

# 药学简讯 (内部刊物)

季刊

2011年12月改版

## 主管单位

西安交通大学第二附属医院

## 主办单位

西安交通大学第二附属医院药  
学部

## 名誉主编

高 亚

## 主编

仵文英

## 副主编

张抗怀 王 娜

## 本期责任编辑

张 莉

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

eryuanyjk@163.com

## 网址

<http://www.2yuan.org/>

Hospitals/Main

2015年第3期(总第68期)

# 目 录

## 药事管理

我国高警示药品推荐目录 2015 版..... (1)

关于加强含可待因复方口服液制剂管理的通知..... (2)

## 辅助用药

关于医疗机构临床辅助用药使用管理要求及辅助用药目录..... (2)

## 治疗指南

恩替卡韦临床应用专家共识: 2015 年更新..... (3)

晚期非小细胞肺癌治疗要点更新(2015 年版)..... (5)

应激性溃疡防治专家建议(2015 年版)..... (7)

## 个体化用药

药物基因组学对器官移植后他克莫司药动学影响的研究进展..... (9)

## 抗菌药物

《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》更新..... (11)

## 合理用药

不容小觑: 药物相互作用致低血糖..... (16)

浅谈中成药的合理应用..... (17)

抗血小板和抗凝药物临床使用的 10 条小贴士..... (20)

如何处理他汀类药物相关肌痛..... (19)

## 药学监护

临床药师参与 1 例嗜酒化脓性脑膜炎患者的药物治疗..... (23)

## 药物警戒

加拿大警示与注意缺陷多动障碍药物相关的自杀风险..... (26)

英国警示噻托溴铵吸入剂的心血管风险..... (28)

澳大利亚警示甲氨蝶呤的乙肝病毒再激发风险..... (28)

## 科研动态

[ESC2015]利伐沙班可有效预防房颤相关卒中..... (29)

微型糖尿病泵在 3 期试验中疗效优于西格列汀..... (30)

## 我国高警示药品推荐目录 2015 版

日前，中国药学会医院药专业委员会用药安全专家组在京召开会议，会议发布了中国高警示药品目录。高警示药品即通常所说的高危药品，是指若使用不当或发生用药错误会对患者造成伤害/死亡的药品。专家组经过对全国 23 家医疗机构医务人员调研，获得并发布了中国高警示药品目录，该目录共包含 24 类、14 种药品。与国际上借鉴运用较多的 ISMP 高警示药品目录相比，我国的目录增加了对育龄人群有生殖毒性的药品（如阿维 A 等）和静脉途径给药的茶碱类药物 2 类药品，以及高锰酸钾外用制剂、凝血酶冻干粉、注射用三氧化二砷和阿托品注射液（规格 5mg/ml）4 种药品。

药品种类或品种	药品种类或品种
100ml 或更大体积的灭菌注射用水（供注射、吸入或冲洗用）	阿片酊
茶碱类药物，静脉途径	阿托品注射液（5mg/ml）
肠外营养制剂	高锰酸钾外用制剂
非肠道和口服化疗药	加压素，静脉注射或骨内
腹膜和血液透析液	甲氨蝶呤（口服，非肿瘤用途）
高渗葡萄糖注射液（20%或以上）	硫酸镁注射液
抗心率失常药，静脉注射（如胺碘酮、利多卡因）	浓氯化钾注射液
抗血栓药（包括抗凝药、Xa 因子拮抗剂、直接凝血酶抑制剂和糖蛋白 II b/IIIa 抑制剂）	凝血酶冻干粉
口服降糖药	肾上腺素，皮下注射
氯化钠注射液（高渗，浓度>0.9%）	缩宫素，静脉注射
麻醉药，普通、吸入或静脉用（如丙泊酚）	硝普钠注射液
强心药，静脉注射（如米力农）	依前列醇，静脉注射
神经肌肉阻断剂（如琥珀胆碱，罗库溴铵，库维溴铵）	异丙嗪，静脉注射
肾上腺素受体激动药，静脉注射（如肾上腺素）	注射用三氧化二砷
肾上腺素受体拮抗药，静脉注射（如普萘洛尔）	

小儿用口服的中度镇静药（如水合氯醛）	
心脏停搏液	
胰岛素，皮下或静脉注射	
对育龄人群有生殖毒性的药品，如阿维 A 胶囊、异维 A 酸片等	
造影剂，静脉注射	
镇痛药/阿片类药物，静脉注射，经皮及口服（包括液体浓缩物，速释和缓释制剂）	
硬膜外或鞘内注射药	
脂质体的药物（如两性霉素 B 脂质体）和传统的同类药物（如两性霉素 B 去氧胆酸盐）	
中度镇静药，静脉注射（咪达唑仑）	

**附注：**

基于遵从英文原文（High-Alert Medications）语义、方便对患者进行用药交代、避免歧义，将“高危药品”更名为“高警示药品”。

（来源：国家食品药品监督管理局网站）

## 关于加强含可待因复方口服液剂管理的通知

食品药品监管总局、公安部和国家卫生计生委联合发布了《关于将含可待因复方口服液体制剂列入第二类精神药品管理的公告》，自 2015 年 5 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》等相关规定，加强对含可待因复方口服液体制剂的管理，使用精神药品专用处方开具含可待因复方口服液体制剂，单方处方量不得超过 7 日常用量。

（来源：国家食品药品监督管理局网站）

### • 辅助用药 •

## 关于医疗机构临床辅助用药使用管理要求及辅助用药目录

云南省卫计委 9 月 10 日发文，为了规范医院药品使用管理，控制医疗费用不合理增长，结合近期云南省医疗机构辅助治疗药品采购量快速增长的情况，要求各级各类医疗机构严格管理辅助用药的临床应用，并发布了云南省 122 种辅助药品目录。

各级各类医疗机构对临床辅助用药具体管理措施如下：

1. 组织医院处方点评工作组每月对进入医疗机构药品消耗金额排名前 20 位的注射用辅助治疗药品进行处方点评。

2. 每月随机抽取上述进入排名进入前 20 位的每隔药物门急诊处方不得少于 50 张，住院病历不得少于 30 份进行点评。

3. 点评结果按《医院处方点评管理规范（试行）》要求进行判定，处方或住院医嘱不适宜率应 $\leq 10\%$ ，超过 10%应进行预警。若连续三个月某药均进入排名前 20 位且第三个月用药不适宜率仍超过 10%，则该药应停止在医院使用，并且本年度内不得恢复使用。

4. 对正在使用进入目录的药品运行期病历进行重点抽查，对发现的不合理用药行为应及时制止。

辅助用药目录包括了临床用量较大的活血化瘀类辅助药品如，参麦注射液、大株红景天注射液、丹红注射液、灯盏花素注射液、疏血通注射液等；抗肿瘤辅助药品如，药艾迪注射液、康艾注射液、康莱特注射液；维生素类如，维生素 B<sub>12</sub>注射液、维生素 B<sub>1</sub>注射液、维生素 B<sub>6</sub>注射液、维生素 C 注射液；调节免疫类辅助药品如，甘露聚糖肽、胸腺肽注射液、胸腺五肽注射液等共计 122 个品种。

（来源：云南卫生和计划生育委员会网站）

## ·治疗指南·

### 恩替卡韦临床应用专家共识：2015 年更新

恩替卡韦（entecavir, ETV）是当前乙型肝炎（CHB）患者抗病毒治疗的一线药物之一。近期国内感染病学与肝病领域专家对 ETV 相关数据进行总结分析，形成了《恩替卡韦临床应用专家共识：2015 更新》，具体内容如下。

ETV 需空腹给药，可以建议患者睡前空腹 2 小时后服用。肝功能失代偿与肝硬化患者无需调整给药方案。肾功能不全患者可以根据 Ccr 调整给药间隔。

表 1 肾功能不全患者 ETV 用药间隔调整的推荐方案

Ccr(ml/min)	用药间隔调整
Ccr $\geq 50$	常规剂量，每日一次
30 $\leq$ Ccr $\leq 50$	常规剂量，每 2 日一次
10 $\leq$ Ccr $\leq 30$	常规剂量，每 3 日一次
Ccr $< 10$ 或血液透析*或持续性不卧床腹膜透析患者	常规剂量，每 5~7 日一次

注：\*需在血液透析后给药

ETV 应作为符合抗病毒治疗指征的 CHB 初治患者的首选药物之一，ETV 抗病毒治疗应严格把握适应症。无论 HBeAg 阳性与阴性 CHB 患者，均应尽可能延长疗程以减少复发。

ETV 治疗拉米夫定（LAM）经治 CHB 患者的耐药发生率较高，一般不推荐 ETV 单药用于 LAM 经治患者的抗病毒治疗，LAM 耐药患者采用 ETV+阿德福韦酯（ADV）挽救治疗疗效优于 LAM+ADV（B1）。LdT 经治患者应用 ETV 挽救治疗的方案可参照 LAM 经治患者。

对于 ADV 初治疗效欠佳，包括应答不佳、停药复发以及 ADV 耐药的患者，可考虑换用 ETV 作为后续治疗方案。

对于 ADV 与 LAM（或替比夫定）多药经治者，可考虑采用 ETV+替诺福韦（TDF）或 ETV+ADV 的挽救治疗。

代偿期与失代偿期的乙型肝炎肝硬化患者，只要 HBV DNA 可检测出，均应考虑抗病毒治疗；失代偿期肝硬化患者仅 HBsAg 阳性可酌情考虑抗病毒治疗；其中多数患者需要长疗程甚至终生治疗。对于此类患者 ETV 因其抑制 HBV 作用强且耐药发生率低的特点，应作为一线抗病毒治疗药物之一。

对于 HBV DNA 可检测到的 HCC 患者，ETV 应作为一线抗病毒治疗药物之一。HBsAg 阳性的 HCC 患者在接受肝动脉化疗栓塞术或全身化疗前应给予预防 HBV 感染再激活的符合抗病毒治疗指征的肝衰竭患者应及时

抗病毒治疗，ETV 应作为抗病毒治疗一线方案之一。急性与亚急性肝衰竭患者应持续治疗至发生 HBsAg 血清学转换，慢加急性肝衰竭与慢性肝衰竭患者常为终生用药。病毒治疗，ETV 应作为首选药物之一。

接受化疗或免疫抑制等治疗前的患者应在治疗前进行 HBsAg 和抗-HBc 筛查。ETV 可作为 HBsAg 阳性患者接受化疗或免疫抑制等治疗前预防性抗病毒治疗药物之一。ETV 至少需于免疫抑制治疗或化疗前 2~4 周给药，并持续治疗至达到相应停药标准。单一抗-HBc 阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时需密切监测 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平，必要时尽早应用 ETV 等药物预防 HBV 感染再激活。

HBV 感染相关终末期肝病患者可在肝移植前应用 ETV 抗病毒药物以将 HBV DNA 降至最低水平，降低患者移植后 HBV 复发的风险，并可以使部分失代偿肝硬化患者病情得到缓解。移植肝后可采用 ETV 联合 HBIG 预防 HBV 再感染。

HBV 感染相关终末期肝病患者可在肝移植前应用 ETV 抗病毒药物以将 HBV DNA 降至最低水平，降低患者移植后 HBV 复发的风险，并可以使部分失代偿肝硬化患者病情得到缓解。移植肝后可采用 ETV 联合 HBIG 预防 HBV 再感染。

儿童患者治疗指征与疗程可参考成人患者，抗病毒治疗应严格把握适应证，可在与家长进行充分沟通并知情同意的情况下，ETV 可有效抑制儿童 CHB 患者的病毒复制，且耐受性良好。对于年龄大于 5 岁的儿童患者，可在充分知情同意情况下考虑应用 ETV 进行抗病毒治疗。

男性 CHB 患者服用 ETV 期间供精致配偶妊娠者，可在充分知情同意下考虑继续妊娠。女性 CHB 患者服用 ETV 抗病毒治疗期间意外妊娠如决定继续妊娠可考虑酌情换用 TDF、LdT 或 LAM 抗病毒治疗，不推荐 ETV 用于 HBV 感染母婴垂直传播阻断，不推荐服用 ETV 的母亲进行母乳喂养。

应用 ETV 抗 HBV 治疗，依从性好的患者如出现病毒学应答不佳或病毒学突破，应及时进行基因型耐药检测并给予挽救治疗。

ETV 耐药患者建议加用/换用 TDF 抗病毒治疗，也可考虑加用 ADV 挽救治疗；另外也可考虑换用/加用干扰素作为挽救治疗。

（来源：《中国肝病杂志》2015 年第 7 卷第 2 期）

## 晚期非小细胞肺癌治疗要点更新（2015 年）

2015 年 9 月，美国临床肿瘤协会(ASCO)发布了对晚期非小细胞肺癌(Stage IV NSCLC)系统治疗的指南更新：与传统的以铂类药物为主的化疗方案相比，本次更新强调了靶向治疗和姑息疗法在晚期非小细胞肺癌治疗中的重要性。

### 更新要点

- 1、对于 IV 期非小细胞肺癌的患者没有治愈方法。
- 2、对患者的化疗决定不应仅仅基于年龄。

### 一线治疗

1. 对不存在表皮生长因子 EGFR 敏感型基因突变，或间变性淋巴瘤激酶 ALK 基因重排，但体能状态（PS）在 0-1 级（或某些 2 级）的患者：推荐使用细胞毒性药物联合化疗方案，以铂类药物优先，同时联合早期姑息治疗及对症治疗。基于肿瘤的组织学特征不同（如鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌），治疗方法有所不同。（I，A）

2. 在没有治疗禁忌的情况下，推荐在卡铂+紫杉醇方案基础上加入贝伐单抗。（II，A）

3. 对 PS 2 级患者：可以采用联合或单一化疗或单用姑息疗法。（化疗 III，B；姑息疗法 I，B）
4. 对存在 EGFR-敏感型基因突变患者：推荐使用阿法替尼、埃罗替尼或吉非替尼。（I，A）
5. 对存在 ALK 基因重排的患者：推荐克唑替尼。（II，B）
6. 对存在 ROS1 基因重排的患者：推荐克唑替尼。（非正式共识，III，C）
7. 在疾病进展或经 4 轮化疗疾病无明显改善的患者，一线治疗应停止。
8. 对经 4 周期含培美曲塞化疗后疾病状态控制或改善的患者：可继续培美曲塞维持；如初次化疗方案中不含培美曲塞，可考虑更换化疗方案或暂停化疗至疾病进展。（加入培美曲塞：II，B）

## 二线治疗

1. 对非鳞状细胞肺癌（NSCC）患者：可考虑使用多烯紫杉醇、埃罗替尼、吉非替尼或培美曲塞。（I，A）
2. 对鳞状细胞癌患者：可接受使用多烯紫杉醇、埃罗替尼、吉非替尼。（I，A）
3. 对存在 EGFR 敏感型基因突变患者但对一线 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗不敏感患者：推荐对 NSCC 患者使用细胞毒性药物联合化疗方案。（非正式共识，I，B）
4. 对存在 EGFR 敏感型基因突变经 EGFR-TKIs 初始治疗有效但后期不能控制的患者：可考虑更换化疗方案，或更换为另一种 EGFR-TKI。（非正式共识，III，C）
5. 对存在 ALK 基因重排经一线克唑替尼不能控制患者：可考虑化疗或色瑞替尼治疗。（化疗 I，A；色瑞替尼 II，B）

## 三线治疗

1. 未经埃罗替尼或吉非替尼治疗且 PS 0-3 级的患者：可考虑使用埃罗替尼。
  2. 目前对于常规三线细胞毒性药物治疗数据尚不完全。
- （文中 I、II、III 为推荐等级，A、B、C 为证据等级）

（来源：丁香园）

# 应激性溃疡防治专家建议(2015 版)

## 一、定义

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指机体在各类严重创伤、危重疾病或严重心理疾病等应

激状态下,发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变,严重者可并发消化道出血、甚至穿孔,可使原有疾病的程度加重及恶化,增加病死率。

## 二、发病率及预后

重症监护病房中的危重症患者在发病后的 24h 内即可发生应激相关的胃肠道黏膜损伤,发病后的 1-3d 内胃镜检查发现 75%-100%的危重症患者出现胃黏膜损伤, SU 并发出血的发生率为 1%-17%, 平均为 8%, SU 并发穿孔的发生率约为 1%, 但出血、穿孔一旦发生,病死率将明显升高, 可达 50%-80%, 为 ICU 患者常见死亡原因之一。

## 三、应激源和危险因素

1. 诱发 SU 的基础疾病称为应激源, 其中最常见的应激源如下: (1) 严重颅脑、颈脊髓外伤; (2) 严重烧伤, 烧伤面积>30%; (3) 严重创伤、多发伤; (4) 各种困难、复杂的手术; (5) 脓毒症; (6) 多脏器功能障碍综合征; (7) 休克, 心、肺、脑复苏后; (8) 严重心理应激, 如精神创伤、过度紧张等; (9) 心脑血管意外等。

2. 在上述应激源存在的情况下, 以下危险因素会增加 SU 并发出血的风险: (1) 机械通气超过 48h; (2) 凝血机制障碍; (3) 原有消化道溃疡或出血病史; (4) 大剂量使用糖皮质激素或合并使用非甾体类抗炎药; (5) 急性肾功能衰竭; (6) 急性肝功能衰竭; (7) 急性呼吸窘迫综合征; (8) 器官移植等。

## 四、SU 的诊断

有应激源相关病史及相关危险因素、在原发病后 2 周内出现上消化道出血症状、体征及实验室检查异常, 即可拟诊 SU; 如内镜检查发现糜烂、溃疡等病变存在, 即可确诊 SU。

## 五、SU 的预防

SU 关键在于预防, 对合并有危险因素的危重症患者应作为预防的重点。

### (一) 药物预防 SU 的指征

1. 具有以下一项高危情况者应使用预防药物: (1) 机械通气超过 48h; (2) 凝血机制障碍[国际标准化比值(INR) > 1.5, 血小板 < 50×10<sup>9</sup>/L 或部分凝血酶原时间 > 正常值 2 倍];

(3) 原有消化道溃疡或出血病史; (4) 严重颅脑、颈脊髓外伤; (5) 严重烧伤(烧伤面积 > 30%); (6) 严重创伤、多发伤; (7) 各种困难、复杂的手术; (8) 急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭; (9) ARDS; (10) 休克或持续低血压; (11) 脓毒症; (12) 心脑血管意外; (13) 严重心理应激, 如精神创伤、过度紧张等。

2. 若同时具有以下任意两项危险因素时也应考虑使用预防药物: (1) ICU 住院时间 > 1 周; (2) 粪便隐血持续时间 > 3d; (3) 大剂量使用糖皮质激素(剂量 > 氢化可的松 250mg/d);



(4) 合并使用非甾体类抗炎药。

## (二) 预防 SU 的策略和措施

1. 积极处理基础疾病和危险因素，消除应激源：抗感染、抗休克，纠正低蛋白血症、电解质和酸碱平衡紊乱，防治颅内高压，保护心、脑、肾等重要器官功能。对原有溃疡病史者，在重大手术前可进行胃镜检查，以明确是否合并溃疡。

2. 加强胃肠道监护：可插入胃管，定期定时监测胃液 pH 值，必要时进行 24h 胃内 pH 监测，并定期监测血红蛋白水平及粪便隐血试验。

3. 应尽早肠内营养：数项观察性临床研究发现，早期肠内营养对于危重症患者不仅具有营养支持作用，持续的食物刺激有助于维持胃肠黏膜的完整性、增强黏膜屏障功能；可能对预防 SU 有重要作用。

## (三) 预防 SU 的药物选择

临床常用的预防 SU 的药物包括：质子泵抑制剂（PPI）、组胺-2 受体拮抗剂（H2RA）、抗酸药、胃黏膜保护剂等。

1. 抑酸药：（1）术前预防：对拟做重大手术的患者，估计术后有并发 SU 可能者，可在手术前开始应用口服 PPI 或 H2RA 以提高胃内 pH 值。（2）对严重创伤、高危人群的预防：PPI 比 H2RA 更能持续稳定的升高胃内 pH 值，降低 SU 相关出血风险的效果明显优于 H2RA。

2. 抗酸药：氢氧化铝、铝碳酸镁、5%碳酸氢钠溶液等，可从胃管内注入，使胃内 pH 值升高。但其降低 SU 相关出血风险的效果不及 PPI 和 H2RA 针剂。

3. 黏膜保护剂：可增加胃黏膜的防御功能，但是不能中和胃酸和提高胃内 pH 值。其降低 SU 相关出血风险的效果也不及 PPI 或 H2RA 针剂。

## (四) 监测 SU 治疗药物的副作用

为了减少预防 SU 药物的副作用，对危重症患者需把握给药指征。当患者存在 SU 相关出血的危险因素时才给予预防性用药，一旦危重症患者病情好转，应及时停用抑酸药。

（来源：丁香园）

## ·个体化用药·

### 药物基因组学对器官移植后他克莫司药动学影响的研究进展

钙调磷酸酶抑制药（calcineurin inhibitor, CNI）为器官移植术后预防和治疗急性排斥反

应的一线药物。他克莫司因其能更有效地保护移植器官，减少心血管病风险，提高移植物的长期存活率，已取代环孢素成为首选 CNI。他克莫司口服生物利用度个体差异大，治疗窗窄。剂量过大、血药浓度过高时，易产生难以与排异反应相区分的肾毒性；剂量不足、血药浓度过低时，会出现排异反应影响疗效。因此，监测他克莫司血药浓度已成为口服他克莫司患者的常规检查项目。人口统计学因素和药物相互作用是能够引起不同患者对他克莫司体内处置差异的两个因素。此外，越来越多的研究者开始关注导致个体间他克莫司药动学差异的遗传学理论基础。

### 1. 他克莫司药动学

他克莫司的主要吸收部位在胃肠道上部，口服后吸收不完全且个体差异较大。大多数患者约 2h 血药浓度可达峰值，但也有患者达峰时间长达 6h。这可能是由于作为他克莫司主要转运体的 P-糖蛋白（ABCB1）代谢中发挥更大的作用。他克莫司口服或静脉给药后少于 1% 以原型出现在尿中，这表明其在消除之前几乎完全被代谢。可见 CYP3A4 及 ABCB1 基因突变是造成他克莫司药动学个体差异的重要决定因素。

### 2. 细胞色素 P<sub>450</sub>3A5 (CYP3A5)

2001 年，KUEHL 等首先发现，位于 CYP3A5 基因第 3 内含子第 6986 位的 A>G 突变，会直接影响 CYP3A5 酶的表达水平。野生型患者可正常表达 CYP3A5 酶，而杂合型及突变型患者 CYP3A5 酶表达量则显著降低甚至为零。随后，这一发现不断被其他研究团队所证实。不同种族间的 CYP3A5 酶表达水平也存在差异，只有 5%~15% 的高加索人能够正常表达 CYP3A5 酶，而亚洲人（30%）和非洲人后裔（70%）能够正常表达者更多。

进一步研究发现：野生型患者在肾移植后需要更高剂量的他克莫司才能达到有效药物浓度。这一发现随后在不同种族的成年或儿童肾移植患者中得到验证。此外，在接受心脏、肝脏及肺移植后，野生型患者同样需要服用更多的他克莫司。PASSEY 等利用群体药动学（pop-PK）的方法拟合了他克莫司给药剂量公式，用于临床实践中计算不同个体他克莫司起始剂量。除了 4 个临床因素外（移植年龄、移植后时间、钙通道阻滞药使用与否、激素使用与否），此公式还包括了 CYP3A5 的基因型。足见该基因多态性位点对他克莫司代谢的重要性。

### 3. 其他位点

CYP3A5\*3 是目前最有效的他克莫司给药剂量预测指标。然而该位点并不能解释所有的变异情况。例如，在 TacTic 试验中，基于 CYP3A5 基因型给药组的患者中只有 43.2% 在最初的稳定阶段达到目标血药浓度。有理由推测其他基因突变也能够对他克莫司药物代谢造

成影响。药物转运体 ABCB1 存在较多等位基因位点，已有超过 50 个位点被发现。鉴于该基因在他克莫司吸收、分布、排泄中的重要性，这些等位基因对他克莫司药动学的影响被广泛地研究。ABCB1 基因多态性存在连锁不平衡现象，最受关注的有，3435C > T、1236C > T 和 2677G > T/A。然而这些位点对 ABCB1 蛋白表达和功能的影响尚不清楚。

CYP3A4\*1B，位于 CYP3A4 基因启动子 392 位点 A > G 的突变，是另一个正在研究中的等位基因，已被证实与 CYP3A4 活性增加有关。然而，该结果尚没有相一致的报道，且 CYP3A4\*1B 对他克莫司体内过程的影响尚不明确。携带该等位基因突变的患者需要更高剂量的他克莫司，但这很大程度上与 CYP3A5\*1 等位基因的改变有关。

CYP3A4\*22 位于 CYP3A4 基因第 6 内含子 (rs35599367, C > T)，在高加索人中的突变频率为 5%。该位点与 CYP3A4 mRNA 表达量的降低及体外 CYP3A4 酶活性的降低密切相关。ELENIS 等发现携带等位基因 T 的肾脏移植患者所需他克莫司水平较低。加入 CYP3A4\*22 基因多态性因素后，他克莫司给药剂量公式的精确性得到了提高。更重要的是，该位点对他克莫司药物浓度的影响与 CYP3A5 基因无连锁不平衡关系。遗憾的是目前报道该位点在亚洲人群中的突变频率为零。

#### 4 结束语

器官移植患者需要终生服用免疫抑制药物并频繁地承受毒性反应，缺乏安全有效的用药指导会带来灾难性后果甚至死亡。虽然治疗药物监测对他克莫司在临床的合理用药有较好的意义，但越来越多的器官移植医生寄希望药物基因组学能够提示患者发生不良反应或治疗失败的风险。

CYP3A5\*3 是他克莫司的代谢酶，CYP3A5 基因多态性影响 CYP3A5 酶的表达继而影响他克莫司的代谢。CYP3A5\*3 的极影多态性可影响他克莫司的代谢，根据 CYP3A5 基因不同基因型药物代谢的特点，针对性的调整用药剂量，有利于患者用药的有效性和避免不良反应。

(来源：医药导报 34 卷第八期)

## ·抗菌药物·

### 《抗菌药物临床应用指导原则（2015 版）》更新 及围手术期抗菌药物预防品种选择

近日，国家卫计委办公厅等部门正式发布《抗菌药临床应用指导原则（2015 版）》（以下简称《指导原则》）。2004 年版的《抗菌药物临床应用指导原则》同时被废止。2015 版

《指导原则》与 2004 版具体变更内容如下。

项目	2015 年版	2004 年版
抗菌药物治疗性应用基本原则	新增“放射、超声等影像结果”为细菌、真菌性感染依据；删除“门诊病人可根据病情药开展药敏工作”。	根据患者的症状、体征及血、尿常规等实验室检查结果,初步诊断细菌性感染。
抗菌药物经验性治疗	增加“对培养结果阴性的患者,应根据经验治疗的效果和患者情况采取进一步治疗措施”;删除旧版中氟喹诺酮类、氨基糖苷类等可一日给药一次的“重症感染者例外”这个注释。	氟喹诺酮类、氨基糖苷类等可一日给药一次(重症感染者例外)。
非手术预防预防用药基本原则	进一步将预防用药目的明确为“预防特定病原菌所致的或特定人群可能发生的感染”,并与预防用药基本原则区分开来。	仅提出内科、儿科预防用药的原则,包括预防用药的对象、时间、人群等,主要是用于患者原发疾病可以治愈或缓解者,预防一种或两种特定病原菌入侵体内在一段时间内发生的感染引起的感染,可能有效。
非手术预防用药指征	1.心衰、昏迷和休克等患者,“不应用”预防类抗菌药物。2.将不适应的范围进一步扩大到留置导尿管、留置深静脉导管以及建立人工气道(包括气管插管或气管切口)患者。3.对某些细菌性感染的预防用药指征与方案提出明确的预防对象和推荐预防方案。	心衰、昏迷和休克等患者,“不宜常规使用”预防类抗菌药物。
围手术期抗菌药物的预防性应用	强调了预防用药目的不包括与手术无直接关系的、术后可能发生其他部位感染。考虑预防用药的情况中,增加了感染的高危因素:糖尿病、免疫功能低下(尤其是接受器官移植者)、营养不良等患者。	包括术后可能出现的全身性感染。

抗菌药物在围手术期预防应用的给药方案	开始给药改为“在皮肤、粘膜切口前 0.5~1h”内或麻醉开始时；术中追加一次抗菌药物的条件改为“手术时间超过 3h 或超过所用药物半衰期的 2 倍以上，或成人出血量超过 1500ml”；明确提出“过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果，且预防用药时间超过 48h，耐药菌感染机会增加”。	开始给药时间为“术前 0.5~2h 内给药，或麻醉开始时给药。书中追加一次抗菌药物的条件为“手术时间超过 3h，或是雪亮大于 1500ml”
抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择	在 2009 年 38 号文的基础上的手术类型更加全面，而且对于同一个外科系统手术类型进行更为详细的区分。详见表 1。	仅提出需依据手术野污染或可能的污染菌种类选用，但未给出详细具体的推荐。
经验性抗菌药物治疗原则	相比 2004 年版，2015 年版根据新的临床指南等询证医学证据更加细化初始经验治疗的药物选择。	
抗菌药物的联合应用指征	1.2015 年版首次提出多重耐药菌及泛耐药菌感染时，需抗生素联合用药。 2.2015 年版同时也将 2004 年版“单一抗菌药物不能有效控制的感染性心内膜炎或败血症重症感染”这一联合用药的指标删除。	
抗菌药物临床应用管理	1.2015 年版新增医疗机构建立抗菌药物临床应用管理体系。 2.2015 年版重新定义了非限制使用级抗菌药物，其不但是经长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响小，价格相对较低的抗菌药物，而且应是已经列入基本药品目录，《国家处方集》和《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录》收录的抗菌药物品种。 3.2015 年版着重突出了特殊使用级抗菌药物应从严控制：特殊使用级抗菌药物不得在门诊使用；首次指出可以考虑越级应用特殊使用级抗菌药物的几种情况。 4.2015 年版新增抗菌药物临床应用的培训、评估和监督检查项目：①加强各级人员抗菌药物临床应用和管理培训；②评估抗菌药物使用合理性（科学设定控制指标、处方医嘱专项点评）；③反馈与干预（通过监测-反馈-干预-追踪模式促进抗菌药物临床应用的持续改进）；④加强监督检查。	

表 1.抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择<sup>[1][2]</sup>

手术名称	切口类型	可能的污染菌	抗菌药物
脑外科手术（清洁，无植入物）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
脑外科手术（经鼻窦、鼻腔、口咽部手术）	II	金黄色葡萄球菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素
脑脊液分流术	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
脊髓手术	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
眼科手术（如白内障、青光眼或角膜移植、泪囊手术、眼穿通伤）	I、II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	局部应用妥布霉素或左氧氟沙星等
头颈部手术（恶性肿瘤，不经口咽部粘膜）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
头颈部手术（经口腔黏膜）	II	金黄色葡萄球菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素
颌面外科（下颌骨切开复位或内固定，面部整形手术有移植物手术，正颌手术）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
耳鼻喉科（复杂性鼻中隔成形术，包括移植）	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
乳腺手术（乳腺癌、乳房成形术，有植物物如乳房重建术）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>

		链球菌属	
胸外科手术（食管、肺）	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，肺炎链球菌，格兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
心血管手术（腹主动脉重建、下肢手术切口涉及腹股沟、任何血管手术植入人工假体或异物，心脏手术、安装永久性心脏起搏器）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，MRSA 感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
肝、胆系统及胰腺手术	II、III	革兰阴性杆菌，厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素或头孢曲松 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或头霉素类
胃、十二指肠、小肠手术	II、III	革兰阴性杆菌，链球菌属，口咽部厌氧菌（如消化链球菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，或头霉素类
结肠、直肠、阑尾手术	II、III	革兰阴性杆菌，厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或头霉素类，或头孢曲松± <sup>[5]</sup> 甲硝唑
经直肠前列腺活检	II	革兰阴性杆菌	氟喹诺酮类 <sup>[4]</sup>
泌尿外科手术：进入泌尿道或经引道的手术（经尿道膀胱肿瘤或前列腺切除术、异物植入及取出，切开造口、支架的植入及取出）及经皮肾镜手术	II	革兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，或氟喹诺酮类 <sup>[4]</sup>
泌尿外科手术：涉及肠道的手术	II	革兰阴性杆菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，或氨基糖苷类±甲硝唑
有假体植入的泌尿系统手术	II	葡萄球菌属，革兰阴性杆菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> +氨基糖苷类，或万古霉

			素
经引道或经腹腔镜子宫切除术	II	革兰阴性杆菌，肠球菌属，B组链球菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素（经引道手术加用甲硝唑 <sup>[3]</sup> ，或头霉素类
腹腔镜子宫肌瘤剔除术（使用举宫器）	II	革兰阴性杆菌，肠球菌属，B组链球菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或头霉素类
羊膜早破或剖宫产	II	革兰阴性杆菌，肠球菌属，B组链球菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑
人工流产-刮宫术引产术	II	革兰阴性杆菌，肠球菌属，厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑，或多西环素
会阴撕裂修补术	II、III	革兰阴性杆菌，肠球菌属，链球菌属、厌氧菌（如脆弱拟杆菌）	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑
皮瓣转移术（游离或带蒂）或植皮术	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，链球菌属，革兰阴性菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
关节置换成形术、截骨、骨内固定术、腔隙植骨术、脊柱术（应用或不用植入物、内固定物）	I	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，链球菌属	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ，MRSA感染高发医疗机构的高危患者可用（去甲）万古霉素
外固定架植入术	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，链球菌属	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup>
截肢术	I、II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑



		链球菌属，革兰阴性菌，厌氧菌	
开放骨折内固定术	II	金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，链球菌属，革兰阴性菌，厌氧菌	第一、二代头孢菌素 <sup>[3]</sup> ± <sup>[5]</sup> 甲硝唑

[1]所有清洁手术通常不需要预防用药，仅在下列情况时可考虑预防用药：①手术范围大、手术时间长，污染机会增加；②手术涉及重要脏器，一旦发生感染将造成严重后果者，如头颅手术、心脏手术等；③异物植入手术，如人工心瓣膜植入、永久性心脏起搏器放置、人工关节置换等；④有感染高危因素如高龄、糖尿病、免疫力低下（尤其是接受器官移植者）、营养不良等患者。

[2]胃十二指肠手术、肝胆系统手术、结肠和直肠手术、阑尾手术、II或III类切口的妇产科手术，如果患者对β-内酰胺类抗菌药物过敏，可用克林霉素+氨基糖苷类，或氨基糖胺类+甲硝唑。

[3]有循证医学证据的第一代头孢菌素主要为头孢唑林，第二代头孢菌素主要为头孢呋辛。

[4]我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高，预防应用需严格限制。

[5]表中“±”是指两种及两种以上药物可联合应用，或可不联合应用。

（来源：中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会网站）

## ·合理用药·

### 不容小觑：药物相互作用致低血糖

老年人群常合并多种慢性疾病，因此在临床用药中应格外注意药物之间的相互作用，谨防药物不良反应的发生。近日，来自美国斯坦福大学医学院的 Paauw 教授通过一例因药物不良反应导致低血糖的病例，对联合用药时的药物选择提出了警示。

#### 病例介绍

患者，女性，83岁，因自感不适2周就诊。患者有2型糖尿病病史，因怀疑幽门螺杆菌胃炎和尿路感染接受药物治疗。当前用药：次水杨酸铋、格列本脲、西格列汀、奥美拉唑、阿莫西林、甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑（TMP/SMX）和赖诺普利。

实验室检查：钠 132mEq/mL；钾 5mEq/mL；氯 100mEq/mL；血糖 30mg/dL。

### 导致该患者低血糖最可能的原因是什么？

磺脲类药物，包括格列本脲，主要通过 CYP2C9 代谢，因此与抑制 CYP2C9 的药物联用可导致磺脲类药物浓度升高，从而引起血糖降低。可抑制 CYP2C9 的抗菌药物主要包括克拉霉素、红霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、甲硝唑和磺胺甲噁唑。可见该患者的低血糖是由磺胺类抗生素 TMP/SMX 和格列本脲的相互作用所引起。此外，该患者血钾水平轻度升高，同样可能是 TMP/SMX 所致。

最近的一项研究评价了联用 TMP/SMX 和磺脲类的老年糖尿病患者因低血糖接受急诊治疗的发生率。研究共纳入约 35000 名使用格列本脲或格列吡嗪的患者，其中接近 17% 联用 TMP/SMX。结果显示，联用 TMP/SMX 的糖尿病患者低血糖风险几乎是联用阿莫西林者的 4 倍。鉴于低血糖风险，许多临床医生避免在老年人中使用磺脲类药物。而格列本脲半衰期长，与其他磺脲类药物相比导致持续性低血糖的风险更高。

我们在老年糖尿病患者的临床用药中应特别注意药物之间的相互作用，针对不同的共患疾病合理选择治疗药物。

（来源：丁香园）

## 浅谈中成药的合理应用

中成药是指在中医药理论指导下以中草药和中药饮片为原料，经制剂加工制成各种不同剂型的中药制品，包括丸、散、膏、丹等各种传统剂型。近年来随着中成药剂型和品规的日渐丰富，临床上滥用中成药的现象也日益突出，中成药不良反应的报告也逐渐增多。为充分发挥中成药的疗效，避免中成药毒副作用所造成的不良后果，促进中成药的合理用药，特从以下几个方面浅议中成药的合理应用。

### 1. 合理应用中成药，须辨证使用，病证结合。

辨证论治是中医学认识疾病和处理疾病的基本原则。“证”既证候，是疾病过程中某一阶段或某一类型的病理概括，反映疾病的阶段性本质。合理有效的使用中成药首先就要准确辨证，“以辨病为先，以辨证为主”，即所选用的中成药必须和当前疾病的病证相吻合，否

则使用无效，延误病情，还有可能引发不良反应。如苏黄止咳胶囊功能疏风宣肺，止咳利咽，用于风邪犯肺，肺气失宣所致的咳嗽；而桔贝合剂功能润肺止咳，用于痰稠色黄，咯痰不爽的肺热咳嗽。但是这两个药品对于脾虚痰盛，肾气不固的咳喘则都不适用。再比如同是高血压病不同类型用药也不同：高血压属肝火上冲者可选用龙胆泻肝胶囊；高血压属肝阳上亢者应选用清脑降压片；高血压属痰湿蕴盛者可选用天麻眩晕宁合剂；高血压属肝肾阴虚者可服用杞菊地黄丸。如果高血压属肝肾阴虚证，服用龙胆泻肝胶囊可导致阴伤更甚而加重病情。

## 2. 合理应用中成药，须严格控制使用剂量

中成药的给药剂量，一定要结合药物性质，患者病情轻重以及个体差异而定。一定不要以为中成药较安全而随意改变剂量或盲目的长期使用。用量过小药力不足，收效甚微，不能达到治疗效果；用量过大，药力太猛，损伤人体正气。因此在一般情况下应按规定剂量服药，尤其对婴儿、老年人、孕妇一定要按规定剂量服药，不宜随意变动。一些含有毒成分的中成药，更要严格控制使用剂量，如麝香保心丸含有蟾酥，不宜过量久服；胆石通胶囊过量服用会导致胃粘膜损伤。

## 3. 合理应用中成药，须注意中成药的使用方法

中成药的使用方法一般包括服药时间和服药方法。使用方法的恰当与否，对中成药疗效的发挥有很大影响。

### (1) 服用时间

因为大多数食物可对中成药的吸收产生干扰，故而饭前服用中成药有利于吸收和药效的发挥，所以对于没有特殊服药时间规定的中成药，通常宜选在饭前或空腹时服。对于慢性病需长期服药者，宜养成定时服药的习惯；滋补药宜饭前空腹服用；驱虫药在空腹时服并忌油；肠道疾病应在饭前服用；对胃有刺激性的中成药则宜在饭后服用；安神药则在睡前服为最适宜。

### (2) 服用方法

中成药的服用方法也有讲究。丸剂颗粒较小者，直接用温开水送服；大蜜丸可以分成小粒吞服；水丸质硬者，可开水溶化后服；膏剂宜用开水冲服，避免直接倒入口中吞咽，以免粘喉而呕吐。有些中成药在服用时要加药引以助药效，如藿香正气丸在治疗呕吐时以生姜煎汤送服，以增强祛寒止吐作用；又如九味羌活丸以姜汤送服、跌打丸以黄酒送服效果更佳。

## 4. 合理应用中成药，必须注意中成药的服药禁忌

中成药的服药禁忌就是服药期间对某些食物的禁忌，又叫忌口。一般认为在服药期忌生冷、油腻、腥膻、不易消化及有特殊刺激性的食物。另外认为患者在服药期间食用某些食物

就会减弱药物的作用。如热性病服药期间禁食辛辣、油腻的热性食品；寒性病忌生冷食物，清凉饮料等；水肿者不宜多食盐；服用含人参、党参的中成药应忌食萝卜；皮肤病、外伤患者不要食用鱼、虾等“发”物；失眠患者服安神药时睡前不要饮浓茶、咖啡等。因此，在服用中成药治疗某些疾病时一定要重视服药禁忌，使中成药发挥最佳的疗效。

#### 5. 合理应用中成药，必须注意中成药的合理搭配

中成药的临床使用中，经常为了增强疗效而和其他中成药或者西药搭配使用。但若配伍不当，不但能使药效降低或消失，而且可能会导致毒副作用增加或引起药源性疾病，甚至死亡。这主要包括几种中成药重复用药、中西药联合用药不当以及中成药之间配伍禁忌等几个方面。

##### (1) 几种中成药重复用药

几种中成药的配合使用，应遵循药效互补及增效减毒原则，功能相同或基本相同的中成药原则上不宜叠加使用。由于有些医生对中成药成分不太了解，在临床上很易发生重复用药的现象。比如热淋清颗粒联合宁泌泰胶囊，这2种中成药功效相似，均为清热解毒，利尿通淋，用于湿热蕴结所致淋证，二药联用易导致剂量过大，导致不良反应的发生。再比如治疗气滞血瘀型冠心病、心绞痛时，速效救心丸联合复方丹参滴丸，这两种中成药都含有活血药和冰片，二药联用易导致药性寒凉的冰片服用过量，伤人脾胃，致使患者胃寒胃痛。

##### (2) 中西药联合用药不当

中西药各有所长，相互配合得当，往往能收到较好的疗效，但若配合不当，不但会降低疗效或使药效丧失，甚至可能出现毒性反应。如复方丹参片联合阿司匹林肠溶片，复方丹参片为含有丹参成分的复方制剂，具有活血化瘀，通经活络作用，与阿司匹林合用，可使作用增强，但易导致出血。故具有活血作用的丹参或含丹参成分的复方制剂不宜与阿司匹林、华法林等抗凝血药联合使用。再比如苏黄止咳胶囊联合氨茶碱片，苏黄止咳胶囊含有麻黄，与氨茶碱合用，可使氨茶碱毒性增强，可引起上腹部不适或中枢神经系统的不良反应，出现恶心、呕吐、失眠、头痛等。而且麻黄有效成分麻黄碱为拟肾上腺素药物，故麻黄或含麻黄制剂的中成药不宜与抗高血压药物，单胺氧化酶抑制剂，强心甙类药物等合用。

##### (3) 中成药之间配伍禁忌

“十八反”、“十九畏”中的药物应属于配伍禁忌，原则上是禁止使用的。对于饮片处方比较容易发现，但对于组方比较复杂的中成药，几种联和使用时存在的配伍禁忌很难被发现。比如小金丸联合慢肝养阴胶囊，小金丸中含有五灵脂，慢肝养阴胶囊含有人参，属于中药“十九畏”禁忌。

综上所述，临床合理应用中成药，一定要按照中医辨证的理论，病证结合，正确、合理地选用中成药；避免和减少用药剂量和时间的不正确以及不合理配伍而出现的药物不良反应，使中成药的使用发挥最佳疗效。

（来源：药学部 鬻伟新）

## 抗血小板和抗凝药物临床使用的 10 条小贴士

2015 年 8 月，来自哈佛大学布莱根妇女医院的 Jessica L Mega 等在 the Lancet 杂志上从药理学角度详细介绍了抗血小板和抗凝药物，本文则从 10 个方面对该文进行了总结。

1. 抗栓药物包括抗凝药和抗血小板药物，常用于治疗多种心血管疾病。抗栓治疗时应谨慎权衡药物的有效性和安全性。

2. 口服抗血小板药物以血小板黏附、激活或聚集为靶标，从而预防血栓形成。小剂量阿司匹林可选择性地抑制环氧化酶-1 (COX-1)，产生抗血小板作用，而大剂量阿司匹林则同时抑制 COX-1 和 COX-2，发挥抗炎、镇痛的作用。阿司匹林可永久地不可逆性地使血小板失活 7-10 天。口服阿司匹林后能够通过胃肠道快速吸收，30 分钟（普通阿司匹林）到 4 小时（肠溶剂型）就可达到最大血浆浓度。因此，推荐急性冠脉综合征患者嚼服 150-325mg 普通阿司匹林，以快速发挥临床作用。

3. 氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛等 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂可在阿司匹林之外产生进一步的抗血小板作用。氯吡格雷和普拉格雷均为前体药物，需要在体内生物转化后才能起效。600mg 负荷剂量的氯吡格雷可在 2 小时内产生抗血小板作用，而 60mg 负荷剂量的普拉格雷在 30 分钟内就可起效。二者停药后的消除时间需要 7-10 天。由于会增加出血风险，普拉格雷禁止用于既往卒中或短暂性脑缺血 (TIA) 的患者，也不建议用于 75 岁以上的老年人。

4. 替格瑞洛可通过独特的机制抑制 P2Y<sub>12</sub> 受体，停药后消除时间比氯吡格雷和普拉格雷更快，开始服用时需要给予 180 mg 的负荷剂量，随后以 90 mg 每天 2 次维持。尽管替格瑞洛可在 30 分钟内抑制 40% 的血小板，但在 ST 段抬高型心肌梗死的患者至少需要 4 小时才能达到有效抑制作用。应避免替格瑞洛与强效 CYP3A4 抑制剂和诱导剂、CYP3A4 酶底物（辛伐他汀和洛伐他汀）和西柚汁同时服用。

5. Vorapaxar 和 atropaxar 为凝血酶受体拮抗剂，可以抑制血小板聚集。美国食品药品监督管理局批准 Vorapaxar 用于心肌梗死和外周血管疾病的患者，但不能用于既往卒中、TIA 或颅内出血的患者。

6. 华法林等维生素 K 拮抗剂是最常使用的口服抗凝药。华法林可干扰维生素 K 依赖凝血因子的合成，包括凝血因子 II、VII、IX、X，蛋白 S 和蛋白 C。由于间接抑制维生素 K 依赖的凝血因子，华法林的半衰期为 40 小时，与 48-72 小时的延迟临床效果有关。给予维生素 K 或输注凝血因子可逆转华法林的作用。由于华法林治疗时间窗窄、容易出现与其它药物或食物发挥相互作用，使用时需要频繁监测。

7. 非维生素 K 口服抗凝药（NOACs）包括直接凝血酶抑制剂（达比加群）和 Xa 因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班）。这些药物起效快，均可部分通过肾脏排泄，需要根据肾功能不全的程度调整药物剂量。每种药物都有可能与其它药物产生药物相互作用，包括 P-糖蛋白底物（如维拉帕米、决奈达隆和胺碘酮）。

8. NOAC 的不同剂量都有其特殊的适应症，对于静脉血栓栓塞症的患者，初始治疗可以使用注射用肝素或高效 NOACs。初始治疗后，NOACs 的常规剂量一般用于静脉血栓栓塞症的治疗，但较低剂量有时也用于二级预防延长阶段。

9. 总的来说，在房颤卒中预防试验中，与华法林相比，4 种 NOACs 均能降低颅内出血风险，但也增加胃肠道出血的风险（达比加群、利伐沙班和依度沙班）。

10. NOAC 药物不需要常规监测。但如有必要的话，凝血酶原时间可用于 Xa 因子抑制剂的定性评估，活化部分凝血活酶时间（APTT）可用于直接凝血酶抑制剂的监测。目前还没有这类药物的直接解毒剂。

（来源：丁香园）

## 如何处理他汀类药物相关肌痛

他汀类药物可导致肌痛、横纹肌溶解等并发症。近期，来自华盛顿大学医学院的 Paauw 博士在 Medscape 上报道了一例反复出现他汀类药物相关肌痛的病例，并通过病例介绍他汀类药物相关肌痛的处理。

### 病例介绍

患者，男，60 岁，因冠心病定期随访就诊。上次就诊时，患者因肌痛停用辛伐他汀和洛伐他汀，改用普伐他汀。此次就诊，患者自诉数周前因肌痛已停用普伐他汀。

面对此种情况，你的推荐是？

- A. 重新服用普伐他汀，并建议每日服用萘普生
- B. 检查维生素 D 水平
- C. 服用辅酶 Q10

D. 服用依折麦布, 10mg/d

### 如何处理他汀类药物相关肌痛

他汀类药物相关肌痛较为常见, 发生率为 5%-18%。目前对于他汀引起肌痛的病理机制尚未完全明确, 也没有大型随机对照试验为处理他汀类药物相关肌痛的最佳方法提供证据支持。

肌痛是他汀最为常见的副作用, 而横纹肌溶解在单用他汀的情况非常罕见。他汀肝毒性也比较罕见, 目前已不推荐频繁检查肝功能以监测转氨酶水平是否升高。长期他汀治疗不会导致慢性肝脏疾病, 既往服用或长期服用他汀的患者不再需要常规监测肝功能。另外, 最近研究显示长期服用他汀可能导致白内障, 我们需要更长期的研究进一步确定两者之间是否真的存在因果联系。

本病例中, 医生的最佳建议或许是检查维生素 D 水平 (答案 B)。重新服用普伐他汀并联合萘普生并非一个好的选择, 因为不推荐冠心病患者服用非甾体类抗炎药物。

基于最近的研究结果, 辅酶 Q10 (CoQ10) 不能有效治疗他汀类药物相关肌痛。与对照组相比, 尽管辅酶 Q10 趋于减少肌痛, 但无统计学意义, 而且辅酶 Q10 与肌酸激酶活性或肌痛之间无剂量/效应关系。目前研究尚未表明辅酶 Q10 存在弊端, 因而该药得以广泛运用, 但是医生应告知患者辅酶 Q10 并不能缓解他汀类药物相关肌痛。

至于依折麦布, 最新有效性证据来自 IMPROVE-IT 研究, 该研究表明辛伐他汀联合依折麦布可有效减少心血管事件。但是, 单用依折麦布有效性尚属未知。

相反, 维生素 D 或许有助于改善他汀类药物相关肌痛。一项纳入 2400 名患者的荟萃分析显示发生他汀类药物相关肌痛患者血浆维生素 D 水平明显低于无肌痛患者。2015 年 4 月发表的一项研究表明, 对于两种或多种他汀不耐受 (因肌肉症状) 且维生素 D 水平较低的患者, 补充维生素 D 至正常水平, 绝大多数之前他汀不耐受患者可维持他汀治疗且不出现肌痛症状。虽然该研究纳入人数较少 (146 名), 但对于反复出现肌痛的患者, 检查维生素 D 水平或许是一种比较可取的选择。

那么, 问题又来了, 如果检查发现患者维生素 D 水平正常呢, 下一步应如何治疗?

- A. 重新服用普伐他汀
- B. 重新服用普伐他汀, 并每日服用萘普生
- C. 服用瑞舒伐他汀 10mg, 每周 2 次
- D. 服用辛伐他汀 5mg, 每周 5 天 (周末停药)

### 重新启动他汀治疗

对于已经尝试多种他汀药物并且反复肌痛的患者，或许可以启动更为强效的他汀治疗，例如阿托伐他汀和瑞舒伐他汀，隔日服药或每周 2 次服药。

一项回顾性研究中，研究人员检查了 40 名他汀不耐受患者对瑞舒伐他汀的反应情况，其中 30 名患者服用瑞舒伐他汀 5mg，2/周，另外 10 名服用 10mg，2/周。结果表明低密度脂蛋白（LDL-c）平均降低 43mg/dL，仅有 8 名患者因副作用停用瑞舒伐他汀。

另外一项回顾性研究检测了瑞舒伐他汀隔日一次的耐受性，结果同样表明瑞舒伐他汀隔日一次有效降低 LDL-c 的同时，减少肌痛副作用，增加他汀耐受性。所以下一步治疗应该是启动瑞舒伐他汀治疗（答案 C）。

## 总结

通过上面的介绍，大家应该对如何处理他汀类药物相关肌痛有了一定的认识。除了检查维生素 D 水平，还需检查肌酸激酶水平以排除横纹肌溶解或其它肌痛病因。另外，必要时检查促甲状腺激素，因为甲状腺功能减退可增加他汀类药物相关肌痛。还有很重要的一点是明确是否存在药物相互作用，贝特类、唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素、胺碘酮和蛋白酶抑制剂等药物会增加他汀毒副作用。如果实在无法避免联用，应与他汀错开时间服用，以最小化他汀副作用。当然，选择药物相互作用发生率少的他汀药物也是很好的选择，普伐他汀经过 CYP3A4 同工酶代谢，其药物相互作用发生率最小。瑞舒伐他汀药物相互作用可能性较低，而辛伐他汀和洛伐他汀药物相互作用发生率最高。评估了维生素 D、肌酸激酶、甲状腺激素水平以及可能导致他汀浓度升高的药物相互作用之后，下一步是停用他汀。如果肌痛症状消失，可重新启动原来他汀治疗，剂量不变或减少剂量，这一方案的基础是确定肌痛由他汀所致。

（来源：丁香园）

## ·药学监护·

### 临床药师参与 1 例嗜酒化脓性脑膜炎患者药物治疗

化脓性脑膜炎的发病率为 0.4%-6%，由于化脓性脑膜炎涉及到重要器官，如不及时治疗可能造成严重后果，为尽快控制感染，应合理选择抗菌药物治疗。中枢神经系统感染时，应结合患者年龄和自身基本情况，判断最可能感染的病原菌，尽早经验性使用抗菌药物。临床药师参与临床治疗，协助医生制定抗感染治疗方案，提高了治疗效果。

#### 1、病史摘要



患者男，62岁，已婚，汉族，身高167cm，体重64kg。4天前无明显诱因出现轻微头痛，呈闷痛，可忍受，次日头痛加重，为全头痛，胀痛明显，伴发热，最高体温39.0℃，偶有干咳，伴恶心、呕吐，呕吐呈喷射样，呕吐为胃内容物，无耳鸣、听力下降，无视力模糊、视物旋转，无咽痛、咳嗽，无腹痛、腹泻，自服琥乙酰胺螺旋霉素（3粒，3次/日），症状无明显改善，遂就诊我院神经内科，门诊头颅CT未见明显异常，3月9日门诊以头痛收住入院。入院以来，精神食欲夜休差，大小便正常。

既往史：高血压病史30余年，血压最高达160/110mmHg，口服美托洛尔（半片，1次/日），血压控制可；7年前因“心梗”行冠脉支架植入术，长期口服阿司匹林、氟伐他汀，偶有活动后气短；糖尿病史8年，口服二甲双胍（0.5mg,2次/日）。否认肝炎、结核等传染病史，否认重大外伤、输血史，否认药物、食物过敏史，预防接种史不详。

体格检查：体温38.6℃，脉搏110次/分，呼吸22次/分，血压126/91mmHg。发育正常，营养中等，自主体位，神志清楚，言语流利，高级智能正常，查体合作。双肺呼吸音清，叩诊清音，未闻及干、湿性啰音及胸膜摩擦音。心前区无隆起，心尖部未扪及震颤，叩诊心浊音界无扩大，律齐，各膜瓣听诊区未闻及杂音。

辅助检查：血常规：白细胞计数 $7.02 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比92.3%。脑CT提示：未见明显异常，双侧上颌窦、筛窦炎。

3月9日患者入院后，发热、头痛剧烈、血象高考虑颅内感染可能性大，给予物理降温，积极完善相关检查。当日行腰椎穿刺，脑脊液见为浑浊，压力为220mmH<sub>2</sub>O，留取脑脊液行生化、常规、病毒全套、结核杆菌抗体、细菌培养等检查以明确诊断。当天经验性使用头孢曲松2.0g，ivgtt，q12h。3月9日脑脊液常规示：蛋白定性弱阳性；细胞总数 $1191 \times 10^6/L \uparrow$ ；白细胞计数 $1124 \times 10^6/L \uparrow$ ；脑脊液生化示：乳酸脱氢酶44IU/L，蛋白0.75g/L $\uparrow$ ，糖2.91mmol/L，氯122.4mmol/L；抗结核抗体试验为阴性，新型隐球菌墨汁染色也为阴性。3月11日神经内科医师经讨论后认为：根据脑脊液常规和生化等检查结果，考虑患者细菌性脑膜炎的可能性大，可联合万古霉素1.0g，ivgtt，q12h抗感染治疗，覆盖常见的病原菌。患者治疗两天后症状无明显改善，仍有发热、头痛，请临床药师会诊。

## 2、临床药师会诊

### 2.1 临床药师会诊分析和建议

3月12日脑脊液常规示：蛋白定性弱阳性；细胞总数 $1048 \times 10^6/L \uparrow$ ；白细胞计数 $1014 \times 10^6/L \uparrow$ ；脑脊液生化示：乳酸脱氢酶63IU/L，蛋白0.78g/L $\uparrow$ ，糖1.08mmol/L $\downarrow$ ，氯111.4mmol/L。临床药师通过查阅病例、检查结果和问诊，患者临床体征，脑脊液细胞总数、

白细胞计数、蛋白高，糖低，氯正常，细菌性脑膜炎可能性大，目前治疗效果不理想可能有几个原因，建议：

(1) 目前抗感染方案没有覆盖到引起患者脑膜炎的病原菌。根据《热病》和 IDSA 相关指南，老年人、嗜酒者、有严重基础疾病者有感染李斯特菌 (*Lm*) 的高危因素，需加用氨苄西林覆盖可能的病原菌，所以建议加用氨苄西林 2.0g, ivgtt, q4h。

(2) 万古霉素的血药浓度没有达到治疗细菌性脑膜炎所需的浓度。目前流行病学调查显示肺炎链球菌对青霉素、第三代头孢和其它广谱β内酰胺类抗菌药物敏感性降低的比例显著升高。由于药物敏感性改变和抗菌药物在脑脊液中达到足够浓度所固有的困难，经验性治疗细菌性脑膜炎时需联合使用万古霉素，并且万古霉素的谷浓度需要达到 15ug/ml-20 ug/ml。建议查万古霉素血药浓度，并根据血药浓度调整万古霉素剂量和频次，同时监测患者肾功。

(3) 患者为社区获得性脑膜炎，感染耐药的革兰阴性杆菌如：铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等的可能性较低，但不能完全排除，建议再使用头孢曲松 2-3 天，如效果不理想可停用头孢曲松换用美罗培南 2.0g, ivgtt, q8h。该药容易引起中枢系统毒副作用，使用该药过程中应密切观察中枢神经系统变化。

(4) 目前结核相关检查均为阴性，脑脊液的相关检查结果均不支持结核感染，所以结核性脑膜炎可能性较小，暂不抗结核治疗。

## 2.2 临床药师会诊后抗感染方案

经临床药师会诊后，临床医师采纳临床药师的建议，将抗感染方案调整为氨苄西林 2.0g, ivgtt, q4h; 万古霉素 1.0g, ivgtt, q12h; 头孢曲松 2.0 g, ivgtt, q12h。3 月 13 日患者万古霉素血药浓度测得谷浓度 16.1ug/ml，达到治疗脑膜炎所需的谷浓度 15ug/ml-20ug/ml，所以不用调整剂量和频次。5 月 14 日脑脊液培养结果回报为 *Lm*，再次请药师会诊。药师认为目前诊断明确，脑脊液培养 *Lm*，应为致病菌，建议从经验治疗转为目标治疗，停用头孢曲松和万古霉素，单用氨苄西林。

## 2.3 会诊后患者治疗转归

采用上述治疗方案后 3 天，患者体温恢复正常，症状明显改善；10 天后脑脊液糖恢复正常，20 天后脑脊液白细胞计数、分叶核百分比和蛋白恢复正常；2 次脑脊液培养未见细菌生长。6 月 5 日患者康复出院。

## 三、分析讨论

该患者为老年男性，每日饮酒约半斤。酒精可以降低人体的先天和获得性的免疫功能，增加嗜酒者对一些感染性疾病的敏感性，特别是细菌性脑膜炎。有文献报道嗜酒患者社区获

得性脑膜炎病原菌前两位是肺炎链球菌和李斯特菌 (*Lm*)，而老年人则为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟球菌和 *Lm*。临床药师建议使用氨苄西林覆盖可能病原菌、监测万古霉素血药浓度和必要时调整抗菌药物。患者的脑脊液生化、血常规和细菌培养结果明确该患者为 *Lm* 脑膜炎。

*Lm* 是一种革兰阳性、无芽孢杆菌，可以在零下 4℃ 和 50℃ 生长。它广泛分布在植物、土壤和水面上，也可以在绿饲料、生活污水、屠宰场垃圾、人和动物的粪便中。单核细胞增多性李斯特菌在多个国家曾爆发流行，感染的途径是食用了污染的食物如：未灭菌的牛奶、污染的卷心菜等，或者是有母亲直接垂直传染给小孩。

健康的成年人感染 *Lm* 脑膜炎几率较低，主要易患人群包括老年人、嗜酒者、新生儿等。目前关于李斯特菌感染的相关文献报道大部分在发达国家，而东亚地区及一些发展中国家报道较少。而临床在治疗社区获得性脑膜炎时，对于一些特殊病人如老年人、嗜酒者等应考虑选择针对李斯特菌的抗菌药物。国外文献报道 *Lm* 脑膜炎，未覆盖病原体的约为 30%。国内则没有相关文献报道。常用治疗细菌性脑膜炎的三代头孢菌素（头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶）以及万古霉素均对 *Lm* 不敏感。IDSA 和《热病》均推荐氨苄西林联合或不联合庆大霉素来治疗 *Lm* 脑膜炎。如果患者对氨苄西林过敏，可考虑使用复方磺胺甲噁唑作为替代药物。该患者为一位嗜酒的老年细菌性脑膜炎，经验性治疗时，没有覆盖可能的病原菌 *Lm*，导致治疗效果不佳。临床药师会诊后根据患者病情、年龄、不良嗜好等基本情况，推荐加用氨苄西林。该患者确诊为 *Lm* 脑膜炎后，停用其他抗菌药物，单用氨苄西林治疗。氨苄西林为广谱的半合成青霉素，属于时间依耐型抗生素，半衰期小于 1 小时，该药可以透过炎性血脑屏障，为了使氨苄西林既能在脑脊液达到有效浓度，又能维持  $T > \text{mic}$ ，所以推荐剂量和频次为 2.0g, ivgtt, q4h。

（来源：药学部 王海涛）

## ·药物警戒·

### 加拿大警示与注意缺陷多动障碍药物相关的自杀风险

2015 年 3 月 30 日，加拿大卫生部发布信息称，正在修订注意缺陷多动障碍（ADHD）药品的说明书，纳入有关自杀意念和自杀行为风险的加强警告。新的警告指出在接受 ADHD 药物治疗的患者中已出现自杀相关不良事件的报告。这些报告涉及自杀意念、自杀企图和在极少数情况下的自杀死亡。这些事件发生在治疗的不同阶段，尤其是在开始给药时或剂量变

化期间，以及在药物治疗停止后。

ADHD 治疗药的类别不同，关于自杀意念和自杀行为风险的证据各不相同。已知一种 ADHD 治疗药——托莫西汀（商品名：Strattera）具有这种风险，已将该风险纳入其说明书中，并在 2005 年发布快讯。此后出现了新的相关信息，提示自杀意念和自杀行为风险可能与所有其他 ADHD 治疗药相关。虽然能确定这些药物引起自杀意念和自杀行为的证据很少，但不能排除这种风险。应注意的是，ADHD 患者本身可能存在自杀意念和自杀行为的风险，而且 ADHD 疾病还可能会对患有其他伴有自杀风险增加的精神疾病（如抑郁症或双相障碍）的患者产生影响。

所有 ADHD 药物的说明书正在进行修订，以纳入能更好反映关于自杀意念和自杀行为证据的标准化警告，但已包括该风险详细安全性信息的托莫西汀专论除外。

ADHD 治疗药仅用作处方药，并获批用于成人和 6 岁以上儿童。这类药物包括：苯丙胺盐缓释制剂、哌甲酯控释制剂、哌甲酯缓释制剂、右旋苯丙胺、胍法辛缓释制剂、哌甲酯、托莫西汀、二甲磺酸赖右苯丙胺。

加拿大卫生部认为，这些药物在有效控制 ADHD 方面的获益仍然超出其风险。ADHD 药物可能引发的精神方面副作用已包含在说明书的警告部分，其中强调了对服用这些药物的成人和儿童的情绪、行为、思想和情感进行监测的重要性，以及处方这些药物时考虑精神疾病的重要性。

加拿大卫生部提示公众：

正在服用 ADHD 治疗药的患者本人及其父母、家人和朋友，应监测其自杀意念和自杀行为。

立即向您的医生报告任何痛苦的想法或感受，即使在 ADHD 治疗停止后仍适用。

如果正在考虑停止 ADHD 药物治疗，或者如果已停止治疗，请咨询您的医生，因为停药可能加重 ADHD 症状。

在开始 ADHD 药物治疗前，如果您或您的孩子曾患精神疾病或有精神疾病家族史，包括精神病、躁狂症、双相情感障碍、抑郁或自杀，请告知医生或药师。

如果您对关于您或您孩子的 ADHD 治疗有任何问题或疑虑，请咨询医生或药师。

加拿大卫生部提示医疗卫生专业人员，应监测服用 ADHD 治疗药患者的精神健康状况。如果出现问题，应采取相应的处理措施治疗潜在的精神疾病，并应考虑改变 ADHD 治疗方法。

（来源：药物警戒快讯 总第 146 期）

## 英国警示噻托溴铵吸入剂的心血管风险

2015年2月1日，英国医疗产品管理局（MHRA）警告医疗卫生专业人士，在给伴有某些心脏病的患者处方噻托溴铵吸入剂时应考虑心血管副作用的风险，在噻托溴铵临床试验中排除了这类患者。噻托溴铵是一种支气管扩张维持治疗药，用于缓解慢性阻塞性肺病（COPD）的症状。

在使用噻托溴铵吸入剂治疗 COPD 时，医疗卫生专业人员应：

对伴有有可能受噻托溴铵的抗胆碱能作用影响的疾病患者，应考虑心血管副作用的风险，这些疾病包括：

1. 最近 6 个月内心肌梗死；
2. 不稳定性或危及生命的心律失常；
3. 过去 1 年内需要干预治疗或转换药物治疗的心律失常；
4. 过去 1 年内由于心力衰竭（NYHA（纽约心脏协会）III 或 IV 级）而住院。

医护人员应告知这些患者要关注开始噻托溴铵治疗后心脏症状的任何恶化，在包括 TIOSPIR®在内的噻托溴铵临床试验中排除了伴有这些疾病的患者。对所有已在使用噻托溴铵的患者治疗进行评估，确保本品仍适合这些患者；定期评估心血管事件高危患者的治疗。另外，要提醒患者避免使用超过推荐的每日一次剂量。

考虑到 TIOSPIR®和其他临床试验的结果，MHRA 在噻托溴铵产品特征概要中增加了在上述患者中慎用噻托溴铵的警告。

（来源： 药物警戒快讯 总第 147 期）

## 澳大利亚警示甲氨蝶呤的乙肝病毒再激发风险

澳大利亚治疗产品管理局（TGA）于 2015 年 6 月发布药品安全信息，提示医疗卫生专业人员甲氨蝶呤的药品信息（PI）已经更新，在更新的 PI 中纳入了有关乙肝病毒再激发的注意事项。

2013 年 10 月，在《胃肠病学与肝脏病学杂志》（*Journal of Gastroenterology and Hepatology*）发表的一篇个例报告中，详述了 1 例既往血清学证据提示着具有乙肝免疫性患者，因使用甲氨蝶呤治疗引发乙肝病毒再激发而发生致死性肝衰竭。乙肝病毒再激发可表现为乙型肝炎表面抗原阳性的患者中肝酶水平升高和病毒 DNA 水平波动。

截至 2015 年 2 月 21 日，TGA 共收到了 2 份可能与甲氨蝶呤治疗相关的乙肝病毒再继发报告，其中包括了《胃肠病学与肝脏病学杂志》中描述的病例。对这两个病例的分析发现，

存在使用其他药物治疗的混杂因素，但无法排除与甲氨蝶呤的关联性。

鉴于乙肝病毒再激发相关并发症的严重性以及甲氨蝶呤是澳大利亚最常用的风湿性关节炎胰腺药物，TGA 决定向医疗卫生专业人员提供有关该潜在风险的信息。

医疗卫生专业人员须知：

1. 医疗卫生专业人员在既往感染乙肝或饼干的患者开始甲氨蝶呤治疗前，应对现患的肝脏疾病进行临床和实验室评估。

2. 医疗卫生专业人员应密切监测已经开始甲氨蝶呤治疗的此类患者，并根据评估结果来判断患者是否适合进行甲氨蝶呤治疗或者甲氨蝶呤继续治疗。

(来源：药物警戒快讯 总第 148 期)

## ·科研动态·

### [ESC2015]利伐沙班可有效预防房颤相关卒中

据 ESC 会议上呈现的 XANTUS 研究揭示，房颤患者应用利伐沙班预防卒中后的出血量及卒中率较低。这项研究证实了临床研究数据，并且证明了口服抗凝药物利伐沙班对于 AF 患者预防卒中发生是安全有效的，无论这些患者的血栓性疾病风险高或低。

XANTUS 是第一个全球性针对 AF 患者使用口服抗凝药（非维生素 K 拮抗剂）的前瞻性研究。这些患者与正常人群相比患卒中的概率高 5 倍。但是应用口服抗凝药可有效预防 AF 相关卒中。

这项研究是单组观察性研究，对 6784 名非瓣膜性房颤患者进行利伐沙班治疗的安全性及有效性评估，这些入组者来自欧洲及加拿大 311 个中心的临床治疗患者。所有治疗方案由医生制定并且患者停药后随访 1 年或 30 天。出血及主要的血栓栓塞事件由独立的专家组进行判定。

观察结束时大多数患者（96.1%）未出现与治疗相关的出血性事件、全因死亡或卒中/系统性栓塞。治疗中全因素死亡率为每年 1.9%。总计，每年有 2.1% 的患者出现治疗相关的出血并且所有此类患者接受标准的临床治疗。每年出现致命性出血约为 0.2%，每年卒中发生率为 0.7%，每年 0.7% 患者出现重要脏器出血，其中有 0.4% 患者为颅内出血。

XANTUS 研究首席研究员，英国伦敦乔治大学心血管和细胞科学研究所临床心脏学教授 A. John Camm 教授表示：“把利伐沙班作为常规临床治疗会降低主要出血及卒中

的概率。这项研究再一次证实了 ROCKET AF 三期临床研究得出的利伐沙班具有保护性作用的结论。ROCKET AF 研究中把利伐沙班与维生素 K 拮抗剂进行对比，结果显示利伐沙班可以有效预防卒中，且总体出血情况相似、颅内出血及致死性出血的发生率明显更低。”

他指出：“ROCKET AF 研究中的患者有中度至高度卒中风险，平均 CHADS2 评分为 3.5，这些应用利伐沙班患者的出血率为 3.6/100 人年。在 XANTUS 研究中，患者有较低的卒中风险，平均 CHADS2 评分为 2.0 并且出现出血的情况为 2.1/100 人年。”

他总结道：“XANTUS 研究的数据对于我们已知的临床研究是一种补充及拓展，为临床医生提供了更多的选择，利伐沙班作为有效且可耐受的治疗方法可广泛应用于 AF 患者的临床治疗。”

（来源：医脉通）

## 微型糖尿病泵在 3 期试验中疗效优于西格列汀

生物制药公司 Intarcia Therapeutics 的新型皮下泵 ITCA650 在 3 期试验 FREEDOM 中明显优于西格列汀。ITCA650 是火柴棍大小的微型泵，如果这款产品获得批准，它将成为首款能从单一的皮下渗透泵提供一整年治疗药物的糖尿病治疗产品。

这项试验在 535 名患者中对 ITCA650 与西格列汀进行了长达 52 周的对比，ITCA650 的活性成分为艾塞那肽（由阿斯利康以日用一次的 Byetta 与每周使用一次的 Bydureon 销售）。

他们发现，这款渗透泵的持续输送系统更大程度地降低了 HbA1c 水平，同时也导致了更大的 4kg 体重减轻，相比之下，西格列汀用药患者体重减轻了 1.3kg。

Intarcia 董事会主席、总裁兼 CEO Graves 称：“ITCA650 与西格列汀所有研究终点的对比结果是明确并令人信服的。对于每天服药或终生自行注射来说，多数患者在经过 3-6 个月治疗后很难能够坚持下去，而我们每年一次或两次的给药方案可能会是一个非常重要的新型给药替代选择。”这款泵可以由合格医师在 5 分钟内植入，它也可能“重塑”糖尿病的治疗。

（来源：丁香园）