



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



2023年 第3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
北京市海淀医院药学部

目 录

药学文摘.....	- 1 -
英国用药错误管理机制及其对我国的启示.....	- 1 -
不良反应.....	- 7 -
2023 年第二季度不良反应总结.....	- 7 -
药物警戒.....	- 8 -
欧盟警示 ZOLGENSMA 肝损害风险.....	- 8 -
欧盟启动对含伪麻黄碱药品的评估工作.....	- 9 -
日本修订钙通道阻滞剂苯磺酸氨氯地平和硝苯地平禁忌症.....	- 10 -
日本修订硫酸氯吡格雷说明书安全性信息.....	- 11 -
日本在罗沙司他产品说明书中增加中枢性甲减提示.....	- 13 -
日本修订含 GLP-1 受体激动剂说明书提示急性胆囊疾病风险.....	- 14 -
日本修订羟乙基淀粉说明书注意事项.....	- 15 -
药事管理.....	- 18 -
关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知.....	- 18 -
交流探索.....	- 19 -
药师带您了解维生素 K2.....	- 19 -
常见 β 内酰胺酶及其抑制剂特点.....	- 23 -
学习园地.....	- 27 -
中国用药错误管理专家共识.....	- 27 -
休闲益智.....	- 35 -
药名填空.....	- 35 -
杂志征文.....	- 38 -

药学文摘

英国用药错误管理机制及其对我国的启示

耿宇宇，谢菡，李俐

——摘自《药学与临床研究》2023 年第 6 期

摘要探索英国用药错误管理的相关模式与制度，为我国的相关管理工作提供参考。研读中英两国用药错误管理的相关指南与政策文件，重点关注两国用药错误在发现、处理、上报、分析等环节的差异，以寻求完善我国用药错误管理的途径与方法。英国用药错误管理的相关政策已达成成熟、细化，尤其在用药错误的报告及分析方面值得借鉴，以不断完善我国的相关制度与流程。

用药安全是涉及人类生命健康的重要问题，研究指出，用药安全与药品疗效同样重要，值得人们关注。其中，用药错误（medication error, ME）是导致用药安全问题的重要组成部分，用药错误不仅造成患者的身体心理伤害，还会增加其医疗保健支出。

我国在 2014 年达成了《中国用药错误管理专家共识》，主要从用药错误的定义、分级、风险因素及处置、报告、防范措施等方面给予指导，它相较于英国用药错误管理模式与政策，仍存在一定的改进空间。现从英国用药错误管理的模式与政策出发，简介英国用药错误的角色与职责分布、用药错误上报及分析等，为我国的相关管理工作提供参考。

1 ME 的定义及相关政策发布

2011 年 1 月，我国卫生部、国家中医药管理局和总后勤部卫生部对 2002 年制定的《医疗机构药事管理暂行规定》进行修订后发布了《医疗机构药事管理规定》，内中将用药错误定义为：合格药品在临床使用全过程中出现的、任何可以防范的用药不当。同时还强调医疗机构需建立用药错误监测制度。在 2014 年由合理用药国际网络（INRUD）中国中心组临床安全用药组、中国药理学学会药源性疾病学专业委员会、中国药学会医院药学专业委员会及药物不良反应杂志社等联合出台了《中国用药错误管理专家共识》，该共识为我国建立用药错误监测体系提供了依据与指导。

在英国国民医疗服务体系用药错误的相关管理政策中,将用药错误定义为:在处方、备药、发药、使用、监管及提供用药建议等方面存在错误的事件,无论其是否导致患者伤害。英国早在 2003 年便建立了针对用药错误的 national reporting and learning system (NRLS),即国家用药错误报告与学习系统(网站链接 <https://report.nrls.nhs.uk/nrlsreporting/Default.aspx>),该系统对上报的用药错误进行原因分析、风险等级识别,并集成了用药错误信息库,以备医务工作者检索、学习。发展至今,在英国医疗体系中,用药错误报告的相关制度与流程已逐渐成熟完备,这为完善我国用药错误报告制度流程提供了借鉴。

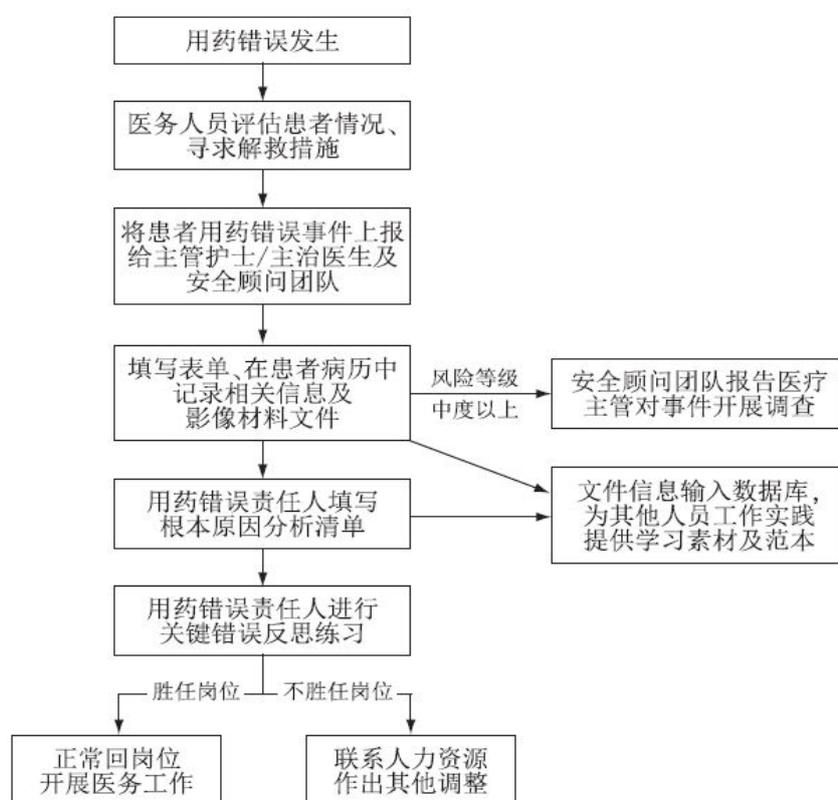


图 1 用药错误管理流程

2 ME 管理模式简介

2.1 ME 管理人员及相关职责

英国的用药错误管理组织由一线医务人员、主管药师、用药安全主任药师及药物优化委员会工作者等人员构成。不同人员承担不同的职责,通过上下协作联动,组成一个完备的用药错误管理体系。以英国莱斯特大学医院为例,其政策与指南委员会(官网:<https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/SitePages/Home.aspx>)最初在 2008 年发

布了首版用药错误管理政策文件，而后经过不断修订完善，至 2018 年 4 月发布了第四版用药错误管理政策文件。其主要人员构成与职责见表 1。

在我国，用药错误管理人员涉及药品临床使用全周期过程中的不同责任主体，包括医师、护士、药师等，主要表现为医师处方错误，如用法用量错误、处方配伍禁忌及药师审核处方与备药、发药等环节的错误。对于 ME 管理的各责任主体人员职责规定，目前医院尚缺乏明确的制度体系，未将医疗机构用药错误监测与报告管理体系纳入质量管理体系之内。

人员构成	基本职责
一线医务人员(医生、护士等)	①用药错误事件的报告责任人：报告自己造成的用药错误及发现的用药错误；②主动上报未导致患者伤害或者在患者用药前发现错误的处方错误事件(注：可作为良好的学习素材)
用药安全主任药师	①作为国家医疗系统提名的医疗机构内药物安全负责人；②向参与用药错误事件调查的药学人员提供支持和指导；③根据需要与安全顾问团队密切合作，调查严重用药错误事件；④监管医疗机构内的所有用药安全事件，确定类别和趋势；⑤每两个月向药品优化委员会提供用药错误管理报告；⑥协助实施因用药错误事件引起的药物安全问题行动；⑦及时为医务人员提供用药错误警报；⑧向国家医疗体系提供更多信息或突出问题，以供国家参考
主管药师	①接收所有严重用药错误事件并提供评论；②提供与调查结果有关的学习和行动支持，并根据需要更改和审查用药实践；③向主任药师和药物优化委员会报告与用药错误有关的问题等
药物优化委员会	①定期收集用药错误事件引起的趋势和关键问题的报告；②负责减少用药错误计划，确保防范措施的实施；③审查用药错误事件素材并在机构内组织分享学习

2.2 管理流程

英国国家医疗服务体系出台了一系列针对 ME 防范及处置的政策及指导规范，在医院背景下，指导文件明确规定了 ME 发生后的管理流程，对于用药错误责任人，应及时上报 ME，同时结合用药错误环节，使用相应的根本原因分析清单进行用药错误分析，并需要完成关键错误反思性练习，以决定其是否具备重新执业上岗的心理素养及专业素养，根据不同的过程结果，采用相应的解决措施。ME 管理流程见图 1。

继《中国用药错误管理专家共识》发布后，我国陆续出台了“处方环节用药错误防范指导原则”、“医疗机构给药环节用药错误防范指导原则”、“病区药品储存环节用药错误防范指

导原则”及“智能药柜应用环节用药错误识别与防范指导原则”等，针对 ME 易发的不同环节，给予防范指导。

目前在很多医疗机构中缺乏对 ME 管理的标准流程与制度。首先，对于 ME 的日常管理误区在于将其涵盖于药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）的管理中，因此对于 ME 的应急处理反馈机制是不甚完善。ME 发生的隐匿性高于 ADR，有些 ME 是没有任何显现环节的，但对于医疗环境会造成不同程度的损害。其次，在医疗机构内发生的 ME，大多数情况下由引发责任人在本科室自行处置。因此，ME 的分析与监管环节很少真切体现，由此导致缺乏对 ME 责任人的执业能力监督及检验，对于患者来说，存在一定的安全权益威胁。在专家共识中，鼓励医疗机构挖掘用药错误数据资源，改善医疗信息系统，有效利用信息提高 ME 的防范水平。

2.2.1 ME 的上报

英国具有成熟运行的用药错误事件的上报系统，即 Datix 事件上报体系，对于发现的用药错误，相关人员可以登录系统实时在线填报，根据用药错误的环节（包括处方错误、发药错误、用药错误等），准确填写系统中的对该用药错误原因分析清单，清单种类包含：处方错误根本原因分析清单、备药/发药错误根本原因分析清单、服药错误根本原因分析清单等，其中详细记录患者信息、上报人信息、用药错误细节信息等。图 2 为处方错误根本原因分析清单上报的内容（附中文译表）。

A

Was the prescription written in accordance with medicines code? No	Were all the patient details recorded and correct? No	Were the prescribed medication details correct? No	Did the prescriber have sufficient prescribing information? No	Was the prescriber's knowledge/competence inadequate? Yes <input type="checkbox"/>
Which was incorrect? Capitals <input type="checkbox"/> Generic <input type="checkbox"/> Abbreviations <input type="checkbox"/> Units <input type="checkbox"/> Totally illegible <input type="checkbox"/>	Was the data missing? ↓ Yes	Was the data inaccurate? ↓ Yes	What was incorrect? Medication name <input type="checkbox"/> Dose <input type="checkbox"/> Frequency <input type="checkbox"/> Route <input type="checkbox"/>	Are there any guidelines? No <input type="checkbox"/> ↓ Yes
	What was missing/inaccurate? Allergy status <input type="checkbox"/> Medication history <input type="checkbox"/> Weight <input type="checkbox"/> Blood results <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/>	Why did it happen? Communication • Verbal <input type="checkbox"/> • Written <input type="checkbox"/> Transcription <input type="checkbox"/> Wrong pt <input type="checkbox"/>	Guidelines: Unclear <input type="checkbox"/> Not followed <input type="checkbox"/> Incomplete <input type="checkbox"/>	Other Root Causes Identified:
Completed by (Print Name & Job Title)		CMG:	Date:	Datix Ref No:

B

处方书写与药品编码是否一致?	患者信息是否全面而准确的记录?	已开具的处方用药信息是否正确?	处方者是否有充分的处方依据?	处方者的知识/能力不足?
否	否	否	否	是 <input type="checkbox"/>
错在何处? 大小写 <input type="checkbox"/> 通用名 <input type="checkbox"/> 缩写 <input type="checkbox"/> 单位 <input type="checkbox"/> 完全看不清 <input type="checkbox"/>	缺少信息? 是 缺少什么? 过敏状态 <input type="checkbox"/> 用药史 <input type="checkbox"/> 体重 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/>	信息不准确? 是 为何发生? 交流方式: 口头 <input type="checkbox"/> 书面 <input type="checkbox"/> 抄写 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/>	哪里不正确? 药品名称 <input type="checkbox"/> 给药剂量 <input type="checkbox"/> 给药频次 <input type="checkbox"/> 用药途径 <input type="checkbox"/>	是否有指南? 否 <input type="checkbox"/> 是 指南: 不明确 <input type="checkbox"/> 未遵循 <input type="checkbox"/> 未完成 <input type="checkbox"/>
发现的其他根本原因:				
完成者(姓名/职位)	临床管理组:	日期:	报告编号:	

图 2 处方错误根本原因分析清单英文(A)和中文译表(B)

在国内目前的 ME 报告管理中,鼓励自愿上报,国家卫计委于 2012 年建立了全国临床安全用药监测网,接收监测网点医院的 ME 报告。报告表明,国内的用药错误数据主要来自于医院药师的主动上报。机构内采用 INRUD 中国中心组临床安全用药组用药错误报告表进行上报,在此表中,记录着错误内容、错误分级、错误因素及引发错误人员等信息。

2.2.2 ME 的分析

英国对于造成用药错误的相关责任人,在用药错误发生之后,除了进行患者信息记录、用药错误系统上报外,还必须在上一级用药安全责任人的监督下完成关键错误反思性练习。关键错误事件反思性练习分为 3 个部分:

A 部分: 撰写有关该用药错误事件的事实陈述。

B 部分: 为非正式的学习练习,在这一过程中可以和上一级用药安全责任人讨论该事件的任何问题,请教与提出疑问。

C 部分: 针对该事件的反思和下一步行动计划。

在这一过程中,需要填写相应部分的反思文档,文档的开发旨在使从业人员能够对他们所导致的用药错误事件进行深刻反思,同时为其他从业人员提供学习素材与经验。

通过关键错误反思性练习后,上一级用药安全责任人对其是否具备继续执业的心理素养及专业素养进行审核,若存在当事人不具备继续执业的自信而自我要求停止执业,这种情况也是被允许的。

我国对 ME 事件的分析,主要为少数医院自身开展的单中心回顾性研究。在张懿[7]的研究中,对药剂科自主上报的 63 例 ME 报告进行了错误严重程度、错误类型、错误原因

的回顾性分析。在王子民等的研究中，收集其医院 2016~2017 年报告的 ME 案例并进行回顾性分析。在杨毅的研究中建议：应及时记录用药错误事件，进行错误原因分析，并在医院内建立 ME 风险管理机制，定期讨论 ME 信息，以分享经验、有效防范 ME 的发生。

3 中英在 ME 管理上的差异对比

总的来说，中国 ME 管理的政策及指南类文件出台较少，相较于英国，政策及指南类文件偏向为导向性建议，缺乏具体的实践标准与流程规范。

在 ME 的报告上，英国将 ME 报告按照处方错误、备药/发药错误、服药错误及监管错误等不同的错误类型分别设计表单，每种表单下均涵盖 ME 的相关细节。中国的 ME 报告采用自愿上报的形式，且报告表单没有细化具体的 ME 类型，所有的 ME 类型均使用同一个表单，因此在报告的内容上存在一定的细节缺失问题。

在 ME 的分析上，英国开发了关键错误反思性练习文档，对于导致 ME 的责任人，可以较好地对错误进行反思、学习并提出修正计划；而中国多在整体数据结果中进行 ME 种类、原因的分析，缺乏对引发 ME 责任人的监管及处置机制。

在 ME 相关文件材料的利用上，英国国家医疗体系将 ME 管理过程中形成的报告清单及反思性练习文档等内容定期收集，并由专业人员将文件内容输入数据库，形成了一个可供其他从业者学习借鉴的共享资料库，在一定程度上，对 ME 的防范起到了积极的作用，而中国目前在 ME 管理的信息互通性方面有待提升。

此外，从中国目前出台的政策文件看来，在 ME 的防范上，出台了临床用药各环节的指导原则，对于 ME 的整体应急报告处置流程尚待完善。

4 英国 ME 管理对我国相关工作的启示

我国应出台更具针对性的、更为细致的临床实践指南，给予 ME 管理一定的制度保障，以方便临床医务人员进行 ME 的管理操作。针对医疗机构的 ME 管理，应细化具体的人员角色及职责，做到上下贯通、职责分明、各司其责。

对于 ME 报告应进一步完善报告流程，报告分析的表单可进一步细化设计，使报告更为详细地载明 ME 原因及细节。对于 ME 管理过程形成的文件数据信息，可以设专人收集整理，形成大数据库，以便相关从业者借鉴学习，积累经验。

不良反应

2023 年第二季度不良反应总结

2023 年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 32 例，其中药剂科 30 例、老年内科 2 例。本季度发生不良反应按照药品品种来分主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 21 例

药品名称	例数	ADR 表现
阿莫西林克拉维酸钾分散片	1	过敏反应
左氧氟沙星氯化钠注射液	3	过敏反应、皮疹、瘙痒、胸闷
盐酸莫西沙星氯化钠注射液 (拜复乐注射液)	1	静脉炎
注射用头孢米诺钠	4	过敏反应、双下肢水肿、头晕心慌
苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	6	皮肤瘙痒、红斑
奥硝唑氯化钠注射液	1	胸闷
盐酸莫西沙星氯化钠注射液	2	皮肤瘙痒
注射用头孢唑肟钠	1	面部瘙痒
注射用亚胺培南西司他汀钠	1	肌阵挛
希舒美粉针	1	恶心呕吐

二、其他类 11 例

药品名称	例数	ADR 表现
普瑞巴林胶囊	1	嗜睡
百蕊颗粒	1	腹泻
地塞米松磷酸钠注射液	1	双下肢麻木
阿托伐他汀钙片	2	肌酸激酶升高
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	1	白细胞升高，失眠
氨酚羟考酮片	1	呕吐
注射用曲克芦丁	1	全身性反应
草乌甲素片	1	恶心头闷
20%中长链脂肪乳	1	发热寒战
注射用盐酸倍他司汀	1	头痛头胀

本季度上报的 32 例不良反应多是一般常见的不良反应,不良反应的表现多是过敏反应、皮肤和消化道反应等。其中苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液、注射用头孢米诺钠、左氧氟沙星氯化钠注射液引起的不良反应相对较多,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,希望各科主任和临床医师能引起重视,给予大力支持。

药剂科临床药学室

2023 年 7 月 3 日

药物警戒

药物警戒快讯(总第 239 期)

发布日期:2023-04-21

国家药品不良反应监测中心

国家药品监督管理局药品评价中心

欧盟警示 ZOLGENSMA 肝损害风险

2023 年 2 月 17 日欧洲药品管理局(EMA)发布致医务人员的函,警示脊髓性肌萎缩症治疗药 ZOLGENSMA(通用名: onasemnogene abeparvovec)的严重肝损害风险。Zolgensma 用于治疗脊髓性肌肉萎缩症,截止目前,总累积暴露量约为 3000 名患者。Zolgensma 的肝毒性通常表现为肝功能异常,如转氨酶(AST, ALT)升高,然而出现了急性严重肝损伤或急性肝衰竭病例并导致患者死亡。

肝损伤的机制可能与其对载体(vector)的固有或适应性免疫反应有关,因此建议使用预防性皮质类固醇治疗方案,并在输注皮质类固醇后至少 3 个月内定期监测肝功能,包括在第一个月每周一次,然后在整个皮质类固醇减量期间,即随后的第二个月每两周一次,以后出现相关临床症状时进行检测。对出现肝功能不全体征或症状的患者应立即进行肝损伤评估。如果患者对皮质类固醇反应不充分,建议咨询儿童胃肠科医生或肝脏科医生,考虑调整皮质类固醇治疗方案,包括延长治疗时间、增加治疗剂量或增加减量时间,以控制肝毒性。建议

在肝功能检测无异常（正常临床检查，总胆红素、ALT 和 AST 水平低于 $2 \times \text{ULN}$ ）之前，不应逐渐减少皮质类固醇剂量，并告知护理人员肝损伤的严重风险以及定期监测肝功能的必要性。

最近报道了两例分别在 4 个月和 28 个月大接受 Zolgensma 治疗的脊髓性肌肉萎缩症患者出现急性肝衰竭死亡病例，这两例病例的共同临床特征总结如下：

- 肝损伤的最初表现是在注射了 Zolgensma 后的 1-2 周内，转氨酶无症状的升高，通过增加泼尼松龙剂量进行治疗。
- 肝毒性的临床表现包括呕吐、无力和转氨酶再度升高，是在注射 Zolgensma 后 5 至 6 周，以及泼尼松龙减量后约 1-2 周之间出现的。
- 肝功能迅速恶化，随后发展为肝性脑病和多器官衰竭。死亡发生在皮质类固醇减量的过程中，在注射 Zolgensma 后 6-7 周后死亡。

Zolgensma 的产品说明书正在更新，以反映上述安全性信息。

（欧洲药品管理局 EMA 网站）

欧盟启动对含伪麻黄碱药品的评估工作

欧洲药品管理局（EMA）于 2023 年 2 月 10 日发布消息称，出于对可逆性脑病综合征（PRES）和可逆性脑血管收缩综合征（RCVS）风险的担忧，药品安全委员会（PRAC）已经启动了对含伪麻黄碱药品的评估工作。伪麻黄碱的作用是刺激神经末梢释放化学物质去甲肾上腺素，引起血管收缩，减少从血管中释放的液体量，从而减少肿胀和鼻内粘液的产生。含伪麻黄碱的药品为口服用药，单独或与其他药物联合用于治疗感冒、流感或过敏引起的鼻塞。PRES 和 RCVS 可能导致大脑供血减少（缺血），在某些情况下可能导致严重、危及生命的并发症。PRES 和 RCVS 的常见症状包括头痛、恶心和癫痫发作。

此项评估是基于药物警戒数据库和医学文献中出现的新信息，即少数使用含伪麻黄碱药

物并出现 PRES 和 RCVS 的病例。

心血管和脑血管缺血性事件是含伪麻黄碱药物的已知风险，包括中风和心脏病发作。此类药品的说明书中已经包含了限制和警告信息，以降低这些风险。考虑到 PRES 和 RCVS 的严重性、伪麻黄碱的总体安全性以及药品获批的适应症，PRAC 将审查现有的证据，并决定是否在欧盟范围内维持、变更、暂停或撤销含伪麻黄碱药品的上市许可。

(欧洲药品管理局 EMA 网站)

日本修订钙通道阻滞剂苯磺酸氨氯地平和硝苯地平禁忌症

2005 年，日本厚生劳动省在国家儿童健康与发展中心设立了怀孕药物信息研究所（以下简称“JDIIP”），以收集和评估药物对母亲和胎儿影响的最新科学证据。根据这些数据，JDIIP 为怀孕或希望怀孕的妇女提供咨询和建议。自 2016 年以来，一个旨在通过组织和评估 JDIIP 积累的信息，推动将孕妇用药信息记录在说明书中的项目一直在有序开展。在该项目中，成立了一个由专家组成的工作组（以下简称“工作组”），工作组选择一种候选药物，对该药物迄今为止积累的信息进行组织和评估，并将该药物的说明书修订草案作为报告进行汇编。最近，根据药物事务和食品卫生理事会药物安全委员会药物安全小组分会（以下简称“药物安全小组”）的审议，修订了 2 种钙通道阻滞剂（苯磺酸氨氯地平和硝苯地平）的禁忌症等措施。本文将介绍修订的细节。

苯磺酸氨氯地平被批准用于治疗高血压和心绞痛。在说明书中，该药禁用于“孕妇或可能怀孕的妇女”。因为在妊娠晚期大鼠中观察到了服用苯磺酸氨氯地平会延长其妊娠期和分娩时长的现象，这在该产品上市批准的最初申请时就进行了评估。

硝苯地平被批准用于高血压、心绞痛等适应症。由于在大鼠、小鼠等进行的毒性研究中观察到致畸性，自产品上市批准以来就禁用于“孕妇或可能怀孕的妇女”。2011 年，重新评估该药品的禁忌症后，其用语被修改为“孕妇（怀孕 20 周以下）或可能怀孕的妇女”禁用。最近，鉴于临床环境对整个妊娠期严格控制血压的需求日益增加，考虑到钙通道阻滞剂在临床使用中的处方率很高，而且钙通道阻滞剂通常被认为是治疗高血压的一线药物，工作组评

估了苯磺酸氨氯地平 and 硝苯地平说明书中禁用于孕妇的适宜性。一份报告指出孕妇或可能怀孕的妇女可以从两种药物说明书的禁忌症部分删除，并且可以添加适当的预防措施，即只有在潜在治疗益处大于潜在风险的情况下，才应向孕妇或可能怀孕的妇女使用这些药物。

根据工作组的审议和 PMDA 对工作组报告的调查结果，2022 年 11 月 22 日召开的第 19 个财政年度 (FY) 会议上，药物安全小组认为，苯磺酸氨氯地平 and 硝苯地平的说明书应修改为：

- 对于苯磺酸氨氯地平，说明书禁忌症部分删除“孕妇或可能怀孕的妇女”，如果认为潜在治疗益处大于潜在风险，则可向孕妇或可能怀孕的妇女使用该药物。
- 对于硝苯地平，说明书禁忌症部分删除“孕妇（怀孕 20 周以下）或可能怀孕的妇女”，如果潜在治疗益处大于潜在风险，则可向孕妇或可能怀孕的妇女使用该药物。

目前修订的说明书不允许在“孕妇或可能怀孕的妇女”或“孕妇（怀孕不足 20 周）或可能怀孕的妇女”中分别无条件使用苯磺酸氨氯地平或硝苯地平，这些人群之前是被统一禁止的。处方这些药物的医生必须仔细决定是否给患者服用这些药物，同时密切监测患者的病情，并权衡预期的治疗效果和与治疗相关的可能风险。请医务人员了解当前修订的目的，并继续合作以正确使用该药品。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

日本修订硫酸氯吡格雷说明书安全性信息

2023 年 2 月，日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 发布第 398 期安全信息，其中含有硫酸氯吡格雷的制剂说明书修订内容如下。

商品名称 (公司名称)：

[1] 硫酸氯吡格雷：Plavix 片 25mg、75mg(赛诺菲 K.K.)，及其他

[2] 硫酸氯吡格雷/阿司匹林：ComPlavin 联合片(赛诺菲 K.K.)，及其他

治疗类别：与血液和体液有关的其他制剂

适应症

[1]硫酸氯吡格雷：预防缺血性脑血管病后复发(心源性栓塞卒中除外)；以下缺血性心脏病需要经皮冠状动脉介入治疗(PCI):急性冠状动脉综合征(不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高心肌梗死)；稳定型心绞痛，陈旧性心肌梗死；外周动脉疾病中血栓/栓子形成的预防。

[2]硫酸氯吡格雷/阿司匹林：以下缺血性心脏病需要经皮冠状动脉介入治疗(PCI):急性冠状动脉综合征(不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高心肌梗死)；稳定型心绞痛，陈旧性心肌梗死。

注意事项(修订语句加下划线)

[根据旧说明书]

不良反应-临床显著不良反应(新增)：胰岛素自身免疫综合征：可能发生严重低血糖。应仔细监测患者。如果观察到任何异常，应采取例如停止给药等适当措施。

其他预防措施：据报道，胰岛素自身免疫综合征的发生与 HLA-DR4 (DRB1*0406)密切相关。此外，据报道 HLA DR4 亚型患者在日本人群中更为常见。

[根据新说明书]

11.不良反应

11.1 临床显著不良反应(新增)

胰岛素自身免疫综合征：可能发生严重低血糖。

15.其他预防措施

15.1 基于临床用途的信息

据报道，胰岛素自身免疫综合征的发生与 HLA-DR4(DRB1*0406)密切相关。此外，据报道 HLA DR4 亚型患者在日本人群中更为常见。

参考信息：PMDA 数据库中收集的药物不良反应等报告的病例数(药物与事件之间可能存在因果关系)，涉及胰岛素自身免疫综合征的病例:[1] 硫酸氯吡格雷片，8 例(无患者死亡)；[2] 联合片，迄今为止，尚未报告任何病例。MAH 估计的前 1 年度用药患者数量:[1]25mg 片剂：约 27900,75mg 片剂:约 175700；[2] 2006 年 5 月片剂及 2013 年 12 月联合片上市后，在日本市场约有 17300 名患者使用。

(日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站)

日本在罗沙司他产品说明书中增加中枢性甲减提示

罗沙司他（商品名称：爱瑞卓片，20 毫克、50 毫克、100 毫克，阿斯泰来制药公司）。适应症为肾源性贫血的治疗。新的说明书中对注意事项进行修订(修订后的语言加下划线)：

新增重要注意事项:服用本品期间可能会出现中枢性甲状腺功能减退。据报道，有患者在开始用药后约 2 周出现中枢性甲状腺功能减退的表现。在使用该药物治疗期间，应通过定期甲状腺功能检查(测量促甲状腺激素(TSH)、游离 T3、游离 T4)等方式对患者进行密切监测。

不良反应 -新增临床上显著的不良反应:中枢性甲状腺功能减退。可能出现中枢性甲状腺功能减退，其血液 TSH 水平可在正常范围内或降低。如果出现加减相关的症状或体征，应采取适当措施，如停用该药物，必要时服用甲状腺激素制剂。

参考信息

大约过去 3 年间报告的药物和不良事件之间的因果关系判定为有可能的病例数:涉及中枢性甲状腺功能减退的病例：9 例(无患者死亡)。

上市许可持有人估计近 1 年使用该药物的患者人数：约 42000 人。

罗沙司他在日本上市时间：2019 年 11 月

(日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站)

日本修订含 GLP-1 受体激动剂说明书提示急性胆囊疾病风险

2023 年 2 月 14 日，日本 PMDA 要求修订含 GLP-1 受体激动剂制剂说明书，提示给药后发生急性胆囊疾病相关事件（胆囊炎、胆管炎、淤胆性黄疸）的风险。

在日本上市的含 GLP-1 受体激动剂制剂包括 8 种药品：利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、德谷胰岛素/利拉鲁肽、甘精胰岛素/利司那肽、替尔泊肽。

在对日本报告的含 GLP-1 受体激动剂制剂给药后发生急性胆囊疾病相关事件（胆囊炎、胆管炎、淤胆性黄疸）的病例以及多篇讨论 GLP-1 受体激动剂与急性胆囊疾病间关联的已发表文章进行评价后，MHLW/PMDA 就病例的因果关系评估和注意事项修订的必要性咨询了专家顾问，基于以下几点认为有必要对所有含 GLP-1 受体激动剂的制剂进行修订：

涉及急性胆囊疾病相关事件（胆囊炎、胆管炎、淤胆性黄疸）的病例在日本已有报告，这些事件有合理可能与含 GLP-1 受体激动剂的制剂存在因果关系。

GLP-1 受体激动剂的药理学机制（如抑制胆囊收缩）可能促进胆结石形成，引起胆囊炎等急性胆囊疾病。

有多篇已发表文章提示使用 GLP-1 受体激动剂可增加急性胆囊疾病风险（如 JAMA Intern Med 2022；182：513-9，JAMA Intern Med 2016；176：1474-81）。

替尔泊肽虽尚无相关病例报告，但具有 GLP-1 激动剂活性，不排除出现与 GLP-1 受体激动剂相似的药品不良反应的可能。MHLW/PMDA 咨询专家顾问后得出结论，也有必要修订注意事项。

具体修订内容为：

【重要注意事项】中加入“可能出现胆石症、胆囊炎、胆管炎或胆汁淤积性黄疸。若观察到腹痛等腹部症状，应采取适当措施，必要时考虑通过影像学检查等仔细检查原因”（注：替尔泊肽说明书中已有的急性胆囊疾病注意事项陈述按此修改）。

【临床重大不良反应】中加入“胆囊炎、胆管炎、淤胆性黄疸”。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

日本修订羟乙基淀粉说明书注意事项

羟乙基淀粉 70000（商品名：Salinhes fluid solution 6%）、羟乙基淀粉 70000/氯化钠/氯化钾/氯化钙水合物/乳酸钠（商品名：Hespander fluid solution）（以下简称“HES70”）、羟乙基淀粉 130000（商品名：Voluven 6% solution for infusion）（以下简称“HES130”）是血液替代品，可基于胶体渗透作用来增加血浆容量。HES70 在日本获批上市的适应症为“不同治疗领域的出血过多”和“体外循环血液稀释”，HES130 的适应症为“维持循环血容量”。

近日，根据 2022 年 12 月 27 日召开的第 22 届财政年度药品安全小组委员会的审议意见，日本 PMDA 对说明书注意事项进行了修订，在 HES70 和 HES130（以下简称“HES 制剂”）的禁忌症中增加了“重度脓毒症患者”。

一、背景

临床研究表明，对脓毒症患者和危重患者使用 HES 制剂会增加死亡率，欧盟于 2013 年采取了在脓毒症患者和重症监护病房患者中禁用 HES 制剂措施，并在日本对包装说明书进行了如下修订：

- 对于 HES130，药品安全小组委员会认为应该保留其用于治疗危重患者（包括重度脓毒症患者）血容量相对减少时使用的可能性（在不可避免的情况下），并进行了修订，包括在警告一节中增加了一项声明“在相对性低血容量的危重患者（包括重度脓毒症患者）治疗中，只有在治疗获益大于风险时才可使用 HES 制剂，因为 HES 制剂可能会加剧这些患者的病情”。

- HES70 的适应症为“不同治疗领域的出血过多”和“体外循环血液稀释”，预计不会被用于血容量相对减少且无出血的患者。据此，进行了一项修订，包括在适应症一节的注意事项中增加了一项声明：“在危重患者（包括重度脓毒症患者）的治疗过程中，不应在血容量相

对减少时使用 HES70”。

欧洲药品管理局（EMA）于 2022 年 2 月建议暂停上市许可，原因包括 HES 制剂在临床上继续用于禁忌患者人群，欧盟委员会（EC）于 2022 年 5 月决定暂停上市许可。针对这一问题，药品安全小组委员会决定根据 2013 年采取措施后日本的用药情况和有关 HES 制剂安全性的科学认知，审查修订注意事项的必要性。

二、调查结果

PMDA 的调查结果如下：

- 目前的临床研究表明，重度脓毒症患者为使用 HES 制剂风险的主要患者人群，而其他脓毒症患者使用 HES 制剂的风险尚不清楚。
- HES130 的药物使用结果调查以及 HES70 和 HES130 的自发报告均显示，没有在脓毒症患者中使用 HES 制剂，在日本也没有发现在脓毒症患者中使用 HES 制剂的文献报道。
- 2020 年日本《脓毒症和脓毒性休克管理临床实践指南》指出：“脓毒症是一种病理状态，因其病因、严重程度、阶段、合并症、并发症等，表现出极大的多样性。在临床环境中，临床医生的决策必须以患者个体为基础，不仅要考虑患者的病情，还要考虑医务人员的可用性和资源，以及患者和家属或护理人员的意愿”。因此，药品安全小组委员会认为，应该在临床环境中对脓毒症的严重程度进行适当的判断，而不只是按照现行指南中推荐的序贯（脓毒症相关）器官衰竭评估（SOFA）评分和快速 SOFA（qSOFA）评分来判断。
- 有关脓毒症患者使用 HES 制剂的风险的主要已发表文献、包括当前包装说明书中引用的海外临床研究，以及在 2013 年欧盟采取措施后发表的 3 篇报道 HES 对脓毒症患者死亡风险影响的文献。在后 3 篇文献中，2 篇是系统综述，1 篇是针对休克患者的研究，其中没有明确描述脓毒症的定义。因此，认为在当前包装说明书中引用的海外临床研究可能对识别临床环境中的重度脓毒症患者最有帮助。

根据上述情况，PMDA 撰写了一份报告，说明有必要对 HES 制剂的“注意事项”进行如下修订：

- 关于脓毒症，根据“2013 年审查后文献中报道的死亡风险”，应在 HES70 和 HES130 包装说明书的“禁忌症”一节中增加“重度脓毒症患者”，在“谨慎用药”一节中增加“脓毒症患者（不包括重度脓毒症患者）”。

- 作为识别临床环境中“重度脓毒症患者”（这些患者禁忌使用 HES 制剂）的参考信息，将在包装说明书中提供目标患者人群的定义，该定义在临床研究中被用来评估 HES 制剂使用风险，这些临床研究的结果已在包装说明书中描述。

三、药品安全小组委员会审议

根据上述调查结果，药品安全小组委员会认为有必要按照 PMDA 的建议对 HES 制剂的“注意事项”进行修订。

四、结语

除了这次在禁忌症中增加的“重度脓毒症患者”外，还有一些患者在本次修订之前就被列为 HES 制剂的禁忌症。此外，还增加了预防性声明：“在相对性低血容量的危重患者治疗中，只有在治疗获益大于风险时才可使用 HES 制剂，因为 HES 制剂可能会加剧这些患者的病情”（针对 HES130）以及“在危重患者的治疗中，血容量相对减少时不应使用 HES 制剂”（针对 HES70）。

请医务人员理解本次修订的要点，并仔细阅读电子包装说明书，以谨慎决定是否要使用羟乙基淀粉。感谢医务人员在正确使用这些药物方面的持续合作。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

药事管理

关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知

国药监药管〔2023〕22 号

发布时间：2023-05-23

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药监局、卫生健康委：

日前，国家药监局、公安部和国家卫生健康委联合发布了《关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告》（2023 年第 43 号），将曲马多复方制剂、依他佐辛（包括其盐、异构体和单方制剂，下同）、吡仑帕奈（包括其盐、异构体和单方制剂，下同）列入第二类精神药品目录，自 2023 年 7 月 1 日起施行。结合麻醉药品和精神药品目录调整和药品上市等情况，现将有关事宜通知如下：

一、生产曲马多复方制剂、依他佐辛、吡仑帕奈的药品生产企业应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》《关于印发〈麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）〉的通知》（国食药监安〔2005〕528 号），向所在地省级药品监督管理部门申请办理相应品种的定点生产资格，并申报 2023 年度生产需用计划。自 2023 年 7 月 1 日起，未取得相应品种定点生产资格和生产需用计划的企业不得生产曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈。

二、曲马多复方制剂、依他佐辛、吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产企业应当严格按照《药品注册管理办法》的规定办理相应药品标签、说明书的变更手续。自 2023 年 11 月 1 日起，所生产出厂和进口的曲马多复方制剂、依他佐辛以及吡仑帕奈必须在其标签和说明书上印有规定的标识。之前生产出厂和进口的上述品种在有效期内可继续流通使用。

三、自 2023 年 7 月 1 日起，不具备第二类精神药品经营资质的药品经营企业不得再购进曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈，原有库存产品登记造册报所在地承担药品监督管理职责的部门备案后，按规定售完为止。

四、自 2023 年 7 月 1 日起，医疗机构应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》等法规规定使用曲马多复方制剂、依他佐辛单方制剂和吡仑帕奈单方制剂。

五、自 2023 年 7 月 1 日起，进出口曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈应当按照《药品管理法》规定取得进出口准许证。

六、曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产经营企业和医疗机构应当严格执行《药品管理法》关于精神药品不得委托生产、不得在网络上销售的规定。

七、曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产经营企业和医疗机构应当按照《药品管理法》等法律法规规定，建立并实施上述药品的追溯制度。

八、近期获批上市的盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂，其进口、生产、经营和使用应当严格执行《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规规定的第一类精神药品管理要求，根据药品说明书仅限于医疗机构内使用。

各级药品监管部门和卫生健康部门应当依职责加强曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈、盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂生产、经营和使用的监督管理，督促有关单位严格执行上述规定，保证医疗需求，防止流入非法渠道。

国家药监局 国家卫生健康委

2023 年 5 月 22 日

交流探索

药师带您了解维生素 K₂

海淀医院药剂科 闪洁琳

《2013 中国骨质疏松骨折防治蓝皮书》指出，中国超过 2 亿人处于低骨量和骨质疏松状态，每年发生骨质疏松性骨折人次约 260 万。目前研究者们认为缺乏维生素 K₂ 是全球中老年骨质疏松患者及亚健康人士非常普遍的重要原因。

- 一项针对 13 项随机对照试验的荟萃分析调查了补充 VK₁ 或 VK₂ (MK-4) 对骨折风险和骨密度的影响。结果表明，与安慰剂相比，VK₂ 补充将髌部骨折的风险降低了 77%。
- 另一项为期三年，针对 244 名健康绝经妇女的随机对照试验中，受试者每天补充 180 μg MK-7 可显著改善骨密度和骨骼强度。

以上研究都说明了 VK₂ 对于维持骨骼代谢健康的重要意义。《中国人群骨质疏松症防治手册 2013 版》中提出，为维护骨骼健康及预防骨质疏松，健康成人每日需补充 VK₂ 约 50-120 微克，骨质疏松及骨骼亚健康人群的 VK₂ 补充量需适量增加。

膳食补充

VK₂ 较多地存在于发酵食物中，如豆腐、奶酪和纳豆中。饮食摄入 VK₂ 45μg 相当于：4 公斤牛肉，或者 5 升牛奶，或 5 升酸奶，或 80g 软芝士，或 140 克蛋黄等。为每 100 克食物中含有的 VK₂ 含量：纳豆 1062 微克；猪肉香肠 383 微克；硬奶酪 76 微克；猪排（带骨）75 微克；鸡（腿/大腿）60 微克；软奶酪 57 微克；蛋黄 32 微克。

VK₁ 缺乏是罕见的，但很容易发生 VK₂ 缺乏。人体可以将一些 VK₁ 转化为 VK₂，但转化率很低。另外由于脂肪吸收不良或肠道菌群失衡，即使摄入足够的 VK₂ 却无法全部吸收导致 VK₂ 缺乏。VK₁ 和 VK₂ 的推荐摄入量或充足摄入量尚未单独确定，因此很难检测到是否存在不足。**如何判断是否缺乏 VK₂?**

初步自测（**以下均为骨质疏松症的高危因素或症状**，若有其中任何一项，说明您可能缺乏 VK₂，请引起重视）：

- ◇ 有腰酸背痛、腿抽筋、四肢酸软症状中的一种或多种
- ◇ 曾经因为轻微的碰撞或跌倒伤到骨骼

- ◇ 过度饮酒（每天饮酒 2 次，或一周中只有 1~2 天不饮酒）
- ◇ 行走乏力，负重能力大幅下降；
- ◇ 连续 3 个月以上服用激素类药品
- ◇ 身高明显降低
- ◇ 每天吸烟超过 20 支
- ◇ 45 岁之前绝经

必要时建议采用 VK₂ 补充剂。同时必要关注药物相互作用：

由于 VK 有助于凝血，如果您正在服用血液稀释剂，必要减少或避免 VK₁ 和 VK₂。

降低胆固醇的药物如他汀类药物可能会影响对机体对 VK₂ 的吸收利用，需用药权衡。

[参考文献]

1. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food Nutr Res.* 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.5329. doi:10.3402/fnr.v56i0.5329
2. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000;30(6):298-307. doi:10.1159/000054147
3. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000;30(6):298-307. doi:10.1159/000054147
4. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 2007;109(8):3279-3283. doi:10.1182/blood-2006-08-040709
5. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep.* 2018;18(1):3-15. doi:10.3892/mmr.2018.8940
6. Salma, Ahmad SS, Karim S, et al. Effect of Vitamin K on Bone Mineral Density and Fracture Risk in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022;10(5):1048. Published 2022 May 1. doi:10.3390/biomedicines10051048
7. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2018 Jun 1;178(6):875-876]. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256-1261. doi:10.1001/archinte.166.12.1256

常见 β 内酰胺酶及其抑制剂特点

——北京市海淀区医院药剂科 滕珈瑄

一、 β 内酰胺酶是什么？

β 内酰胺酶是由细菌产生的，能水解 β -内酰胺类抗生素的一大类酶。 β -内酰胺酶种类繁多，有多种分类方法，最主要的分类方法有两种：一是根据 β -内酰胺酶的底物、生化特性及是否被酶抑制剂所抑制的功能分类法(Bush 分类法)，将其 β -内酰胺酶分为青霉素酶、广谱酶、超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs)、头孢菌素酶 (AmpC 酶) 和碳青霉烯酶等；二是根据 β -内酰胺酶末端的氨基酸序列特征的分子生物学分类法 (Ambler 分类法)，将 β -内酰胺酶分为丝氨酸酶 (包括 A 类、C 类酶和 D 类酶) 及金属酶 (B 类酶)。以下对临床常见的三类 β -内酰胺酶进行简单介绍。

1、ESBLs

- 是由质粒介导的能水解青霉素类、头孢菌素及单环酰胺类等 β -内酰胺类抗生素的 β -内酰胺酶。
- 其对碳青霉烯类和头霉素类水解能力弱。
- 主要由肠杆菌科细菌产生，以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、变形杆菌最为常见。
- 根据编码基因的同源性，ESBLs 可分为 TEM 型、SHV 型、CTX-M 型、OXA 型和其他型共 5 大类型。

2、AmpC 酶

- 属 C 类酶，通常由染色体介导，可以被 β -内酰胺类抗生素诱导。部分由质粒介导，常呈持续高水平表达。
- 对第一、二、三代头孢菌素水解能力强，但对碳青霉烯类抗生素和第四代头孢菌素的水解能力弱。
- 主要存在于肠杆菌属、柠檬酸杆菌属、普鲁菲登菌属、黏质沙雷菌属和摩根菌属等细菌，非发酵菌中主要见于铜绿假单胞菌。
- 质粒介导的 β -内酰胺酶可分为 CMY-2 组、CMY-1 组、MIR-1/ACT-1 组、DHA-1 组和 ACC-1 组等。

3、碳青霉烯酶

- 能水解碳青霉烯类抗生素的一大类 β -内酰胺酶，分别属于 Ambler 分子分类中的 A 类、B 类和 D 类酶。
- A 类、D 类为丝氨酸酶。
- B 类为金属酶，以锌离子为活性中心。

■ A 类碳青霉烯酶

◇ 由染色体介导，也可由质粒介导。前者包括 SME、NMC 和 IMI 酶等，后者包括 KPC 和 GES 酶等。

◇ KPC 酶是近年来肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌对包括碳青霉烯类抗生素在内的几乎所有 β 内酰胺类抗生素耐药的最主要机制，我国最常见的是 KPC-2，其对头孢吡肟和头孢他啶的水解能力相对较弱。

◇ 可被新型酶抑制剂阿维巴坦、雷利巴坦和法硼巴坦抑制，部分被克拉维酸所抑制。

■ B 类碳青霉烯酶（金属酶）

◇ 能灭活青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类抗生素，但对氨曲南水解活性弱，不能被 β 内酰胺酶抑制剂所抑制，可被 EDTA 或巯基类化合物抑制。

◇ 常见于铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌和肠杆菌科细菌，包括 IMP、VIM、GIM、SPM、SIM、NDM 酶等。

■ D 类碳青霉烯酶（OXA 酶）

◇ 对苯唑西林水解活性强，主要见于不动杆菌属细菌。

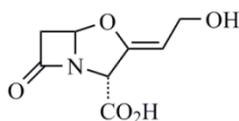
◇ 包括 OXA-23、OXA-24/OXA-40、OXA-48、OXA-58 和 OXA-51 酶等。

◇ 目前临床应用的酶抑制剂对其没有很好的抑制作用（除 OXA-48 可被阿维巴坦抑制外）。

◇ 不同 OXA 酶对碳青霉烯类抗生素水解活性不相同， β -内酰胺酶抑制剂的抑酶活性也不同。

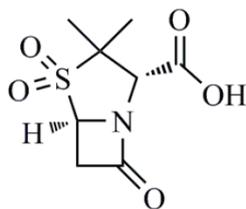
二、 β -内酰胺酶抑制剂有哪些？

β -内酰胺酶抑制剂（BLI）通常都是与 β -内酰胺类抗生素结合发挥作用，通过与 β -内酰胺酶的活性位点相结合，有效的抑制 β 内酰胺酶，使得抗生素中的内酰胺环不被水解，从而保持抗生素结构的完整性而产生灭菌效果。目前临床常见的 BLI 主要有克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦和阿维巴坦。



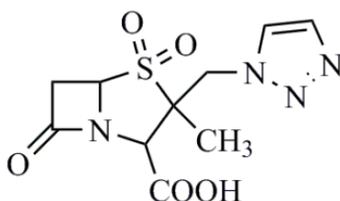
- 克拉维酸 (clavulanic acid)

克拉维酸对质粒介导的 β -内酰胺酶具有很强的抑制活性,但对染色体介导的 β -内酰胺酶无效。



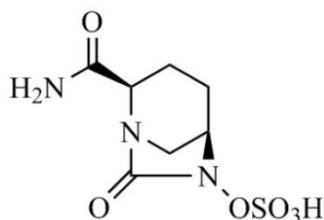
- 舒巴坦 (sulbactam)

舒巴坦稳定,半衰期长,除了质粒 β -内酰胺酶外,对染色体产生的诱导酶也有一定的抑制作用。与其他 BLI 不同的是,舒巴坦自有一定的抗菌活性,对淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌和不动杆菌有较强的抗菌活性。



- 他唑巴坦 (tazobactam)

他唑巴坦抑酶谱更广、组织穿透性强、分布广。它对染色体、质粒介导的及多种超广谱酶、青霉素酶均有抑制作用。诱导细菌产酶方面,他唑巴坦明显低于克拉维酸及舒巴坦,对细菌耐药诱导能力极低,高度产生 β -内酰胺酶的变异菌株频率亦低。



- 阿维巴坦 (avibactam)

阿维巴坦不属于 β -内酰胺类,与经典 β -内酰胺酶抑制的作用机制不同,阿维巴坦自身结构不可恢复,因而具有长效的抑酶作用,阿维巴坦本身没有明显的抗菌活性,能抑制 A 类(包括 ESBLs 和 KPC),C 类和部分 D 类 β -内酰胺酶。

三、不同 β -内酰胺酶抑制剂特点及异同

不同 β -内酰胺酶抑制剂特点如下:

克拉维酸	舒巴坦	他唑巴坦	阿维巴坦
------	-----	------	------

合成年份	1976	1978	1984	2003
结合方式	不可逆	不可逆	不可逆	可逆
抑酶谱	++	++	+++	++++
抑酶强度	+++	++	++++	++++
稳定性	++	+++	++++	++++
酶诱导能力	++++	++	+	-
抗菌作用	-	淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、不动杆菌	-	-

注：++++：作用很强，+++：作用强，++：作用较强，+：有作用，-：无作用。

抑酶活性如下：

分子分类	功能分类	抑酶活性			
		克拉维酸	舒巴坦	他唑巴坦	阿维巴坦
A	青霉素酶	√	√	√	√
	超广谱 β 内酰胺酶	√	√	√	√
	丝氨酸碳青霉烯酶	-	-	-	√
B	金属酶	-	-	-	-
C	头孢菌素酶	-	-	-	√
D	OXA 酶	-	-	-	-
	丝氨酸碳青霉烯酶	-	-	-	√

注：√：有活性，-：无活性。

参考文献：

【1】β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识（2020 年版）

【2】新型 β-内酰胺酶抑制剂的合成及其活性研究

学习园地

中国用药错误管理专家共识

合理用药国际网络（INRUD）中国中心组临床安全用药组

中国药理学学会药源性疾病学专业委员会

中国药学会医院药学专业委员会

药物不良反应杂志社

用药安全是关乎人类健康和民生的重要问题。用药错误（medication error）管理是用药安全的一个重要组成部分。调查发现，医疗失误中用药错误所占的比率在美国为 24.7%，英国为 22.2%，荷兰为 21.4%，澳大利亚为 19.7%，加拿大为 17.3%，新西兰为 9.1%。美国医疗机构每年因用药错误死亡的患者达数千例，对患者造成严重损害，每年增加医疗机构成本费用达几十亿美元 [2]。合理用药国际网络（International Network for the Rational Use of Drugs, INRUD）中国中心组临床安全用药组成立 2 年来共收到来自全国的 5 000 余例用药错误报告，绝大部分错误属于 B 级及以下（用药错误分级见 1.3）。这些数据显示，在我国医疗机构内，用药错误可发生于处方、调剂、使用等多个环节，音似形似药品是引发用药错误的首要因素，占有用药错误的 21%。

用药错误与医疗技术水平、科学管理水平有关，也涉及文化、伦理、心理和法律等诸多学科领域。各国政府均高度重视用药错误的管理与防范，美国、英国、加拿大和澳大利亚等发达国家已建立了较成熟的用药错误报告系统，在用药错误的报告、监测、评价和防范等方面已有系列工具和措施出台。我国政府也高度重视用药安全，2011 年卫生部颁布的《医疗机构药事管理规定》中明确定义了用药错误，并提出医疗机构应当建立用药错误监测报告制度。2012 年卫生部颁发的《三级综合医疗机构评审标准实施细则》中要求医疗机构应实施

用药错误报告制度、建立调查处理程序和采取整改措施。

完善的用药错误管理体系包括监测、报告、评价及防范等多个环节。为更好地落实《医疗机构药事管理办法》等法规，推进各级医疗机构用药错误监测报告体系的构建，最大程度地减少用药错误、保障患者用药安全，INRUD 中国中心组临床安全用药组、中国药理学会药源性病学专业委员会和中国药学会医院药专业委员会汇集临床医学、药学、护理学、循证医学/流行病学、管理学及法学等多学科专业人士，历经数次专家论证，达成此版《中国用药错误管理专家共识》(以下简称共识)。本共识旨在通过对用药错误定义与分级等基本概念的阐释以及监测报告方法的说明，指导医疗机构建立用药错误管理体系，鼓励医务人员主动报告、评价与研究，并通过制定防范策略，最终达到减少用药错误、保障患者用药安全及降低医务人员执业风险的目的。

本共识发布之后，将陆续推出用药错误识别与防范系列技术规范，既包含医、护、药、患 4 个主要环节，亦将涵盖老人、儿童、妊娠及哺乳期妇女等特殊人群，同时涉及医疗机构信息系统、电子药柜及自动摆药机等新技术、新设施、新系统带来的新问题，为各级医疗机构用药错误监测报告体系的构建提供技术指导。

1 用药错误的定义、类型、分级及风险因素

1.1 用药错误的定义

用药错误是指药品在临床使用及管理全过程中出现的、任何可以防范的用药疏失，这些疏失可导致患者发生潜在的或直接的损害。

用药错误可发生于处方（医嘱）开具与传递；药品储存、调剂与分发；药品使用与监测；用药指导及药品管理、信息技术等多个环节。其发生可能与专业医疗行为、医疗产品（药品、给药装置等）和 workflows 与系统有关。

药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。ADR 和用药错误同样会导致患者伤害，二者是药物不良事件（adverse drug events）的重要组成部分。

用药错误和 ADR 的区别在于，ADR 是药品的自然属性，一般而言，医务人员报告 ADR 无需承担相关责任，国家法规亦明确规定不得以 ADR 为理由提起医疗诉讼；而用药错误属于人为疏失，当事人常需承担一定的责任。二者的主要区别见表 1。

表 1 药物不良反应与用药错误的区别^[9]

药物不良反应	用药错误
危害程度:轻~严重	危害程度:轻~严重
隐匿程度:低	隐匿程度:高
发生频率:高	发生频率:尚不明确
责任关联:低	责任关联:高
文化关联:低	文化关联:高
制度保障:有	制度保障:无
报告系统:较完善	报告系统:尚不完善

1.2 用药错误的环节和类型

用药错误涉及多个环节和类型，详见表 2。

表 2 用药错误的环节和类型

错误环节	错误类型	释义	
技术环节	处方(医嘱)开具与传递	处方错误	药物选择[基于适应证、禁忌证、已知过敏反应、现有药物治疗情况、相互作用(包括中西药及食物药物相互作用)、重复给药及其他因素]不当,剂量、剂型、数量、疗程不当,给药途径、时间、频次、速率不当,溶媒、浓度不当,处方潦草导致辨认错误等
		处方传递错误	处方传递过程中出现的错误。例如:护士转抄错误;收费处转抄错误;医生口头医嘱未再次确认等
	药品调剂与分发	调剂错误	药物品种、规格、剂型、剂量、数量等与处方规定不符
		药物配制错误	未能正确配制药物(包括分装、溶解、稀释、混合及研碎等)
		书写错误	在药袋、瓶签等包装上标注患者姓名、药品名称、规格及用法用量等时写错或书写不清
	给药与监测	患者身份识别错误	将患者甲的药物给了患者乙
		给药技术错误	给药时使用的程序或技术不当。例如:给药途径错误;给药途径正确,但位置错误;给药速度不适宜;溶媒不适宜等
		用药时间/时机错误	未按规定的给药时间间隔或特定的给药时机给药
		给药顺序错误	给药顺序不当导致错误
		遗漏错误	未能将医嘱药物提供给患者,或者患者漏服药物
管理环节	用药指导	用药依从性错误	患者未按要求进行治疗,用药行为与医嘱不一致
		监测错误	监测缺失、监测方法不适宜、监测数据评估不适宜
		用药指导错误	医生、药师、护士指导患者用药不正确或未指导
	药品管理	药品储存不当	药品没有按照标准储存条件储存,导致变质失效
		药品摆放错误	药品摆放不合理导致调配、给药错误
	信息技术	程序错误、系统错误	药品信息系统设计和维护错误

1.3 用药错误的分级

根据用药错误造成后果的严重程度,参考国际标准,可将用药错误分为以下 9 级。A 级:客观环境或条件可能引发错误(错误隐患);B 级:发生错误但未发给患者,或已发给患者但患者未使用;C 级:患者已使用,但未造成伤害;D 级:患者已使用,需要监测错误对患者造成的后果,并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害;E 级:错误造成患者暂时性伤害,需要采取处置措施;F 级:错误对患者的伤害导致患者住院或延长患者住院时间;G 级:错误导致患者永久性伤害;H 级:错误导致患者生命垂危,需采取维持生命的措施(如心肺复苏、除颤、插管等);I 级:错误导致患者死亡。

上述 9 级可归纳为以下 4 个层级。第一层级:错误未发生(错误隐患),包括 A 级;第

二层级：发生错误，但未造成患者伤害，包括 B、C、D 级；第三层级：发生错误，且造成患者伤害，包括 E、F、G、H 级；第四层级：发生错误，造成患者死亡，包括 I 级。

1.4 用药错误的风险因素

1.4.1 管理因素：（1）国家相关法规或医疗机构管理制度落实不够；（2）管理部门监管不到位，缺少专职的管理机构和人员；（3）监测网不统一；（4）未建立健康的安全用药文化。

1.4.2 流程因素：（1）医疗机构内部缺乏有效沟通，诸多用药环节衔接不畅，如换班及口头医嘱等环节；（2）从处方到用药整个过程中的信息系统错误。

1.4.3 环境因素：（1）工作环境欠佳，如光线不适、噪音过强、工作被频繁打断等；（2）工作空间狭小，药品或给药装置等摆放混乱。

1.4.4 设备因素：（1）信息系统落后，不能发挥基本的用药错误识别和防范功能；（2）设备老化，易出故障；（3）新型设备应用不熟练，程序配置错误，医务人员未能及时识别并采取相应措施。

1.4.5 人员因素：（1）知识不足；（2）未遵守规章制度或标准操作规程；（3）培训缺失或培训内容欠妥、陈旧甚至错误；（4）人力资源不足。

1.4.6 药品因素：（1）药品名称、标签、包装等外观或读音相近；（2）特定剂型、特殊用法（如鞘内注射）；（3）给药剂量计算复杂；（4）药品储存条件特殊。

2 用药错误的处置、报告、监测与信息利用

2.1 用药错误的处置

用药错误一旦发生，医务人员应积极实施处置措施。E 级及以上的错误，医务人员应迅速展开临床救治，将错误对患者的伤害降至最低，同时积极报告并采取整改措施。A~D 级用药错误虽未对患者造成伤害，但亦应引起医务人员及医疗机构管理者的重视，除积极报告外，应及时总结分析错误原因，采取防范措施，减少同类错误发生的可能性。

医疗机构应建立用药错误紧急处理预案以及院内的紧急报告制度。对于涉及群体和多发的用药错误事件，应建立有效的紧急响应流程。

2.2 用药错误的报告

发生用药错误，鼓励自愿报告。国家卫生和计划生育委员会（以下简称卫计委）于 2012 年成立 INRUD 中国中心组临床安全用药组，并建立全国临床安全用药监测网，接收各级医疗机构的用药错误报告。监测网在卫计委医政医管局和各省市卫生厅（局）的指导下，设立国家级、省市级和医疗机构级三级结构，由药物不良反应杂志社和首都医科大学宣武医院负责具体工作。用药错误采取网络实时报告，网址为 <http://inrud.cdidin.com>，采用用户名和密码登陆。监测网具备数据统计和分析功能。报告内容应真实、完整、准确。用药错误报告内容详见表 3。

2.3 用药错误的监测

用药错误的发生率或严重程度很难预测。由于医疗机构规模和类型、患者类型、药物使用及用药错误定义等的不同，用药错误的发生数量及对其严重程度的评估差异极大。用药错误的监测方法有多种，包括自愿报告、病历审查、计算机监测和直接观察等方法。推荐医疗机构采用自愿报告法进行日常医疗安全工作的监管。应用自愿报告法获得的数据虽不能完全反映用药错误的实际发生率，但对于识别错误来源，如特定药物、剂量、剂型和给药途径等具有重要价值，且容易实施。鼓励医务人员报告已经明确的用药错误，具体报告方法见“2.2 用药错误的报告”。

在条件具备时，病历审查法、计算机监测法及直接观察法也可用于用药错误的实践和研究。

2.4 用药错误的信息利用

医疗机构应建立用药错误信息分析、评价、分享、反馈及教育培训的长效机制，充分利用用药错误报告数据，及时发布预警信息；采用简报、培训等途径对医务人员进行培训教育，提高他们的辨识和防范能力；挖掘用药错误数据资源，改善医疗机构信息系统，有效提升防范水平。医疗机构应通过适当途径向卫生和药品行政管理部门提出政策建议，促使药品生产及流通企业优化系统和流程，减少因药品包装、标签等原因引起的用药错误。

表 3 INRUD 中国中心组临床安全用药组用药错误报告表(2014 版) 填表时间:____年____月____日

错误发生时间	____年____月____日____时____分		发现错误时间	____年____月____日____时____分	
错误内容	1. 品种 <input type="checkbox"/> 适应证 <input type="checkbox"/> 品种 <input type="checkbox"/> 禁忌证 <input type="checkbox"/> 剂型 2. 用法 <input type="checkbox"/> 给药途径 <input type="checkbox"/> 给药顺序 <input type="checkbox"/> 漏给药 <input type="checkbox"/> 给药技术 <input type="checkbox"/> 重复给药 3. 用量 <input type="checkbox"/> 数量 <input type="checkbox"/> 规格 <input type="checkbox"/> 用量 <input type="checkbox"/> 给药频次 <input type="checkbox"/> 给药时间 <input type="checkbox"/> 疗程 4. 相互作用 <input type="checkbox"/> 溶媒 <input type="checkbox"/> 配伍 <input type="checkbox"/> 相互作用 5. 患者身份 <input type="checkbox"/> 6. 其他_____				
错误药品是否发给患者	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不详		患者是否使用了错误药品	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不详	
错误分级	第一层级:无错误 <input type="checkbox"/> A 级:客观环境或条件可能引发错误(错误隐患) 第二层级:有错误无伤害 <input type="checkbox"/> B 级:发生错误但未发给患者,或已发给患者但患者未使用 <input type="checkbox"/> C 级:患者已使用,但未造成伤害 <input type="checkbox"/> D 级:患者已使用,需要监测错误对患者造成的后果,并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害 第三层级:有错误有伤害 <input type="checkbox"/> E 级:错误造成患者暂时性伤害,需要采取预防措施 <input type="checkbox"/> F 级:错误对患者的伤害可导致住院或延长住院时间 <input type="checkbox"/> G 级:错误导致患者永久性伤害 <input type="checkbox"/> H 级:错误导致患者生命垂危,需采取维持生命的措施(如心肺复苏、除颤、插管等) 第四层级:有错误致死亡 <input type="checkbox"/> I 级:错误导致患者死亡				
患者伤害情况	<input type="checkbox"/> 死亡 直接死因:_____ 死亡时间:____年____月____日 <input type="checkbox"/> 抢救 措施:_____ <input type="checkbox"/> 残疾 部位、程度:_____ <input type="checkbox"/> 暂时伤害 部位、程度:_____ 恢复过程: <input type="checkbox"/> 住院治疗 <input type="checkbox"/> 门诊随访治疗 <input type="checkbox"/> 自行恢复 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/> 无明显伤害				
引发错误的因素	1. 处方因素 <input type="checkbox"/> 处方辨认不清 <input type="checkbox"/> 缩写 <input type="checkbox"/> 抄方 <input type="checkbox"/> 口头医嘱 2. 药品因素 <input type="checkbox"/> 药名相似 <input type="checkbox"/> 外观相似 <input type="checkbox"/> 分装 <input type="checkbox"/> 稀释 <input type="checkbox"/> 标签 3. 环境因素 <input type="checkbox"/> 环境欠佳 <input type="checkbox"/> 货位相邻 <input type="checkbox"/> 多科室就诊 <input type="checkbox"/> 拼音相似 <input type="checkbox"/> 设备故障 4. 人员因素 <input type="checkbox"/> 疲劳 <input type="checkbox"/> 知识欠缺 <input type="checkbox"/> 培训不足 <input type="checkbox"/> 技术不熟练 5. 其他_____				
发生错误的场所	<input type="checkbox"/> 诊室(<input type="checkbox"/> 门诊 <input type="checkbox"/> 病房) <input type="checkbox"/> 药房 <input type="checkbox"/> 护士站 <input type="checkbox"/> 社区卫生站 <input type="checkbox"/> 患者家中 <input type="checkbox"/> 静脉配制室 <input type="checkbox"/> 其他				
引起错误的人员	医师 <input type="checkbox"/> 住院医师 <input type="checkbox"/> 主治医师 <input type="checkbox"/> 副(正)主任医师 <input type="checkbox"/> 实习医师 <input type="checkbox"/> 进修医师 药师 <input type="checkbox"/> 初级药师 <input type="checkbox"/> 主管药师 <input type="checkbox"/> 副(正)主任药师 <input type="checkbox"/> 实习药师 <input type="checkbox"/> 进修药师 护士 <input type="checkbox"/> 初级护士(师) <input type="checkbox"/> 主管护士 <input type="checkbox"/> 副(正)主任护士 <input type="checkbox"/> 实习护士 <input type="checkbox"/> 进修护士 患者及家属 <input type="checkbox"/> 其他_____				
其他与错误相关的人员	<input type="checkbox"/> 医师 <input type="checkbox"/> 药师 <input type="checkbox"/> 护士 <input type="checkbox"/> 患者及家属 <input type="checkbox"/> 其他_____				
发现错误的人员	<input type="checkbox"/> 医师 <input type="checkbox"/> 药师 <input type="checkbox"/> 护士 <input type="checkbox"/> 患者及家属 <input type="checkbox"/> 其他_____				
患者信息	性别	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	年龄	岁/月	体重 kg
	诊断				
错误相关药品	通用名		商品名		剂型
	规格		生产厂家		
有无药品标签、处方复印件等资料 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无					
简述事件发生、发现的经过,导致的后果及防范措施:					
报告人			科室		
联系电话			Email		

在用药错误报告和监测过程中获取的患者和报告者信息、个人隐私和商业信息应予保密。用药错误报告的内容和统计资料是保障用药安全的依据,不应作为医疗事故、医疗诉讼和处理药品质量事故的依据。

3 用药错误的防范策略

3.1 技术策略

用药错误技术策略主要包括以下 4 个方面，按其有效性由强到弱分为 4 级。第 1 级，实施强制和约束策略，包括执行国家对于医疗机构药品一品两规的规定，使用药物通用名，预混、预配，计算机系统限定用法、用量、给药途径，暂停使用，医疗机构药品品种数量限定，抗菌药物的分级使用限制，以及抗肿瘤药物的分级使用限制等。第 2 级，实施自动化和信息化，包括计算机医嘱系统、电子处方、单剂量自动分包机、整包装发药系统、条形码等。第 3 级，制定标准化的标识和流程，包括高危药品标识，音似形似药品标识，药品多规格标识，标准操作流程，以及指南、共识、技术规范等。第 4 级，审核项目清单和复核系统，包括处方审核，对高危药品和细胞毒药物配置加强核对，以及使用两种不同方法确认患者身份和药品等。

3.2 管理策略

3.2.1 建立用药安全相关法规及管理组织。国家相关部门应尽快出台用药错误监测报告管理办法，并完善用药安全相关法律法规，统一报告监测途径，实现医师、药师、护士等信息共享，打破行业壁垒，加强横向联合。医疗机构应该设立内部的用药安全管理组织。建议在药事管理与药物治疗学委员会领导下，成立医疗、护理和药学等部门共同参加的工作小组，建立本医疗机构用药错误监测与报告管理体系，并纳入医疗机构质量管理体系。医疗机构应建立健全用药安全相关规章制度和技术操作规范并实施，包括药师“四查十对”的管理规定、护士“三查七对”的管理规定、超说明书用药规定、自备药管理制度、高危药品管理制度、毒麻精放药品管理制度以及临床试验用药管理制度等。

3.2.2 倡导健康的用药安全文化。医疗机构应倡导非惩罚性用药安全文化，应让每一位医务人员都认识到用药错误监测与报告是一项保障患者用药安全、提高医疗质量、降低执业风险的积极而有意义的工作。鼓励临床医生、护士和药师等人员主动参与用药错误的监测报告。医疗机构应制定有效措施保障落实，保护当事人、报告人和患者的信息。

3.2.3 配备充足的人力资源。医疗机构应配备充足的人力资源，减少或避免医务人员因工作负担过重引发疲倦、注意力不集中等人为因素造成的用药错误。

3.2.4 加强基于岗位胜任力的专业技能培训。医疗机构应加强医务人员基于岗位胜任力的专业技能培训，将用药错误的识别和防范作为培训内容之一。做好新职工的岗位培训，加强专业技能考核，实现理论到实践的转变，减少因专业知识及技能欠缺而引起的用药错误，及时分享用药错误案例，防患于未然。

3.2.5 提供必要的工作空间和自动化/ 信息化设备。医疗机构应改善医务人员的工作环境，尽可能提供足够的工作空间和适宜的工作环境；配备自动化设备，加强信息化建设，减少不必要的人工操作。

3.2.6 建立合理、简明、顺畅、严谨的工作流程。医疗机构的用药过程是一个涉及内部多个部门、多个岗位，需协调多个环节共同完成的过程。科学、简明且可追溯的流程，清晰、严谨且可操作的岗位职责，有利于提高质量，提高效率，保证患者安全；而冗长、繁杂的流程，往往是产生用药错误的重要原因之一。在构建了适宜的组织管理系统和医疗安全文化、恰当的人员配备和培训之后，还需要借助适宜的信息化设备和顺畅合理的标准操作流程，提高工作效率和保障患者用药安全。

4 用药错误管理中医务人员的职责

用药错误的发生涉及处方、转抄、调剂、给药及监测等多个环节，涉及医生、药师、护士及患者等每个与用药相关的人员。医务人员应树立用药安全理念，掌握不同环节的防范措施及应急方法，熟悉用药错误报告方法，并主动报告。同时，医务人员应查找错误发生的系统原因，优化系统和流程，最大限度地减少用药错误的发生。总之，无论从人的自然及社会属性还是从医疗系统的高风险特性来看，用药错误可以预防，但是难以彻底避免。因此，建立完善的规章制度、合理设计工作流程、改善工作环境、合理配置专业技术人员、加强学习培训、加强信息化/ 自动化系统的建设等，可有效降低用药错误发生的概率，提升患者用药安全水平。（李晓玲 张青霞 王雅葳 执笔）

编写组成员（以姓氏笔画为序） 王力红、王大猷、王育琴、王雅葳、朱珠、闫素英、孙路路、李玉珍、李幼平、李晓玲、杨莉、邹和建、张伶俐、张青霞、张晓乐、梅丹、甄健存、詹思延、蔡皓东、翟所迪、燕鸣志谢 以下专家在本共识撰写中给予宝贵意见（以姓氏

笔画为序): 王凯戎(北京市言采律师事务所)、王岳(北京大学医学部医学伦理与法律研究中心)、杜淑英(首都医科大学宣武医院医务社会工作部)、李小莹(首都医科大学宣武医院医务处)、李庆印(中国医学科学院阜外心血管病医院护理部)、杨莘(首都医科大学宣武医院护理部)、

杨跃辉(中国医科大学附属盛京医院药剂科)、岳小林(北京市卫生与计划生育委员会药械处)

休闲益智

药名填空

一			1二					三
2							3	
			4		四			
							5五	
6六								
7			七			8八		九
			9					
10								

横向:

1、药物通用名: 本品具有选择性 α_1 受体和非选择性 β 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。

2、药物通用名：是一种不可逆的甾体类芳香化酶抑制剂，其结构与天然雄烯二酮底物相似。用于经他莫昔芬辅助治疗 2—3 年后，绝经后雌激素受体阳性的妇女的早期浸润性乳腺癌的辅助治疗，直至完成总共 5 年的辅助内分泌治疗。也用于经他莫昔芬治疗后，其病情仍有进展的自然或人工绝经后妇女的晚期乳腺癌。

3、药物商品名：是一种可以抑制易感曲霉菌属和念珠菌属细胞壁基本成份 β (1, 3)-D-葡聚糖合成的棘白菌素。在哺乳动物细胞中不存在 β (1, 3)-D-葡聚糖。本品对念珠菌属和烟曲霉菌菌丝的活性细胞生长部位有活性作用。

4、药物通用名：本品具有的扩张血管、抑制血小板聚集的作用。另外，本品还具有稳定肝细胞膜及改善肝功能的作用。本品是以脂微球为药物载体的静脉注射用制剂，由于脂微球的包裹不易失活，且具有易于分布到受损血管部位的靶向特性。

5、药物商品名：品为人工合成的鳗鱼降钙素多肽衍生物的无菌水溶液，其主要作用是抑制破骨细胞活性，减少骨的吸收，防止骨钙丢失，同时由于骨骼不断从血浆中摄取钙，导致血钙降低。其降血钙作用比人降钙素大 10~40 倍。

6、药物通用名：通过与核糖体 30S 亚单位结合、阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成。

7、药物通用名：本品与缬沙坦组成复方制剂，用于射血分数降低的慢性心力衰竭(NYHA II-IV级，LVEF \leq 40%)成人患者，降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险。

8、药物通用名：本药为氯贝丁酸衍生物类血脂调节药，通过抑制极低密度脂蛋白(VLDL)和甘油三酯的生成及增强其分解代谢，降低血 LDL、胆固醇和甘油三酯；还可使载脂蛋白 A I 和 A II 生成增加，从而升高高密度脂蛋白(HDL)。本药尚可降低正常者及高尿酸血症患者的血尿酸。

9、药物通用名：在分子水平，本品的作用通过其与胞浆蛋白(FKBP12)的结合介导，胞浆蛋白的作用是使本品在细胞内聚集。FKBP12 与本品形成的复合物可特异性和竞争性的与钙调神经磷酸酶结合

并抑制钙调神经磷酸酶，导致 T 细胞内钙依赖性信号传导通路抑制，从而阻止一系列淋巴因子的基因转录。体内外实验均证明本品是一种强效的免疫抑制剂。特别是能抑制细胞毒淋巴细胞的形成，后者是引起移植物排斥反应的主要因素。抑制 T 细胞的活化和 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增殖并抑制淋巴因子的形成(如白介素-2，白介素-3 及 γ -干扰素)和白介素-2 受体的表达。

10、药物通用名：格列吡嗪：本品是磺酰脲类口服降血糖药。动物试验显示：本品的主要作用是刺激胰岛细胞的 β 细胞分泌胰岛素。本品口服后能迅速完全地由小肠吸收，健康成人口服 10mg 后约 2.5 小时左右可达血药浓度峰值，峰浓度为 $1.38 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ ，半衰期约为 9.95 ± 1.04 小时，主要经肝脏迅速代谢，代谢物无降糖活性，由肾脏排出，不会造成药物蓄积性低血糖。

纵向：

一、**药物通用名：**本品为二氢吡啶类钙通道拮抗剂(钙通道阻滞剂)，其作用是可逆性竞争二氢吡啶结合位点，阻断血管平滑肌和人工培养的兔心房细胞的电压依赖性 Ca^{2+} 电流，并阻断 K^+ 诱导的鼠门静脉挛缩。本品口服吸收完全并经历广泛首过代谢，生物利用度约为 20%。血药浓度达峰时间出现在服药后 2.5-5 小时。

二、**药物通用名：**本品为前列腺素 $\text{F}_{2\alpha}$ 的类似物，是一种选择性前列腺素 FP 受体激动剂，能通过增加房水流出而降低眼压。人体降低眼压约从给药后 3~4 小时开始，8~12 小时达到最大作用。降眼压作用至少可维持 24 小时。

三、**药物商品名：**碳酸镧作为磷结合剂的活性取决于镧离子与磷酸盐的高亲和性，镧离子在胃内酸性环境中从碳酸盐中释放出来，与食物中的磷结合，形成不溶性磷酸镧，因而降低了胃肠道对磷的吸收。

四、**药物通用名：**本品通过抑制钙离子向冠脉血管及周围/末梢血管平滑肌细胞的内流而达到扩张血管，改善心肌缺血和降低血压效果。临床用于冠心病、心绞痛，以及轻、中度高血压，尤其适用于伴有冠心病、心绞痛的高血压患者。

五、**药物通用名：**可以破坏真菌细胞膜中麦角甾醇的合成。麦角甾醇是真菌细胞膜的重要组成部分，干扰它的合成将最终产生抗真菌作用。口服 2-5 小时内可达血药浓度峰值。它的药代动力学呈非线性，

因此多次给药后可出现血浆中药物蓄积。

六、药物通用名：本品选择性阻断 A II 与大多数组织上(如血管平滑肌和肾上腺)AT1 受体的结合，从而抑制 A II 的血管收缩及醛固酮分泌作用。大多数组织中还存在 AT2 受体，AT2 对心血管的作用还不清楚，本品与 AT1 的结合力远高于 AT2(大于 3000 倍)。

七、药物通用名：曲美他嗪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。通过阻断长链 3-酮酯酰 CoA 硫解酶抑制脂肪酸的 β -氧化，从而促进葡萄糖氧化。在缺血细胞中，相比于 β -氧化过程，通过葡萄糖氧化获得能量需要较低的耗氧量。增强葡萄糖氧化可以优化细胞的能量过程，从而维持缺血过程中适当的能量代谢。

八、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。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。

九、药物通用名：本品是一种二氢吡啶类钙拮抗剂，与细胞膜电位依赖性钙通道的 DHP 结合部位相结合，抑制钙离子内流，从而扩张冠状动脉和外周血管。本品口服后吸收较快，健康成人口服给药 (2, 4, 8)mg 后约 1 小时血药浓度达峰值，半衰期为 1~2 小时。

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室（北楼 1042）

电话：82693179

联系人：贾桂胜 邮箱：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》

2023 年 第 3 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：010-82693179