

药学与临床

二〇一三年第四期

「归经」

归经是指药物对机体某部位作用的选择性。

《素问·宣明五气篇》有

五味所入，酸入肝，辛入肺、苦入心、咸入肾、甘入脾，是谓五入。记载

冬

山东中医药大学第二附属医院·山东省中西医结合医院
药学部临床药学室主办

目录

2013 年 3 季度我院抗菌药物临床应用情况统计分析报告	1
防治骨质疏松症的新型药物—维生素 K2	3
儿科用药与年龄禁忌	5
溶媒选择配伍禁忌	8
2013 年第 4 季度药品不良反应监测报表通报	10
含对乙酰氨基酚处方药	11
美国要求调整肾损害患者使用头孢吡肟的剂量	11
欧盟限制短效 β 受体激动剂在产科中的使用	12
欧洲药品管理局限制使用含曲美他嗪的药物	14
欧盟增加羟乙基淀粉溶液（HES）的禁忌症	14
法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理	16
法国通告对双氯芬酸采取的新安全性措施	16
英国警示静脉用铁制剂严重超敏反应风险	18
英国警示在不同抗癫痫药之间转换使用的潜在风险	19

封面设计：孙世光

联系电话：36487 36418

2013 年 3 季度我院抗菌药物临床应用情况统计分析报告

2013 年 3 季度, 临床科室统计上报的出院病历数共计 2555 例, 其中, 内科系上报病例 1276 例 (造影及介入治疗 16 例), 外科系上报病例 579 例 (造影并介入治疗 8 例)。同时随机抽取 7 月 31 日、8 月 20 日及 9 月 16 日门诊处方以及 3 季度急诊科所有处方, 按照“2012 年山东省抗菌药物临床应用专项整治活动”的有关要求, 对相关指标汇总统计, 结果见表 1、表 2。

表 1 2013 年 3 季度我院临床应用抗菌药物情况统计表

	住院患者抗菌药物使用率%	门诊患者抗菌药物处方比例%	急诊科患者抗菌药物处方比例%	抗菌药物使用强度 DDDs	术前预防使用抗菌药物时间控制在术前 0.5~2h (剖宫产手术除外) 合理率%*	I 类切口手术患者预防使用抗菌药物比例%	原则上不预防使用抗菌药物的 I 类切口手术患者使用抗菌药物比例%	I 类切口手术预防使用抗菌药物术后时间不超过 24h 比例%	经血管途径介入诊断手术患者预防抗菌药物使用比例%	微生物检验样本送检率%	限制使用级抗菌药物微生物送检率%	特殊使用级抗菌药物微生物送检率%
控制指标	≤60	≤20	≤40	<40	100	≤30	0	0	0	≥30	≥50	≥80
结果	49.4 (1262/2555)	13.1 (251/1917)	55.8 (793/1422)	40.4 (18372.8/45451)	18.3 (40/219)	37.7 (23/61)	4.55 (1/22)	52.2 (12/23)	0 (0/18)	53.5 (665/1242)	59.7 (454/761)	73.7 (98/133)
内科系	45.9 (907/1976)			39.1 (15304/39118)	/				0% (0/14)	55.3 (502/907)	59.1 (380/643)	72.4 (92/127)
外科系	61.3 (355/597)			48.6 (3077/6333)	18.3 (40/219)				0 (0/4)	48.7 (163/335)	64.3 (74/115)	100 (6/6)

表 2 2013 年 3 季度造影诊断及介入治疗术出院病历抗菌药物使用情况统计表

科室	抗菌药物使用率 (%)	经血管途径介入诊断手术预防抗菌药物使用率 (%)	介入治疗患者预防使用抗菌药物率 (%)	介入治疗术前预防使用抗菌药物时间 (0.5~2h) 例数	介入治疗手术预防使用抗菌药物时间例数		抗菌药物使用强度 DDD	特殊使用级抗菌药物使用率 (%)	特殊使用级抗菌药物病原学送检率 (%)	限制使用级抗菌药物病原学送检率 (%)
					< 24h	24~48h				
心内一区	23.5 (4/17)	0 (0/7)	0 (0/7)	0	0	0	43.8 (41.64/95)	0 (0/17)	/	0 (0/4)
心内二区	/	/	/	0	0	0	0	/	/	/
神经外科	0 (0/4)	0 (0/4)	/	0	0	0	0 (0/69)	0 (0/4)	/	0 (0/1)
合计	19 (4/21)	0 (0/11)	0 (0/7)	0	0	0	25.4 (41.64/164)	0 (0/21)	/	0 (0/5)

表 3 2013 年 3 季度临床各科室抗菌药物临床应用监控指标完成情况

科室	A:控制指标 B:上报统计指标	抗菌药 物使用 率%	抗菌药物 使用强度 DDDs	特殊使用 级抗菌药 物病原学 送检率%	限制使用 级抗菌药 物病原学 送检率%	I 类切口 手术抗菌 药物预防 使用率%	I 类切口 手术抗菌 药物预防 用药时机 合理率%	I 类切口 手术抗菌 药物预防 使用疗程 合理率%	血管介入 诊断手术 预防使用 抗菌药物 比例%
骨伤科	A	≤70	<40	≥80	≥50	≤70	100	≥90	
	B	46.24	20.22	/	20	94.1	81.25	100	
泌尿外科	A	≤90	<80	≥80	≥50	≤70	100	≥90	
	B	85.71	74.96	100	65.5	0	/	/	
普外科	A	≤60	<60	≥80	≥50	≤50	100	≥90	
	B	45.3	44.09	100	50	19	0	25	
耳鼻喉科	A	≤75	<60	≥80	≥50	≤70	100	≥90	
	B	68.24	49.79	100	17.9	100	0	100	
妇产科	A	≤75	<70	≥80	≥50	≤70	100	≥90	
	B	74.03	79.17	/	81.8	/	/	/	
神经外科	A	≤55	<55	≥80	≥50	≤70	100	≥90	0
	B	42.86	34.27	100	66.7	50	0	0	/
心内科	A	≤35	≤40	≥80	≥50	≤10	100	≥90	0
	B	30.49	41.32	78.57	68.75	0	/	/	0
心内二区	B	28.05	39.34	92.31	86.67	0	/	/	0
	A	≤98	≤130	≥80	≥75				
肺病科	B	91.59	129.27	86.11	76.98				
	A	≤65	≤90	≥80	≥20				
脾胃肝病科	B	82.73	127.16	0	0				
	A	≤25	≤10	≥80	≥50				
内分泌科	B	29.03	18.94	/	58.33				
	A	≤50	≤45	≥80	≥20				
血液肿瘤科	B	47.73	22.82	100	30.77				
	A	≤95	≤60	≥80	≥50				
儿科	B	98.13	53.43	100	84.85				
	A	≤55	≤50	≥80	≥55				
肾病诊疗中心	B	53.73	49.57	23.08	19.78				
	A	≤20	≤30	≥80	≥55				
脑病科	B	19.11	23.18	75	75.76				
	A	≤60	≤90	≥80	≥70				
干保东区	B	62.9	57.1	75	74.19				
	A	≤55	≤50	≥80	≥60				
干保西区	B	43.48	46.89	83.33	42.42				
	A	≤5	≤2.5	≥80	≥90				
康复科	B	6.67	2.98	100	83.33				
	A	≤60	≤20	≥80	≥60				
职业病科	B	58.82	19.84	/	80				
职业一区	B	52.38	21.1	100	80				
职业二区	B	42.86	9.78	/	71.43				
职业三区	B								

注：加黑数字为该项上报数据的统计结果超过该项控制指标 10 个百分点。

防治骨质疏松症的新型药物—维生素 K2

骨质疏松症是一种以骨量低下,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。根据 WHO 制定的骨质疏松标准,全球约有 2 亿人患有骨质疏松,绝经后的妇女及中老年人是骨质疏松的主要发病人群。

目前,治疗骨质疏松的药物分为三类:第一类是能调节骨代谢的矿化类药物,包括钙、维生素 D 等;第二类是抑制骨吸收的药物,包括雌激素、降钙素、双膦酸盐等;第三类是促进骨形成的药物,包括氟化物和甲状旁腺激素。研究发现,维生素 K2 是必不可少的骨代谢调节剂。早在 1995 年,日本已首次批准将维生素 K2 作为骨质疏松治疗药应用于临床。日本骨质疏松症防治指南 2006 版中,维生素 K2 被列为改善骨密度、降低椎体骨折和非椎体骨折的 B 级推荐药物。

一、 维生素 K2 的来源及分布

维生素 K 族化合物属于脂溶性维生素,天然存在的维生素 K 根据其侧链不同分为维生素 K1 和维生素 K2(MK-n)两种。维生素 K1 为单一化合物,而维生素 K2 是一系列结构类似化合物的统称,其中具有高活性及重要药用价值的是维生素 K2(MK-4)及 K2(MK-7)。由于生产技术所限,目前,用于防治骨质疏松的维生素 K2 类药物主要是 MK-4。

维生素 K1 在绿色植物与动物肝脏中含量丰富;维生素 K2 主要来自肉、蛋黄和奶酪,在日本人常食用的纳豆中含量也很高。

维生素 K2 在体内主要由肠道细菌代谢合成。维生素 K 在体内选择性分布,维生素 K1 在肝脏中含量较高;MK-4 在肝外组织,如肾、胰、睾丸、骨及血管壁中含量较高。食物中维生素 K1 在体内通过组织酶转变为 K2,是组织 K2 的主要来源。骨小梁和骨皮质含有较多的维生素 K1 和 MK,是维生素 K 的主要储存器官。

二、 维生素 K2 的药理作用

维生素 K2 的经典作用是维持机体的正常凝血,促进肝脏合成凝血酶原(即凝血因子 II),调节凝血因子 VII、IX、X 的合成。近年来研究发现,维生素 K2 具有促进骨形成,增加骨密度,防治骨质疏松症;抑制肝癌等多种肿瘤细胞增殖;改善动脉粥样硬化等作用。

1. 维生素 K2 有促进骨形成作用 在骨基质形成过程中,维生素 K2 参与骨钙蛋白羧化和被 SXR 介导的转录调节,对骨形成具有重要作用。人体骨膜来源成骨细胞的体

外钙化实验表明，维生素 K2 具有比维生素 K1 更强的促进骨的钙化能力，可促进谷氨酸残基羧化成 γ -羧化谷氨酸残基，增加骨钙素含量。这是 MK-4 最重要的作用机制。

2. 维生素 K2 有抑制骨吸收 维生素 K2 抑制成骨细胞的凋亡；直接抑制破骨细胞活性及其细胞诱导作用；可抑制淋巴细胞一氧化氮的产生，抑制由白细胞介素-1 α 所致的前列腺素 E2 的合成、分泌以及抑制其他多种骨吸收激活因子，从而影响骨吸收。此外，维生素 K2 还可通过影响核受体来影响骨代谢。

3. 维生素 K2 改善骨质量 维生素 K2 能将血清中未羧化的骨钙蛋白快速转化为羧化蛋白，降低未羧化骨钙蛋白的浓度，促进骨钙素的合成，显著提高血清中的骨钙素含量，增强骨矿化过程，最终提高骨强度。血清中未羧化骨钙蛋白的浓度与血中的维生素 K2 水平、骨密度及骨折风险直接相关。

三、 维生素 K2 用于防治骨质疏松的临床应用研究

1. Je sH 等研究显示联合应用维生素 K2、维生素 D 和钙可减少未羧化骨钙素的血药浓度，同时增加 60 岁以上的绝经后妇女的骨密度。

2. Hirao M 等研究显示维生素 K2 和阿仑膦酸钠合用可增加绝经后骨质疏松症妇女骨钙素的羧化和股骨颈骨密度。

3. Braam 等研究显示补充维生素 K2 的绝经期妇女，3 年后其髌部骨密度的下降幅度，比补充钙、镁、锌和维生素 D 组少 1.3%，且维生素 K2 与维生素 D 在增加骨密度上具有协同作用。下降幅度，比补充钙、镁、锌和维生素 D 组少 1.3%，且维生素 K2 与维生素 D 在增加骨密度上具有协同作用。

4. 有研究显示，维生素 K2 可使绝经后妇女的椎骨骨折发生率降低 53%。另一项为期 2 年的研究显示，维生素 K2 可将椎体骨折发生率降低约 64%，将所有观察部位的骨折发生率降低约 56%。

维生素 K2 缺乏增加年龄相关的骨丢失和骨质疏松性骨折患病危险。补充维生素 K 后，未羧化骨钙素水平显著下降，骨骼强度改善，且骨折发生率显著降低。维生素 K2 与双膦酸盐、 α -羟基维生素 D₃、钙剂等联用能更好防治骨质疏松症和骨质疏松性骨折。

四、 维生素 K2 用药安全性

维生素 K2 为人体内源性物质，具有良好的药用安全，以维生素 K2 进行的临床实验表明，即使 K2 剂量超过每天 40 mg，也未见高凝血状态的不良反应；2 年日摄人 90 mg K2 的人体双盲试验未发现任何不良反应。动物及临床实验都表明 K2 不影响止血活性。防治骨质疏松药物的常用剂量为 45 mg/d。

维生素 K2 可抵消抗凝药华法林的抗凝作用, 因此使用华法林治疗抗凝期间应禁用维生素 K2。但是, 肝素及新型的抗凝药如利伐沙班等与维生素 K2 间无配伍禁忌。

五、 结语

骨质疏松已成为常见病、多发病, 大多数的患者均需要通过药物治疗来减少疼痛与骨折风险。维生素 K2 具有独特的促进骨形成及抑制骨吸收双向调节机制, 改善骨质量, 从而增加骨强度, 预防和治疗骨质疏松症, 有望在防治骨质疏松症疾病中得到广泛应用。

参考文献: 中国骨质疏松杂志
(刘健)

儿科用药与年龄禁忌

一、镇静、催眠与抗惊厥药

哌醋甲酯: 6 岁以下避免使用

地西洋: 6 月以内的婴儿慎用

氨甲丙二酯: 6 岁以下不用

苯海索: 4 岁以下儿童不用或慎用

抗癫痫与抗帕金森氏病

苯妥英钠: 癫痫持续状态, 小儿不作首选

二、麻醉药镇痛药相关

丙泊酚: 诱导麻醉 2~2.5mg/kg; 维持麻醉 0.1~0.2mg/kg; 3 岁以下不宜使用

吗啡: 1 岁以内不用

利多卡因: 早产儿半衰期延长慎用

氨酚待因: 7 岁以下不宜使用

泮库溴铵: 对新生儿、未成熟儿作用时间长, 使用警惕过量

三、呼吸系统

溴己新: 多用于年长儿 (>6 岁)

用

喷托维林: 一般用于 5 岁以上

沙美特罗氟替卡松 <4 岁应慎用, 遵医嘱

右美沙芬: 2 岁以下要遵医嘱

孟鲁司特钠: <2 岁国外有颗粒剂, 但需

福莫特罗: <4 岁要遵医嘱

遵医嘱

丙卡特罗: 早产儿、新生儿、年幼儿慎

四、消化系统用药

胶体次枸橼酸铋：婴幼儿一般不宜服用
本品

雷尼替丁：8岁以下禁用

奥美拉唑：婴儿慎用

比沙可啶：6岁以下禁用

酚酞：婴幼儿禁用

活性炭：小于3岁如伴长期腹泻腹胀禁用

消旋卡多曲：不推荐1岁以下儿童使用

五、泌尿系统

螺内酯：小于2岁应用应遵医嘱

六、内分泌系统

二甲双胍：不推荐10岁以下儿童使用

七、抗微生物药物

头孢呋辛酯：药品不可嚼碎服用，5岁以下不宜用

头孢孟多：早产儿、新生儿不推荐使用

头孢丙烯：小于6月婴儿不推荐使用

头孢哌酮：早产儿和新生儿应慎用

头孢克肟：小于6月婴儿慎用

头孢泊肟酯：小于2月小儿安全性未确立

头孢吡肟：小于2月小儿安全性及疗效未确定

美罗培南：小于3月暂不推荐使用

氯霉素：新生儿及早产儿禁用

乙酰螺旋霉素：小于6月安全性尚不清楚

克拉霉素：小于6月的疗效和安全性尚不清楚

东莨菪碱：乳幼儿、婴儿慎用

多潘立酮：1岁以内应特别慎用

西沙比利：早产新生儿不建议使用

磷脂酰胆碱：新生儿和早产儿禁用注射液

柳氮磺吡啶：2岁以下小儿禁用

阿奇霉素：6月以下小儿口服用药安全性及小于16岁儿童静脉注射安全性均不清楚（新增加）

氨基糖苷类：药典小于6岁慎用

多粘菌素B：不推荐小于2岁小儿使用

克林霉素：小于1月新生儿不宜应用，（某些药品说明书中为4岁以下慎用）

去甲万古霉素：新生儿禁用

磺胺嘧啶：小于2月婴儿禁用

甲氧嘧啶：小于2月婴儿禁用

呋喃妥因：新生儿禁用

喹诺酮类：一般不用于18岁以下儿童及青少年，如病情需要，应完善知情告知。

利福平：不用于新生儿，少用于3个月内婴儿

酮康唑：2岁以下不宜使用，2岁以上慎

用	扎那米韦：小于 7 岁用药安全性不详
氟康唑：6 月以下小儿用药安全性及有效性未确定	左旋咪唑：2 岁以下禁用
氟胞嘧啶：儿科用药安全性尚不清楚	甲苯达唑：2 岁以下慎用
金刚烷胺：不宜用于 1 岁以下婴儿	阿苯达唑：2 岁以下慎用
阿昔洛韦：2 岁以下小儿用药剂量未确定	吡喹酮：4 岁以下小儿用药安全性未肯定

八、解热镇痛类

阿司匹林：目前不推荐作为儿童退热药的首选	尼美舒利：不推荐作为一线退热药(2011 年 5 月 20 日后 12 岁以下儿童禁用)
赖氨匹林：同阿司匹林	布洛芬：用于 3 月以上儿童

九、抗过敏药

苯海拉敏：新生儿、早产儿忌用	赛庚啶：小于 6 岁一次剂量不超过 1mg，2 岁以下不宜使用
茶苯海敏：新生儿、早产儿忌用	氯雷他定：2 岁以下儿童用药的安全性不清楚
异丙嗪：2 岁以下小儿慎用，新生儿、早产儿禁用	富马酸氯马斯汀：新生儿、早产儿禁用
马来酸氯苯那敏：新生儿或早产儿不宜使用，婴幼儿慎用	

富马酸酮替芬：小于 6 月儿童禁用

盐酸羟嗪：婴幼儿禁用，6 岁以下慎用

十、营养用药

脂肪乳注射液：新生儿和未成熟儿伴高胆红素血症或肺动脉高压者慎用

维生素 A (视黄醇醋酸酯)：婴幼儿对大量或超量维生素较 A 敏感，应谨慎使用

十一、免疫抑制剂

环孢素：1 岁以下儿童不宜使用

十二、免疫增强剂

匹多莫德：适用于 2 岁以上儿童

十三、皮肤科用药

磺胺嘧啶银：2 月以下婴儿禁用

樟脑：婴幼儿禁用

卤米松：2 岁以下儿童慎用

他克莫司：2 岁以下儿童禁用

吡美莫司：2 岁以下儿童禁用

十四、鼻用抗过敏药

丙酸倍氯米松：6 岁以上使用

糠酸莫米松：3 岁以上使用

参考文献：2010 年《中国药典》

（孙世光）

溶媒选择配伍禁忌

一、生理盐水配伍禁忌

1. 甘露醇注射液：过饱和溶液，应单独滴注，如加入电解质如氯化钾、地塞米松，甘露醇被除数盐析，产生结晶。
2. 促皮质素：不宜与中性及偏碱性的注射液配伍，如氯化钠、谷氨酸钠、氨茶碱等，以免产生混浊。（急性痛风发作，本药 40-80U 稀释于生理盐水 250-500ml 中静脉滴注。）
3. 硫酸普拉睾酮：不可用生理盐水溶解，可产生混浊。
4. 含钙注射剂（复方氯化钠溶液（林格氏液）、葡萄糖酸钙注射液）：文献报道可与含钙溶液配伍产生沉淀的头孢药品：头孢唑啉、头孢呋辛、头孢哌酮钠、头孢曲松、头孢替唑、头孢噻吩。其他头孢类药品因具有相似的结构，临床用药时应加以注意。
5. 四环素类：复方氯化钠注射液中含有氯化钙，其钙离子可与四环素络合，使四环素降效，故四环素不宜与复方氯化钠注射液配伍静滴，可选不含钙的葡萄糖溶液做溶媒。
6. 注射用促皮质素：本品不宜与中性及偏碱性的注射液配伍，如氯化钠、谷氨酸钠、氨茶碱等，以免产生混浊。
7. 注射用非格司亭：本品供静脉给药时须用 5% 葡萄糖注射液稀释，浓度不低于 151ug/ml。
8. 注射用卡铂：本品注射用粉末溶解稀释方法：先用 5% 葡萄糖注射液制成浓度为 10mg/ml 的溶液，再加入 5% 葡萄糖注射液 250-500ml 中稀释后使用。

二、葡萄糖注射液配伍禁忌

1. 青霉素：呈酸性的葡萄糖注射液或四环素注射液皆可破坏青霉素的活性。
2. 阿莫西林钠克拉维酸钾：注射用阿莫西林钠克拉维酸钾在含有葡萄糖、葡聚糖或酸性碳酸盐的溶液中会降低稳定性，故注射用阿莫西林钠克拉维酸钾不能与含有上述物质的溶液混合。
3. 氨苄西林：氨苄西林在弱酸性葡萄糖液中分解较快，因此宜用中性液体作溶剂。

4. 厄他培南：注射用厄他培南不得使用含有葡萄糖（ α -D-葡萄糖）的稀释液。注射用厄他培南必须在给药前溶解并稀释。
5. 呋塞米：呋塞米为钠盐注射液，碱性较高，故静脉注射时宜用氯化钠注射液稀释，而不宜用葡萄糖注射液稀释。
6. 硫辛酸：硫辛酸注射液不能与葡萄糖溶液、林格氏溶液及所有可能与巯基或二硫键起反应的溶液配伍使用。
7. 依达拉奉：依达拉奉禁止与含糖的输注液、高能量输液、氨基酸制剂、抗癫痫药及坎利酸钾等配伍使用。
8. 地西洋：安定与生理盐水或少量糖水产生白色沉淀。
9. 重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂：配制的注射用重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂溶液可用灭菌生理盐水按 1:5 稀释，但不能继续使用注射用水或用碳水化合物注射液如葡萄糖作进一步稀释。
10. 氨力农：氨力农必须先用氨力农注射溶剂溶解，再以生理盐水稀释后使用，不能用含右旋糖酐或葡萄糖的溶液稀释。
11. 克拉屈滨：克拉屈滨注射液不得以含有葡萄糖的注射液作为稀释剂，因葡萄糖可以促进克拉屈滨的分解。
12. 普鲁卡因：普鲁卡因不宜与葡萄糖液配伍，因可使其局麻作用降低。
13. 羟喜树碱：羟喜树碱注射液不宜用葡萄糖液稀释。
14. 替奈普酶：替奈普酶只能溶于 0.9%氯化钠注射液中，不能使用葡萄糖溶液进行配置。
15. 生长抑素：醋酸生长抑素不应与葡萄糖或果糖溶液混合。
16. 抗人 T-淋巴细胞兔免疫球蛋白：抗人 T-淋巴细胞兔免疫球蛋白不能与葡萄糖、肝素钠、血液、血源性制品和含脂质的溶液混合使用。
17. 腺苷钴胺：注射用腺苷钴胺与葡萄糖液有配伍禁忌。

参考文献：药品说明书

中华人民共和国药典临床用药须知（化学药和生物制品卷）
新编药理学 2011

（孙世光）

2013 年第 4 季度药品不良反应监测报表通报

院属各科室、社区卫生服务中心（站）：

截止到 2013 年 12 月 25 日，我院第四季度共上报药品不良反应 88 例，指标完成率为 140.0%（目标数为 63 例）。说明各科室科主任护士长及各科监测员对该项工作非常重视，医院药品不良反应监测办公室将在下一步的工作中，继续通过各种方式加强信息沟通，与临床各科室共同做好我院药品不良反应监测和上报工作。各监测点上报数据见表 1。

医院药品不良反应监测办公室

二〇一三年十二月二十五日

2013 年第 4 季度各监测点上报数据汇总

基层监测点	目标数	实际上报数	基层监测点	目标数	实际上报数
心内科	3	0	住院西药房	3	3
呼吸科	3	3	中药房	3	17
消化科	3	2	门诊西药房	3	7
内分泌科	3	0	社区西药房	3	7
神经内科	3	8	社区中药房		12
儿科	3	3	骨外科	1	0
干部病房东	3	0	神经外科	1	0
干部病房西	3	3	心外科	1	0
肾病中心	3	7	泌尿外科	1	0
门诊部	3	6	普外科	1	2
康复科	3	0	麻醉科	1	2
职业病科	3	0	五官科	1	1
急救中心	3	5	妇产科	1	2
预保科	3	0	总计	63	90

含对乙酰氨基酚处方药

近日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，建议停止处方和销售含对乙酰氨基酚超过 325mg 的处方药（不包括非处方药），引起国内媒体的关注。

对乙酰氨基酚是一种缓解疼痛和退热的药物，除单方外，还多与其他药物制成复方制剂。在美国，有数百种非处方药和处方药中都含有这一成分。其中与镇咳、减鼻充血、抗过敏药物组成的复方制剂多为非处方药（OTC），用于治疗感冒引起的症状，如泰诺；与阿片类镇痛药或镇静催眠药组成的复方制剂多为处方药，用于缓解中度至重度疼痛，包括癌性疼痛、术后疼痛、偏头痛等，如氨酚待因、氨酚羟考酮等。

已知过量使用对乙酰氨基酚，可引起肝毒性反应，甚至可导致肝衰竭和死亡。FDA 上述措施只针对处方药，不包括市场上用于治疗感冒等疾病的非处方药。采取此措施主要是基于对超量使用、误用或重复用药导致对乙酰氨基酚药物过量，以及在服用含对乙酰氨基酚药物时饮酒而产生的风险。限制最高药物剂量可以帮助减少因对乙酰氨基酚过量导致的肝损害风险。美国 FDA 还同时强调，如必要，使用上述药品时可一次服用 2 片（粒或其他剂量单位），总量 650mg，每日不超过 4g。

为避免公众对美国 FDA 建议的误读，减少消费者对部分含单位剂量对乙酰氨基酚超过 325mg 的感冒药的安全性担忧，在本期《药物警戒快讯》中我们编译了 2011 年和 2014 年 FDA 发布的有关对乙酰氨基酚的资料。

国家食品药品监督管理总局同时提醒公众，目前市场销售的含对乙酰氨基酚的感冒药在正确使用情况下是安全的。公众在服药时应仔细阅读药品说明书，按规定的用法用量服用，不要同时服用多种含对乙酰氨基酚的药品，用药期间不要饮酒。

（美国 FDA 网站）

美国要求调整肾损害患者使用头孢吡肟的剂量

2012 年 6 月 26 日，美国食品和药物管理局（FDA）发布警示信息，提醒医护专业人员注意为肾功能不全的患者应调整抗菌药头孢吡肟的使用剂量。

FDA 称，目前已发现了多例被称为“非惊厥性癫痫持续状态”的病例，主要发生于头孢吡肟剂量未得到适当调整的肾功能不全患者中。医学文献中记录了头孢吡肟诱发非惊厥性癫痫持续状态病例，并已在 FDA 不良事件报告系统中被确认。大多数病例发生在剂量未进行适当调整的肾功能不全的患者中；某些病例也发生于针对肾功能损害的程度

进行过适当剂量调整的患者中。大多数情况下，癫痫状态是可逆的，在停用头孢吡肟后或血液透析后缓解。头孢吡肟说明书中的“警告和注意事项”以及“不良反应”部分正在进行修订，以强调这种风险。

FDA 提醒医生，对于肌酐清除率小于或等于 60mL/min 的患者，应调整头孢吡肟的使用剂量。大多数情况下，癫痫状态是可逆的，头孢吡肟停药或血液透析后病情即可缓解。如果患者在头孢吡肟治疗期间发生癫痫状态，医护人员应考虑暂停头孢吡肟用药或对肾功能不全患者进行适当的剂量调整。FDA 提醒患者和护理人员，接受头孢吡肟治疗的患者出现非惊厥性癫痫持续状态症状后，应立即送患者就诊。非惊厥性癫痫持续状态症状可能包括精神状态改变、意识混乱、反应度下降。

(美国 FDA 网站)

欧盟限制短效 β 受体激动剂在产科中的使用

2013 年 10 月 25 日，欧盟发布消息，称人用药品相互认可和分散评审程序协调组 (CMDh) 一致同意限制“短效 β 受体激动剂”使用的新建议。这些药物的口服和栓剂剂型不再用于产科适应症，如抑制早产或宫缩频繁。但在某些特定条件下，这些药物的注射剂型仍可用于短期产科的应用。

上述建议是在欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 的一项回顾性评估之后决定的。这项回顾评估了高剂量短效 β 受体激动剂作为子宫收缩抑制剂 (抑制子宫收缩的药物) 时的已知心血管风险 (影响心脏和血管的问题)。

PRAC 得出结论，短效 β 受体激动剂用于产科适应症时，母亲和胎儿均有发生严重心血管不良事件的风险，有数据提示多数发生于长期使用时。鉴于存在心血管风险以及关于这些药物口服和栓剂剂型疗效的数据非常有限，PRAC 认为，此类药物在产科的获益不再大于风险，因此不再用于产科适应症。

除口服和栓剂剂型之外，这项回顾也涵盖了作为子宫收缩抑制剂使用的注射用短效 β 受体激动剂。现有资料显示，注射剂型短期应用 (不超过 48 小时) 可有效抑制子宫收缩。这一时间使得医疗卫生专业人士有机会选择其他医疗措施来改善新生儿围产期的健康。因此，PRAC 认为，在特定条件下，包括妊娠 22-37 周期间发生的早产，使用不超过 48 小时，并有专科医生持续监测母亲和未出生胎儿，短效 β 受体激动剂注射剂型的获益仍大于风险。在注射剂批准用于胎头倒转术 (一种将胎儿转为适当出生位置的

方法) 及在特定情况下紧急应用的国家, PRAC 建议仍保留对这些适应症的上市许可。建议修订该产品的说明书信息, 强调关于心血管风险的警告。

因 CMDh 一致认同 PRAC 的建议, 故所有成员国将依照达成一致的时间表直接实施这一建议, 并以书面形式向医疗卫生专业人士通告最新建议。对于仅获得产科适应症上市许可证的口服和栓剂剂型, 将撤销其上市许可证, 并最迟于 2013 年 11 月 25 日之前撤出市场。

致患者的信息

因为高剂量短效 β 受体激动剂存在影响母体及未出生胎儿的心脏和循环系统的风险, 因此不应将这些药物的口服或栓剂剂型用于预防妊娠妇女早产分娩。

这类药物仍可用于静脉给药(注入静脉)以预防早产, 但其应用不可超过 48 小时, 且仅可用于妊娠 22-37 周的女性。

如已采用此种方式接受此类药物预防早产, 医生应在治疗期间对孕妇和胎儿进行监测, 如出现任何心脏问题征象, 应停止治疗。

此类药物也用于治疗哮喘, 但用于治疗哮喘的使用剂量较低; 如正在接受短效 β 受体激动剂治疗, 且对治疗存在任何问题或顾虑, 请咨询医生或药剂师。

致医疗卫生专业人士的信息

长期应用高剂量短效 β 受体激动剂, 对母体和胎儿存在严重心血管不良事件的风险。

鉴于短效 β 受体激动剂存在明确的心血管不良反应以及它的口服制剂和栓剂作为短期或长期子宫收缩抑制剂治疗获益的数据非常有限, 这些剂型不应再用于任何产科适应症。

由于胃肠外给药的短效 β 受体激动剂在短期治疗时仍发挥疗效, 故仍可用于所核准的产科适应症(预防早产、胎头倒转术、特定情况下的紧急应用)。但这些制剂的应用仅限于妊娠 22-37 周的妊娠妇女, 且治疗期间应由专科医生对产妇进行监测, 用药时间不可超过 48 小时。

胃肠外给药的短效 β 受体激动剂禁用于有心脏病病史或有显著心脏病风险因素的女性, 以及延长妊娠对母体或胎儿有害的情况。

上述建议是在对非诺特罗、海索那林、异克舒令、利托君、沙丁胺醇和特布他林等药物用于产科适应症的现有心血管安全性数据进行回顾之后提出的。回顾的数据来自临床研究、上市后报告和已发表的文献。

(欧盟 EMA 网站)

欧洲药品管理局限制使用含曲美他嗪的药物

2012年6月22日，欧洲药品管理局（EMA）发布信息，建议限制使用含曲美他嗪的药物，仅将其作为心绞痛治疗的二线用药和辅助治疗（add-on therapy）。对于其他适应症，EMA 人用药品委员会（CHMP）认为，药物所带来的受益并未获得充分证明，且受益并未超过风险，因此建议将用于其他适应症的曲美他嗪从上市授权名单中予以删除。

EMA 称，无需对患者的治疗方案进行紧急调整，但是，医生应在下次例行诊视期间对患者当前的治疗方案进行评估。医生不应再将曲美他嗪用于耳鸣、眩晕或视力障碍患者的治疗。具有这些适应症的患者，如果正在服用曲美他嗪，应与医生讨论替代治疗方案。医生可继续将曲美他嗪用于心绞痛的治疗，但只能作为一线抗心绞痛治疗药物对病情控制不佳或不能耐受时稳定型心绞痛患者的辅助对症治疗。

此次评估由法国发起，主要起因为曲美他嗪的疗效并未获得充分证明，且与曲美他嗪所引发的某些运动障碍报告相关，如帕金森病症状、不安腿综合征、震颤、步态不稳。虽然患者一般在停用曲美他嗪后四个月内可完全恢复，但是，委员会仍建议设立新的禁忌症和警告内容，以减少和管理可能与此药相关的运动障碍风险。

EMA 建议医生勿将此药用于帕金森氏病、帕金森症状、震颤、不安腿综合征或其他相关的运动障碍的患者，以及严重肾功能障碍的患者。中度肾功能不全患者和老年患者应慎用曲美他嗪，剂量也应酌情降低。出现诸如帕金森病症状等运动障碍的患者，应永久性停止使用曲美他嗪。如果帕金森病症状在停药四个多月后仍持续存在，应及时寻求神经专科医生的帮助。

（欧盟 EMA 网站）

欧盟增加羟乙基淀粉溶液（HES）的禁忌症

2013年10月25日，人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）多数票通过欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）关于 HES 溶液禁用于治疗脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者的建议，因为上述患者使用 HES 治疗可增加肾脏损害和死亡风险。

同时，CMDh 也通过了 PRAC 的另一建议，即 HES 溶液可继续用于治疗“晶体”溶液

复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。为了将 HES 溶液的治疗风险降至最低，建议 HES 溶液输注时间不应超过 24 小时，并且在 HES 溶液给药后应监测患者的肾功能。上述信息将更新至产品信息中，除此之外，还将开展更多针对在择期手术和创伤患者中应用这些药物的研究。

研究显示，经 HES 溶液治疗后，脓毒血症患者死亡风险增高，且重症患者发生需要透析的肾脏损害风险增高，在这些研究结果发表之后，PRAC 对 HES 溶液的安全性进行了回顾性研究。

致患者的信息

因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗。

HES 溶液可继续用于治疗急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）。但在 HES 给药之后，医生应监测患者的肾功能。

致医疗卫生专业人士的信息

因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗。

HES 溶液应仅用于治疗“晶体”溶液复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。

在接受外科手术和创伤患者中，缺乏有力的长期安全性数据。应认真权衡预期的治疗获益与长期安全性的不确定性，并应考虑其他可行的治疗选择。

对于 HES 溶液，应使用最低有效剂量和尽可能短的应用时间。应持续监测血液动力学指标，若达到合适的血液动力学指标，应立即停止给药。

目前，HES 溶液禁用于肾功能损伤或肾脏替代治疗患者。一旦发现肾脏损害，应立即停用 HES 溶液。在使用 HES 溶液后，应监测患者的肾功能。

HES 溶液禁用于重度凝血障碍患者。一旦发现凝血障碍指征，应立即停止使用 HES 溶液。在需要重复使用 HES 溶液的情况下，应密切监测凝血参数。

（欧盟 EMA 网站）

法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理

阿戈美拉汀是一种抗抑郁药，于 2009 年取得在欧洲市场的上市许可，2010 年在法国上市，商品名为维度新。维度新（25 mg）适用于治疗成人重型抑郁发作。

2012 年 10 月，施维雅公司曾联合欧洲药品管理局（EMA）和法国药品及保健品国家安全局（MSNA）向医疗卫生人员通告了与使用阿戈美拉汀相关的严重肝脏毒性，并强调了监测肝脏功能的重要性。该药自 2009 年上市以来，已报告有数例重度肝脏毒性病例，其中包括 6 例肝衰竭。

欧洲药品管理局（EMA）评估了来自阿戈美拉汀定期安全性报告的新数据，结论为需要强化该药物的肝脏毒性风险最小化措施。因此，法国药品管理当局发布致医疗卫生人员的信，目的是提醒他们关注监测接受这种药物治疗患者的肝功能的重要性。信中指出：

在接受阿戈美拉汀治疗并伴有肝脏风险因素的患者中，曾报告肝脏损害病例，包括致死性或需要肝脏移植的肝衰竭病例；

阿戈美拉汀禁用于转氨酶高于 3 倍正常上限的患者；

阿戈美拉汀禁用于年龄大于等于 75 岁的患者，因为尚未证实阿戈美拉汀在该人群中的疗效；

应对所有接受阿戈美拉汀治疗的患者进行肝功能检查。一旦发现任何肝脏损害症状或体征，应立即停用阿戈美拉汀治疗；

医生应告知患者提示肝功能异常的症状，并建议患者在发现此类肝脏损害的症状或体征时，立即停用维度新并咨询医生。

（法国 MSNA 网站）

法国通告对双氯芬酸采取的新安全性措施

2013 年 8 月，根据欧洲药品管理局（EMA）的评估决定，法国药品及医疗保健品安全局（ANSM）发布了致医疗卫生人员的一封信，通告对全身用双氯芬酸采取的新的安全性措施，包括新禁忌症和警告。

虽然双氯芬酸的获益大于风险，但现有数据表明，动脉血栓形成风险的增加与使用双氯芬酸治疗相关，这与在使用选择性 COX-2 抑制剂（昔布类药物）进行治疗中观察到的情况类似。

禁止对确诊为充血性心力衰竭（NYHA 分级 II? IV 期）、缺血性心脏病、外周动脉疾病和/或脑血管疾病的患者应用双氯芬酸。应对患有上述禁忌症患者的治疗予以重新评估。

仅在对具有心血管病风险因素（如高血压、高血脂、糖尿病、吸烟）的患者进行仔细充分评估后，才能对其开始双氯芬酸治疗。

应使用可以在最短时间内控制患者症状的双氯芬酸的最低有效剂量。

双氯芬酸是一种通常用于缓解疼痛和炎症的非甾体抗炎药。2012 年，欧盟人用药品委员会评估了所有与非选择性非甾体抗炎药心血管不良反应风险（心肌梗死或中风）有关的最新数据。委员会最终得出结论认为，这些数据证实了上述药物的此类已知不良反应风险。另外，研究也显示应用双氯芬酸时出现心血管不良反应的风险略有增加，这同应用 COX-2 抑制剂治疗时观察到的情况类似。由于这一结论引发了人们对使用双氯芬酸安全性的担忧，欧盟药物警戒风险评估委员会于 2012 年 10 月针对双氯芬酸的心血管安全性开展了一项广泛而深入的研究。

在对非甾体抗炎药和双氯芬酸相关风险进行分析时，学术研究发挥了重要作用。特别参考了在欧盟委员会第七框架计划的健康主题背景下建立并实施的独立项目 SOS——非甾体抗炎药安全性。一些其他的研究小组也研究了非甾体抗炎药的心血管耐受性，特别值得一提的是“罗非昔布和传统非甾体抗炎药”工作小组（CNT），他们向欧洲药品管理局提供了 600 多个随机临床试验的大型荟萃分析结果，这些结果被收载致欧盟药物警戒风险评估委员会针对双氯芬酸所作的评估报告中。这一工作小组的研究表明，接受双氯芬酸治疗一年的每 1000 名患者中，发生主要血管事件（major vascular events）患者数较接受安慰剂治疗的患者多 3 名。

在充分考虑所有现有信息的基础上，欧盟药物警戒风险评估委员会证实了欧盟人用药品委员会之前的评估结论，认为双氯芬酸具备良好的获益/风险比。尽管如此，考虑到同双氯芬酸有关的动脉血栓形成风险增加，且此现象同选择性 COX-2 抑制剂中观察到的情况类似，建议参考已经针对 COX-2 抑制剂采取的措施，在双氯芬酸的产品特征概要（SPC）中加入新的禁忌症，从而将心血管疾病发生风险降至最低。

（法国 MSNA 网站）

英国警示静脉用铁制剂严重超敏反应风险

静脉用铁制剂适用于当口服途径疗效不足或耐受不良的缺铁疾病。缺铁疾病的诊断必须以相应的实验室检查为依据。

英国药品和医疗产品管理局（MHRA）针对静脉用铁制剂严重超敏反应风险（包括妊娠期间使用）的安全性问题启动了一项评估。所有被评估静脉用铁制剂均可导致严重超敏反应，即使患者既往给药显示耐受性良好也可能发生该反应（包括阴性试验剂量），并且有致死性结局的报告。所有静脉用铁制剂的严重超敏反应风险都已经在产品信息中进行重点强调。这些措施的目的是提高静脉用铁制剂发生严重超敏反应风险的意识，如可能则尽量最小化这种风险，并确保已将相应风险告知患者。

MHRA 根据评估结果建议，所有静脉用铁剂均可导致严重超敏反应，这种反应可能是致命的。即使患者既往给药显示耐受性良好也可能发生该反应（包括阴性试验剂量）。根据现有数据提示，如果遵循以下建议，所有静脉用铁剂的获益仍然高于风险：

静脉用铁制剂禁用于对活性成分、药品本身或任何其辅料过敏的患者；以及对其他胃肠外应用的铁制剂有严重超敏反应的患者。

已知有过敏（包括药物过敏）的患者和免疫、炎症性疾病的患者（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎），以及有严重哮喘、湿疹或其他特应性变态反应病史的患者发生超敏反应的风险增加。在这些患者中，仅当获益明确大于潜在风险时才能使用静脉用铁制剂。

为了使风险最小化，静脉用铁制剂应按照国家药品监督管理局的产品信息介绍的用法用量给药。

仅在评估和管理过敏及过敏样反应训练有素的工作人员和复苏设备可立即到位的情况下，才可使用静脉用铁制剂。

所有处方者在每次给药前应告知患者静脉用铁制剂超敏反应的风险。应告知患者相关症状，并要求如果发生反应，应寻求紧急医疗救助。

在每次注射静脉用铁制剂期间和之后的至少 30 分钟内，应密切观察患者是否出现超敏反应的体征。

除非有明确需要，不应在妊娠期间应用静脉用铁制剂。在明确治疗获益大于对母亲和胎儿的潜在风险的前提下，治疗应仅限于孕中期和孕晚期。对胎儿的风险是严重的，包括胎儿缺氧和窘迫。

妊娠期间使用注意事项

在妊娠妇女中无充分和对照良好的试验。动物研究中观察到生殖毒性。

孕早期发生的缺铁性贫血通常可以使用口服铁制剂治疗（不应使用静脉铁制剂）。应认真衡量妊娠后期使用静脉用铁制剂的获益风险。使用静脉用铁制剂发生的过敏/过敏反应可能会对母亲和胎儿均有影响（如胎儿缺氧、窘迫、死亡）。

试验剂量

有部分静脉用铁制剂建议患者首次使用时，应接受初始试验剂量。然而，无准确的数据明确支持试验剂量具有保护作用。试验剂量可能导致错误的保障，因为即使试验剂量阴性的患者也可能会出现超敏反应。因此，新患者静脉用铁制剂首次给药前不再推荐初始试验剂量，而是给予风险最小化建议。静脉用铁剂每次给药时均需谨慎，即使患者既往给药显示耐受性良好。静脉用铁制剂应按照各具体药品特定的产品信息介绍的用法用量给药。如发生超敏反应，医疗专业人士应立即停止治疗，并考虑给予适当的治疗。

（英国 MHRA 网站）

英国警示在不同抗癫痫药之间转换使用的潜在风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）在 2013 年 11 月发布的第 4 期《药物安全更新》（Drug Safety Update）中，对在不同抗癫痫药之间转换使用可能产生的风险进行了提示。MHRA 称，不同抗癫痫药的特征有很大的不同，在不同厂商产品之间转换使用抗癫痫药可能导致不良反应发生或癫痫失控。

当根据相关规定和指南证明一种仿制药与原研药具有生物等效性时，可以认为这两种药物临床上等效。然而，患者和医生提出关于换用不同厂商的口服抗癫痫药可能出现的问题，包括原研药和仿制药之间的换用，以及一种特定药物不同仿制产品之间的换用。这些问题产生的原因是一些抗癫痫药的治疗指数狭窄，以及治疗失败的潜在严重后果，其他重要的因素为药物相互作用以及一些抗癫痫药的溶解度和/或生物利用度相对低。

人用药品委员会（CHM）回顾 MHRA 收到的自发不良反应报告和既往接受稳定抗癫痫药原研药的患者换为仿制药后潜在危害升高的文章，并得出结论：产品换用期间癫痫失控和/或副作用加重的报告可解释为偶然联系，但不能排除所有病例中两者的因果关系。

CHM 考虑抗癫痫药的特征后建议，根据药物的治疗指数、溶解度和吸收情况，将

抗癫痫药分为三类，以帮助医生和患者确定是否有必要维持一种特定厂商的产品。

●第1类：苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、扑米酮；对于这些药物，建议医生确保患者维持一种特定厂商的产品。

●第2类：丙戊酸盐、拉莫三嗪、吡仑帕奈（perampanel）、瑞替加滨（retigabine）、卢非酰胺（rufinamide）、氯巴占（clobazam）、氯硝西洋、奥卡西平、艾司利卡西平（eslicarbazepine）、唑尼沙胺、托吡酯；对于这些药物，应根据临床判断，并与患者和/或监护人商量，考虑如发作频率和治疗史的因素后决定是否需要持续一种特定厂商的产品。

●第3类：左乙拉西坦、拉科酰胺（lacosamide）、噻加宾（tiagabine）、加巴喷丁、普瑞巴林、乙琥胺（ethosuximide）、氨己烯酸（vigabatrin）；对于这些药物，通常不需要维持一种特定厂商的产品，除非有特殊原因，如患者焦虑以及有精神错乱或用药错误的风险。

给医疗专业人员的建议：

●不同抗癫痫药的特征有很大的不同，在不同厂商产品之间换用抗癫痫药可能导致发生不良反应或癫痫失控的风险。

●已将抗癫痫药分为三种类别，以帮助医疗专业人员决定是否有必要维持一种特定厂商的产品。

●如果认为患者有必要维持一个特定厂商的产品，应该指定商品名，或者使用非专利药名和厂商名（或称为上市许可持有人）。

●请将任何抗癫痫药疑似不良反应报告在黄卡上。

●此建议仅适用于使用抗癫痫药治疗癫痫，不适用于其他适应症，例如，情绪稳定、神经性疼痛。

给药剂师额外建议：

●当处方指定一种特定产品时，配药药师应保证持续配发该种产品。如果无法获得开具的处方产品，可能需要给予来自另一厂商的产品，以维持抗癫痫药治疗的连续性。在这种情况下，医生和患者（或监护人）应进行讨论并协商。

●当未说明具体产品时，应遵循通常的配药常规。

（MHRA 网站）