

药 讯

(第一百八十九期)

梅州市第二中医医院药学部主办

2024 年 8 月 6 日

药事动态

国家药监局 《中药标准管理专门规定》政策解读 2

药物科普

世界肝炎日 | 安全合理用药，谨防“药物性肝损伤” 6

临床用药

本院抗菌药物使用指导—注射用头孢噻肟钠他唑巴坦钠 9

【药事动态】

国家药监局 《中药标准管理专门规定》政策解读

一、《中药标准管理专门规定》制定的目的和意义是什么？

药品标准是保障药品安全有效的重要基础，是药品监管工作的准绳，也是一个国家医药产业发展和监管水平的重要体现，在药品监管体系和监管能力现代化建设中发挥着基础性、引领性作用。2023年7月，国家局发布了《药品标准管理办法》，第一次全面系统地制定了药品标准管理的制度和要求，对规范药品标准管理工作，必将发挥重要的作用。

新时代发展中医药，尤其是在如何做好守正创新，如何推动中药产业高质量发展等方面需要有新思路、新举措。在中药标准管理过程中，需要将“最严谨的标准”要求贯穿中药标准管理全链条，同时做好传承精华，守正创新，建立符合中医药特点的标准管理体系，成为中药标准管理的重要课题。国家药监局党组高度重视中药标准管理工作，在《国家药监局关于印发进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展若干措施的通知》中，对“研究制定中药标准管理专门规定”提出明确要求。《中药标准管理专门规定》的制定和发布，对于加强中药标准管理，建立和完善符合中医药特点的标准体系，促进中医药传承创新发展，具有重要意义。

二、《中药标准管理专门规定》与《药品标准管理办法》是什么关系？

对于中药标准管理而言，《药品标准管理办法》与《中药标准管理专门规定》是“一般”与“特殊”的关系。《药品标准管理办法》明确了药品标准管理工作的基本要求，对药品标准管理的基本制度、工作程序以及各方职责作出了明确规定。《中药标准管理专门规定》基于中药的自身特点，将药品标准管理的一般性程序与中药自身特殊性相结合。在《药品标准管理办法》通用性规定的基础上，《中药标准管理专门规定》按照中药材、中药饮片、中药提取物与配方颗粒、中成药等中药产品属性分类，进一步对中药标准管理的各项要求进行细化和明确，彰显中药的特殊性。

三、《中药标准管理专门规定》如何推进符合中医药特点的标准体系的构建？

中药是在中医药理论指导下使用的药品，中药标准的研究、制定和管理必须充分考虑到中药的自身特点。在《中药标准管理专门规定》起草过程中，将遵循中医药理论、尊重中医药传统，体现中药特色作为必须把握的根本原则。一是强调中药材标准的研究和制定，应注重对传统质量评价方法进行研究和传承，鼓励对道地药材的品质特征进行系统评价和研究。二是强调中药饮片标准的研究和制定，应当注重传统炮制经验的研究和传承，重点关注炮制过程及炮制终点的判定，对具有“减毒增效”以及“生熟异治”特点的中药饮片，应当建立针对性质量控制方法，科学合理设置质量控制项目。三是强调中成药标准的研究和制定，应当根据功能主治、“君臣佐使”等组方规律及临床使用情况，科学合理设置质量控制项目。四是强调中药配方颗粒标准的研究和制定，应当重点关注中药配方颗粒与传统汤剂基本质量属性的一致性。

四、《中药标准管理专门规定》在优化中药标准形成机制方面采取了哪些措施？

中药标准形成机制在很大程度上影响着中药标准工作的质量和效率。为进一步优化中药标准形成机制，《中药标准管理专门规定》积极探索中药标准监管新举措，引入新的工作机制。一是引入竞争机制，对中药国家标准制修订实施课题管理，各相关单位可公开申报，择优确定标准课题承担单位。二是全面深化公开机制，强调标准提高课题立项信息、起草单位、样品信息、研究草案甚至审核专家及审核意见的对外公开，确保标准工作公开、公平、公正。三是进一步强化鼓励机制。《中药标准管理专门规定》严格落实《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》的有关要求，将企业和社会第三方直接申请修订中药国家标准纳入药品标准形成机制。四是构建中药标准快速修订机制，要求制定相关配套文件，加快相关品种的中药标准修订工作。

五、《中药标准管理专门规定》在推进中药标准协调管理工作方面采取了哪些措施？

中药标准涉及部门较多，情况较为复杂。《中药标准管理专门规定》重点对中药标准管理过程中可能涉及的协调问题进行了明确。一是加强省级中药标准、中药注册标准和中药国家标准的协调，明确需制定中药国家标准和核发中药注册标准的情形。提出建立中药注册标准、省级中药标准转化中药国家标准的工作机制，加强各类标准的融合与转化。二是明确中成药国家标准修订涉及上市后变更管理的衔接事项。对中成药国家标准中涉及的重大变更和中等变更的，应按照上市后变更管理相应规定获得批准或备案后，可对标准中相关内容进行修订；涉及微小变更的，可对标准相关内容进行修订后，由药品生产企业按上市后变更管理

相应要求进行年报即可。三是进一步理顺中药通用名称管理机制。明确仅有注册标准的中药通用名称修订的程序，参照《药品注册管理办法》通用名称核准有关程序，由药品生产企业按照补充申请要求进行申报，由药品审评中心通知药典委员会核准通用名称并提供相关资料，药典委员会核准后反馈药品审评中心。

【药物科普】

世界肝炎日 | 安全合理用药，谨防“药物性肝损伤”

来源：南方网

都说药能治病，可是用药不当也会“致病”！

今年的7月28日是第十四个“世界肝炎日”。肝炎分为病毒性肝炎、酒精性肝炎、单纯性脂肪肝、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等，其中“药物性肝损伤”与人们的用药习惯息息相关，大多数药物都需要经过肝脏代谢，乱吃药会加重肝脏负担，容易导致药物性肝损伤。

那药物性肝损伤都有哪些表现？哪些药品容易引起药物性肝损伤？如何预防药物性肝损伤呢？一起来看看。

Q1 药物性肝损伤都有哪些表现？

药物性肝损伤临床表现没有特异性，多数患者可能为肝功能酶学指标的异常，而无明显的症状；少数患者可能有些非特异性的症状，如食欲减退、恶心、呕吐、疲劳等；有些患者会出现特异性肝损伤症状，如黄疸、皮肤瘙痒、肝性脑病等。

Q2 导致药物性肝损伤的风险因素有哪些？

已知的风险因素可归纳为**药物相关**和**宿主相关**两大类。

1 药物相关风险因素

化学性质、活性产物、给药方式、用药剂量、持续时间、多种药物相互作用等。

2 患者个体差异

非遗传性因素（如年龄、性别、饮酒、妊娠、伴随疾病等）、遗传因素。

Q3 哪些药品容易引起药物性肝损伤？

肝脏是人体药物代谢的主要器官，也是药物损伤的主要靶器官，目前已知有超过1100种药物可在不同程度上引起肝损伤。常见药物包括：

1 抗结核药

常见能引起药物性肝损伤的抗结核药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素等，它们均具有明显的肝毒性，且三者联用会增加肝损伤的风险。

2 抗肿瘤药

抗肿瘤化疗药物性肝损伤占据我国药物性肝损伤发生的第三位（8.34%），几乎所有的化疗药物都能够引起药物性肝损伤，而多线化疗者、应用化疗药物剂量偏大者、合并基础肝病患者、年龄较大者、既往酗酒者、中度营养不良肿瘤患者、合并使用的药物较多者发生率更高。

3 中枢神经系统药物

常见于奥卡西平、卡马西平、地西泮等，这类药物通常使用周期长、联合用药多，更容易对肝功能造成不良影响。

4 心血管系统药物

常见于贝特类（非诺贝特）、降脂药（阿托伐他汀、瑞舒伐他汀）、降压药（卡托普利、普洛萘尔、美托洛尔）、抗心律失常药（美西律、胺碘酮）。

除此之外

非甾体抗炎药（对乙酰氨基酚、对氨基水杨酸钠、阿司匹林、布洛芬）、代谢性疾病用药（如胰岛素、二甲双胍、丙硫氧嘧啶等）、激素类药物（甲羟孕酮、甲状腺片等）、生物制剂（英夫利昔单抗、培美曲塞等）、抗感染药（阿莫西林-克拉维酸、利福平、异烟肼等）、中草药（乌头、何首乌、土三七等）、膳食补充剂等临床上也有致肝损伤的案例发生，长期用药的患者，需格外注意。

Q4 如何预防药物性肝损伤？

虽然很多药具有潜在的肝毒性，但这并不意味着这些药物都得被列入“黑名单”，大家也无需谈药色变，**遵从医嘱、合理使用才是科学预防药物性肝损伤的关键。**

第一 不要盲目相信偏方、验方、广告等，切忌盲目跟风使用中草药及相关制剂，对于成分不明的药物，最好不要服用。

第二 如果必须用药，应仔细和医生或药师确认药物的用法、用量、疗程等，并严格遵循使用量。

第三 长期服药的患者应及时检测肝功能，早发现、早诊断、早治疗。已发生药物性肝损伤的患者应及时停药，并有计划、全面地治疗，防止病情加重和并发症的发生。

【临床用药】

本院抗菌药物使用指导—注射用头孢噻肟钠他唑巴坦钠

头孢噻肟钠他唑巴坦钠

分类：头孢菌素类抗生素。

成分

本品为复方制剂，含头孢噻肟钠（以头孢噻肟计）和他唑巴坦钠（以他唑巴坦计）的比例为 6:1，不含辅料。

性状

本品为白色至微黄色结晶或粉末。

适应症

本品仅用于对头孢噻肟耐药而对本品复方敏感的中重度感染患者。

为了减少耐药细菌的产生和保持本品及其他抗菌药物的有效性，本品应只用于治疗或预防经证实或有确凿证据怀疑是由细菌所引发的感染。在选择或修改抗菌药物治疗方案时，应考虑细菌培养和药敏试验结果。如果没有这些试验的数据做参考，则应当根据当地流行病学和病原菌敏感性进行经验性治疗。

在治疗前应进行细菌培养和药敏试验以分离并鉴定感染病原菌，确定其对该抗菌药物的敏感性，在获得以上药敏结果之前可以先使用该抗菌药物进行治疗，得到药敏结果后再选择进行针对病原菌的治疗。

在治疗期间应定期进行细菌培养和药敏试验以掌握病原菌是否对抗菌药物持续敏感，并在细菌出现耐药性后能够及时发现。

本品适用于敏感细菌所致的下列感染：

（1）下呼吸道感染：由肺炎链球菌（原肺炎双球菌）、化脓性链球菌 *（A 组溶血性链球菌）和其他链球菌（除了肠球菌，如粪肠球菌）、金黄色葡萄球菌（产青霉素酶和不产青霉素酶）、大肠埃希菌、克雷伯菌属、流感嗜血杆菌（包括氨苄西林耐药菌株）、副流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、黏质沙雷氏菌 *、肠杆菌、吲哚阳性变形杆菌属和假单胞菌属（包括铜绿假单胞菌）引起的包括肺炎在内的下呼吸道感染。

（2）泌尿生殖道感染：由肠球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌 *（产青霉素酶和不产青霉素酶）、枸橼酸杆菌属、肠杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯菌属、奇异变形杆菌、普通变形杆菌 *、斯氏普罗威登菌、摩根氏菌 *、雷氏普罗威登斯菌*、黏质沙雷氏菌和假单胞菌属（包括铜绿假单胞菌）引起的尿路感染。

本品可用于治疗由淋病奈瑟氏菌（包括产生青霉素酶菌株）引起的单纯性尿道炎、子宫颈和直肠感染。

（3）妇科感染：由表皮葡萄球菌、链球菌属、肠球菌、肠杆菌属*、克雷伯氏菌属 *、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、拟杆菌属（包括脆弱拟杆菌 *）、梭菌属、厌氧球菌属（包括消化链球菌属和消化球菌属）和梭杆菌属（包括核梭杆菌 *）引起的包括盆腔炎、子宫内膜炎和盆腔蜂窝织炎在内的妇科感染。

（4）菌血症 / 败血症：由大肠埃希菌、克雷伯菌属、粘质沙雷氏菌、

金黄色葡萄球菌和链球菌（包括肺炎链球菌）引起的菌血症 / 败血症。

（5）皮肤及皮肤软组织感染：由金黄色葡萄球菌（产青霉素酶和不产青霉素酶）、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌（A 组溶血性链球菌）和其他链球菌、肠球菌属、不动杆菌属 *、大肠埃希菌、枸橼酸杆菌属（包括弗劳德枸橼酸杆菌*）、肠杆菌属、克雷伯菌属、奇异变形杆菌、普通变形杆菌 *、摩根氏菌、雷氏普罗威登斯菌 *、假单胞菌属、粘质沙雷氏菌、拟杆菌属和厌氧球菌属（包括消化链球菌属和消化球菌属）引起的皮肤及皮肤软组织感染。

（6）腹腔感染：由链球菌属 *、大肠埃希菌、克雷伯菌属、拟杆菌属、厌氧球菌属（包括消化链球菌属 * 和消化球菌属 *）、奇异变形杆菌 * 和梭菌属 * 引起的包括腹膜炎在内的腹腔感染。

（7）骨和关节感染：由金黄色葡萄球菌（产青霉素酶和不产青霉素酶）、链球菌属（包括化脓性链球菌 *）、假单胞菌属（包括铜绿假单胞菌 *）和奇异变形杆菌 * 引起骨和关节感染。

（8）中枢神经系统感染：由脑膜炎奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、克雷伯菌属 * 和大肠埃希菌 * 引起的中枢神经系统感染，例如脑膜炎和脑室炎。

（*）在人体器官系统中，这种微生物的有效性研究少于 10 例感染。

用法用量

静脉滴注给药，用 10ml 灭菌注射用水或 0.9% 氯化钠注射液溶解本品后，加入到 5% 葡萄糖注射液，或 0.9% 氯化钠注射液，或 5% 葡萄糖氯化钠注射液 100ml 中静脉滴注。滴注时间为 1 小时以上。

建议本品在临床上溶于 0.9% 氯化钠注射液/5% 葡萄糖注射液滴注时应在使用时现配，并最好在配伍后 4 小时内滴注完毕；或配伍后于冷处（2 ~ 8℃）保存，保存时间不超过 2 小时，并在 4 小时内滴注完毕。

用于中重度感染，常用量为每次 2.34g（其中头孢噻肟钠 2g，他唑巴坦钠 0.34g），每日三次，或每次 3.51g（其中头孢噻肟钠 3g，他唑巴坦钠 0.51g），每日两次；特别严重的感染可酌情增加剂量，其中他唑巴坦最大推荐剂量为 1.5g/ 日。

严重肾功能减退病人应用本品时须适当减量，血清肌酐超过 424 μ mol /L（4.8mg）或肌酐清除率低于 20mg/ 分时，本品的维持量应减半；血清肌酐超过 751 μ mol /L（8.5mg）时，维持量正常量的 1/4。需血液透析者一日 0.585-2.34g。但在透析后应加用 1 次剂量。

疗程：疗程取决于病程，通常疗程为 4 ~ 14 天，严重复杂感染可适当延长。

禁忌

对头孢菌素类或 β - 内酰胺酶抑制剂过敏者禁用。

注意事项

1. 使用本品前应仔细询问患者有无头孢噻肟钠、头孢菌素、青霉素或其他药物的过敏史。对有青霉素 I 型过敏反应史的患者应慎用本品。使用本品时如发生过敏反应，应停用。严重过敏反应需给予肾上腺素或采取其他的紧急处理。

2. 头孢噻肟钠应慎用于有胃肠疾病史者，尤其是结肠炎的患者。应用头孢噻肟可能引起假膜性肠炎。在应用过程中如发生腹泻且怀疑为假膜性肠炎

时，应立即停药并予以甲硝唑口服，无效时考虑口服万古霉素或去甲万古霉素。

3. 由肾功能不全引起的一过性或持久性少尿的患者使用头孢噻肟钠后可产生高而持久的血药浓度，因此对于这类患者，应减少每日的总药量。给药的持续时间应由肾功损害程度、感染的严重程度以及致病菌的敏感性决定。目前，还没有临床证据证明是否有必要调整严重肾功能衰竭患者的用药量，建议在得到进一步数据前，重度肾功能损害者应减量。

4. 头孢噻肟钠和其他的抗生素一样，长期使用可导致菌群失调。如果在治疗过程中发生了双重感染，应采取恰当的治疗措施。

5. 头孢噻肟钠同其他的 β - 内酰胺类抗生素一样，过长时间的使用可能会导致粒细胞减少，甚至发生更为少见的粒细胞增多。因此连续用药 10 天以后，应对血细胞数进行监测。

6. 头孢噻肟钠和其他的胃肠外给药的抗感染药物相似，能刺激局部组织，多数患者会因头孢噻肟钠的血管外渗物反应而需更换输注部位；少数情况下可因广泛的头孢噻肟钠外渗物反应而致组织坏死，此时需要外科治疗。为了使潜在的组织炎症反应最小化，应常规的监测输注部位，必要时需更换输注部位。

7. 对诊断的干扰：应用头孢噻肟的病人抗球蛋白（Coombs）试验可出现阳性反应；孕妇产前应用本品，此反应可出现于新生儿，用硫酸铜法测定尿糖可呈假阳性。由于应用头孢噻肟病人的血清碱性磷酸酶、血尿素氮、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶或血清乳酸脱氢酶值可增高，故使用本品时应监测上述各项临床值，并审慎判别其临床意义。

8. 当治疗盆腔炎患者，疑似病原体之一为沙眼衣原体时，需联合应用抗衣原体药物进行治疗。

9. 本品与氨基糖苷类不可同瓶滴注。

孕妇及哺乳期妇女用药

头孢噻肟可经乳汁排出，哺乳期妇女应用时虽无发生问题的报告，但妇女应用本品时宜暂停哺乳。本品可透过血 - 胎盘屏障进入胎儿血循环，因此，孕妇应限于有确切适应证的患者，权衡利弊后使用。

儿童用药

目前尚无儿童应用注射用头孢噻肟钠他唑巴坦钠的研究资料。

老年用药

老年患者如有肾功能减退，则须相应调整剂量。

头孢噻肟主要通过肾脏排泄，对于肾功能受损的患者来说，使用本品出现毒性的风险更大。因为老年患者更容易发生肾功能减退，应谨慎选择给药剂量，同时密切监测肾功能（参见【注意事项】部分）。

临床药理

头孢噻肟钠药代动力学：静脉滴注本品 2.34g（头孢噻肟钠 2g 和他唑巴坦钠 0.34g）60 分钟后，血药峰浓度分别为 $(108 \pm 9) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(15.4 \pm 1.4) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。头孢噻肟的蛋白结合率为 30- 50%，他唑巴坦的血浆蛋白结合率为 20-23%，消除半衰期（ $t_{1/2\beta}$ ）分别为 $(1.12 \pm 0.12) \text{h}$ 和 $(1.06 \pm 0.10) \text{h}$ 。

头孢噻肟广泛分布于全身各种组织和体液中。正常脑脊液中的药物浓度很低；脑膜炎患者应用本品后，脑脊液中可达有效浓度。支气管分泌物、中

耳溢液、胸腔积液、脓胸脓液、腹水、胆囊壁、胆汁、骨组织中亦均可达有效浓度。本品可透过血 - 胎盘屏障进入胎儿血循环，少量亦可进入乳汁。 $1/3 \sim 1/2$ 的药物在体内代谢成为去乙酰头孢噻肟（抗菌活性为头孢噻肟的 $1/10$ ）和其他无活性的代谢物。约 80%（74% ~ 88%）的给药量经肾排泄，其中约 50% ~ 60% 为原形药，10% ~ 20% 为去乙酰头孢噻肟。头孢噻肟经胆汁排泄的量甚少，约为给药量的 0.01% ~ 0.1%。丙磺舒可使头孢噻肟的肾清除减少 5%， $t_{1/2\beta}$ 延长 45%。

他唑巴坦在胃肠道、肺、胆囊、皮肤中具有高浓度，特别是胃肠道和皮肤中的浓度最高。他唑巴坦分布完全，大部分分布入间质，主要在肝细胞中代谢导致 β - 内酰胺环裂解形成无活性代谢物 M1。他唑巴坦消除途径包括肾超滤清除和肾、肝、胃肠排泄，经肾小管分泌及肾小球滤过的清除率约占剂量的 50 ~ 60%，胆排泄率为 2%，经粪排泄率为 0.64%。

使用本品后头孢噻肟和他唑巴坦之间未见有任何药代动力学相互作用。

贮藏

遮光，密闭，不超过 25℃ 保存。

使用管理

注射用头孢噻肟钠他唑巴坦钠属于特殊使用级抗菌药物，使用必须符合以下要求：

一、须经 3 名抗菌药物会诊专家的会诊同意，并填写会诊单（会诊单一式两份，一份交药房，一份附病案），由具有高级职称的医师开具处方，凭会诊单到药房取药。

二、紧急情况下未经会诊同意或需越级使用的，处方量不得超过 1 日用

量，必须在病案上做好相关记录，次日及时补齐会诊单。

三、病程记录必须记录会诊相关内容，并附上药敏报告。