

兰大二院药讯

反映用药动态 介绍用药知识 加强医药合作 协调医患关系

兰大二院药学部主办

2012年9月

第4期

2011年国家药品不良反应监测年度报告

国家药监局 2012年05月31日 发布

药品不良反应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。自1988年我国试行药品不良反应监测制度以来,药品不良反应监测已成为发现药品安全性信息、加强药品安全监管、促进临床安全合理用药、控制药品风险的重要途径和手段,对保障群众用药安全发挥了重要作用。为全面反映我国药品不良反应监测监管情况,提高安全用药水平,促进临床合理用药,依据《药品不良反应报告和监测管理办法》,国家食品药品监督管理局组织对2011年药品不良反应监测监管情况进行了总结分析。

一、2011年药品不良反应报告和监测总体情况

2011年全国共收到药品不良反应/事件报告数量852,799份;每百万人口平均病例报告数量637份;其中新的和严重不良反应/事件报告数量145,769份,占同期报告总数的17.1%,与2010年相比基本相同。

按照2011年药品不良反应/事件报告来源统计,来自医疗机构的占83.1%,来自药品生产、经营企业的占13.7%,来自个人的报告占3.2%。医疗机构作为不良反应报告主体的格局依然不变,药品生产、经营企业的报告比例较2010年略有增长,但仍显不足。

小常识:

药品不良反应/事件的报告总数多或新的和严重不良反应/事件报告比例高,是否说明药品安全性问题大?

答:药品不良反应/事件报告是我们获得的药品临床使用安全性方面的重要数据和评价基础。其中新的不良反应和严重不良反应是影响公众用药安全的两类最重要的信息,通过对此类药品不良反应/事件的监测,发现安全性信息,并通过安全性评估后及时采取风险控制措施,对保障公众用药安全具有重要意义。药品不良反应/事件的报告总数多或新的和严重不良反应/事件报告比例高,并不意味着药品安全性水平下降,而是意味着我们掌握的信息越来越全面,对药品的风险更了解,对药品的评价依据更充分,监管决策更准确,风险也更可控。

二、2011 年药品不良反应/事件报告分析

1. 化学药品中抗感染类仍排在首位

(1) 总病例报告中涉及化学药品类别

药品不良反应/事件报告中抗感染药报告数占化学药总例次数的 51.2%；其次是心血管系统用药，占 8.5%；镇痛药，占 7.2%；消化系统用药，占 5.6%；电解质、酸碱平衡及营养药，占 4.2%。抗感染药病例报告数超过化学药病例报告数的一半，但仍较 2010 年降低了 1.4 个百分点，可能与医疗机构加强对抗感染药的规范使用有关。

(2) 严重病例报告涉及化学药品类别

化学药严重病例报告中最常见的类别是抗感染药，占 44.9%，较 2010 年降低了 3.6 个百分点，其他排名前五位的化学药类别依次是抗肿瘤药（占 15.9%）、心血管系统用药（占 4.7%）、电解质/酸碱平衡及营养药（占 4.3%）、神经系统用药（占 4.1%）。在严重病例报告中近半数报告涉及抗感染药。

(3) 抗感染药具体品种排名

在所有抗感染药的严重报告中，病例报告数量超过 1,000 例次的分别是头孢菌素类（34.8%）、青霉素类（14.0%）、喹诺酮类（12.2%），这 3 类药品的病例报告数量占抗感染药总数的 61.0%，与 2010 年排序及比例基本一致。

头孢菌素类前 3 名的品种分别是头孢曲松注射剂、头孢哌酮舒巴坦注射剂和头孢噻肟注射剂，青霉素类前 3 名的品种分别是青霉素 G 注射剂、阿洛西林注射剂和阿莫西林口服制剂，喹诺酮类前 3 名的品种分别是左氧氟沙星注射剂、加替沙星注射剂和莫西沙星注射剂。与 2010 年相比，2011 年数据无明显变化。

小常识：

如何科学安全地使用抗感染药？

答：（1）必须经医生处方使用，使用时要有明确的用药指征，如大部分的普通感冒由病毒感染引起，使用抗生素不但没有治疗效果，却可能带来不良反应；（2）使用青霉素类、头孢菌素类等抗感染药前须询问既往用药史和过敏史，并按规定进行皮试；（3）用药过程中须密切观察患者的反应，如果出现不适立即停药；（4）如果必须联合使用其他药物时，要注意可能存在的药物相互作用，如头孢曲松避免与含钙溶液剂联合使用；（5）要严格遵守说明书中的给药剂量和给药间隔。

2. 静脉注射给药途径风险较高

（1）2011 年药品不良反应/事件报告的给药途径以静脉注射为主，占 55.8%；其次为口服给药，占 39.3%。化学药、中成药给药途径分布情况与 2010 年基本一致。

（2）2011 年严重药品不良反应/事件报告的给药途径以静脉注射为主，占 73.4%；其次为口服

给药，占 20.0%；其他给药途径占 6.6%。提示静脉注射给药途径风险较高，选择合理的给药剂型、途径是减少不良反应发生的重要方法。

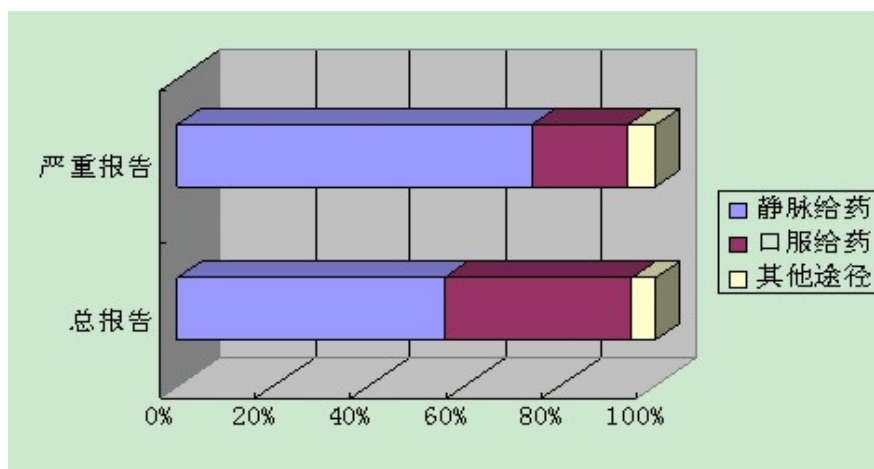


图 1 2011 年药品不良反应/事件给药途径分布

小常识:

静脉给药发生不良反应/事件、严重不良反应/事件比例较大的原因是什么？

答：静脉给药途径涉及病例报告数量较多的原因受多方面因素影响。例如可能与剂型本身特点有关，药物直接入血，发生严重不良反应的可能性比其他给药途径要大；此外，静脉给药途径主要发生在医疗机构，不良事件报告率也较高。

3. 警惕中老年患者用药安全

(1) 2011 年药品不良反应/事件病例报告中，小于 1 岁的 19,419 例，占 2.3%；1—4 岁的 39,726 例，占 4.7%；5—14 岁的 38,524 例，占 4.5%；15—44 岁的 368,440 例，占 43.2%；45—64 岁的 264,588 例，占 31.0%；65 岁及其以上的 122,102 例，占 14.3%。

(2) 2011 年严重药品不良反应/病例报告中，小于 1 岁的 743 例，占 2.3%，1—4 岁的 1,306 例，占 4.0%；5—14 岁的 1,300 例，占 4.0%；15—44 岁的 11,212 例，占 34.5%；45—64 岁的 11,152 例，占 34.4%；65 岁以上的 6,739 例，占 20.8%。

与总体病例报告的年龄分布相比，14 岁以下的儿童患者的比例基本一致，45—64 岁患者比例升高，65 岁以上老人的比例明显升高，提示应加强针对中老年患者的用药监护。

小常识:

老年人为什么容易出现不良反应？用药应注意什么？

答：老年人各个组织器官由于发生退行性变化而出现各种衰老表现，尤其是肝肾功能均有不同程度的减退，致使药物在老年人体内的药动学和药效学特征发生变化，加之老年人合并用药现象普遍，故用药后很容易出现不良反应。因此，不

能完全按照年龄和体重来用药，应根据老年人的生理、生化功能和病理状态进行个体化给药，提高药物的治疗效果，减少不良反应的发生。

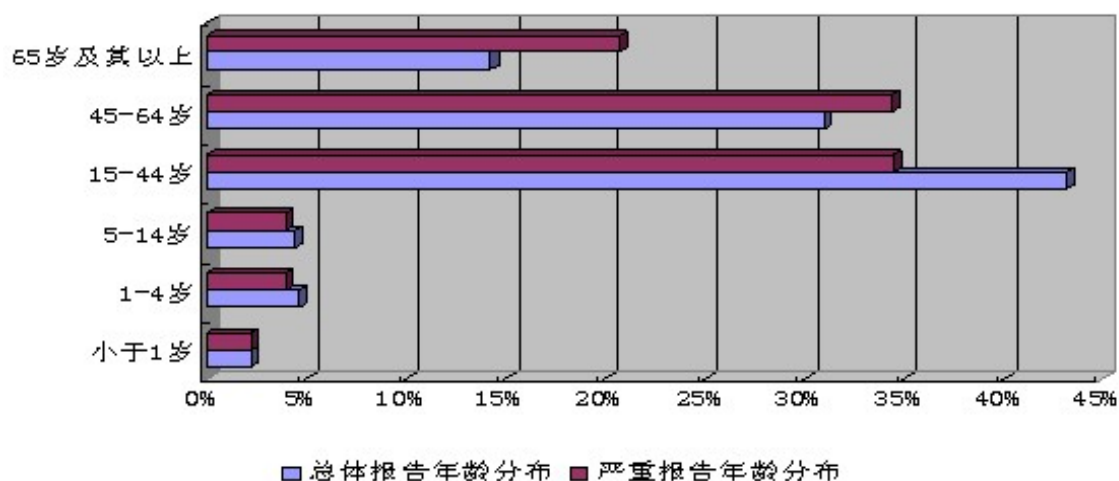


图2 2011年严重报告与总体报告年龄分布

4. 中药注射剂依然是中药制剂的主要风险

2011年全国共收到中药注射剂报告65,572例次，其中严重报告4,034例次。2011年中药注射剂报告数量排名居前的类别是理血剂、补益剂、开窍剂、解表剂、清热剂、祛痰剂，占中药注射剂总体报告的97.3%。2011年中药注射剂不良反应/事件报告数量排名前3名的药品分别是清开灵注射剂、双黄连注射剂和参麦注射剂。

小常识:

中药注射剂使用注意事项？

答：能口服给药的，不选用注射给药；能肌内注射给药的，不选用静脉注射或滴注给药。辨证用药，严格按照药品说明书规定的功能主治使用。不超剂量、过快滴注和长期连续用药。严禁混合配伍，谨慎联合用药。对过敏体质者应慎用。对老人、儿童、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用，加强监测。对长期使用的在每疗程间要有一定的时间间隔。用药过程中，应密切观察用药反应，特别是开始30分钟。发现异常，立即停药，采用积极救治措施。

分析还发现，中药注射剂的严重不良反应在基层医疗卫生机构较为突出，提示基层医疗机构应加强中药注射剂的合理使用，谨慎合并用药，做好不良反应的救治工作。

小常识:

用药是不是越多越好？

答：合并用药是指用两种或两种以上药物治疗一种或多种疾病。这种情况是普遍存在的，往往也是必要的，因为使用得当，不仅可以提高疗效，减少不良反应的发生，还可以缩短疗程，减少病人开支。但是，如不科学或过多或盲目并用药品就不安全了，而且会给患者造成不必要的经济负担，同时有些药物之间会产生一些不良的相互作用。例如有些药物合并使用会增加毒性；有些药物合并使用会使治疗作用相互抵消；还有些药物合并使用会使体内血药浓度增加，从而在治疗疾病的同时，使毒副作用也增加。所以，患者和医生都应该主动抵制不合理的合并用药。

5. 2011 年国家基本药物安全状况平稳

2011 年全国药品不良反应监测网络共收到国家基本药物的不良反应/事件报告 310,397 例，其中严重报告 11,580 例，占 3.7%。国家基本药物报告涉及的药品类别中，化学药品病例报告构成比与 2011 年总体报告构成情况和 2010 年基本药物报告的构成情况无明显差异。2011 年国家基本药物不良反应/事件报告总数、严重报告数增长水平与总体病例报告增长水平基本一致。2011 年国家基本药物安全状况平稳。

三、药品风险控制

2011 年，国家食品药品监督管理局在对药品不良反应监测数据分析评价的基础上，对发现存在安全隐患的药品采取了相关管理措施。

1. 发布药品安全警示信息：2011 年共发布《药品不良反应信息通报》9 期，通报了 9 个（类）药品安全性信息。发布《药物警戒快讯》11 期，报道了 60 余种药品安全性信息。

2. 修改产品说明书：2011 年，国家食品药品监督管理局发布通知，要求生产企业对异维 A 酸制剂、尼美舒利口服制剂的风险在说明书中进行明确提示，指导广大医务人员和患者合理使用药品。

3. 严格限制使用管理：2011 年 5 月，国家食品药品监督管理局发布通知，加强尼美舒利口服制剂的使用管理，包括禁止用于 12 岁以下儿童，限制适应症、剂量、疗程等具体措施。

4. 撤销药品批准证明文件或药品标准：

(1) 2011 年 1 月，国家食品药品监督管理局决定将含右丙氧芬的药品制剂逐步撤出我国市场。该药品监测和研究数据表明含右丙氧芬的药品制剂存在严重的心脏毒副作用，且过量服用可危及生命，在我国使用的风险大于效益。自 2011 年 7 月 31 日，停止生产、销售和使用含右丙氧芬的药品制剂，撤销该药品批准证明文件。

(2) 2011 年 5 月，国家食品药品监督管理局决定停止阿米三嗪萝巴新片（复方阿米三嗪片）在我国的生产、销售和使用，撤销批准证明文件。临床研究结果显示其有效性在用药组与安慰剂组中无统计学差异，不支持阿米三嗪萝巴新片可有效提高非痴呆性血管认知功能障碍患者的认知功能。

(3) 2011 年 9 月，国家食品药品监督管理局停止了盐酸克仑特罗片剂的生产、销售和使用，并撤销药品批准证明文件。对该品种的再评价认为，盐酸克仑特罗片剂具有潜在滥用风险，临床价

值有限，长期不合理使用可对患者心肺功能产生严重影响，药品使用风险大于效益。

5. 约谈药品生产企业：2011年，针对药品不良反应监测和预防接种异常反应监测中发现的部分生产企业的个别品种不良反应发生率偏高问题，国家食品药品监督管理局组织对黄体酮注射液等相关企业进行了约谈，向企业通报不良反应监测情况，要求企业认真查找原因，尽快制定风险控制措施，开展质量研究。同时将此类情况纳入GMP飞行检查和跟踪检查范畴，要求地方药品监管部门加强对生产企业的监督检查。

注解：有关年度报告统计数据的解释说明

- 1. 本年度报告中的数据来源于“全国药品不良反应监测网络”中2011年1月1日至2011年12月31日各地区上报的数据；
- 2. 每种药品不良反应/事件报告的多少会受该药品的使用数量和该药品不良反应发生率等诸多因素影响。与其他采用自发报告模式的国家类似，我国药品不良反应监测网络收集的数据同样存在局限性，如低报、漏报、缺乏细节信息等问题。

四、结语

2011年5月，卫生部印发新修订的《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第81号），并于2011年7月1日开始正式实施。新办法颁布实施以来，各级药品监督管理部门和卫生行政部门积极开展宣贯培训，认真落实相关要求，在社会各界的支持帮助下，2011年药品不良反应监测工作成绩明显。

在2011年，全国基层药品不良反应监测体系建设取得了突破性的进展，333个地市都成立了药品不良反应监测机构或指定专门机构及人员负责药品不良反应监测工作，为药品不良反应监测工作的深入开展奠定了基础。新建设的药品不良反应监测信息网络系统也在2011年开始试运行，网络直报覆盖面越来越广，在线报告单位继续增加，监测数据的总体质量和可利用性不断提高，药品不良反应监测事业保持了良好的发展态势，为公众用药安全提供了有效保障。

~~~~~  
**以“铬超标药用胶囊”事件为警钟**

据国家食品药品监督管理局网站消息，8月2~3日，全国医疗器械监督管理工作座谈会在山西太原召开。国家食药监局党组成员、副局长边振甲在座谈会上强调，要以“铬超标药用胶囊”事件为警钟，汲取教训，不断规范监管行为，完善监管手段。

边振甲指出，2012年上半年，医疗器械监管各项工作取得明显成效，日常监管进一步深化。但是，当前医疗器械监管工作仍然存在复杂性和不确定性，因此，还需要进一步加强监管工作。具体内容如下：

- 1) 不断完善医疗器械相关的配套规章和规范性文件，明确权责关系；
- 2) 持续创新审评审批机制，提高审查质量和效率，加强标准、编码、分类等工作，夯实监管基础，不断细化日常监管程序，强化执法威慑力；
- 3) 加强不良事件监测，及时反馈问题，加快检验检测机构建设步伐，提升技术支撑能力；
- 4) 要进一步落实地方政府负总责、监管部门各负其责、企业是第一责任人的要求，高度警惕系统性风险，坚决打击行业潜规则；
- 5) 要继续加强能力建设和队伍建设，以《国家药品安全“十二五”规划》为目标，全面落实医疗器械监管各项工作任务。

边振甲还强调，要以“铬超标药用胶囊”事件为警钟，汲取教训，举一反三，充分查找医疗器械监管各个环节在风险意识、监管机制、执行力度和技术支撑等方面的不足，进一步强化责任感和使命感，以监管为民为指导思想，持续改进监管作风，不断规范监管行为，完善监管手段。

摘自 医纬达网站



## 国内药物滥用形势依然严峻

### SFDA 发布 2011 年国家药物滥用监测年度报告

2012年8月1日，国家食品药品监督管理局（SFDA）在其网站发布了《国家药物滥用监测年度报告（2011年）》。监测数据显示，新型毒品滥用呈增长态势，药品在毒品滥用者中使用（滥用）呈逐年下降。报告表明，我国药物滥用形势依然严峻，存在一些未列管的物质和药品滥用情况。

报告显示，2011年度全国药物滥用监测系统共收集药物滥用监测调查表15.8万份，主要监测对象为强制戒毒机构、自愿戒毒机构、社区药物维持治疗机构等收治/收戒的药物滥用者。

年度报告监测数据中，海洛因和“冰毒”仍是主要滥用物质。报告显示，2011年药物滥用呈现以下特点：

一是以海洛因为代表的传统毒品滥用趋势相对减弱,以“冰毒”为代表的新型合成毒品滥用呈增长态势;

二是监测人群中,四成左右为新发生、新发现的药物滥用者,其中,传统毒品与新型合成毒品滥用人数的比例为1:2.2;

三是药品在药物滥用者中的使用/滥用比例呈现逐年下降趋势;

四是在药物滥用人群中“多药滥用”问题较为突出。

监测数据显示,药物滥用者中使用/滥用药品的比例持续处于较低水平。2011年使用/滥用医疗用麻醉药品的较2010年同比下降0.3%,医疗用精神药品同比下降3.7%,其他处方药和非处方药同比下降0.9%,其中,使用/滥用含磷酸可待因复方口服溶液的比例为0.3%,同比下降0.5%。(摘自医学论坛报)



## 药物与临床

### 利奈唑胺抵御耐药 G<sup>+</sup> 球菌感染 用新武器应对新挑战

#### G<sup>+</sup> 球菌耐药：全球医师的共同难题

近年来,广谱抗菌药物、糖皮质激素及免疫抑制剂等频繁、广泛使用,导致革兰阳性(G<sup>+</sup>)球菌感染比例逐年上升。而且,抗菌药物敏感率普遍下降,细菌耐药现象日益严重,耐药G<sup>+</sup>球菌



已成为院内感染最主要的致病菌。

MRSA 1997 年，美国疾控中心（CDC）《每周发病率和死亡率报告》（MMWR）发表的调查结果表明，耐药 G<sup>+</sup>球菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、耐万古霉素肠球菌（VRE）等在过去 20 年间呈逐年上升趋势。

在亚洲国家，G<sup>+</sup>球菌耐药形势也极为严峻。2008 年，查拉（Chawla）等研究表明，在中国大陆、韩国、马来西亚、中国台湾和泰国，院内获得性肺炎（HAP）中由 MRSA 引起者分别占 16%、23%、11.8%、18% 和 7.6%。

2005 年，中国大陆 12 城市联合调查表明，在 798 个院内感染分离菌株中，MRSA 平均占 50.5%，上海市最高，达 80.3%。

MRSA 感染不仅发病人数多，其致死率亦较高，同时显著增加患者经济负担。美国一项感染性疾病年死亡率研究显示，MRSA 感染所致死亡人数高居首位。另一项 MRSA 所致手术部位感染研究结果也显示，MRSA 感染患者死亡率、平均住院时间及相关医疗费用均显著高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）感染患者。

VRE 除 MRSA 外，既往并未引起充分重视的 VRE 也正威胁越来越多患者生存。

VRE 好发于导管相关菌血症、泌尿道感染、伤口感染等情况。2000 年，美国院内感染肠球菌中，VRE 占 30%~40%。而 2003-2007 年一项监测显示，在台湾的医学中心内，2007 年院内肠球菌感染中超过 20% 由 VRE 引起。

在中国大陆，2007 年李（Li）等分离的 338 株院内感染肠球菌中，VRE 占 3.3%。而在重症监护病房中，该比例可能更高。

值得注意的是，VRE 感染患者死亡率高于万古霉素敏感肠球菌（VSE）感染者。2008 年，曹彬等分析了 2003—2007 年间 32 例 VRE 感染患者，发现与 VSE 感染相比，VRE 感染患者的粗死亡率（53.1%对 32.3%，P=0.047）更高，住院时间[(51.5±27.8) 日对 (37.6±29.6) 日，P = 0.028] 更长。

上述研究表明，耐药 G<sup>+</sup>球菌不断涌现，严重影响临床重症感染患者的预后，积极探索对策已经迫在眉睫。

抵御耐药菌，经典抗生素疗效不尽人意。

多年来治疗 MRSA 感染的“金标准”药物是万古霉素和替考拉宁，但既往临床经验提示：① 万古霉素不能用于治疗 MSSA 持续感染，与苯唑西林或第一代头孢菌素相比，万古霉素治疗 MSSA 患者死亡率较高；② 对接受血液透析的 MRSA 感染者，万古霉素剂量选择较困难，过大剂量是否会加重肾脏负担也令医师困惑，既往经验显示，对接受血液透析的 MRSA 感染者，万古霉素治疗

失败率较高；③ 对 MRSA 肺炎患者，尽管医师可选用较大剂量，并监测血药峰谷浓度，但对某些特殊患者如老年人、肾功能异常者，其肺组织内有效浓度仍很难判断，既往经验表明，万古霉素治疗 MRSA 呼吸机相关肺炎（VAP）失败率较高，关键是难以确定适宜剂量。

研究表明，目前万古霉素在治疗 MRSA 等顽固耐药菌时存在下述几方面问题。

#### 1. 最低抑菌浓度（MIC）不断升高，导致疗效显著降低。

一项 2001 年 1 月至 2004 年 12 月美国加州大学洛杉矶分校医学中心对 6003 例临床分离金葡萄菌进行的分析监测显示，2001 至 2004 年，万古霉素的 MIC 值发生漂移；万古霉素 MIC=1  $\mu$ g/ml 的菌株比例从 2001 年的 20% 增加至 2004 年的 70.4%。

鉴于万古霉素对金葡萄菌 MIC 值呈上升趋势，2008 年美国临床实验室标准化委员会(CLSI)公布了万古霉素敏感率判断标准：金葡萄菌对万古霉素的敏感范围为由 MIC $\leq$ 4  $\mu$ g/ml 降至 MIC $\leq$ 2  $\mu$ g/ml，中介范围为 4~8  $\mu$ g/ml，耐药范围为  $\geq$ 16  $\mu$ g/ml。

众多临床研究同时证实，随着万古霉素 MIC 值增加，其治疗金葡萄菌感染的疗程显著延长，疗效却显著下降。2007 年发表的一篇研究显示，万古霉素 MIC=0.5  $\mu$ g/ml 时，治疗 MRSA 感染的平均给药时间为 13 天，而当万古霉素 MIC=2  $\mu$ g/ml 时，治疗 MRSA 感染的平均给药时间延长至 18.5 天。另一项关于万古霉素 MIC 值与临床疗效关系的研究结果显示，随着万古霉素 MIC 值的增加，治疗失败率也显著增加；当万古霉素 MIC=2  $\mu$ g/ml 时，其治疗失败率高达 92%。

#### 2. 万古霉素敏感性在下降。

由于传统试纸法不能真实反映万古霉素敏感性，2008 年，CLSI 废除用试纸法测定万古霉素对金葡萄菌的敏感性。

#### 3. 万古霉素对肺、脑、骨等组织穿透力较低。

1996 年，克鲁西亚尼（Cruciani）等在一项对万古霉素(单剂量 1 g、静脉滴注 1 h)在 30 例肺叶切除患者体内肺组织浓度的研究表明，万古霉素肺组织浓度远低于对金葡萄菌的 MIC<sub>90</sub> 值。

#### 4. 增加用药剂量可能加重肾脏毒性。

2006 年，希达亚特（Hidayat）等对万古霉素治疗医院获得性 MRSA 感染的研究表明，当万古霉素谷浓度  $\geq$ 15  $\mu$ g/ml 时，肾脏毒副反应发生率可达 12%，而临床使用万古霉素治疗浓度一般为 15~20  $\mu$ g/ml。

#### 5. 与其他药物联合使用并不能提高疗效。

利奈唑胺：治疗 G<sup>+</sup>球菌感染的新选择。

利奈唑胺作为新一代噁唑烷酮类抗菌药物，对 G<sup>+</sup>菌(包括 MRSA、VISA、VRE 等)具有良好的抗菌活性。

2002-2005 年全球 ZAPPS 监测项目结果显示，利奈唑胺对金葡菌的 MIC 值多维持在 1~2  $\mu$ g/ml 之间。中国大陆 2005 年 12 城市研究同样显示，MRSA 对利奈唑胺的敏感率为 100%。

强大的组织穿透性是保证充分药物发挥疗效的另一重要因素。研究提示，利奈唑胺治疗 MRSA 感染疗效优于万古霉素可能与两者在组织浓度上的差异相关。

利奈唑胺在肺上皮细胞衬液中穿透率高达 415%，万古霉素仅为 11%~17%。

HAP 两项回顾性随机双盲研究比较了利奈唑胺和万古霉素对疑似 G<sup>+</sup>球菌 HAP 的疗效，纳入 339 例确诊金葡菌肺炎和 160 例确诊 MRSA 肺炎患者，治疗 7-21 天。结果显示，利奈唑胺治疗院内 MRSA 肺炎的临床治愈率提高了 23.5%，患者生存率提高了 16.5%。

VAP 在科利夫 (Kollef) 等进行的两项回顾性研究中，264 例确诊 G<sup>+</sup>菌 VAP 和 91 例 MRSA 所致 VAP 患者随机接受利奈唑胺或万古霉素治疗 7-21 天。结果显示，利奈唑胺组临床治愈率显著高于万古霉素组。

菌血症 法拉格斯 (Falagas) 等对 12 项随机对照研究进行荟萃分析，比较利奈唑胺和糖肽类/ $\beta$  内酰胺类治疗 6093 例 G<sup>+</sup>菌感染者的临床疗效及安全性。结果显示，利奈唑胺治疗 G<sup>+</sup>菌菌血症临床疗效显著优于  $\beta$  内酰胺类/糖肽类抗菌药物，利奈唑胺对 MRSA 的细菌清除率高于  $\beta$  内酰胺类/糖肽类抗菌药物。

除 MRSA 外，利奈唑胺对 VRE 感染同样有效。一项对 490 例 VRE 患者的研究显示，利奈唑胺临床治疗成功率及细菌清除率均达 80% 以上。

## 小 结

与万古霉素等传统药物相比，利奈唑胺具有组织穿透性好、治疗反应率高、不良反应少、使用安全与方便等优势。

目前，利奈唑胺的临床应用主要包括：① 可疑 G<sup>+</sup>球菌感染（包括 HAP、VAP、重症感染如菌血症等）的经验性治疗，可用于肾功能不全或肾衰（接受透析治疗）患者及老年人；② 耐药 G<sup>+</sup>球菌感染的靶向性治疗，包括万古霉素 MIC >1  $\mu$ g/ml，特别当患者对糖肽类抗生素过敏或不耐受时可选用。

摘自 中国临床药网



## 如何正确使用抗凝药物

## 合理使用抗血小板药的共识

为防止抗血小板药所致的消化道损伤和出血，临床上常联合应用质子泵抑制剂（PPI）保护胃黏膜，但近期需要警惕氯吡格雷+PPI所致的心脏突发事件。最新临床观察显示（15353例）：氯吡格雷与质子泵抑制剂长期合用会增加心脏突发事件及死亡率（增加50%），应对患者综合评估收益与风险进行个体化处理。（氯吡格雷+奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑）均经CYP2C19、CYP3A4代谢，与氯吡格雷相互作用竞争肝内CYP2C19、CYP3A4，导致代谢受阻，发生心脏突发事件。

因此，对阿司匹林所致的溃疡、出血者，不建议氯吡格雷替代治疗，建议给予阿司匹林联合PPI治疗。

抗血小板药在急性冠脉综合征（ACS）、心肌梗死、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作（TIA）、经皮冠脉介入（PCI）及外周动脉病的一、二级预防中，具有不可替代的、举足轻重的作用，但应注意与出血危险的权衡。阿司匹林并非人人皆宜。

慎用高危人群：有用药史、女性、>65岁的老年人、消化道溃疡或出血病史、合并Hp感染、联合用药（抗血小板/抗凝药、NSAID、糖皮质激素）。

保护胃壁，尽可能选择米索前列醇、硫糖铝，或影响较小的雷贝拉唑、泮托拉唑、雷尼替丁。

选用不经CYP2C19代谢、几乎不受PPI影响的噻吩吡啶类新药普拉格雷（Prasugrel）替代氯吡格雷。

监测长期应用抗血小板治疗时的消化道损伤，注意有无黑便，定期进行便潜血检查。

## 注意抗血小板药的禁忌证与合理应用

噻氯匹定对其过敏者禁用，血液病和出血时间延长的出血性疾病、白细胞减少、血小板和粒细胞缺乏症者、妊娠及哺乳期妇女慎用。氯吡格雷对肾功能不全或有尿结石者忌用，有血液病史、活动性消化性溃疡者禁用。另外，华法林可引起流产、死胎、畸形，对妊娠期或准备怀孕的妇女禁用。

服用抗血小板药期间宜定期检查血象、出血；对肾功能明显障碍者应定期检查肾功能。

氯吡格雷或噻氯匹定与阿司匹林合用时，对血小板的抑制作用增强，但不良反应比单药发生率更高。

抗血小板的药效作用与血药浓度无关，其作用时间与血小板存活半衰期（7d）有关，因此，择期手术，且无需抗血小板治疗者，于术前1周停用。

华法林当发生血栓、呕血、柏油样便、牙龈出血、紫癜、胸痛、创伤后出血或肝炎症状（尿色变深、瘙痒、黄疸、大便色变浅陶土色）应立即停药，同时患者不宜进食高脂和富含维生素K的食物，如卷心菜、菜花、芦笋、莴苣、绿萝卜、鱼肉、肝脏等，尽可能避免创伤和出血。

尽量避免应用与抗血小板药拮抗的药物，如别嘌醇、西咪替丁、阿司匹林、吲哚美辛、奎尼丁、甲硝唑、磺胺、维生素K、镇静催眠药、雄激素、口服避孕药、利福平，并戒烟禁酒，吸烟和饮酒可加速华法林的代谢和缩短出血时间。

溶栓酶均可致敏，对过敏者禁用；为避免使用链激酶后出现过敏反应，在初导剂量前宜肌肉注射异丙嗪 25mg、静注氟美松（地塞米松）2.5mg-5mg 或氢化可的松 25mg-50mg。初始导量为 25 万-50 万 IU 溶于 0.9%氯化钠或 5%葡萄糖注射液 100ml 中静滴，30min 滴毕（人常受链球菌感染，体内有链激酶抗体存在，使用前须先用足量初导剂量将抗体中和）。维持剂量为 60 万 IU 溶于 5%葡萄糖注射液 250ml-500ml 中 6h 滴毕，1 日 4 次，直到血栓溶解或病情缓解。疗程依据病情而定，但不宜超过 6-7d。

视网膜血管栓塞一般用药 12-24h，急性心肌梗死用药 18-20h，外围动静脉血栓用药 3d 左右。

链激酶是从  $\beta$ -溶血性链球菌培养液中提取的冻干制品，具有抗原性，可引起过敏反应。少数患者可出现发热、寒战、头痛、全身不适等反应。同时，为慎重起见，使用链激酶治疗的 3d 到至少 1 年期间内，应避免重复应用该药。

溶栓酶溶解后不稳定，溶后宜即用，室温下放置不宜超过 2h；阿替普酶在酸性溶液中易分解失效，不宜用酸性液体稀释，稀释后要注意使溶液 pH 近中性，同时避免剧烈振摇。

尽量通过导管在血栓处给药，以减少剂量同时提高疗效。在溶栓过程中，极易出现不同程度的心律失常，宜对其发生有充分的准备。

摘自《中国医药报》



## 有关抗生素等名词的准确定义

复旦大学华山医院抗生素研究所王明贵教授对抗生素、抗菌药等名词给予了如下的准确定义：

1. 抗生素 (antibiotics)：具抗菌作用的微生物产物及其半合成衍生物称为抗生素，如青霉素类、头孢菌素类的各品种。也曾使用名词“抗菌素”，现已不用。

2. 抗菌药物 (简称抗菌药, antibacterial agents 或 antibacterials)：抗生素+具抗菌活性的人工合成药，包括喹诺酮类如环丙沙星、磺胺药、呋喃类如呋喃妥因、硝基咪唑类如甲硝唑、噁唑烷酮类如利奈唑胺、吡咯类如氟康唑等，

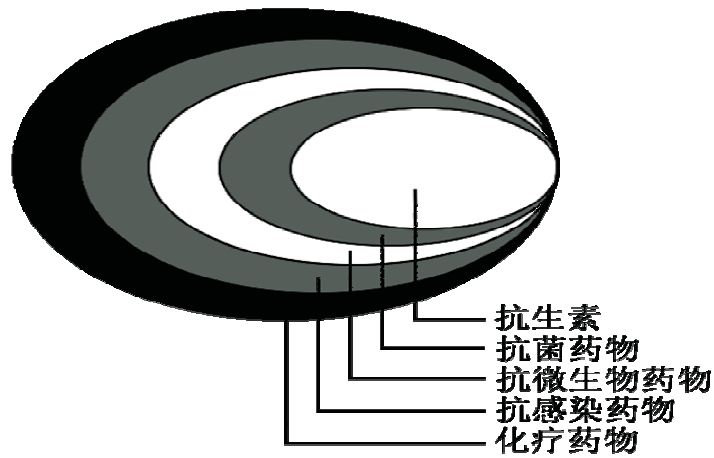
但不包括消毒剂如碘酊、苯扎溴铵等。

3. 抗微生物药物 (*antimicrobial agents* 或 *antimicrobials*): 抗菌药物+抗病毒药物。

4. 抗感染药物 (*anti-infective agents* 或 *antiinfectives*): 抗菌药物+抗病毒药物+抗寄生虫药物。

5. 化疗药物 (*chemotherapeutic agents*): 抗微生物药物+抗肿瘤药物。

以上名词的从属关系见下图



兰大二院药学部

2012年9月