



# 北京市海淀医院 (北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital  
Haidian Section of Peking University Third Hospital

## 药 讯



2021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 -
妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的危险因素及预后分析.....	- 1 -
妊娠相关静脉血栓栓塞症的预防和治疗.....	- 3 -
不良反应.....	- 11 -
肝素诱导的血小板减少症诊断及治疗研究进展.....	- 11 -
药物警戒.....	- 16 -
美国警告滥用减鼻充血剂六氢脱氧麻黄碱会造成严重危害.....	- 16 -
加拿大警示使用利尿剂会发生脉络膜积液伴急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险 ..	- 17 -
FDA 警示心脏病患者使用拉莫三嗪有增加心律失常的风险.....	- 18 -
英国警示苯达莫司汀的非黑色素瘤皮肤癌和进行性多灶性脑白质病风险.....	- 19 -
欧洲修改恩美曲妥珠单抗产品说明增加外渗和表皮坏死有关提示.....	- 22 -
药事管理.....	- 24 -
北京市海淀区医院麻醉药品、第一类精神药品管理制度.....	- 24 -
交流探索.....	- 32 -
环硅酸锆钠.....	- 32 -
学习园地.....	- 34 -
妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防 2020.....	- 34 -
休闲益智.....	- 40 -
药名填空.....	- 40 -
杂志征文.....	- 43 -

---

## 药学文摘

### 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的危险因素及预后分析

罗亮 许剑利 程其军 李泳冰 阴莉

——摘自《健康必读》2021 年 2 月

**【摘要】**目的：对妊娠期及产褥期的静脉血栓栓塞症状及其危险因素进行预后判断。方法：筛选出本院在 2015 年 3 月份至 2019 年 3 月份期间在本院妇产科住院的妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的患者 34 名，对患者妊娠期以及产褥期患者发生静脉血栓栓塞的相关危险因素进行分析，其中囊括了既往的危险病史、妇产科发生的危险因素，当前存在或可能诱发的危险因素，持续造成产科危机的危险因素，并对患者疾病愈后状况进行分析。结果：结果发现在患者疾病的潜在危险因素里，年龄因素是最为突出的影响因素之一，所占的危险因素占比为 18.75%，在对妊娠患者进行手术时并发的危险因素里，剖宫产手术造成了术后出血较为突出，所占的比例为 21.57%。在新发或者持续存在的危险因素里，住院和强制制动因素是在其中占有主要的影响原因，为所有危险因素总比例的 43.75%，由母儿间的血管连接栓塞所引起的并发症比如中枢神经系统引起的并发症，肺部栓塞或者早中期的怀孕导致胎死宫内容易严重影响患者的预后情况。结论：患者居住病房或者采取制动方式，手术中造成产后出血，剖宫产以及患者的年龄因素都是在患者妊娠期和产褥期期间发生静脉血栓栓塞症状主要影响因素，并且血栓的形成会造成产后妇女的一系列并发症并严重影响患者的生产预后。

静脉血的血栓栓塞症主要包含深静脉血栓的形成以及肺血栓栓塞的形成两个类别，由于妇女在妊娠期间，体内的凝血以及抗原纤溶物质相关理化性质都发生了变化，静脉血栓栓塞的发生概率明显的上升，尤其是对于妊娠晚期或者产褥期的妇女概率最高，有相关的学术研究表明处于妊娠期和产褥期的妇女在发生静脉血栓时的概率是普通女性的 5~10 倍，当静脉的栓塞脱落，容易引起肺动脉堵塞或者是主干分支的梗阻，造成肺循环障碍，及肺血栓栓塞症，从而进一步对妇女以及妊娠子女的生命安全产生极大的危险影响。这篇文章主要运用回顾分析的方式对本院近 5 年来妊娠以及预产的妇女发生静脉血栓的一般疾病治疗进行整理分析，探究造成该并发症的危险因素以及如何预防的方案，其目的在于注重于对妊娠期和产

褥期的妇女发生静脉血栓栓塞的危险因素，完善妇女的维权期保健方案，提高孕产妇的生活质量，保障孕产妇的生命安全。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

筛选出本院在 2015 年 3 月份至 2019 年 3 月份期间在本院妇产科住院的妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的患者 34 名，对患者妊娠期以及产褥期患者发生静脉血栓栓塞的相关危险因素进行分析，其中囊括了既往的危险病史、妇产科发生的危险要素，当前存在或可能诱发的危险因素，持续造成产科危机的危险因素，并对患者疾病愈后状况进行分析。所有的患者都排除既往存在静脉血栓的病史，无身体重要脏器功能障碍，无凝血疾病，观察期间没有做过抗凝血治疗，并且患者一般资料完整。演出的患者年龄范围在 21~45 岁，患者的平均年龄为 (30.8+6.74) 岁，对患者的静脉血栓栓塞判断标准，根据中华医学会外科峰会的血管外科的标准进行疾病的诊断。

### 1.2 危险因素的分析

2015 年英国皇家妇产科医学会对处于妊娠期或产后期的患者发生静脉血栓栓塞的危险因素进行划分，对这一特殊并发症的危险因素划分，主要目的在于降低妊娠和产褥期的妇女静脉血栓栓塞形成的发生概率，这个只能将妊娠期及产乳期妇女发生静脉血栓的危险原因概括为三大类：既往存在的危险因素，目前产科引产存在的危险因素，未来可能会出现的或现在已正持续的危险因素三种类别。

### 1.3 预后分析

通过对孕妇妊娠期和产褥期并发症发生情况及转归、胎儿存活情况、分娩情况进行综合整理，分析妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的母婴结局。

## 2 结果

对患者的既往存在危险因素进行分析，发现到年龄大于 35 岁时，患者发生静脉血栓的概率因素成正比上升趋势，此概率手术危险因素的 18.75%，患者之前血栓形成条件状态，合并其他医学疾病，孕前或早孕期肥胖各占 6.25%。产科危险因素以产后出血和剖宫产为主，占有所有危险因素的 18.75%，多胎妊娠占 12.50%，子痫前期和死产分别占 6.25%。在新的或

持续的危险因素中，住院或制动占有所有危险因素的 43.75%，全身感染、外科手术占 18.75%，肺炎占 12.50%，受控卵巢过度刺激、体外人工受精和脱水占 6.25%。

### 3 讨论

当患者处于妊娠期或者是产褥期时，本身的血液血清处于高凝状态，这样的应急反应主要目的在于提高自身的保护能力，防止产后出血等并发症的发生，但是同时也对静脉血栓行程产生了一定的促进作用，使得妇女静脉血栓栓塞发生率明显提高。目前处于妊娠期或产褥期的妇女发生静脉血栓栓塞的概率逐年的上升，但影响其发病率的临床因素种类繁多，且极为复杂。对该症状的诊断缺乏特异性，使得许多的临床医师在对其进行诊断时忽视了其重要性，造成了诊断时间的延误[5]。所以针对妊娠期和产褥期的妇女发生静脉血栓时，应该早发现，早治疗，早诊断，可以作为改善妊娠期和残留期妇女发生静脉血栓的愈后重要因素，所以对静脉血栓栓塞的发生危险因素进行提前的预知，并严格按照其标准规定进行逐一分层的治疗方案处理，从而对提高静脉血栓栓塞治疗效果以及改善其愈后给予重要的意义。

## 妊娠相关静脉血栓栓塞症的预防和治疗

叶圣龙，王永清

——摘自《国际妇产科学杂志》2020 年第 3 期

**【摘要】**妊娠相关静脉血栓栓塞症 (pregnancy associated venous thromboembolism, PA-VTE) 系指妊娠期及产褥期发生的静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE)。PA-VTE 可以发生在妊娠的不同时期，产褥期风险最高，发生率为产前的 2~5 倍，尤以产后 6 周内风险最高。PA-VTE 危害极大，目前已成为发达国家孕产妇死亡的重要原因之一。PA-VTE 的提出，意在强调其预防和诊治应基于妊娠这一特殊阶段的病理生理学特征，制定专科管理规范。而目前一些国家已有针对 PA-VTE 的防治指南和共识，但中国仅在少数 VTE 管理指南中提及对该类疾病的防治，具体防治方案仍不明确，临床中迫切需要制定适合我国妊娠患者 VTE 预防和治疗的指南，以规范临床实践。本文综述 PA-VTE 病理生理学特征、临床筛查、预防、治疗和我国临床实践现状。

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE), DVT 和 PE 是 VTE 在不同阶段的表现形式。

妊娠及产褥期的诸多生理性改变, 使孕产妇同时具备静脉血栓形成 Virchow 三要素, 即高凝状态、静脉淤滞和血管损伤, 导致该群体生理状态下即可面临血栓高风险, 在此基础上, 一些病理状态更直接增加了该群体发生 VTE 的风险。妊娠相关静脉血栓栓塞症 (pregnancy associated venous thromboembolism, PA-VTE) 系指妊娠期及产褥期特殊生理状态基础上, 产科因素与非产科因素共同作用下发生的一类特殊的 VTE。妊娠人群发生 VTE 的风险是非妊娠人群的 3~4 倍, VTE 复发风险是同年齡非妊娠女性的 4~6 倍。

PA-VTE 危害极大, PE 占孕产妇死亡原因的 9%, 已成为全世界孕产妇死亡的第二大主要原因和少数发达国家孕产妇的第一大死因。相比羊水栓塞、子痫、继发凝血功能障碍等“不期而遇”的产科灾难性事件, 致死性 VTE 往往是能预测、能预防的, PA-VTE 的有效防治是现阶段进一步降低孕产妇死亡率最具有潜能的方向。

早期识别并预防 PA-VTE 是防治该病的关键, 也是目前多国 PA-VTE 防治策略的共识。正确识别高危因素, 在妊娠早期及时对人群进行 VTE 风险分层, 并根据分层结果匹配合理的预防方案, 降低妊娠人群 VTE 风险, 实现基于风险分层的分级精细化管理, 可有效预防妊娠不同时期的产科血栓事件。

## 1 妊娠期及产褥期生理性高凝的机制及特点

**1.1 高凝状态** 妊娠期血液处于高凝状态, 妊娠晚期最为明显, 这种高凝状态本是胎盘剥离后迅速形成血栓达到生理性止血的机制。妊娠后, 凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 等促凝血物质增加; 而蛋白 S、抗凝血酶 III 等抗凝物质下降, 妊娠晚期凝血酶原时间 (PT) 及活动部分凝血活酶时间 (APTT) 轻度缩短; 血浆纤维蛋白原含量比非妊娠妇女增加 40%~50%, 于妊娠晚期可达 4.5 g/L。D-二聚体作为反映体内高凝状态与继发纤溶亢进的特异性标志物, 在妊娠期显著增高, 参考如下: 妊娠前 <0.5 mg/L, 妊娠早期 (≤13 周) ≤0.64 mg/L, 妊娠中期 (14~27 周) ≤2.3mg/L, 妊娠晚期 (≥28 周) ≤3.14 mg/L。

**1.2 静脉淤滞** 在血流动力学方面, 静脉淤滞为静脉血栓形成提供了条件。妊娠早期 (6 周起) 血容量增加, 静脉扩张; 妊娠中晚期受增大的子宫压迫, 静脉血流速度明显降低, 出现静脉淤滞状态。妊娠期下肢 DVT 大多见于左下肢, 系右髂动脉压迫左髂总静脉, 使左下

肢静脉血流淤滞更严重。也有学者强调，孕产妇较普通患者更容易出现近端 DVT（包括孤立的髂静脉 DVT）；而孤立的远端小腿 DVT 却不常见。

**1.3 血管损伤** 其直接导致血栓形成。在血管损伤的情况下，如妊娠期下肢静脉曲张，存在妊娠期高血压疾病、糖尿病等累及全身血管的并发症和（或）合并症，分娩过程中血管直接损伤等，均可造成血管痉挛、管腔狭窄、血管内皮损伤，最终组织因子释放导致凝血。

**1.4 产褥期生理性高凝基础** 产褥期本身也面临 VTE 风险，尤其是在产后 7~10 d。产后子宫收缩，血液从子宫回流至体循环，妊娠期滞留的组织间液回吸收，导致产后 72 h 循环容量可增加 15%~25%，产后 2~3 周循环容量恢复正常。妊娠期体内滞留的水分经肾排出，产后 1 周内尿量明显增多，此外产后 1 周内皮肤排泄功能尤其旺盛，大量排汗。在循环容量变化的基础上，尽管产褥早期循环容量增加，但仍维持高凝状态，纤维蛋白原、凝血酶、凝血酶原于产后 2~4 周才能降至正常。

基于此背景，PA-VTE 概念的提出意在强调该类疾病的诊治及处理，应基于妊娠及产褥期特殊的病理生理学特征，设计该人群的专科筛查条目，分级分层管理。治疗上还需系统考虑药物通过胎盘，影响胎儿；产褥期药物经乳汁代谢，影响新生儿；VTE 发生时间、妊娠周数与终止妊娠时限等，最终制定专科管理规范。

## 2 血栓前状态（prethrombotic state, PTS）的筛查与识别

体内持续高凝状态而增加血栓形成风险的病理状态称 PTS，也称易栓症。除可能发生血栓性疾病，妊娠期也可能选择性影响子宫胎盘循环而导致胎盘的微血栓形成，造成反复着床失败、复发性流产、子痫前期、胎儿生长受限、死胎等不良妊娠结局。因此，在临床病史采集过程中需要对不良妊娠结局有所警惕，减少潜在 PA-VTE 发生的风险。

如存在以下情况，则需考虑筛查 PTS：①个人血栓形成史，如反复的血栓形成，非常见部位如脑、肠系膜、门静脉、肝静脉血栓栓塞史；新生儿时期的内脏血栓、暴发性紫癜、皮肤出血性坏死等病史；②家族性血栓形成史；③产科不良妊娠结局，如死胎史、重度子痫前期、胎儿生长受限、胎盘早剥、复发性流产史；④其他合并症、并发症，如肝脏疾病、肾病综合征和系统性红斑狼疮等。

临床上的 PTS 分为先天性和获得性。先天性 PTS 是由于与凝血和纤溶系统相关基因突变造成的，其临床表现主要是血栓家族史、反复的血栓形成、年轻时发生血栓。西方人群

中凝血因子 V Leiden (FVL) 或凝血酶原 G20210A 突变是先天性 PTS 主要的基因突变型；而亚洲人群遗传性易栓症主要由蛋白 C (PC)、蛋白 S (PS) 和抗凝血酶 III (AT-III) 缺陷所致。获得性 PTS 主要包括抗磷脂综合征、获得性高半胱氨酸血症等各种引起血液高凝状态的疾病。

各种涉及血栓形成的危险因素并非直接作用于形成血栓的凝血系统，而是作用于血栓形成的调节系统。主要包括：①纤溶系统，即纤溶酶原-纤溶酶系统。纤溶酶能降解已形成的纤维蛋白，进而溶解血栓，防止血栓进一步形成，是主要的抗凝系统；②AT-III，是主要的血栓抑制因子，除抑制凝血酶外，可灭活 IXa、Xa、XIa、XIIa 等活化的凝血因子、血浆蛋白和激肽释放酶，防止血管表面血栓形成，肝素可使 AT-III 中和凝血活化因子的速度加快，缺乏 AT-III 时肝素几乎无抗凝作用；③PS 和 PC，两者都是由肝脏合成的维生素 K 依赖性糖蛋白。活化的 PC 能灭活凝血因子 V、VIII 和激活纤溶系统，PS 与 PC 有协同作用。

目前用于检测血栓前状态的指标有：①凝血相关检查（凝血酶时间、APTT、PT、纤维蛋白原和 D-二聚体）；②获得性 PTS 指标，包括抗心磷脂抗体 (ACA)、抗  $\beta_2$  糖蛋白 1 ( $\beta_2$ -GP1) 抗体和狼疮抗凝物 (LA)；③遗传性易栓症指标，包括 PC、PS、XII 因子、AT-III；④同型半胱氨酸 (Hcy)。在病史采集中考虑妊娠妇女的获得性危险因素。

### 3 PA-VTE 的分层与分级管理

基于风险分层的分级管理可以有效预防不同时期的产科血栓事件。

基于上述观点，美国、加拿大和英国等已制定了各自 PA-VTE 筛查体系，以判断预防性抗凝治疗的指征和用药时限[1, 3, 15-16]。在上述指南中，将孕产妇 VTE 危险因素分为两类：第一类是妊娠相关因素，包括在产前、产时、产后各阶段持续或一过性高危因素；第二类即非妊娠相关因素，包括孕产妇自身因素、遗传性因素、既往病史及合并症等高危因素。

2015 年英国皇家妇产科学会 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) 指南制定的 PA-VTE 评分中涵盖基础危险因素、产科危险因素和暂时性或潜在可逆的危险因素 3 个方面，并首次参考实际风险值，对妊娠不同时期 VTE 风险分级分层，加权对各个条目赋予分值，根据评分结果制定预防性抗凝方案，并强调对所有孕产妇在妊娠早期、产时和 (或) 产后进行 VTE 危险因素分别评估，妊娠期间如果有相关病情新发或进展则应随即重新评估。

基础危险因素包括既往 VTE 病史，抗凝血酶缺陷、PC 缺陷、PS 缺陷、FVL 突变、凝

血酶原基因 G20210A 突变等遗传性因素，高龄，肥胖，制动，合并抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮等疾病；产科危险因素包括多胎妊娠、卵巢过度刺激、剖宫产、子痫前期、产后出血、早产、辅助生殖技术受孕等；妊娠剧吐、脱水、产科感染和长距离旅行是 VTE 的暂时性或潜在可逆的危险因素。

因认识到产褥期 PA-VTE 风险更高，强调产褥期对 VTE 高危因素的重新评估，对有指征预防性抗凝的患者，在排除活动性出血风险后，在阴道分娩后 6~12 h、剖宫产术后 12~24 h 启动预防性抗凝治疗。

#### 4 PA-VTE 的临床诊断

妊娠期循环和呼吸等系统的生理性变化（如正常妊娠中晚期也可出现下肢水肿，容量负荷增加可致胸闷憋气症状等），使得妊娠阶段的 VTE 缺乏特异性的临床表现。在诊断上，要顾及胎儿相关的辐射暴露风险，使及时诊断 PA-VTE 受到限制。PA-VTE 的早期诊断仍有赖于早期症状体征的识别，包括 DVT 相关表现：患肢肿胀、痛、双下肢粗细不等（腿围相差 >1 cm）、伴浅静脉曲张、皮肤色素沉着甚至溃疡形成，行走后患肢易疲劳等，以及 PE 相关表现：呼吸困难、胸痛、咳嗽咯血，颈静脉充盈、搏动及低氧血症等，一旦出现 VTE 的症状与体征即进入诊断流程。

尽管妊娠期 D-二聚体的水平较非妊娠期明显升高，妊娠期凝血功能中 D-二聚体检测值阳性预测价值有限，但其所具有的阴性排除意义仍被众多学者所肯定。

彩色多普勒超声（color doppler ultrasound, CUS）具有良好的敏感度和特异度，且无创、易操作、重复性好，仍作为 DVT 筛查首选。研究发现 CUS 与传统 DVT 诊断金标准——静脉造影的结果高度一致。磁共振静脉成像是重要的补充，主要优势在于对盆腔静脉血栓的诊断。

胸片是可疑 PE 的首选筛查手段，胸片阴性患者行肺通气/灌注（V/Q）扫描，而胸片提示异常则直接进行 CT 肺动脉造影（computed tomographic pulmonary angiography, CTPA）。对年轻、健康的孕产妇推荐 V/Q 扫描。对于胸片检查结果阴性，临床怀疑 PE 的孕产妇多倾向于 V/Q 扫描。与 CTPA 相比，V/Q 扫描降低了孕产妇的辐射剂量，研究发现 V/Q 扫描除有很高的阳性诊断率外，对 PE 有接近 100% 的阴性预测价值。

#### 5 PA-VTE 的预防与治疗

5.1 抗凝药物的应用 PA-VTE 选择抗凝药物需同时考虑对孕妇及胎儿的影响。理想的抗凝药物应能满足：不通过胎盘屏障，不经母乳分泌，意外出血风险低，胎儿致畸风险低等。

5.1.1 抗凝药物的应用指征 PA-VTE 抗凝药物的应用包括 VTE 的预防及 VTE 的治疗。预防指征即基于风险分层的分级管理，匹配合理的预防方案，以降低高危人群的 PA-VTE 风险。而治疗则用于临床诊断存在 PA-VTE 的患者。文献建议，用于 VTE 防治的基本方式除抗凝药物外还包括间歇充气压缩装置、弹力袜等物理手段，但物理预防仅在存在药物预防禁忌证的情况下或联合抗凝药物使用，不建议单独用于 PA-VTE 的防治。

5.1.2 抗凝药物的选择 低分子肝素(low molecularweight heparin, LMWH)是妊娠期 B 类药物，相对分子质量小，有更强的抗凝血因子 Xa 的作用，与 AT-III 结合、抗活化凝血因子 Xa，减少抑制凝血因子 IIa，相比普通肝素(unfractionated heparin, UFH)，LMWH 发生出血等并发症的风险更低，发生肝素诱导的血小板减少的风险低(0.04%)，且不通过胎盘，为安全有效的 PA-VTE 治疗及预防的首选药物。但需警惕 LMWH 增加产时出血风险，使用 LMWH 抗凝治疗者应在计划性引产或剖宫产前 24 h 停用。对于局部麻醉及镇痛，也应在停用 LMWH 24 h 后。在自然分娩后 6~12 h 或剖宫产术后 12~24 h 可恢复用药。

有 VTE 风险但合并出血风险的患者应避免使用 LMWH，并由专业医生进行风险评估。对于以下情况 LMWH 应禁用或慎用：存在血友病、血管性血友病、后天凝血功能障碍等出血性疾病；活动性产前或产后出血；存在如前置胎盘等大出血风险，各种原因所致血小板计数 $<75 \times 10^9/L$ ，近 4 周有急性脑血管事件（出血性或缺血性），严重肾病（肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ ），严重肝病（PT 高于正常范围或有门脉系统血管曲张）；未控制的高血压（收缩压 $>200\text{ mmHg}$  或舒张压 $>120\text{ mmHg}$ ， $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ）。

PT 低于正常值的 1.5 倍考虑抗凝不足；PT 超过正常值的 2.5 倍考虑抗凝过度。同时观察有无出血倾向，如鼻衄、牙龈出血、尿血、腹内出血、颅内出血及胎盘绒毛膜下血肿等，一旦出现即使凝血参数在适当范围，也提示抗凝过度。

少数特殊患者使用 UFH 优于 LMWH。因静脉用 UFH 的半衰期短，且其抗凝作用几乎可被鱼精蛋白完全逆转，故当需要快速逆转抗凝作用时（如分娩或围手术期），UFH 是 LMWH 的合理替代品。对于严重肾功能不全的患者，因 LMWH 只通过肾脏代谢，而 UFH 通过肾脏和肝脏代谢，UFH 可成为 LMWH 理想的替代品。用药期间通过 APTT 对 UFH 进行监测。

以华法林为代表的抗维生素 K 类抗凝药物是妊娠期 C 类药，可通过胎盘，妊娠早期有

致畸的风险；华法林还可经乳汁代谢。美国胸科医师协会（ACCP）指南建议华法林不作为产科常规选择的抗凝药物，对需长期使用维生素 K 拮抗剂者（如心脏瓣膜术后），至少妊娠早期及分娩前使用 LMWH 或 UFH 替代。

目前如利伐沙班、达比加群等新型口服抗凝药物仍有待进一步随机对照研究，提出足够的循证依据。在没有足够数据来评估药物在孕产妇使用中的安全性前，孕产妇应避免使用该类药物。此外，尽管抗血小板药物用于孕产妇预防性抗凝有积极的结果，但其潜在风险仍有争议。

## 5.2 溶栓及取栓治疗

**5.2.1 严格把握溶栓治疗指征** 溶栓治疗的主要依据为通过血栓的迅速溶解，改善静脉回流，可能会减少静脉瓣损伤，从而能有效治疗严重的肢体缺血和预防血栓形成后综合征，即表现为腿部肿胀、疼痛、水肿、静脉扩张及皮肤硬化和（或）溃疡形成。

因溶栓治疗存在包括出血、流产、早产、胎盘早剥及胎死宫内等风险，特别是在抗凝治疗的近期分娩，将面临凝血功能障碍，所以溶栓治疗需要结合患者的危险因素、发生 VTE 的孕周、栓子的范围、呼吸-循环情况进行个体化评估，制定治疗方案，权衡抗凝-溶栓治疗与终止妊娠的时机。高危的 PE 或出现严重血流动力学障碍时，应考虑静脉输注肝素治疗基础上进行溶栓治疗，因为单纯的抗凝治疗并不能改善已形成的血栓对循环的梗阻作用；中、低危的 PE 未合并血流动力学障碍，可予单纯 LMWH 抗凝治疗。

**5.2.2 溶栓药物的选择** 溶栓药物的主要作用机制是直接或间接激活纤维蛋白溶解酶原，使其转变为纤溶酶，而纤溶酶可以溶解血栓中的纤维蛋白，从而溶解血栓。目前临床上常用的溶栓药物包括链激酶、尿激酶和组织型纤溶酶原激活剂或重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA），尤其以后两者为主，rt-PA 被列为妊娠 C 类药物，动物实验中未观察到流产或致畸等不良妊娠结局，但缺乏足够的人体用药观察。在产科和血管外科综合评估后可以使用。但产科溶栓用药剂量尚无统一方案。

**5.2.3 介入治疗、手术取栓及滤器置入术** 导管接触性溶栓是近 20 年用于 VTE 的新方法，系指用介入手段在局部应用溶栓药物。与系统性溶栓比较，其优势在于溶栓更快，从而改善肺血流、恢复血流动力学稳定，用药剂量小且出血风险低。但由于治疗过程中的造影剂和射线的暴露，妊娠期不宜使用；产褥期 PE 患者有指征时可以使用。VTE 发生时，孕周

远离足月或胎儿已经死亡的病例， 尽管存在出血相关风险， 仍有溶栓指征。

手术取栓具有一定母胎死亡率。对于严重影响血流动力学稳定的肺栓塞患者，存在溶栓禁忌，或溶栓治疗效果不佳，有手术取栓的指征，可考虑肺动脉血栓剥离术。因存在移位、增加肢体远端 DVT 风险及感染等并发症，不常规推荐放置下腔静脉滤器，除非经充分抗凝仍反复发生 PE，或分娩前后存在严重的抗凝治疗禁忌时方可考虑使用。

## 6 我国 PA-VTE 的临床实践现状

目前我国妊娠相关 VTE 发生率有增加趋势。近年“全面两孩”政策放开后，妊娠人群特点发生变化：高龄妊娠妇女增加；相应妊娠期合并症和并发症增加；辅助生殖技术应用增加[19]；因先兆流产、早产、胎膜早破等长期卧床保胎患者增加；由于既往剖宫产率高，剖宫产史所致瘢痕子宫仍是目前剖宫产的首位指征，随之凶险性前置胎盘、产后大出血发生增加。

其次，随社会经济水平提高，我国妊娠妇女超重/肥胖现象增多，生育年龄后移也是需警惕的因素。还应重视我国“坐月子”的传统习俗，产后皮肤排泄功能旺盛，大量褥汗，本是产褥期生理现象，但因“捂月子”、“不能见风”、“慎畏寒”等陈旧观念，又未及时补足水分，导致脱水甚至产褥中暑，加之产褥期缺乏活动，使产褥期 VTE 风险显著增加。

目前我国仍缺乏 PA-VTE 危险因素、防治策略的高级别证据研究，亦未形成我国防治指南或共识，仅在剖宫产手术的专家共识、抗磷脂综合征诊治指南、肺血栓栓塞症诊治与预防指南等文件中涉及该类患者的防治，但适用人群、药物方案、用药时机、用法用量等具体方案仍未明确，临床实践中仅能参考他国指南，甚至仅凭医生经验。

我国目前临床实践中急需对孕产妇使用抗凝药物进行规范，制定适合我国患者 PA-VTE 预防和治疗指南或共识，以降低该类患者 PA-VTE 的发生和复发风险，改善生存及妊娠结局。

# 不良反应

## 肝素诱导的血小板减少症诊断及治疗研究进展

刘中洁, 李莹

——摘自《山东医药》2020 年第 33 期

摘要: 肝素诱导的血小板减少症(HIT) 是使用普通肝素及低分子肝素过程中出现的一种药物免疫介导并发症, 其特点是血小板计数下降, 以体外循环设备反复凝血及动静脉内瘘血栓形成为主要表现, 严重时影响透析生命线, 甚至危及患者生命。由于既往诊断金标准限制, 患者诊断较困难, 2018 年我国 HIT 专家共识提出 4Ts 评分 $\geq 6$  分及酶联免疫吸附试验阳性, 临床即可诊断为 HIT。HIT 患者必须停止使用肝素类药物, 使用替代抗凝药物(阿加曲班等)、新型口服抗凝药物(利伐沙班等)、免疫球蛋白和血浆置换等方式进行治疗。

对于尿毒症患者来说, 肝素类药物可防止血液在体外透析通路中凝固, 保证透析充分性, 从而减少尿毒症并发症发生, 提高透析患者生存质量。随着肝素类药物的广泛使用, 人们也逐渐认识到其使用过程中存在的出血、血小板减少等药物不良反应。肝素诱导的血小板减少症(HIT) 是使用普通肝素及低分子肝素过程中出现的一种药物免疫介导并发症, 其特点是血小板计数下降, 出血风险较低反而体内高凝, 易形成血栓。HIT 患者以体外循环设备反复凝血及动静脉内瘘血栓形成为主要表现, 严重时影响透析生命线, 甚至危及患者生命。HIT 发病率不高, 主要原因是 HIT 的诊断金标准是血小板功能检测, 其需在特定的实验室内完成, 检测难度较大, 临床未能普及, 致使确诊病例较少, 临床医生对其重视不足, 认为只要无肝素抗凝即可, 忽视了预后抗凝方式的选择及血栓并发症的处理, 致使患者没有及时有效的治疗, 影响生活生存质量。近年来, 有关 HIT 诊治的研究报道较多, 现综述如下。

### 1 HIT 发病情况及临床表现

目前国内外文献统计, HIT 发病率为 0.1%~ 5%, 其中透析患者 HIT 发病率为 12%, 且 30%~ 60% 合并血栓形成。因普通肝素及低分子肝素分子量大小的不同, 普通肝素 HIT 的发病率是使用低分子肝素患者的 5 ~ 10 倍。HIT 是一种获得性的药物免疫介导反应, 主

要表现为血小板减少及血栓形成，其病理生理机制都与 HIT 抗体(PF4-HlgG)的生成有关。血小板第四因子(PF4)由巨核细胞产生并储存在血小板 $\alpha$ 颗粒中，是一种带有正电荷的四聚体分子，当血小板受到刺激而激活时，大量的 PF4 会释放到外周血中，与带负电荷的肝素结合，导致 PF4 的构型发生变化，引发免疫反应，形成血小板第四因子-肝素复合物(PF4-H)，PF4-H 激活 B 细胞，产生大量 IgG 抗体及少量 IgM、IgA 抗体，与 PF4-H 结合为 PF4-H-IgG。大多数 HIT 以血小板下降为首发症状，但对于尿毒症患者，单纯血小板下降较容易忽视，反而多以血栓影响透析为主诉入院。血小板计数减少是 HIT 最主要的临床表现，通常在使用肝素后 5 ~ 10 天血小板计数下降超过 50%，绝对值低于  $100 \times 10^9 /L$ ，最低值一般  $\geq 20 \times 10^9 /L$ 。血栓形成是 HIT 最严重的并发症，是导致患者残疾及死亡的危险因素，约 30% ~ 60% 的 HIT 患者合并血栓形成。HIT 患者的静脉较动脉更容易形成血栓，尤其是下肢深静脉血栓，可引发患者肺栓塞死亡。HIT 患者的动脉血栓主要是脑血管栓塞导致脑梗死、冠脉血栓导致心肌梗死及四肢动脉血栓导致肢体坏疽。尿毒症患者血栓形成表现为透析时体外循环透析器、静脉线中可见的血块，动静脉内瘘血栓形成及反复闭塞，少数患者表现为动静脉穿刺部位痛性红斑、皮肤坏死及四肢肢体坏疽等。此外，极少数患者可出现上肢黏液性溃疡和发热、寒战等急性全身反应及呼吸困难等全身性过敏反应，需与透析器过敏反应相鉴别。

## 2 HIT 的诊断

HIT 临床发病率不高，但患者致残及致死风险较高，又因其与其他导致血小板减少疾病的治疗方式截然相反，故临床诊断仍面临挑战，迫切需要简便准确的方式指导诊断。HIT 诊断的金标准是血小板功能检测，即血清素释放试验(SRA)和肝素诱导血小板聚集试验(HIPA)，但因为操作复杂、费时、昂贵，需要特定的实验室及技术人员，诊断受到限制，未广泛应用。针对这一问题，2018 年我国专家共识提出，使用 4Ts 评分系统结合 HIT 抗体检测来诊断 HIT。4Ts 评分系统是一个普遍认同及广泛使用的可能性评估系统，主要对患者的四个方面进行评估：血小板计数下降程度及绝对值、血小板计数开始下降的时间、是否有血栓形成及其他全身反应、是否明确排除其他导致血小板减少的原因。4Ts 评分系统的每个指标分别对应 0、1、2 分，将四项分数相加得到评分，0~3 分为低危，患病率 < 5%；4~5 分为中危，患病率 10% ~ 20%；6~8 分为高危，患病率 40% ~ 80%。4Ts 评分提示低危可排除诊断，若评分提示中、高危，即可初步诊断。此外，临床可能性评估还有 HIT 专家概率(HEP)评分系统，具有良好的敏感性和特异性，但 HEP 分数复杂，不易计算，且缺

乏对其分数解释的精确界限和明确指导。有研究通过对 89 名患者两种评分系统对比, 表明 4Ts 评分系统优于 HEP 评分系统。

HIT 抗体检测主要是采用酶联免疫吸附试验(ELISA), 是目前临床广泛使用的一种排阴性检测, 其检验方便、操作容易、耗费时间短、敏感性高, 但其特异性较低。有研究表明, 提高 ELISA 的 OD 值水平可以提高 HIT 诊断的准确性, 高于 1.4 的 OD 值可以很好地预测阳性结果, 低于 1.4 的 OD 值可以预测阴性结果。ELISA 检测阴性, 可排除 HIT; ELISA 检测阳性及 4Ts 评分提示中高危, 临床即可诊断为 HIT。临床使用 4Ts 评分及 HIT 抗体检测诊断, 可尽早识别 HIT 患者, 及时诊治、减少并发症, 降低致残及致死风险。

### 3 HIT 的治疗

透析患者发生 HIT 时, 必须停止使用肝素类药物。研究表明, 因透析患者必须长年累月的维持间歇抗凝的独特性, 阿加曲班等替代抗凝药物可急性期使用, 长期使用存在不便及加重经济压力, 故恢复期患者可以考虑新型口服抗凝药物及恢复肝素类药物。另外, 一部分抗体持续及因紧急手术需使用肝素的 HIT 患者, 可考虑血浆置换及大剂量免疫球蛋白治疗。根据是否合并血栓形成, 替代抗凝要求不同, 若无血栓抗凝至少 1 月, 若合并血栓形成需抗凝至少 3 个月。

#### 3.1 替代抗凝药物

**3.1.1 直接凝血酶抑制剂** 阿加曲班为可逆的直接凝血酶抑制剂, 是唯一批准应用于 HIT 治疗的抗凝药物, 半衰期 40 ~ 50 min, 不经肾脏代谢, 与 HIT 抗体间没有交叉作用, 在活化部分凝血活酶时间(APTT) 达到 1.5 ~ 3 倍时, 发挥最佳抗凝效果。TAKEFUMI 等建议尿毒症患者在 HIT 急性期以 5 ~ 10 mg 的剂量开始治疗, 并持续输注(0.26 ± 0.17) mg / (kg · h), 直到 HIT 血小板减少情况恢复。阿加曲班主要通过肝脏代谢, 故合并肝功能衰竭患者需调整用量。GAMEIRO 等建议, 肝功能衰竭患者可持续输注(0.03 ~ 0.05) mg / (kg · h) 的阿加曲班。研究表明, 使用阿加曲班治疗的 HIT 患者与对照组相比, 新血栓形成、血栓引起死亡或血栓相关截肢的复合结局风险均降低。另外, 阿加曲班会影响国际标准化比率(INR), 故使用华法林时需注意目标数值, INR 的升高一部分是由于阿加曲班造成的, 实际并未达到抗凝作用剂量, 容易增加栓塞风险。比伐卢定也是一种可逆的直接凝血酶抑制剂, 对血小板没有激活作用, 半衰期约 25 min, 用药过程中血药浓度稳定, 静注结束后, 血药浓度迅速下降, 凝血酶恢复至原来的生物活性。比伐卢定主要经蛋白酶水解, 但有少量

需要肾脏代谢,故尿毒症患者使用过程中需谨慎控制剂量。TSU 等回顾性分析 135 例 HIT 患者,建议维持透析及连续性肾脏替代治疗的使用剂量为 0.07 mg/kg/h。来匹卢定(重组水蛭素)是一种不可逆的直接凝血酶抑制剂,半衰期 60 ~ 90 min,经肾脏代谢,在肾功能不全患者中半衰期延长,可能增加到 50 h,使用过程中需监测 APTT 的变化。有临床研究 [16] 使用 0.2 mg/kg 的初始剂量来匹卢定用于间断透析及 CRRT,并未产生出血事件和新的血栓性事件。与阿加曲班相似,因对 INR 有影响,需注意联合华法林时的使用剂量。

**3.1.2 凝血因子抑制剂** 达那肝素是一种凝血酶 Xa 因子抑制剂,半衰期 4 d,肾清除率 40% ~ 50%,只能通过血浆置换清除。达那肝素用于尿毒症患者 HIT 的治疗,90%患者血小板计数恢复,无新血栓形成,无需停药的重大不良事件。磺达肝素为化学合成肝素及低分子肝素的活性片段,可作为预防静脉血栓栓塞的药物,全部由肾脏代谢,尿毒症患者使用半衰期较长。DULICEK 等分析 10 例发生 HIT 的透析患者,证明即使用于严重肾脏损害的患者,磺达肝素也是安全有效的。有个案报道,磺达肝素使用过程中并发消化道出血,故需警惕出血风险。

**3.2 新型口服抗凝药物** 新型口服抗凝药物包括利伐沙班、达比加群、阿哌沙班和华法林等,广泛用于预防和治疗静脉血栓栓塞,但能否用于 HIT 的治疗目前尚未达成一致意见。新型口服抗凝药物使用方便,且不需要反复检测血栓及凝血功能,不与 PF4-H-IgG 抗体发生交叉反应,是一种潜在的替代抗凝方式。目前仅有少数个案提出了新型口服抗凝药物运用于 HIT 的经验,可有效消除血栓,且未增加新发血栓及出血风险。利伐沙班用于 HIT 治疗的研究最多,Ng 等回顾分析 3 例 HIT 合并静脉血栓患者,其中 1 例长期透析患者血小板逐渐恢复,转为华法林抗凝,使用过程中无新增血栓及出血记录。SHA RIFI 等将利伐沙班结合阿加曲班使用,阿加曲班急性抗凝治疗后,转换为利伐沙班每日 20 mg 治疗 3 个月,未发生出血事件和再发静脉血栓栓塞出现。华法林不可单独用于急性 HIT,当血小板计数大于  $150 \times 10^9/L$  并稳定后才可使用,华法林容易增加静脉性肢体坏疽和肢体丧失的风险,故需要与替代抗凝剂叠加使用。VIANELLO 等将阿加曲班及华法林结合使用,成功抗凝,且无出血事件。达比加群和阿哌沙班也有少量个案报道提供了成功的使用经验,但主要是在心血管手术中,尿毒症患者是否适用,目前研究较少。总之,新型口服抗凝药物用于治疗 HIT 的个案报道为我们开拓了思路,证明了少量个体使用新型口服抗凝药物的可行性,但临床有效性及安全性还需要大型的临床对照试验证明。

3.3 免疫球蛋白 近年来研究证明，免疫球蛋白可以与 PF4-H 抗体竞争血小板受体，抑制血小板活化，阻断血栓形成，阻止 HIT 发生。基于这一反应机制，部分血栓栓塞病情危重患者及体内 PF4-H 抗体持续阳性必须使用肝素抗凝的患者，实施大剂量免疫球蛋白冲击、缓解抗体产生，是可行的治疗方案，这为需紧急手术使用肝素的 HIT 患者，提供一种新方式。

3.4 血浆置换 血浆置换很早就开始用于治疗 HIT，但国内外相关指南均暂未明确肯定这一治疗方式。与大剂量使用免疫球蛋白的指证相同，紧急情况下通过血浆置换可去除血小板活化的 HIT 抗体，同时一定程度上抑制血小板的激活。研究报道，紧急心脏手术的急性 HIT 患者在术前进行血浆置换，术中运用肝素抗凝后顺利完成手术。但目前仅有个案报道，存在个体差异，需进一步研究，探讨合适方案及时机。血浆置换对 HIT 的出血及血栓并发症暂无风险报道，但是要注意可能会引起感染、低钙血症、大量血容量转移和血流动力学不稳定等并发症。

综上所述，随着近几年维持透析治疗的尿毒症患者逐渐增加，HIT 影响尿毒症患者的透析及生活质量，加强 HIT 抗体筛查，提高 HIT 的诊断率。美国胸科医师学会、欧洲国家指南及 2018 年我国 HIT 专家共识都对 HIT 的诊治进行了新的说明，将金标准功能检测作为二线使用，使用评分系统来确定概率，抗体检测确诊，扩大诊断。需注意部分尿毒症患者无任何临床表现，但 IgG-PF4-H 持续阳性，需仔细鉴别，容易造成假阳性及过度诊治的问题，尿毒症患者 IgG-PF4-H 阳性的临床意义以及更简便快速的金标准检测仍需要进一步研究。近年来除了替代抗凝方式，新型口服抗凝药物、免疫球蛋白、血浆置换等方式对 HIT 患者的治疗，也为我们提供了宝贵的思路及临床经验，但仍需要大量前瞻性研究佐证。

## 药物警戒

药物警戒快讯第 4 期（总第 216 期）

发布时间：2021-05-10

### 美国警告滥用减鼻充血剂六氢脱氧麻黄碱会造成严重危害

2021 年 3 月 25 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布警告称，滥用和故意错用（misuse）非处方药类减鼻充血剂六氢脱氧麻黄碱（propylhexedrine）可能导致严重风险，如心脏和精神健康问题，其中一些问题（包括心跳加快或心跳异常、高血压、妄想）可能导致住院、残疾或死亡。近年来，滥用和故意错用六氢脱氧麻黄碱的个例报告有所增加。六氢脱氧麻黄碱按推荐方法使用是安全、有效的。

FDA 要求六氢脱氧麻黄碱吸入剂的制造商考虑改变产品设计，以支持其安全使用，例如为产品构建一个物理屏障，使篡改设备或滥用六氢脱氧麻黄碱更加困难。此外，如果滥用的话，减少设备中的药物含量也可以降低严重副作用发生。FDA 将继续评估这一安全问题，并确定是否需要采取其他措施。

六氢脱氧麻黄碱是一种减鼻充血剂，可装载在吸入器中使用。短期使用可暂时缓解由于感冒、花粉热或其他上呼吸道过敏引起的鼻塞，减轻鼻粘膜肿胀和炎症。成人和 6 岁以上儿童的推荐剂量为每鼻孔吸入两次，每 2 小时不超过一次，使用时间不要超过 3 天。长期使用可能导致鼻塞复发或恶化。目前，六氢脱氧麻黄碱在美国仅以商品名 Benzedrex 销售。

FDA 回顾了美国毒物控制中心电话记录、FDA 收到的病例报告、医学文献和急诊科就诊的病例。在 2000 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日的 20 年间，美国毒物控制中心记录了 460 例六氢脱氧麻黄碱滥用（415 例）或故意错用（45 例）病例。毒物控制中心将故意错用定义为出于自我伤害以外的原因或为了达到精神药物效果而故意、不正当地使用。年度病例报告从 2011 年的 11 起增加到 2019 年的 74 例，其中滥用病例占增长的大部分。大多数病例为单独使用六氢脱氧麻黄碱。最常见的副作用包括心率加快、烦躁、高血压、胸痛、震颤、幻觉、妄想、意识混乱、恶心和呕吐。在 460 例病例中，有 21 例出现严重后果（危及生命的不良反应），其中 13 例导致重症监护入院。

从 1969 年 1 月至 2020 年 1 月 31 日的几十年间，FDA 收到 53 例六氢脱氧麻黄碱滥用和

故意错用的志愿报告。在 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的三年间，在急诊就诊病例中发现了另外 7 例与六氢脱氧麻黄碱滥用相关的严重不良事件。FDA 还没有发现其他可能的病例。一些伤害发生在滥用后几小时。在这 60 例中，23 例出现危及生命的不良事件或住院治疗，9 例死亡。大多数死亡是由于六氢脱氧麻黄碱与其他物质混合使用所致。此外 FDA 还回顾了发表在医学文献中的 49 例病例报告和一项观察性研究。这些文献报道显示了与上述相似的结果。

FDA 提醒消费者，只能按照药品说明书使用六氢脱氧麻黄碱，不要通过吸入以外的方式使用，因为这样做会造成严重伤害，如心脏和精神健康问题，其中一些可能导致死亡。使用六氢脱氧麻黄碱后如果出现以下情况须立即拨打医疗求助电话：严重焦虑或激动、困惑、幻觉或妄想、心跳加快或心律异常、胸痛或胸闷。如果有任何关于六氢脱氧麻黄碱的问题，应咨询药师或医师，告之医师正在服用的所有药物，包括非处方药。

FDA 提醒医务人员应注意有些人滥用或故意错用六氢脱氧麻黄碱，特别是通过鼻腔吸入以外的途径使用，这可能导致严重的心脏和精神不良事件或死亡。如果怀疑用药过量，尝试确定患者是否单独使用六氢脱氧麻黄碱或是与其他物质一起使用。急性中毒患者无特异性逆转剂，应给予症状支持性护理。

(美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

## 加拿大警示使用利尿剂会发生脉络膜积液伴急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险

在欧洲药品管理局的药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 进行相关评估后，加拿大卫生部审查了患者使用利尿剂 (包括乙酰唑胺) 后发生脉络膜积液、急性近视和急性闭角型青光眼的潜在风险。加拿大卫生部的评估报告审查了加拿大市场上销售的所有利尿剂相关的信息，得出了以下结论：使用以下 5 种利尿剂：乙酰唑胺、氯噻酮、氢氯噻嗪、呋达帕胺和美妥拉酮 (这 5 种利尿剂都是磺胺类药物)，存在发生脉络膜积液伴随急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险。

加拿大卫生部审查了 49 例接受利尿剂患者的眼部疾病报告 (包括一份加拿大报告)。其中一些病例被判定为利尿剂与脉络膜积液和/或急性近视和/或急性闭角型青光眼风险之间存在可能或很可能的因果关系。这些利尿剂导致脉络膜积液、急性近视或急性闭角型青光眼

的确切机制尚不清楚，因此，它被认为是一种特异反应。科学文献也认为这种反应与药物的磺胺部分有关。在含有乙唑胺、氯噻酮、氢氯噻嗪、吲达帕胺和美妥拉酮的加拿大产品专论 (CPM) 中，脉络膜积液合并急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险并不一致。因此加拿大卫生部将与各产品制造商合作更新这些 CPM。

给医务工作者的信息：

- \* 使用某些利尿剂的患者有发生脉络膜积液合并急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险，这些利尿剂包括乙酰唑胺、氯噻酮、氢氯噻嗪、吲达帕胺和美妥拉酮。
- \* 这些眼部疾病的症状包括急性发作的视力下降，视力模糊或眼痛。症状通常在用药后数小时至数周内出现。
- \* 病人如有影响视力的症状，应及早求医。对于出现这些症状的患者，应尽快停止利尿治疗。患者应立即接受适当的医学评估，并应考虑治疗眼压升高。
- \* 鼓励医务人员向加拿大卫生部报告任何疑似与利尿剂使用相关的脉络膜积液、急性近视或急性闭角型青光眼的病例。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

## FDA 警示心脏病患者使用拉莫三嗪有增加心律失常的风险

2021 年 3 月 31 日，FDA 网站发布药物安全信息交流——心脏病患者服用拉莫三嗪可能增加心律失常的风险。FDA 准备评估同类药物是否对心脏有类似影响，并要求对这些药物进行安全性研究。当研究获得更多信息时，FDA 将更新公众信息。

FDA 在收到异常心电图 (ECG) 和其他一些严重问题 (如胸痛、意识丧失和心脏骤停) 的报告后，要求在体外研究中进一步调查拉莫三嗪对心脏的影响。2020 年 10 月，FDA 首次在拉莫三嗪的处方信息和药物指南中添加有关这一风险的提示。

背景：拉莫三嗪可单独或与其他药物联合使用治疗 2 岁及以上患者的癫痫发作。也可用于双相情感障碍患者的维持治疗，以帮助延迟抑郁、躁狂，或轻度躁狂等情绪发作。

建议：

患者不应该在未与医生沟通之前就自行停止服药，因为停止服用拉莫三嗪会导致无法控制的癫痫发作，或出现新的或不断恶化的精神问题。如果患者感到心率异常或心律不规律，

或出现心跳加速、心跳缓慢、呼吸短促、头晕、昏厥等症状，请立即联系您的医务人员或去急诊就诊。

医务人员应该评估拉莫三嗪的潜在益处是否超过每个患者出现心律失常的潜在风险。在治疗相关浓度下进行的实验室检查表明，拉莫三嗪可以增加严重心律失常的风险，可能危及患有严重的器质性或功能性心脏病患者的生命安全。临床严重器质性和功能性心脏病包括：心力衰竭、瓣膜性心脏病、先天性心脏病、传导系统疾病、室性心律失常、心脏通道疾病（如 Brugada 综合征）、临床上重要的缺血性心脏病或冠心病的多种危险因素。如果拉莫三嗪与其他阻断心脏钠通道的药物联合使用，心律失常的风险可能会进一步增加。但是被批准用于癫痫、双相情感障碍或其他适应症的钠通道阻滞剂，在没有进一步研究结果的情况下，不应被认为是比拉莫三嗪更安全的替代品。

（美国食品药品监督管理局 FDA 网站）

## 英国警示苯达莫司汀的非黑色素瘤皮肤癌和进行性多灶性脑白质病 风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）2021 年 3 月 24 日发布信息，警示苯达莫司汀（bendamustine，商品名：Levact）的非黑色素瘤皮肤癌和进行性多灶性脑白质病（progressive multifocal encephalopathy, PML）风险。

### 给医务人员的建议

\* 临床试验发现，在使用含苯达莫司汀治疗方案的患者中，非黑色素瘤皮肤癌（基底细胞癌和鳞状细胞癌）的风险较基线水平相比有所上升；

\* 应定期给使用含苯达莫司汀治疗方案的患者进行皮肤检查，尤其当患者具有以下皮肤癌危险因素时：肤色较浅；皮肤易晒伤、长雀斑和肤色变红；有大量的痣；有皮肤癌病史或家族史；

\* 使用含苯达莫司汀治疗方案的患者中，有十分罕见的 PML 病例报告，患者通常还联合使用了利妥昔单抗和奥比妥珠单抗（obinutuzumab）；

\* 当苯达莫司汀用药患者出现新的神经、认知或行为方面的症状或体征，或已有的症状或体征出现恶化时，应考虑 PML 的鉴别诊断；

\* 如果怀疑 PML, 应对患者开展适宜的评估, 并暂停苯达莫司汀的使用直到排除 PML;

\* 通过黄卡系统报告怀疑与苯达莫司汀有关的药品不良反应。

#### 非黑色素瘤皮肤癌和 PML 评估

苯达莫司汀是一种抗癌药, 用于治疗某些类型的慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤 (完整的适应症见“背景信息”)。

受原患疾病和年龄的影响, 使用苯达莫司汀治疗的患者本身就具有较高的非黑色素瘤皮肤癌发生风险。尽管如此, 两项临床试验 (BRIGHT 试验、GALLIUM 试验) 发表的数据显示, 与使用其他淋巴瘤治疗方案的患者相比, 使用含苯达莫司汀治疗方案的患者中, 非黑色素瘤皮肤癌的病例数量更多。

欧洲的一项安全性数据分析建议在苯达莫司汀的产品特性概要 (Summary of Product Characteristics) 中增加上述风险提示, 并增加定期监测患者皮肤情况的提醒。同时在患者用药说明 (Patient Information Leaflet) 中增加一旦出现可疑皮肤改变应联系医生的提醒。患者和医生在讨论有关问题时, 可参考 NHS 网站上有关痣的改变的信息。

此外, 在使用含苯达莫司汀治疗方案的患者中还报告了十分罕见的 PML 病例。虽然资料显示所有患者都同时合并使用了其他药物, 但大部分患者的 PML 和苯达莫司汀的使用有明确的时间关联性, 因此可合理认为苯达莫司汀的使用提高了 PML 的发生风险。此类风险已经增加到 SmPC 中, 应指导患者去阅读 PIL, 了解有关 PML 症状和体征的信息。

如果怀疑 PML, 应暂停使用苯达莫司汀直至排除 PML。PML 的评估方法包括但不限于: 脑部磁共振成像 (MRI)、腰椎穿刺 (脑脊液 John Cunningham 病毒 DNA 检查)。

#### 非黑色素瘤皮肤癌: 临床试验证据

BRIGHT 试验是一项已完成的、针对晚期惰性非霍奇金淋巴瘤或套细胞淋巴瘤的一线治疗方案的 III 期、开放标签、随机分组、平行对照试验。该试验比较了接受苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗、以及接受其他化疗方案 (R-CHOP/R-CVP) 治疗的患者的结局。

在该试验中, 苯达莫司汀联合利妥昔单抗组的 221 例患者中报告了 14 例 (6.3%) 鳞状细胞癌或基底细胞癌, R-CHOP/R-CVP 治疗组的 215 例患者中报告了 5 例 (2.3%) 鳞状细胞癌或基底细胞癌。

GALLIUM 试验是一项针对既往未经治疗的滤泡性淋巴瘤患者 (I 至 3a 级; III 或 IV 期)

的开放标签、随机分组、平行对照试验。该试验比较了接受奥比妥珠单抗或利妥昔单抗联合以苯达莫司汀为主的化疗方案或其他化疗方案（R-CHOP/R-CVP）的患者的结局情况。

该试验分析了首次服用研究药物 6 个月后发生的所有恶性肿瘤。苯达莫司汀组的 676 例患者中有 16 例（2.4%）发生基底细胞癌，而 CHOP/CVP 组的 513 例患者中有 1 例发生基底细胞癌。苯达莫司汀组鳞状细胞癌的报告也有所增加，而 CHOP / CVP 组无鳞状细胞癌的报告。

#### PML 病例

欧洲的安全性数据分析还发现，使用含苯达莫司汀治疗方案的患者中，PML 的报告有所增加。在分析期间（2018 年 1 月 7 日至 2020 年 1 月 6 日），全球共报告了 42 例 PML 病例，其中 11 例死亡。而上一时段（2017 年 1 月 7 日至 2018 年 1 月 6 日）只有 9 例。

所有患者均同时使用了其他药物，大多数患者在接受苯达莫司汀治疗的同时，还接受了利妥昔单抗或奥比妥珠单抗治疗。然而，大部分患者的 PML 和苯达莫司汀的使用有明确的时间关联性。在其中的 31 例患者中，含苯达莫司汀治疗是发病前的最近一次治疗。

由此认为苯达莫司汀在 PML 的发展中可能发挥了作用。苯达莫司汀可导致长时间的淋巴细胞减少和 CD4 阳性 T 细胞耗竭。当其利妥昔单抗联合使用时，这种作用更为明显。

#### 背景信息

在英国，苯达莫司汀的获批适应症为：

\* 不宜采用氟达拉滨联合化疗方案的慢性淋巴细胞白血病（Binet B 或 C 期）患者的一线治疗；

\* 在利妥昔单抗或含利妥昔单抗治疗期间或治疗后 6 个月病情进展的惰性非霍奇金淋巴瘤患者的单药治疗；

\* 与泼尼松联合用药，用于 65 岁以上不适合开展自体干细胞移植、且诊断时临床上具有神经症状因此不宜使用沙利度胺或硼替佐米的多发性骨髓瘤患者（Durie-Salmon II 期进展或 III 期）的一线治疗。

（英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站）

## 欧洲修改恩美曲妥珠单抗产品说明增加外渗和表皮坏死有关提示

欧洲药品管理局(EMA)网站 2021 年 4 月 6 日发布消息,药物警戒风险评估委员会(PRAC)基于现有证据,结合上市许可持有人(罗氏)提交的资料,经会议讨论决定修改恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, 商品名:赫赛莱 KADCYLA)的产品特性概要(Summary of product characteristics)和包装标签(Package leaflet),增加外渗和表皮坏死的有关提示,具体如下(下划线标识的是此次新增部分):

### 一、产品特性概要

#### 4.2 给药方案和给药途径

##### 给药方案

给予起始剂量时采用 90 分钟静脉输注。在输注期间应观察患者,并于初始剂量给药后至少 90 分钟内观察发热、寒战或其它输液相关反应。给药期间应密切监测输注部位,防止可能出现的皮下外渗。在上市后已有外渗后出现迟发表皮损伤或坏死的病例报告(参见第 4.4 和 4.8 节)。

#### 4.4 警告和注意事项

##### 输液相关反应

恩美曲妥珠单抗尚未在因输液相关反应(IRR)而永久停止曲妥珠单抗治疗的患者中开展研究;不推荐在此类患者中应用本品。应密切关注患者是否发生输液相关反应,尤其在给予初始剂量时。

输液相关反应(与细胞因子释放有关)表现为以下一种或多种症状:潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛和心动过速。总体而言,这些症状并不严重(参见第 4.8 节)。在大多数患者中,这些症状在停止输液后数小时至 1 天内痊愈。患者出现严重输液相关反应时应暂停用药,直到症状和体征缓解。应考虑输液相关反应的临床重要性来评估是否再次给药。一旦出现危及生命的输液相关反应(参见第 4.2 节),则应永久停药。

##### 注射部位反应:

静脉输注恩美曲妥珠单抗可能会引起局部疼痛、严重的组织损伤(红斑、囊疱)和表皮坏死。如果发生外渗,应立即停止输注并定期检查患者,因为坏死可能发生在输注后数天或数周内。

#### 4.8 不良反应

##### 特定不良反应的描述

##### 外渗

在恩美曲妥珠单抗的临床试验中已观察到继发于外渗的反应。这些反应通常为轻、中度，可包括输注部位的红斑、触痛、皮肤刺激、疼痛或肿胀。通常在输注后 24 小时内观察到这些反应。在上市后已观察到输注后数天或数周内发生表皮损伤或坏死的病例。截至目前尚无针对恩美曲妥珠单抗外渗的特定治疗（参见第 4.4 节）。

## 二、包装标签

### 2. 在接受赫赛莱治疗前应该知道什么？

在接受赫赛莱治疗期间如果发生下列任何一项严重副作用，应告知您的医生或护士：

**输液相关反应或过敏反应：**在赫赛莱输液期间或输液后的第一天，赫赛莱可能引起潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、心跳加快、面部、舌头突然肿胀或吞咽困难。医生和护士会检查您是否出现上述情况。如果发生以上情况，医生和护士会调低输液速度或停止输液，并可能针对副作用开展治疗。症状改善后输液可以继续。

**注射部位反应：**如果在输液部位出现灼烧感、疼痛感或触痛，则可能表明赫赛莱泄漏到了血管以外。应立即告诉医生或护士。如果赫赛莱泄漏到血管外，则在输液后的几天或几周内可能出现疼痛加剧、皮肤变色、水疱和皮肤脱落（皮肤坏死）。

### 4. 可能的副作用

如果发现以下任何严重副作用，应告知医生或护士：

频率未知：

如果赫赛莱输注溶液泄漏到输液部位附近，则可能会引起输液部位的疼痛、皮肤变色、水疱和皮肤脱落（皮肤坏死）。应立即联系您的医生或护士。

（欧洲药品管理局 EMA 网站）

## 药事管理

### 北京市海淀区医院麻醉药品、第一类精神药品管理制度

第一条 贯彻落实麻醉药品管理相关法律法规

(一) 建立由院长负责, 医务科、药剂科、保卫科、门诊部、护理部共同参与的麻醉、精神类药品管理组织, 贯彻执行《麻醉药品和精神药品管理条例》、《处方管理办法》、2021 版北京市药学质量控制和改进中心下发的《医疗机构麻醉药品、第一类精神药品管理规定》, 并结合医院实际情况, 制定本院的《麻醉药品、第一类精神药品管理制度》, 保证麻醉药品、第一类精神药品安全及合理用药。

北京市海淀区医院麻醉、第一类精神药品管理组组织架构 (具体名单见附件):

组 长: 院长

副组长: 医疗主管院长、药事主管院长

组 员: 医务科主任、药剂科主任、护理部主任、保卫科主任、门诊部主任、信息科主任。

(二) 麻醉药品、第一类精神药品实行“三级基数管理”, 即药库 (一级)、药房 (或调剂室, 以下统称药房) (二级) 和临床部门 (三级), 全院基数即为一级基数。各级基数管理设相应管理人员。

1. 药房及有麻醉药品、第一类精神药品相应诊疗科目的临床部门根据工作需要合理设定各级基数量, 由药学和医务部门审定, 全院基数经主管院长或其授权人批准。各级基数量在药学部门和医务部门备案, 有变动时及时更新。

2. 基数管理实行上限管理, 即全院各部门药品总数量不超过一级基数。药房和临床各部门应按照批准基数量请领药品。

3. 基数量设定原则: 三级库基数为该科室 7 天 (或以下) 消耗量; 二级库基数为该药房 2 周 (或以下) 消耗量; 一级库基数为全院 2 个月 (或以下) 消耗量。

4. 临床各部门药品基数按品种记入对应药房基数。

三级基数为临床各科室三级库基数之和; 二级基数为各调剂药房库存药品数、已调剂的处方药品数与三级基数之和; 一级基数为药库库存药品数、已调剂的处方药品数与二级基数

之和。

5. 应急状态下储备麻精药品时，按照审批流程及时履行院内报批手续。必要时调整更新基数。

6. 保持麻精药品的合理库存。药库每年应依据麻精药品的实际使用情况，进行一级基数的调整，并经药学部门和医务部门负责人审定、主管院长或其授权人批准后备案。

7. 药剂科依据临床需求及使用情况对麻醉药品、第一类精神药品建立合理基数，经药学部门负责人审批后，在药库登记备案。若因临床科室变化等因素需调整用量，各药房可向药库提交申请调整基数，经药学部门负责人审批后在基数备案表上作相应变更登记。临床科室申请麻醉、精神类药品基数药，需要写明理由并经科主任与核心小组讨论签字确认。药剂科对各科室申请的麻醉、精神类药品的使用情况与病种构成等进行分析，并报药事主管院长签字审批。

（三）对本院麻醉药品、第一类精神药品的购入、验收、储存、保管、发放、调配、使用、销毁、丢失等全过程进行监督检查，切实落实《麻醉药品和精神药品管理条例》、《处方管理办法》的各项要求。

（四）加强毒麻药品安全管理，防盗、防丢，特别要防止内部盗用的现象发生。一旦发现被盗案件及时报告。

（五）每季度检查全院麻醉药品、精神药品的使用情况，及时纠正存在的问题和隐患，严防麻醉药品、精神药品流入非法渠道。

（六）药剂科提出申请，经医务科请示后，在保卫科、医务科、药剂科和后勤保障部（总务）监督下每季度销毁空安瓿、废贴，做好销毁记录并签字。

## 第二条 麻醉药品、第一类精神药品的处方权获得

医务科联合药剂科，每 2 年组织麻醉、精神类药品的培训与考核，经过医院培训、考核合格的执业医师，取得麻醉药品和第一类精神药品的处方权，才可在本院开具麻醉药品、第一类精神药品处方。但不得为自己开具该类药品处方。医务科将对授予处方权的医师进行院内公示，药剂科将获得处方权的医师信息上传至北京市医疗机构印鉴卡平台备案。

已取得毒麻药品开具权限的医师，每 2 年需参加医院组织的毒麻药品再授权培训及考核，考核合格后方可继续授予毒麻药品开具权限。

药师经培训、考核合格后取得麻醉药品和第一类精神药品调剂资格。

## 第三条 建立门诊部审核制度

（一）门诊部毒麻药品卡办理流程：

1. 首次诊疗的患者，本人必须亲自来院，关联医保卡或就诊卡，建门诊病历。续办及更换“毒麻卡”患者，可由患者的授权代办人携带相关身份证明件代办。

2. 具有麻醉药品处方权的执业医师需审验首诊医疗机构（二级以上医院）出具的诊断证明书，审验本院出院患者的出院小结。并根据患者目前病情为其开具诊断证明书（诊断证明书应载明：诊断情况、疼痛程度和建议使用的麻醉药品类别、剂量、用法、用量等），规范书写患者病历，妥善填写“毒麻卡”。

3. 患者本人或其代办人，签署“麻醉药品、第一类精神药品使用知情同意书”。

4. 门诊部完成网上申报及注册及“毒麻卡”档案登记。

5. 毒麻药品卡办理条件：

（1）本地患者需携带：患者本人户口簿原件及复印件 2 份、患者本人二代身份证原件及复印件 2 份。

（2）非京籍患者需携带：患者本人二代身份证原件及复印件 2 份、患者本人户口簿原件及复印件 2 份、《北京市居住证》。

（3）如患者因病情较重、行动不便，不能前来就诊，可由代办人携带患者本人及代办人身份证、户口簿原件及居住地社区卫生站出具的患者健康状况评价证明（或居委会、养老院等机构证明患者目前健康状况的公函）代为办理。如代办人非京籍人员，也需提供本人的《北京市居住证》。

（二）门诊部负责对本院医生开具的“诊断证明书”进行审核、存档。

（三）“海淀医院麻醉药品、第一类精神药品专用卡”效期为 3 个月，门诊部每月审核患者专用卡，加盖门诊部公章方能生效。

（四）患者首次使用麻醉药品、第一类精神药品时，门诊部对其病历首页进行审核，并加盖“使用麻醉药品章”。

（五）医师为患者开具毒麻药品处方后，患者需持处方及本次就诊病历至门诊部，门诊部审核期病历及处方后，于处方上加盖门诊部公章，患者方可前往药房取药。

（六）患者不再需要使用麻精药品时，由家属无偿交回药品，门诊部负责注销并收回“北京市海淀区医院麻醉药品、第一类精神药品”专用卡，并协助患者家属联系药剂科办理无偿退药手续。

#### 第四条 建立执业医师负责制度

（一）具有相应处方权资格的医务人员既要确保患者的合理用药，又要防止麻醉药品、第一类精神药品流入非法渠道；医师不得为自己开具麻醉药品、第一类精神药品处方。必须使用

专用处方（淡红色、右上角标有“麻”、“精一”字样）开具麻醉药品、第一类精神药品。处方应填写完整，字迹清晰，写明患者（及代办人）的姓名、性别、年龄、身份证明编号、病历号、疾病名称、药品名称、规格、数量、用法用量，医师和药师手工签名或电子签名并加盖签章。

（二）对首次开具麻醉药品的患者，必须认真审验首诊医疗机构为患者出具的“诊断证明书”。对代购药者，必须认真审验“患者健康状况评价证明”。

（三）认真书写病历，严格掌握药品的用法、用量。

为门（急）诊癌症疼痛患者和中、重度慢性疼痛患者开具的麻醉药品、第一类精神药品注射剂，每张处方不得超过 3 日常用量；控缓释制剂，每张处方不得超过 14 日常用量；其他剂型，每张处方不得超过 7 日常用量。不够时间，不得开具第二次处方。“盐酸哌替啶”处方为一次用量，药品仅限于院内使用。麻醉药品、一类精神药品注射剂一律不得带出院外注射，院内急诊医学科每张毒麻药品注射剂处方使用频次限定为“一次（once）”。

（四）为住院患者开具的麻醉药品和第一类精神药品处方应当逐日开具，每张处方为 1 日常用量，住院患者有使用麻醉药品的，医师在使用后要及时、客观的记录病程。

（五）本院确诊并出院的患者，医师在出院小结上需注明患者姓名、性别、年龄、身份证号、诊断、住院号、住院期间使用的麻醉药品名称、规格和剂量、用法。

#### 第五条 建立护士长负责制度

（一）临床科室护士长为麻醉药品、第一类精神药品科室内处方保管的第一负责人，报废及写错的处方由科室每月退回药剂科并做好登记。药剂科将定期检查麻醉药品处方、第一类精神药品处方的去向。对于已开具但尚未领药的处方，统一于专用保险柜内暂存。

（二）处方开具后，具有毒麻药品处方权的医师签名、盖章，执行护士和复核人于相应签字栏签名。护士长（或病区麻精药品专职管理员）在处方背面签字，签字需清晰可认。

（三）护士长每月核查本科室毒麻药品使用情况，并于《麻醉、一类精神基数药品清点登记本》上签字确认。

（四）麻醉药品、一类精神药品专用保险柜和基数管理。

1. 需要储存麻醉药品、第一类精神药品的临床科室贮存麻醉药品、第一类精神药品时，必须使用专用保险库（柜）、专人负责、双人双锁，专用账册，必须有严格的安全防范措施。

2. 临床科室实行麻醉药品基数储存保管，第一责任人为科室护士长，基数麻醉药品需专人负责，专柜加锁、专用账册登记，专册登记处方，并保留备查。无麻醉药基数备药的科室，如临时使用麻醉药品，也要做好专册登记处方。各科室登记册，每年统一交回药剂科审核、

保管。基数药品注明所用名称、规格、批号、数量，患者、使用医师等信息记录。各临床科室在领药补充基数药时，需主班护士在药品使用后 48 小时内领取，并与药剂科工作人员进行核对，双方共同签字确认。禁止由轮转护士、实习护士及进修护士领取。

3. 麻醉药品、一类精神药品储存过程中由专人负责，明确责任，严格执行交接班清点制度，每日交班两人共同清点，确认药品和记录情况完全准确无误后双人签字，严禁单人操作。

4. 科室夜班值班护士应在第二天科室早交班时，向当日在岗全体医务人员汇报前 1 日毒麻药品、一类精神药品的使用情况。

5. 药剂科制定《较大量毒麻药品领药单》，放于药剂科内网文件夹中，科室一次领取毒麻类注射制剂数量>5 支的，需由科主任在《较大量毒麻药品领药单》上签字确认。

6. 麻醉药品、一类精神药品仅限本科室患者用药，严禁随身携带，严禁外借和带出科室用药。

#### 第六条 建立麻醉科主任负责制度

一、麻醉科主任作为麻醉科麻醉药品、第一类精神药品科室内使用与管理的第一负责人。麻醉、精神类药品由科室专人管理，麻精类药品处方的开具、使用、管理不得由同一人实施。所有记录严格执行双人双签制度。参与麻精药品管理人员定期轮换。

二、麻醉科建立麻精药品每日领取记录册，记录内容包括领药医师信息、领取时间、领取药品名称、规格、批号、数量，当日交还药品时间、空安瓿数量、处方数量、未使用药品数量，还药医师与麻精药品管理员核对，双人签字确认。麻醉医师在每日临床工作结束后交还剩余药品、处方与空安瓿，保证账册相符。当日医疗活动结束后，由专人填写《麻精药品使用登记表》。

#### 第七条 建立药剂科负责制度

##### 一、药库管理

（一）医疗机构应设立麻醉药品、第一类精神药品的专用库房并配备安全防盗门，专区须配备保险柜，非封闭库房窗户应安装防护栏，并安装监控设施及报警装置。专库和专柜应当实行双人双锁管理。

（二）麻精药品入库验收必须货到即验，双人开箱验收，并留存相关验收凭证，双人签字。

（三）药库应建立纸质或电子麻醉药品、第一类精神药品登记专用账册（卡）。入、出库时须逐批次登记，同时双人清点核对，确保账物相符。登记内容包括：日期、出库单号、领用部门、药品名称、剂型、规格、包装量、批号、有效期、生产企业、入库数量、出库数量、

验收人/发药人和复核人双签字。

(四) 验收合格的麻精药品应立即转入专用库房或专区储存, 由专人负责, 双人、双锁保管。

(五) 麻精药品的采购、储存、发放、使用均实行批号管理。

(六) 储存麻精药品的专库或专区应设有特殊标识。过期药品或患者及家属无偿交回的药品应单独设立区域并设置明显标识。所有麻精药品应建立专用账册登记。

(七) 药库麻精药品管理人员应每月统计汇总药品采购、使用和结存等数据, 并通过“医疗机构印鉴卡系统平台”做进销存填报。

(八) 麻精药品管理人员调整时, 交接双方须当面交接全部账册(卡)、报表; 清点实物, 填写“麻醉药品和第一类精神药品账物交接记录”, 双方签字后做变更备案。

(九) 专用账册(卡)或信息系统数据及其它相关记录保存期限为自药品有效期期满之日起不少于 5 年。

## 二、调剂及处方管理

(一) 麻醉药品、第一类精神药品处方应由取得调剂资格的药师负责调配。调配人、核对人应仔细核对处方各项内容, 有本院处方权医师签字的处方方能调配, 签署药师全名(应与备案的签字式样相符)后予以登记, 对不符合规定的处方应拒绝调配; 医务科应及时将医师处方资质变更的信息通知药剂科。

(二) 核对患者身份证号及代购人员的姓名、身份证号。

(三) 根据处方认真填写“海淀医院麻醉药品、第一类精神药品专用卡”的有关药品项目, 审定药品剂量的使用时间是否符合相关规定, 审定“专用卡”的有效期, 审定“专用卡”是否加盖门诊部公章。

(四) 认真配发药品, 并清楚交待药品的用法、用量及注意事项。处方须双人签字。药品调剂应指定专门发药窗口。

(五) 麻醉药品、第一类精神药品处方保存 3 年, 二类精神药品处方保存 2 年。

(六) 药剂科应指定符合资质的药学专业技术人员管理麻醉药品、第一类精神药品, 按“五专”管理做好相应登记, 对麻醉药品、第一类精神药品的使用、调配做详细记录, 内容包括: 患者(代办人)姓名、性别、年龄、身份证明编号、病历号、疾病名称、药品名称、规格、数量、批号、处方医师、处方编号、处方日期、发药人、复核人等, 做到“日清日结”。

(七) 药房请领麻精药品时, 由药房麻醉药品管理人凭本人和药房负责人双签字的请领单(手写或计算机系统录入请领单)、相对应的处方或逐日登记账册到药库请领药品。

(八) 药房须设麻醉药品、第一类精神药品保险柜或符合防盗等要求的智能调配柜, 由专人

负责药品和账目管理，账物管理要日清日结。

#### 第八条 残余液、空安瓿、废贴剂处理

（一）残余液管理：如在使用麻醉药品过程中留有残余液，残余液剂量、药品名称等信息经双人确认后，弃于医疗垃圾袋中，在麻醉处方记录残余量，双人签字，并将残余液处理结果记录在麻醉、精神类药品处方登记册中。加强术后镇痛泵使用管理，术后镇痛泵使用完毕后，病区医务人员通知麻醉科，由麻醉科术后访视人员将镇痛泵从患者处取回麻醉科。如术后镇痛泵使用过程中有药液残余，双人核对后将残余药液弃于医疗垃圾袋内，并记录在术后镇痛泵残余药液登记本上，双人签字。

（二）患者使用麻醉药品、第一类精神药品注射剂或贴剂的，药剂科再次调配时须将原批号的空瓿或用过的贴剂收回，并记录收回的空安瓿或废贴数量。

（三）各病区、手术室等领取麻醉药品、第一类精神药品注射剂、贴剂时需送回空安瓿、废贴，药房应登记批号和数量。由于病人死亡等原因剩余的麻醉药品、第一类精神药品各科不得自行留用，应及时办理退库手续。

（四）收回的麻醉药品、第一类精神药品注射剂空安瓿、废贴，药房应由专人负责计数保管。经药剂科申请，医务科请示后，在保卫科、医务科、药剂科和后勤保障部（总务）监督下销毁空安瓿、废贴，做好销毁记录并签字，销毁时应双人核对、签字、留存记录。销毁记录保存两年。

#### 第九条 过期、损坏与销毁管理

麻醉药品、第一类精神药品管理人员应定期检查药品有效期和质量情况，保证质量合格。如有质量和效期问题，报告药剂科，不得私自销毁药品。

药库负责汇总统计破损、过期及回收的麻精药品，填写“麻醉药品和第一类精神药品销毁申报表”，内容包括：药品名称、剂型、规格、批号、数量、销毁理由等。申报表一式三份，药学部门负责人、医务部门负责人、药事主管院长签字，加盖医疗机构公章后，上报所在区卫生健康委申请销毁。区卫生健康委在接到申请后，需在 7 个工作日内答复是否同意销毁，7 个工作日未答复视为同意。药库在区卫生健康委监督下销毁药品。审批后的登记表分别交区卫生健康委员会存档、药库存档、财务会计做报损出账。

#### 第十条 药品丢失、被盗案件报告

药品使用中一旦发现骗取、冒领，或发生药品丢失、被盗、被抢案件，相关临床科室须立即报告医务科、保卫科、药剂科，上述部门在开展调查掌握情况后，向医院麻醉、精神类药品管理小组汇报，并视情况上报上级卫生行政部门、公安部门及食品药品监督部门。

### 第十一条 药品退费与交回

毒麻、精神类药品开具后，患者缴费后尚未取药的，可以办理退费。如患者已领取药品，除有处方开具错误、患者已无使用药品使用适应症等特殊情况下，原则上不可办理退药。患者不再使用麻醉、精神药品时，应将剩余麻醉、精神药品交回医院药剂科，门诊由门诊部工作人员陪同患者家属将药品退回药房，病区住院患者由护士长或病区麻精药品专职管理员做好与患者家属的核对、登记工作，填写《剩余麻醉药品、第一类精神药品无偿交回登记表》并签字确认，将药品退回药房。药房做好登记，及时将收回的药品交回药库，由医院按规定销毁。过期药品或患者及家属无偿交回的药品应单独设立区域并设置明显标识。

### 第十二条 麻醉药品、第一类精神药品处方点评、管理

（一）加强麻醉药品、一类精神药品处方点评。药剂科开展麻醉药品、一类精神药品处方专项点评工作，每月抽取麻醉药品、一类精神药品处方以及住院医嘱进行点评。对于存在用药异常的处方，除进行针对性的处方点评外，还要开展阶段性的处方点评工作。对在一定时间段内重复开药的处方，要认真核对，存在异常的要登记造册。门诊处方点评结果每月书面向门诊部汇报，住院医嘱点评结果每月书面向医务科汇报，对于异常结果要详细调查，并采取必要的管控措施。

（二）建立麻醉药品、一类精神药品预警机制。药剂科每月监控全院麻醉药品、一类精神药品的使用情况，对于用量异常药品所涉及的科室及医师，及时核实情况，并向麻醉、第一类精神药品管理组汇报，采取必要的管控措施。

附件：麻醉、第一类精神药品管理组成员名单

姓名	院内职务	管理组内职务
张福春	院长	组长
戴轶	医疗主管副院长	副组长
许猛子	院长助理，药事主管院领导	副组长
李岚	医务科主任	组员
张慧英	药剂科主任	组员
梁红艳	护理部主任	组员
付天林	保卫科主任	组员
米小月	门诊部主任	组员
谢亮	信息科主任	组员

## 交流探索

### 环硅酸锆钠

——北京市海淀医院药剂科 闪洁琳

**高钾血症**是指患者血清中钾离子的浓度超过 5.5mmol/L 的一种状态，是慢性肾脏病和心力衰竭的重要并发症之一。**慢性肾病**是我国目前增长最快的第六大死因，尽管正在接受血液净化治疗，依然有大多数患者血钾水平偏高。

研究显示，高钾血症在我国门诊慢性肾脏病（CKD）患者中病率高达 23%，同时在门诊心力衰竭、糖尿病和高血压患者也普遍存在。高钾血症发病率随疾病进展逐渐升高，且易反复发作，超过 80% 的患者在随访三年中出现反复，进一步增加死亡率，影响 RAS 阻断剂的使用，因而亟需长期管理。

既往高血钾症治疗药物

静脉用药：葡萄糖酸钙/氯化钙、胰岛素和葡萄糖、碳酸氢钠、利尿剂等

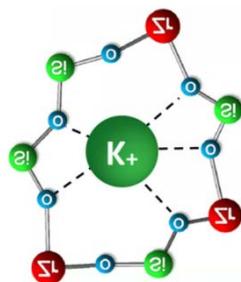
短期控制 √ 长期治疗 X

口服用药：阳离子交换树脂（聚苯乙烯磺酸钙/钠）

起效慢，降低其他口服制剂的疗效，严重的肠道不良反应

2019 年，**环硅酸锆钠散**获批进入中国。

环硅酸锆钠，一种稳定的无机晶体，带静电的微孔立方结构，平均孔径约为 3A（未水合 K<sup>+</sup>）。对 K<sup>+</sup>的选择性是 Ca<sup>2+</sup>或 Mg<sup>2+</sup>的 25 倍以上，在全消化道结合游离钾，增加粪便中钾的排泄，降低胃肠道内游离钾的浓度，从而降低血清钾的水平。环硅酸锆钠不被人体吸收、不溶于水，不影响其他离子代谢，因此具备良好的耐受性。



- ◆ 《中国慢性肾脏病患者学家管理实践专家共识》推荐：新型钾离子结合剂环硅酸锆钠用于降低血钾浓度。
- ◆ 《KDIGO 指南 2020》推荐：肾小球肾炎的高血压和将尿蛋白管理，使用环硅酸锆钠将血清钾降低至正常水平，以便使用 RAS 阻断剂控制血压及减少蛋白尿。

### 环硅酸锆钠散

适应症：用于治疗成人高血钾症，但因起效迟缓，不应用与危及生命的高钾血症的紧急治疗。2020 年 11 月其说明书再中国获批更新，将环硅酸锆钠纳入一种专门用于治疗接受慢性透析的终末期肾病（ESRD）患者高钾血症的给药方案。

用法用量：

成人（包括老年人）：纠正阶段：起始剂量 10g tid 持续 48h；

维持阶段：起始剂量 5g qd。可按需将剂量上调至 10g qd，或下调至 5g qod，最大不超过 10g qd。

透析患者：非透析日服药：血清钾 < 6.5mmol/l 起始剂量 5g qd；血清钾 > 6.5mmol/l 起始剂量 10g qd。

具体服用方法：将药物完全倒入杯中，以 45ml 水（非含碳酸）充分混匀（粉末不会溶解）。在液体混浊时服下，若液体沉淀，应再次搅拌，以保证服下所有药物。

注意事项：

使用过程中需要监测血钾，可能观察到低钾血症，需及时调整药物剂量。

如果漏服，不需要补服，只需要在下次用药时间服用通常剂量即可。

肾功能或肝功能损害患者不需要调整剂量。

每 5g 环硅酸锆钠含钠约 400mg，约为成人每日膳食推荐食盐最大摄入量的 20%，对于限制钠饮食或容易出现体液超负荷的患者应密切监测水肿体征，必要时建议患者调整饮食中的盐，并根据需要调整利尿剂剂量。

1. 边佳明, 等. 中国门诊患者高钾血症分布及诊疗现状的流行病学研究[J]. 中国血液净化, 2020, v. 19(11):10-13+30.
2. Kashihara N, et al. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan[J]. Kidney International Reports, 2019, 4(9):1248-1260.
3. 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(10):781-792.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerular Diseases. 2020.
5. 环硅酸锆钠散药品说明书.

## 学习园地

### 妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防 2020

昆士兰临床指南解读

沈丽霞, 王子莲

——摘自《中国实用妇科与产科杂志》2021 年第 2 期

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 可分为深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE)。孕产妇因其特殊的生理状态, 在妊娠期及产褥期发生 VTE 的风险较非妊娠期显著增加。近年来, 随着孕产妇高龄、肥胖、妊娠合并症和并发症等风险因素增加, VTE 发病率和病死率不断上升。

昆士兰卫生组织 (Queensland Health) 在 2014 年发布妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防指南 (简称旧版指南), 并于 2020 年 3 月对该指南进行了更新 (简称新版指南)。本文针对该指南的主要更新内容进行解读。

#### 1 VTE 风险因素评估

正确评估 VTE 的风险因素有助于临床医师识别高危孕产妇, 从而做出相应的预防措施,

降低妊娠期和产褥期 VTE 的发病率和病死率。在旧版指南中，高风险因素的识别仅以既往 VTE 病史或 VTE 家族史为基础，其他风险因素分为社会人口学、个人病史和妊娠相关风险因素 3 大类。新版指南对高风险因素内容进行了较大改动，对其他风险因素的内容和评估方式也进行了更新。增加和修改后的风险因素包括。

## 1.1 高风险因素

**1.1.1 妊娠前药物应用** 妊娠前因任何原因使用抗凝药物、既往 VTE 史合并易栓症高风险、无诱因的 VTE 复发 $\geq 2$  次、本次妊娠期合并 VTE，存在任意 1 项者即为高风险。

**1.1.2 病史** 与手术无关的既往 VTE 史、有诱因的 VTE 复发 $\geq 2$  次、活动性自身免疫或炎性疾病、合并症（如癌症、肾病综合征、心力衰竭、镰状细胞病和 1 型糖尿病合并肾病），存在任意 1 项者即为高风险。

**1.1.3 易栓症** 妊娠期和产褥期 VTE 患者中有 20%~50% 存在易栓症。对于有易栓症的女性而言，如合并家族 VTE 史，发生 VTE 的风险将增加 2~4 倍。新版指南将易栓症作为独立高风险因素，对易栓症的风险等级划分和处理措施进行了详细描述。新版指南中易栓症高风险包括以下任意一项： $>1$  个实验室指标提示易栓症、抗磷脂综合征、抗凝血酶缺乏、莱顿第 V 因子（FVL）纯合突变、凝血酶原纯合突变、FVL/凝血酶原突变杂合子、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏；易栓症低风险包括以下任意 1 项：FVL 杂合突变、凝血酶原杂合突变、抗磷脂抗体阳性。

**1.1.4 其他** 妊娠期间住院、卵巢过度刺激综合征（早孕期）、妊娠期和产褥期进行手术、严重妊娠剧吐或需要静脉补液的脱水，存在任意 1 项者即为高风险。

**1.2 其他风险因素及预防措施** 旧版指南根据风险因素的个数界定不同风险的孕产妇，新版指南在修改风险因素的同时，采用风险因素赋值并相加的方法进行评估，具体风险因素及分值见表 1。妊娠期风险因素评估为产前风险因素的总分值，产褥期风险因素评估为产前风险因素和产后风险因素的总分值。

值得注意的是新版指南中对肥胖人群进行了更具体的划分，旧版指南将 BMI $\geq 30$  作为一项风险因素，而研究显示妊娠期和产褥期发生 VTE 的风险随着肥胖程度增加而增加，以正

常 BMI (18.5~24.9) 孕产妇为参照, 妊娠期和产褥期 BMI 30~34.9 者发生 VTE 的风险分别是正常 BMI 的 1.37、1.74 倍, BMI 35~39.9 者分别是 1.40、2.70 倍, BMI  $\geq$ 40 者分别是 2.89、3.64 倍, 因此, 新版指南将肥胖人群进一步划分为 BMI 30~39 和  $\geq$ 40, 分别赋予 1 分和 2 分。

## 2 预防 VTE 的时机

**2.1 存在高风险因素的孕产妇** 对于符合高风险因素 (见前文所述) 中的 1.1.1 者, 应开始或继续预防, 直至产后 6 周。符合 1.1.2 者在早孕期开始预防, 直至产后 6 周。符合 1.1.3 者, 如为易栓症高风险或需要预防的易栓症低风险者, 在妊娠期进行预防, 直至产后 6 周。符合 1.1.4 者, 在住院期间或治疗期间进行预防。

**2.2 存在其他风险的孕产妇** 对于妊娠期间其他风险因素总分=3 分者, 从孕 28 周开始预防;  $\geq$ 4 分者, 从进行评估开始预防。产后其他风险因素总分=2 分者, 预防至出院;  $\geq$ 3 分者, 需预防 7 d, 如风险因素持续存在则需更长时间。

## 3 预防 VTE 的药物

目前, 妊娠期和产褥期预防 VTE 的药物主要有低分子肝素 (low molecular-weight heparin, LMWH)、普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 和华法林等。新版指南对使用 LMWH 和 UFH 时的监测进行补充。

表1 妊娠期和产褥期VTE的风险因素评估

风险因素	分值(分)
产前风险因素	
无诱因或雌激素诱发的VTE家族史(1级亲属)	1
与手术相关的既往VTE史	3
年龄≥35岁	1
产次≥3次	1
吸烟(任何数量)	1
静脉曲张	1
目前BMI 30~39	1
目前BMI≥40	2
人工授精/辅助生殖技术	1
多胎妊娠	1
本次妊娠并发子痫前期	1
妊娠期制动	1
目前有系统性感染	1
孕前糖尿病	1
产后风险因素	
产时中转剖宫产	3
择期剖宫产	1
产程≥24h	1
器械助产	1
产后出血>1000mL或需要输血	1
死产	1
与剖宫产相关的子宫切除术	3

3.1 药物预防 VTE 时的监测 LMWH 和 UFH 均不透过胎盘、无致畸性证据，并可在哺乳期使用。在使用药物预防 VTE 时，需注意有无肝肾损伤、血小板减少等并发症的发生。与 UFH 相比，LMWH 发生出血事件、肝素诱发的血小板减少症及肝素诱发的骨质疏松症风险更低。

使用 LMWH 预防时，应监测血小板计数和血清肌酐水平，以防发生肾损伤（肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ ）或血小板减少（ $<100\times 10^9/\text{L}$ ）。当出现肾损伤时，应减少 LMWH 剂量，或考虑使用 UFH。不推荐日常监测抗 Xa 因子水平。

使用 UFH 预防时，应监测血小板计数和有无肝素诱发的血小板减少症。

3.2 药物预防 VTE 的剂量 根据不同剂量的适用范围可分为标准性预防剂量、高预防

剂量以及治疗性剂量。目前,针对最佳剂量方案的研究数据有限,不同地区使用的最佳剂量方案标准不一。在旧版指南的基础上,新版指南对体重过轻(<50kg)或过重(>130kg)人群的标准性预防剂量和高预防剂量进行了推荐(见表2),对于高预防剂量,新增的推荐仍无证据支持,因此,建议此部分人群咨询专家建议进行预防。新版指南对于治疗性剂量的药物和用量推荐无改动,在此不再赘述。亚洲人群肥胖人数相对较少,对于该部分人群的循证医学证据不足,新版指南基于体重划分的剂量推荐有助于指导临床医师对肥胖或低体重人群推荐合适的药物剂量预防VTE。

表2 预防VTE的药物及推荐的标准性预防剂量和高预防剂量

目前体重(kg)	组别	预防药物		
		达肝素(LMWH)	依诺肝素(LMWH)	肝素钠(UFH)
<50	1	2500 U qd	20 mg qd	考虑减少用量
	2	2500 U bid	40 mg qd	考虑减少用量(5000 U bid)
50~90	1	5000 U qd	40 mg qd	5000 U bid
	2	5000 U bid	80 mg qd	7500 U bid
90~130	1	7500 U qd	60 mg qd	7500 U bid
	2	5000 U bid	80 mg qd	7500 U bid
131~170	1	10 000 U qd	80 mg qd	7500 U bid
	2	7500 U bid	60 mg bid	7500 U tid
≥171	1	75 U/kg qd	0.5 mg/kg qd	7500 U bid
	2	7500 U bid	60 mg bid	7500 U tid

注:1:标准性预防剂量;2:高预防剂量;qd:每日1次,bid:每日2次,tid:每日3次

#### 4 不同药物剂量推荐的适用范围

根据不同的高风险因素或其他风险因素的总分使用不同的剂量推荐。治疗性剂量:符合高风险因素(见前文所述)中的1.1.1者,有VTE家族史但无个人史的易栓症高风险者(>1个实验室检查提示易栓症、抗磷脂综合征、抗凝血酶缺乏)。

高预防剂量:有VTE家族史但无个人史的易栓症高风险者(抗凝血酶缺乏)。

标准性预防剂量:符合高风险因素中的1.1.2、1.1.4者,除适用于治疗性剂量和高预防剂量的易栓症高风险者,易栓症低风险需要抗凝治疗者及其他风险需要抗凝治疗者。

#### 5 预防VTE的非药物措施

新版指南中非药物措施仍分为两大类,但对其内容进行了完善。

5.1 补充水分及运动 孕产妇每日所需液体量因环境、运动、个体新陈代谢等因素有所不同,建议妊娠期女性平均每天摄入2.3L液体,哺乳期女性每天摄入2.6L液体。对于无

运动禁忌证的孕产妇,在综合考虑运动类型、强度、持续时间等因素的情况下进行适量运动。不推荐存在 VTE 或使用药物预防血栓形成时进行深层组织按摩。

**5.2 机械方法** 除了旧版指南已推荐的梯度加压弹力袜 (GCS)、间歇充气加压装置外,新版指南还增加了抗血栓弹力 (TED) 袜和持续充气加压装置的使用。

**5.2.1 使用机械方法的禁忌证** 所有机械方法的禁忌证包括:严重的外周动脉疾病或溃疡、近期植皮、外周动脉旁路移植术、充血性心力衰竭导致的严重下肢水肿或肺水肿、已知对相关制造材料过敏和严重的下肢局部疾病(如坏疽、皮炎、未经处理的感染创面、脆弱的纸样皮肤)。使用弹力袜的禁忌证包括:因中风入院、严重的腿部畸形或病态肥胖导致无法正确贴合、严重的周围神经病变。

**5.2.2 使用机械方法的适应证** 加压装置:推荐在剖宫产术后至少使用至第 2 天;有 VTE 风险因素并且正在住院或制动者,应提供使用;对于正在住院的产妇,如无法使用弹力袜,应考虑整晚使用加压装置。

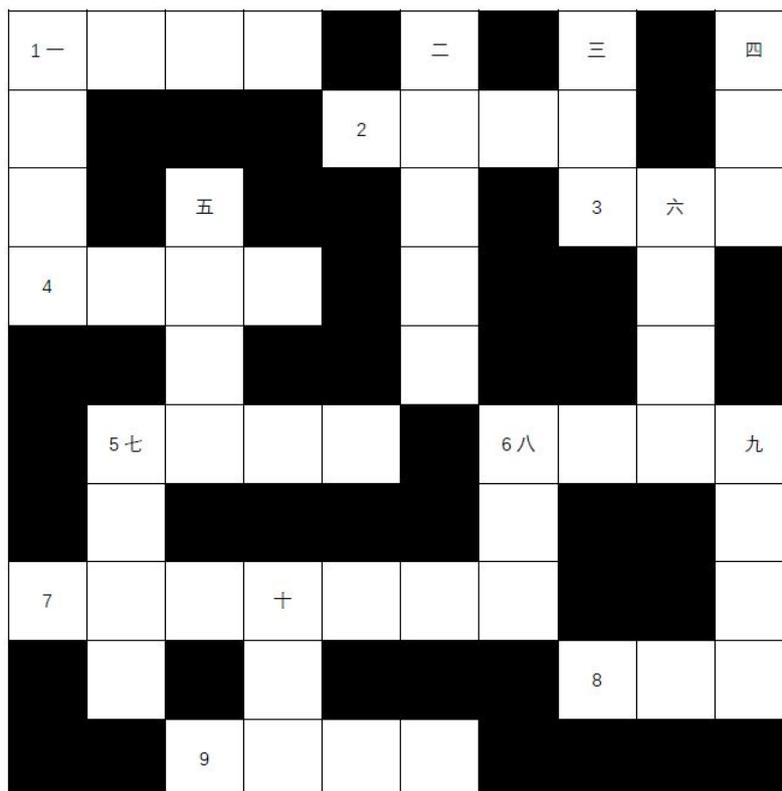
弹力袜:推荐在妊娠期或产褥期接受药物预防时使用;建议产妇在完全活动后考虑使用。其中 GCS 主要用于非卧床患者,弹力袜主要用于卧床患者或术后即刻预防下肢充血。

## 6 小结

新版妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防指南较旧版增补了许多内容,包括 VTE 的风险因素、预防方案、预防措施适应证和禁忌证等,对指导临床工作有很大帮助。我国孕产妇高龄化、辅助生殖技术发展、妊娠合并症等问题日益突出,但目前仍缺乏多中心、大样本的高质量循证医学证据支持相关预防措施的有效性。国外指南的更新为国内同行预防 VTE 提供了参考,期望我国相关研究发展可与国外指南的精华之处结合,切实应用于临床当中。

## 休闲益智

### 药名填空 (药品为本单位现在的用药目录)



横向：

1、药物商品名：本品是天然促性腺激素释放激素的一种合成类似物，长期使用本品抑制脑垂体促性腺激素的分泌，从而引起男性血清睾丸酮和女性血清雌二醇的下降，停药后这一作用可逆，初期用药时本品同其它 LHRH 激动剂一样，可暂时增加男性血清睾丸酮和女性血清雌二醇的浓度。临床用于前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜异位症的治疗。

2、药物商品名：本品是一种抗惊厥药和特异性三叉神经痛镇痛药。本品的稳态血药浓度，即“治疗范围”，有很大的个体差异，大多数病人的治疗浓度范围约 4~12μg/ml，相当于 17-50 μmol/L。

3、药物商品名：在体外实验条件下，本品是通过使冠状血管平滑肌的鸟苷酸环化酶活化导致环鸟苷酸的产生量增加，从而引起冠状血管扩张，与其他亚硝酸盐作用结果相似。另外，冠脉血流增加和冠状血管痉挛抑制的作用机理可通过细胞膜的超级化研究而得以阐明。

4、药物通用名：本品是一种针对 PCSK9 的人单克隆 IgG2。它与 PCSK9 结合，抑制循环中的 PCSK9 与低密度脂蛋白受体(LDLR)的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，使得 LDLR 可重新循环至肝细胞表面。通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合，导致能够清除血液中低密度脂蛋白的 LDLR 的数量增加，从而降低 LDL-C 水平。

5、药物通用名：抗肿瘤抗生素，本品为一细胞周期非特异性药物，其主要作用部位是细胞核。本品的作用机制与其能与 DNA 结合有关。细胞培养研究表明本品可迅速透入胞内，进入细胞核与 DNA 结合，从而抑制核酸的合成和有丝分裂。已证实其具有广谱的抗实验性肿瘤的作用，对拓扑异构酶也有抑制作用。

6、药物商品名：复方制剂，在体外具有抗真菌，抗滴虫，抗细菌的广谱活性。两种成分之间无任何负性相互作用，为在治疗混合性阴道感染（念珠菌，滴虫及细菌）无法或不能及时明确诊断病原体，防止出现霉菌二重感染以及其他药物治疗后的复发，均提供了更完全的作用。

7、药物通用名：本品属粘液溶解剂，对气管中分泌粘痰液的杯状细胞的过度形成有抑制作用，对高粘度的岩藻粘蛋白的产生有抑制作用，因而使痰液的粘滞性降低，易于咳出。本品还能增加浆液性气管分泌作用，对气管炎症有抑制作用。

8、药物通用名：本品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。临床用于初期老年性白内障。

9、药物通用名：本品是一种高选择性的 5HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂，对因放疗、化疗及手术引起的恶心和呕吐具有良好的预防和治疗作用。健康受试者单次空腹口服 1mg 后，血浆峰浓度值约为 3.63ng/ml，达峰时间约为 1.180 小时，血浆消除半衰期为 6.23 小时，癌症患者半衰期

显著延长，为 9.8-11.6 小时。

10、药物通用名：本品为 B 族维生素，是丙酮酸脱氢酶系和-酮戊二酸脱氢酶系的辅酶。离体试验显示，其可以降低神经组织的脂质氧化，可抑制蛋白质糖基化作用，抑制醛糖还原酶。在体内，其具有抗氧化作用，参与谷胱甘肽及辅酶 Q10 等抗氧化剂再循环。

纵向：

一、药物通用名：本品是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物。本品及其主要代谢产物能可逆性地与血小板 P2Y12ADP 受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。

二、药物通用名：本品是抗血管内皮因子即抗 VEGF 药物，可以抑制新生血管增生，用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性（AMD）。

三、药物商品名：本品为胃黏膜保护类非处方药药品，成分为枸橼酸铋钾。

四、药物通用名：本品为多肽类抗生素，通过干扰细菌膜通透性与核糖体功能而导致细菌死亡，对铜绿假单胞菌、大肠杆菌、嗜血杆菌等有良好的抗菌作用。临床用于抗革兰氏阴性杆菌主要为绿脓杆菌引起的感染。包括泌尿系统感染、脑膜炎、肺部感染、败血症以及皮肤、软组织、眼、耳、关节感染等。对其它阴性菌如产气杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、流感杆菌引起的感染也有较好的治疗效果。

五、药物通用名：本品通过抑制小肠对胆固醇吸收来减少血液中胆固醇水平。目前已表明其的分子靶点为甾醇载体 Niemann-Pick C1-like 1(NPC1L1)，这种载体与胆固醇和植物甾醇的肠内吸收有关。它附着在小肠绒毛上皮的刷状缘，抑制胆固醇的吸收，从而减少小肠中胆固醇向肝脏转运，使得肝脏胆固醇贮量降低从而增加血液中胆固醇的清除。

六、药物通用名：本品为烟酸的衍生物，能抑制脂肪组织的分解，减少游离脂肪酸自脂肪组织释放，从而降低甘油三酯(TG)在肝中的合成，并通过抑制极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)的合成，使血液中甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)的浓度下降。本品还可抑制肝脏脂肪酶的活性，减少高密度脂蛋白(HDL)的分解。

七、药物通用名：本品为亲和力较强的 5-HT<sub>3</sub> 受体选择性拮抗剂，对其它受体无亲和力或亲和力较低。其表观分布容积为 8.3±2.5L/kg，血浆蛋白结合率约为 62%。临床用于预防中重度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐。

八、药物通用名：本品为抗高血压药，系血管紧张素转换酶抑制药。在体内转变成具有药理活性的物质，抑制血管紧张素转换酶，降低血管紧张素 II 和醛固酮的浓度，使外周血管扩张，血管阻力降低，而产生降压效应。本品可以在用药后 1 小时内发挥降压作用。给药后 2-6 小时降压作用达到峰值，降压作用可持续 24 小时。

九、药物通用名：本品可选择性阻断 α<sub>1</sub> 受体，其作用比盐酸哌唑嗪强 0.5~22 倍，比甲磺酸酚妥拉明强 45~140 倍。此外，本品对 α<sub>1</sub> 受体的亲和力比 α<sub>2</sub> 受体的强 5400~24000 倍。临床用于前列腺增生症引起的排尿障碍。

十、药物商品名：和其他苯二氮卓类药物一样，本品与其他中枢神经系统抑制剂如酒精、巴比妥类、抗精神病药、镇静催眠药、抗焦虑药、抗抑郁药、麻醉性镇痛药、镇静性抗组胺药、抗惊厥药和麻醉剂联合应用时可使中枢神经系统抑制剂的作用增强。与氯氮平合用可能产生显著的镇静、过量唾液分泌和运动失调作用。本品适用于焦虑障碍的治疗或用于缓解焦虑症状以及与抑郁症状相关的焦虑的短期治疗。

## 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](mailto:mudan2888@163.com)

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。





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》  
2021年 第4期  
主 编：贾桂胜  
审 校：李 静

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