



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药讯



2019年 第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
北京市海淀医院药剂科

目 录

药 学 文 摘.....	- 1 -
新型抗血小板药物的研究进展.....	- 1 -
不 良 反 应.....	- 5 -
替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗患者 PCI 术后抗血小板治疗的有效性及安全性分析	- 5 -
药 物 警 戒.....	- 11 -
美国警示临床试验发现类风湿关节炎患者使用高剂量托法替布的肺血栓和死亡风险.	-
11 -	
英国警示 SGLT2 抑制剂的生殖器或会阴区坏死性筋膜炎风险.....	- 12 -
加拿大警示非那雄胺的自杀意念潜在风险.....	- 13 -
日本警示冻干水痘减毒活疫苗的无菌性脑膜炎风险.....	- 14 -
药 事 管 理.....	- 15 -
首批国家版重点监控合理用药目录出台.....	- 15 -
学 习 园 地.....	- 18 -
抗血小板药物的分类与作用机理.....	- 18 -
科 室 文 化.....	- 24 -
休 闲 益 智.....	- 28 -
药名填空.....	- 28 -
杂 志 征 文.....	- 31 -



药学文摘

新型抗血小板药物的研究进展

陈丹丹, 于楠

——摘自《海峡药学》2018 年 第 30 卷

摘要: 我国人口逐步老龄化, 动脉硬化性血栓形成疾病是致死和致残的关键原因, 特别是急性冠状动脉综合征(ACS)。此外脑卒中的危害也逐年增加。在动脉粥样硬化形成过程中血小板发挥主要作用, 因此抗血小板药物是治疗的基石。环氧化酶-I 受体抑制剂阿司匹林及噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷是临床常用的抗血小板药物, 但它们各有缺陷, 阿司匹林抗血小板作用相对较弱。氯吡格雷为前体药物, 起效慢, 而且疗效受多种药物影响, 导致不同患者对药物反应存在差异性。因此降低出血风险和提高疗效成为研发新型抗血小板药物的目标, 笔者从血小板黏附、活化和聚集机制到影响各个机制的新型抗血小板药物进行综述, 尤其包括抗血小板作用新靶点药物。并针对心脑血管性疾病提供安全、有效的药物治疗进行展望。

关键词: 抗血小板药物; 蛋白酶激活受体拮抗剂; 研究进展

全球每年约有 2600 万人死于各类血栓性疾病, 我国心肌梗死和脑卒中的年发病率分别为 109/10 万及 120/10 万, 仅缺血性脑血管病患者就有 700 多万。在病理条件下血液中的异常栓子引起血管腔改变从而导致主要脏器因缺血和栓塞而出现机能障碍的一类疾病为血栓性疾病, 包括动脉血栓栓塞和静脉血栓栓塞。这类疾病因其极高的发病率和死亡率, 成为威胁人类的健康和生命的主要成因。目前临床上预防和治疗血栓性疾病的药物是抑制血小板聚集药物。但临床广泛应用的抗血小板药物存在明显的缺陷, 如药物抵抗和增加出血风险。新型抗血小板药物的研究是当代医药学研究的重点, 也成为预防和治疗心脑血管病的核心问题。

1 血栓形成及抗血小板药物

血小板参与血栓形成的多个环节并发挥关键作用, 血小板经过黏附、活化扩增和聚集形成一

个稳定栓子。参与血小板黏附的血小板膜糖蛋白(Glycoprotein, GP) 形成复合物与血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF) 结合, 使血小板流速减慢, 再通过血小板表面的胶原受体与邻近的血小板黏附牢固。通过促进血栓素 A₂(TXA₂) 合成以及二磷酸腺苷(ADP) 和 5-羟色胺(5-HT) 的释放使血小板聚集, 血小板表面的阴离子磷脂可促进产生大量凝血酶, 从而导致血小板激活。血小板活化后, 其表面的糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体构型发生改变, 活性部位暴露, 与纤维蛋白原和 vWF 结合, 并通过活化的血小板产生凝血酶, 促使纤维蛋白原转化为不溶的纤维蛋白聚合物来稳定生成的血栓。根据药理机制不同, 抗血小板药物可分为阻碍 TXA₂ 生成的阿司匹林; ADP 受体 P₂Y₁₂ 拮抗剂即噻吩并吡啶类氯吡格雷; GP II b/III a 受体拮抗剂; 磷酸二酯酶 III 抑制剂, 包括双嘧达莫、西洛他唑等。刚上市或正在开发的新型抗血小板药物主要包括 ADP 受体抑制剂替卡格雷、替格瑞洛等以及凝血酶受体抑制, 前列腺素内过氧化物(TP) 受体抑制剂和 5-羟色胺(5-HT) 受体抑制剂等。

2 新型抗血小板药物的必要性

目前广泛应用的抗血小板药物仍存在以下明显的缺陷:①出血风险增加: 阿司匹林及氯吡格雷均存在剂量依赖的出血风险, 二者联用时其风险进一步增加。此外, 阿司匹林或氯吡格雷对 COX-1 或 ADP-P₂Y₁₂ 受体均为不可逆阻断, 其作用效果在停药后仍将持续至整个血小板寿命周期(7 ~ 9d)。因此进行急诊冠脉搭桥的患者应用双联抗血小板治疗由于其显著增高的出血风险使其获益甚微。②治疗失败或“药物抵抗”—在临床实践中通过长期的随诊发现即使给予足量的抗血小板药物治疗仍有 10% ~ 20% 的患者血栓事件复发。其根本原因在于动脉硬化性血栓形成是多因素、多作用机制参与的复杂过程, 而目前的抗血小板药物往往仅针对其中的某个环节。此外, 药物经消化道吸收程度的个体差异、药物之间相互作用均是引起抗血小板药物作用个体差异及治疗失败的可能原因。

3 新型抗血小板药物

3.1 TXA₂ 受体拮抗剂

由于存在“阿司匹林抵抗”和胃肠道等不良反应多, 正不断开发全新的 TXA₂ 受体拮抗剂, 其中较为突出的是 Terutroban (S18886) 和 Nitroaspirin (NCX40161) 。S18886 是一种口服的非前列腺素类可逆的 TXA₂ 受体拮抗剂, 防止动脉粥样硬化形成、逆转斑块和改善血管内皮功能。一项新的临床 PERFORM 研究目的在于比较其与阿司匹林对卒中患者在预防心血管事件方面的优劣。NCX40161 同时抑制血小板 COX1 和 COX2 活性, 通过抑制 TXA₂ 合

成，减少血小板聚集作用。代谢后释放 NO，后者可能参与抑制不依赖于 COX 的血小板黏附分子的表达，所以在“阿司匹林抵抗”的人群中很有可能起到良好的抗血小板效果。同时，NO 可能减少阿司匹林成分引起的胃肠道不良反应。

3.2 新型血小板 ADP P2Y₁₂ 受体拮抗剂

3.2.1 普拉格雷 (prasugrel)：它在体内代谢转化为活性成分后不可逆地作用于血小板 P2Y₁₂ 受体。普拉格雷相比于氯吡格雷，起效较快，并且其代谢产物不受 CYP450 基因多态性及质子泵抑制剂的影响。Roe 等发现，对于不稳定型心绞痛(UA) 患者，阿司匹林联合普拉格雷与氯吡格雷相比，未明显降低心肌梗死、脑梗或心血管死亡的发生率，但引起轻中度出血事件发生率增高。对于老年患者仅用于合并糖尿病和心肌梗死的患者，禁用于有卒中或短暂性脑缺血发作(TIA) 病史的患者。对 TRITON-TIMI38 研究结果的回顾性分析意外发现应用普拉格雷的患者新发肿瘤或肿瘤复发的风险明显升高。鉴于上述结果，美国 FDA 提示普拉格雷需慎用于有恶性肿瘤史的患者，尤其是女性患者。

3.2.2 替格瑞洛(Ticagrelor)：一种新型小分子 P2Y₁₂ 受体抑制剂，可口服给药，为非前体药物，可直接、可逆地通过变构调节抑制血小板，药物本身及其代谢产物均有活性，无须经肝酶代谢激活，比其他抗血小板药物起效更快，有效性不受细胞色素 P450 多态性的影响。替格瑞洛适合于急性冠状动脉综合征患者长期使用。2014ESC/EACTS 指南推荐 STEMI 和 NSTEMI 患者使用该药。Bonaca 等研究指出替格瑞洛与阿司匹林合用，心肌梗死和卒中的发生率降低，但相关严重出血事件发生率增高。

3.2.3 坎格雷洛(cangrelor)：坎格雷洛是一种静脉应用的三磷酸腺苷类似物，直接、可逆地作用于 P2Y₁₂ 受体。CHAMPION-PHOENIX 研究显示，该药的主要终点事件发生率比氯吡格雷降低，48h 支架内血栓降低最为显著。主要安全事件坎格雷洛发生率比氯吡格雷高，但差异无统计学意义。

3.2.4 依诺格雷(elinogrel)：依诺格雷是正处于研究阶段的新药，直接、可逆地作用于 P2Y₁₂ 受体，给药途径有口服和静脉 2 种。INNOVATE-PCI II 期临床研究结果显示，在非急诊 PCI 治疗的患者应用依诺格雷较氯吡格雷有更强对血小板抑制作用，但出血事件无明显增加。

3.3 血小板膜 GP II b/III a 受体抑制剂(GPI)

GPI 是目前作用最强的抗血小板药物，阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班是目前被批准用于临床的药物，仅静脉内使用，临床研究显示该类药物起效迅速并具有较高的血小板抑制作用。高风险非 ST 段抬高型 ACS(NSTEMI) 患者使用阿昔单抗预防缺血性事件受益明显，但该类药物主要的副作用为出血和血小板减少，成为限制该类药物应用的主要原因。许多临床试验和 meta 分析的评价表明，在长期随访中发现使用 GP II b/III a 受体拮抗剂治疗可以降低患者的死亡率，但出血和血小板减少的不良反应仍需注意，尽管发生率较低。

3.4 蛋白酶激活受体 PAR-1 拮抗剂

凝血酶是最强的血小板活化因子，通过与 G - 蛋白偶联的蛋白酶激活受体(PARs)结合发挥作用，其血小板激活作用主要是通过血小板表面的血小板蛋白酶-活化受体(PAR) 家族介导，人类有 4 种 PAR 亚型，其中 PAR-1 起最主要的作用。PAR-1 拮抗剂不仅可降低动脉血栓的形成，还可调节包括瓣膜术后的再狭窄等其他凝血酶介导的途径。Atopaxar 是高亲和性、低相对分子质量、非肽类竞争性 PAR-1 凝血酶受体拮抗剂。多中心临床试验结果显示，即使同时合并应用阿司匹林和氯吡格雷，患者仍能很好地耐受口服 Atopaxar，并且不导致出血风险增加。E5555 是口服 PAR-1 受体拮抗剂，其药理机制为调节凝血酶-血小板内皮活化反应，并不增加出血时间。有 II 期临床试验结果显示协同应用 E5555 可能增加阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板效用，可能成为一种近乎理想的抗血小板药物，但是还需要更大规模的临床试验确定其疗效和安全性。硫酸沃拉帕沙(vorapaxar sulfate) 是全新的蛋白酶激活受体 1(PAR-1) 的拮抗药，可抑制由凝血酶诱导的血小板聚集，口服有效并具有高度选择性。2014 年美国食品药品监督管理局(FDA) 批准适用于心肌梗死(MI) 或有外周动脉疾病(PAD) 史患者，以减少血栓性心血管事件。由于其消除半衰期长达 173 ~ 269h，需警惕沃拉帕沙增加出血风险，包括颅内出血和致命性出血，禁用于有卒中、短暂缺血发作、颅内出血或活性病理性出血史患者。不支持沃拉帕沙与大剂量阿司匹林或其他抗血小板药物联合使用。

4 展望

抗血小板治疗降低心脑血管不良事件，但药物副作用的发生率的增多，尤其是当两种抗血小板药物合用更可能导致出血并发症的发生比例增高。寻找抗血小板药的疗效及出血并发

症间的平衡点, 寻找具有疗效确切、不良反应少、出血风险低且方便服用的抗血小板药物是新的抗血小板药物的研发的方向。但对于长期抗血小板治疗的患者, 新型的抗血小板药物是否具有优势尚不能肯定。因此新型抗血小板药物的安全性成为令人关注的问题。我们应根据患者的临床具体情况, 合适用药, 联合用药, 个体化治疗, 即根据患者对抗血小板治疗的反应性调整治疗方案, 并且探索新的治疗方法, 开发新靶点的药物以及对现有的药物重新进行组合。相信随着研究的深入, 新型抗血小板药物的研发, 更多的新药会进入临床应用, 我们期待提高抗血小板效果和效价比且不增加风险的药物。

不良反应

替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗患者 PCI 术后抗血小板治疗的有效性及其安全性分析

刘超, 刘涛生

——摘自《中国处方药》第 16 卷 第 9 期

【摘要】目的 探讨 PCI 术后患者 CYP2C19 基因突变导致氯吡格雷抵抗时, 采用加倍氯吡格雷的剂量与换用替格瑞洛进行抗血小板治疗的临床有效性和安全性。方法 128 例 PCI 术后患者进行 CYP2C19 基因多态性检测, 其中 CYP2C19*2 或者 CYP2C19*3 产生突变 73 例, 除 9 例未按规定服药或未随访记录的外, 64 例病例中随机分成两组, A 组 36 例换用替格瑞洛负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg, 每日 2 次, 联合阿司匹林抗血小板治疗; B 组 28 例加倍氯吡格雷剂量负荷剂量 300 mg, 维持剂量 150 mg/d, 联合阿司匹林抗血小板治疗, 比较应用两者 1 周后血小板聚集率, 用药 3 个月后心血管疾病、出血等其他不良反应的发生率。结果 在两组比较中, 应用替格瑞洛的 A 组在抗血小板聚集效果上明显优于使用氯吡格雷的 B 组, 不良反应的发生率无显著性差异。结论 PCI 术后患者如果 CYP2C19 基因突变, 出现氯吡格雷抵抗, 应用替格瑞洛替代氯吡格雷, 相较于加大氯吡格雷剂量, 可在不增加患者不良反应的同时显著改善临床效果, 值得临床广泛推荐。

【关键词】 冠心病; PCI 术后; CYP2C19 基因检测; 氯吡格雷抵抗; 替格瑞洛

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 是冠状动脉粥样硬化狭窄或者阻塞导致心肌血流量减少, 心肌细胞供氧不足而产生一系列缺血缺氧症状, 简称冠心病。经皮冠状动脉介入 (PCI) 是冠心病患者常见的治疗手段之一。阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗已成为 PCI 术后患者防止支架内血栓形成的常规治疗方案。然而部分患者即使按时足量服用氯吡格雷也会产生血栓等心血管不良事件, 临床上患者出现对氯吡格雷应答不敏感称之为氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR)。CYP2C19 酶是氯吡格雷在体内生物转化的关键酶, 是产生氯吡格雷抵抗的重要原因, 而 CYP2C19 基因多态性与该酶活性密切相关。

研究表明, 约 1/5 患者对氯吡格雷出现低应答甚至无应答。CURRENT 研究对比了 25 087 例拟行 PCI 术的急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者, 对比首剂 300 mg, 维持剂量 150mg/d 和首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg/d 的氯吡格雷, 发现前者 PCI 术后主要不良心血管事件和支架血栓形成率都显著降低。研究表明, 氯吡格雷维持剂量 150 mg 与 75 mg 两者安全性相似。替格瑞洛 (Ticagrelor) 是一种新型的环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药物, 它能够选择性、可逆转性作用于血小板的 P2Y₁₂ 受体, 抑制血小板活化和聚集。PLATO 研究显示, 比较氯吡格雷与替格瑞洛在 ACS 患者的应用, 随访 12 个月后的疗效与安全, 替格瑞洛可以显著降低心血管死亡率, 然而其心血管不良事件的发生率降低 16%。本研究目的探讨 PCI 术后患者 CYP2C19 基因突变导致氯吡格雷抵抗时, 使用加倍氯吡格雷的剂量与换用替格瑞洛进行抗血小板治疗两者间的临床疗效和安全性, 供医生临床用药时参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选对象

2014 年 2 月 ~ 2017 年 8 月武汉市武昌医院心内科冠心病行 PCI 术后基因检测患者 128 例, 其中 73 例 CYP2C19 基因突变患者, 除 9 例未按规定服药或者无随访信息患者除外, 余 64 例随机分为两组, 其中改用替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板口服 36 例 (A 组), 加倍氯吡格雷标准剂量联合阿司匹林抗血小板组 28 例 (B 组)。

1.1.2 入选标准与排除标准

入选标准: ①年龄 18 ~ 80 岁, 男女不限; ②符合“急性冠脉综合征诊断标准”, 并行 PCI 手

术治疗的患者。

排除标准：①存在对阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛禁忌证者。② 3 个月以内有脑出血意外的患者，1 个月内有重大外科手术史的患者。③具有严重感染、恶性肿瘤、血液系统疾病者。

1.2 仪器与材料

Stratagene MX3000P 全自动 PCR 仪（美国安捷伦公司）、人血细胞基因组 DNA 提取试剂盒（北京天根化科技有限公司）、人 CYP2C19 基因检测试剂盒（武汉友芝友医疗科技有限公司）、替格瑞洛（倍林达 - 阿斯利康制药有限公司，批号：1503072, 1609025）、氯吡格雷（波利维，赛诺菲安万特制药有限公司，批号：5A731, 6A783）、阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司，批号：BJ25330）。

1.3 试验方法与治疗方法

1.3.1 CYP2C19 基因型检测

检测 PCI 术后患者 CYP2C19 基因多态性，入选患者静脉采血 2 mL 加至 EDTA 紫色抗凝管中，通过 DNA 样本的提取，经 PCR 扩增，焦磷酸测序法测定药物代谢酶 CYP2C19 的基因型，并记录结果。

1.3.2 药物治疗方法

将 CYP2C19 基因有一个位点发生突变后的患者随机分成两组，一组加倍氯吡格雷剂量，起始剂量为 300mg，维持剂量为 150mg，每天 1 次，联合阿司匹林；另一组用替格瑞洛起始剂量 180mg，维持剂量 90mg，每天 2 次，联合阿司匹林，比较两组间患者血小板聚集率和 3 个月后不良反应的发生率，对其有效性和安全性进行评估。

1.3.3 血小板聚集率检测

本试验采用比浊法检测血小板聚集率，比浊法是近几十年来检测血小板聚集率最常用的方法，一直被认为是检测血小板聚集率的金标准。具体步骤为所有入选患者均于 PCI 术后服用试验药物 1 周后抽静脉血 5 mL，加入到 3.8%枸橼酸钠（1：9）的抗凝管中充分混匀。将混匀后的抗凝管以 500 转 / 分、离心半径 20mm、离心 3 min，取 300 μ L 上清液，得到含血小板血浆，并计算其血小板数量，使其血小板数量 = $200 \times 10^9 / L$ 。抗凝管再以 1 000 转 /

分离心 10 min, 得到缺乏血小板血浆。以 10 μ mol/L 浓度二磷酸腺苷 ADP 作为诱导药, 放入 LBY-NJ4 四通道血小板聚集仪中测定血小板的最大聚集率。

1.4 观察指标

通过基因检测后观察 CYP2C19 基因多态性分布情况, 将发生突变的随机分成两组, 分别给与不同的抗血小板药物后的血小板聚集率, 3 个月后观察两组患者的不良事件发生率, 以评估两组患者的疗效和安全性。

1.5 统计学分析

运用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料数据采用 (均数 \pm 标准差) 表示, 检验计量资料是否符合正态分布和方差齐性, 若符合, 不同组之间方差分析 LSD 检验法 P 值, 若不符合, 则采用非参数检验。计数资料采用卡方检验。当 $P < 0.05$ 时说明数据间的比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 128 例基因检测结果

结果显示, CYP2C19*2 未发生基因突变的占比 47.66%, 有一个点位发生突变的占比 39.84%, 全发生突变的占比 12.5%; CYP2C19*3 未发生基因突变的占比 95.31%, 有一个点位发生突变的占比 4.68%。结果显示 CYP2C19*2 和 *3 至少有一个发生突变的比例为 57.03%。详见表 1。

表 1: CYP2C19 检测结果: 药物相关基因突变频率

氯吡格雷相关基因	野生型	突变杂合子	突变纯合子
CYP2C19*2	0.476 563	0.398 437 5	0.125
CYP2C19*3	0.953 125	0.046 875	0

注: CYP2C19*2 和 *3 至少有一个发生突变的比例为 57.03%

2.2 用药 7d 后血小板聚集率

36 例替格瑞洛组的用药 7 d 后血小板计数为 (197.2 \pm 89.4) $\times 10^9$ /L, 28 例氯吡格雷组血小板计数为 (188.2 \pm 90.3) $\times 10^9$ /L, 两组血小板计数比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.582$)

> 0.05)。两组用药后的 ADP 诱导血小板最大聚集率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2: 两组间血小板聚集率结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)	ADP 诱导血小板最大聚集率(%)
替格瑞洛	36	197.2 \pm 89.4	28.2 \pm 6.3
氯吡格雷	28	188.2 \pm 90.3	38.8 \pm 9.8

2.3 3 个月后两组不良反应/事件对比 (例)

术后 3 个月两组患者不良事件的对比, 其中替格瑞洛组发生不良事件为 3 例, 占比 8.33% (3/36); 加倍氯比格雷组不良事件为 3 例, 占比 10.71% (3/28), 两组之间不良事件的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3: 两组术后 3 个月随访主要不良反应 / 事件对比(例)

项目	A 组($n = 36$)	B 组($n = 28$)
死亡、心梗	0	0
支架内血栓	0	0
心衰	1	1
呼吸困难	2	1
出血	0	1

3 讨论

冠心病作为我国居民死因构成中上升最快的疾病, 已成为威胁公众健康的主要疾病。冠心病患者经 PCI 手术后长期预后得到明显改善。双联抗血小板治疗(阿司匹林联合噻吩并吡啶类) 广泛用于 ACS 及 PCI 术后患者。然而即使 PCI 术后患者规范且长期服用双抗治疗, 其长期血栓事件的发生仍然高达 10%~20%。氯吡格雷的应用存在个体间广泛的可变性。

本研究通过对在我院 2014 年 2 月~ 2017 年 8 月行 PCI 术治疗后 128 例冠心病患者检测患者 CYP2C19 基因型, 发现携带有 CYP2C19*2 或 CYP2C19*3 至少有一个位点发生突变有 73 例, 比例为 57.03% (73/128)。据国内周健等文献报道, 中国汉族人 CYP2C19 基因多态性检测结果至少一个位点发生突变人数占总体样本的 57.6%, 说明研究结果可靠。

出现氯吡格雷抵抗的患者，加大氯吡格雷剂量相关研究中，OPTMUS 等的研究显示：将氯吡格雷负荷剂量调整为 600 mg，维持量改为 150 mg/d 后能够明显改善血小板聚集率。

替格瑞洛是新型抗血小板药物，不需肝脏代谢活化直接发挥作用。Kim 等研究表明，替格瑞洛应用于 ACS 患者中，与氯吡格雷对比，可显著降低血管原因导致的死亡率、心肌梗死或脑卒中发生率，但不增加总的严重出血发生率。

本研究发现，行 PCI 术治疗冠心病患者，如果其 CYP2C19 基因发生变异，换用替格瑞洛后的血小板聚集率明显低于加倍氯吡格雷组（ $P < 0.05$ ）。从临床观察结果及不良反应结果发现，心血管疾病、血栓形成等不良反应方面表现无差异，对于肝肾功能不全的患者替格瑞洛无需减量。在个体化给药的建议中，建议出现基因突变导致氯吡格雷弱代谢的患者及时更换抗血小板药物替格瑞洛。

通过本次对 PCI 术后患者 CYP2C19 基因检测中表明，在临床上出现氯吡格雷弱应答的患者占有很大的比例，提示临床医生在 PCI 术后进行抗血小板治疗时应充分考虑该因素，积极行患者 CYP2C19 基因检测。同时根据两组不同给药方式结果表明，在对氯吡格雷弱应答的患者中，使用替格瑞洛在不增加患者不良事件的同时可以更好的达到临床疗效，值得临床推广应用。

本研究不足之处，其一为患者样本量较少，其二为随访时间较短，一般出现心血管不良反应需要 1 年以上的随访记录，在下一步的记录中应继续随访，以便于比较两者间长期的不良反应发生率，进一步的了解两者在安全性方面的差异。

药物警戒

药物警戒快讯 第 4 期 (总第 192 期)

2019 年 04 月 24 日 发布

美国警示临床试验发现类风湿关节炎患者使用高剂量托法替布的肺血栓和死亡风险

2019 年 2 月 25 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布信息, 警示一项安全性临床试验发现, 使用托法替布 (商品名: 尚杰) 10mg 每日 2 次的类风湿关节炎 (RA) 患者中肺血栓和死亡风险增加。FDA 尚未批准托法替布在 RA 治疗中的上述给药剂量, 该剂量目前仅批准用于溃疡性结肠炎治疗。

此项正在进行中的安全性临床试验是 FDA 批准托法替布用于 RA 治疗时提出的要求, 生产企业辉瑞制药正在将 10mg 每日 2 次的高剂量组患者转入 5mg 每日 2 次的低剂量组, 后者是目前获批的 RA 给药剂量。试验将继续进行, 预期于 2019 年底完成。FDA 正与生产企业开展合作, 评估其他目前可获得的托法替布安全性信息, 并将根据评估结果向公众更新安全性信息。

医务人员应遵照托法替布处方信息中对特定治疗情况的建议。监测患者是否出现肺栓塞的症状和体征, 并告知患者如果出现有关症状和体征应立即就医。

患者首先应咨询医生, 在此之前不应擅自停药或改变剂量, 以免加重病情。正在使用托法替布的患者如果发生以下肺血栓或其他异常症状应立即就医:

- 突发气促或呼吸困难
- 胸痛或背痛
- 咳血
- 大量出汗
- 皮肤湿冷或青紫

托法替布通过降低免疫系统活力而发挥作用, 2012 年首次批准上市, 用于治疗对甲氨蝶呤应答不佳的 RA 患者。RA 患者的机体会攻击自身关节, 引起疼痛、肿胀以及功能丧失。2017 年, FDA 批准了托法替布的第二个适应症: 对甲氨蝶呤或其他类似的、非生物性的改善病情的抗风湿药 (DMARDs) 应答不佳的银屑病关节炎, 银屑病关节炎也可以引起关节疼痛和肿胀。2018 年, FDA 批准托法替布用于溃疡性结肠炎治疗, 这是一种影响结肠的慢性炎症性

肠病。

FDA 首次批准托法替布时即要求在 RA 患者中开展临床试验，评估两种托法替布给药剂量（10mg 每日 2 次和 5mg 每日 2 次）和甲氨蝶呤联合使用时，与肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂相比，心脏相关事件、癌症和机会性感染的发生风险。纳入该试验的 RA 患者需年满 50 岁，且至少有一项心血管危险因素。一家外部数据安全监测委员会在最近的试验数据分析时发现，与使用托法替布 5mg 每日 2 次或 TNF 抑制剂的患者相比，使用托法替布 10mg 每日 2 次的患者中，肺血栓和死亡的发生增多。

（美国 FDA 网站）

英国警示 SGLT2 抑制剂的生殖器或会阴区坏死性筋膜炎风险

2019 年 2 月 18 日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息，警示钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂的福尼尔坏疽（Fournier's gangrene，生殖器或会阴区坏死性筋膜炎）风险。

SGLT2 抑制剂用于治疗 2 型糖尿病，目前英国上市的该类药品包括达格列净、卡格列净、恩格列净、埃格列净。

欧盟评估了 SGLT2 抑制剂的福尼尔坏疽报告病例。尽管糖尿病本身就是福尼尔坏疽的一个危险因素，但欧盟认为一些上市后报告可能与 SGLT2 抑制剂使用有关。福尼尔坏疽通常只发生在男性中，但在欧盟审查的病例里，约三分之一报告为女性。

截至 2019 年 1 月，MHRA 黄卡系统共收到 6 例与 SGLT2 抑制剂相关的福尼尔坏疽病例报告（男性 4 例，女性 2 例）。据估算，英国每年的 SGLT2 抑制剂治疗暴露量为 548565 患者年。

所有 SGLT2 抑制剂的产品信息都将添加福尼尔坏疽的警告。此外，相关生产企业还发布了警示这一风险的致医务人员信函。

MHRA 提醒使用 SGLT2 抑制剂的患者，如果生殖器或会阴区出现严重疼痛、压痛、红斑、肿胀，并伴有发热或不适，应立即就医。如果怀疑发生福尼尔坏疽，应停止使用 SGLT2 抑制剂并立即采取适宜治疗（包括抗生素治疗和外科清创）。

MHRA 提醒医务人员：

上市后的福尼尔坏疽（生殖器或会阴坏死性筋膜炎）病例报告被认为与 SGLT2 抑制剂使

用有关。

福尼尔坏疽是一种罕见但严重、可危及生命的感染。

如果怀疑发生福尼尔坏疽，应停止使用 SGLT2 抑制剂并立即治疗（包括必要的抗生素治疗和外科清创）。

在坏死性筋膜炎发生前，可出现泌尿生殖道感染或会阴脓肿。

如果患者生殖器或会阴区出现严重疼痛、压痛、红斑或肿胀，且伴有发烧或不适，建议立即就医。

SGLT2 抑制剂的可疑药品不良反应需立即向黄卡系统报告。

（英国 MHRA 网站）

加拿大警示非那雄胺的自杀意念潜在风险

2019 年 2 月 26 日，加拿大卫生部发布信息，警示非那雄胺（商品名保列治、保法止）与自杀意念风险之间可能存在关联性。

保列治（5mg 口服片剂）、保法止（1mg 口服片剂）在加拿大为处方药，分别用于治疗前列腺肥大（良性前列腺增生）和男性脱发，先后于 1992 年、1998 年批准上市。非那雄胺的仿制药也已上市。

基于加拿大国内和国际的报告个案，加拿大卫生部启动了与非那雄胺使用相关的自杀意念和/或自杀行为风险的评估，开展了一系列评估工作，调查非那雄胺使用和自杀意念/自我伤害之间的可能关联性。加拿大卫生部自 2011 年起持续监测这一安全性问题。首次安全性评估于 2012 年完成，并建议在 2 年内再次评估。第 2 次评估于 2014 年完成，但当时的可获得信息尚不能确定非那雄胺使用与自杀/自我伤害是否存在关联性。作为预防措施，该潜在风险已告知临床医生，并建议在下一个 2 年后再次评估。基于上述建议和获知的报告个案，加拿大启动了本次评估。

至此次评估时，加拿大卫生部共收到 26 例加拿大国内与非那雄胺使用相关的自杀或自我伤害的不良事件报告。2012 年到 2016 年间，加拿大与非那雄胺相关的自杀/自我伤害事件的报告率增加了 2.5 倍。加拿大国内报告的评估结果既无法确认也无法否认因果关联性，因此，非那雄胺与自杀/自我伤害相关事件的关联性被视为可能。检索世界卫生组织（WHO）

药品不良反应数据库,截至 2018 年 9 月 16 日共发现 368 例在使用非那雄胺的患者中报告的关于自杀/自我伤害事件的国际报告。加拿大卫生部还评估了 5 项发表于 2015 年到 2018 年间的关于非那雄胺与自杀相关事件的研究,这些研究支持非那雄胺和自杀意念风险之间的关联性。

2018 年,欧洲药品管理局(EMA)在保列治和保法止的产品说明书中增加了警告,警示在服用非那雄胺(1mg 和 5mg 规格)的患者中已有自杀意念的报告,服用此药的患者应监测精神症状。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)还没有要求修改保列治或保法止的说明书以增加此风险。

加拿大卫生部评估认为,国际报告、文献和监管机构信息既不能确认也不能否认非那雄胺与自杀/自我伤害的因果关联性。此次评估结论为保列治和保法止(非那雄胺)与自杀意念风险间可能存在关联性。加拿大卫生部已通知生产企业更新加拿大产品说明书、增加关于此潜在安全性问题的警告。

(加拿大 Health Canada 网站)

日本警示冻干水痘减毒活疫苗的无菌性脑膜炎风险

日本厚生劳动省(MHLW)药品和医疗器械管理局(PMDA)宣布修改冻干水痘减毒活疫苗的说明书,在不良反应项下增加无菌性脑膜炎(aseptic meningitis)。

冻干水痘减毒活疫苗(商品名 Biken)用于预防 50 岁及以上者的水痘和带状疱疹感染。日本在前 3 个财政年度中共收到 2 例冻干水痘减毒活疫苗接种者中的无菌性脑膜炎病例,其中 1 例无法排除与疫苗的因果关联性。

MHLW/ PMDA 认为基于对现有可获得信息的调查结果,冻干水痘减毒活疫苗的产品说明书有必要进行修改,将无菌性脑膜炎列入不良反应项下的临床重要不良反应。

(世界卫生组织 Pharmaceuticals Newsletter)

药事管理

首批国家版重点监控合理用药目录出台

2019-07-01 国家卫生健康委官网

7 月 1 日,国家卫生健康委公布《第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)》。

关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知

国卫办医函〔2019〕558 号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药管理局:

为贯彻落实国务院办公厅《关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》和国家卫生健康委《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》,国家卫生健康委同国家中医药局在各地报送的省级推荐目录基础上,形成了《第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)》(以下简称《目录》)。现印发给你们,供各地在加强合理用药管理、开展公立医院绩效考核等工作中使用,并提出以下工作要求:

一、制定省级和各医疗机构目录

各省级卫生健康行政部门要会同中医药主管部门在《目录》基础上,形成省级重点监控合理用药药品目录并公布。公布后及时报国家卫生健康委和国家中医药局备案。各级各类医疗机构在省级目录基础上,形成本机构重点监控合理用药药品目录。省级和各医疗机构的目录应当按照要求以政务公开、院务公开、官方网站公示等形式向社会公布。

二、重点监控目录内药品的临床应用

各医疗机构要建立重点监控合理用药药品管理制度,加强目录内药品临床应用的全程管理。进一步规范医师处方行为,对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范,明确规定临床应用的条件和原则。已有相关用药指南或指导原则的,要严格按照指南或原则执行。对纳入目录中的全部药品开展处方审核和处方点评,加强处方点评结果的公示、反馈及利用。对用药不合理问题突出的品种,采取排名通报、限期整改、清除出本机构药品供应目录等措施,保

证合理用药。

三、加强目录外药品的处方管理

对未纳入目录的化药、生物制品，医师要严格落实《处方管理办法》等有关规定，按照药品说明书规定的适应证、疾病诊疗规范指南和相应处方权限，合理选择药品品种、给药途径和给药剂量并开具处方。对于中药，中医类别医师应当按照《中成药临床应用指导原则》《医院中药饮片管理规范》等，遵照中医临床基本的辨证施治原则开具中药处方。其他类别的医师，经过不少于 1 年系统学习中医药专业知识并考核合格后，遵照中医临床基本的辨证施治原则，可以开具中成药处方；取得省级以上教育行政部门认可的中医、中西医结合、民族医医学专业学历或学位的，或者参加省级中医药主管部门认可的 2 年以上西医学习中医培训班（总学时数不少于 850 学时）并取得相应证书的，或者按照《传统医学师承和确有专长人员医师资格考核考试办法》有关规定跟师学习中医满 3 年并取得《传统医学师承出师证书》的，既可以开具中成药处方，也可以开具中药饮片处方。

四、加强药品临床使用监测和绩效考核

各级卫生健康行政部门、中医药主管部门和各医疗机构要建立完善药品临床使用监测和超常预警制度。重点将纳入目录的药品临床使用情况作为医疗机构及其主要负责人的考核内容，与医疗机构校验、评审评价、绩效考核相结合，考核结果及时公示。对尚未纳入目录管理的药品，做好常规临床使用监测工作，发现使用量异常增长、无指征、超剂量使用等问题，要加强预警并查找原因。对存在违法违规行为的人员要严肃处理。

国家卫生健康委将会同国家中医药局对《目录》进行动态调整。

国家卫生健康委办公厅

国家中医药局办公室

2019 年 6 月 11 日

第一批国家重点监控合理用药药品目录

序号	药品通用名
1	神经节苷脂
2	脑苷肌肽
3	奥拉西坦
4	磷酸肌酸钠
5	小牛血清去蛋白
6	前列地尔
7	曲克芦丁脑蛋白水解物
8	复合辅酶
9	丹参川芎嗪
10	转化糖电解质
11	鼠神经生长因子
12	胸腺五肽
13	核糖核酸 II
14	依达拉奉
15	骨肽
16	脑蛋白水解物
17	核糖核酸
18	长春西汀
19	小牛血去蛋白提取物
20	马来酸桂哌齐特

学习园地

抗血小板药物的分类与作用机理

1、血栓烷 A₂ (TXA₂) 抑制剂

能选择性地抑制血栓烷合成酶，从而抑制血栓烷 A₂ 的产生和促进前列环素(PGI₂)的产生，改善二者间的平衡，最终抑制血小板聚集和减轻血管痉挛，改善局部缺血时的微循环和能量代谢障碍。

奥扎格雷 (Ozagrel)

本药能选择性地抑制血栓烷合成酶，从而抑制血栓烷 A₂ 的产生和促进前列环素(PGI₂)的产生，改善二者间的平衡，最终抑制血小板聚集和减轻血管痉挛，改善大脑局部缺血时的微循环和能量代谢障碍。

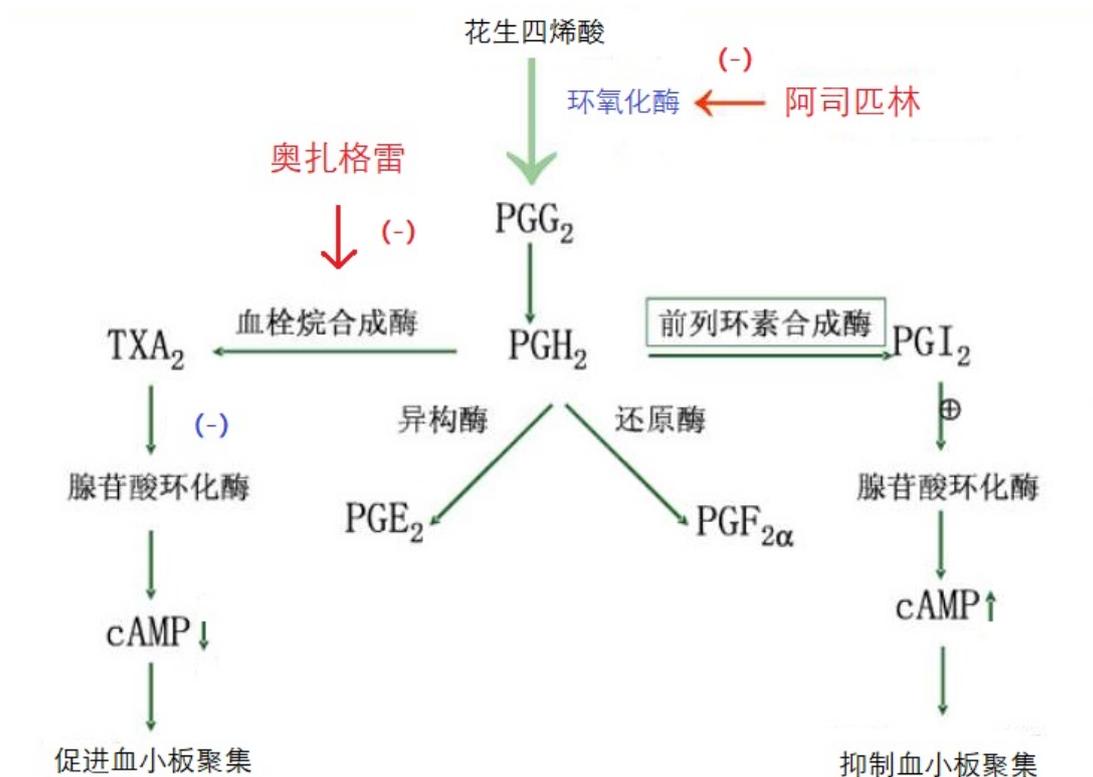
2、环氧合成酶抑制剂

通过与环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 中的 COX-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化，导致 COX 失活，继而阻断了 AA 转化为血栓烷 A₂ (TXA₂) 的途径，抑制 PLT 聚集。

阿司匹林 (aspirin)

阿司匹林对血小板聚集的抑制作用，因此阿司匹林肠溶片适应症如下：

降低急性心肌梗死疑似患者的发病风险、预防心肌梗死复发、中风的二级预防、降低短暂性脑缺血发作 (TIA) 及其继发脑卒中的风险；降低稳定性和不稳定性心绞痛患者的发病风险；动脉外科手术或介入手术后，如经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA)，冠状动脉旁路术 (CABG)；颈动脉内膜剥离术，动静脉分流术；预防大手术后深静脉血栓和肺栓塞；降低心血管危险因素 (冠心病家族史、糖尿病、血脂异常、高血压、肥胖、抽烟史、年龄大于 50 岁者) 心肌梗死发作的风险。



3、血小板二磷酸腺苷(ADP)P2Y₁₂ 受体拮抗剂

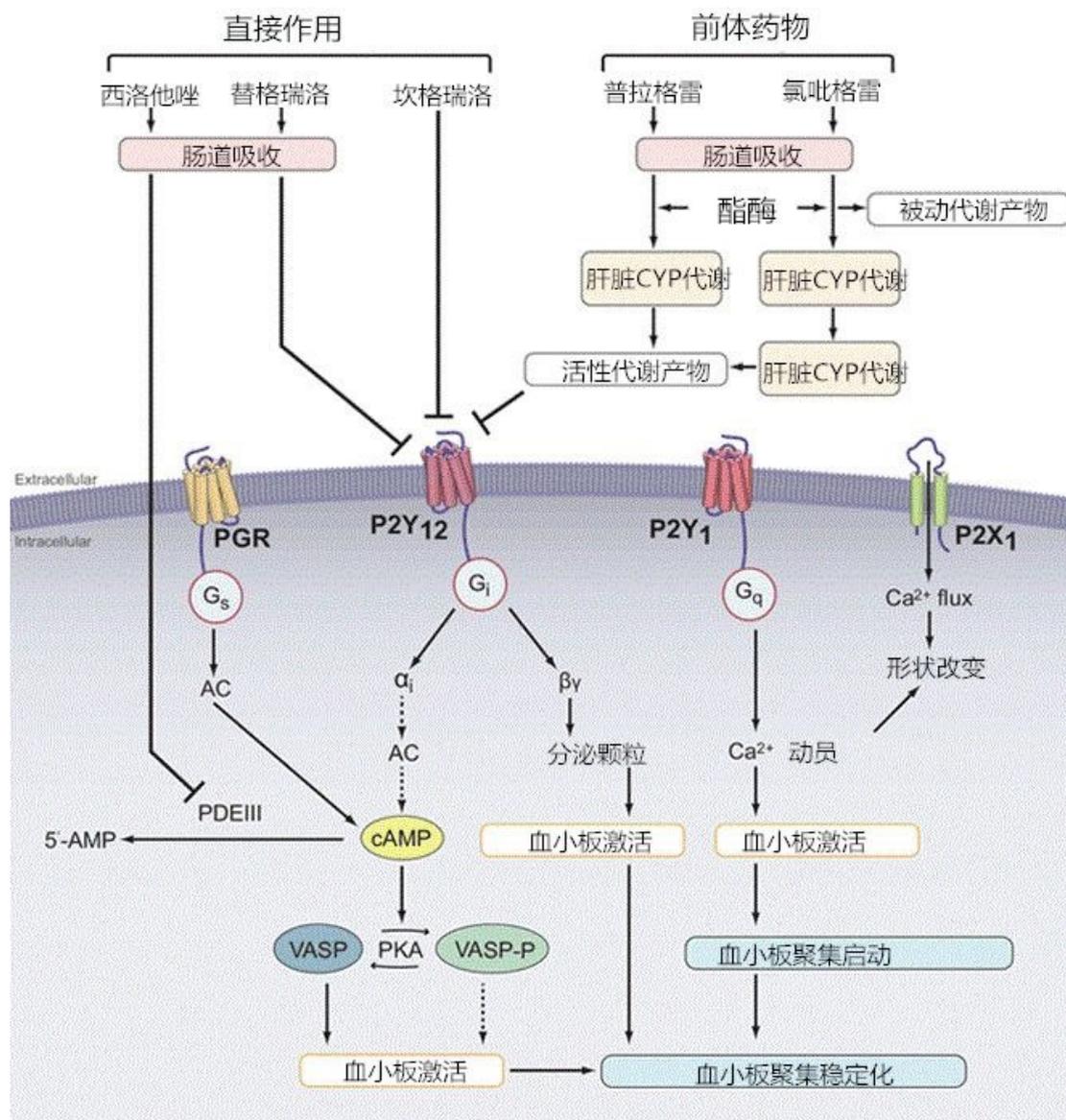
选择性的抑制二磷酸腺苷 (ADP) 与其血小板 P2Y₁₂ 受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化，因此抑制血小板聚集。

1.2.1 噻吩吡啶类

- (1) 噻氯匹定 (Ticlopidine)
- (2) 氯吡格雷 (Clopidogrel)
- (3) 普拉格雷 (Prasugrel)

1.2.2 非噻吩吡啶类

- (1) 坎格雷洛 (Cangrelor)
- (2) 替格瑞洛 (Ticagrelor)

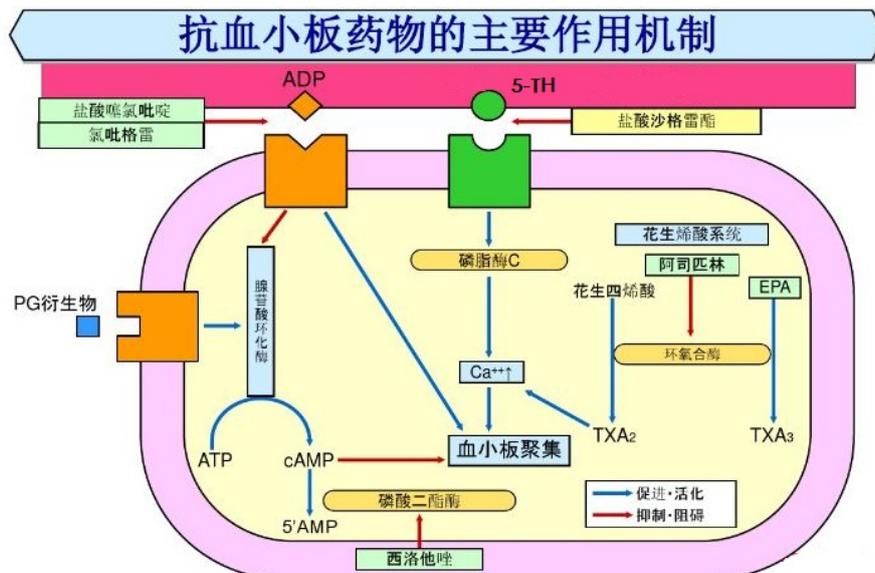


4、5-羟色胺 (5-HT) 受体拮抗剂

此类药物可与血小板膜上 5-HT_{2A} 受体结合，选择性拮抗 5-HT，发挥抑制血小板凝集（尤其是抑制 5-HT 增强的血小板凝集作用）和抑制血管收缩的作用。

1.4.1 沙格雷酯 (Sarpogrelate)

1.4.2 西酞普兰 (Citalopram)



5、血小板激活因子 (Platelet Activating Factor) FPA 抑制剂

具有高专属性血小板激活因子受体阻断作用，从而拮抗 FPA 引起的血小板聚集作用和血栓形成。

银杏叶制剂

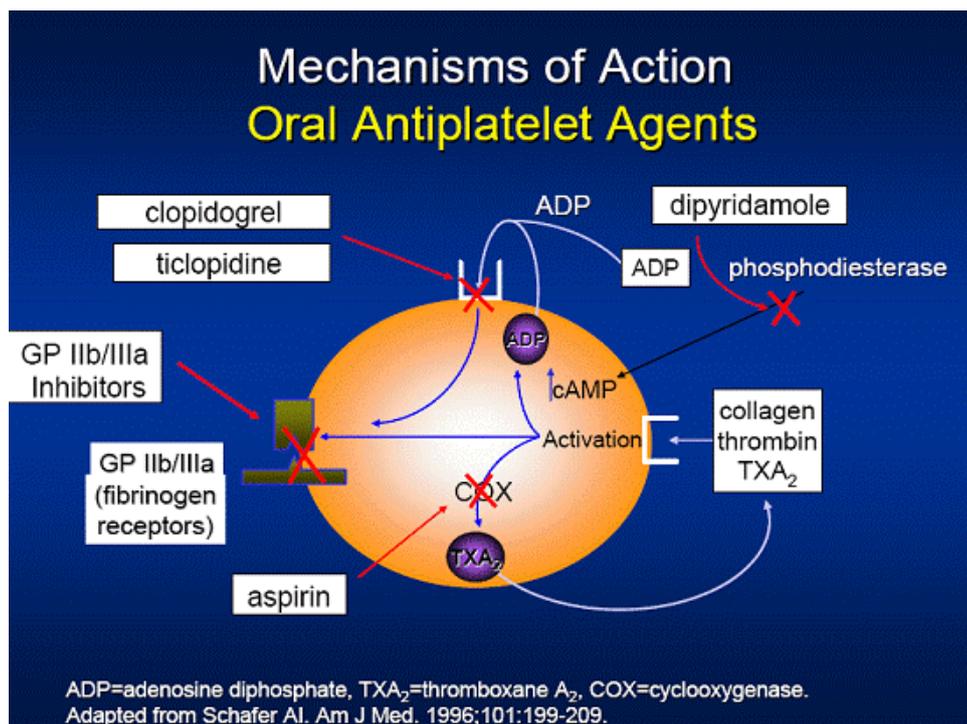
6、血小板糖蛋白(glycoprotein, GP)II b/IIIa 受体抑制剂

可选择性阻断血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体，而防止纤维蛋白原、血小板凝集因子(VWD)、玻璃体结合蛋白及纤维蛋白结合素与激活的血小板结合。

2.1.1 非特异性结合的嵌合单克隆抗体：**阿西单抗**

2.1.2 特异性集合的低分子多肽：**依替巴肽**

2.1.3 非肽类拮抗剂：**拉米非班、替罗非班**



7、磷酸二酯酶抑制剂

通过抑制磷酸二酯酶，使血小板内环磷酸腺苷（cAMP）增多，从而抑制血小板聚集。

2.2.1 双嘧达莫

2.2.2 西洛他唑

8、血小板腺苷环化酶刺激剂

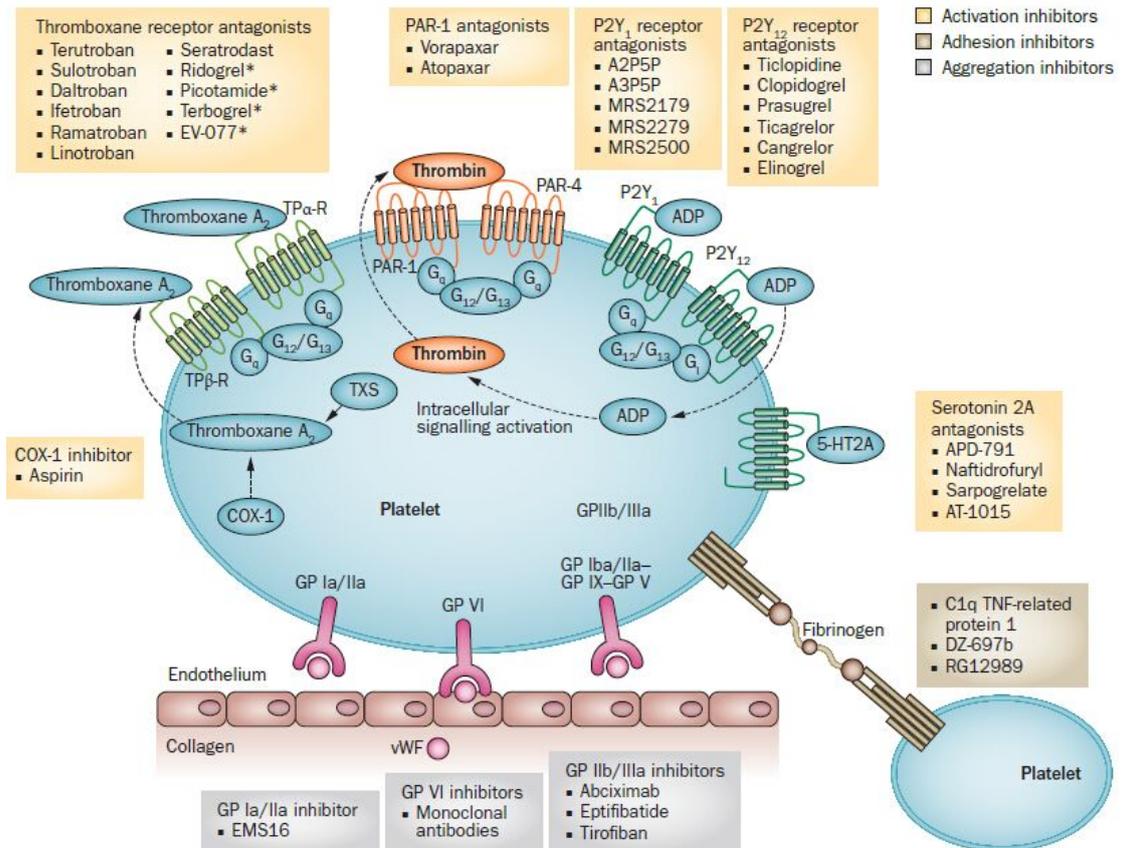
激活腺苷酸环化酶，而使血小板内 cAMP 浓度上升。

前列环素、依洛前列素、西卡前列素

9、血小板蛋白酶活化受体-1 (PAR-1) 拮抗剂:

是蛋白酶激活受体 1(PAR-1)拮抗药，口服有效，具有高度选择性，可抑制由凝血酶诱导的血小板聚集。

沃拉帕沙(vorapaxar)



科室文化



李静药师在进行处方点评全员培训



闪洁琳药师在科内进行教学培训



药剂科党员群众参观廉政文化展览



徐宇药师在进行合理用药全员培训



王阳药师在科里进行教学培训



药剂科运动健儿入场



杨冰药师在进行合理用药全员培训



赵金药师参加海医党员进社区义诊活动



贾桂胜药师在进行麻醉药品法规全员培训



党员同志在上地社区开展健康知识大讲堂



贾桂胜药师在科里进行教学培训



药剂科运动会入场式舞蹈表演

休闲益智

药名填空

横向：

- 1、药物通用名：本药主要成分为甘草流浸膏粉、阿片粉、樟脑、八角茴香油。
- 2、药物通用名：本药具有四环结构，属哌嗪-氮类化合物，其治疗 MDD 的作用机制尚不明确。本药为 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体的强效拮抗药，但对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体无显著的亲和力。
- 3、药物通用名：碘造影剂，本药为非离子型造影剂，与其结合的碘能吸收 X 射线，故 X 射线显像时本药能使 X 射线分布之处的身体组织显影，从而使身体内部结构更清晰可见。
- 4、药物通用名：用于预防和治疗癌症化疗引起的恶心和呕吐，也用于治疗术后的恶心和呕吐。口服本药 5mg，绝对生物利用度约为 60%。
- 5、药物商品名：本药为苯二氮卓类药物，具中枢镇静作用。用于治疗焦虑障碍或缓解焦虑症状，亦可用于与抑郁症状相关的焦虑的短期治疗。
- 6、药物通用名：本药的结构与烟酸相似，可抑制游离脂肪酸从脂肪组织中的释放，用于原发性和继发性高脂血症，包括高三酰甘油血症(IV 型高脂血症)、高胆固醇血症(II a 型高脂血症)、高三酰甘油和高胆固醇血症(II b 型、III 型、V 型高脂血症)。
- 7、药物通用名：本药为具有抗增殖活性的异噻唑类免疫抑制药。主要通过 M1 抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性，从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成。体内外试验表明本药具有抗炎作用。
- 8、药物通用名：本药为长效酰胺类局麻药，其麻醉时间比盐酸利多卡因长 2-3 倍，弥散度与盐酸利多卡因相仿。对循环和呼吸的影响较小，对组织无刺激性，不产生高铁血红蛋白，常用量对心血管功能无影响，用量大时可致血压下降、心率减慢。对 β -肾上腺素受体有明

显的阻断作用。无明显的快速耐受性。

9、药物通用名：国内批准适应症是用于多种类型的抑郁症。本药是一种二环氢化酞类衍生物，为 SSRI。

10、药物通用名：抑制维生素 K 依赖的凝血因子合成，是一种抗凝血剂。与白蛋白大量结合，自由部份介乎于 0.5%至 3%。

11、药物通用名：属于质子泵抑制剂。本药分布于胃粘膜壁细胞的酸性环境后，转变为有活性的代谢物。本品的血浆消除半衰期与抑制胃酸分泌的作用时间无关，消除半衰期低于 2 小时，而抑制胃酸分泌的作用时间至少在 24 小时以上。

12、药物商品名：用于治疗饮食疗法效果欠佳的高胆固醇血症(II a 型)、内源性高甘油三酯血症、单纯型(IV 型)高脂血症、混合型(II b 和 III 型)高脂血症。与 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)联合使用时增加肌肉不良反应包括横纹肌溶解症的发生率。除非调脂治疗的获益可能超过其风险，应避免联合使用贝特类与他汀类。

纵向：

一、药物通用名：本药为单糖，在体内不被代谢，产生以下作用：(1)组织脱水作用。通过提高血浆渗透压，使组织内(包括眼、脑、脑脊液等)水分进入血液，从而减轻组织水肿，降低眼内压、颅内压、脑脊液容量及其压力。1g 本药产生的渗透浓度为 5.5mOsm/L，注射 100g 可使 2000ml 细胞内水分转移至细胞外，尿钠排泄 50g。(2)利尿作用。

二、药物通用名：本药为孕激素受体拮抗药，可与内源性孕酮竞争受体而拮抗孕酮的作用，具有终止妊娠、抗着床、诱导月经和促进宫颈成熟的作用。

三、药物通用名：本品是伐地昔布的前体药物。伐地昔布在临床剂量范围是选择性 COX-2 抑制剂。

四、药物通用名：本品为磺酰脲吡啶类利尿药，其作用于亨利氏髓袢升支粗段，抑制 Na⁺

/K⁺/2Cl⁻载体系统，使尿中 Na⁺、Cl⁻和水的排泄增加，但对肾小球滤过率，肾血浆流量或体内酸碱平衡无显著影响。

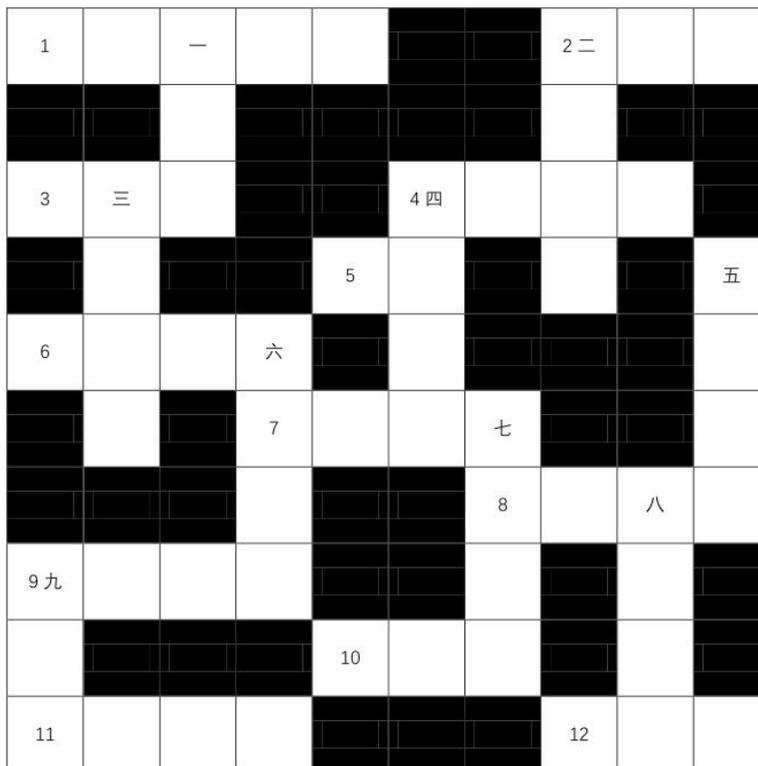
五、药物通用名：本品为酰胺类局麻药，可能通过升高神经动作电位的阈值，延缓神经冲动的扩布，降低动作电位升高的速度，发挥阻断神经冲动的产生和传导的作用。麻醉作用的产生与神经纤维的轴径、髓鞘形成和传导速度有关。本品符合线性药代学，最大血浆浓度和剂量成正比。

六、药物通用名：本品是苯乙胺的左旋炔类衍生物，为 B 型单胺氧化酶(MAO-B)不可逆性抑制剂，在临床推荐剂量时(如 10mg/天)可选择性地抑制 MAO-B。本品经 MAO 转化后，其活性部分与 MAO 的活性中心和/或其辅酶异咯嗪黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)不可逆性结合，“自杀性”抑制 MAO 活性。

七、药物通用名：本品可选择性兴奋 β₂ 肾上腺素能受体，舒张支气管平滑肌。临床用于支气管哮喘、慢性喘息性支气管炎、阻塞性肺气肿和其他伴有支气管痉挛的肺部疾病。

八、药物通用名：本品为抗惊厥药和抗癫痫药。临床用于癫痫、三叉神经等神经痛、预防或治疗躁狂-抑郁症、中枢性部分性尿崩症以及酒精癖的戒断综合征。

九、药物通用名：洋地黄类强心苷，具有正性肌力作用和负性频率作用。静脉注射可迅速分布到各组织，10~30 分钟起效，1~3 小时作用达高峰，作用持续时间 2~5 小时。蛋白结合率低，为 25%。半衰期为 33~36 小时。3~6 日作用完全消失在体内转化为地高辛，经肾脏排泄。由于排泄较快，蓄积性较小。



杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2019年 第3期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

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