收率下降 20%, AUC 无影响                         | 餐后和空腹相比, Tmax 延长, Cmax 下降, 但 AUC 无差异              |
| 最佳用药时机    | 晚餐时   | 晚餐时                                      | 睡前                               | 睡前  | 每天固定的任何时间 | 每天固定的任何时间                                  | 每天固定的任何时间   |
| 是否为天然产物   | 天然化合物红曲霉提炼  | 天然化合物土曲霉提炼                               | 天然化合物链霉菌提炼                       | 人工合成  | 人工合成      | 人工合成                                       | 人工合成  |
| 水溶性与脂溶性   | 亲脂性对于他汀类药的肝选择性十分重要, 而更高亲脂性的则可更多的分布于非肝组织如肌肉等 (包括与受体结合力强、作用持续久、风险更大等), 也就可能存在更多的肌肉安全性问题。他汀类药物亲脂性顺序依次为: 西立伐他汀 (亲酯) > 辛伐他汀 (亲酯) > 洛伐他汀 > 匹伐他汀 > 氟伐他汀 (中性) > 阿托伐他汀 (中性) > 瑞舒伐他汀 (亲水) > 普伐他汀 (亲水) |  |                                  |   |           |  |   |
| 肝酶升高发生率   | 1.9%  | 1.0%                                     | 1.2%                             | 0.2-4.9%  | 0.2-2.3%  | 1.1%                                       | 0.5%  |
| 肌肉安全性     | 6 种他汀类药物肌肉事件发生率从高到低依次为: 瑞舒伐他汀 > 氟伐他汀 > 阿托伐他汀 > 辛伐他汀 > 普伐他汀 > 洛伐他汀   |  |                                  |   |           |  |   |
| 肾脏安全性     | CrCl<30ml/min 时剂量不宜>20mg/d  | 轻中度肾功能不全时不需调量; 重度肾功能不全者起始 5mg/d, 密切监测肾功能 | 轻中度肾功能不全时不需调量; 严重肾功能不全者起始 10mg/d | 轻中度肾功能不全时不需调量 严重肾功能不全时 (CrCl<10ml/min) 不超过 40mg/d | 不需调整剂量    | 轻中度肾功能不全时不需调量; 严重肾功能损害 CrCl<30ml/min 的患者禁用 | 中重度肾功能不全 (GFR15~59)、ESRD 血透患者初始 1mg/d, 最大剂量 2mg/d |

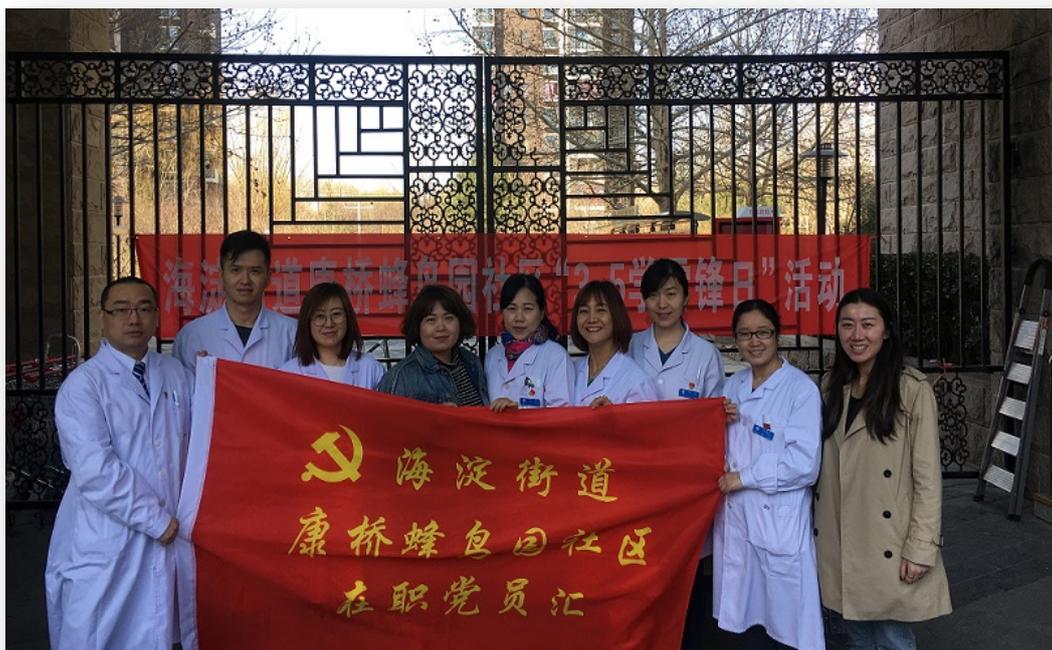
## 科室文化



“3.5学雷锋日”社区送健康活动



刘宏彦药师在讲解中医药理论知识



党员学雷锋日社区送健康活动



李静药师在进行政策解读



闪洁琳药师深入车南里社区进行健康宣教



高为药师在讲解儿科合理用药



赵金、滕珈瑄药师在康桥蜂鸟社区进行健康宣教



徐宇副主任药师在进行合理用药培训



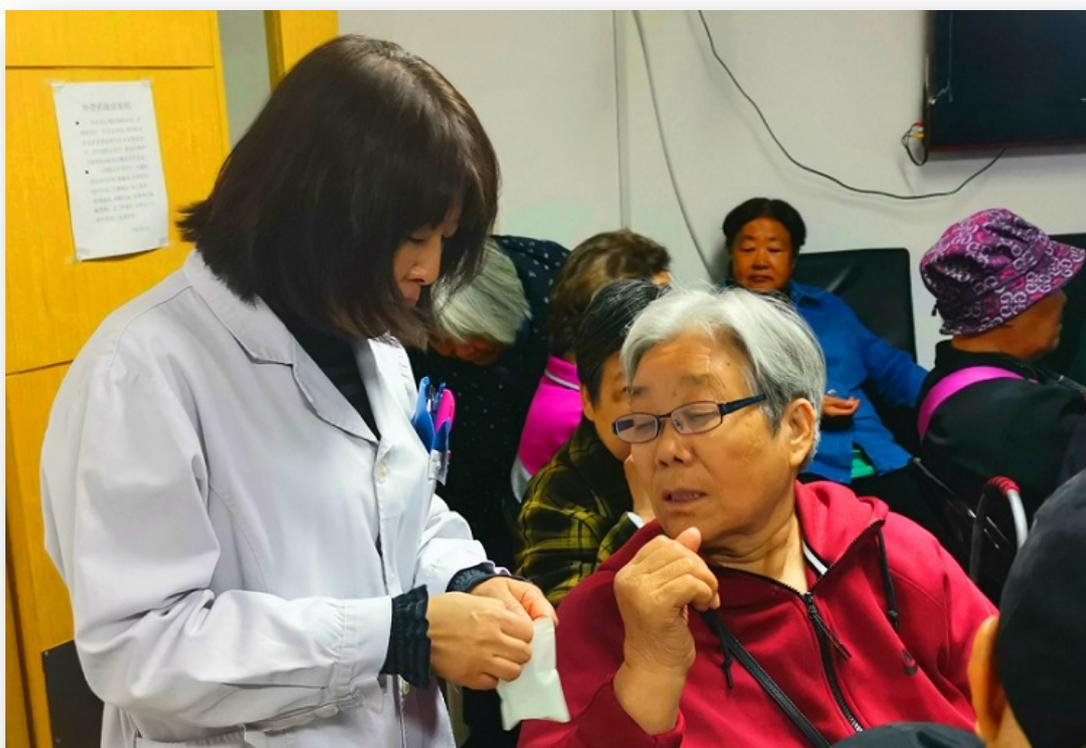
滕珈瑄、李文静赛场沉着应对胸有成竹



荣誉的背后是对目标的执着和刻苦的努力



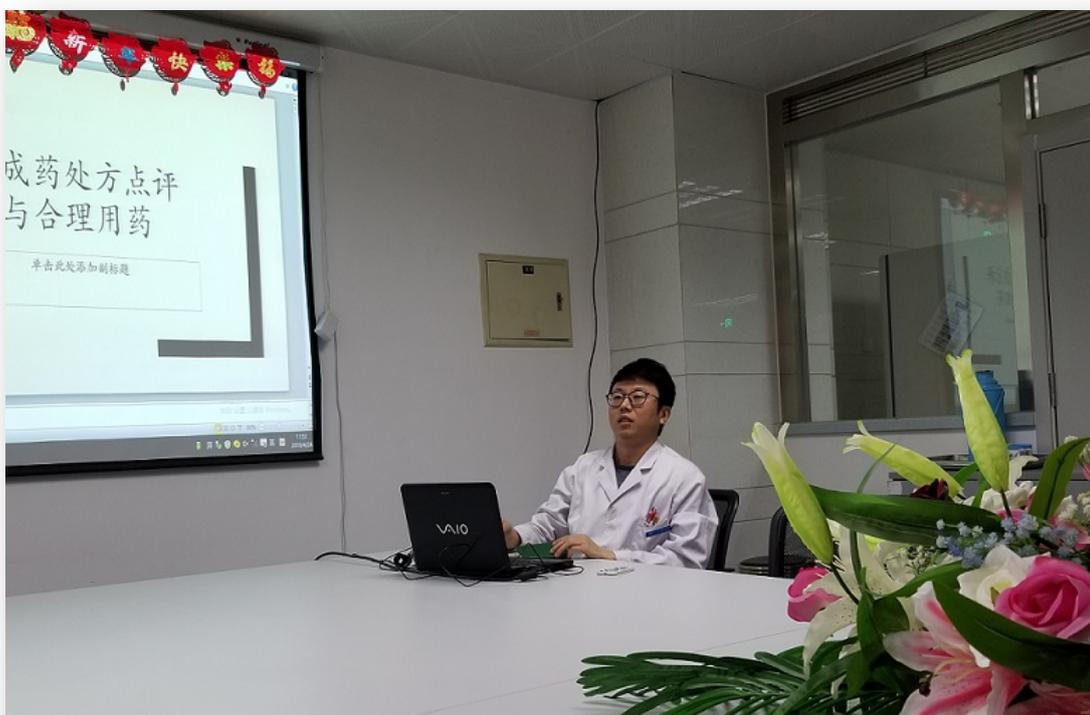
贾桂胜药师在万泉庄社区进行健康宣教



徐宇药师耐心解答患者的用药咨询



赵金、滕珈瑄药师深入社区为居民答疑解惑



刘成超药师在讲解中成药合理用药与点评

## 休闲益智

### 药名填空

|    |   |    |   |   |   |   |    |    |   |
|----|---|----|---|---|---|---|----|----|---|
| 1  | 一 |    |   | 2 | 二 |   |    | 三  |   |
|    |   |    |   |   |   |   |    |    | 四 |
| 3  | 五 |    |   |   |   |   |    |    |   |
|    |   | 4  | 六 |   |   |   | 5  | 七  |   |
|    |   |    |   |   |   |   |    |    |   |
| 6  |   |    |   |   |   | 7 | 八  |    |   |
|    |   |    |   | 8 | 九 |   |    |    |   |
| 十  |   | 十一 |   |   |   | 9 |    | 十二 |   |
|    |   | 10 |   |   |   |   |    |    |   |
| 11 |   |    |   |   |   |   | 12 |    |   |

横向：

1、药品商品名：本品是前体药物，其代谢产物之一是血小板聚集抑制剂。必须通过 CYP450 酶代谢，生成能抑制血小板聚集的活性代谢物。

2、药品通用名：本品是 HMG-CoA 还原酶的选择性、竞争性抑制剂，血浆蛋白结合率  $\geq 98\%$ 。在体内广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种  $\beta$  氧化产物，对 HMG-CoA 还原酶的循环抑制活性约 70% 是由活性代谢产物产生。

3、药品商品名：本品被肝脏摄取率高，并具有选择性，肝脏是降低胆固醇的作用靶器官。本品口服 5 小时后血药浓度达到峰值。绝对生物利用度为 20%。

4、药品通用名：本品及其活性代谢物 (MDL-74156) 是选择性的 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂，而对其它已知的 5-HT 受体没有作用，与多巴胺受体亲和性低。一般认为化疗药物引起小肠嗜铬细

胞释放 5-羟色胺，5-羟色胺激活位于迷走传出神经上的 5-HT<sub>3</sub> 受体引起呕吐反射，从而产生恶心和呕吐。本品作用机制是通过拮抗外周迷走神经末梢和中枢催吐化学感受区 5-HT<sub>3</sub> 受体，从而抑制恶心、呕吐的发生。

5、药品商品名：本品能抑制前列腺素的合成，具有镇痛、解热和抗炎的作用。且为缓释剂型，可使药物在体内逐渐释放。每服用一次，可持续 12 小时止痛。

6、药品通用名：本品具有四环结构，属于哌嗪-氮类化合物。本品治疗严重抑郁症的作用机制尚不清楚，临床前试验显示本品可增强中枢去甲肾上腺素和 5-羟色胺活性，这可能与本品为中枢突触前抑制性 $\alpha_2$  肾上腺素受体拮抗剂相关。

7、药品通用名：抗过敏药物。本品具有迅速而长效的组织胺抑制作用，并且具有对组胺 H<sub>1</sub> 受体的超强亲和力。口服给药，本品及其代谢产物均不能穿过血脑屏障。这解释了在试验过程中观察到此药对于中枢神经系统的轻微的镇静作用。

8、药品商品名：散剂。本品具有层纹状结构及非均匀性电荷分布，对消化道内的病毒、细菌及其产生的毒素有固定、抑制作用；对消化道粘膜有覆盖能力，并通过与粘液糖蛋白相互结合，从质和量两方面修复、提高粘膜屏障对攻击因子的防御功能。

9、药品通用名：本品为具有 $\alpha_1$  受体和非选择性 $\beta$ 受体拮抗作用，两种作用均有降压效应，口服时两种作用之比约为 1:3，大剂量时具有膜稳定作用，内源性拟交感活性甚微。本品降压强度与剂量有关，不伴反射性心动过速和心动过缓，立位血压下降较卧位明显。本品可安全有效地用于妊娠高血压，不影响胎儿生长发育，乳汁中的浓度为母体血液的 22~45%，乳母慎用。

10、药品商品名：本品临床用于治疗抑郁症。治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。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。

11、药品商品名：复方解热镇痛药。成分之一是一种阿片类镇痛药，为纯阿片受体激动剂，其主要治疗作用为镇痛。另一成分移植前列腺素合成。

12、药品商品名：本品为钙离子通道阻滞剂，通过阻止  $Ca^{2+}$  跨膜进入血管平滑肌细胞内，使血管平滑肌松弛，脑血管、冠状血管和外周血管扩张，从而缓解血管痉挛、降低血管阻力、增加血流量。本品能增强腺苷和环磷酸腺苷(cAMP)的作用，降低氧耗。本品能抑制 cAMP 磷酸二酯酶，使 cAMP 数量增加。本品还能提高红细胞的柔韧性和变形性，提高其通过细小血管的能力，降低血液的粘性，改善微循环。本品通过提高脑血管的血流量，改善脑的代谢。

纵向：

一、药品商品名：本品是 HMG-CoA 还原酶的选择性、竞争性抑制剂，血浆蛋白结合率  $\geq 98\%$ 。在体内广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种  $\beta$  氧化产物，对 HMG-CoA 还原酶的循环抑制活性约 70% 是由活性代谢产物产生。

二、药品通用名：本品抑制游离脂肪酸从脂肪组织释放，降低血中极低密度 (VLDL) 和低密度 (LDL) 脂蛋白浓度，降低甘油三酯和总胆固醇水平。

三、药品通用名：本品为非固醇类抗雌激素药物。其结构与雌激素相似，存在 Z 型和 E 型两个异构体。两者物理化学性质各异，生理活性也不同，E 型具有弱雌激素活性，Z 型则具有抗雌激素作用。如果乳癌细胞内有雌激素受体(ER)，则雌激素进入肿瘤细胞内，与其结合，促使肿瘤细胞的 DNA 和 m-RNA 的合成，刺激肿瘤细胞生长。而本品 Z 型异构体进入细胞内，与 ER 竞争结合，形成受体复合物，阻止雌激素作用的发挥，从而抑制乳腺癌细胞的增殖。

四、药品商品名：本品属于非甾体类抗雄激素药物，没有其它内分泌作用，它与雄激素受体结合而不激活基因表达，从而抑制了雄激素的刺激，导致前列腺肿瘤的萎缩。临床上停用本品可在部份患者中引起抗雄激素撤药性综合症。

五、药品通用名：本品为磺酰脲吡啶类利尿药，其作用于亨利氏髓袢升支粗段，抑制

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>载体系统，使尿中 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>和水的排泄增加，但对肾小球滤过率、肾血浆流量或体内酸碱平衡无显著影响。本品生物利用度约 80%，受试者间的变异不大，95%CI 为 75%-89%。

六、药品通用名：本品为三环类抗抑郁药，其作用在于抑制中枢神经系统对 5-羟色胺及去甲肾上腺素的再摄取，从而使突触间隙中这二种神经递质浓度增高而发挥抗抑郁作用，也具有抗焦虑和镇静作用。口服吸收好，生物利用度为 13~45%，半衰期(t<sub>1/2</sub>)为 8~12 小时，表观分布容积(V<sub>d</sub>)9~33L/kg。主要在肝脏代谢，活性代谢产物为去甲基化物。代谢物自肾脏排泄，老年病人对本品的代谢和排泄能力下降。

七、药品商品名：治疗原发性高血压。为血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂，通过与血管平滑肌 AT1 受体结合而拮抗血管紧张素 II 的血管收缩作用，从而降低末梢血管阻力。另有认为：本品可通过抑制肾上腺分泌醛固酮而发挥一定的降压作用。

八、药品通用名：恩品是一种脑保护剂(自由基清除剂)。临床研究提示 N-乙酰门冬氨酸(NAA)是特异性的存活神经细胞的标志，脑梗塞发病初期含量急剧减少。脑梗塞急性期患者给予本品，可抑制梗塞周围局部脑血流量的减少，使发病后第 28 天脑中 NAA 含量较甘油对照组明显升高。

九、药品商品名：本品为复方制剂，由非甾类和弱阿片类组成。主要用于多种原因引起的中等程度疼痛的镇痛，如：癌症疼痛、手术后疼痛、关节痛、神经痛、肌肉痛、偏头痛、头痛、痛经、牙痛等。

十、药品商品名：本品为抗酸收敛药。适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性浅表性胃炎、胃酸过多和十二指肠球炎等。本品在胃及十二指肠黏膜上形成保护膜。

十一、药品商品名：本品适用于轻中度血管性痴呆、老年性痴呆以及脑外伤等症引起的记忆与智能障碍。本品为吡拉西坦的类似物，可改善老年性痴呆和记忆障碍症患者的记忆和学习功能。

十二、药品通用名：本品主要用于各种原因引起的中枢性呼吸抑制。临床上常用于新生儿窒息，一氧化碳、阿片中毒等。可刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器(均为 N1 受体)，反射性地兴奋呼吸中枢而使呼吸加快，但对呼吸中枢并无直接兴奋作用。对迷走神经中枢和血管运动中枢也同时有反射性的兴奋作用，对植物神经节先兴奋而后阻断。

## 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》  
2019年 第2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