

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

余静洁

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

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

2016年第2期(总第71期)

目 录

药事管理

我院召开2016年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议..... (1)

辅助用药

我院核糖核酸II临床使用专项点评分析报告..... (2)

治疗指南

2016年版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》解读..... (3)

个体化用药

1例吉非替尼致间质性肺炎的病例分析..... (6)

抗菌药物

《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》解读 (8)

六大耐药菌的抗菌药物选择..... (11)

皮肤脓肿可能无需使用抗菌药物..... (12)

合理用药

美国CDC:阿片类药物在慢性疼痛中的应用要点(2016)..... (14)

噻唑烷二酮类及肠促胰素类降糖药物的注意事项..... (15)

药学监护

华法林导致皮下严重出血的药学监护..... (16)

药物警戒

加拿大警示哌拉西林的药物超敏反应综合征..... (18)

警惕阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险..... (19)

美国修订阿片类药品说明书增加警示信息..... (20)

加拿大提示长期使用伊马替尼的肾功能减退风险..... (21)

万古霉素的新生儿肾毒性和耳毒性..... (22)

科研动态

预防卒中复发:替格瑞洛并不优于阿司匹林..... (24)

皮质类固醇可使重度酒精性肝炎患者短期死亡率下降45%..... (25)

· 药事管理 ·

我院召开 2016 年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议

2016 年 4 月 22 日,我院药事管理与药物治疗学委员会于第二会议室召开了第一次会议,共 18 名委员参加了此次会议。

会议首先对以下内容进行了通报: (1) 2015 年 10 月-2016 年 3 月我院抗菌药物专项整治情况,主要包括抗菌药物使用强度、I 类切口手术抗菌药物预防使用率、住院患者抗菌药物使用率、门诊及急诊患者抗菌药物使用率等各项指标。并通报了 2015 年 10 月-2016 年 2 月我院抗菌药物处方、医嘱专项点评情况及医院采取的管理措施。(2) 2015 年 10 月-2016 年 2 月我院处方点评情况,包括门诊普通处方的合理率、点评情况及抗肿瘤药物专项点评情况。(3) 2015 年 10 月-2016 年 2 月我院麻醉药品管理情况,包括麻精药品处方的合理率及点评中存在的主要问题。同时通报了门诊慢性疼痛患者专用病历的建立情况、麻醉药房的筹建情况、全院监督检查情况及市药监局检查结果。(4) 我院辅助用药管理情况,公示了 2016 年 1-3 月我院辅助用药使用金额前 10 名药品,并通报了医院采取的管理措施。通报了 2016 年第一季度辅助用药(胸腺五肽)专项点评结果。(5) 通报了 2015 年我院不良反应报告情况及 2016 年西安市药械不良反应(事件)监测工作会的主要内容。(6) 通报了药品质量管理情况,包括西安市药监局三级医疗机构药品质量工作会议主要内容及病区药品质量检查结果。

之后,会议审议了“关于淘汰长期滞销的 48 种西药和 6 种中药的建议”、“关于聚桂醇等 26 种临时采购品种转为常规采购的建议”、“关于 101 种西药、5 种中草药、2 种制剂原料价格调整情况汇报”、“关于对低价药、妇儿专科及非专利药品进行联合议价的建议”以及“关于加强我院 ADR 报告的建议”等。

最后,会议形成以下决议: (1) 进一步加强抗菌药物临床应用管理,各科室力争各项指标达到责任状要求; (2) 在处方点评工作中,加强科室之间的沟通,点评结果及时告知相关临床科室及医生。对全院用药情况进行动态监测,必要时采取强制学习的措施; (3) 同意“关于加强我院 ADR 报告的建议”,提高严重及新的 ADR 报告奖励力度,每例奖励 100 元; (4) 同意淘汰长期滞销的甲状腺素片等 52 种药物,保留白消安注射液及重组人牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液; (5) 同意聚桂醇注射液等 24 种临时采购药品转为常规采购; (6) 同意 101 种西药、5 种中草药、2 种制剂原料的价格调整。

(药事管理与药物治疗学委员会 2016 年 4 月)

· 辅助用药 ·

我院核糖核酸 II 临床使用专项点评分析报告

为了加强辅助用药管理，提高辅助用药临床使用的合理性及用药安全，现对核糖核酸 II 的临床使用情况进行专项点评。

一、抽样方法：

从 PASS 系统中随机抽取 2016 年 2 月 1 日至 2016 年 2 月 29 日出院的病历 30 份进行点评。点评药品为注射用核糖核酸 II（规格：100mg/支，吉林敖东药业集团延吉股份有限公司）、注射用核糖核酸 II（规格：50mg/支，吉林敖东药业集团延吉股份有限公司）。

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、点评标准：

1. **适应证** 适用于胰腺癌、肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、软组织肉瘤及其他癌症的辅助治疗，对乙型肝炎的辅助治疗有较好的效果，亦可用于其他免疫功能低下引起的各种疾病。
2. **给药途径** 静脉注射或肌肉注射。
3. **溶媒** 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液。
4. **用量** 静脉注射 100~300mg，一日 1 次；肌肉注射 50~100mg，一日 1 次。

四、点评结果

1. 适应症

此次抽查的 30 份病历中 29 例患者属于无适应证用药。如为冠状动脉粥样硬化性心脏病（病案号 98173）、慢性肾炎综合征（病案号 735027）、甲状腺结节（病案号 2716714）患者、银屑病患者（病案号 3174819、5789876）等开具核糖核酸 II。29 份无适应症用药病历共使用核糖核酸 II 499 支，其中 50mg/支规格 194 支和 100mg/支规格 305 支，共计约 7.15 万元。

问题类型	例数	占抽查病历的百分比，%
无适应症用药	29	96.67

2. 给药途径

抽查的 30 份病历中全部为静脉滴注。

3. 溶媒

抽查 30 份病历中，6 例不合理，其中 2 例以果糖注射液为溶媒，1 例以 50%葡萄糖注射液作为溶媒，1 例以混合糖电解质作为溶媒，1 例以氨基酸注射液为溶媒，1 例以果糖注射液+注射用脂溶性维生素作为溶媒。

问题类型	例数	占抽查病历的百分比，%
溶媒不适宜	6	20

4. 用量

抽查的 30 份病历中最大剂量为 300mg/日，符合说明书要求。

四、分析及建议

从点评结果中可以看出，我院注射用核糖核酸 II 不合理用药的主要问题为无适应症用药，占到所有抽查病历的 96.67%。抽查的 29 份超适应症使用核糖核酸的病历中并未记录用药原因，如肿瘤、肝炎或其他免疫功能低下引起的各种疾病。此外，抽查病历中，有 6 例(20%)病例溶媒选择不当，分别选用果糖注射液、50%葡萄糖注射液、混合糖电解质、氨基酸注射液为溶媒，及果糖注射液+注射用脂溶性维生素作为溶媒。溶剂选择不当，有可能会影响药物溶解度、稳定性发生变化，影响药品疗效，甚或导致药品不良反应的发生。

医生应严格掌握核糖核酸 II 的适应症，避免无适应症使用核糖核酸 II 给患者增加用药负担及可能导致的不良反应。为保证药物的安全性和有效性，应严格按照说明书规定的用法用药给药。核糖核酸 II 的正确给药方法为以 5%葡萄糖或 0.9%氯化钠溶解后静脉注射，或者以 2ml 无菌生理盐水或无菌注射用水溶解后肌内注射。

(来源：药学部)

· 治疗指南 ·

2016 年版儿童支气管哮喘诊断与防治指南解读

支气管哮喘（以下简称哮喘）是儿童最常见的慢性气道炎症性疾病，患病率呈明显上升趋势。调研显示，我国儿童哮喘的控制率不超过 1/3。中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南 2016 年版仍然强调哮喘控制治疗应尽早开始，要坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则，以达到控制症状和降低未来风险的治疗目标。

一、规范化治疗所依据的标准和（或）原则

1. 按照年龄分层原则制定治疗策略，确保有效和安全用药

2016年指南中,<6岁和≥6岁这两个年龄分层贯穿了4项与治疗方案密切相关的标准:①急性发作期严重度评估标准;②控制治疗4级和5级的级别分布标准;③低、中、高吸入性糖皮质激素(ICS)剂量的判定标准;④ICS装置选择标准。

对急性发作期严重度评估要与治疗反应性相结合,<6岁儿童急性发作分度为轻度、重度,≥6岁则细化为急性期4度分级(即:轻、中、重、危重)。

按照年龄分层制定急性发作期和慢性持续期治疗策略确保了有效性、安全性。对于<6岁儿童哮喘的长期治疗,除了长期使用ICS和(或)白三烯受体拮抗剂(LTRA)之外,结合依从性和安全性因素,部分间歇发作或轻度持续哮喘患儿,可按需间歇使用高剂量ICS/短效β₂受体激动剂(SABA)。

2. 按照急慢分治原则,明确了短期和长期治疗目标

急性发作期以快速缓解急性发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷症状和迅速改善气流受限和缺氧为目标,明确了及时使用吸入性速效β₂受体激动剂作为所有严重度的急性发作一线用药指导原则,全身使用糖皮质激素作为严重发作一线用药的指导原则。

慢性持续期和临床缓解期以防止症状加重和预防复发为目标,启动非药物治疗结合药物治疗的管理措施,实施教育、变应原回避、逐级控制药物治疗、监测的“四位一体”标准方案,以降低气道高反应性、防止气道重塑、降低未来风险。

3. 按照严重度分级标准,找准阶梯治疗方案的级别

与2008年哮喘指南相比,2016年指南中的严重度分级标准是一大更新亮点,指出哮喘病情严重程度应依据达到哮喘控制所需的治疗级别进行回顾性评估分级,因此通常在控制药物规范治疗数月后进行评估。

一般而言,①轻度持续哮喘:第1级或第2级阶梯治疗方案治疗能达到良好控制的哮喘;②中度持续哮喘:使用第3级阶梯治疗方案治疗能达到良好控制的哮喘;③重度持续哮喘:需要第4级或第5级阶梯治疗方案治疗的哮喘。哮喘的严重度并不是固定不变的,会随着治疗时间而变化。

4. 依据治疗方案分级中的纵向阶梯和横向优选/其他方案之结合点,优化方案

2016年指南的治疗方案分级更新是另一大亮点,除了延续2008年的级别阶梯外,在2~5级(≥6岁)和2~4级(<6岁)的各级别中,均列举了优选方案和其他方案,优选方案突显了ICS在控制哮喘慢性气道炎症上的基石地位。

此外,2016年指南反复指出,应该关注ICS的使用对于儿童身高的影响,临床实践过程中需注意尽可能使用低剂量ICS达到哮喘良好控制,并定期监测患儿的生长发育状况。

5. 规范了以 ICS 为优选方案的控制治疗剂量调整、疗程，以及停药原则

单用中高剂量 ICS 者，尝试在达到并维持哮喘控制 3 个月后剂量减少 25%~50%。单用低剂量 ICS 能达到控制时，可改用每日 1 次给药。联合使用 ICS 和长效 β_2 受体激动剂（LABA）者，先减少 ICS 约 50%，直至达到低剂量 ICS 才考虑停用 LABA。

停药原则：①使用二级治疗方案患儿的哮喘能维持控制，并且 6 个月至 1 年内无症状反复；②<6 岁哮喘患儿的症状自然缓解比例高，因此该年龄段儿童每年至少要进行两次评估，经过 3~6 个月的控制治疗后病情稳定，可以考虑停药观察；③停药后管理和随访仍需重视，复发治疗方案取决于发作严重度和频度，偶发轻微症状对症处理继续停药观察，非频发的一般性喘息发作恢复至停药前的治疗方案，严重和（或）频繁发作，应在停药前方案的基础上升级或越级治疗；④停药时机要结合个体化原则，避免在气候变化、呼吸道感染、旅行等情况下进行。

二、实施个体化治疗的三项关键点

1. 影响哮喘控制的个体化并存疾病应同时治疗

并存变应性鼻炎、鼻窦炎、阻塞性睡眠呼吸障碍、胃食管反流、肥胖等因素可影响哮喘的控制，需同时进行相应的治疗。在未达到控制决定升级方案治疗之前，要评估是否由于上述个体化因素对哮喘的影响所致，不盲目升级使用哮喘控制类药物。

2. 变应原特异性免疫治疗（AIT）应个体化

2008 年指南将 AIT 归于控制类用药，2016 指南将 AIT 作为与控制用药并列的治疗方案，但是强调了个体化的因素：①适用病例为症状持续、采取变应原避免措施和控制药物治疗不能完全消除症状的轻、中度哮喘或哮喘合并变应性鼻炎者；②确定致敏变应原是临床有因果关联者；③治疗途径包括皮下注射和舌下含服两种类型，分别应用于 5 岁以上和 4 岁以上患儿；④治疗疗程 3~5 年，评价治疗有效性的指标是改善哮喘症状、减少缓解药物应用需求、降低 ICS 的每日需用剂量、减少急性哮喘发作；⑤皮下注射 AIT 治疗规范应常规配备急救设施，处理可能发生的速发不良反应；舌下含服 AIT 要规律随访，确保依从性。

3. 难治性哮喘的诊断需慎重，评估应遵循个体化基本程序

2016 指南首次提出难治性哮喘诊断评估。①判断是否存在可逆性气流受限及其严重程度；②判断药物治疗是否充分，用药的依从性和吸入技术的掌握情况；③判断是否存在相关或使哮喘加重的危险因素；④与其他具有咳嗽、呼吸困难和喘息等症状的疾病鉴别诊断；⑤反复评估患儿的控制水平和对治疗的反应。

可见在确定是否存在激素抵抗型的难治性哮喘诊断之前，首先要确立哮喘诊断无误，并

存疾病治疗充分，哮喘规范治疗足量、足疗程、足依从性、技术无误，治疗反应性和控制水平经过反复评估。总体上，儿童难治性哮喘的发病率低，诊断应慎重，在治疗上还需有待循证医学证据予以规范。

三、早期干预和治疗的时点以及急性加重的家庭行动计划

1. 早期诊断是早期启动干预治疗的前提条件，因此需强调确诊

儿童哮喘多起始于3岁前，有肺功能损害的持续性哮喘患儿，其肺功能损害往往开始于学龄前。因此，从喘息学龄前儿童中识别出可能发展为持续性哮喘的患儿，并进行有效早期干预是必要的。高度提示哮喘的此年龄段患儿，可尽早参照哮喘治疗方案，开始试验性治疗，并定期评估治疗反应，如治疗4~8周无明显疗效，建议停药，并作进一步诊断评估。

2. 急性加重哮喘的早期一线用药方案和书面行动计划启动家庭管理早期哮喘发作

任何程度哮喘急性发作，需在第一时间予以迅速缓解气道阻塞症状的治疗。2016哮喘指南强调及时使用吸入性速效 β_2 受体激动剂，并提出具体量化操作。

哮喘重度发作的一线药物是糖皮质激素，早期使用可以减轻疾病的严重度，给药后3~4小时即可显示明显的疗效。用药途径根据病情严重度，危重症、重症采用静脉或口服途径；ICS早期大剂量应用，可能有助于哮喘急性发作的控制。但病情严重时不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗，以免延误病情。

为患者哮喘制定书面哮喘行动计划，列举加重的先兆、发作规律、相应家庭自我处理方式。哮喘行动计划以症状或峰流速或二者结合作为判断病情的标准。哮喘行动计划应用3个区带描述哮喘的控制水平，采用交通信号灯的颜色：绿色、黄色和红色，分别提示在不同情况下需要应用的药物和采取的行动。

2016哮喘指南强调基于症状控制的哮喘管理模式，避免治疗不足和治疗过度，治疗过程中遵循“评估-调整治疗-监测”的管理循环，直至停药观察。注重药物治疗和非药物治疗相结合，不可忽视非药物治疗，如哮喘防治教育、变应原回避、患儿心理问题的处理、生命质量的提高、药物经济学。长期持久战对于全面提升儿童哮喘的控制率是不可回避的问题。

（来源：中国医学论坛报，2016.5.5）

· 个体化用药 ·

1 例吉非替尼致间质性肺炎的病例分析

吉非替尼是用于治疗晚期非小细胞肺癌（nonsmall cell lung cancer, NSCLC）的选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI），用于治疗既往接受过化疗或不适于化

疗的局部晚期或转移性的 NSCLC，以及一线治疗存在 EGFR 基因特定位点突变的晚期 NSCLC。目前，吉非替尼在 NSCLC 治疗中的作用已得到肯定，且其安全性较高，常见的不良反应轻微，通常可逆，最严重的不良反应为间质性肺炎、肺纤维化，但发生率低。本文对 1 例使用吉非替尼导致间质性肺炎病例进行分析，探讨该不良反应发生的可能机制及后续方案的调整。

1. 临床资料

患者，女性，53 岁，因右下肺腺癌入院。既往体健，无特殊过敏史及家族史。2013 年 1 月检查确诊为右下肺腺癌，2 月至 4 月入院后给予第 1~4 周期化疗，方案为：培美曲塞（800 mg，ivgtt，d1）+顺铂（60 mg，ivgtt，d1，d2），用药后患者于 5 月出现自发性气胸，遂更改治疗方案为培美曲塞（800 mg，ivgtt，d1）+卡铂（500 mg，ivgtt，d1）治疗 2 次；自 2013 年 6 月予以培美曲塞（800 mg，ivgtt，d1）单药化疗 4 次；11 月 25 日采用培美曲塞+吉非替尼（易瑞沙）序贯治疗，具体方案是：培美曲塞（800 mg，ivgtt，d1）化疗后 15 d 开始口服吉非替尼（250 mg，qd）至下一次化疗时（15d）停止。12 月 10 日患者开始口服吉非替尼（250 mg，qd）。12 月 25 日入院后停用吉非替尼，继续行培美曲塞单药化疗，入院第二日（吉非替尼使用 16d 后）患者出现间断性发热，咳少量白色黏液痰，最高体温 39℃，查胸部 CT 提示：双肺多见弥漫性浸润性阴影伴少量胸腔积液，给予抗感染、化痰等对症治疗后症状未缓解；住院期间评估疾病状态，排除肺癌进展，考虑为吉非替尼所引发的间质性肺炎。2014 年 1 月 8 日开始服用醋酸泼尼松片（30 mg，qd），症状缓解，后逐渐减量，用药 37d 于 2014 年 2 月 13 日停用醋酸泼尼松片。患者复查胸部 CT 示双肺间质增生，炎症较前吸收。之后患者未再服用吉非替尼，于 2 月 22 日再次入院进行评估，改用埃克替尼控制疾病进展，后随访 2 个月未再出现发热、咳嗽咳痰等症状。

2. 讨论

吉非替尼通过竞争与 EGFR 酪氨酸激酶结合，抑制其活性，进而阻断 EGFR 介导的肿瘤细胞信号传导，抑制肿瘤细胞的增殖与转移，促进肿瘤细胞的凋亡。一项基于 EGFR-TKI 所致间质性肺疾病的系统评价指出，吉非替尼所致间质性肺炎的发生率约为 1.5%。从开始采用吉非替尼治疗到出现间质性肺炎的时间可以很短，在服用一周内就可发生，也可以长达数月。本例患者 5 次培美曲塞单药化疗后病情稳定，在接受吉非替尼序贯治疗 16 d 后就出现间断发热，咳嗽咳痰，胸部 CT 示双肺间质炎症伴少量胸腔积液，用药与不良反应有合理的时间关系。

目前，吉非替尼导致间质性肺疾病的机制尚不明确，可能是药物直接在肺内代谢造成肺

毒性损害，也可能是药物引起的免疫反应。有研究表明，EGFR-TKI可显著降低肺癌 A549 细胞生存率，同时上调了该细胞中白介素-6（IL-6）的表达；在肺成纤维细胞中，IL-6 可促进胶原和 α -肌动蛋白的表达，而这两种物质是纤维化的标记物。因此，该研究得出结论：EGFR-TKI 上调 IL-6 水平可能是导致间质性肺炎的重要原因。此外吉非替尼在抑制肿瘤组织 EGFR 活性的同时，也抑制了气管上皮细胞的生长，抑制其损伤的修复，这也可能是导致急性间质性肺炎的原因之一。

本病例中患者最终由于吉非替尼所致不良反应以及经济原因放弃吉非替尼治疗，改用国产埃克替尼继续靶向治疗控制病情，并未再发生肺间质纤维化相关症状。分析埃克替尼相对于吉非替尼安全性更高的原因如下：①埃克替尼对 EGFR 野生型及 3 个突变型具有强有力的抑制作用，特异性针对 EGFR 及其突变型的高选择性，是埃克替尼良好安全性的分子学基础；②临床 I/II 剂量递增研究结果显示，埃克替尼的最大耐受剂量为 625mg，tid，起始有效剂量为 100mg，tid，治疗窗口为 100~625mg，tid。本例患者换用埃克替尼后用法用量为 125mg，tid，po，患者对该剂量耐受性较好；③EGFR-TKI 致敏性的差异可能与药品本身或患者的个体情况有密切关系。

3. 小结

间质性肺炎是吉非替尼等 EGFR-TKI 引起的严重不良反应，临床药师在参与 NSCLC 患者治疗方案设计的过程中，应首先对患者进行药学评估。例如评估患者性别、是否有 EGFR-TKI 过敏史、是否有吸烟史、肺功能情况、是否前期接受过放疗或合并有放射性肺炎等，当存在间质性肺病的易感因素时，应严格评估患者用药的获益与风险，谨慎使用 EGFR-TKI 进行靶向治疗。在对接受 EGFR-TKI 靶向治疗的患者进行药学监护时，临床药师要加强对患者呼吸症状的观察，并告知患者一旦出现呼吸困难、咳嗽、发热，应及时就诊。确诊间质性肺炎后应立即停用 EGFR-TKI，并积极对症治疗，同时加强呼吸道的护理。

（来源：中国药物应用与监测，2016.4）

· 抗菌药物 ·

中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版) 解读

中性粒细胞缺乏伴发热患者是一组特殊的疾病人群。由于免疫功能低下，炎症的症状和体征常不明显，病原菌及感染灶也不明确，发热可能是感染的唯一征象，如没有给予及时恰当的抗菌药物治疗，感染相关死亡率高。

一、定义

1. 中性粒细胞缺乏：患者外周血中性粒细胞绝对计数（ANC） $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计 48h 后 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ ；严重中性粒细胞缺乏：ANC $<0.1 \times 10^9/L$ 。

2. 发热：口腔温度单次测定 $\geq 38.3^\circ\text{C}$ （腋温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ ）或 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ （腋温 $\geq 37.7^\circ\text{C}$ ）持续超过 1h。中性粒细胞缺乏期间应避免测定直肠温度和直肠检查，以防止定植于肠道的微生物进入周围黏膜和软组织。

需要指出的是，患者的临床表现差异较大，即使不能满足上述定义，也需要医生仔细甄别是否需要应用抗菌药物治疗。

二、流行病学

80%以上的造血系统恶性肿瘤患者和 10%~50%的实体肿瘤患者在 ≥ 1 个疗程化疗后会发生与中性粒细胞缺乏有关的发热。近期完成的中国血液病粒细胞缺乏伴发热患者的流行病学调查显示：①中心静脉置管、消化道黏膜炎、既往 90d 内暴露于广谱抗菌药物和中性粒细胞缺乏 $>7\text{d}$ 是中性粒细胞缺乏伴发热的危险因素。②在我国中性粒细胞缺乏伴发热患者中，能够明确感染部位者占 54.7%，最常见的感染部位是肺，其后依次为上呼吸道、肛周、血流感染等。③能够明确感染微生物的比例为 13.0%，致病菌以革兰阴性菌为主。④目前我国中性粒细胞缺乏患者感染的常见革兰阴性菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌；常见革兰阳性菌包括表皮葡萄球菌、肠球菌、链球菌属、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌。⑤不同感染部位的致病菌谱有明显差异。非发酵菌在革兰阴性菌中占较大比例。中国粒细胞缺乏伴发热血液病患者的流行病学调查显示非发酵菌在革兰阴性菌中的检出比例为 37.2%。

三、初始经验性抗菌药物治疗

在感染危险度和耐药评估后应当立即经验性使用抗菌药物。初始经验性抗菌药物治疗原则是覆盖可引起严重并发症或威胁生命的最常见和毒力较强的病原菌，直至获得准确的病原学培养结果。

对于低危患者，其初始治疗可以在门诊或住院接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗。推荐联合口服环丙沙星、阿莫西林-克拉维酸、左氧氟沙星或莫西沙星。高危患者必须立即住院治疗并进行个体化评估。对病情较轻的患者采取升阶梯策略；对病情较为危重的患者采取降阶梯策略，以改善预后（表 1）。

表 1 中性粒细胞缺乏伴发热患者治疗策略的适应证和经验性抗菌药物选择的建议

治疗策略	适应证	抗菌药物选择
------	-----	--------

升阶梯策略	<ul style="list-style-type: none"> 无复杂表现 不确定有无耐药菌定植 此前无耐药菌感染 耐药菌感染不是本中心中性粒细胞缺乏伴发热的常见原因 	<ul style="list-style-type: none"> 抗假单胞菌头孢菌素(头孢吡肟、头孢他啶) β-内酰胺酶抑制剂复合制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦) 替卡西林/克拉维酸 哌拉西林+庆大霉素
降阶梯策略	<ul style="list-style-type: none"> 临床表现复杂 存在耐药菌定植 有耐药菌感染病史 耐药菌感染是本中心中性粒细胞缺乏伴发热的常见原因 	<ul style="list-style-type: none"> 抗假单胞菌β-内酰胺类联合氨基糖苷类或喹诺酮类;重症患者选择β-内酰胺类中的碳青霉烯类(亚胺培南-西司他汀、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆) β-内酰胺类\pm利福平 糖肽类、利奈唑胺等覆盖革兰阳性耐药菌的药物(如果存在革兰阳性菌风险)

在特定情形下,初始经验性用药应选择联合用药方案,即覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物,同时联合抗革兰阳性菌药物。选择抗菌药物时还应注意不同药物的抗菌特性,根据感染部位及抗菌需求恰当选择。

四、抗菌药物的调整

在接受经验性抗菌药物治疗后,应根据危险分层、确诊的病原菌和患者对初始治疗的反应等综合判断,决定后续如何调整抗菌治疗。检出细菌如为耐药菌,可参照表2选择药物。在抗菌药物治疗无效时,应考虑真菌和其他病原菌感染的可能性,参照血液病患者的真菌诊治指南尽早开始抗真菌或抗其他病原菌治疗。

表2 多药耐药菌感染的药物选择

耐药菌	治疗药物
耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌	替加环素 ^a , 氨基糖苷类抗生素 ^a , 磷霉素 ^a
耐 β -内酰胺类抗生素铜绿假单胞菌	磷霉素 ^a
耐 β -内酰胺类抗生素不动杆菌	替加环素 ^a
嗜麦芽窄食单胞菌	复方新诺明, 氟喹诺酮类抗生素, 替卡西林/克拉维酸;重症或中性粒细胞减少者考虑联合用药
糖肽类抗生素不敏感革兰阳性菌(耐万古霉素粪肠球菌、屎肠球菌、金葡菌)	利奈唑胺, 达托霉素, 替加环素

注:^a 首选联合用药,可考虑加用利福平

五、抗菌药物治疗的疗程

适当的抗菌药物治疗应持续用于整个中性粒细胞缺乏期,直至ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$,不同的感染部位疗程或停药标准。适当的疗程已结束、感染的所有症状和体征消失但仍然存在中性粒细胞缺乏的患者,可以采用预防性用药方案治疗直至血细胞恢复。

六、抗菌药物预防用药的指征

对于高危患者，推荐预防性用药，可选择氟喹诺酮类药物、磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶，不建议预防性应用第三代头孢菌素。最佳的开始给药时间和给药持续时间尚无定论，推荐从中性粒细胞缺乏开始应用至 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 或出现明显的血细胞恢复证据。不推荐常规使用抗菌药物预防导管相关血流感染，不推荐对自体造血干细胞移植患者预防性用药。

(来源：中华血液学杂志，2016,37(5))

六大耐药菌的抗菌药物选择

2016年5月24日，中国细菌耐药监测协作组发布了2015年度《CHINET中国细菌耐药性监测报告》。本次监测数据成员单位共采集了88778株菌株，其中革兰阴性菌62297株（70.2%），革兰阳性菌26481株（29.8%）。采集菌种前六位的菌种依次是：大肠埃希菌17309株（19.5%），克雷伯菌属12552株（14.14%），不动杆菌属9503株（10.7%），金葡菌8233株（9.27%），肠球菌属7876株（8.87%），铜绿假单胞菌7700株（8.67%）。

1. 大肠埃希菌

兼性厌氧的革兰阴性菌，常见于尿路感染、血流感染、新生儿脑膜炎、医院获得性脑膜炎和肺炎。此次报告显示，产ESBL（超广谱β-内酰胺酶，第三代头孢耐药的主要原因）的大肠埃希菌占比达51.5%，产ESBL的大肠埃希菌对阿米卡星、哌拉西林他唑巴坦、碳青霉烯类、替加环素、呋喃妥因基本敏感，对磷霉素、头孢哌酮舒巴坦、头孢西丁较为敏感。一般推荐严重感染首选第三四代头孢菌素（体外试验敏感）、哌拉西林他唑巴坦，次选碳青霉烯、头孢哌酮舒巴坦；血流感染首选头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松（体外试验敏感）、哌拉西林他唑巴坦，次选头孢吡肟（体外试验敏感）、碳青霉烯、头孢哌酮舒巴坦。

2. 肺炎克雷伯杆菌

肠杆菌科，常见于下呼吸道感染、尿路感染、腹腔感染、菌血症。此报告显示，我国产ESBL的肺炎克雷伯杆菌占比为27.4%，产ESBL的肺炎克雷伯杆菌对替加环素基本敏感，对阿米卡星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类较为敏感。其他抗菌素耐药率在30%以上。对碳青霉烯类耐药率分别为亚胺培南（16.5%），美罗培南（15.9%）、厄他培南（11.5%），呈现逐年上升趋势，特别是北京、上海、河南及华东地区耐药率较高。

对于产ESBLs的肺炎克雷伯杆菌根据感染程度推荐轻中度感染首选为哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、厄他培南、头霉素类，疗效不佳改用碳青霉烯类；重症感染选用碳青霉烯类，少数重症感染合并厌氧菌感染者可使用碳青霉烯联合喹诺酮或氨基糖苷类；对产碳

青霉烯酶的肺炎克雷伯菌首选药物是替加环素、多黏菌素，次选方案是米诺环素，多西环素，其中替加环素血浆浓度偏低，应用于血流感染需要联合用药。

3. 鲍曼不动杆菌

需氧革兰阴性杆菌，常见于呼吸道感染、伤口及皮肤感染、泌尿生殖系统感染、菌血症、脑膜炎，为条件致病菌，免疫力降低时才会致病。此次报告显示，不动杆菌(鲍曼不动 93.4%)对多黏菌素 B 基本敏感，对替加环素较为敏感(9.7%)，对其他抗菌药物的耐药率都在 38%以上，其中碳青霉烯类耐药率在 62%以上。

对于碳青霉烯类敏感的，首选药物是头孢他啶(体外试验敏感)、头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南西司他丁，次选方案是美罗培南、帕尼培南倍他米隆、头孢吡肟、喹诺酮类；对碳青霉烯类不敏感的，首选多黏菌素 E、替加环素、头孢哌酮舒巴坦+米诺环素。仅对多黏菌素、替加环素敏感的菌株常采用两药联合方案，甚至三药联合方案。两药联合用药方案有：①以舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂为基础的联合，联合以下一种：米诺环素(或多西环素)、多黏菌素 E、氨基糖苷类抗生素、碳青霉烯类抗生素等；②以替加环素为基础的联合，联合以下一种：含舒巴坦的复合制剂(或舒巴坦)、碳青霉烯类抗生素、多黏菌素 E。

4. 金黄色葡萄球菌

常见于皮肤软组织毛囊炎、蜂窝组织炎、脓包病、乳腺炎、心内膜炎、骨髓炎、脓毒性肺栓塞、脑膜炎、烫伤样皮肤综合征、中毒性休克综合征等。此次金葡菌 MR 菌株的总体采集率为 42%，未发现有对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的菌株。除这三种药物外，MRSA 除复方磺胺甲噁唑耐药率较低(7.3%)，其他抗菌药物耐药率都在 40% 以上。首选的治疗药物是万古霉素或去甲万古霉素，次选方案是利奈唑胺、替考拉宁、达托霉素、复方磺胺甲噁唑。

5. 肠球菌

革兰阳性菌，兼性厌氧。肠球菌分为屎肠球菌和粪肠球菌两类。屎肠球菌常见于尿路感染、菌血症、心内膜炎、腹膜炎等。而粪肠球菌常见于尿路感染、菌血症、心内膜炎、腹膜炎、牙髓炎等。此项报告中，屎肠球菌对抗菌药物的耐药率要高于粪肠球菌。屎肠球菌对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺基本敏感，对磷霉素较为敏感(耐药率 16.8%)，对其他抗菌素耐药率较高。一般对万古霉素耐药的屎肠球菌推荐用利奈唑胺、呋喃妥因、磷霉素(仅限于泌尿道感染)。粪肠球菌对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺、磷霉素、呋喃妥因、氨苄西林基本敏感，对左氧氟沙星、环丙沙星较为敏感，对其他抗菌素敏感性差。一般万古霉素耐药的粪肠球菌推荐用利奈唑胺、呋喃妥因、磷霉素(仅限于泌尿道感染)。

6. 铜绿假单胞菌

需氧革兰阴性杆菌，常见于皮肤软组织感染、支气管扩张合并感染、肾盂肾炎等。此次报告显示，铜绿假单胞菌对多黏菌素基本敏感，对阿米卡星、哌拉西林他唑巴坦、环丙沙星、头孢哌酮舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶较为敏感，碳青霉烯类耐药约 25%左右。目前首选方案是头孢他啶、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类，喹诺酮类及氨基糖苷类作为替代或者联合治疗用药，对泛耐药的菌株可以以上联合为基础再联合多黏菌素治疗。

（来源：丁香园，2016.5）

皮肤脓肿可能无需使用抗菌药物

从 1993 到 2005 年间，由于脓肿发病率的增加，美国皮肤和软组织感染患者由 120 万增加至 340 万。在这期间，社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（CA-MRSA）为主要致病菌，临床主要应用磺胺甲噁唑—甲氧苄啶来治疗该感染。

对皮肤脓肿首要的处理是引流，对于轻型脓肿，抗菌药物辅助治疗是否可改善预后尚不清楚。以往的研究显示，辅助抗菌药物治疗并未获得明显的优势。最近，加州大学进行了一项随机、安慰剂对照的研究，以明确辅助抗菌药物治疗轻型脓肿的疗效，该文章发表于近期的 NEJM 杂志。

该研究选取 2009 年 4 月至 2013 年 4 月的 1265 例轻型皮肤脓肿患者，经脓肿引流后，将受试者 1:1 随机、双盲分配到接受磺胺甲噁唑—甲氧苄啶（分别是 320mg 和 1600mg，2 次/日）抗感染治疗组和安慰剂组（微晶纤维素，2 次/日）治疗 7 天。45.3% 的受试者伤口引流物培养 CA-MRSA 阳性。在意向治疗人群，磺胺甲噁唑—甲氧苄啶治疗组临床治愈率为 80.5%；安慰剂组治愈率为 73.6%；在符合试验方案人群，磺胺甲噁唑—甲氧苄啶治疗组临床治愈率为 92.9%；安慰剂组治愈率为 85.7%。

结果表明，从开始治疗 7~14 天时，对于经引流的皮肤脓肿患者，应用磺胺甲噁唑—甲氧苄啶抗感染治疗组较安慰剂组表现为更高的治愈率，大约高出 7%。并可减少引流时间，减少其他皮肤感染并降低家庭感染传播率。

另外磺胺甲噁唑—甲氧苄啶抗感染治疗组较安慰剂组有稍高的胃肠道副反应。从开始治疗 7~14 天时，两组发展为侵袭性感染率均为 0.4%；治疗 42~56 天时，磺胺甲噁唑—甲氧苄啶治疗组有 1 例发展为侵袭性感染。此外，单纯引流治疗在 48~72 小时内也表现出较高治愈率，而磺胺甲噁唑—甲氧苄啶可能导致不常见但较严重的并发症，如艰难梭菌结肠炎、

肾功能损害、电解质紊乱、药物相互作用和罕见的威胁生命的反应。此外，抗菌药物的大量应用可导致细菌耐药。

脓肿治疗实践指南表明，对于大部分患者而言，单纯引流是足够的，对于伴发全身炎症反应综合征、糖尿病、年纪较轻或高龄、感染灶直径大于 5cm 和周围存在蜂窝组织炎的患者，则需要辅助抗菌药物治疗。

（来源：The New England Journal of Medicine,2016,march 2.）

· 合理用药 ·

美国 CDC：阿片类药物在慢性疼痛中的应用要点（2016）

美国疾病控制与预防中心（CDC）于 2016 年 3 月 15 日发布了阿片类药物治疗慢性疼痛最新指南，主要有 12 个要点。重点在于评估用药风险和患者获益。用药风险主要为误用、滥用、成瘾、过量以及死亡；患者获益为疼痛缓解或功能改善。该指南不适用于姑息治疗、临终关怀、恶性肿瘤的治疗。

1. 首选非药物和非阿片类药物治疗。当获益显著高于风险时，可考虑阿片类药物，同时可联合非阿片类药物和非药物治疗。
2. 使用阿片类药物前，医师应与患者一起设定治疗目标和停药原则。仅在获益显著高于风险时继续使用阿片类药物。
3. 用药前及用药期间，定期评估用药风险，医生和患者共同为治疗策略负责。
4. 首选即释/短效阿片类药物，避免使用缓释/长效阿片类药物。
5. 最低有效剂量原则。当用药剂量 $\geq 50\text{mg/d}$ 吗啡当量时需再次评估，总用药剂量 $\leq 90\text{mg/d}$ 吗啡当量。
6. 急性疼痛的开始阶段可配合长效阿片类药物，遵循最低有效剂量和短效有限原则，症状一经改善时及时停药，通常用药 ≤ 3 天，一般 ≤ 7 天。
7. 治疗开始、用药剂量增加后 1~4 周的需要评估，长期用药时至少每 3 个月评估一次。当获益不显著时，逐步减量或停药，代以替代治疗方案。
8. 长期治疗期：用药前和用药中评估，可增加阿片药物过量风险的因素：吸毒、药物过量史、阿片类成滥用或依赖、同时使用苯二氮卓类药物。
9. 评估患者病史、用药史，开始治疗后每 3 个月评估一次处方。
10. 治疗开始后，每年定期进行尿检，检查用药中药物代谢情况。
11. 避免与苯二氮卓类药物同时使用。

12. 当患者出现阿片类滥用，医生应为患者提供循证治疗，包括丁丙诺啡或美沙酮等药物治疗联合行为治疗。

(来源：丁香园，2016.4)

噻唑烷二酮类及肠促胰岛素类降糖药物的注意事项

一、噻唑烷二酮类药物的注意事项

噻唑烷二酮类药物可通过提高靶组织对胰岛素的敏感性而有效地控制血糖，常用的药物包括罗格列酮和比格列酮等。

1. 主要适用于较肥胖（尤其腹型肥胖）、胰岛素抵抗较严重的 2 型糖尿病患者。
2. 该药不受进餐的影响，故餐前、餐后服用均可。
3. 此类药物起效较慢，需服用数周后才明显见效，因此，不能因短期效果不明显而随意换药。同样，一旦停用此类药物，其药效往往需要几周时间才能完全消失。
4. 此类药物可引起水肿及体重增加，尤其在与胰岛素合用或服用剂量较大时更明显。原则上，心衰及肺水肿患者忌用，用药后出现心功能不全症状者须立即停用。
5. 在服用此类药物期间，要定期（每 2~3 个月查一次）监测肝功能。有活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限 2.5 倍的患者禁用本类药物。
6. 此类药物可导致骨折风险增加，有严重骨质疏松和骨折病史的患者禁用此类药物。
7. 妊娠和哺乳期妇女禁用。
8. 可引起贫血与红细胞减少，可能与水钠潴留致血容量增加有关。
9. 此类药物有促排卵作用，可使合并多囊卵巢综合征的糖尿病女性增加怀孕机会，但不宜或不愿受孕的糖尿病患者则要注意避孕。
10. 噻唑烷二酮类药物是肝肾双通道排泄，因此，肾功能不全的患者单用本药时无需调整剂量，不会造成药物蓄积。此外，老年患者服用本药时无需因年龄而调整用药剂量。

二、二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4）抑制剂的注意事项

二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4）抑制剂通过增加活性肠促胰岛素激素的水平而改善血糖控制。肠促胰岛素包括胰高糖素样多肽-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽。常用的药物包括西格列汀、沙格列汀等。

1. 主要适用于 2 型糖尿病患者。
2. DPP-4 抑制剂仅需每天口服一次，不受进餐影响，且单药治疗时低血糖风险风险很小。
3. 单独用药可降低糖化血红蛋白 0.4%~0.9%，与二甲双胍合用则降糖效果更佳。

4. 与磺脲类降糖药联用，可增加低血糖风险。
5. DPP-4 抑制剂对体重的影响是中性的。
6. 肾功能不全的患者应注意按照药品说明书调整用药剂量。

三、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2（SGLT2）抑制剂的注意事项

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2（SGLT2）抑制剂是一个新型的糖尿病治疗靶点，可以从尿中排出体内多余的葡萄糖，从而能够减少糖基化蛋白，改善肝脏和外周组织的胰岛素敏感性、改善β细胞功能，同时能进一步改善肝脏胰岛素抵抗，从而促使较高的肝糖输出恢复正常。常用药物包括卡格列净、达格列净等。

1. SGLT2 抑制剂主要通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收、增加尿糖的排泄来降低血糖。
2. SGLT2 抑制剂可使 HbA1c 降低 0.5%~1.0%，此外，SGLT2 抑制剂还有助于适度减重及降压作用。
3. 因为 SGLT2 抑制剂不依赖于胰岛素的作用机制，在原则上，应该能够用于 2 型糖尿病自然病程的任何阶段，甚至当胰岛素分泌功能已严重衰退。
4. SGLT2 抑制剂每日只需服药 1 次，使用方便，有利于提高患者依从性，减少漏服率。
5. SGLT2 抑制剂由于其降糖机制会导致尿糖升高，可能会轻度增高尿路及生殖器感染的发生率，程度通常较轻，常见于女性患者。
6. SGLT2 抑制剂的药效依赖于良好的肾功能，对于合并肾脏病变、肾小球滤过率很低的糖尿病患者，SGLT2 抑制剂的疗效欠佳。
7. SGLT2 抑制剂单用药物或者与不导致低血糖的药物联合使用，不会增加低血糖的风险。当然，与可导致低血糖风险的药物例如磺脲类药物和胰岛素联用时，仍然存在低血糖的风险。

（来源：丁香园，2016.4）

·用药监护·

华法林导致皮下严重出血的药学监护

华法林为香豆素类抗凝血药，通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成发挥抗凝作用。临床上对于静脉血栓栓塞性疾病的一级和二级预防、心房颤动血栓栓塞的预防、瓣膜病、人工瓣膜置换术和减少心腔内血栓形成等情况均需长期服用华法林进行抗凝治疗。由于华法林自身的作用特点及潜在的出血风险，若不定期监测国际标准化比值（INR）并及时调整剂量，则会大大增加出血风险。本文报道了 1 例华法林导致消化道出血及皮下严

重出血的不良反应，临床药师对患者实施全程的药学监护，并对出血和血栓风险进行评估，对于是否再次启用抗凝药物给医生提供合理化用药建议。

1. 病例概况

患者，女，74岁。于2012年6月因胸闷不适就诊，诊断为高血压3级，极高危，冠心病，不稳定心绞痛，行冠状动脉造影+经皮冠状动脉介入治疗术，术后患者规律服药，病情稳定。2014年8月，因感冒后出现喘气不适再次入院，诊断为高血压3级，极高危，快速心房颤动，陈旧性心肌梗死，支架植入术后心功能II级。住院期间给予抗感染、降压、抗凝、冠心病二级预防等对症支持治疗；其中华法林初始治疗剂量3mg，qd，3d后测得INR值为1.13。患者出院后坚持每日服用华法林但一直未监测INR值。直至2014年9月8日家属发现患者左侧胸前及上肢出现大面积瘀斑，并逐渐扩大，伴有压痛，拒按，9月10日入院治疗。患者精神一般，小便可，诉大便黑色。既往有慢性阻塞性肺疾病并肺部感染病史2年，原发性高血压病40余年，血压控制尚可，脑梗死病史20年，左侧肢体偏瘫。否认食物药物过敏史。入院后生命体征平稳，心律不齐，左侧胸前区及左上肢可见大面积皮下出血，拒按。实验室检查：凝血常规示凝血因子II时间(PT)52s，INR 5.74；空腹血糖7.1 mmol/L。心电图示房颤，V3-V6导联ST段压低。本次入院诊断：①冠心病、经皮冠状动脉介入治疗术后、快速房颤、心功能II级；②高血压病3级、极高危；③脑梗死后遗症期；④皮下、消化道出血；⑤慢性阻塞性肺疾病发并肺部感染。

2. 药物治疗过程与药学监护

患者入院后立即停用华法林，皮下注射维生素K1 20mg并输入新鲜血浆拮抗华法林；入院第2日，复查PT 16.9s，INR 1.4，瘀斑较前未增大，瘀斑处皮肤较前柔软，疼痛较前减轻；入院第3日复查PT 14.2s，INR 1.12，凝血功能恢复正常；入院第5日瘀斑明显减小，疼痛明显减轻。给予对症治疗5d后复查大便隐血(-)，皮下及消化道出血基本控制。

2.1 出血和血栓风险评估和处理

该患者属于严重出血，无论INR水平如何，应立即停用华法林，肌肉注射维生素K1，并输注新鲜冰冻血浆和凝血酶原浓缩物或重组凝血因子。维生素K1在对抗华法林出血推荐的最大剂量为5mg，维生素K1剂量使用过大可过度降低INR，并在1周内引起华法林抵抗，出现高的血栓风险。临床药师需重点监护患者住院期间出现血栓风险，尤其是在患者卧床期间可能出现下肢静脉血栓及肺栓塞。尤其是当INR<2.0时房颤并发卒中的风险可明显增加，而患者入院第3天INR为1.12，临床药师提醒医师在出血控制后应考虑继续使用抗凝药物。

2.2 是否需要再次启用抗凝治疗

房颤是脑卒中的独立危险因素，预防房颤引起的栓塞性事件是房颤治疗策略中重要的一环。根据《2010年欧洲房颤指南》，推荐使用CHA₂DS₂-VASc评分来评估血栓风险；当评分 ≥ 2 分，血栓危险因素高，应接受长期华法林抗凝治疗。但根据《HAS-BLED出血风险评分》该患者出血风险较高。患者同时存在高出血与高血栓两种风险时，接受抗凝治疗的临床净获益可能更大。因此，只要患者具备抗凝治疗的适应证，应进行抗凝治疗，而不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。但对此类患者临床药师应注意筛查并纠正增加出血风险的可逆因素，并在开始抗凝治疗之后加强监测。

医师考虑到患者年龄大，行动不便，不便于定期监测INR，为避免再次出血风险，不再使用华法林治疗。临床药师建议，可考虑使用无需监测凝血功能的抗血小板药物阿司匹林或新型口服抗凝药利伐沙班或达比加群酯治疗。

3. 讨论

华法林在中国使用率不高的原因，主要是其治疗窗窄、剂量变异性大、且容易与其他药物及食物发生相互作用、需要定期进行实验室监测，若治疗不当极易引起出血风险。临床药师参与治疗可以提高华法林的治疗效果，并减少出血事件的发生。

（来源：医药导报，2016.4）

·药物警戒·

加拿大警示哌拉西林的药物超敏反应综合征

2016年2月24日，加拿大卫生部发布信息，警示含哌拉西林药品（单药或与他唑巴坦的复方制剂）的药物超敏反应综合征风险，即伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的皮疹反应（Drug Reaction/Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）。

哌拉西林是一种可单独使用或与增强哌拉西林活性的产品（他唑巴坦）联合使用的抗生素。两种产品均为静脉给药或肌肉给药，用于治疗不同类型的感染。在发布了哌拉西林和他唑巴坦复方制剂的DRESS病例后，加拿大卫生部对所有含哌拉西林的产品进行了安全性评估。经过评估得出结论认为：有证据表明在哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂与DRESS之间存在相关性。此外，不能排除哌拉西林自身对DRESS的协同作用。加拿大卫生部已开始更新哌拉西林/他唑巴坦复方制剂的处方信息以包含DRESS风险的警告信息，同时也警示DRESS可能也是哌拉西林单药治疗的一种潜在的副作用。DRESS描述了一组罕见但严重的、潜在危及生命的药品不良反应，如发热、严重皮疹伴脸部浮肿或身体大面积皮肤剥落等。这些反应通常发生于开始使用药物后2周到2个月。

在加拿大卫生部进行评估时，加拿大报告了两例怀疑与哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂相关的 DRESS。进一步分析评价认为两例 DRESS 与哌拉西林/他唑巴坦复方制剂存在相关性。加拿大卫生部对已发表的科学与医学文献进行了评估，发现了 17 例已发表的哌拉西林/他唑巴坦复方制剂与 DRESS 可能相关的病例。经过对 17 例患者所做的进一步调查表明，不能排除哌拉西林单药所起的作用。

因此，加拿大卫生部经过评估得出结论认为：有证据表明在哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂与 DRESS 之间存在相关性。此外，不能排除哌拉西林自身对 DRESS 的协同作用，并已经开始更新哌拉西林/他唑巴坦的产品说明书以包含这一警示信息。

（来源：药物警戒快讯（第 4 期）2016.4）

警惕阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险

单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药，其药理作用是和病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合，使其活性降低而抑制 DNA 合成。临床用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染。近年来，国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势，严重不良反应报告较多，超适应症用药现象比较突出，14 岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占 80%。

一、不良反应报告整体情况

2004 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日，国家药品不良反应病例报告数据库中有关注射用单磷酸阿糖腺苷病例报告共计 4118 份。不良反应主要累及系统为皮肤及其附件损害

（47.14%）、全身性损害（13.91%）、胃肠损害（13.76%），主要涉及 14 岁以下的儿童，占 80.47%。其中严重不良反应报告 208 份，占总报告数的 5.05%，涉及不良反应表现 402 例次，主要累及全身性损害（33.33%）、皮肤及其附件损害（24.38%）、免疫功能紊乱和感染（9.95%）、心血管系统损害（9.95%）等，主要表现为高热、过敏性休克、紫绀、呼吸困难、抽搐、白细胞减少等。

二、严重不良反应情况

注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应，如过敏性休克等。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、紫绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的 61.97%。该药还可能会引起精神障碍和神经系统损害（占 11.54%），主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等；也可能发生血液系统损害（占 6.25%），主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减少等。

三、超适应症用药情况

注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应症为“用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染”，但在监测数据分析中发现存在严重超适应症用药的现象，约占总报告数的 79.98%，如用于支气管炎、肺炎（25.50%）、呼吸道感染（23.65%）、扁桃体炎（4.52%）、手足口病（3.78%）等。引起支气管炎、肺炎、手足口等常见病毒如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等均为 RNA 病毒，不宜应用单磷酸阿糖腺苷治疗。

四、相关建议

1. 注射用单磷酸阿糖腺苷容易发生严重过敏反应，还可能会引起精神障碍和神经损害以及骨髓抑制等。医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者，一旦出现异常应立即停药并进行救治。
2. 注射用单磷酸阿糖腺苷在临床使用中超适应症用药现象比较突出，医务人员使用本品时应按照药品说明书严格控制适应症，用于儿童治疗时应权衡利弊。
3. 生产企业应当加强对单磷酸阿糖腺苷的安全性监测，尤其关注儿童用药的安全性问题，同时加强对医务人员的宣传培训。

（来源：药品不良反应信息通报（第 70 期）2016.4）

加拿大提示长期使用伊马替尼的肾功能减退风险

2016 年 3 月 7 日，加拿大卫生部发布了一项安全性回顾结果，提示与伊马替尼长期治疗相关的肾功能减退风险。这项安全性回顾是根据一篇新发表的医学文献启动的。

伊马替尼是一种化疗（抗肿瘤）药，属于酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。主要用于治疗慢性粒细胞白血病（CML），也可用于其他血液癌症或实体肿瘤。对成年 CML 患者的标准起始剂量为 400mg/d；对晚期 CML 患者，起始剂量为 600mg/d。

长期使用伊马替尼治疗期间的肾功能减退意味着肾功能随时间进展出现进行性减退。多数人会随着年龄增长自然发生肾功能逐渐减退，或由其他医学状况（如糖尿病或高血压）导致肾功能逐渐减退。肾功能进行性减退可能导致慢性肾病、肾脏损害或重度肾脏损害（肾功能衰竭）。相反，急性肾功能衰竭是突然和迅速发生的，这是很多抗肿瘤药物的一种已知风险。当前，加拿大的伊马替尼处方信息中已警告存在急性肾功能衰竭和肿瘤溶解综合征的潜在风险。

加拿大卫生部收到 30 份与伊马替尼相关的肾功能减退或异常报告，生产商在全球范围

内发现另外 63 份与伊马替尼相关的肾功能减退报告。在这些病例报告中发现了有限的因果关系证据，另外，有些患者存在可解释肾脏损害原因的某些风险因素，或因信息不充分而无法评估因果关联。另有来自 6 项临床试验的信息提示，接受伊马替尼长期治疗的患者逐渐丧失肾功能的速度可能较正常情况更快，其中治疗第一年的减退幅度最大。随着时间进展，与伊马替尼治疗相关的肾功能逐渐减退可能导致肾病发生或已有肾病加重。

加拿大卫生部安全性回顾的结论表明，目前有充分证据说明伊马替尼长期治疗与肾功能减退之间可能存在因果关联。为了降低这种风险，加拿大卫生部正在与格列卫的生产商合作，在加拿大产品手册中纳入关于肾功能减退的补充安全性信息。内容包括“格列卫长期治疗可能导致肾功能减退。临床研究中显示，接受伊马替尼治疗的患者随治疗时间延长，估计肾小球滤过率（eGFR）降低，应在开始治疗之前监测肾功能，并在治疗开始后定期监测。”

（来源：药物警戒快讯（第 6 期）2016.5）

美国修订阿片类药品说明书增加警示信息

2016 年 3 月 22 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，要求修订所有含阿片类药品的产品说明书，以包含以下这些风险警告：

1. 阿片类药品可能与抗抑郁药和治疗偏头痛药发生相互作用，导致被称为“五羟色胺综合征”的严重中枢神经系统反应。该病症患者脑部堆积高浓度的化学物质五羟色胺，并产生毒性作用。FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库中报告的五羟色胺综合征病例更多见于在推荐剂量下使用时的阿片类药品芬太尼和美沙酮，因此 FDA 要求在这些药品产品说明书的警告与注意事项部分增加新的信息。一些阿片类药品（包括曲马多、Tapentadol 和哌替啶）的产品说明书中已纳入关于五羟色胺综合征的警告，另外又报告了一些与其他阿片类药品相关的病例，因此，FDA 将更新所有这类药品的产品说明书，在药物相互作用和不良反应部分纳入关于五羟色胺综合征的信息。症状一般发生于开始使用一种阿片类药品和另一种增强脑部五羟色胺效应药品后的数小时至数日内，但症状也可能发生较迟，尤其是在剂量增加之后。
2. 使用阿片类药品可能导致一种罕见的严重不良反应，患者肾上腺无法产生足够数量的皮质醇激素。FDA 要求在所有阿片类药品产品说明书的警告与注意事项部分增加一项新的关于肾上腺功能不全的信息。
3. 长期使用阿片类药品可能导致性激素水平降低和性欲降低、性无能或不育等症状。FDA 回顾了长期使用阿片类药品患者中评估性激素水平的研究。但所有研究均有局限性，难以

确定症状是由阿片类药物还是其他因素所致。一些阿片类药品的产品说明书中已描述了这种可能的风险，FDA 目前正在修订所有阿片类药品的说明书，在不良反应部分增加内容一致的信息。

FDA 给医务人员建议：

1. 五羟色胺综合征：如怀疑发生五羟色胺综合征，医务人员应停用阿片类药物治疗和/或使用其他药品。
2. 肾上腺功能不全：如怀疑发生肾上腺功能不全，医务人员应进行诊断试验。如诊断为肾上腺功能不全，应使用皮质类固醇激素治疗，并酌情对患者停用阿片类药物。如可以停用阿片类药物，应进行对肾上腺功能的随访评估，确定是否可停用皮质类固醇激素。
3. 性激素水平降低：医务人员应对表现此类体征或症状的患者进行实验室评估。

（来源：药物警戒快讯（第 5 期）2016.4）

万古霉素的新生儿肾毒性和耳毒性

万古霉素是糖肽类抗菌药物，通过干扰革兰氏阳性菌的细胞壁合成来发挥抗菌作用，因存在杂质导致药物具有显著毒性，而随着药物的不断改进，目前万古霉素的安全性得到显著改善。万古霉素的血药浓度监测应用广泛，目前临床指南推荐的谷浓度范围是 10~15 $\mu\text{g/mL}$ 。新生儿万古霉素给药剂量范围较大，而较高的万古霉素剂量可能会产生相应的毒性反应。通常需要参照矫正胎龄、日龄和血清肌酐值确定给药剂量（见表 1）。

表 1 新生儿万古霉素推荐给药方案

来源	PMA (周)	PNA (天)	肌酐 (mg/dl)	剂量 (mg/kg)	给药间隔 (h)
英国国家儿童处方集	<29			15	24
	29-35			15	12
儿童感染性疾病蓝皮书	>35			15	8
	≤29	0-14		10 (菌血症)	18
		>14		10	12
The Harriet Lane 儿科学手册	30-36	0-14		10	12
		>14		10	8
热病	37-44	0-7		10	12
		>7		10	8
	≥45	任意 PNA		10	6
AAP 红皮书： 2015 年感染性疾病委员会报告			<0.7	15	12
			0.7-0.9	20	24
			1-1.2	15	24
			1.3-1.6	10	24

			>1.6	15	48
--	--	--	------	----	----

注释：PMA，矫正胎龄；PNA，日龄

一、肾毒性

1. 临床前研究

小鼠动物模型提示，万古霉素与生物膜有很好的亲和力，并可以在肾脏蓄积，造成细胞损伤。但是，即便是采用超出治疗剂量的给药方式，也没有发现造成可检测到的肾功能损伤。

2. 临床研究

通过万古霉素暴露和血清肌酐的线性关系可以发现，万古霉素主要是通过肾脏清除。肾功能不良会使万古霉素血药浓度升高，同样影响药物暴露与毒性关系的判断。

3. 成人研究

成人用万古霉素出现肾毒性的报道约占 10%~15%。最近的一项 Meta 分析指出，谷浓度超出 15 $\mu\text{g/mL}$ 是肾毒性增加的独立危险因素，用药超过 7 天也有相关性。还有研究表明，万古霉素发生肾损伤的高峰时间是给药后的 14~28 天。

4. 儿童和新生儿研究

和成人相比，万古霉素肾损伤多见于新生儿和并用肾毒性药物儿童。多项研究显示，并用肾毒性药物的万古霉素治疗会出现肾毒性，但所有报道均显示毒性轻微且短暂。目前新生儿用万古霉素后与肾毒性的相关性还不明确。迄今为止也没有证据显示万古霉素负荷量会增加肾毒性风险。

二、耳毒性

1. 临床前研究

对于万古霉素致耳毒性的说法存在争议。损伤机制和肾毒性相同，也是对细胞的氧化性损伤。

2. 临床研究

大多数万古霉素耳毒性的报道是在上市早期，由于存在杂质，并联合应用耳毒性药物。总体而言，现有文献证据不能确定万古霉素与耳毒性的相关性。

3. 成人研究

观察性研究显示，当万古霉素每日剂量超过 4 g 时会增加耳毒性风险。一项回顾性研究显示耳毒性可能没有剂量相关性。

4. 儿童和新生儿研究

总体来说，新生儿和儿童应用万古霉素出现耳毒性的报道很少。荷兰一项研究显示，新

生儿重症监护室中 2 年内收治的 625 例新生儿患者，无论是否联用妥布霉素或呋塞米，万古霉素暴露与新生儿听力筛查异常没有相关性。

三、结论

已有大量临床研究支持万古霉素的安全性。对于成人而言，肾毒性是呈剂量相关，较高的药物暴露会显著增加肾毒性风险。相比之下，目前对于新生儿的给药剂量范围比较保守，大多数患者均在治疗窗以下。万古霉素在所有年龄阶段的耳毒性报道罕见。现有听力检测方法仅适用于 34 周龄以上新生儿，而对于一些早产新生儿，新生儿的听力筛查并不明确，也不能确定药物暴露与毒性的关系。因此，未来的前瞻性研究还要进一步明确听力损伤诊断标准。

（来源：Current Opinion in Infectious Diseases, June 2016, 29(3)）

·科研动态·

预防卒中复发：替格瑞洛并不优于阿司匹林

来自美国的学者 Johnston 等进行了一项名为 SOCRATES 的多中心临床研究，旨在比较替格瑞洛和阿司匹林在预防卒中复发和其他血管事件发生方面的疗效，该研究发表于近期的 NEJM 杂志。

该研究是一项国际化双盲对照临床研究，入组了 33 个国家、674 个临床研究中心、13199 例非严重性缺血性卒中患者或高危短暂性脑缺血患者；患者未接受过静脉或动脉内溶栓治疗，且非心源性卒中患者。

患者在发病 24 小时内按照 1:1 比例进行随机化分组，接受替格瑞洛或阿司匹林治疗。替格瑞洛治疗组第一天负荷剂量为 180mg，第 2~90 天内为 9mg，bid 治疗；阿司匹林治疗组第一天负荷剂量为 300mg，此后为 100 mg/天治疗。研究主要终点为 90 天内卒中复发的时间、心肌梗死或死亡的发生率。

替格瑞洛治疗组共纳入 6589 例患者，在 90 天治疗中，442 例（6.7%）患者达到了主要终点；阿司匹林治疗组共纳入 6610 例患者，其中 497 例（7.5%）患者达到了主要终点。尽管替格瑞洛治疗组患者发生率较低，但两组患者相比无显著统计学意义。

替格瑞洛治疗组中 385 例（5.8%）患者发生了缺血性卒中；阿司匹林治疗组中 441 例患者（6.7%）发生了缺血性卒中；两组患者中较大出血的发生率分别为 0.5% 和 0.6%；颅内出血的发生率分别为 0.2% 和 0.3%，致命性出血的发生率为 0.1% 和 0.1%。

该研究结论认为，在减少卒中患者 90 天卒中复发、心肌梗死和死亡发生率方面，替格

瑞洛并不优于阿司匹林。

(来源: The New England Journal of Medicine,2016,may 10,online.)

皮质类固醇可使重度酒精性肝炎患者短期死亡率下降 45%

重度酒精性肝炎患者经常发展为严重感染,对短期预后有不影响,患病30天内死亡率高达20%~40%。泼尼松龙是重度酒精性肝炎的一线用药。有Meta分析表明,大约50%的幸存者能从应用类固醇中受益。但泼尼松的累计剂量超过700mg或应用其他同等剂量的糖皮质激素时,感染风险会增加。这使只有25%~45%的内科医生应用类固醇治疗重度酒精性肝炎。为此,德克萨斯大学医学分校的Bashar S等教授完成此项系统回顾和Meta分析,以比较重度酒精性肝炎患者应用类固醇类和安慰剂并发感染的发生率和死亡率,文章发表在Gastroenterology & Hepatology上。

共有12项随机对照研究中的1062例(528例应用类固醇治疗)患者被纳入分析。534例未应用类固醇的患者中有479例接受安慰剂,48例接受抗氧化鸡尾酒法治疗,7例接受肠内营养。7项研究中泼尼松龙的使用剂量为40mg/日,1项研究中应用30mg/日。1项研究中分别应用甲泼尼龙32mg,40mg,80mg,和1g。在所有研究中,泼尼松龙应用4周;3项研究中甲泼尼龙应用3~10天,1项研究中应用4周。

结果,1062例患者中共有213例(20%)发生感染,应用或不应用类固醇类没有显著差异。1项研究中,类固醇或非类固醇实验组均未发生感染。4项研究中患者发生感染的时间,从应用类固醇类后10天到34天不等。3项非类固醇研究中患者发生感染的时间,从7天到66天不等。8名患者发生真菌感染,类固醇类治疗的患者真菌感染的发生率较高。发生细菌感染的患者中,常见的感染为肺炎,其次为泌尿道感染,自发性细菌性腹膜炎,皮肤或软组织感染。63名患者发生脓毒症。皮质类固醇类可使重度酒精性肝炎患者28天死亡率下降45%,主要通过降低肝衰竭相关死亡率。9例真菌感染患者中3例死亡,该3例死亡患者均应用类固醇治疗。

该研究发现,应用皮质类固醇类治疗酒精性肝炎,可改善短期死亡率,降低肝衰竭相关死亡,并不会增加感染风险和感染导致的死亡率。AASLD和EASLD推荐,对于没有禁忌证的重度酒精性肝炎患者可应用皮质类固醇类进行治疗。皮质激素不增加重度酒精性肝炎患者细菌感染的发生率和死亡率。但需要更进一步研究来降低重度酒精性肝炎患者应用类固醇类导致真菌感染的风险。

(来源:丁香园,2016.5)

《药学简讯》 征稿启事

《药学简讯》是由西安交通大学第二附属医院药学部主办的院内交流刊物，自创刊以来，一直遵循服务于临床，促进合理用药的宗旨，突出实用，坚持理论与临床结合，提高与普及并重。力求成为临床医师、护师和药师提高专业水平、交流研究成果及工作心得的重要平台。目前主要栏目有药事管理、辅助用药、治疗指南、个体化用药、抗菌药物、合理用药、用药监护、药物警戒、科研动态。欢迎广大读者积极投稿，并对刊物的内容、栏目设置提出更好的建议和意见。