

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

蔡艳

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

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

2016年第4期(总第73期)

目录

·药事管理·	1
抗菌药物管理项目(ASP)实施指南(节选)	1
关于加强对氨甲环酸氯化钠注射液不良反应监测的通知	4
·治疗指南·	5
ACC/AHA/HFSA 心衰管理指南要点更新	5
2017 GOLD 指南更新:慢阻肺评估模式与稳定期推荐用药大变革	6
门诊小儿急性胃肠炎治疗指南	10
·抗菌药物·	12
美国外科感染学会腹腔内感染诊治指南(药物治疗部分)	12
细菌天然耐药汇总表	14
·个体化用药·	16
万古霉素个体化给药方法与临床结局相关性的 Meta 分析	16
·合理用药·	18
妊娠患者药物转运特点及合理用药	18
·专项点评·	21
2016 年左卡尼汀专项点评分析报告	21
结直肠癌用药专项点评分析报告	23
·药物警戒·	26
肝酶诱导剂可降低含左炔诺孕酮的紧急避孕药的紧急避孕效果	26
国内报道首例美沙拉嗪所致嗜酸性粒细胞肺炎	27
甲巯咪唑可能与横纹肌溶解症相关	27

抗菌药物管理项目（ASP）实施指南（节选）

本指南由 IDSA（美国感染病学会）和 SHEA（美国医疗保健流行病学学会）于 2016 年联合发布，旨在实施抗菌药物管理项目（ASP），通过系统的干预措施，优化抗感染治疗方案，促进抗菌药物合理应用。现将主要内容节选如下。

第一部分：干预

I. 处方权限管理和/或前瞻性处方审核及反馈（PAF）是否能改善抗菌药物的使用和患者转归？

- 处方权限管理和/或前瞻性处方审核及反馈能改善抗菌药物的使用，这在任何一项 ASP 都是核心内容。ASP 小组需根据医疗机构本身的资源情况决定是采用单一策略还是联合使用。（强烈建议）

II. 说教式教育对减少抗菌药物的不合理使用是否有效？

- IDSA 反对单纯的说教式培训（弱推荐）。

III. 为改善抗菌药物使用状况和患者预后，对于常见的感染性疾病，ASP 是否应该开发和实施医疗机构特有的临床实践指南？

- 建议 ASP 为特定医疗环境制定不同的临床实践指南（弱推荐）
- 特定医疗条件下的临床操作指南应为基于当地流行病学数据的标准化初始治疗。条件允许时，ASP 应参与开发这些指南。

IV. ASP 需要对特殊感染性疾病制定干预措施来改善抗菌药物使用及临床转归吗？

- 对于特殊感染性疾病患者，为了改善抗菌药物的使用和临床效果，建议 ASP 干预。（弱推荐）
- 特殊感染性疾病包括复杂的腹腔内感染、皮肤软组织感染、中枢神经系统感染、院内获得性肺炎等。

V. 需要制定干预措施来降低艰难梭状芽胞杆菌感染风险吗？

- 建议 ASP 设计时应考虑到因抗菌药物使用而带来的艰难梭菌感染风险。
- 降低艰难梭菌感染是所有 ASP 高优先级的目标；凡是开发 ASP 都应将此考虑在内。（强烈建议）

VI. 在没有 ASP 团队直接参与的情况下，鼓励处方医生进行抗菌药物合理使用回顾分析对改

善抗菌药物处方是否有利？

- 建议采用如暂停或停止处方的措施来鼓励医生进行抗菌药物回顾分析以改善抗菌药物处方（弱推荐）

VII. 开具处方时是否需要将整合入电子病历的计算机化临床决策支持系统纳入 ASP 干预的范畴？

- 建议使用计算机临床决策支持系统干预处方的开具。（弱推荐）

VIII. ASP 是否鼓励抗菌药物循环及混用以降低抗菌药物耐药？

- 不建议抗菌药物循环，对抗菌药物混用因数据缺乏，无法发表意见。

第二部分：优化

IX. 对于静脉使用抗菌药物的住院患者，药代动力学（PK）监控和调整是否能改善疗效和降低费用？

- IDSA 建议对氨基糖甙类药物进行 PK 监控和调整（强烈建议）
- IDSA 建议对万古霉素进行 PK 监控和调整（弱推荐）

X. 对于住院患者，ASP 是否倡导基于药代动力学/药效学原则调整广谱 β -内酰胺酶和万古霉素的剂量来改善患者预后和降低费用？

- 对住院患者，IDSA 建议对广谱 β -内酰胺酶类药物采用 PK/PD 原则调整剂量（弱推荐）；对万古霉素没有建议，因为证据有限。

XI. ASP 是否应该增加口服抗菌药物的使用来改善治疗效果和降低费用？

- IDSA 提倡在首次用药时就使用口服制剂，需要静脉用药者应在恰当的时候转为口服。（强烈建议）

XII. 对有 β -内酰胺酶过敏史患者，ASP 是否推荐一线抗菌药物使用前先进行过敏测试？

- 对 β -内酰胺酶过敏史患者，ASP 推荐过敏测试和青霉素皮试。（弱推荐）

XIII. ASP 是否应采取干预措施将抗菌药物的使用缩至最短有效治疗时间？

- IDSA 建议 ASP 使用有效的策略将抗菌药物治疗缩至最短有效时间。（强烈建议）

第三部分：微生物学和实验室诊断

XIV. 相比于非分层抗菌谱，ASP 是否应该与微生物实验室合作开发分层抗菌谱？

- IDSA 建议开发分层抗菌谱，使 ASP 能为经验疗法制定指南。（弱推荐）

XV. ASP 是否应该与微生物实验室合作，进行抗菌药物敏感性试验结果的选择性或级联报告？

- IDSA 建议对所有测试过的抗菌药物，同时出具选择性和级联报告。

XVI.为降低抗菌药物的不合理使用，ASP 是否提倡对呼吸系统致病原进行快速病毒检测？

- IDSA 建议对呼吸系统致病原进行快速病毒检测以减少抗菌药物的不合理使用。（弱推荐）

XVII.为优化抗菌药物治疗和改善临床转归，ASP 是否提倡对血标本进行快速诊断学测试？

- 在常规的培养和血标本报告外，IDSA 还建议快速诊断学测试。（弱推荐）

XVIII.对 ICU 中疑似感染的成人患者，ASP 是否提倡 PCT（降钙素原）检测以减少抗菌药物的使用？

- IDSA 建议对 ICU 中疑似感染的成人患者进行连续降钙素原监测以减少抗菌药物的使用。（弱推荐）

PCT 参考值说明

参考值 (ng/ml)	建议	说明
PCT<0.05	不提倡使用抗菌药物	正常人（基本没有细菌感染）
0.05≤PCT<0.5		轻度局部细菌感染或者细菌感染早期阶段，或病毒感染、自身免疫性疾病、慢性非特异性炎症
0.5≤PCT<2	建议应用抗菌药物	很大可能为全身细菌感染，但应排除是否为出生 48 小时内的新生儿、严重外伤、烧伤、较大外科手术、重度心源性休克等临床状态和小细胞肺癌等疾病；或继发于细菌之上的真菌感染
2≤PCT<10	强烈建议应用抗菌药物	全身细菌感染（脓毒症），并且很大可能发展为严重脓毒症
PCT≥10		严重脓毒症或脓毒性休克

XIX.对血液系统恶性肿瘤患者，ASP 是否推荐不依赖培养的真菌标记物检测来优化抗真菌药物的使用？

- 对血液系统恶性肿瘤患者，推荐不依赖培养的真菌标记物检测以优化抗真菌药物的使用。（弱推荐）

第四部分：评价

XX. 哪些总体衡量指标最能体现 ASP 干预的效果？

- 相对于 defined daily dose（DDD），IDSA 更倾向于使用 days of therapy（DOTs）。（弱推荐）

XXI.哪个是衡量 ASP 对抗菌药物费用的影响的最佳指标？

- IDSA 推荐使用处方金额而不是购入金额。

XXII.对于特殊感染患者，哪些指标最能体现 ASP 干预对抗菌药物使用和临床结果的影响？

- 干预项目和干预结果可用来衡量 ASP 干预对抗菌药物使用和临床结果的影响。

干预操作指标	干预结果指标
缩短的治疗天数	住院天数
疗程	30 天内死亡率
符合指南或治疗原则的患者比例	30 天内非计划入院人次
根据微生物检查结果调整抗菌药物的患者比例	发生和抗菌药物使用有关的不良事件的患者比例
改用口服用药的患者比例	临床治疗失败的患者比例

第五部分：特殊人群

XXIII.对血液系统肿瘤患者，ASP 是否应该根据不同医疗条件开发与发热和中性粒细胞减少相关的临床指南以减少不必要的抗菌药物使用？

- IDSA 建议对血液系统肿瘤患者，ASP 应根据不同医疗条件开发与发热和中性粒细胞减少相关的临床指南。（弱推荐）

XXIV.对接受抗真菌治疗的免疫缺陷患者，ASP 的干预是否能改善临床转归？

- 对接受抗真菌治疗的免疫缺陷患者，IDSA 建议 ASP 干预以改善抗真菌处方。（弱推荐）

XXVI.在新生儿监护室，ASP 是否能减少不适当的抗菌药物使用和/或耐药？

- IDSA 建议在新生儿监护室实施 ASP。

XXVII.对临终患者，ASP 是否应该干预以减少其抗菌药物的使用？

- IDSA 建议 ASP 为临床护理人员提供有关抗菌药物治疗方面的支持。
- 临终关怀的目的是管理症状，提高舒适度和优化生活质量。考虑到治疗费用、潜在的不良事件和对公共卫生的威胁，临终的抗菌药物治疗应被视为过激。

关于加强氨甲环酸氯化钠注射液不良反应监测的通知

近期有临床科室反映在使用氨甲环酸氯化钠注射液的过程中，药品不良反应发生比例较高，主要表现为恶心、呕吐、寒颤、头晕、心慌等，与说明书提示的常见不良反应一致。氨甲环酸是一种用于纤溶亢进的止血药，主要用于急性或慢性、局限性或全身性原发性纤维蛋

白溶解亢进所致的各种出血。经查阅相关文献，氨甲环酸氯化钠注射液在滴速过快时容易发生药品不良反应。

为减少氨甲环酸氯化钠注射液不良反应的发生，保障患者用药安全，临床各科室在使用氨甲环酸氯化钠注射液时应注意以下几点：

1. 严格掌握用药指证，有相应适应症时方可使用；
2. 氨甲环酸氯化钠注射液的不良反应与滴速密切相关，建议滴速为 30-35 滴/分钟，100ml (1.0g) 液体的输注时间应为 60 分钟左右；
3. 请各科室在使用过程中注意监测，一旦怀疑或诊断为不良反应，应立即停药观察或抢救处置，并及时上报药学部药品不良反应监测室（联系电话：87679435）。

（来源：药学部）

·治疗指南·

ACC/AHA/HFSA 心衰管理指南要点更新

2016 年 5 月，美国心脏病学会（ACC）、美国心脏协会（AHA）、美国心衰协会（HFSA）对 2013 版心衰管理指南进行了更新，将血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）以及心衰治疗药物伊伐布雷定纳入治疗推荐。

对于射血分数降低的心衰患者临床心衰阶段的治疗推荐如下：

1. I 类推荐：对于射血分数降低的慢性心衰患者（HFrEF），推荐使用肾素-血管紧张素系统抑制剂 ACEI 或 ARB 或 ARNI（A 级证据）联合循证医学支持的β受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂，以减少发病率与死亡率。ACEI 及 ARB 类药物可有效降低 HFrEF 患者的发病率与死亡率。ACEI 类药物对轻、中、重度心衰患者都有作用，而 ARB 类药物更适用于不耐受 ACEI 的患者。ARNI 类药物是血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂，随机对照试验已证明其对心衰治疗有效。

2. I 类推荐：对于目前或曾经有症状的慢性 HFrEF 患者，推荐使用 ACEI（A 级证据），以减少发病率与死亡率。ACEI 可导致血管性水肿，发生率小于 1%，但在黑人及妇女中发生更为频繁。在低血压、肾功能不全或血钾升高（>5.0 mmol/L）的患者中应用尤需谨慎。虽然用 ARNI 类药物替代 ACEI 更为优越，但对于不适用 ARNI 类药物的患者，指南仍强烈建议使用 ACEI。

3. I 类推荐：对于目前或曾经有症状的慢性 HFrEF 患者，如因咳嗽或者血管性水肿无

法耐受 ACEI，推荐使用 ARB 类药物，以降低发病率与死亡率。目前并没有针对 ARNI 与 ARB 类药物的对照研究。对于不适合使用 ACEI 或者 ARNI 药物的患者，指南建议使用 ARB 类药物。

4. I 类推荐：对于 NYHA II 级或 III 级有症状的慢性 HFrEF 患者，如果出现 ACEI 或 ARB 耐受，推荐使用 ARNI 替代治疗（B-R 级证据），以进一步降低发病率与死亡率。对于中重度心衰患者，ACEI 可以延缓心衰进程、减少入院治疗时间、降低心衰死亡率等。对于轻中度心衰且无法耐受 ACEI 的患者，ARB 可作为替代治疗。研究发现轻中度心衰患者使用依那普利及 ARNI（沙库巴曲/缬沙坦，200 mg，每日两次）的住院时间及死亡率均较单用依那普利的患者明显下降。最近 ARNI 被批准用于症状性 HFrEF 的治疗，并有取代 ACEI 或 ARB 的趋势。随着临床实践的增加也将为最佳剂量、耐受性、心衰合用药物的调整等方面提供更多信息。

5. III 类推荐（危害）：ARNI 不应与 ACEI 同时使用，或者在 ACEI 服用至少 36 小时后使用。（B-R 级证据）

6. III 类推荐（危害）：ARNI 不应用于有血管性水肿病史的患者。（C-EO 级证据）

7. II a 类推荐：对于经常规治疗的 NYHA II ~ III 级且 LVEF \leq 35% 的有症状慢性 HFrEF 患者，在应用最大耐受剂量的 β 受体阻滞剂后静息窦性心率 \geq 70 次/分，推荐应用伊伐布雷定（B-R 级证据）以降低其心衰住院风险。

伊伐布雷定作为一种新型可选择性阻断窦房结 If 电流的药物，可降低心率。一项随机对照试验证明伊伐布雷定可有效减少心血管死亡事件及住院治疗时间，但目前伊伐布雷定的最佳剂量也需要更多研究。

本次指南的更新亮点在于 ARNI 类药物及伊伐布雷定的推荐，为心衰治疗提供了更多选择。随着药物试验与临床实践的不断积累，将为心衰患者提供更多的治疗方法和希望。

备注：

C-EO 级证据：Consensus of expert opinion based on clinical experience

B-R 级证据：Randomized (Moderate-quality evidence from 1 or more RCTs; Meta-analysis of Moderate-quality RCTs)

（来源：丁香园）

2017 GOLD 指南更新：慢阻肺评估模式与稳定期推荐用药大变革

《慢阻肺诊断、治疗与预防全球倡议（GOLD）》2017版已于2016年11月正式发布。本次更新是六年来的首次重大更新，涉及慢阻肺的定义、评估和治疗等多方面的改动。下面将对慢阻肺 ABCD 评估工具和稳定期治疗更新内容进行解读。

ABCD 评估工具更新

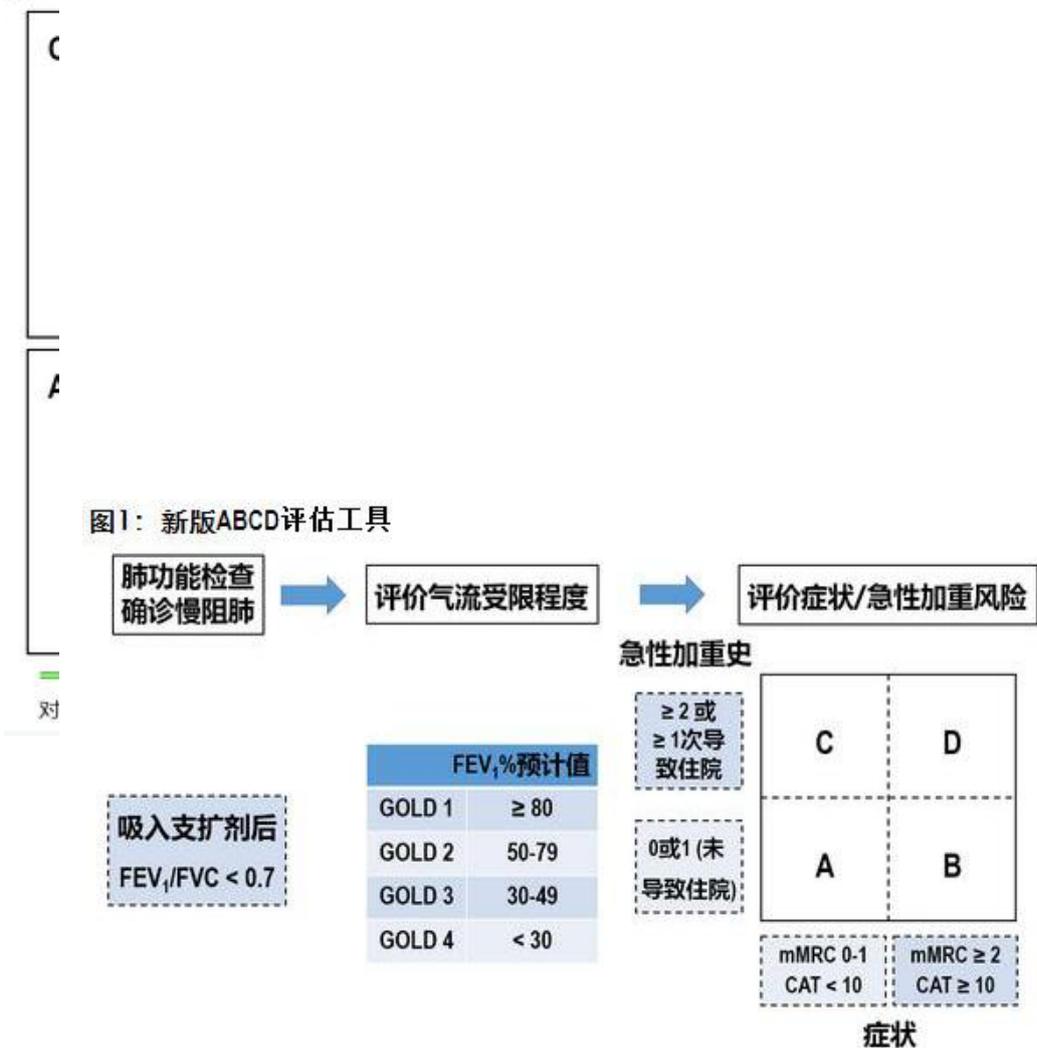
2017版 GOLD 指南将肺功能测定从 ABCD 分组依据中剥离，肺功能分级与 ABCD 分组相互独立（图1）。

新版 ABCD 评估工具突出了疾病症状和急性加重风险在指导治疗中的重要性；并且在某些情况下（如突发急诊等），新的 ABCD 分组模式能够让医生仅通过评估患者症状和加重史即可制定初步的治疗计划，无需测定肺功能。

稳定期治疗更新

指南针对新的 ABCD 分组模式，对稳定期慢阻肺的药物治疗策略也进行了相应的更新。用药方案更加的个体化，包括升级和降级的药物治疗等（图2）。

图2



- 所有 A 组患者均需要使用支气管扩张剂（短效或者长效），评估疗效后可继续、停用或者更换其他支气管扩张剂。
- B 组患者的起始用药是长效支气管扩张剂（LAMA 或 LABA）：长效支扩剂效果优于按需使用的短效支扩剂。

目前无证据支持在 B 组患者中哪类长效支扩剂作为初始治疗药物能够更好的缓解症状，具体药物选择应根据患者对症状缓解程度的感受；

若单药治疗下呼吸困难未缓解，推荐 LAMA/LABA 联合治疗；

若患者存在重度呼吸困难，LAMA/LABA 可作为初始用药；

若加用另外一种支气管扩张剂没有改善症状，建议降级治疗至使用一种支气管扩张剂；需要综合考虑 B 组患者可能存在的、对症状和预后有影响的合并症。

- C 组患者的起始用药是长效支气管扩张剂单药治疗，推荐 LAMA：在两项头对头研究中，LAMA 在预防急性加重方面优于 LABA；

若患者存在持续的急性加重，可联合应用 LAMA/LABA，或 LABA/ICS。但 ICS 增加部分患者的肺炎风险，因此首选是 LAMA/LABA。

- 对于 D 组患者，首选 LAMA/LABA 联合治疗，原因如下：

研究证明 LAMA/LABA 联用在改善患者报告的临床结局方面优于单药。若起始采用单药治疗，首选 LAMA：LAMA 预防急性加重效果优于 LABA；

在 D 组患者中 LAMA/LABA 在预防急性加重和改善其他患者报告的临床结局方面优于 LABA/ICS；

D 组患者接受 ICS 治疗发生肺炎风险更高。

某些患者（既往诊断/目前怀疑为 ACOS，或血嗜酸性粒细胞增多的患者）可能从首选 LABA/ICS 中获益；

对于 LAMA/LABA 无法控制急性加重的患者，两条推荐路线如下：

升级为 LAMA/LABA/ICS：比较 LAMA/LABA 和 LAMA/LABA/ICS 预防急性加重差异的研究正在进行中；

转换为 LABA/ICS，但目前没有证据证明从 LAMA/LABA 转换为 LABA/ICS 能更好地预防急性加重。若 LABA/ICS 未改善急性加重或症状，可加用 LAMA；

若 LAMA/LABA/ICS 仍无法控制急性加重，可考虑：

加用罗氟司特：针对 FEV1%预计值<50%、有慢性支气管炎，尤其是近一年至少有一次因急性加重住院的患者；

加用大环内酯类抗生素：阿奇霉素的证据最足；

降级治疗、停用 ICS：研究表明在治疗无效且增加不良反应时撤除 ICS 不会带来额外风险。

总结

- GOLD 2017 版的 ABCD 评估工具仅依据患者的症状和急性加重史进行分组，与肺功能分级相互独立。
- COPD 稳定期药物治疗也根据新版分组进行了更新。
- 支气管扩张剂是慢阻肺稳定期治疗的基石用药，LAMA/LABA 联用是 B-D 组患者的推荐用药；需要特别指出的是新版指南首次明确指出 LAMA 预防急性加重优于 LABA，并且唯有 LAMA 是所有分组患者的首选单药治疗药物。
- 重新定义了 ICS 在慢阻肺治疗中的作用，适合以 LABA/ICS 作为起始治疗药物的患者限于某些特定亚型的患者人群。

门诊小儿急性胃肠炎治疗指南

急性胃肠炎（Acute gastroenteritis, AGE）定义：3次或3次以上的腹泻和/或呕吐发作，可能伴随一些其他症状，包括因胃肠的炎症所引起的发热、恶心、腹痛。

一、病原学

- 病毒：轮状病毒（最常见）、诺如病毒、札如病毒、星状病毒、杯状病毒、冠状病毒、肠道腺病毒等；
- 寄生虫：贝氏等孢子球虫、隐孢子虫、蓝氏贾第鞭毛虫；
- 细菌：空肠弯曲菌、艰难梭菌、大肠埃希菌（包括 O157: H7）、沙门菌、志贺氏菌、（小肠结肠炎）耶尔森菌。

二、人群

该指南是为病程在7天以内的、有急性胃肠炎症状的、6个月以上儿童制定的。小于6个月的急性胃肠炎的小婴儿，需评估水、电解质平衡和考虑其他原因。

三、评估（略）

四、管理原则

急性胃肠炎的儿科患者的门诊治疗应由脱水评估或病前体重来指导。轻或中度脱水患儿的治疗重点应集中在口服补液治疗，强调纠正脱水和预防继续液体丢失。应尽量减少不必要的药物治疗和检查。

改变肠道运动性或分泌的药物、抗胆碱能药物、阿片制剂、抗菌药等都不推荐。

昂丹司琼是一种安全有效止吐药物，在急性护理阶段有助于口服补液。

五、治疗

1. 补液

（1）口服补液疗法（ORT）

表 5. 基于体重的补液目标推荐量

体重	每 5 分钟补液量
<10kg	1ml/kg
10kg	10ml
每增加 5kg	每次增加 5ml 直至单次最大量（50ml）

液体摄入目标：1 小时 15 ml/kg 或 1 小时 60ml/kg；每次腹泻或呕吐后给予 10ml/kg。用

针筒或药杯给药。持续：1 小时；一旦 1 小时内没再呕吐，增加每次补液量或随饮至目标补液量；连续 ORT 4 小时。

(2) 口服补液溶液 (ORS)

只有透明液体才能用来口服补液。含糖量高的液体可能会使水分渗透入肠腔内，从而导致高钠血症和加重腹泻。因补充过多低渗性液体所导致的低钠血症可导致惊厥。合适的 ORS 包括：WHO 口服补液盐散，运动饮料，加盐的米汤、加盐的酸奶饮料、有盐的汤等。

(3) 昂丹司琼

规格：片剂 (4mg, 8mg)；口腔崩解片 (4mg, 8mg)；口服溶液 4mg/5mL；注射剂 2mg/mL。

剂量：6 个月以上：0.15mg/kg，单次最大剂量 8mg，以助于补水时口服补液治疗的耐受性；额外的剂量与增加腹泻的风险有关。也可根据体重范围来给药：<8kg：不推荐；8~15kg：2mg；15~30kg：4mg；>30 kg：8mg。

禁忌证：长 QT 综合征；药物相关的 QT 间期延长；已知怀孕的 (B 级)。

2. 饮食

母乳喂养婴儿应当继续无限制地母乳喂养。国家指南推荐一旦初始补液完成，在生病的第一个 24 小时之内就要再引入营养。适龄儿童饮食的早期营养恢复包括单纯的淀粉类食物、水果和蔬菜、瘦肉等。

3. 辅助治疗

(1) 益生菌

尽管关于用益生菌治疗急性胃肠炎患儿方面缺乏一致的共识，但临床试验结果支持益生菌的使用可缩短急性胃肠炎的持续时间并可减轻其严重程度。鼠李糖乳杆菌 (LGG) 和布拉氏酵母菌已被国际实践指南强烈推荐，尽管这些推荐的证据等级是低的。更重要的是，益生菌没有与任何不良反应相关联。推荐剂量：LGG，100 亿菌落形成单位/天，连用 5~7 天；布拉氏酵母菌，250~750mg/天，连用 5~7 天。

(2) 锌剂

一旦患儿可以进食后就可以开始补锌以减轻症状的严重程度和缩短症状的持续时间。锌还可以降低以后 2~3 个月腹泻的发生率。剂量：元素锌 10~20mg/天，连用 10~14 天。

六、结论

急性胃肠炎是常见的但有自限性的疾病，初级处理目标是纠正脱水和预防因不断呕吐和/或腹泻引起体液损失而脱水所引起的并发症。大多数急性胃肠炎患儿仅有轻度或中度的脱水。口服补液治疗是目前急性胃肠炎最为推荐的一级处理，成功率可达 96%。

·抗菌药物·

美国外科感染学会腹腔内感染诊治指南（药物治疗部分）

腹腔内感染（IAI）是外科医生可能遇到的一类常见疾病，见于急性胆囊炎、急性胆道感染、肝脓肿、急性腹膜炎及急性胰腺炎继发细菌感染等多种疾病，患者病死率高，需引起临床重视。美国外科感染学会（SIS）既往针对腹腔内感染组织专家，于2017年初更新了指南，旨在指导临床正确合理诊治腹腔内感染。现将药物治疗部分介绍如下。

一、一般原则

1. CA-IAI 高危成人患者经验性抗菌治疗选择

（1）经验性使用广谱抗菌药，确保覆盖较不常见的革兰阴性病原体（2-C）。

（2）使用哌拉西林-他唑巴坦、多尼培南、亚胺培南、美罗培南或头孢吡肟+甲硝唑作为较高危患者的初始经验治疗首选药（2-A）。头孢他啶 + 甲硝唑作为这类患者的替代方案（2-B）。氨曲南+甲硝唑+万古霉素作为对β-内酰胺药有严重反应的高危患者用药（2-B）。

（3）对于较高危患者，若没有正在接受哌拉西林-他唑巴坦或亚胺培南-西司他丁治疗，考虑添加万古霉素用于抗肠球菌经验治疗（2-B）。

（4）不常规使用抗真菌药经验治疗较高危患者（1-B）。对于上消化道感染源的危重症患者，考虑使用抗真菌药经验治疗（2-B）。

2. HA-IAI 成人患者经验性抗菌治疗选择

总体原则：

（1）评估患者肠球菌属、MRSA、革兰阴性菌和念珠菌属的各自感染风险（2-B）。

（2）对于 HA-IAI 患者初始经验治疗，可使用推荐 CA-IAI 较高危患者使用的广谱抗菌药。根据患者感染肠球菌属、MRSA、耐药的革兰阴性菌和念珠菌属感染风险，考虑添加其他药物经验治疗（2-B）。

二、抗菌治疗时机

（1）如有可能，对于表现有脓毒症或脓毒症性休克的患者，在诊断为 IAI 一小时内即开始抗菌治疗（2-B）。对于其他 IAI 患者，尽早开始抗菌治疗，同时计划后续感染源控制（2-C）。

（2）如果对感染源控制干预（指外科操作）时已过了药物的两个半衰期，那么在开始操作前一小时内再次给予一种抗菌药（1-B）。

三、成人患者抗菌药物剂量

(1) 对于非重度肥胖和未合并明显肾功能或肝功能障碍的较低危患者，使用标准抗菌药剂量（1-B）。对于个别较高危患者，考虑使用更高剂量（2-B）。

(2) 根据现有临床数据、标准药动力学参数、治疗药物监测，对于明显肾功能或肝功能障碍、肥胖症的患者，调整用药剂量（2-B）。

(3) 对于所有患者，不常规延长或持续输注β-内酰胺类抗生素，但对于危重症患者和革兰阴性耐药病原菌感染风险者，可考虑使用这种给药方法（2-B）。

四、抗菌治疗持续时间

(1) 对于重度或坏死性胰腺炎患者，不使用抗菌药物预防感染（1-B）。

(2) 对于无并发症的急性结肠憩室炎的较低危患者，考虑推迟抗菌药物治疗（2-B）。

(3) 对于以下几类患者，限制抗菌药物治疗不超过24小时：外伤性肠穿孔在12小时内接受手术者（1-A），胃十二指肠穿孔在24小时内接受手术者（1-C），急性或坏疽性阑尾炎未发生穿孔者（1-A），急性或坏疽性胆囊炎未发生穿孔者（1-A），肠缺血而未穿孔的患者（1-C）。

(4) 对于感染源得到充分控制的患者，应限制抗菌药物治疗为4日（96小时）（1-A）。

(5) 对于明确为IAI且尚未接受确切控制感染源操作的患者，考虑限制抗菌药治疗为5~7日。根据临床指标如发热、白细胞增多、胃肠道功能，用来判断能否更早停止抗菌治疗。对于抗菌治疗5~7日反应不佳者，应重新评估患者可采用何种感染源控制干预措施（2-C）。

(6) 因IAI出现继发性菌血症，已充分控制感染源且不再存在菌血症的患者，考虑限制抗菌治疗为7日（2-B）。

(7) 没有充分数据评价接受免疫抑制药物的患者抗菌治疗时间（没有推荐）。

五、目标性抗微生物治疗

(1) 对于得到满意的感染源控制和经验治疗的较低危患者，不要基于培养结果更改抗微生物治疗（1-B）。

(2) 对于较高危患者，如果培养结果检出对初始经验方案和后续计划方案耐药的微生物，要考虑修改抗菌治疗（2-C）。

(3) 对于从混合腹腔培养中的较小菌落分离出的高度耐药微生物，目前没有数据供修改方案参考（没有推荐）。

(4) 对于较高危患者，常规降阶梯抗微生物治疗至最窄谱药物，或至针对培养结果分离菌株的有效药物（1-B）。

六、治疗失败策略转换

控制感染源，抗菌治疗建议如下：

(1) 感染源控制干预初始 48 小时内，当患者治疗失败，并接受再次感染源控制时，不要常规更改抗菌治疗 (2-C)。对于晚期治疗失败者，可行时考虑使用替代抗菌药物类别更改抗菌治疗 (2-C)。

(2) 对于存在治疗失败临床证据但复发或持续 IAI 影像学结果阴性的患者，考虑停止抗菌药治疗 (2-B)。

(3) 对于临床证据表明治疗失败，且影像学显示持续腹腔内炎症的患者，考虑尝试进一步抗菌治疗；如果数日内对这种抗菌治疗没有临床反应，那么停止抗菌治疗，且仅在证据显示临床情况恶化时恢复抗菌治疗 (2-C)。

(4) 对于临床证据表明治疗失败，且影像学显示为复发或持续性 IAI，当无法进一步控制感染源时，考虑继续抗菌治疗；当出现全身炎症或器官衰竭的临床征象时，停止抗微生物治疗 (2-C)。对这类患者监测耐药病原体，必要时调整抗微生物治疗 (2-C)。

(来源：丁香园 2017.1)

细菌天然耐药汇总表

固有耐药被定义为内在的或先天的（非获得）对抗菌药物耐药，反映一个种所有或几乎所有代表的野生型菌株抗菌谱。固有耐药菌株常规不需要进行药敏试验。下表总结了常见的细菌天然耐药情况。

1. 葡萄球菌

微生物 \ 抗菌药物	新生霉素	磷霉素	夫西地酸
金黄色葡萄球菌/路邓葡萄球菌	此菌种不存在固有耐药		
表皮葡萄球菌	此菌种不存在固有耐药		
溶血葡萄球菌	此菌种不存在固有耐药		
腐生葡萄球菌	R	R	R
头状葡萄球菌		R	
孔氏葡萄球菌	R		
木糖葡萄球菌	R		

2. 肠球菌属

抗菌药物 微生物	头孢菌素	万古霉素	替考拉宁	氨基糖苷类	克林霉素	喹奴普汀,达福普汀	甲氧苄啶	复方新诺明	夫西地酸
粪肠球菌	R*			R*	R*	R	R	R*	R
屎肠球菌	R*			R*	R*		R	R*	R
鸡肠球菌/铅黄肠球菌	R*	R		R*	R*	R	R	R*	R

3.非肠杆菌科

抗菌药物 微生物	哌拉西林	替卡西林	氨苄西林,舒巴坦	阿莫西林,克拉维酸	哌拉西林,他唑巴坦	替卡西林,克拉维酸	头孢曲松,头孢噻肟	头孢他啶	头孢吡肟	氨曲南	亚胺培南	美罗培南	厄他培南	多粘菌素B	氨基糖苷类	四环素类	环丙沙星	甲氧苄啶	复方新诺明	氯霉素	磷霉素
鲍曼不动杆菌/ 醋酸钙不动杆菌复合群			*	R						R			R					R		R	R
洋葱伯克霍尔德复合群	R	R	R	R	R		R		R	R			R	R				R			R
铜绿假单胞菌			R	R			R						R		R			R	R	R	R
嗜麦芽窄食单胞菌	R	R	R	R	R		R			R	R	R	R		R			R			R

4. 非肠杆菌科

抗菌药物 微生物	氨苄西林	阿莫西林,克拉维酸	氨苄西林,舒巴坦	哌拉西林	替卡西林	头孢唑啉; 头孢噻吩	一代头孢菌素: 头孢唑丁; 头孢替坦	头霉素类: 头孢唑辛	II代头孢菌素: 头孢呋辛	亚胺培南	四环素类	呋喃妥因	黏菌素	多粘菌素B
弗劳地枸橼酸杆菌	R	R	R			R	R	R						
克氏枸橼酸杆菌	R			R	R									
产气肠杆菌	R	R	R			R	R	R						
阴沟肠杆菌	R	R	R			R	R	R						
大肠埃希菌	此微生物对β-内酰胺类不存在固有耐药													
赫氏埃希菌	R				R									
蜂房哈夫尼亚菌	R	R	R			R	R							
肺炎克雷伯菌	R				R									
摩根摩根菌	R	R				R		R	*	R	R	R	R	
奇异变形杆菌	此微生物对青霉素类和头孢菌素类不存在固有耐药													
潘氏变形杆菌	R					R		R	*	R	R	R	R	
普通变形杆菌	R					R		R	*	R	R	R	R	
雷氏普罗威登斯菌	R	R				R			*	R	R	R	R	
斯氏普罗威登斯菌	R	R				R				R	R		R	

沙门菌和志贺菌	此微生物对β-内酰胺类不存在固有耐药；报告结果见表 2A1 注释（6）											
黏质沙雷菌	R	R	R			R	R	R			R	R
小肠结肠炎耶尔森菌	R	R			R	R						

*警告：对于肠球菌，头孢菌素、氨基糖苷类（除了高水平耐药筛选外）、克林霉素和复方新诺明（SMZ）在体外可表现有活性，但临床上无效，因此，不应报告敏感。

注：格兰阳性细菌对氨曲南、多粘菌素 B/粘菌素和萘啶酸也存在固有耐药性。

（来源：丁香园 2016.08）

·个体化用药·

万古霉素个体化给药方法与临床结局相关性的 Meta 分析

万古霉素是目前临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的一线药物，但其具有治疗窗窄、不同人群中药代动力学变异性大的特点。越来越多的个体化给药方法应用于临床，但其安全性及有效性并不明确。本文旨在针对现有的研究进行系统评价，以明确万古霉素个体化给药方法与临床结局之间的相关性。

资料与方法

1 资料来源

系统检索英文数据库 PubMed、EMBase、Cochrane Library、中国知网（CNKI）、万方数据库（WanFang）和中国生物医学文献数据库（CBM）。用自由词和主题词结合检索，英文数据库以“vancomycin”为关键词检索；中文数据库以“万古霉素”为关键词检索。

入选标准 纳入有报告临床结局的数据，且有关个体化给药方法的随机对照研究或队列研究。

排除标准 未按个体化给药方法分组的研究，试验组未按与实际人群相符的群体药代动力学初始给药或未按血药浓度调整给药的研究，数据报告不充分的研究和仅有摘要的研究。

2 文献质量评价

文献筛选与质量评价 文献筛选方法按参考文献的方法进行。用 Cochrane 风险偏倚评估工具评价随机对照试验的质量，用 New Castle-Otta -wa Scales 评价观察性研究的质量。由 2 位评价者独立评价纳入研究的质量，存在分歧则通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。

资料提取 由 2 位评价者独立从纳入的文献中提取数据，遇到分歧则通过讨论解决或咨询第 3 位评价者的意见达成一致。

3 统计学处理

用 Rev Man 5.3 分析处理数据。用危险比(RR)和 95%的置信区间计算二分类结局(死亡率、感染治疗失败率、肾毒性发生率和细菌清除率)。用卡方检验检测异质性来分析纳入研究的异质性,当研究间不存在统计学异质性时($P>0.05$),用固定效应模型进行统计学分析;当研究间存在统计学异质性时($P\leq 0.05$),用随机效应模型进行分析。对于无法合并的数据,则进行描述性分析。

结果

1 一般资料

数据库共检出文献 67406 篇,其中 EMBase 19026 篇, PubMed 14148 篇, Cochrane Library 797 篇, 中国知网 13563 篇、万方数据库 11028 篇和中国生物医学文献数据库 8844 篇。最终纳入 6 篇文献用于系统评价和 Meta 分析,共纳入患者 651 名。纳入研究全部为英文文献,其中随机对照研究 1 篇,队列研究 5 篇。

2 万古霉素初始给药方法的有效性及其安全性

死亡率 1 篇研究比较了传统方法组和按与实际人群相符的群体药代动力学组的死亡率。传统方法组死亡率 20.8%高于按与实际人群相符的群体药代动力学组 14.3%,但 2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

临床治愈率 1 篇研究比较了传统方法组和按与实际人群相符的群体药代动力学组的临床治愈率,2 组间无统计学异质性($I^2 = 0, P>0.05$),故用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,按与实际人群相符的群体药代动力学组的临床治愈率略高于传统方法组,但 2 组间比较差异无统计学意义($RR = 1.24, 95\% CI 0.63 \sim 2.44, P>0.05$)。

肾毒性发生率 2 项研究和按与实际人群相符的群体药代动力学组的肾毒性发生率,研究间无统计学异质性($I^2 = 42\%, P>0.05$),故用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,按与实际人群相符的群体药代动力学组的肾毒性发生率略低于传统方法组,但 2 组间比较差异无统计学意义($RR = 0.71, 95\% CI 0.30 \sim 1.69, P>0.05$)。

血药浓度达标率 4 项研究比较了传统方法组和按与实际人群相符的群体药代动力学组血药浓度达标率,研究间无统计学异质性($I^2 = 21\% P>0.05$),故用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,按与实际人群相符的群体药代动力学组达到目标谷浓度的比例明显高于传统方法组,差异有统计学意义($RR = 1.77, 95\% CI 1.50 \sim 2.10, P<0.05$)。

细菌清除率 1 项研究比较了传统方法组和按与实际人群相符的群体药代动力学组的细菌清除率,2 组间无统计学异质性($I^2 = 0, P>0.05$),故用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,按与实际人群相符的群体药代动力学组的细菌清除率高于传统方法组,差异有统计

学意义 (RR =1.94, 95% CI1.07~3.51, P<0.05)。

3 万古霉素剂量调整方法的有效性

2 项研究比较了不同万古霉素剂量调整方法的血药浓度达标率。对照组均未根据 TDM 进行剂量调整, 试验组均根据 TDM 结果进行剂量调整。研究显示, 试验组达到目标谷浓度的比例高于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。Meta 分析结果显示, 试验组达到目标谷浓度的比例显著高于对照组, 差异有统计学意义 (RR =1.70, 95% CI1.38 ~ 2.09, P<0.05)。

结论

本研究显示, 与传统方法组相比, 按与实际人群相符的群体药代动力学组的患者死亡率、临床治愈率、肾毒性发生率无显著差异, 但患者血药浓度达标率及细菌清除率显著提高, 提示按与实际人群相符的群体药代动力学进行初始给药的有效性优于传统初始给药方法, 且二者安全性相当。

(来源: 中国临床药理学杂志 2015 年第 195 期)

·合理用药·

妊娠患者药物转运特点及合理用药

1. 药物在胎盘中的转运与代谢特点

(1) 药物的转运

胎盘屏障(即血管合体膜, *vasculosyncytial membrane*, VSM)是母体与胎儿进行物质交换的通道。药物可通过被动转运(单纯扩散、易化扩散)、主动转运、特殊转运(在转运前经胎盘代谢, 转变成能较快转运的物质)、胞吞、依赖胎盘屏障的物理性破损等方式通过胎盘进入胎儿体内。其中, 单纯扩散是药物通过胎盘的主要方式, 符合公式: $\text{扩散率} = K \times A \times (C_m - C_t) \div X$ (K=扩散系数; A=膜交换面积; C_m =药物在母体血药中的浓度; C_t =药物在胎儿血液中的浓度; X=膜厚度)。扩散系数 K 与药物的分子量、空间结构、电离度、脂溶性等因素有关, 一般分子量<500 或脂溶性高的药物易通过胎盘, 分子量>1000 或离子化程度高的药物不易通过。

(2) 药物的代谢

胎盘含有多种参与代谢的酶系统, 可产生氧化、还原、水解及结合等作用, 对哌替啶、氨苯甲酸等药物具有一定的代谢能力。

2. 药物在胎儿体内的动力学特点

(1) 药物的吸收

药物可通过两种途径进入胎儿体内：① 胎盘转运（主要途径）；② 羊膜转运进入羊水，再经皮肤吸收或吞咽（约从妊娠 12 周后开始）方式进入胎儿血液，因此，部分药物存在羊水肠道循环。

(2) 药物的分布

药物在胎儿体内的分布，具有以下特点：① 胎儿肝脏血流较多，药物在肝脏分布较高，同时因血脑屏障不完善，药物易进入中枢神经系统；② 胎儿血浆蛋白含量较母体低，游离型药物较多；③ 妊娠中期，胎儿有 1/3-2/3 脐静脉血可绕过肝脏经静脉导管分流，未经肝脏处理直接到达心脏和中枢神经系统的药物增加。

(3) 药物的代谢

肝脏是胎儿药物代谢的主要器官，由于肝脏功能不完善，胎儿对药物的解毒能力较成人低。

(4) 药物的排泄

妊娠 11-14 周起，胎儿肾脏具有排泄功能，但肾小球滤过率低，药物排泄功能差。

3. 不同发育阶段药物对胚胎的影响情况

人类孕体的发育可分为胚胎早期、胚胎期、胎儿期三个阶段，药物对胎儿的损害情况，与用药时的胎龄密切相关。

(1) 胚胎早期（着床前期）：受精后两周内，即月经周期的 14-28 天

在胚胎早期，孕体细胞迅速分裂形成胚囊，分化较少，呈多向性。药物对孕体的发育毒性呈现“全或无”的影响。“全”指药物对孕体发育毒性影响很强，可致孕体死亡引起流产；“无”指药物未能致孕体死亡，孕体能继续正常发育。

(2) 胚胎期（胚胎器官形成期）：受精后 14-56 天，即停经后 28-70 天

在胚胎期，胚胎各器官处于发育、形成阶段，细胞开始定向发育，受有害物质作用后，易引起畸形，是致畸高度敏感期。在此阶段，大部分器官形成和发育不完全同步，器官对药物致畸作用的敏感期亦有所差异，如：中枢神经系统于受孕后 15-25 天、心脏于受孕 20-40 天、四肢于受孕 24-56 天易受到药物影响。

(3) 胎儿期：妊娠 56-58 天开始（以硬腭闭合为标志），直至分娩

妊娠 3 月后，大部分器官已形成，致畸物对多数器官影响较弱，但对于某些需经较长时间分化、发育完善的器官（如生殖器官、中枢神经系统等），仍能产生影响。

4. 药物对胎儿的危害分级

为了妊娠期的合理用药，许多国家和地区都根据药物对胎儿危害的大小将药物进行了分类，实行了妊娠期用药分级制度。最权威的是美国食品药品监督管理局（FDA）制定的五级分类，对于各类药物，FDA 定时地根据药物的临床使用情况进行及时调整并公布，这一分类法对我国妊娠患者用药具有十分重要的参考价值。

FDA 根据药物对妊娠期间胎儿的危害水平，将药物分为 A、B、C、D 和 X 五级，部分药物有两个不同的危险等级，一个是常用剂量等级，另一个是超常剂量等级。根据 FDA 分级标准，分级为 A 级的药物对孕妇安全，对胚胎、胎儿无危害；分级为 B 级的药物未见对孕妇和胎儿的损害，妊娠患者可以使用；分级为 C 级的药物，孕妇用药时需权衡利弊，确认利大于弊时方能应用；分级为 D 级的药物对胎儿危害有确切证据，除非孕妇用药后有绝对效果，否则不考虑应用；而分级为 X 级的药物已有证据表明可使胎儿受到危害，对孕妇无益，禁用于妊娠或即将妊娠的妇女。已知对胎儿危害等级为 X 级的常见药物见表 1。在妊娠前 3 个月，以不用 C、D 和 X 级药物为宜，出现紧急情况必须用药时，也应尽量选用确经临床多年验证无致畸作用的 A 和 B 级药物。

表 1 对胎儿危害等级为 X 级的药物

药品类别	药品名称
雄激素及同化激素类	达那唑、羟甲烯龙、司坦唑醇、氟甲睾酮、睾酮、甲睾酮、氧雄龙、比卡鲁胺、诺龙等
雌激素类	雌二醇、雌酮、琥珀雌三醇、己二烯雌酚、己烯雌酚、炔雌醇、氯烯雌醚、美雌醇、硫酸呋喃雌酮、氯米芬等
孕激素类	异炔诺酮、甲地孕酮、甲羟孕酮、甲炔诺酮、雷洛昔芬、炔诺酮、左炔诺孕酮等
促性腺激素类	促卵泡素 α 、促卵泡素 β 、尿促卵泡素、尿促性素、曲普瑞林、绒促性素、那法瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、加尼瑞克、西曲瑞克等
他汀类降脂药	阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、西立伐他汀钠、辛伐他汀等
镇定催眠药	三唑仑、艾司唑仑、替马西泮、氟西泮等
抗肿瘤药	氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、雌莫司汀等
皮肤科用药	异维 A 酸、阿维 A、阿维 A 酯、他扎罗汀等
妇科用药	缩宫素、麦角新碱、米索前列醇、米非司酮等
其他	乙醇或含乙醇的制剂、碘化钠（如作为祛痰药使用为 D 级）、碘甘油、波生坦、利巴韦林、香豆素、华法林、前列地尔、鹅脱氧胆酸、美格司他、沙利度胺、来氟米特、度他雄胺、非那雄胺、麦角胺、双氢麦角胺等

5. 妊娠患者用药原则

应根据妊娠患者病情需要，权衡利益与风险，必要的时候在医师指导下应用药物。用药

时应注意以下问题：

1. 尽量选用确经多年临床验证无致畸作用而又对孕妇所患疾病最有效的药物；
2. 妊娠早期用药时应非常慎重，非急性疾病，可暂缓用药；
3. 用药时需明确孕周，严格掌握剂量，及时停药；
4. 能用小剂量药物就避免用大剂量药物；
5. 能局部用药时不采用全身用药方式；
6. 能用一种药物则避免联合用药，避免使用尚未确定对胎儿有无不良影响的新药；
7. 选用单纯制剂，最好不用复合制剂，以免增加副反应。

（来源：北京市医疗机构处方专项点评指南）

·专项点评·

2016 年左卡尼汀专项点评分析报告

左卡尼汀(L-carnitine)，化学名 L-3 -羟-4 -三甲氨基丁酸，是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸，是脂肪酸代谢的必需辅助因子，它能促进脂肪酸经 β -氧化进入三羧酸循环，产生能量，与机体的器官、组织代谢密切相关。临床用于维持性血液透析相关并发症和心衰的辅助治疗。左卡尼汀在我院临床应用十分广泛，为进一步规范左卡尼汀的临床应用，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 4 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日

药品：左卡尼汀注射液(商品名：可益能)，规格：1g/支，意大利 Sigma-tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

左卡尼汀注射液（商品名：东维力），规格：1g/支，东北制药集团沈阳第一制药有限公司。

二、点评依据：

1. 药品说明书
2. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014
3. 《医院处方点评管理规范（试行）》

三、点评内容及结果

1. 适应证

①说明书:

左卡尼汀注射液适用于慢性肾衰长期血透病人因继发性肉碱缺乏产生的一系列并发症状, 临床表现如心肌病、骨骼肌病、心律失常、高脂血症, 以及低血压和透析中肌痉挛等。

②指南依据:

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》指出心衰患者特别是应用利尿剂时会导致维生素和微量元素的缺乏, 心肌细胞能量代谢障碍在心衰的发生和发展可能发挥一定作用。左卡尼汀可改善心肌能量代谢, 并在心衰治疗方面进行了有益的探索性研究。

2. 用法用量

①用量: 每次血透后推荐起始剂量是 10~20mg/kg, 溶于 5-10ml 注射用水中, 2-3 分钟 1 次静脉推注, 血浆左卡尼汀波谷浓度低于正常 (40-50umol/L) 立即开始治疗, 在治疗第 3 或第 4 周时调整剂量 (如在血透后 5mg/kg)。

②溶媒: 左卡尼汀说明书中规定溶媒为注射用水。

③给药途径: 左卡尼汀 (规格 1g/支) 说明书中规定的给药途径为静脉推注。

四、点评及建议

1. 点评

根据说明书和《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》只有慢性肾衰长期血透和心衰患者有适应症。左卡尼汀在心脏和骨骼肌中含量高, 大部分以游离状态存在。其首要功能是促进脂类代谢, 长链脂肪酸在线粒体内代谢的主要过程是 β 氧化。左卡尼汀能调节乙酰 CoA 与 CoA 的比例, 从而激活丙酮酸脱氢酶复合体的活性, 促进葡萄糖的代谢。然而, 目前对于其他疾病还没有使用左卡尼汀的适应症。此次抽查的 30 份病历中 7 例患者属于无适应证用药。如为神经节细胞瘤患者、膀胱肿瘤患者、电解质紊乱患者、肺恶性肿瘤患者、贫血患者、肠梗阻患者等都使用了左卡尼汀。

左卡尼汀说明书中规定溶媒为注射用水, 而在抽查的病例中都没有使用注射用水作为溶媒, 其中有 14 例使用了 5%葡萄糖, 8 例使用了 0.9%氯化钠, 使用 10%葡萄糖、转化糖、氨基酸分别为 2 例。注射用水 pH 值为 7, 呈中性, 而糖液偏酸性, 盐液偏碱性, 临床上有许多药物都会因稀释液的酸碱性问题而影响其效价。用注射用水作为稀释液则会避免这一问题。还有某些特殊的病理状态下糖尿病高渗性昏迷、高渗性脱水伴不能进饮食者、糖尿病并发心、脑血管病且饮食困难者、糖尿病并发心、肾功能不全且有钠、水潴留者等。在这些状态下, 不论是治疗疾病, 还是补充生理需要, 糖液和盐液的应用都受到了一定的限制, 输入

不当不但不起作用，反而会加重病情，因此，一定要选择正确的溶媒。

从抽查的病例中可看出我院左卡尼汀（1g/支）使用时给药途径不适宜，占到所有抽查病历的 100%。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不良反应的发生。静脉推注的液体量明显少于静脉滴注的液体量，并且用于静脉滴注的溶媒大部分都为糖液或盐液。一些患者静脉输入糖液或盐液，会增加代谢的负担，尤其是长期大量应用，极易引起糖代谢紊乱和电解质平衡失调。

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溶媒和给药途径用药。左卡尼汀（规格 1g/支）的正确给药途径为静脉推注，溶媒为注射用水。医生应严格掌握左卡尼汀的适应证，避免无适应证使用左卡尼汀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无适应症患者应避免使用左卡尼汀。

（来源：药学部）

结直肠癌用药专项点评分析报告

结直肠癌包括结肠癌和直肠癌，是临床最常见的恶性肿瘤之一。全世界每年新发病例超过 90 万，仅次于肺癌和胃癌，居第三位。而治疗方面近年并未取得突破性进展，总的 5 年生存率在 20~25%。在我国，随着社会经济的增长和人口老龄化的增加，发病率及死亡率呈逐年上升趋势。化疗治疗是结直肠癌综合治疗的重要组成部分，根治性手术无法切除微小的隐形病灶，因此需进行术后辅助化疗，而晚期不可切除或已有转移的患者，可作姑息性治疗。为加强我院结直肠癌的规范化诊疗，现随机抽取病历 52 份，并对其治疗情况进行点评。

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 7 月 1 日至 2016 年 8 月 31 日

临床诊断：结直肠恶性肿瘤治疗方案：包含奥沙利铂

二、点评依据：

1.药品说明书

2.卫生部结直肠癌规范化诊治指南

3.NCCN 结直肠癌指南

4.《抗肿瘤药物临床应用指导原则(征求意见稿)》卫生部医政司

三、点评内容：

1. 化疗方案

结直肠癌的化疗药物包括 5-FU、卡培他滨、替吉奥、奥沙利铂、伊立替康及靶向治疗药物西妥昔单抗等。术后辅助化疗方案推荐选用 5-FU/CF、卡培他滨、FOLFOX 或 FLOX（奥沙利铂+氟尿嘧啶+醛氢叶酸）或 CapeOx 方案。替吉奥由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾按摩尔比值 1:0.4:1 组成，其中替加氟是 5-FU 的前体药物，可在肝药酶作用下转变为 5-FU 发挥抗肿瘤作用，具有优良的口服生物利用度，半衰期长达 12 h。吉美嘧啶能够抑制二氢嘧啶脱氢酶，阻止 5-FU 降解，使血浆中的 5-FU 长期保持高浓度，从而发挥更好的抗肿瘤作用，同时对降低化疗药物的神经毒性也有一定的作用。奥替拉西钾能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶，阻断 5-FU 的磷酸化，显著减少胃肠道反应，还可间接地维持替吉奥胶囊的活性，保护胃肠道，进一步减轻 5-FU 引起的胃肠道反应，3 种成分联合，使毒副反应较少，且为口服制剂，使用方便，已被认可用于治疗晚期胃癌、晚期结直肠癌、非小细胞肺癌及头颈部肿瘤等多种疾病。

本次点评抽取的 30 份病历中，其中一例病例治疗方案为奥沙利铂+替吉奥+卡培他滨，存在重复用药问题，其余病例多采用奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨化疗方案，选药合理。

2. 用法用量

本次点评中抽取病历奥沙利铂的给药途径全部合理，为静脉点滴。但其中 15 例病历存在给药剂量偏小的问题，占本次抽样病历的 50%。替吉奥胶囊、卡培他滨片为口服给药，但大多病例及医嘱中未标注替吉奥、卡培他滨的给药剂量，因此无法判断用量的适宜性。托烷司琼、帕洛诺司琼给药方式不合理，占本次抽样病例的 67%。

3. 辅助用药

本次点评中存在甘露聚糖肽的用量过大的问题，说明书中推荐剂量为 10-20mg/次，每日一次或隔日一次，本次抽样数据中共有 12 例病历使用较大剂量的甘露聚糖肽 30mg/次，占本次抽样病历的 40%。重组人粒细胞刺激因子的使用过程中存在用药时机不正确的现象，共有 3 例，占本次抽样病历的 10%。

四、点评及建议

1. 点评结果

表 1 结直肠癌专项点评结果

问题类型	例数	占抽查病历的百分比（%）
------	----	--------------

奥沙利铂给药剂量偏小	15	50
重组人粒细胞刺激因子用药时机不正确	3	10
甘露聚糖肽给药剂量偏大	12	40
托烷司琼、帕洛诺司琼给药方式不合理	20	67

从表中可看出我院结直肠癌的治疗中存在的主要问题是化疗药物及辅助药物剂量不适宜。

根据 NCCN 指南，奥沙利铂+替吉奥/卡培他滨联合化疗方案中，奥沙利铂的给药剂量为 130mg/m²，每 21 天重复一次。在本次点评中共 21 份病历中奥沙利铂的用量均为 150mg/次，剂量偏小，应根据患者的体表面积计算给药剂量。

替吉奥的给药剂量见表 2 所示，卡培他滨给药剂量为 1250mg/m²，早晚各一次，每 2 周休息 1 周，3 周为一个周期。而在本次点评中，大多病例并未记录替吉奥、卡培他滨的具体用量，建议医生在病程记录中及医嘱备注中记录替吉奥、卡培他滨的具体用量。

表 2 替吉奥的给药剂量

体表面积 (m ²)	首次剂量	备注
<1.25	每次 40mg	下限为 40mg/次， 上限为 75mg/次
≥1.25-<1.5	每次 50mg	
≥1.5	每次 60mg	

重组人粒细胞刺激因子的用药时机不正确，说明书及 NCCN 指南均提出重组人粒细胞刺激因子应在化疗药物给药结束后 24-48h 开始使用，本次点评中有 3 例病例在给予化疗药物的当天使用了重组人粒细胞刺激因子。甘露聚糖肽适用于恶性肿瘤放、化疗中改善免疫功能低下的辅助治疗，本次点评中存在用量(30mg/次)过大的现象，说明书中的用法用量为 10-20mg/次，每日一次或隔日一次，目前尚无循证医学证据表明使用较大剂量的甘露聚糖肽可增加疗效。托烷司琼、帕洛诺司琼说明书及指南中均推荐给药方式为静脉推注，尚无询证医学证据证明其静脉滴注的安全性及有效性。

替吉奥由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾按摩尔比值 1:0.4:1 组成，其中替加氟是 5-FU 的前体药物，而卡培他滨也是 5-FU 的前体药物，两药均通过在体内代谢为 5-FU 发挥抗肿瘤作用，同时使用存在重复用药现象，因此不宜联合使用。

2. 用药建议

正确合理地应用抗肿瘤药物是提高肿瘤患者生存率和生活质量，降低死亡率、复发率和

药物不良反应发生率的重要手段，是肿瘤综合治疗的重要组成部分。鉴于部分抗肿瘤药物有明显毒副作用，可给人体造成伤害，对抗肿瘤药物的选择及给药剂量等要谨慎合理，应根据药品说明书及用药指南等推荐的用法用量使用。联合化疗方案中药物应根据指南中推荐的给药剂量，根据患者的体表面积计算，应个体化给药。重组人粒细胞刺激因子注射液与化疗药同时使用，可影响其疗效，甚至可能诱发或加重骨髓抑制现象，因此重组人粒细胞刺激因子应在化疗药物给药结束后 24-48h 开始使用。

(来源：药学部)

·药物警戒·

肝酶诱导剂可降低含左炔诺孕酮的紧急避孕药的紧急避孕效果

2016 年 9 月 15 日，英国药品和医疗产品管理局 (MHRA) 网站发布消息，提示肝酶诱导剂，主要是细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酶诱导剂，与含左炔诺孕酮的紧急避孕药联合使用，可增加左炔诺孕酮代谢，降低左炔诺孕酮的血药水平，从而导致紧急避孕效果下降。用于治疗下列疾病的药物含有能降低左炔诺孕酮水平的肝酶诱导剂：癫痫（如巴比妥类、扑米酮、苯妥英、卡马西平）、结核病（如利福平、利福布汀）、HIV（如利托那韦、依非韦伦）、真菌感染（如灰黄霉素）。含有圣约翰草（贯叶金丝桃）的草药也能降低左炔诺孕酮水平。酶诱导剂停用后，CYP3A4 酶水平升高可持续长达 4 周。

MHRA 对医护人员的两条最新建议：

1、对于寻求紧急避孕的妇女，若在过去 4 周内使用过 CYP3A4 酶诱导剂的，应该优先采用非激素类紧急避孕措施如宫内节育器。如果此法不可行，则使用双倍左炔诺孕酮常规剂量，即从 1.5 毫克提高至 3 毫克。

2、向此类妇女提供关于不受肝酶诱导剂影响的、有效的长期避孕方法的建议。建议她们进行孕检，以排除使用含左炔诺孕酮紧急避孕药后怀孕。如果确定怀孕，建议她们及时就医。

上述建议与英国性与生殖健康专家提出的现行指南一致，且对处方药和非处方药均适用。左炔诺孕酮紧急避孕药已经更新说明书包含了此项建议。

(来源：药物警戒快讯 2016 年第 10 期)

国内报道首例美沙拉嗪所致嗜酸性粒细胞肺炎

北京积水潭医院呼吸与危重症医学科张运剑、罗凌等医生报道的国内首例由美沙拉嗪导致的嗜酸性粒细胞肺炎发表于英国《Therapeutics and Clinical Risk Management》杂志。

患者为 56 岁女性，三周前出现干咳、乏力、发热，最高体温达 39.4℃。先后于多家医院就诊，应用左氧氟沙星、莫西沙星以及泰能等抗感染药物，患者咳嗽逐渐加重并出现胸痛及呼吸困难。收住我院后患者仍有高热，轻微活动即有明显气短。肺部 CT 显示两肺多发片状密实影。按照肺炎继续抗感染治疗一周，病情并无好转。患者外周血发现大量嗜酸性粒细胞，医生们反复研究病情后认为患者肺炎可能为嗜酸性粒细胞肺炎而不是感染所致。能引起嗜酸性粒细胞肺炎的药物很多，虽然患者用过很多抗感染药物，但都是发病后所用，可以除外抗感染药物所致。进一步追问发现患者 2 个月前曾有腹痛、腹泻，根据网上信息自认为患“溃疡性结肠炎”并购买治疗溃疡性结肠炎药物美沙拉嗪口服，口服 10 余天后腹痛腹泻症状有所缓解。由于药物说明书中并没有这方面的信息，进一步检索发现国外已有 9 例类似报道，而国内尚未见类似病例。通过对患者进行支气管镜肺盥洗、肺活检以及骨髓活检，其肺组织及骨髓中也可以发现大量嗜酸性粒细胞浸润。至此，医生们认为患者嗜酸性粒细胞肺炎极有可能是美沙拉嗪所致，嘱患者停止应用美沙拉嗪。停药后患者很快体温恢复正常，咳嗽消失，肺部阴影逐渐吸收，半年后随访患者活动完全正常。

（来源：医学科学报 2016 年 9 月）

甲巯咪唑可能与横纹肌溶解症相关

截至 2015 年 9 月 1 日，世界卫生组织药品不良反应病例报告数据库（VigiBase）中共有 20 例横纹肌溶解症与甲巯咪唑相关的个例报告。去除 1 例疑似重复病例后，这些报告分别来自日本（16 例）、德国（2 例）和西班牙（1 例）。患者年龄介于 9~77 岁之间，中位数是 39 岁。男性 10 例，女性 9 例。

在 19 例病例中，13 例甲巯咪唑是唯一的怀疑药品，存在其他怀疑药品的 6 例病例中，4 例分别报告了丙硫氧嘧啶、瑞舒伐他汀、酮替芬及并用药品不详，1 例报告了阿普唑仑、比索洛尔、坎地沙坦、呋塞米、兰索拉唑、丙硫氧嘧啶、螺内酯和华法林，另一病例疑似甲巯咪唑与辛伐他汀存在相互作用。12 例报告了并用药品，3 例病例的并用药品用于房颤，2 例病例用于甲状腺相关疾病，另有数例病例的并用药品用于心血管疾病，其余病例的并用药品

用于治疗其他多种疾病。18 例报告了甲巯咪唑的给药途径，其中 17 例报告为口服给药，1 个病例中为静脉给药。16 例报告了药品使用的适应症，其中 10 例为 Basedow 病、3 例为甲状腺功能亢进、2 例为甲状腺毒症、其余为毒性弥漫性甲状腺肿。15 例报告了药品的使用剂量，从每日 2.5mg 至 80mg 不等，由于剂量是通过调整达到最佳维持剂量，许多病例的用药剂量也存在变化。

13 例报告了不良反应发生时间，范围是用药后 2 天至 6 个月，中位数约为 2 个月。

14 例报告了横纹肌溶解症的结局，其中 12 例患者为痊愈或好转，2 例为尚未好转。在 12 例报告痊愈的病例中，大概有 7 例停药、3 例降低药物剂量、1 例在反应出现前停药，剩余 1 例病例的药品使用情况不详。在 1 例报告痊愈的病例中，再次用药后反应再次发生。

大多数（13 例）病例的不良反应只报告了横纹肌溶解症，其他 6 例还有其他不良反应报告，但只有可能与基础病有关的白细胞异常及甲状腺功能减退报告了两次；仅 1 例报告了肾功能障碍，但仅是肾功能异常，而非急性肾损伤。横纹肌溶解症的特点是肌酸激酶（CK）升高，12 份报告提供了 CK 检测值，最大值范围是 927 IU/L ~66580 IU/L（中位数为 4406 IU/L）。

总之，现有的 19 例报告中有 13 例甲巯咪唑是唯一的疑似药物，另外 6 例虽有其他疑似药物，但甲巯咪唑似乎是最能解释此 6 例报告中的 2 例。甲巯咪唑产品说明书中虽然提到肌痛是可能的不良反应，但却未提及横纹肌溶解症。在卡比马唑（体内转化为甲巯咪唑）文献中，有肌病的个例病例报告。在文献中，有 1 篇报道描述了横纹肌溶解症与甲巯咪唑相关，此外，还有 1 篇文献称在卡比马唑治疗期间出现 3 例横纹肌溶解症患者。

（来源：药物警戒快讯 2016 年 9 月）

·科研动态·

瘢痕的药物治疗策略回顾及进展

皮肤瘢痕（cutaneous scar）是临床常见难题，如何预防和减少皮肤瘢痕是外科领域研究的重点方向之一。以下就目前瘢痕药物治疗方法及各自优缺点进行简要论述。

1. 体表防瘢痕制剂

（1）洋葱提取物

洋葱提取物是一种局部涂抹药物，通过抑制成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成，减少瘢痕增生。其主要用于预防术后瘢痕增生，改善瘢痕症状和外观，但效果不如硅凝胶或硅胶贴。但是，当与其他疗法联合应用时，效果优于单独使用硅胶贴或瘢痕内注射皮质类固醇。在一

项前瞻性研究中，与对照组相比，洋葱提取物能显著改善手术的效果，可减轻硬结、色素沉着，并促进瘢痕软化。在一项回顾性队列研究中，洋葱提取物与皮质类固醇注射相比，能改善红斑、瘙痒和增生性瘢痕的硬度。基于以上研究，建议洋葱提取物可作为增生性瘢痕的辅助治疗或作为术后预防用药。

（2）丝裂霉素 C

丝裂霉素 C 是从链霉菌属分离的天然复合物，通过阻止 DNA 复制，抑制细胞增殖。有研究显示，2 例患者在瘢痕切除术后应用丝裂霉素 C 并配合放射治疗，随访 2 年无复发。另一组行瘢痕切除术的患者局部应用丝裂霉素 C，随访 6~24 个月无复发。也有研究发现，局部应用丝裂霉素 C 会使瘢痕恶化，并促进溃疡的发展。总之，丝裂霉素 C 在瘢痕治疗中尚无充分的理论依据。

（3）咪查莫特

5%咪查莫特乳膏是一种免疫反应调节剂，能够刺激干扰素，促进胶原降解，改变凋亡相关基因的表达。研究显示，咪查莫特乳膏能够降低瘢痕切除后的复发率，尤其是耳垂及耳垂附近的瘢痕。但是，咪查莫特乳膏对躯干瘢痕的治疗无效，瘢痕切除术后应用有较高的复发率。一项前瞻性双盲试验显示，瘢痕切除术后应用咪查莫特并不能降低瘢痕的复发率，与安慰剂治疗相比，差异无统计学意义。

2. 局部注射治疗

（1）博来霉素

博来霉素是一种局部注射制剂，通过抑制转化生长因子 $\beta 1$ 的活性来抑制胶原合成。研究表明，局部注射后对增生性瘢痕有显著的改善效果，能够减少红斑、瘙痒和疼痛。一项研究表明，冷冻疗法与瘢痕内注射联合治疗会取得很好的效果，治疗的不良反应包括色素脱失和皮肤萎缩。博来霉素具有抗肿瘤作用，理论上具有全身毒性的可能，但关于瘢痕内注射博来霉素的全身毒性作用目前尚无明确结论。

（2）干扰素

干扰素具有抗增殖作用，能够降低 I 型和 II 型胶原合成。在瘢痕内注射干扰素，9d 后瘢痕能减小 50%，效果优于局部糖皮质激素治疗。干扰素适用于增生性瘢痕的治疗，每周注射 3 次可以显著改善瘢痕的质地与体积。干扰素治疗会引起全身流感样症状，注射部位可有局部炎症反应。干扰素治疗价格偏高，通常不是首选。

（3）皮质类固醇

局部注射皮质类固醇是治疗瘢痕疙瘩和增生性瘢痕的主要方法。瘢痕内注射曲安奈德能够加速胶原的降解，并通过抑制成纤维细胞生长而抑制胶原的生成。建议最初治疗为每周注射 1 次，之后逐渐延长间隔期。对于某些特殊的瘢痕需要更长的治疗时间。皮质类固醇治疗瘢痕的复发率为 9%~50%，而单纯瘢痕切除术后的复发率为 45%~100%。皮质类固醇注射的不良反应包括色素减退、皮肤萎缩和毛细血管扩张，使用低剂量的类固醇或联合其他治疗可以减少这些不良反应的发生。还有数据显示，皮质类固醇联合剥脱性点阵激光治疗瘢痕可达到 50% 的有效率，但有疼痛感。目前尚无闭合性敷料内注射与局部注射皮质类固醇的比较性研究。

(4) A 型肉毒毒素

A 型肉毒毒素的作用机制是麻痹肌肉纤维，降低伤口处的机械力，进而减少切口处的皮肤张力。一项研究发现，对 12 例瘢痕患者注射 BTA，每 3 个月 1 次，共 3 次，获得了很好的治疗效果，瘢痕萎缩、变平，随访 1 年无复发。目前额部脂肪移植术前，局部应用肉毒毒素可以减轻注射针孔的瘢痕形成，也可减少因肌肉运动而导致移植脂肪组织的移位。

(来源：中国美容整形外科杂志 2016 年第 11 期)

《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。