

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

王海涛

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

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

2016年第1期 (总第70期)

目录

药事管理

BMJ 刊登广东省药学会关于超说明书用药管理工作的文章..... (1)

国家将严控抗肿瘤药物品种,降低辅助用药使用比例..... (2)

辅助用药

2016年第一季度胸腺五肽医嘱点评情况..... (2)

治疗指南

《抗菌药物超说明书专家共识(2015年)》要点..... (5)

个体化用药

幽门螺旋杆菌感染个体化治疗..... (8)

抗菌药物

氨基糖苷类药物和万古霉素使用监测建议..... (10)

降钙素原研究进展..... (12)

合理用药

十种常用药按“时”服效果佳..... (13)

正确使用胶囊制剂..... (14)

泡腾片不能直接吞服..... (15)

合理选用抗炎镇痛药..... (15)

药学监护

1例急性肺栓塞合并肝功能不全患者的抗凝药学监护..... (17)

药物警戒

英国发布使用吗替麦考酚酯和麦考酚酸应避孕的建议..... (21)

澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险..... (22)

加拿大警示七氟烷导致唐氏综合症儿童重度心率降低风险..... (22)

科研动态

德谷胰岛素/利拉鲁肽复方降糖疗效优于甘精胰岛素..... (23)

治疗泌尿生殖道衣原体感染阿奇霉素不如多西环素..... (24)

《英国医学杂志》（BMJ）刊登广东省药学会关于超药品说明书用药规范管理工作的文章

近日，《英国医学杂志》（*BMJ*）刊登了广东省药学会关于超药品说明书用药规范管理工作的文章：Changing the perspective of off-label drug use in China。

该文介绍了广东省药学会在规范超说明书用药方面所做的工作。广东省药学会 2010 年 3 月印发了《药品未注册用法专家共识》（以下简称《共识》），并在《今日药学》杂志和美国 *Journal of Managed Care Pharmacy* 杂志发表。《共识》提出了超说明书用药的 5 大原则：①在影响患者生活质量或危及生命的情况下，无合理的可替代药品；②用药目的不是试验研究；③有合理的医学实践证据；④经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准；⑤保护患者的知情权。

为向合理的超说明书用药行为提供学术支持，2011 年，广东省药学会发起并与中国药学会科技开发中心、北京协和医院共同主编我国第一部以循证医学为基础的超说明书用药学术专著——《超药品说明书用药参考》，该书 2013 年由人民卫生出版社出版。

2012 年，原国家卫生部在其工作文件中转发了《共识》，是迄今为止涉及超说明书用药规范管理的唯一政府文件。越来越多的医疗机构根据《共识》的有关要点建立了本院的超说明书用药规定。2015 年，《共识》的主要要点被编入了国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材。

为提高《共识》的在医疗机构的可执行性，广东省药学会 2014 年 11 月印发了《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》，提出在超说明书用药中，应急预案和详细的病程记录是必需的。在《共识》的宣讲过程中，我们还强调持续的监控和改善在超说明书用药规范管理中至为重要。2015 年 4 月，广东省药学会印发了同样以循证医学为基础的《超药品说明书用药目录（2015 年版）》，并经微信在业内迅速传播。

目前超说明书用药的规范管理已成为我国临床药学中的热点。中华医学会、中国药学会、中国药理学会等学术团体均介入了此项工作。公众媒体对超说明书用药的看法也开始转变。

广东省药学会关于超说明书用药规范管理的工作 2015 年 12 月获广东省科学技术协会“第二届省级学会优秀决策调研成果”奖。

（来源：广东省药学会网站，2016 年 1 月 13 日）

国家将严控抗肿瘤药物品种，降低辅助用药使用比例

2015年，国家卫生计生委、发展改革委等16个部门联合印发《中国癌症防治三年行动计划(2015-2017年)》，加强癌症防治工作。在此基础上，国家卫生计生委办公厅、国家中医药管理局办公室于2016年3月22日联合印发《关于加强肿瘤规范化诊疗管理工作的通知》，对加强肿瘤规范化诊疗管理提出进一步要求。

《通知》要求规范肿瘤的相关诊疗，医疗机构应当严格控制本机构抗肿瘤药物和辅助用药的品种数量，同一通用名称药物品种，其品规数量要作出限定。优先选用《国家基本药物目录》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》和新农合药品目录收录及国家谈判的药品，明确抗肿瘤药物和辅助用药的分类使用原则、使用比例，不断降低辅助用药的使用比例。

《通知》还要求，落实处方点评及公示制度。二级以上医院要组织医学、药学、医疗管理等多学科，对抗肿瘤药物和辅助用药处方（医嘱）实施抽查点评。对用药适应证、用法、用量、疗程、配伍禁忌或者不良相互作用等情况进行点评和公示。对点评中发现的问题，要进行跟踪管理和干预，将点评结果作为科室和医务人员处方权授予及绩效考核的重要依据。

此外，优化肿瘤诊疗模式，将个体化医学、精准医学理念融入肿瘤的诊疗，推行“单病种、多学科”诊疗模式，并且丰富肿瘤诊疗服务内涵，做好患者的康复指导、疼痛管理、长期护理和营养、心理支持，关注患者的心理和社会需求。

同时，加强康复医院、护理院、临终关怀机构与上级医院的对接，逐步构建从诊疗到康复、从医院到社区，对肿瘤的全过程管理模式，加强肿瘤登记报告和监测，落实城乡居民大病保险、重特大疾病医疗救助等制度，缓解肿瘤患者因病致贫、因病返贫。

（来源：国家卫计委网站，2016年3月22日）

• 辅助用药 •

2016年第一季度胸腺五肽医嘱点评情况

胸腺五肽为免疫调节药物，具有诱导T淋巴细胞亚群发育、成熟并活化的功能，并能调节T淋巴细胞亚群的比例，使其趋于正常。在机体中，胸腺五肽通过提高cAMP水平，促进T细胞分化，并与T细胞特异性受体结合，使细胞内GMP水平提高，从而诱发一系列胞内反应，起到调节免疫功能的作用。胸腺五肽在我院临床应用十分广泛，为了进一步规范胸腺五肽的临床应用，现对其使用情况进行点评。

一、抽样方法：

从 PASS 系统中随机抽取符合如下条件的病历 30 份进行点评。

出院时间：2016 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日

药品：胸腺五肽注射液规格 10mg/支海南中和药业有限公司

注射用胸腺五肽规格 10mg/支武汉华龙生物制药有限公司

二、点评依据：

1.药品说明书

2.《医院处方点评管理规范（试行）》

三、点评内容：

1.适应证

说明书规定胸腺五肽的适应证如下：恶性肿瘤病人因放疗、化疗所致的免疫功能低下。

国内、外文献资料中胸腺五肽用于下列情况：

- (1) 用于 18 岁以后慢性乙型肝炎患者。18 岁以后胸腺开始萎缩，细胞免疫功能减退。
- (2) 各种原发性或继发性 T 细胞缺陷病
- (3) 某些自身免疫性疾病（如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等）
- (4) 各种细胞免疫功能低下的疾病
- (5) 肿瘤的辅助治疗

此次抽查的 30 份病历中 12 例患者属于无适应证用药。如为高血压患者（病案号 6236051）、慢性支气管炎患者（病案号 1215734）、尿道狭窄患者（病案号 5743754）患者、心绞痛患者（病案号 6217013）等开具胸腺五肽。12 份无适应症用药病历共使用胸腺五肽 84 支，共计 1.09 万元。

2.用法用量

2.1 给药途径

胸腺五肽（规格 10mg/支）说明书中规定的给药途径为肌肉注射或皮下注射。抽查的 30 份病历中给药途径仅 3 例为肌肉注射，其余 27 例均为静脉滴注。

2.2 溶媒

该规格胸腺五肽产品说明书中均未提及稀释溶媒，抽查 30 份病历中 4 例以 5%葡萄糖作为溶媒，2 例以果糖氯化钠为溶媒，24 例以 0.9%氯化钠作为溶媒。

2.3 用量

胸腺五肽每天可以使用的最大剂量为 50mg，所抽查的 30 份病历中最大剂量为 30mg/日，儿童用药 2 例分别为 2.5mg/日和 2mg/日，其余为 10mg 或 20mg/日。

四、点评及建议

1. 点评

表 1 胸腺五肽超说明书用药类型统计

超说明书用药问题类型	例数	占抽查病历的百分比 (%)
给药途径不适宜	27	90
超适应症用药	14	46.67

从表中可看出我院胸腺五肽（10mg/支）不合理用药的主要问题为给药途径不适宜，占到所有抽查病历的 90%。不同的给药途径药物血药浓度差异较大，不适宜的给药途径可能导致药物过量及药物不良的发生。有学者通过检测志愿者血浆中 IgM 和 IgG 水平和接种钥孔蛇血蓝蛋白（key-hole limpet hemocyanin, KLH）后特异性免疫球蛋白抗体的产生研究了静脉注射和皮下注射不同给药途径下胸腺五肽对人体免疫系统的调节作用。研究结果显示皮下注射组胸腺五肽组 3 周之后血浆中 IgM 和 IgG 水平显著升高，而静脉注射组 IgM 和 IgG 水平则仍保持在较低水平。接受胸腺五肽治疗组在接种 KLH 后均未产生免疫应答。研究结果表明不同给药途径（间接反应了不同给药剂量）下胸腺五肽对人体免疫系统可产生刺激或抑制的作用。有学者研究了胸腺五肽不同给药途径对药物效能的影响。该试验以小鼠和豚鼠为研究对象，分别采用静脉注射、腹腔注射、皮下注射和鼻腔给药四种不同的给药途径。以小鼠为模型的结果显示胸腺五肽静脉注射 30 μ g/kg 的效能相当于腹腔或皮下注射 300 μ g/kg，静脉注射的效能是皮下注射的 10 倍。以豚鼠为模型时静脉注射 15 μ g/kg 胸腺五肽相当于皮下注射 30 μ g/kg 时的效能，静脉注射的效能是皮下注射的 2 倍。从该研究结果可以看出，不同的给药途径对药物的效能有显著影响。胸腺五肽（规格 10mg/支）采用静脉途径时给药将明显增加血浆药物浓度，而大剂量的胸腺五肽对免疫系统可能产生抑制作用。

无适应症用药占到本次抽查结果的 46.67%。胸腺五肽注射液可以调节人体的免疫系统，主要用于免疫系统受损或免疫功能低下的疾病。抽查的 12 份超适应症使用胸腺五肽的病历中并未记录用药原因。其中两份为儿童用药（1.病案号 6255921，诊断为瘢痕疙瘩，11.89 岁；2.病案号 6189507，诊断为先天性鳃裂瘻管，1.28 岁）。既往研究表明胸腺五肽可作用于内分泌系统，升高健康儿童血浆生长激素和可的松水平。说明书明确规定本品慎用于 18 岁以下儿童。

2. 建议

为保证药物的安全性和有效性，应按照说明书规定的给药途径用药。胸腺五肽（规格

10mg/支)的正确给药途径为肌肉注射或皮下注射,不应静脉给药。

医生应严格掌握胸腺五肽的适应证,避免无适应证使用胸腺五肽给患者增加用药负担及可能导致的不良反应。在无有力的循证医学证据支持下儿童尽量避免使用胸腺五肽。

(来源:药学部)

·治疗指南·

《抗菌药物超说明书用法专家共识(2015年)》要点

多重耐药菌是临床感染中最棘手的问题,虽然现有不少用于多重耐药菌的药物,但是临床中发现不少情况下按药品说明书使用效果并不理想,而有时超说明书用药的确有一定效果,但必须自己承担用药风险。由中国医药教育协会感染疾病专业委员会、中华结核和呼吸杂志编辑委员会、中国药学会药物临床评价研究专业委员会共同编写的《抗菌药物超说明书用法专家共识》旨在给读者提供有参考价值的、常用且重要的抗菌药物超说明书应用的科学信息,并不涉及超说明书用法的批准程序,也不涉及婴幼儿、孕妇及哺乳期妇女等特殊人群。

1.亚胺培南/西司他丁

超用法:

(1) MIC=4mg/L 致病菌引起的呼吸机相关性肺炎(VAP):亚胺培南 1g, 1次/6h, 延长滴注时间至 2h 可增加疗效;

(2) 鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染:对于一些敏感性下降的菌株(MIC 4-16mg/L), 延长亚胺培南的静脉滴注时间,如每次静脉滴注时间延长至 2-3h, 可使 T>MIC 延长。

2.美罗培南

超剂量:对于非脑膜炎患者亦可加大给药剂量,如对医院获得性肺炎、中性粒细胞降低患者感染及败血症可增加至 2g, 1次/8h。

超用法:鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染:对于一些敏感性下降的菌株(MIC 4-16mg/L), 延长美罗培南的静脉滴注时间,需持续静脉输注 1-4h, 以保证给药间隔时血药浓度维持在 MIC 以上。

3.舒巴坦

适应证:对多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)、广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)、全耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)感染。

超用法:可增加至 6.0-8.0g/d, 分 3-4 次给药(C级), 每次持续 1h 静脉滴注。

4.哌拉西林/他唑巴坦

适应证：铜绿假单胞菌感染。

超用法：延长滴注时间，每次持续 3-4h 静脉滴注。

5.左氧氟沙星

适应证：存在铜绿假单胞菌感染风险的重症社区获得性肺炎患者。

超用法：高剂量左氧氟沙星（替代环丙沙星），750mg/d 或 500mg/次，2 次/d。

6.多黏菌素

超用法：

（1）治疗囊性纤维化（CF）患者下呼吸道慢性铜绿假单胞菌感染：采用多黏菌素干粉（25-160mg/d，分 2 次吸入）或喷雾吸入；

（2）治疗非 CF 支气管扩张患者下呼吸道慢性铜绿假单胞菌感染：采用多黏菌素 E 注射剂（100 万 IU/次，1 次/12h，持续 6 个月）或多黏菌素干粉吸入；

（3）治疗泛耐药革兰阴性菌所致医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎（HAP/VAP）：多黏菌素 E 注射剂吸入治疗（5 万 IU/次，1 次/8h）与其他敏感抗生素联合治疗，目前不推荐单独使用。

超剂量：治疗泛耐药革兰阴性菌感染：多黏菌素 B 首剂加倍至 300mg，随后 150mg，1 次/12h 可获得 82%的临床治愈率。

7.万古霉素

适应证：金黄色葡萄球菌所致菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎等复杂性感染。

超剂量：推荐万古霉素的血药谷浓度需达 15-20mg/kg。为了迅速达到以上目标血药浓度，重症患者可考虑应用 25-30mg/kg 的负荷剂量。

8.替考拉宁

超剂量：

（1）国外说明书推荐的替考拉宁给药方案为治疗首日给药 2 次，次日起每日给药 1 次，根据感染类型，1 次剂量可为 400-800mg 或 6-12mg/kg。

（2）MRSA 感染：前 48h 可给予 600mg，1 次/12h，维持量 400mg，1 次/24h。

9.达托霉素

超剂量：对于持续性 MRSA 菌血症和万古霉素治疗失败的患者，如果药敏试验提示对达托霉素敏感，可考虑用高剂量的达托霉素（10mg/kg/d）联合其他抗菌药物来治疗。

10.多西环素、米诺环素

超适应证：

(1) 鲍曼不动杆菌感染：多西环素可与其他抗菌药物如头孢哌酮/舒巴坦等联合治疗（C级）；米诺环素针剂用于敏感不动杆菌属细菌感染的治疗；

(2) 嗜麦芽窄食单胞菌感染：多西环素或米诺环素 100mg/次，1 次/12h，静脉滴注或口服。

11.替加环素

超适应证：2008 年亚太 HAP 专家共识将其推荐作为院内获得性肺炎（HAP）中 MDR 不动杆菌和产超广谱 β -内酰胺酶（ESBL）肠杆菌科细菌的一线用药，MRSA 感染的二线用药；还可用于继发性菌血症、糖尿病足感染伴骨髓炎。

超用法：

(1) 用量：可增至素 75-100mg/次，1 次/12h；

(2) 疗程：治疗糖尿病足时可延长至 28d，伴有骨髓炎时可以延长至 42d。

12.利奈唑胺

超适应证：

- (1) 社区获得性 MRSA（CA-MRSA）肺炎和健康护理相关性 MRSA（HCA-MRSA）肺；
- (2) MRSA 骨髓炎；
- (3) MRSA 所致中枢神经系统感染；
- (4) 持续性 MRSA 菌血症。

13.磷霉素

超用法：磷霉素/妥布霉素联合雾化吸入制剂(80/20mg)连续 28d 吸入治疗囊性纤维化（CF）患者下呼吸道铜绿假单胞菌慢性感染。

14.利福平

超适应证：广泛耐药鲍曼不动杆菌（XDRAB）感染可采用三药联合方案：亚胺培南、利福平及多黏菌素/妥布霉素。

15.磺胺甲噁唑（SMX/TMP）

超适应证：

(1) MRSA 感染：通常与其他药物联合应用。一般推荐治疗 MRSA 单纯尿路和皮肤软组织感染，而不建议在感染性心内膜炎/菌血症时使用。其他的 RCT 研究结果表明，SMX/TMP 可预防严重烧伤患者 MRSA 肺炎的发生，MRSA 脓肿的复发，对 MRSA 的皮肤软组织感染有效。

(2) 嗜麦芽窄食单胞菌感染。

(来源：中华结核和呼吸杂志，2015，38(6))

·个体化用药·

幽门螺杆菌感染的个体化治疗

研究表明，幽门螺杆菌（Hp）感染不仅是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关性淋巴瘤的致病原因，而且还与胃食管反流病、功能性消化不良等相关。此外，Hp感染还涉及心血管、血液、内分泌、免疫、皮肤、呼吸等多学科疾病。我国Hp平均感染率54.76%，且Hp抗菌药物耐药率逐年升高。针对于此，Maastricht IV及我国第四次全国Hp感染处理共识报告强调应采取个体化治疗。Hp的个体化治疗就是根据患者的药物过敏史，根除适应证，是否吸烟、饮酒、年龄、伴随疾病及既往抗菌药物应用史，综合评价后给予最佳治疗方案。

1.Hp个体化治疗的必要性

1.1Hp抗菌药物耐药

研究表明，全球范围内Hp对甲硝唑耐药率为26.7%，克拉霉素耐药率为17.2%，左氧氟沙星为16.2%，阿莫西林为11.2%，四环素为5.9%，利福布汀为1.4%，多重耐药率高达9.6%。对于Hp抗菌药物耐药率逐年升高，一项Meta分析明确指出根除幽门螺杆菌感染之前必须检测抗菌药物的敏感性。而根据抗菌药物的敏感性制定根除幽门螺杆菌方案就是在制定个体化治疗方案。

1.2宿主CYP2C19基因多态性

宿主CYP2C19存在纯合子强代谢、杂合子强代谢和弱代谢三种基因多态性，而胃内pH值直接影响到抗菌药物的治疗效果，质子泵抑制剂作为根除Hp的核心成员，一直是根除Hp研究的重点及热点，故临床中我们应选择受CYP2C19多态性影响较小的质子泵抑制剂。Kuo等研究指出根除Hp若应用奥美拉唑或兰索拉唑对根除率影响较大，而应用埃索美拉唑或雷贝拉唑则影响较小。因此，有必要根据患者的CYP2C19基因多态性而制定个体化治疗方案。

1.3地区及经济状况

抗菌药物的耐药情况具有明显的地区性差异。我国东南沿海地区抗菌药物耐药率检测表明，甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为95.4%、0.1%、21.5%、20.6%，且双重耐药率高达25.5%，北京地区Hp对甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为63.4%、4.4%、52.6%、54.8%。Hp对常用抗菌药物耐药率严重受国家和地区不同的

影响，Hp对抗菌药物耐药率同样因国家和地区经济条件差别而呈现不同的流行病学特点。制定因地制宜的个体化治疗，将来可能成为根除Hp主要的治疗策略。

1.4 根除适应证

临床根除适应证掌握不严或者治疗方案疗程不足将导致根除Hp失败。我国2012年组织制定的Hp感染诊治共识调整了根除方案的组成，推荐了根除率较高的铋剂四联方案为一线方案，同时进一步明确了Hp根除适应证。

1.5 患者依从性

有研究表明，患者的依从性已不仅仅局限于患者按照方案规律口服药物这样简单，依从性包括治疗方案的复杂性、治疗方案的周期长短、医师的治疗动机、患者获得最佳信息、治疗效果及治疗的副反应等众多方面。对于多次根除Hp失败的患者，通过药物敏感试验制定根除Hp方案，从而提高患者依从性，或者在根除失败后停药2-3个月后让Hp恢复活性再进行治疗。

2.Hp的个体化治疗现状

2.1 国外Hp的个体化治疗

针对Hp抗菌药物耐药、宿主CYP2C19基因多态性等问题，国外研究者采取了Hp的个体化治疗方案。在日本，通过自动化单核苷酸多态性分析可以在30min内检测克拉霉素的基因型及患者CYP2C19基因多态性，从而制定个体化治疗方案，通过此种方法制定的个体化治疗方案最终意向性治疗(ITT)根除率高达97.7%，而标准一线治疗方案ITT仅为70.4%。充分说明个体化治疗方案为最佳治疗方案。

2.2 国内Hp的个体化治疗

Wang等根据药敏试验行幽门螺杆菌个体化治疗，其根除率高达95.19%，而对照组行标准三联抗幽门螺杆菌治疗，根除率仅为61.67%，故根据药敏试验行幽门螺杆菌个体化治疗可以提高幽门螺杆菌根除率，并且节省了因反复根除幽门螺杆菌失败的治疗费用，同时减少Hp对抗菌药物的耐药性。但此种方法耗时长，且一般先需要获取患者的胃黏膜组织，这样导致部分患者的依从性差，然而目前用于Hp耐药基因突变检测的可视化基因芯片技术已经面市，此种方法与传统的耐药检测方法有较好的一致性，而且具有非侵入性、快速、敏感、经济等优点，从而为个体化治疗提供了捷径。

3.Hp的个体化治疗展望

目前已有多项研究表明，益生菌、口腔洁治、中药、胃黏膜保护剂等有助于提高Hp根除率，它们有可能成为Hp个体化治疗的新手段，Hp个体化治疗方案是应对Hp多重耐药的发

展方向，其有效性有待于更多大规模的临床试验去验证，Hp的个体化治疗随着人类基因组学的不断发展，药物基因组学可为Hp的个体化治疗提供新的理论依据。随着药物基因组学及人类基因组学的不断深入研究和发 展，Hp的个体化治疗有着广阔的应用前景，Hp的个体化治疗的新时代即将到来。

(来源：中华医学杂志，2012，92(10))

·抗菌药物·

氨基糖苷类药物和万古霉素使用监测建议

近期 Johns Hopkins 医院发布了 2015 年至 2016 年抗菌指南，该指南主要是针对成人住院患者使用氨基糖苷和万古霉素的治疗建议。现摘录其中部分内容供参考。文中药物剂量均为成人剂量。

1. 药物剂量调整

指南中指出涉及氨基糖苷、万古霉素及肾功能不全患者的剂量需要根据患者实际情况进行调整。通常根据体重和血清肌酐进行估算和调整。下面为指南中推荐的体重计算方法：

计算理想体重 (IBW)：IBW 女性 (kg) = (2.3 × 超过 5 英尺的英寸数) + 45.5 (男性为 +50)

举例：175cm 男性，1 英尺为 30.48cm，1 英寸为 2.54cm。

计算如下：IBW = 50 + [2.3 × (175 - 5 × 30.48) / 2.54] = 70.46

患者超过 IBW < 20% 时，使用真实体重 (ABW)；≥ 20% 时，使用剂量体重 (DBW)。

(DBW) = [IBW + 0.4(ABW - IBW)]

内生肌酐清除率 (CrCl) 评估采用 Cockcroft-Gault 公式。如果患者肾功能下降时，估计值可能高于实际。

CrCl = [(140 - 年龄) × (公斤体重*) / 72(血肌酐)] × 0.85 [女性]

上述公式中带*应使用 ABW，若 IBW > 20% 使用 DBW 计算

2. 氨基糖苷类

氨基糖苷剂量的具体建议非常复杂，大体按革兰阴性菌感染、分枝杆菌、尿路感染等几类情况来，建议参考指南原文。

氨基糖苷的毒性监测：

1.肾毒性：每两天就应该测量血肌酐值，如果肌酐增幅为 0.5mg/dl 或者>30%的基准，则需使用特殊剂量。测定氨基糖苷的血药浓度是有必要的。一些资料提示，当氨基糖苷的给药时间在日常活动中间（比如 13:30）肾脏毒性的发生率最低，因此建议中午以后给药更好。

耳毒性：建议每两周检查耳毒性的临床症状。使用 Snellen 口袋卡检查视觉敏感度。为了检查耳毒性，建议患者摇头后再重复读卡。如果患者视敏度下降 2 线（译者注：我理解为如 E 字表提高两行），则应考虑耳毒性增加，需进行正式的听觉实验。或者联系听觉实验专家来帮助实验耳毒性。

3.万古霉素

剂量评估按上文中 Cockcroft-Gault 公式计算。如果患者体重较低（如许多 65 岁以上患者），为了避免过度评估 CrCl，有建议认为公式中血肌酐可以用最低值 1 来计算。

复杂感染的重症患者比如脑膜炎、肺炎、骨髓炎、败血症和肾功能正常的患者应该给予初始负荷剂量 20-25mg/kg，维持剂量为 15-20mg/kgq8-12h，体重使用 ABW 计算。计算维持剂量（用 ABW）基于上述评估或者患者真实 CrCl。

其他建议可查看原文，对于肾功正常年轻患者给药剂量和频次可能与表格中比有增加。

万古霉素血药浓度监测：

谷浓度是监测万古霉素有效性和毒性最准确和最实用的手段，指南中建议不监测峰浓度；谷浓度应该在下一次给药前 30min 内测定并且需要在已经达到稳态的情况下（大约在第四次给药前）；慢性肾功能衰竭和血液透析的患者，血透前的早晨应进行常规静脉穿刺采样后给予监测，如果血透前无法采样，那么血透后的水平应至少在透析后 6 小时以后测定。

下列几条中任何一条符合就应考虑测定谷浓度：

给予大剂量（>1500mg q12h）或者 q8h 的给药间隔；严重感染如脑膜炎、心内膜炎、骨髓炎、MRSA 肺炎；肾功能不稳定（SCr 改变为 0.5mg/dl 或大于基准值 50%）或者透析；同时使用其他肾毒性药物（如氨基糖苷、多粘菌素、两性霉素 B）；长程治疗（≥5 天）。

万古霉素谷浓度的常规监测：建议已经处于期望谷浓度值的肾功能稳定患者每周监测。血流动力学不稳定和/或肾功能变化的患者应增加监测的频次。

期望的万古霉素谷浓度：

肺炎、骨髓炎、心内膜炎、败血症：15-20mcg/ml；CNS 感染：20mcg/ml；中性粒细胞减少性发热，皮肤和皮肤结构的感染：10-15mcg/ml；为了避免诱导耐药，最低血清谷浓度应始终维持>10mcg/ml。

万古霉素的毒性监测：

初始血清肌酐应每至少每两天测定一次，如患者后续肾功能保持稳定则一周测一次；有限的资料表明肾毒性和较高的血清谷浓度（>15-20mg/ml）直接关联，因此需要监测万古霉素谷浓度；使用万古霉素的患者通常不建议进行正式的听力测试，除非有耳毒性的症状和体征出现。

（来源：丁香园）

降钙素原研究进展

2016年3月2日，荷兰阿姆斯特丹自由大学的 de Jong 博士及其同事在 The Lancet 上发表了关于降钙素原指导停药研究（Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study, SAPS）的研究成果。该研究旨在评估降钙素原在减少抗菌药物使用时间上的有效性和安全性。The Lancet 对此发表了评论，认为成果可写入指南并应用于临床。

抗菌药物滥用导致多重耐药菌的出现，正威胁着公共健康。为解决这一问题，必须着眼于抗菌药物管理方案的实施，限制抗菌药物的使用，避免长程治疗。除了临床参数，监测血清标记物——降钙素原可使治疗方案个体化，以对抗全身细菌感染。

降钙素原可在微生物毒素和促炎介质作用下上升，在感染恢复时下降。其测得值与菌血症和感染的严重程度高度相关。持续处于特定浓度点提示治疗方案不成功，故降钙素原动力学具有指导预后的意义。

由于降钙素原存在一些不足，故最新版的《拯救脓毒症运动》指南对降钙素原的使用仅作弱推荐（Grade 2C），即建议当未发现感染证据时，降低钙素原用于停止经验性抗菌药物的使用。因此，需要一个大型完美的试验提供终极证据证明，降钙素原可指导抗菌药的管理，且用于重症患者时可切实减少发病率和病死率。

SAPS 试验是目前最大的降钙素原指导研究。共招募了 1546 个疑似或确诊的重症患者，分别来自 3 个大学医学中心和 12 个荷兰教学医院。

降钙素原指导组（761 例）为降钙素原较峰值减少 80%及以上或降至 0.5 μg/L 及以下时则停止使用抗菌药，另一组（785 例）则是基于常规治疗方案。而且，需要注意的是，相对于其他高收入国家，荷兰的常规治疗对于抗微生物药物的使用是非常谨慎的。

SAPS 试验对未来患者的治疗具有非常重要的影响。首先，研究证实了之前治疗重症患者措施的正确性，减少长程抗感染治疗。其次，扩大了研究范围，从呼吸道感染扩展到更广泛的一般疑似感染的重症患者群体。第三，降钙素原指导组较常规治疗组的病死率有所下降。

显然，降钙素原可提高诊断率，并使治疗决策更有效。同时，也减少了使用抗菌药物带来的副作用。

总而言之，脓毒症是一个复杂、表现多样的综合征，而降钙素原监测的准确率远非完美。因此，临床医生的经验和判断一直是任何抗感染管理方案所必须的重要组成部分。

SAPS 试验说服了那些曾经质疑降钙素原指导停药的批评者。此外，通过监测降钙素原，早期停用抗菌药，对抗感染策略进行个体化治疗，最终可使终末期患者获益，甚至存活。在临床实践中，应逐步广泛开展此类方法，以延缓耐药菌的出现和减慢抗菌药物研发崩溃速度，并由此寻求最佳的诊疗方案。

（来源：丁香园）

·合理用药·

十种常用药按“时”服效果佳

药物的疗效与用药时间密切相关。具体的服药时间要根据患者的特异性来个性化选择，即使同类药品，服药时间也可能有差异，这里面有科学道理。

1. 降压药：早晨服药

人白天血压相对较高，傍晚后下降，夜间和睡眠时呈低谷，清晨血压又明显升高。清晨四点到八点，是心血管意外的高发时间段，这个时候服药效果好。另外，利尿剂一般早晨给药，以减少副作用和病人夜起上厕所的不便。但是，也有的药宜晚上服用，如缬沙坦、雷米普利。依那普利晚上服用，可降低干咳副作用的发生。

2. 降脂药：晚上吃好

胆固醇的合成需要 HMG-CoA 还原酶，该酶活性有明显的昼夜节律，整个白天保持较低水平，黄昏前后开始升高，深夜达峰值，随后逐渐下降。因此，晚上用药比白天更有效。他汀类调脂药可阻碍肝内胆固醇的合成，一般要求晚上服药。

但也有特例，如瑞舒伐他汀钙片，由于药物的半衰期长，可以在一天内任意时间给药，当然每天用药时间要相对固定。

3. 降糖药：餐前、餐后或餐中吃

大多数降糖药要在餐前吃，如优降糖、达美康、美吡哒、糖适平等，它们进入人体后，刺激胰岛细胞分泌胰岛素而起降糖作用。还有餐后服药的，如二甲双胍，这是因为该药物对胃肠有较大刺激性。此外，还有第一口饭后吃的，如阿卡波糖片。达美康缓释片则要求与早饭一块吃，以降低腹泻、便秘、恶心、消化不良等副作用发生。

4.抗抑郁、精神病药：一早一晚服

抗抑郁药一般早上给药，可让患者保持一整天较好的状态，例如氟西汀、帕罗西汀宜早晨服药，但米氮平由于本身有镇静作用，应临睡前服用。氟伏沙明晚上给药有更好的耐受性。舍曲林、文拉法辛缓释片则没有严格的给药时间要求。

抗精神病药一般临睡服，因为疾病的精神症状往往是晚上明显。

5.镇痛药：按时用药

过去认为吗啡等阿片类镇痛药物应按需给药，后来世界卫生组织推荐，镇痛药物要按时给药。患者应根据医生的处方每天固定时间服药，以保持药物血液浓度稳定，如癌痛患者每 12 小时给合适剂量的镇痛药物。

再如骨关节炎患者常用的吲哚美辛缓释片，国外临床研究表明，若早上胀痛厉害，则宜在晚上服药；若下午或晚上胀痛症状明显，则宜在早上或中午服药。还要注意的，去痛片在 6 小时内一般不得服用第二次。

6.糖皮质激素类药：早 8 时左右

人体糖皮质激素分泌具有昼夜节律性，分泌的峰值在早晨 7-8 点，2-3 小时后迅速下降约一半，然后逐渐减少直至午夜分泌量最少。糖皮质激素药物在早 8 点一次给予，对脑下垂体促皮质激素释放的抑制程度最弱，可减少不良反应发生。

7.平喘药：临睡前服效果最佳

哮喘患者的通气功能具有明显的昼夜节律性，白天气道阻力最小，0:00-2:00 最大，因此，哮喘患者常在凌晨或夜间发病。多数平喘药临睡前服药效果最佳。

8.抗过敏药：最好晚上吃

体内与过敏相关的炎性介质分泌的高峰是在晚上，因此最好在晚上吃药，以避免嗜睡等不良反应带来的不便。假如早上吃了抗过敏药物，最好不要驾车，从事需高度集中精力的工作，或是白天有重要活动的，也要谨慎选择。对于一些特殊的抗感冒药，例如白加黑，白天服用白片（不含抗过敏药），黑片（含抗过敏药）应在晚上服用，不能搞错服药时间。

9.小剂量阿司匹林：临睡服用最佳

与早晨服药相比，临睡服用阿司匹林能更好地预防卒中的发生，而且对于非杓型的高血压患者，阿司匹林晚上给药可获得额外的夜间降压作用，对心脏有利。

10.抗肿瘤药：按时辰药理学择时给药

一般来说，大多数抗肿瘤药物并没有太多的给药时间讲究。但有些化疗药物，则要按照肿瘤细胞的生命周期，在生长最旺盛的时候给药，对肿瘤细胞的杀伤力最强，抑制肿瘤细胞的增殖，而正常细胞受损率最低。

（来源：健康报，2015年10月13日）

正确使用胶囊制剂

胶囊药物是临床常用剂型之一，但是很多人不会正确服用，这样不仅不利于治疗，还会给健康带来危害。服用胶囊药需要注意下面一些问题。

1.不宜直接吞下胶囊

有些患者为图省事，不用水送服药物，而是直接将胶囊吞下去，其实这种做法非常危险。直接口服会使胶囊的明胶吸水后粘附在咽喉和食管壁上不能快速进入胃肠道中，影响吸收，降低疗效，甚至导致恶心、黏膜损伤、溃疡等不适。正确的做法是服用胶囊前先喝一口水润喉咙，服下胶囊后还应喝大约100ml水，保证胶囊完全吞下去。

2.水温不宜太高

胶囊壳的主要成分是明胶，在冷水中会慢慢吸水变软，而在热水中胶囊壳会迅速熔化并溶解，里面的药物很快就全部释放出来，不仅影响口感，而且影响药物的有效性和安全性。例如，在服用肠溶胶囊时，如果水温过高会使胶囊到达肠道前溶解，里面的药物经过胃酸的作用不能顺利到达肠道发挥原有的治疗效果。

3.不宜拆开服用

胶囊内的药物没有经过压制，是松散的粉末或小颗粒，将胶囊拆开服用药物粉末或颗粒容易粘附在口腔、咽喉和食管壁等处，一方面使药物不能到达指定部位发挥应有的疗效，另一方面还可能刺激黏膜，甚至形成溃疡等。此外，有些胶囊壳还有缓释、控释的作用，去掉胶囊壳，药物不能按照设定的速率释放，不仅影响疗效，还会大大增加毒副作用的风险。因此，胶囊必须完整吞服。

4.不要躺着服药

胶囊容易粘附于食道引起不适，故而服用胶囊时建议患者取坐位或站位，服药后站立或静坐5-10min。对于卧床患者，应将其扶起，坐位或半卧位服药，同时多喝水使药物下行入胃，避免残留。胶囊比重较小，吞服时不宜仰头，否则容易卡在食管中。

（来源：健康报，2015年11月3日）

泡腾片不能直接吞服

曾经发生过的一起 18 个月大的宝宝因干服泡腾片导致窒息死亡的事件再次提醒人们，泡腾片不能直接口服，如果用不好是会致命的。

泡腾片是药品的一种特殊剂型，生产厂家常在其中加入泡腾崩解剂，从而使泡腾片泡到水里时帮助其中的药物成分更快地分散和溶解开来，成为均匀的“药水”。比如维生素 C 泡腾片，泡到水里时药片甚至会上下翻滚，释放出大量二氧化碳气体，使饮水喝入口中时会有汽水般的口感。

如果泡腾片被错误地直接口服，会使得大量的二氧化碳气体在口腔或胃肠道迅速释放，刺激黏膜，甚至造成意外。前面提到的那位因泡腾片错误使用而不幸离世的 18 个月的小宝宝，正是由于其母亲在服药前未认真阅读药品说明书，错误地将泡腾片直接塞进了孩子嘴里，10 秒左右孩子就出现手脚抖动、剧烈咳嗽等症状。虽经医生抢救，孩子还是因脑部缺氧时间过长而死亡。

服用泡腾片一定要注意以下问题：

1. 严禁直接口服或含服。
2. 不能用茶水代替白开水泡服泡腾片，因为会产生有害物质。
3. 用水不能超过 80℃，水温过高会使药物有效成分部分或全部失效。
4. 泡腾片泡水后尽快喝掉，以免溶解于水中的药物因氧化而失效。
5. 切勿让儿童自行服用。
6. 如泡腾片泡服时出现不溶物、沉淀、絮状物等，表明药物已出现质量问题，不宜再服用。

（来源：健康报，2015 年 10 月 27 日）

合理选用抗炎镇痛药

原卫生部在卫医发[2007]227 号通知在《医疗机构诊疗科目名录》中增加疼痛科诊疗科目。非甾体止痛抗炎药作为治疗疼痛最常用的药物，其中很多是 OTC（非处方）药物，患者应该初步掌握用药常识。

什么是非甾体抗炎药

非甾体抗炎药（NsaiDs）是一大类具有抗炎镇痛作用但无甾体结构的药物。NsaiDs 已有三千多年的历史。NsaiDs 的特点是类别与品种多、作用靶位相同、不良反应基本相似、应用十分广泛。NsaiDs 的药理作用包括解热、镇痛、抗炎、抗风湿、抗血小板，以及抗肿瘤。

国际疼痛学会将疼痛定义为“由于事实上或潜在的组织损伤所引起的不愉快感觉和情绪

体验。”这表明疼痛不仅是组织损伤的产物，也是一种情绪的体验。因此，对于疼痛的治疗必须是综合性的，包括药物治疗、心理治疗和物理治疗。

药物治疗疼痛的原则

1. 规律给药，而不是“必要时”才给药。这可以在提高疗效的同时，使患者的心理依赖降至最低。

2. 按“三阶梯”概念选择镇痛药，即轻度疼痛用解热镇痛剂或 Nsaids，轻中度疼痛用弱阿片类药物，重度疼痛用强阿片类药物。

3. 尽量使用小剂量、短疗程。

4. 尽量采取口服或舌下、直肠、局部给药方法，既方便又安全。

5. 注意药物相互作用。

6. 不可同时使用同类镇痛药。

Nsaids 类药物同样有不良反应。为了减少不良反应的发生，临床常采取以下措施：个体化给药。首选传统 Nsaids，尽量采用小剂量、短疗程，选用肠溶或缓控释新剂型，避免重复用药，慎用于有危险因素的患者（如心血管疾病患者、老年人等）。必要时同用保护剂（如米索前列醇、h₂受体阻滞剂等）。勿与乙醇同服。

丙酸类药（布洛芬）安全性高

Nsaids 类药物的种类很多，最具代表性的是以下三类药物。水杨酸类代表药物——阿司匹林，抗炎作用弱，主要不良反应是胃肠道刺激、溃疡、穿孔、出血、过敏性哮喘。苯胺类代表药物——对乙酰氨基酚，为非那西汀代谢产物，使用不当易发生肝肾毒性，甚至致死，抗炎作用同样较弱。丙酸类代表药物布洛芬，抗炎作用强，不良反应最少。

澳大利亚学者 Henry 对 Nsaids 进行了综合性研究，经过 19648 位患者对照发现，布洛芬的综合安全性最高，即便是高剂量（≥1500-2400mg）使用时，其安全性同样最佳。此外，布洛芬还具有良好的药物经济学要求。布洛芬缓释胶囊（如芬必得等）因作用持续时间长，更方便患者服用。

实际上，小儿同样可以使用布洛芬。国家药典汇编的 2005 年版《临床用药须知》第 705 页，布洛芬禁忌症中写着“14 岁以下儿童禁用”。对此，国家卫计委合理用药专家委员会持反对意见，因为权威参考文献均无此观点，相反却都注有小儿剂量。而且临床实践与循证医学均证明，小儿可以安全使用布洛芬。

（来源：国家卫生计生委合理专家委员会）

1例急性肺栓塞合并肝功能不全患者的抗凝药理学监护

静脉血栓栓塞症（VTE）包括深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），已成为仅次于缺血性心脏病和脑卒中排名第三的常见心血管疾病。急性PE（APE）是VTE最严重的临床表现。华法林是目前临床上使用最广泛的口服抗凝药，是PE指南和共识推荐的首选长期抗凝药；但其治疗安全范围窄、剂量的个体差异大，其早期的剂量寻找阶段会使患者面临更大的出血和血栓风险，且华法林剂量易受多种因素的影响，包括基因多态性，患者体质量、年龄等人口学因素以及合并症和药物因素等。通过个体化的基因检测，结合患者个体因素而推算出给药剂量应用于临床，可提高临床用药安全性。本文通过临床药师参与1例APE合并肝功能不全患者的药物治疗过程，探讨临床药师在华法林个体抗凝剂量选择和药理学监护中的作用。

1. 病例资料

患者，男性，23岁，身高175cm，体质量80kg。因“间断发热伴咳嗽10d以上，胸痛1d，痰中带血10h以上”入院。患者体温38℃，血压（Bp）115/76mmHg（1mmHg=0.133kPa），胸CT示右胸腔积液，双下肺斑片影。既往史：患者1月前因外伤致右股骨骨折，行股骨复位固定；吸烟史10年，6支/d；饮酒史5年，200ml/d。入院查体：胸部及下肢强化CT示双肺肺动脉栓塞，右侧下肢大隐静脉处有10cm血栓形成。入院诊断：肺炎、APE、右髂静脉血栓。

2. 治疗过程

患者入院时血常规示白细胞（WBC） $16.7 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比（N%）87%，C反应蛋白（CRP）117mg/L，D-二聚体（D-D）2506ng/ml，纤维蛋白原5.08g/L，国际标准化比值（INR）0.92，凝血酶原时间（PT）10.5s，血氧饱和度（SpO₂）98.6%；肝功能示丙氨酸转氨酶（ALT）54U/L，天冬氨酸转氨酶（AST）31U/L， γ -谷氨酰转肽酶（ γ -GGT）77U/L，肌酐（Cr） $60 \mu\text{mol/L}$ ；肺动脉压25mmHg。考虑患者行股骨复位固定，且有咳嗽、胸痛、痰中带血、发热等临床表现，结合CT结果，患者PE诊断明确。入院后临床药师协助医师制订了初始治疗方案：头孢地嗪注射液1g，ivgtt，q12h（第1-13天）抗感染，低分子肝素钙0.6ml，sc，q12h（第1-8天）+华法林2.5mg，po，qd（第1-5天）抗凝，盐酸氨溴索注射液0.03g，ivgtt，q12h（第1-8天）化痰，丹参酮IIA磺酸钠注射液60mg，ivgtt，qd（第1-8天）降肺压，氨酚双氢可待因500mg，po，tid（第1-8天）止痛。患者接受治疗1周后，INR0.88，PT10.1s，WBC $6.05 \times 10^9/L$ ，N% 61.1%，CRP 6.49mg/L，ALT 621U/L，AST 209U/L， γ -GGT 274U/L。患者临床症状及感染指标好转，但出现了严重的肝功能损害，医师停用抗生素及其他药物，

只保留低分子肝素钙，并给予双环醇50mg，po，tid+多烯磷脂酰胆碱465mg，ivgtt，qd保肝治疗。临床药师认为，肝功能不全可增强华法林抗凝效果，但患者INR值未达标，建议应继续使用华法林，并根据患者基因型检查结果2C9*1/*1（2CC/3AA）（+）、VKORC1-1639AA（+），推算华法林的初始剂量和维持剂量，医师采纳。患者使用初始剂量2d后，INR 2.67，PT 31.6s，停用低分子肝素钙，将华法林改为维持剂量，3d后INR 2.90，PT 34.5s，ALT 136U/L，AST 36U/L， γ -GGT 145U/L，较前好转；强化CT示肺部血栓较前好转，医师予以患者出院。出院诊断：APE、肺梗死继发感染、右髂静脉血栓形成、肝功能不全。嘱其出院后1周复查INR值（应维持在2.0-3.0），2周后复查肝功能，定期监测凝血功能，3月后复查双下肢血栓情况。出院带药：华法林5mg，po，qd+双环醇50mg，po，tid（14d）。

3. 临床药学监护

3.1华法林剂量欧洲心脏病学会（ESC）于2014年公布的新版APE诊断和管理指南，推荐对中/高危PE患者和有血流动力学障碍临床症状的患者行溶栓治疗。该患者入院后Bp值正常，并未出现休克、肺高压等血流动力学问题，故初始抗凝治疗的目的是预防早期死亡和复发致命性的VTE。标准抗凝疗程 ≥ 3 个月，推荐给予急性期患者胃肠外抗凝治疗，如低分子肝素钙或磺达肝癸钠，推荐等级I级，证据水平A级；推荐胃肠外抗凝治疗的同天联合维生素K拮抗药，推荐等级I级，证据水平B级。当INR持续2d介于2.0-3.0时，停止胃肠外抗凝用药。该患者华法林经验用药2.5mg/d后INR未达标，临床药师建议对患者进行基因型检测，结合患者肝功能指标和吸烟史等因素，利用Gage算法（www.warfarindosing.org）和国际华法林组织（IWPC）算法（www.pharmgkb.org）推算出华法林的给药剂量：IWPC算法得到该患者华法林的周剂量为34mg，Gage算法得到初始日剂量7mg/d，维持剂量5mg/d。两算法结果基本一致，故临床药师按照Gage算法给予2d初始剂量后，测得患者INR 2.67，改为维持剂量3d后测得INR 2.90，继续使用维持剂量7d后测得INR 2.50。利用基因检测推算给药剂量，可明显缩短INR达标时间且稳定维持在PE抗凝目标内。入院后临床药师对患者进行华法林的用药宣教，鉴于患者为年轻男性，有烟酒史，重点宣教烟酒等对华法林代谢的影响、定期监测凝血功能的意义以及华法林常见并发症，提高患者用药依从性及对不良反应的警惕度。嘱咐患者尽量保持饮食结构平衡，不偏食，因吸烟、饮酒会加快华法林代谢，服药期间应戒烟、酒；并留意牙龈出血、鼻血、皮肤出现紫斑、尿液呈红色或黑褐色等现象，警惕出血风险。

3.2肝功能不全该患者入院时肝功能正常，用药1周后肝功能异常，考虑药物因素和酒精性肝病。采用药物性肝损害国际RUCAM评分系统进行量化评估该患者入院后使用的药物，氨酚双氢可待因得分为7，为很可能有关。氨酚双氢可待因每片含双氢可待因10mg和对乙酰氨基

基酚500mg，双氢可待因经肝代谢为双氢吗啡发挥作用，对乙酰氨基酚90%-95%经肝代谢，长期饮酒者服用本品发生肝毒性的风险增加，同时药物半衰期延长，易体内蓄积。头孢地嗪说明书中药品不良反应提及其会使ALT、AST、碱性磷酸酶（ALP）、乳酸脱氢酶（LDH）及胆红素升高，但其在体内不被代谢，以原型随尿排泄（94%），且患者使用剂量小，故考虑患者肝功能异常与头孢地嗪关系不大。

4. 分析与讨论

4.1 华法林剂量调整影响华法林药效学和药动学的因素有遗传因素和非遗传因素。基因VKORC1和细胞色素P45（CYP）2C9是影响华法林剂量个体差异最主要的遗传因素；非遗传因素主要包括患者年龄、体质量、体表面积、吸烟史、药物相互作用、饮食、疾病状态、环境等。目前，侧重于利用遗传药理学公式综合患者的VKORC1和CYP2C9基因型、年龄、性别、体质量、身高、吸烟史、药物相互作用（诱导/抑制剂）及合并症等因素来推测华法林剂量。其中，IWPC收集5700例来自四大洲9个国家的21个研究机构的患者资料构建的模型是迄今构建样本量最大的模型。Gage等学者构建的剂量推测模型来源于大样本多种族人群(n=1015)，与IWPC合作共享数据，是国际临床药理学协会指南推荐的华法林剂量推测的最佳方法，其纳入的非遗传因素是目前模型中最全面的。根据个体化基因型技术能更准确地反映患者对华法林的实际需求，指导临床对药物初始剂量的选择和对后期维持剂量的把握，更安全、有效地进行治疗。

4.2 肝功能不全与华法林应用对乙酰氨基酚为常用的解热镇痛药，大剂量、长期或联合用药，常可致严重的不良反应（如肝坏死）。对乙酰氨基酚所致肝细胞毒性主要因为其在生物转化中产生毒性较大的自由基代谢产物N-乙酰-对苯醌亚胺（NAPQI）。对乙酰氨基酚致肝损伤的类型以肝细胞损伤为主，表现以ALT升高为主，其次为 γ -GGT异常，预后均较好，生存率 $\geq 60\%$ 。对乙酰氨基酚与华法林存在药物相互作用，可抑制华法林的代谢或阻滞血块收缩因子形成，增加出血风险；肝功能不全者对华法林敏感性增大，INR值升高。故临床对于与华法林有药物相互作用并有潜在肝毒性的药物联用时需提高警惕。轻/中度肝功能不全并非华法林的使用禁忌，应结合致肝损害的药物预后情况、INR值及肝功能状况等进行综合判断。

5. 结语

华法林是目前临床使用最广泛的口服抗凝药，其初始阶段剂量不足会致抗凝失败，过量则会增加出血风险，其初始剂量必须个体化推算。临床药师利用VKORC1和CYP2C9基因多态性和遗传药理学公式准确推算华法林初始剂量和维持剂量，协助医师制订个体化的用药方案，

可缩短患者治疗的达标时间，提高临床对华法林剂量的可预测性，从而保证用药安全、有效。

（来源：中国药房，2016年第27卷第2期）

·药物警戒·

英国发布使用吗替麦考酚酯和麦考酚酸应避孕的建议

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，吗替麦考酚酯及其活性代谢产物麦考酚酸导致严重出生缺陷的发生率和自发性流产的风险升高。

吗替麦考酚酯（麦考酚酸的前体药物）是一种免疫抑制剂，与环孢霉素和糖皮质激素联合使用预防肾脏、心脏或肝脏移植患者的急性移植排斥。吗替麦考酚酯是一种已知的致畸剂，最常报告的先天性畸形为耳畸形。对全球范围内妊娠期暴露后先天性畸形病例的回顾研究证实了，吗替麦考酚酯是一种强的人类致畸剂，并显示与其他免疫抑制剂相比，先天性畸形和自发性流产发生率升高的证据：

暴露于吗替麦考酚酯的妊娠妇女中有 45%–49% 报告了自发性流产，与之相比，暴露于其他免疫抑制剂时有 12%–33% 报告了自发性流产。

根据文献报告，在妊娠期暴露于吗替麦考酚酯的妇女中，23%–27% 的新生儿发生了畸形（与之相比，全球总人群中 2%–3% 的新生儿有先天畸形；在接受其他免疫抑制剂治疗的移植接受者中约有 4%–5% 的新生儿有先天畸形）。

此前仅发现了耳畸形，但目前前瞻性数据已发现了一系列疾病，最常报告的畸形（包括多发性畸形）有：先天性心脏病，如房间隔和室间隔缺损；面部畸形，包括唇裂和腭裂、小颌畸形和眼距过宽；眼畸形；手指畸形；气管-食管畸形；神经系统畸形，如脊柱裂；肾脏畸形。

有关妊娠试验的更新建议：

有生育能力的妇女在开始吗替麦考酚酯治疗前应获得妊娠试验阴性结果，以排除胚胎意外暴露于麦考酚酸。

建议进行两次敏感性至少为 25mIU/mL 的血清或尿妊娠试验。第二次试验应在首次试验后 8–10 天和即将开始吗替麦考酚酯治疗前实施。应根据临床需要重复进行妊娠试验（如存在避孕缺口）。应与患者讨论所有妊娠试验的结果。

假如患者怀孕不应自行停止治疗，而应咨询医生。

给医护人员的建议：

妊娠期不应使用吗替麦考酚酯或麦考酚酸，除非无适合的预防移植排斥的替代治疗。

医生应确保服用吗替麦考酚酯和麦考酚酸的女性和男性了解：危害胎儿的风险、有效避孕的需要、计划妊娠和必要时调整治疗的需要、以及如果可能怀孕时立即咨询医生的需要。

有生育能力的妇女应仅在妊娠试验结果阴性以排除妊娠期意外用药的情况下才能开始吗替麦考酚酯或麦考酚酸的治疗。

有生育能力的妇女应仅在采取了高效避孕措施时才能给予吗替麦考酚酯或麦考酚酸的治疗。

女性患者应在治疗期间和停止治疗后 6 周内采取 2 种有效避孕措施。

男性患者（包括已接受过输精管切除术者）应在治疗期间和停止治疗后至少 90 天内使用避孕套。该建议是对这些药物的遗传毒性的预防措施。

接受吗替麦考酚酯或麦考酚酸治疗的男性患者的女性伴侣应在治疗期间和末次给药后 90 天内采取高效避孕措施。

（来源：药物警戒快讯，2016 年 3 月 4 日）

澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险

澳大利亚医疗产品局（TGA）于 2015 年 10 月 8 日发布信息，称经对穿心莲的安全性评价后发现其存在潜在的过敏反应风险，包括严重的过敏反应，警示消费者和医护人员使用含中药成分穿心莲相关产品的过敏反应。

2002 年 12 月至 2014 年 4 月期间，TGA 共收到与含穿心莲产品相关的 43 例过敏反应报告和 78 例其它过敏样反应报告。TGA 经过安全性评估认为，穿心莲可能导致这些不良反应或在这些不良反应中起促进作用，包括用于多成分制剂时。

穿心莲在一些营养补充剂中作为一种草药成分使用，属于爵床科，穿心莲传统上用于缓解发热、缓解感冒症状、缓解咽喉痛、缓解胃肠道紊乱和急性腹泻、辅助轻度呼吸道感染的恢复。

含穿心莲的产品列于澳大利亚治疗用品登记册（ARTG），适应症比较宽泛。目前在澳大利亚，将穿心莲用于药物尚无限制或在标签上进行警示。TGA 目前正考虑是否需要进一步采取措施，与此同时将继续监测含有穿心莲的产品。

（来源：药物警戒快讯，2016 年 3 月 4 日）

加拿大警示七氟烷导致唐氏综合症儿童重度心率降低风险

加拿大卫生部宣布已更新了七氟烷的处方信息，以强调唐氏综合症儿童患者中可能发生心动过缓的情况。该药物的不同仿制药厂商目前正在着手更新其药品说明书。

临床上七氟烷用于手术过程中的全身性麻醉剂，以使患者失去意识并无法感受到疼痛。

加拿大卫生部发起了一项安全性评估，以评价唐氏综合症儿童中重度心率降低与使用全身麻醉剂七氟烷之间的潜在关联性。该问题是加拿大卫生部在对药品厂商提供的安全性信息定期评审时发现的。在评审时，加拿大卫生部未收到唐氏综合症儿童使用七氟烷相关的心动过缓报告。唐氏综合症儿童中出现怀疑与使用七氟烷相关的重度心动过缓的国际报告由最先上市销售七氟烷的公司提供，对科学和医学文献的回顾发现了数篇相关研究论文，虽然报告的数量有限，质量欠佳，但仍证实了七氟烷诱导唐氏综合症儿童中心动过缓的可能性。

加拿大卫生部建议，应关注在所有儿童中考虑七氟烷治疗时的心动过缓风险。七氟烷处方信息中提及了健康儿童和神经肌肉性疾病患儿中存在心动过缓的风险，此次更新了唐氏综合症儿童中出现心动过缓的风险。

（来源：《The WHO Pharmaceuticals Newsletter，2015年8月7日》）

·科研动态·

德谷胰岛素/利拉鲁肽复方降糖疗效优于甘精胰岛素

即使有了胰岛素治疗，但血糖控制达标仍是2型糖尿病患者面临的一个治疗挑战。研究表明，基础胰岛素单药治疗患者中仅有不到三分之一能够达到糖化血红蛋白（HbA_{1c}）<7%的控制目标。为此，美国北加州大学医学院进行了一项III期跨国、多中心、随机、开放临床试验，纳入甘精胰岛素联合二甲双胍治疗后血糖控制不佳的2型糖尿病患者，旨在评估德谷胰岛素/利拉鲁肽固定比例复方制剂降糖疗效是否不劣于甘精胰岛素继续加量治疗。该研究结果于2016年3月1日发表在JAMA杂志。

这是一项为期26周的治疗达标试验，于2013年9月至2014年11月期间在来自10个国家的75家医学中心进行，共纳入了557例体重指数 $\leq 40\text{kg/m}^2$ 、且接受甘精胰岛素20-50U联合二甲双胍（ $\geq 1500\text{mg/d}$ ）治疗后血糖仍控制不佳（HbA_{1c}水平位于7%-10%之间）的2型糖尿病患者。患者按1:1比例随机接受德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂治疗（278例，最大剂量，德谷胰岛素50U/利拉鲁肽1.8mg）或甘精胰岛素治疗（279例，甘精胰岛素无最大剂量限制），并给予每周两次调整药物治疗剂量，以期达到血糖控制目标72-90mg/dL。

研究发现，德谷胰岛素/利拉鲁肽组和甘精胰岛素组的基线HbA_{1c}水平分别为8.4%和8.2%。治疗26周后，与甘精胰岛素组相比，德谷胰岛素/利拉鲁肽组HbA_{1c}水平出现更大幅度的下降，降幅分别为-1.81%和1.13%，达到了非劣性终点标准（ $P < 0.001$ ），同时也符合统计学优效性终点标准（ $P < 0.001$ ）。

德谷胰岛素/利拉鲁肽治疗还与体重下降 1.4kg 相关,相比之下,甘精胰岛素治疗却与体重增加 1.8kg 相关。而且,德谷胰岛素/利拉鲁肽组确诊低血糖事件发生率也明显低于甘精胰岛素组,分别为 2.23 例/患者年和 5.05 例/患者年。此外,两个治疗组间总不良事件发生率和严重不良事件发生率相似,但德谷胰岛素/利拉鲁肽组非严重胃肠道不良事件发生率要高于甘精胰岛素组。

对于甘精胰岛素联合二甲双胍治疗血糖控制欠佳 2 型糖尿病患者而言,改用德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂治疗在降低 HbA_{1c} 方面与甘精胰岛素继续加量相比具有非劣性,且二次分析显示治疗 26 周后,德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂治疗能够导致 HbA_{1c} 水平出现更大幅度的下降。研究也指出,还需要进一步的研究评估德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂治疗的长期有效性和安全性。

(来源:丁香园,2016 年 3 月 16 日)

治疗泌尿生殖道衣原体感染阿奇霉素不如多西环素

泌尿生殖道沙眼衣原体感染是困扰世界各国的最普遍的性传播感染之一。其中,女性感染者深受其害,因该感染可导致女性患盆腔炎性疾病的风险增加,继而引发异位妊娠、不孕等严重后遗症。有针对性的筛查与行之有效的治疗措施是衣原体感染防控工作的基石。然而,防控衣原体感染的诸多工作努力并未降低其发生率。

目前,美国 CDC 针对泌尿生殖道沙眼衣原体感染的诊治指南推荐,采用阿奇霉素 1g 单次顿服或多西环素 100mg bid×7 天任一方案治疗此类感染。阿拉巴马大学伯明翰分校医学部克服既往临床试验的缺陷,开展了一项随机对照试验研究,旨在观察指南所推荐两种方案的疗效优劣。该文章近期发表于 NEJM 杂志上。

该研究在洛杉矶多家按性别隔离的青年惩戒所中进行,招募年龄 12-21 岁之间男性、女性人群作为研究对象,采集首段尿标本行核酸扩增实验精准筛查衣原体感染者,96 小时内还进行了生殖道检查。

研究主要观察终点是在治疗开始后 28 天,基于核酸扩增实验、性生活史及沙眼衣原体株外膜蛋白 A 基因型检测,观察治疗失败的发生比例。共招募 567 名受试者入组,随机分配其中 284 人接受阿奇霉素治疗、283 人接受多西环素治疗,用药疗程及方法同指南规定。两组中各有 155 人构成符合方案人群,其中男性受试者占 65%。

研究发现,多西环素组没有治疗失败者,阿奇霉素组出现 5 例治疗失败者(3.2%)。两组治疗失败差异率为 3.2 个百分点,90%置信区间时上界为 5.9 个百分点,该结果超出了判

定阿奇霉素非劣效性标准（5 个百分点）的预设界值。该研究结果表明，通过对封闭人群进行泌尿生殖道衣原体感染治疗效果的直接观察，发现阿奇霉素的有效性为 97%，多西环素的有效性为 100%。该严格设计的随机对照临床试验并未发现阿奇霉素疗效相较于多西环素的非劣效性，即治疗泌尿生殖道衣原体感染阿奇霉素或不如多西环素。

（来源：丁香园，2015 年 12 月 29 日）