

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

李亚

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

[http://www.2yuan.org/
Hospitals/Main](http://www.2yuan.org/Hospitals/Main)

2016年第3期(总第72期)

· 药事管理 ·	2
中国药学服务标准与收费专家共识.....	2
· 治疗指南 ·	4
老年人潜在不适当用药共识 Beers 标准 (2015 版) 解读.....	4
雌激素依赖性乳腺癌病史女性阴道雌激素的应用.....	6
· 抗菌药物 ·	8
2016 年最新急性细菌性脑膜炎诊治指南 (药物治疗部分)	8
IDSA: 2016 新版曲霉菌病诊治指南 (药物治疗部分)	10
· 个体化用药 ·	13
1 例基因导向性乳腺癌的个体化治疗.....	13
· 辅助用药 ·	16
我院注射用胸腺法新临床使用专项点评分析报告.....	16
· 合理用药 ·	19
终止癫痫持续状态的正确用药方法.....	19
肌注给药可减少培门冬酶过敏反应.....	20
警惕“纯中药抗癫痫”.....	22
· 用药监护 ·	23
SLCO1B1 突变致 1 例甲氨蝶呤清除延迟患儿的药学监护.....	23
· 药物警戒 ·	25
国家药品不良反应监测年度报告 (2015 年)	25
氟比洛芬酯注射液不良反应及临床安全现状.....	27
警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险.....	27
美国更新全身用氟喹诺酮类药品的说明书警示其致残风险.....	29
· 科研动态 ·	30
糖尿病治疗, 艾塞那肽/达格列净联合效果如何?	30
老年慢丙肝: Daclatasvir+Asunaprevir 的疗效与安全性.....	31

中国药学服务标准与收费专家共识

在近几年医改进行过程中，很多地区的医改演变成了“药改”，出现了“医药分家”、“药房承包”、“药房剥离”、“药房托管”、“药事合作”等所谓“医改模式”。其结果是背离了医改解决“看病难、看病贵”的初衷，导致用药安全性和不合理性增加，给患者带来更多的健康损害，增加了国家的医疗负担，影响了我国药学事业的健康发展和全国近 40 万医院药学专业技术人员及 40 万药店药学专业技术人员的工作积极性，因此也势必会影响到医改地顺利进行。

在现代社会里，付出劳动就应该得到相应报酬，药师所提供的药学专业技术服务应该有价值体现。2013 年世界药学大会上就明确提出：没有付费的药学服务不可能持续。从发达国家的历史经验来看，药学服务收费是专业技术服务行业良性可持续发展的必然要求，但我国的药学服务收费制度在新医改文件中表述之后却迟迟难以落地。

鉴于上述情况，中国健康促进基金会医药知识管理专项基金专家委员会、中国药学会医院药学专业委员会、中国医院协会药事管理专业委员会、中华医学会临床药学分会等与药学工作相关的学术团体，组织全国的药学专家在深入研究和探讨国内、国外药学服务项目、服务标准及收费等的前提下，联合发布了《中国药学服务标准与收费专家共识 2016》（以下简称《共识》），《共识》既肯定了药学服务的价值，而且对药事服务费的实施提出了具体的意见和建议。

《共识》对当前新形势下药学服务包括哪些服务项目、服务标准及如何收费等广泛征求意见，达成了以下五点共识：

（一）药师是保证社会安全和公众生命安全不可替代的力量，药学服务是国家民生工程建设的组成部分。

药师为医生处方、用药医嘱进行审核，是医生用药错误的把关者；是处方点评的实施者；是药事管理相关法律、法规、部门规章的执行者和监管者；是用药信息的收集和反馈者；是药品不良反应的监测和报告者；是患者安全、有效、经济用药的指导者；是药品质量的保障者。药师直接参加临床用药，是医师临床药物治疗的合作者。换言之，药师是构建医患和谐关系和保障民众生命安全不可替代的力量，药师提供的药学服务是国家民生工程建设的重要组成部分，以下几点概括了药师在国计民生中的重要作用：

1. 药师通过保证用药安全来保证人民群众的健康和生命安全；
2. 药师通过保障合理用药来促进有限医疗资源的合理分配；
3. 药师通过药物流行病学和药物经济学等研究，为药品生产者生产出更安全、更经济、更有效的药品提供了方向和数据支持，是医药科技发展的引领者；
4. 药师通过监督和制约不当处方行为，促进合理用药，是缓解医患矛盾、担当医患沟通桥梁的重要力量；
5. 药师是对医药流通领域不规范竞争监管的技术力量，对药品这一特殊商品的监管，关系着人民群众的身体健康，医药市场不能失去药师的有效监管。

（二）应尽快落实国家医改文件中提出的增设药事服务费，明确学科发展导向。

药事服务费指医疗机构药学部门和社会药店药师为其所提供的药品调剂服务和基本药学服务而收取的费用，包含对基本运营成本和药师专业技术服务价值的补偿。因为饱受诟病的“以药补医”政策不是药师队伍自己的选择，并使药师的专业技术服务价值被药品加成所掩盖，药师的工作没有得到应有的激励，参与合理用药的动力不足，不利于卫生资源的合理分配和患者用药安全。药事服务费可将隐含在药品加成中的药师专业技术服务价值得到具体的体现和量化。增设药事服务费是国家医改文件。

（三）药学服务亟待标准化。

我国《医疗机构药事管理规定》中已明确规定医疗机构的药学部门要建立“以患者为中心”的药学管理工作模式，开展“以合理用药为核心”的临床药学工作，参与临床疾病诊断、治疗，提供药学技术服务，提高医疗质量。我国的药师在实际工作中越来越多地承担着减少药害、节约医药资源、保障用药者身心健康的职责，用药决策越来越需要药师的参与。

服务是为满足接受服务者的需要，供方和需方之间接触的活动，以及供方内部活动产生的结果。任何一个行业，要想向顾客提供满意的服务，就必须认真开展服务的标准化建设，规范服务内容，减少行业内不同个体提供服务的品质差异，才能不断提高服务质量。

通过药学服务标准化，可以给患者带来以下三个方面的获益：①通过药学服务标准化，对服务流程、服务内容等尽可能量化，提高服务效率，降低运营成本，节约有限的医疗卫生资源，给患者带来实惠，有助于解决“看病难、看病贵”的问题；②通过药学服务标准化，可增强患者对服务质量有依据的预期，降低患者对服务风险的感知成本，增强患者对药师的信任，缓解目前我国紧张的医患关系。

（四）国内外药学服务主要项目、服务标准及服务收费。

《共识》介绍了国外开展收费式药学服务的先进经验，并认为国内药师的药学服务应该

是以调剂为基础开展的合理用药、安全用药工作。就服务内容的不同，《共识》给出了相应的服务标准和服务收费的建议。

（五）对我国药学服务标准及收费的建议。

药学服务是医疗服务的重要组成部分。对比国内外的药学服务项目，我们差距不大，但药学服务的标准化和服务水平差距巨大。根据我国国情，我们应逐步制定和完善相关的制度，建立从易到难的服务标准。

1. 我国许多药学服务标准缺失。
2. 药学服务收费项目少。

· 治疗指南 ·

老年人潜在不适当用药共识 Beers 标准（2015 版）解读

比尔斯（Beers）标准是保障老年患者用药安全的有效工具之一，对医师及药师在选择药物方面具有重要指导意义。美国老年医学会（AGS）于 2015 年 10 月 8 日再次发布对 Beers 标准的更新。2015 年修订版 Beers 标准增加了考虑到药物相互作用所致的潜在药物不良反应、老年人应该避免的联合用药表，根据肾功能调整药物剂量的内容。具体内容如下：

表 1 老年人应避免合用的药物

药物/分类	相互作用药物/分类	理由	推荐	循证级别	推荐强度
ACEI 类药物	阿米洛利、氨苯蝶啶	增加高血钾风险	避免常规使用，仅用于使用 ACEI 药物合并低钾血症的患者	中	强
抗胆碱能药物	抗胆碱能药物	增加认知能力下降风险	避免使用，最少种类使用	中	强
抗抑郁药物	≥2 种中枢神经系统药物	增加跌倒风险	避免 3 种及以上中枢神经系统药物使用，最少种类使用	中	强
抗精神病药物	≥2 种其他中枢神经系统药物	增加跌倒风险	同上	中	强

苯二氮卓类药物及苯二氮卓受体激动剂	≥2 种其他中枢神经系统药物	增加跌倒/骨折风险	同上	高	强
糖皮质激素	NSAID	增加消化道溃疡/消化道出血风险	避免使用；如不能避免使用，加用消化道保护	中	强
锂盐	ACEI 类药物, 袢利尿剂	毒性增加	避免使用, 监测锂浓度	中	强
阿片受体激动剂类镇痛药	≥2 种中枢神经系统活性药物	增加跌倒风险	避免使用 3 种以上中枢神经系统活性药物；减少中枢药物种类	高	强
周围型α-1 受体阻滞剂	袢利尿剂	增加老年女性尿失禁风险	除非情况允许, 避免用于老年女性	中	强
茶碱	西咪替丁	增加茶碱中毒风险	避免使用	中	强
华法林	胺碘酮	增加出血风险	尽可能避免, 密切监测 INR	中	强
华法林	NSAID	增加出血风险	尽可能避免, 合用时密切监测出血情况	高	强

表 2 需要根据肾功能调整剂量的药物

药物/分类	肌酐清除率 (ml/min)	理由	推荐	循证级别	推荐强度
心血管/出凝血药物					
阿米洛利	<30	血钾增高, 血钠降低	避免使用	中	强
阿哌沙班	<15	增加出血风险	避免使用	中	强
达比加群	<30	增加出血风险	避免使用	高	强
依度沙班	30~50	增加出血风险	减少剂量	中	强
	<30		避免使用		
依诺肝素	<30	增加出血风险	减少剂量	中	强
磺达肝癸钠	<30	增加出血风险	避免使用	中	强
利伐沙班	30~50	增加出血风险	减少剂量	中	强
	<30		避免使用		
螺内酯		高钾血症	避免使用	中	强
氨苯蝶啶	<30	增加肾损害风险；血钾增高, 血钠降低	避免使用	中	弱
中枢神经系统/镇痛剂					
度洛西汀	<30	增加消化道副作用风险	避免使用	中	强
加巴喷丁	<60	中枢神经系统副作用	减少剂量	中	强
左乙拉西坦	≤80	中枢神经系统副作用	减少剂量	中	强
普瑞巴林	≤60	中枢神经系统副作用	减少剂量	中	强

曲马多	<30	中枢神经系统副作用	速释剂型： 减量 缓释剂型： 避免使用	弱	弱
胃肠道药物					
西咪替丁、法莫替丁、尼扎替丁、雷尼替丁	<50	神智改变	减少剂量	中	强
高尿酸血症					
秋水仙碱	<30	消化道、神经肌肉及骨髓毒性	减少剂量， 监测副作用	中	强
丙磺舒	<30	失效	避免使用	中	强

(来源: JAmGeriatrSoc.2015Nov;63(11):2227-46)

雌激素依赖性乳腺癌病史女性阴道雌激素的应用

一、低剂量阴道雌激素的处方品种与血清激素水平

三种商业化的阴道雌激素制剂，1) 乳剂，2) 阴道环，3) 片剂 (表 1)。(虽然还有其他形式的阴道雌激素，但是他们的剂量和药效的不稳定，且缺乏有效性和安全性的数据) 阴道雌激素在阴道局部组织给予低剂量的雌激素，使其全身吸收最小。阴道乳剂有两种，包括一个 17-β-雌二醇和一个结合雌激素乳剂。在美国，目前只有一种阴道雌激素片剂，其中含有 10μg 雌二醇半水合物。虽然市场上两种阴道雌激素环，但仅有一个是 17-β-雌二醇 (常常称为雌二醇) 硅胶环可在阴道组织释放低剂量的雌激素，另外一个为雌二醇的醋酸盐环，是一种全身剂量的雌激素，因此，它不在我们的讨论范围之内。

研究显示应用低剂量的阴道雌激素不会导致持续的血清雌激素超出绝经期的正常范围；在可选药物制剂中，阴道雌激素环和片剂全身吸收最小。当雌激素乳剂给予合适的剂量时，也能释放低剂量的雌激素。

表 1 阴道雌激素制剂的有效成分及剂量

剂型	有效成分	FDA 批准的剂量*
阴道乳剂	17-β-雌二醇	常规剂量 2-4g/d (标记在涂药器上)，连续给药 1-2 周，然后相似的时间内逐渐减为半量。在阴道粘膜恢复后，维持剂量应为每周 1g，分 1-3 次给药。**
阴道乳剂	马结合雌激素	阴道内给药每天 0.5g，21 天循环给药后停药 7 天，用于治疗由于绝经引起的中重度性交苦难、外阴和阴道萎缩症状。每周两次 0.5g 阴道内给药 (比如周一、周四)，可用于绝经引起的中重度性交苦难、外阴和阴道萎缩症状。***
阴道环	17-β-雌二醇	2mg 含药阴道环，每天释放 7.5μg，持续 90 天。

阴道片剂	雌二醇半水合物	10μg/d, 持续两周; 之后 10μg/d, 一周两次。
------	---------	--------------------------------

*经 FDA 认可的马结合雌激素和雌二醇乳剂批准的剂量比当前临床应用的剂量更大, 且已证明是有效的。

**在临床实践中, 以下方案也会用到: 1g/n, 持续两周, 然后 1g 每周两次或者 0.5g 每周两次。

***在临床实践中, 以下方案也会用到: 0.5g 每周两次。

二、阴道雌激素在乳腺癌患者或有乳腺癌病史的患者中的应用

目前还没有数据显示处于治疗期的乳腺癌患者或者有乳腺癌史的患者应用阴道雌激素缓解泌尿生殖道症状增加癌症复发的风险。一个嵌套的个案对照分析了一项队列研究显示: 比起应用阴道雌激素的乳腺癌患者, 过去应用或者不应用阴道雌激素的乳腺癌患者的癌症复发率并没有增加。另一个研究中, 在不考虑总剂量的情况之下, 应用阴道雌激素乳剂的女性癌症复发风险也没有增加。

应用芳香化酶抑制剂的乳腺癌患者, 应用阴道雌激素时存在癌症复发风险令人担忧。特别需要注意的是, 乳腺癌的复发风险与全身雌激素水平是相关的。一些学者认为即使是全身雌激素水平稍微的增加, 也会导致乳腺癌的复发风险增加, 因此在推荐这些患者应用阴道雌激素之前, 是需要更多的数据支持的。典型的例子就是, 芳香化酶抑制剂能够使循环中的雌二醇的水平从 20pg/ml 减少到低于 1-3pg/ml。还有研究表明在应用芳香化酶抑制剂的患者中应用低剂量的阴道雌激素 (雌二醇环或者含 25μg 雌二醇的片剂), 在用药之初会增加血清雌二醇的水平, 虽然增加的雌二醇并没有持续太长时间, 但是否增加癌症的复发风险却是未知的。

当伴有泌尿生殖道症状的患者在应用他莫昔芬的同时应用阴道雌激素或许是合适的。当患者应用他莫昔芬时, 低水平和暂时的血浆雌激素水平升高不会增加乳腺癌的复发的风险, 这是由于他莫昔芬具有雌激素受体阻断作用。因为这些效应, 对于正在应用芳香化酶抑制剂且对伴有泌尿生殖道症状的患者, 应用非激素治疗的方法不能缓解症状时, 患者或许可以从应用短期的雌激素联合他莫昔芬的治疗方法中获益, 之后继续应用芳香化酶抑制剂治疗。

三、建议与结论:

1. 处于乳腺癌治疗或者治疗后的患者, 若伴有泌尿生殖道症状或者萎缩相关的尿道症状, 非激素治疗的方法应是首选的。
2. 对于有雌激素依赖的乳腺癌病史且伴有泌尿生殖道的症状的患者, 在非激素治疗无效的时候, 阴道雌激素的应用是可取的。
3. 在决定给雌激素依赖的乳腺癌病史且伴有泌尿生殖道症状的患者应用阴道雌激素的时候, 应该同妇科肿瘤医生一起做出评估。另外, 在此之前患者应该被告知应用低剂量阴道

雌激素的获益和潜在风险，并做到知情同意。

(来源：医脉通 2016.07)

· 抗菌药物 ·

2016 年最新急性细菌性脑膜炎诊治指南（药物治疗部分）

该新版指南于近期发表在 *Clinical Microbiology and Infection* 杂志上，其中将归纳的临床证据按质量由高到低分为 1~3 三个级别，将指导临床实践的推荐意见按强度由强到弱分为 A~D 四个等级，便于临床医生根据实际病例情况参考诊治意见。现将新版指南药物治疗部分总结如下。

1. 特定人群患社区获得性细菌性脑膜炎的感染病原体有何特点？

新生儿脑膜炎感染最常见的病原体是无乳链球菌和大肠埃希菌（证据级别：2）。

儿童脑膜炎感染最常见的病原体是脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌（证据级别：2）。

成人脑膜炎感染最常见的病原体是肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌，另一种成人重要致病菌是李斯特菌（证据级别：2）。

2. 在明确病原体或培养阴性以后，开始经验性治疗时，如何确定抗菌药物治疗的理想药物类型、给药方法及治疗时间？

细菌性脑膜炎患者抗菌药物经验性治疗是基于专家意见而定的，随人口统计学/流行病学因素（年龄和抗菌药物敏感性下降比例）不同而异（证据级别：3）。

治疗细菌性脑膜炎患者具体抗菌药物用药应依据抗微生物药敏试验而定（证据级别：3）。

目前尚没有充分证据支持欧洲医疗结构中细菌性脑膜炎儿童和成人患者采用抗菌药物短疗程治疗（证据级别：2）。

目前尚无证据表明抗菌药物连续给药或推注给药当中，哪种方式在治疗细菌性脑膜炎患者时效果更佳（证据级别：1）。

建议根据患者年龄和当地耐药率（详见指南），决定细菌性脑膜炎的经验性治疗方法（推荐等级：A）。

建议根据患者抗生素药敏试验（详见指南），决定细菌性脑膜炎的具体治疗方法（推荐等级：A）。

对于细菌培养未检出病原体的细菌性脑膜炎患者，推荐依据经验性治疗方案进行治疗，疗程最短持续 2 周（推荐等级：A）。

委员会不推荐儿童和成人细菌性脑膜炎患者接受短疗程抗菌药物治疗（推荐等级：D）。

由于缺乏证据，委员会不推荐对细菌性脑膜炎患者给予连续或推注抗菌药物给药（推荐等级：C）。

3. 地塞米松是否可改善成人和儿童细菌性脑膜炎患者的死亡、耳聋等不良结局？

皮质类固醇类药物可显著减少耳聋和神经后遗症的发生，但并不降低总体死亡率。有数据支持在医疗保健水平较高的国家，对于除外新生儿的细菌性脑膜炎患者，采用皮质类固醇进行治疗。而在低收入国家开展的研究显示，辅助使用皮质类固醇并未发现能产生有利作用。目前，不推荐新生儿使用地塞米松（证据级别：1）。

在缺乏科学证据的情况下，委员会达成共识认为，当已经开始抗菌药物治疗时，在开始抗菌药物治疗后4小时，仍可启用地塞米松辅助治疗（证据级别：3）。

在缺乏科学证据的情况下，指南制定委员会结论认为，如果发现患者没有发生细菌性脑膜炎，或者如果引起脑膜炎的菌种是除流感嗜血杆菌或肺炎链球菌以外的其他细菌，应当停止使用地塞米松，尽管一些专家建议无论感染何种病原菌，都应当给予激素辅助治疗（证据级别：3）。

强烈推荐在高收入国家医疗体制内，对急性细菌性脑膜炎的所有成人患者（10mg qid×4d）和儿童患者（0.15mg/kg qid×4d）进行地塞米松经验性治疗（推荐等级：A）。

强烈推荐在抗菌药物首剂治疗时即开始给予地塞米松治疗（推荐等级：A）。

如果已开始静脉给予抗菌药物治疗，在静脉抗菌药物首剂给药以后4小时，仍可给予地塞米松（推荐等级：C）。

如果发现患者没有发生细菌性脑膜炎，或者如果引起脑膜炎的菌种是除流感嗜血杆菌或肺炎链球菌以外的其他细菌，推荐停止使用地塞米松，尽管一些专家则建议无论感染何种病原菌，都应当继续给予激素辅助治疗（推荐等级：B）。

4. 是否甘油、甘露醇、对乙酰氨基酚/扑热息痛、降低体温、抗癫痫药或高渗盐水可改善成人和儿童细菌性脑膜炎患者的死亡、耳聋等不良结局？

现有数据不支持成人细菌性脑膜炎患者采用甘油。虽然儿童患者采用甘油可能存在有利作用，但由于尚未获得有说服力的证据，因此不对儿童患者做出这种推荐（证据级别：1）。

低温治疗会导致细菌性脑膜炎患者死亡率更高（证据级别：1）。

细菌性脑膜炎患者使用扑热息痛（对乙酰氨基酚）并不能改善结局（证据级别：1）。

对于常规使用甘露醇、抗癫痫药及高渗盐水用于治疗细菌性脑膜炎患者，仍需进一步评估再得出最终结论及做出推荐（证据级别：3）。

对于采用颅内压/脑灌注压监测与治疗，仍需进一步评估再得出最终结论及做出推荐（证据级别：2）。

不推荐常规使用甘露醇、对乙酰氨基酚、抗癫痫药或高渗盐水进行辅助治疗。细菌性脑膜炎禁忌使用低温处理和甘油（推荐等级：D）。

虽然对选择性患者进行颅内压/脑灌注压监测与治疗可以挽救生命，但是由于尚缺乏有力证据且可能发生危害，故不能推荐常规采用上述措施进行患者管理（推荐等级：C）。

不推荐采用免疫球蛋白、肝素和活化的蛋白 C 进行辅助治疗（推荐等级：D）。

（来源：丁香园 2016.08）

IDSA：2016 新版曲霉菌病诊治指南（药物治疗部分）

一、选用何种抗真菌药治疗及预防侵袭性曲霉菌病？

1. 两性霉素 B 脱氧胆酸盐及其脂质衍生物，是曲霉菌感染初始治疗以及伏立康唑无法给药时补救治疗的适宜选择（强烈推荐；证据级别中等）。
2. 对于长期中性粒细胞减少患者及肺移植接受者，可考虑使用两性霉素 B 雾化吸入制剂进行预防性治疗（较弱推荐；证据级别低）。
3. 棘白菌素是补救治疗 IA 的有效药物（单用或联合用药），但不建议作为 IA 常规单药治疗用药（强烈推荐；证据级别中等）。
4. 多数患者可优选三唑类药物防治 IA（强烈推荐；证据级别高）。
5. 唑类用药者血药浓度达到稳态时，推荐进行治疗药物监测（TDM）（强烈推荐；证据级别中等）。
6. 临床医生应当了解唑类抗真菌药（伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑）血清谷浓度及可能的药物交叉反应，如与环孢菌素、他克莫司和西罗莫司（及其他 CYP3A4 底物如酪氨酸蛋白激酶抑制剂）的相互作用，以优化疗效并避免潜在毒性作用（强烈推荐；证据级别中等）。
7. 多烯类或唑类药物与棘白菌素联合用药，可发挥药物协同或加强作用。然而，目前试验研究尚未得到确切结论（较弱推荐；证据级别低）。
8. 不建议在初始感染阶段对分离菌株常规抗真菌药敏试验，而应作为疑似唑类耐药、抗真菌药治疗无反应者或用于流行病学研究时的参考方法（强烈推荐；证据级别中等）。

二、侵袭性曲霉菌病推荐治疗方案和辅助治疗方法都有哪些？

1. 推荐使用伏立康唑作为主要治疗用药（强烈推荐；证据级别高）。
2. 对于强烈怀疑 IPA 的患者，有必要在进行诊断性评估的同时，尽早开始抗真菌治疗（强烈推荐；证据级别高）。
3. 替代治疗用药包括两性霉素 B 脂质体（强烈推荐；证据级别中等）、艾沙康唑（强烈推荐；证据级别中等）或两性霉素 B 其他脂质制剂（较弱推荐；证据级别低）。
4. 对于确诊为 IPA 的患者，可考虑使用伏立康唑和棘白菌素的联合抗真菌治疗（较弱推荐；证据级别中等）。
5. 不建议使用棘白菌素作为主要治疗用药（强烈推荐；证据级别中等）。当唑类和多烯类抗真菌药禁用时，可使用棘白菌素（米卡芬净或卡泊芬净）治疗（较弱推荐；证据级别中等）。
6. 建议持续治疗 IPA 至少 6~12 周，治疗时间很大程度上取决于免疫抑制程度及持续时间、病灶部位和病情改善的证据（强烈推荐；证据级别低）。
7. 对于成功治疗 IPA 且后续仍需维持免疫抑制状态者，应当进行二级预防治疗用来防止复发（强烈推荐；证据级别中等）。
8. 在可行的情况下，建议在抗曲霉菌治疗的过程中减少免疫抑制剂用量或不用药（强烈推荐；证据级别低）。
9. 对于确诊或疑似 IA 的患者，出现中性粒细胞减少可考虑给予细胞集落刺激因子（较弱推荐；证据级别低）。
10. 若中性粒细胞减少的 IA 患者行标准治疗无效，或预计该状态可能会持续超过 1 周，可考虑行粒细胞输血治疗（较弱推荐；证据级别低）。
11. 对于慢性肉芽肿病患者，推荐使用重组 γ -干扰素作为预防治疗用药（强烈推荐；证据级别高）。
12. 对于病灶易于清除的患者，应当考虑手术治疗曲霉菌病（如侵袭性真菌性鼻窦炎或局部皮肤病）（强烈推荐；证据级别低）。
13. IA 并非是欲行化疗或 HSCT 者的绝对禁忌症（强烈推荐；证据级别中等）。
14. 确诊为曲霉菌病后，在决策何时进行辅助化疗或 HSCT 时，应当综合考虑感染病专家、血液病专家 / 肿瘤学专家的意见。如果延迟治疗，必须权衡考虑抗肿瘤治疗期间曲霉菌病进展风险与因恶性肿瘤死亡风险孰轻孰重（强烈推荐；证据级别低）。
15. 推荐排除新发病原体感染，并根据患者病情进展速度、严重程度、感染范围及合并症情况，进行个体化治疗（强烈推荐；证据级别低）。补救治疗策略一般包括：更换抗真菌

药物类别；在可能的情况下削弱或逆转免疫抑制状态；对特定病例选择手术切除坏死病灶。

16. 在补救治疗时，可在当前方案中添加其他抗真菌药，或联合使用与初始方案类别不同的抗真菌药（较弱推荐；证据级别中等）。
17. 对于正在接受某种抗真菌药治疗而因此表现出不良反应者，推荐改为替代类别的抗真菌药，或使用不会造成不良反应叠加的替代药物（强烈推荐；证据级别低）。
18. 补救治疗可选药物包括两性霉素 B 脂质制剂、米卡芬净、卡泊芬净、泊沙康唑或伊曲康唑。使用三唑类药物进行补救治疗时，应当综合考虑到之前抗真菌治疗影响、宿主因素、药代动力学及可能耐药性等多个因素（强烈推荐；证据级别中等）。
19. 特定患者亚群（血液系统恶性肿瘤、HSCT）可进行 GM 连续检测，以监测病情进展、治疗反应并预测结局（强烈推荐；证据级别中等）。
20. 关于使用 (1→3)- β -D- 葡聚糖预测 IA 患者结局，尚未广泛开展相关研究（强烈推荐；证据级别中等）。
21. 曲霉菌患儿治疗同成人患者；但用药剂量有所不同，且一些抗真菌药物可用儿童剂量尚不清楚（强烈推荐；证据级别高）。
22. 气管 - 支气管曲霉菌病 (TBA) 出现真菌定植时，无需进行抗真菌治疗，除非患者有症状或处于免疫功能低下状态。治疗包括支气管镜去除黏液堵塞。若免疫功能低下患者存在侵袭性疾病无法根除的可能时，推荐使用具有抗霉菌活性的三唑类药物（强烈推荐；证据级别中等）。
23. 支气管中心性肉芽肿病的治疗同变应性支气管肺曲霉菌病 (ABPA)（强烈推荐；证据级别低）。
24. TBA 出现侵袭性疾病时，可采用具有抗霉菌活性的三唑类药物或静脉给予两性霉素 B 脂质制剂治疗（强烈推荐；证据级别中等）。还建议在可行的情况下，尽量削弱或逆转免疫抑制状态，并对特定病例的气道病变行支气管镜清创（强烈推荐；证据级别低）。
25. 对于肺移植接受者，推荐全身性抗真菌治疗包括定植状态在内的 TBA。另外，对于 TBA 合并支气管吻合口缺血或缺血再灌注损伤者，采用两性霉素 B 吸入剂进行辅助治疗（强烈推荐；证据级别中等）。抗真菌治疗至少持续 3 个月，或直到完全清除 TBA 为止。

（来源：丁香园 2016.07）

· 个体化用药 ·

1 例基因导向性乳腺癌的个体化治疗

一、病史摘要

患者，女，50岁，身高164cm，体重65Kg，体表面积：1.734 m²，KPS评分90分。患者（2014.01.05）无意间发现右乳外上象限肿块，为进一步诊治就诊于我院，门诊以“乳腺肿块”收住入院。患者既往史、个人史及家族史均无特殊。

诊断：乳腺恶性肿瘤（右侧）、右侧腋窝淋巴结转移

入院查体：右乳外上象限肿块，大小约为3.0cm*3.0cm，质硬，活动差，边界不清，无疼痛及压痛，挤压乳头未见溢液，右侧腋窝可触及明显肿大淋巴结，左乳无明显肿块，左侧腋窝及锁骨上淋巴结无明显异常。乳腺B超示右侧乳腺实性包块，大小3.0cm*2.8cm，其内可见血流信号，右侧腋窝淋巴结增大，形态稍饱满；乳腺MRI：右乳外上象限结节（BIRADS4级），右侧腋窝多发肿大淋巴结。胸部及上腹部CT示：右侧乳腺软组织密度影并右侧腋窝淋巴结肿大，考虑癌性病变；行B超下右乳肿块及腋窝淋巴结穿刺，病理回报：右侧乳腺浸润性导管癌伴右侧腋窝淋巴结癌转移，ER（+）70%、PR（+）60%、Her-2（3+）、Ki67（+）60%；药物敏感性基因检测结果见表1；肿瘤标志物（CEA、CA125、CA153）未见明显异常；心动超声及心电图大致正常。排除禁忌，给予新辅助化疗TCH（多西他赛130mgd1+卡铂600mgd1+曲妥珠单抗390mgd1，每21d一次）6个周期。化疗两个周期时，乳腺B超示右侧乳腺低回声包块，大小较前缩小明显，右侧腋窝淋巴结肿大。四个周期时，乳腺B超示肿块继续缩小，腋窝未探及明显肿大淋巴结。六个周期时乳腺B超示右侧乳腺探及1.0cm*0.8cm实性包块，腋窝未探及明显肿大淋巴结。2014.06.20在全麻下行乳腺癌改良根治术，术后病理回报：右乳腺浸润性导管癌伴右侧腋窝淋巴结（8/19）癌转移，ER（+）70%、PR（+）50%、Her-2（3+）、P53（++）、Ki67（+）50%、CK5/6（-）、EGFR（-）、Pgp（-）、MRP（-）、MRP3（-）。术后行放射（50Gy/25f/2Gy）治疗，并继续曲妥珠单抗靶向治疗，疗程总共1年。内分泌治疗戈舍瑞林（3.6mg/次，每28d一次）+阿那曲唑片（1mg/日），药师为患者建立随访手册，对患者的复查计划及内分泌治疗进行长期管理，目前患者乳腺肿瘤标志物、单侧乳腺及腹部B超、胸部及腹部CT、骨扫描等检查未见明显异常。

表1 患者药物敏感性基因检测结果

相关基因	对应药物	检测结果	结果分析
TOP2A	蒽环类药物	低表达	不敏感
ERCC1	铂类药物（顺铂、卡铂 和奥沙利铂）	低表达	敏感
BRCA1		中等表达	
TUBB3	紫杉类	中等表达	中度敏感
RRM1	吉西他滨	低表达	敏感
DPYD	氟尿嘧啶类	野生型	敏感且毒性较低
TYMS		中等表达	
CYP2D6	他莫昔芬	突变纯合子	不敏感

二、个体化治疗方案的制定

1、新辅助/辅助化疗方案的制定

新辅助治疗的临床目标是降低肿瘤分期，使不能手术的局部晚期患者可以手术切除，以及原本不能保乳的患者肿瘤缩小后争取保留乳房。但因肿瘤细胞存在异质性，不同患者对同一药物的反应会不同，因此仍有一部分患者在新辅助化疗的过程中可能出现进展，甚至丧失手术的机会，因此药师建议结合患者药物敏感性基因检测结果为患者制定个体化用药方案。

乳腺癌新辅助/辅助治疗常用药物包括蒽环类、紫杉类、环磷酰胺、铂类、氟尿嘧啶及靶向治疗药物曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等，依据药物敏感性基因检测结果，药师针对患者对不同药物的敏感性进行如下分析，并提出用药建议。

根据《NCCN 临床实践指南：乳腺癌（2016.V1）》对浸润性乳腺癌新辅助/辅助治疗首选方案的推荐：AC（多柔比星/环磷酰胺）、TC（多西他赛/环磷酰胺）、AC-TH（多柔比星/环磷酰胺-紫杉醇+曲妥珠单抗，多种方案）±帕妥珠单抗、TCH（多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗）±帕妥珠单抗等，结合患者的药物敏感性基因检测结果：患者对蒽环类药物不敏感，对铂类、紫杉类、氟尿嘧啶、曲妥珠单抗敏感，拟制定患者的新辅助/辅助化疗方案为 TCH（多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗）+帕妥珠单抗，由于经济因素的原因，患者拒绝使用帕妥珠单抗，综合考虑多种因素，为患者制定个体化的治疗方案为 TCH（多西他赛 130mgd1+卡铂 600mgd1+曲妥珠单抗 390mgd1，每 21d 重复一次）化疗 6 个周期，患者化疗过程顺利，耐受良好，且肿块缩小显著，腋窝淋巴结消失。

2、内分泌治疗方案的制定

该患者雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)均为阳性，有内分泌治疗的指证。患者处于绝

经前状态，一般情况下，首选他莫昔芬 20mg/d 进行治疗，但基于以下几项因素，考虑他莫昔芬不是患者的最优选择，因此，为患者制定个体化的内分泌治疗方案为戈舍瑞林（3.6mg/次，每 28d 一次）+阿那曲唑片（1mg/日）。①存在高危复发风险：肿块（3cm*2.8cm）较大、腋窝淋巴结（8/19）癌转移较多、Her-2 过表达、Ki6760%，根据 NCCN 指南及中国乳腺癌诊疗规范，对于高复发风险患者可考虑卵巢功能抑制；②研究显示，Her-2 阳性的患者应用他莫昔芬治疗后的死亡风险明显高于 Her-2 阴性的患者，因此 Her-2 阳性乳腺癌患者可能不适合选择他莫昔芬作为内分泌治疗。③他莫昔芬主要通过其活性代谢产物 4-羟他莫昔芬和吡咯昔芬发挥作用，其活性产物抑制细胞增殖的活性是他莫昔芬的 100 倍以上。CYP2D6 活性下降可导致他莫昔芬的疗效下降。因此，FDA 建议雌激素受体阳性的乳腺癌患者在接受他莫昔芬治疗前进行 CYP2D6 基因型检测，以确保药物的疗效。该患者为 CYP2D6*10 等位基因携带者，使用他莫昔芬的疗效不佳。④阿那曲唑为芳香化酶抑制剂（AIs），可通过抑制体内芳香化酶活性，阻断雌激素的合成达到抑制癌细胞生长。对于绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者，AIs 较他莫昔芬能带来更多的生存获益。目前患者处于围绝经期，采用戈舍瑞林抑制卵巢功能，使患者达到绝经状态，联合阿那曲唑进行治疗，在患者绝经后，停用戈舍瑞林，继续口服阿那曲唑治疗共 5 年。

三、药师切入点

1、参与个体化治疗方案的制定

肿瘤的个体化治疗基因检测已在临床广泛应用，通过基因芯片等新技术，对抗肿瘤药物的敏感性或毒副作用等迅速做出判断，分析不同个体对药物的不同反应，选择有效的治疗方案，避免毒副作用，为患者提供最恰当的治疗，是肿瘤个体化治疗的主要目的；同时，这也是抗肿瘤专业临床药师深入临床工作的一个新切入点，临床药师通过不断学习药物基因组学知识，与临床医师一起探讨并建立抗肿瘤个体化治疗模式。在本例病例中，临床药师通过分析患者基因检测结果，给出患者对不同治疗药物的敏感性，并与临床医师进行探讨，结合该患者的疾病分期、病理类型、体力评分、经济因素等多种因素，为患者制定个体化的药物治疗方案，并顺利实施。

2、内分泌治疗的长期管理

大部分乳腺癌都是激素依赖性肿瘤，体内雌/孕激素水平高会刺激乳腺癌细胞的发生和乳腺癌的进展。内分泌治疗指通过药物或内分泌腺体的切除去除激素对肿瘤细胞的刺激，起到抗肿瘤作用。内分泌治疗是个长期治疗的过程，标准方案包括他莫昔芬 5-10 年、芳香化酶抑制剂 5 年等，因此，内分泌药物的依从性直接影响乳腺癌患者的预后。美国一项大样本研究

提示提前中断患者（2761例）与坚持治疗患者（6008例）相比，总生存率分别为73.6%和80.7%；依从性差的患者（1684例）与依从良好患者（5979例）相比，死亡率显著增加，10年总生存率分别为77.8%和81.7%。我国调查研究显示，39.1%的乳腺癌患者未能坚持为期五年的规范化内分泌辅助治疗，因此，提高患者内分泌治疗依从性是非常重要的且迫切需要解决的。临床药师根据患者的治疗计划制定了随访手册，记录患者的基本信息、疾病情况、治疗过程、治疗计划、复查计划及复查结果、阿那曲唑的用法用量及不良反应等，嘱患者每次复查时携带，不仅简化了患者的复查流程，使患者的复查能按时进行，也使患者的治疗得到全程的、长期的管理，从而提高患者的用药依从性，规避不良反应的反应。

四、小结

近年来药物基因组学已成为指导临床个体化用药、评估严重药物不良反应发生风险、指导新药研发和评价新药的重要工具。FDA已批准在140余种药物的药品标签中增加药物基因组信息，涉及的药物基因组生物标记物42个。此外，部分指南也将部分非FDA批准的生物标记物及其特性（如MGMT基因甲基化）的检测列入疾病的治疗指南。药物反应相关基因及其表达产物的分子检测是实施个体化药物治疗的前提。抗肿瘤的精准医疗模式是通过对患者肿瘤的基因序列分析绘制每一例患者的基因分子图谱，更加准确地判断个体患者致病的分子、基因类型，从而实施更加精确的治疗方案。通过基因检测技术对本例患者对药物的敏感性和不良反应进行判断，制定最恰当的治疗方案，提高了患者的药物反映率，减少不良反应的反生。

临床药师应与时俱进，把基因导向性的个体化治疗作为药学监护重点，从肿瘤驱动基因、药物代谢酶及转运体基因、药物靶点基因、药物相互作用及不良反应等多个层面为临床医师提供药学服务，协助临床医师对不同患者的药物相关基因进行解读，然后根据患者的基因型资料“量体裁衣”式地实施给药方案，进行基因导向的个体化用药，从而提高药物的疗效，降低药物的毒副反应，同时减轻病人的痛苦和经济负担。

（来源：药学部2016.8）

· 辅助用药 ·

我院注射用胸腺法新临床使用专项点评分析报告

胸腺法新（Thymalfasin）又称胸腺肽 α 1（Thymosinalph1），是由28个氨基酸组成的注射用多肽类免疫制剂，最早是由胸腺提取，现已化学合成。研究表明，本品可促进T细胞在

胸腺内增生、分化及成熟，具有免疫调节功能。胸腺法新在我院应用较为广泛，为促进其合理应用，现随机抽取病历 30 份，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 4 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日

药品：注射用胸腺法新（商品名：日达仙），1.6mg/支，意大利赛生制药有限公司生产；注射用胸腺法新（商品名：迈普新），1.6mg/支，成都地奥九鸿制药厂生产；注射用胸腺法新（商品名：和日），1.6mg/支，海南中和药业有限公司生产。

二、点评依据：

1.药品说明书

2.马丁代尔药物大典

三、点评内容：

1.适应证

①说明书：

a.胸腺法新适用于慢性乙型肝炎；

b.可作为免疫损害病者的疫苗免疫应答增强剂。免疫系统功能受到抑制者，包括接受慢性血液透析和老年病患者，本品可增强病者对病毒性疫苗，例如流感疫苗或乙肝疫苗的免疫应答。

②马丁代尔药物大典：

a.胸腺法新可单独或与干扰素联合作为免疫调节剂，用于治疗慢性乙型肝炎或丙型肝炎；

b.对于免疫缺陷患者或老年患者，可加强疫苗的作用；

c.也有用于治疗丁型肝炎、肝细胞癌、非小细胞肺癌、骨髓瘤、HIV 感染和艾滋病的研究。

2.用法用量

①用量：慢性乙型肝炎：1.6mg，每周 2 次，两次剂量大约相隔 3-4 日；作为疫苗增强剂：1.6mg，每周 2 次，每次相隔 3-4 日，第一针应在接种疫苗后马上给予。

②溶媒：1.0ml 注射用水。

③给药途径：皮下注射。

④疗程：说明书：慢性乙型肝炎：连续 6 个月（52 针）。作为疫苗增强剂：持续 4 周（共 8 针）。马丁代尔药物大典：慢性乙型或丙型肝炎：12 个月。

3.禁忌

①禁用于胸腺法新或注射液内任何成份有过敏史的患者。

②做免疫抑制的患者如器官移植受者禁用，除非治疗带来的好处明显优于危险。

四、点评结果及建议

1.点评结果汇总

胸腺法新不合理应用类型统计

问题类型及例数	问题明细	例数
无适应症用药 (14)	诊断为女性盆腔炎、IgA 肾病、肾病综合征、淋巴瘤、急性髓系白血病、慢性肺源性心脏病、肾炎综合征、慢性肾脏病、精索静脉曲张、支气管扩张伴咯血、蛛网膜下腔出血、代谢性酸中毒、药物性肝炎的患者使用该药	14
用法不适宜 (27)	使用频次为每日 1 次	9
	使用频次为隔日 1 次	5
	疗程偏短	14
禁忌症用药 (2)	IgA 肾病、肾病综合征免疫抑制治疗时使用	2

从表中可以看出我院胸腺法新不合理用药的主要问题包括无适应症用药、用法不适宜及禁忌症用药。

①无适应症用药问题分析

说明书及马丁代尔药物大典中对胸腺法新的适应症有明确规定，主要用于治疗慢性乙型或丙型肝炎，本次抽取的 14 份病历适应症与说明书不符，且无用药指征，属于无适应症用药。对于病历中的肾病、肺部疾病或血液肿瘤，说明书并未记载该适应症，仅有少量小样本研究证实临床可能有效，但其存在超用法用量问题，证据等级较低。抽查结果显示，我院胸腺法新的使用带有一定的用药随意性和盲目性，部分用药并无充分依据，在增加患者用药负担和造成医药资源浪费的同时，并不能为患者带来明显的益处，甚至可能产生不良反应。

②用法不适宜问题分析

在调查的 30 份病历中，27 份存在用法不适宜现象，主要表现为给药频次不适宜及用药疗程偏短。主要给药频次为每日 1 次或隔日 1 次，与说明书及马丁代尔药物大典中的推荐用法（每周 2 次，每次相隔 3-4 日）不符。T 淋巴细胞在胸腺中发育成熟，进入胸腺的前 T 细胞开始分化为双阴性（DN）细胞的周期大约为 3 天，进一步分化为双阳性（DP）细胞大约 7 天，进而分化为单阳性（SP）细胞大约为 3-7 天。根据上述细胞周期推断，使用该药促进 T 淋巴细胞分化成熟时，可根据细胞周期进行，不需每日或隔日给药。近半数患者出院后即

停药，远远短于说明书及马丁代尔药物大典规定的治疗慢性乙型肝炎需连续 6 个月或 12 个月，可能影响疗效。

③禁忌症用药问题分析

胸腺法新通过增强患者的免疫功能而发挥治疗作用，因此，正在接受免疫抑制剂治疗的患者应禁用本品。有 2 例患者在使用胸腺法新时分别因 IgA 肾病及肾病综合征正在进行环磷酰胺和醋酸泼尼松免疫抑制治疗，药理作用为拮抗作用，根据说明书要求，除非使用后益处明显大于危险，一般情况下不应合用。2 例患者病历中并未记录使用原因，也无证据支持该用法。

2.建议

医生应严格掌握胸腺法新的适应证，不宜用于无免疫缺陷证据及正在使用免疫抑制剂等患者的治疗；对于有用药需要但说明书未记载的适应症，需在病历中注明原因和理由，告知患者可能出现的风险，并在患者表示理解后使用；严格按照说明书规定的用法用量给药，避免盲目使用增加患者用药风险及经济负担。

（来源：药学部 2016.08）

· 合理用药 ·

终止癫痫持续状态的正确用药方法

2016 年美国癫痫协会（AES）发布了成人和儿童癫痫持续状态循证医学治疗指南，在整理大量临床研究的基础上，给出了实用性治疗流程。指南总结出终止癫痫持续状态的流程如下：

稳定阶段（0~5min）
1.稳定患者情况（气道、呼吸、循环、残疾程度-神经系统体格检查）
2.明确癫痫发作时间，监测生命体征
3.评估患者氧合情况，给予鼻导管/面罩吸氧，如需要辅助通气可考虑气管插管
4.开始电脑监测
5.监测指血糖，如血糖<60mg/dL，进行以下处理：
● 成人：静脉硫酸胺素 100mg，然后给予静脉 D50W50ml

- ≥2 岁儿童：静脉 D25W2ml/kg

6. 尝试开放静脉通道，查电解质、血象，进行毒物筛查，条件允许查抗癫痫药物血药浓度

初始治疗阶段（5~20min）

初始治疗选择：苯二氮卓类药物（A 级推荐）

选择以下三种药物之一，作为一线治疗药物：

- 肌注咪达唑仑（>40kg 给予 10mg，10~30kg 给予 5mg，单剂量，A 级推荐）或
- 静脉劳拉西泮（0.1mg/kg/次，最大剂量：4mg/次，可重复给药一次，A 级推荐）或
- 静脉地西泮（0.15~0.2mg/kg/次，最大剂量：10mg/次，可重复给药一次，A 级推荐）

如上述三种方案均不可用，可选择以下三种治疗方案之一：

- 静脉苯巴比妥（15mg/kg/次，单剂量，A 级推荐）或
- 地西泮直肠给药（0.2~0.5mg/kg/次，最大剂量：20mg/次，单剂量，B 级推荐）
- 咪达唑仑鼻内给药（B 级推荐），咪达唑仑颊粘膜给药（B 级推荐）

第二治疗阶段（20~40min）

没有证据表明存在首选的第二治疗药物（U 级推荐）

选择以下三种药物之一，作为二线治疗药物，均单剂量给药：

- 静脉磷苯妥英（20mgPE/kg，最大剂量：1500mgPE/次，单剂量，U 级推荐）或
- 静脉丙戊酸（40mg/kg，最大剂量：3000mg/次，单剂量，B 级推荐）或
- 静脉左乙拉西坦（60mg/kg，最大剂量：4500mg/次，单剂量，U 级推荐）

如上述三种方案均不可用，可选择以下方案（如果还没用的话）：

- 静脉苯巴比妥（15mg/kg，最大剂量，B 级推荐）

第三治疗阶段（40~60min）

没有明确的证据用于指导这一阶段的治疗（U 级推荐）

治疗选择包括：重复二线治疗药物或给予麻醉剂量的硫喷妥钠、咪达唑仑或丙泊酚（均需要进行脑电图监测）

（来源：丁香园 2016.6.16）

肌注给药可减少培门冬酶过敏反应

培门冬酶（PEG）是一种聚乙二醇结合的左旋门冬酰胺酶，目前已广泛用作左旋门冬酰胺酶（ASP）的替代性药物，其治疗反应率不亚于 ASP。且与 ASP 相比，PEG 的半衰期较长而免疫原性较低，因此从理论上讲，PEG 发生过敏反应的概率下降了。但即便如此，PEG 的过敏反应发生率仍达到了 10%~32%。

美国斯坦福医疗保健中心的 Chang 教授等进行了一项回顾性分析，旨在分析培门冬酶过敏反应的引发因素，其文章发表在近期的 *LeukemiaandLymphoma* 杂志上。

该研究纳入 139 例成人 ALL 患者，其 PEG 应用的总量为 311 个剂量。研究主要比较的因素为以下 3 个：PEG 治疗前是否有其它相关服药史、PEG 的给药途径（静脉或肌注）、剂量限制。

其中 140 个 PEG 剂量是在有全部相关服药史（包括糖皮质激素、对乙酰氨基酚及苯海拉明）情况下应用的；63 个剂量是无相关服药史情况下应用的；94 个剂量是在有部分相关服药史情况下应用的。结果发现，其发生过敏的次数依次为：7 次（4.8%）、3 次（4.6%）、4 次（4.1%），三者之间并无显著差异。

311 例 PEG 剂量中，有 147 个剂量通过静脉给药，另 164 个剂量为肌注给药。结果发现：静脉给药途径有 10 次过敏反应发生，发生率为 6.8%；肌注给药途径有 4 次过敏反应发生，发生率为 2.4%，肌注给药时 PEG 过敏反应减少，尤其是 3~4 度过敏反应。将 ALL 患者根据 PEG 给药途径分为 3 组：全部经静脉给药（A 组）、全部经肌注给药（B 组）、混合途径给药（C 组），结果发现 B 组发生过敏反应的概率明显低于 A 组。

最后，分析 PEG 的剂量限制是否与过敏反应相关。PEG 剂量限制的标准定于 3750IU/m²，据此标准将患者分为两组：剂量限制组（50 例）、无剂量限制组（52 例）。结果发现：剂量限制组有 2 例患者发生过敏反应，发生率为 4%；无剂量限制组有 5 例出现过敏反应，发生率为 9.6%。但经过统计学分析显示，此两组过敏反应发生率未见明显差异。

培门冬酶（PEG）作为成人及儿童 ALL 的重要治疗药物，其弊端在于发生严重过敏反应的概率较大，为了尽量避免过敏反应的发生，Chang 教授等进行了此项研究以寻求方法。

经过研究发现：PEG 过敏反应的发生与 PEG 应用前是否有相关服药史并无显著关联；将 3750IU/m² 作为 PEG 剂量限制的标准对 PEG 过敏反应的发生率并无预测及判断价值；而 PEG 肌注给药的途径可能是降低 PEG 过敏反应发生的可取方式。因此，临床上对于 PEG 过敏反应的避免可以倾向于肌注的给药方式。

（来源：丁香园，2016.7）

警惕“纯中药抗癫痫”

癫痫是一种慢性反复发作性疾病，治疗周期较长，多数患者需要终生服药或完全停止发作3-5年才可考虑缓慢停药。俗话说“是药三分毒”，一些患者或患儿家长担心长期服用西药引起不良反应而将希望寄托在所谓的“纯中药”制剂。

今天，药师带您揭开“纯中药”“特效药”抗癫痫的神秘面纱。

某日，家属带着刚满3岁的患儿前来就诊，患儿母亲诉1年前发现孩子有癫痫发作，经诊所推荐开始服用某“纯中药”抗癫痫治疗，近期患儿出现走路不稳，身体左右摇晃。遂来我院就诊。该患者抗癫痫药血药浓度检查结果见报告单。

西安交通大学第二附属医院（西北医院）
血药浓度监测报告单

编号：80994084

姓名：[REDACTED]	性别：男，女	出生日期（年龄）：2013.6.28
身高、体重：28kg	标本类型：血清、血浆	抽血时间：
临床诊断：	科室：	住院号：

监测药物：	丙戊酸	卡马西平	苯巴比妥	苯妥英钠
用药剂量：				
监测结果：	未测出	0.09	45.1	0.66 $\mu\text{g/ml}$
参考值：	50—100	4—12	15—40	10—20 $\mu\text{g/ml}$

用药情况分析和建议：
苯巴比妥浓度超出安全有效浓度范围，建议减量。

申请医师：[REDACTED] 监测药师：张考 (20800387) 复核药师：[REDACTED]

收到日期：2016年7月6日 监测日期：2016年7月6日

显而易见，该“纯中药”中添加了廉价的苯巴比妥，它便是引起患儿走路不稳、肢体摇摆的“元凶”。

我国传统医学早在2000多年前就对“癫痫”有所记载，如《素问》有云：“此得之在母腹中时，其母有所大惊，气上而不下，精气并居，故令子发为癫痫”，认为该症是一种发作性神志异常的疾病，又名胎病。在治疗方法上，中医多采用辨病与辨证论治相结合的原则，到目前为止，中医药的抗癫痫治疗有较多临床经验总结，但尚无公认的“特效药”。当患者被诊断为癫痫时，应当到正规的医疗机构就诊，而不应轻信那些打着“纯中药制剂”旗号，实际又添加有廉价、副作用较多的抗癫痫西药成份（通常为苯妥英钠、苯巴比妥、安定等），且不在说明书中注明加了什么西药、多少剂量的“纯中药”，有些患者服用这样的“纯中药”之后，短期内癫痫发作有所缓解，但药物浓度极不稳定，剧烈波动的药物浓度就会造成癫痫的频繁发作，且可能出现较大毒副作用。长期服用这样“纯中药”，极易导致形成难治性癫

病，最终导致癫痫频繁发作，即使采取正规的治疗也难以控制。

(来源：药学部 2016.09)

• 用药监护 •

SLCO1B1 突变致 1 例甲氨蝶呤清除延迟患儿的药学监护

甲氨蝶呤是治疗白血病、淋巴瘤、骨肉瘤以及多种免疫性疾病的抗代谢类药物，尤其是大剂量甲氨蝶呤的应用，在降低儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)髓外白血病发生率、提高总体无病生存率中发挥了重要的作用。但由于 MTX 毒性的选择性差，其不仅作用于肿瘤细胞，同时也作用于增殖旺盛的正常细胞和组织，如骨髓造血细胞、肠道上皮细胞、肾小管上皮细胞等，导致骨髓抑制、胃肠道反应和肾毒性等不良反应。因此，当某些生理或病理因素导致患儿甲氨蝶呤排泄延迟时，患儿发生不良反应的风险将明显增加。本文对 1 例甲氨蝶呤排泄延迟患儿进行讨论，分析影响甲氨蝶呤清除的相关因素。

一、病例资料及治疗方案

患儿，男，9 岁 5 个月，2014 年 12 月因“关节肿痛 3d，发现三系异常 1d”来我院就诊。既往史：体检，否认食物及药物过敏史。入院后确诊为急性淋巴细胞白血病，B 系，高危，按照 GD2008 方案进行化疗。根据化疗方案，2015 年 5 月 3 日给予巩固治疗阶段的 BLOCK-1 化疗，5 月 24 日给予巩固治疗阶段的 BLOCK-2 化疗。BLOCK-1MTX 总剂量 5.3g，其中 0.5g 加入 100mL 液体 30min 内静脉滴注，其余 MTX 于 23h 内均匀滴注，同时三联鞘内注射地塞米松 5mg+阿糖胞苷 30mg+MTX12mg；BLOCK-2MTX 总量 5.25g，其中 0.55g 加入 100mL 液体 30min 内静脉滴注，其余 MTX 于 23h 内均匀滴注，同时三联鞘内注射地塞米松 5mg+阿糖胞苷 30mg+MTX12mg。均给予水化、碱化尿液等治疗，于化疗后 24h 开始给予亚叶酸钙解救。5 月 24 日化疗后患儿出现胃肠道黏膜损伤症状，继发鼠伤寒沙门菌感染。5 月 28 日腹部 B 超显示，部分肠管壁增厚，腹腔积液(少量)。6 月 3 日在临床药师的建议下停用奥美拉唑注射液，并持续亚叶酸钙解救至 6 月 7 日。

二、药学监护

2.1 甲氨蝶呤血药浓度检测

采用西门子全自动生化分析仪，酶放大免疫荧光测定法，化疗后 24h 开始检测甲氨蝶呤血药浓度。HDMTX24h 的血药浓度反映 MTX 在体内早期清除情况，48h 和 72h 的血药浓度则反映 MTX 在体内的晚期清除情况。如患儿 24h 时 MTX 血药浓度 $\geq 50\mu\text{mol/L}$ 或 48h 时血药

浓度 $\geq 5\mu\text{mol/L}$ 即认为发生 MTX 早期清除延迟,如患儿 72h 时 MTX 血药浓度约 $0.2\mu\text{mol/L}$ 且 96h 时 MTX 血药浓度 $>0.05\mu\text{mol/L}$,即认为发生 MTX 晚期清除延迟。该患儿 Block-1 时, C_{24h} 为 $74\mu\text{mol/L}$,可认为发生了早期清除延迟;而 Block-2 时 C_{24h} 为 $167\mu\text{mol/L}$, C_{48h} 为 $14.1\mu\text{mol/L}$, C_{72h} 为 $4.9\mu\text{mol/L}$, C_{96h} 为 $1.34\mu\text{mol/L}$,可认为同时发生早期清除延迟和后期清除延迟。

2.2SLCO1B1 基因型检测

收集患儿外周血,分离外周血 DNA,采用测序法检测 SLCO1B1rs4149056、rs11045879 和 rs4149081 基因型,结果示均为突变纯合子。

2.3 药学监护点

2.3.1 合并用药有研究表明,质子泵抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑)、非甾体抗炎药、抗菌药物(如阿莫西林、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、苯唑西林)可能会导致 MTX 排泄延迟。考虑到奥美拉唑会影响甲氨蝶呤的清除,6月3日临床药师建议停用奥美拉唑,医师采纳了药师的建议。

2.3.2 药物代谢基因监测

TrevioLR 采用全基因组关联分析,研究 500568 个 SNP 对 MTX 的药代动力学的影响。研究结果发现,SLCO1B1 基因多态性与 MTX 的药代动力学相关性最显著,其中 SLCO1B1rs4149056、rs11045879 和 rs4149081 与 MTX 的 AUC 和 CL 相关,c.521T>C 突变显著降低 MTX 的清除;rs11045879 和 rs4149081 2 个 SNP 间呈完全连锁不平衡($r^2=1$),而 rs11045879 和 rs4149081 与 rs4149056 呈高度连锁不平衡($r^2>0.84$),rs11045879 一个 C 等位基因和 rs4149081 一个 A 等位基因降低 MTX 的清除率 $6\sim 14\text{mL}/(\text{min}/\text{m}^2)$ 。

基于以上研究结果,临床药师选择了对甲氨蝶呤排泄延迟影响可能性最大的基因 SLCO1B1 的 3 个突变位点进行测序,结果发现该患儿系 SLCO1B1c.521、c.1865+4846 和 c.1865+248 突变纯合子,以上三个位点的突变均会导致 CL 下降,AUC 增加,从而导致甲氨蝶呤清除延迟。

综合以上讨论,我们认为患儿 SLCO1B1 基因突变、OATP1B1 摄取甲氨蝶呤功能下降和合并使用奥美拉唑可能是患儿 Block-1 时出现早期排泄延迟的原因;而 Block-2 时,患儿在 SLCO1B1 基因突变及合并使用奥美拉唑的基础上出现了腹腔少量积液,患儿发生甲氨蝶呤早期和晚期排泄延迟,继而导致胃肠黏膜损伤并继发沙门菌感染。

三、讨论

临床医师在使用大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿时,应综合考虑患

儿的生理病理特点和遗传因素等，完善相关检查，随时监测肝肾功能情况等；同时，可检测相关基因型，如SLCO1B1多态性的测定(c.521T>C基因型已用于临床提高他汀类药物的安全性和有效性)，根据基因型和肾脏清除率等制定合适的治疗方案或采取一定的预防措施，如充分水化和碱化，并尽量避免选择会导致患儿甲氨蝶呤清除延迟的相关药物。

(来源：儿科药学期刊 2016 年第 22 卷第 9 期)

• 药物警戒 •

国家药品不良反应监测年度报告（2015 年）

一、2015 年度及月度药品不良反应/事件报告情况

2015 年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》139.8 万份，较 2014 年增长 5.3%。1999 年至 2015 年，全国药品不良反应监测网络累计收到《药品不良反应/事件报告表》近 930 万份。

二、新的和严重药品不良反应/事件报告情况

2015 年全国药品不良反应监测网络收到新的和严重药品不良反应/事件报告 393,734 份，与 2014 年相比增长 15.3%；新的和严重报告数量占同期报告总数的 28.2%，与 2014 年相比增加 2.5 个百分点。新的和严重药品不良反应/事件报告比例持续增加，显示我国药品不良反应总体报告质量和可利用性持续提高。

三、每百万人口平均病例报告情况

每百万人口平均病例报告数量是衡量一个国家药品不良反应监测工作水平的重要指标之一。2015 年我国每百万人口平均病例报告数为 1044 份，与 2014 年相比增长 5.4%。

四、药品不良反应/事件县级报告比例

药品不良反应/事件县级报告比例是衡量我国药品不良反应监测工作均衡发展及覆盖程度的重要指标之一。2015 年全国药品不良反应/事件县级报告比例为 96.6%，与 2014 年相比增加 2.2 个百分点。

五、药品不良反应/事件报告来源

按报告来源统计，医疗机构的报告占 82.2%、药品经营企业的报告占 16%、药品生产企业的报告占 1.4%、个人及其他来源的报告占 0.4%。2015 年医疗机构依然是报告的主要来源；生产企业的报告数量仍然偏低，但在报告数量排名前 30 位的生产企业中，国内企业数量增幅明显。

六、报告人职业

按照报告人职业统计，医生报告占 53.0%，药师报告占 27.6%，护士报告占 14.6%，其他报告占 4.8%。与 2014 年的报告人职业构成情况基本相同。

七、药品不良反应/事件报告涉及患者情况

按报告涉及患者年龄统计，14 岁以下儿童患者的报告占 9.9%，与 2014 年相比略有下降。65 岁以上老年人的报告占 21.5%，较 2014 年增长 1.6 个百分点。按报告涉及患者性别统计，男性和女性患者比例接近 0.92:1，女性略多于男性，性别分布趋势和 2014 年基本一致。

八、药品不良反应/事件报告涉及药品情况

按怀疑药品类别统计，化学药占 81.2%、中药占 17.3%、生物制品（不含疫苗）占 1.5%。抗感染药报告数量仍居首位，占化学药的 44.9%，较 2014 年降低 1.3 个百分点，报告比例已连续 6 年呈下降趋势。心血管系统用药占化学药报告总数的 10.3%，较 2014 年增长 0.1 个百分点，且连续 6 年呈上升趋势。电解质、酸碱平衡及营养药连续 6 年均呈上升趋势，且占比与 2014 年相比略有升高。

按药品剂型统计，2015 年药品不良反应/事件报告涉及的药品剂型分布中，注射剂占 61.3%、口服制剂占 34.7%、其他制剂占 4.0%。注射剂所占比例较 2014 年增加 3.5%，口服制剂比例降低 1.5%。

按照药品给药途径统计，2015 年药品不良反应/事件报告涉及的药品给药途径分布中，静脉注射给药占 57.9%、其他注射给药占 3.2%、口服给药占 35.8%、其他给药途径占 3.1%，与 2014 年相比，总体给药途径分布无明显变化。

九、不良反应累及系统情况

2015 年报告的药品不良反应/事件中，累及系统排名前三位的为皮肤及其附件损害（占 27.3%）、胃肠系统损害（占 26.2%）和全身性损害（占 10.8%），前三位之和占 64.3%。化学药、中成药累及系统前三位排序与总体一致，但生物制品累及系统前三位与总体有所不同，依次是皮肤及其附件损害、全身性损害、免疫功能紊乱。

十、药品不良反应/事件报告总体情况分析

2015 年药品不良反应/事件报告总体情况与 2014 年相比未出现显著差异。在患者年龄分布中，老年患者不良反应报告比例依然出现增高态势，提示应继续关注老年人群用药安全。在剂型和给药途径分布中，化学药品注射制剂比例仍有小幅增加，提示应建立注射剂风险管理的长效机制，并应加强相关宣传、教育和研究工作。在化学药总体排名中，心血管系统用药所占比例有所增加，提示应继续加强心血管系统用药不良反应监测，及时发现风险并采取

有效控制措施，保证患者的用药安全。

（来源：CFDA，2016.07）

氟比洛芬酯注射液不良反应及临床安全现状

2016年6月26日，我院外科住院患者李某在使用氟比洛芬酯注射液（商品名：凯纷）2分钟后突发意识丧失性抽搐，表现为四肢抽搐、意识丧失、牙关紧闭，经积极抢救后上述症状缓解。为保证临床用药安全，现将氟比洛芬酯注射液不良反应及临床安全现状总结如下。

2015年，国家药品不良反应中心共收到氟比洛芬酯注射液不良反应报告411例，其中严重不良反应37例58次，一般不良反应373例。在所上报的58例次严重不良反应中，消化系统共16例次，其中肝功能异常7例次、恶心3例次、呕吐6例次；呼吸系统共6例次，其中呼吸困难4例次、哮喘2例次；精神和神经系统共12例次，其中发热3例次、畏寒3例次、寒战6例次；其他系统共24例次，其中皮疹3例次、瘙痒2例次、胸闷5例次、头晕3例次、颤抖1例次、抽搐3例次、过敏反应2例次、意识障碍2例次、急性肾衰1例次、过敏性休克2例次。

为了减少临床严重不良反应的发生，提高用药安全，提醒各临床科室在使用时注意以下几点：

（1）严格掌握用药适应症。氟比洛芬酯是一种非甾体类止痛药，临床主要用于术后及癌症的止痛。术后或癌症患者用于止痛时，尽可能选择口服给药，不能口服药物或口服药物效果不理想时才考虑使用该药品。

（2）静脉给药速度尽可能缓慢（1分钟以上），避免严重不良反应的发生。

（3）本品具有“封顶效应”，超剂量使用并不增加疗效，且会增加胃肠道等不良的发生率和严重程度，因此，建议使用说明书推荐剂量。

（来源：药学部2016.08）

警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险

注射用头孢硫脒是我国自主研发的全身抗感染药，其作用机制与其他头孢菌素相近，通过抑制细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。临床用于敏感菌所引起呼吸系统、肝胆系统、五官、尿路感染及心内膜炎、败血症。

2014年7月1日至2015年6月30日,国家药品不良反应监测数据库中收到注射用头孢硫脒不良反应/事件报告5802例,主要累及皮肤及其附件损害(占60.6%)、全身性损害(占12.6%)、胃肠系统损害(占7.4%)等。

一、严重病例情况

注射用头孢硫脒的严重不良反应/事件报告277例,占该药品整体报告的4.8%,主要累及全身性损害(占29.7%)、皮肤及其附件损害(占26.9%)、呼吸系统损害(占11.6%)等。不良反应/事件主要表现为过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、寒战、高热、心悸、胸闷、皮疹、瘙痒等,其中过敏性休克、过敏样反应等严重过敏反应病例129例,占该药品严重病例报告的46.6%。严重报告中48%病例存在不按说明书用法用量使用情况,包括单次超剂量、日剂量超量给药,未分次给药等。

二、过敏性休克病例情况

使用注射用头孢硫脒后的过敏性休克病例47例,占该药品严重病例报告的17.0%。男女比例为1.61:1,32例患者的用药频率为一日一次,不符合药品说明书规定的分2-4次给药,其中包括9例患者涉及单次超剂量用药。注射用头孢硫脒引起的过敏性休克全部在用药当天发生,其中在用药1小时内引起过敏性休克病例有43例,占91.5%。

典型病例:患者,男性,61岁,因胆囊结石入院,拟在全身麻醉下行腹腔镜下胆囊切除,入手术室测血压128/70mmHg,心率68次/分,血氧饱和度98%,麻醉诱导后气管插管,输入注射用头孢硫脒约3分钟后,患者全身发红,前胸腹部及面部尤甚,测血压56/40mmHg,心率85次/分,血氧饱和度100%,考虑可能为注射用头孢硫脒引起的过敏性休克,立即停止输注,换乳酸钠林格液静滴,同时静脉注射甲强龙40mg、地塞米松10mg,给予肾上腺素、去氧肾上腺素升压,呼吸机通气,密切关注生命体征,约10分钟后血压恢复至术前水平,20分钟后肤色恢复正常,暂停手术。

三、儿童用药情况

6岁及6岁以下儿童注射用头孢硫脒不良反应病例报告1677例,占该品种总报告数28.9%,可能与临床中儿童人群使用较多有关。不良反应主要累及皮肤及其附件损害(占60.6%)、全身性损害(占12.6%)和胃肠系统损害(占7.4%),临床主要表现为皮疹、瘙痒、过敏反应等。严重不良反应主要累及全身性损害(占29.7%)、皮肤及其附件损害(占26.9%)、呼吸系统损害(占11.6%),临床主要表现为过敏性休克、过敏样反应、皮疹、瘙痒、寒战、高热、呼吸困难等。用药分析显示,904例儿童患者(占53.9%)的用药频率为一日一次,不符合药品说明书规定的分2-4次给药;18例儿童患者用药剂量超过说明书规定

的每日最大剂量。典型病例：患儿，女，5岁，因外耳道炎就诊，给予注射用头孢硫脒0.9g静滴，1分钟左右患儿突发腹痛、呕吐胃内容物，诉不适感。体检：血压66/37mmHg，较烦躁、面色苍白，唇稍水肿，双下肢皮肤见数个花生大小斑丘疹伴瘙痒。心电监护示：心率134次/分，血氧饱和度96%，考虑药物过敏性休克，立即停药，给予扩容，地塞米松5mg抗过敏，西咪替丁0.2g预防应激性溃疡等治疗，10分钟后患儿安静，唇水肿消退，斑丘疹减轻，测血压逐步回升至90/68mmHg，心电监护示心率105次/分，血氧饱和度100%。

四、相关建议

1.注射用头孢硫脒易发生严重过敏反应，如过敏性休克，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，一旦出现过敏症状，应立即停药并进行救治。

2.医务人员应严格遵照药品说明书使用本品，将每日推荐剂量分次使用，尤其在儿童用药时，避免单次给药剂量过大或每日总量超剂量。

3.生产企业应当及时修订完善药品说明书相关内容，加强上市后药品不良反应监测，做好安全用药宣传培训，指导临床合理用药。

（来源：药物警戒快讯2016年第8期）

美国更新全身用氟喹诺酮类药品的说明书警示其致残风险

2016年7月26日，美国食品药品监督管理局（FDA）批准更新全身用氟喹诺酮类（即口服或注射给药）抗菌药物的说明书，警示这些药物与发生肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统的致残性永久性副作用相关，这些副作用可同时发生在同一患者身上。FDA将上述风险更新至说明书的黑框警告中，以警示这些严重安全性问题，同时也更新了说明书的警告、注意事项以及用药指南部分。目前美国上市的氟喹诺酮类药物包括莫西沙星、环丙沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星。

此次说明书修订之前，氟喹诺酮类抗菌药物的说明书中已有关于肌腱炎、肌腱断裂以及重症肌无力加重的黑框警告，还包括关于外周神经病变和中枢神经系统作用风险的警告。氟喹诺酮类抗菌药物导致的其他严重风险在说明书中均有描述，如心脏、皮肤及超敏反应。继FDA于2013年经过评估增加了不可逆外周神经病变的警告之后，FDA又评估了相对健康的患者接受全身用氟喹诺酮类抗菌药物治疗后发生两个或多个系统的致残性永久性副作用的上市后报告。由于急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性加重及非复杂性尿路感染患者使用

氟喹诺酮类抗菌药物的严重不良反应风险通常超过患者的获益，FDA 认为上述适应证仅在无其他治疗方案时可使用氟喹诺酮类抗菌药物。对于某些严重细菌性感染，氟喹诺酮类抗菌药物的获益依然大于风险，该类药物仍可继续作为一种治疗选择。

患者使用氟喹诺酮类抗菌药物期间如发生任何严重副作用，请立即联系医务人员。严重副作用的体征和症状包括不常见的关节或肌腱疼痛、肌无力、“针刺样”刺痛感、四肢麻木、意识模糊和幻觉等。医务人员不得为可选择其他治疗方案的急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性恶化以及非复杂性尿路感染患者处方全身用氟喹诺酮类抗菌药物，因其在这些患者中的风险超过了获益。如果患者报告了严重不良反应，必须立即停止氟喹诺酮类抗菌药物的治疗，改用非氟喹诺酮类抗菌药物完成患者疗程。

（来源：FDA 网站 2016.08）

• 科研动态 •

糖尿病治疗，艾塞那肽/达格列净联合效果如何？

根据第 52 届欧洲糖尿病研究协会（EASD）年会上公布的 DURATION-8 研究结果，对于二甲双胍单药治疗 2 型糖尿病控制不佳的患者，艾塞那肽和达格列净联合相较于各单药治疗可有效改善患者血糖指标及心血管危险因素。研究结果同时发表在 9 月 16 日的《柳叶刀·内分泌代谢杂志》上。

本研究首次为胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂艾塞那肽和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂达格列净联合治疗的有效性提供了证据。此外，参与者对于这种联合治疗方案耐受良好、安全性符合预期。

研究详情

DURATION-8 为一项为期 28 周、多中心、双盲、3 期、随机对照试验。尽管 2 型糖尿病患者接受二甲双胍治疗但是血糖控制不充分（平均 HbA1c，9.3%）。平均空腹血糖可达 11mmol/L。参与者平均年龄为 54 岁，身体质量指数范围介于 32-33kg/m²。

695 例患者被随机分配（1:1:1）至每周一次艾塞那肽 2mg 皮下注射联合每日一次达格列净口服 10mg 治疗组；艾塞那肽联合达格列净相匹配的口服安慰剂治疗组；达格列净联合艾塞那肽相匹配的安慰剂注射治疗组。研究人员根据基线 HbA1c 将参与者分类

（<9.0%vs≥9.0%）。研究进行 28 周，但会持续随访 2 年。所有分析均为意向性治疗分析。

主要研究终点为：从基线到 28 周时 HbA1c 的变化。结果显示联合治疗组 HbA1c 下降最显著，减少 2%；而达格列净单药治疗组和艾塞那肽单药治疗组分别下降 1.4%和 1.6%（ $P < 0.004$ ）。

在所有次要终点上，联合治疗组均优于单药治疗组。如 28 周后，联合治疗组空腹血糖平均下降 3.6mmol/L，显著高于单药治疗组（约为 2.5mmol/L， $P < 0.001$ ）；28 周后，联合治疗组体重平均下降 3.4kg，而达格列净和艾塞那肽单药治疗组分别下降 2.2kg 和 1.5kg。基线 HbA1c 较高的患者体重下降更少。具体而言，基线 HbA1c 介于 8%-9%的参与者，联合治疗组、艾塞那肽和达格列净单药治疗组体重分别下降 4.5kg、1.9kg、2.2kg；基线 HbA1c >9%的参与者三个小组的体重分别下降 2.6kg、1.2kg 和 2.0kg。联合治疗组、艾塞那肽和达格列净单药治疗组收缩压分别下降 4.2mmHg、1.3mmHg 和 1.8mmHg。HbA1c 达标（ $< 7\%$ ）比例分别为：联合治疗组为 45%、艾塞那肽单药治疗组为 27%、达格列净单药治疗组为 19%。

各组间因严重副作用和不良事件导致治疗停止发生率差异不显著。最常见的不良事件为注射部位结节。接受艾塞那肽治疗的患者恶心发生频率更高，而接受达格列净治疗的参与者生殖期感染事件更常见。

（来源：Medscape.September19,2016）

老年慢丙肝：Daclatasvir+Asunaprevir 的疗效与安全性

慢性丙型肝炎病毒感染是一种世界范围内的疾病负担。年龄一直是基于干扰素治疗方案的一个重要限制，主要归因于整个老年患者群体内存在的并发症发生率较高、耐受性差以及疗效不佳等情况。相较于年轻患者，老年患者人群使用基于干扰素的治疗往往因持续病毒学应答率低、不良事件停止治疗。

近年来，全口服直接抗病毒药物（DAA）用于干扰素无应答的患者可带来较高的持续病毒学应答（SVR）。Daclatasvir（一种 NS5A 复制复合体抑制剂）和 asunaprevir（NS3/4A 蛋白质抑制剂）联合治疗用于慢性 HCV 基因型 1 感染患者，可获得较高的病毒学应答和较短的治疗时间。然而，该联合治疗用于老年患者治疗的疗效及安全性尚不得知。

研究人员纳入了 170 例年龄 < 75 岁和 139 例年龄 > 75 岁的 HCV 基因型 1 感染患者，接受 daclatasvir+asunaprevir 治疗 24 周。采用 Invader 分析法测定治疗前 NS5A-L31 和 NS5A-Y93 相关耐药变异。研究分析了不同年龄组的病毒学应答和不良事件。

研究结果显示,年老患者与年轻患者的持续病毒学应答率相似(分别为 97.1%和 92.4%);多元回归分析显示,既往使用 simeprevir 治疗为 SVR 的重要独立预测因素 (OR=56.6; P<0.001);年轻组中,治疗前未检测到 NS5A 耐药相关变异 (RAVs) 患者的 SVR 率为 95.4%,年长组患者的数据为 98.9%,即两组的持续病毒学应答率 (SVR) 相似;两组患者的不良事件发生率相似。所有 19 例年龄≥85 岁或更老的患者完成了历时 24 周的治疗,并获得了持续病毒学应答 (SVR)。

研究得出结论称, daclatasvir+asunaprevi 用于老年患者,病毒学应答和耐受性与年轻患者相似的。即便检测到药物相关变异 (NS5A-L31 和 NS5A-Y93RAVs),但其人群发生率较低,研究人员对其持续病毒学应答率 (SVR) 持乐观态度。该联合治疗方案可考虑作为老年 HCV 基因型 1 感染患者的治疗选择。

(来源:编译自: JGastroenterol.2016.09)

《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。