

# 药学简讯 (内部刊物)

季刊

2011年12月改版

## 主管

西安交通大学第二附属医院药事管理与药物治疗学委员会

## 主办

西安交通大学第二附属医院药学部

## 主审

李宗芳 高亚

## 顾问

仵文英

## 主编

张抗怀

## 副主编

王娜

## 编委

蔡艳 刘娜 王海涛 李亚  
张莉 余静洁 李友佳 谢姣

## 本期责任编辑

张莉

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

jdeyyxb@163.com

## 网址

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

Hospitals/Main

2019年第1期(总第82期)

·药事管理·	错误!未定义书签。
	两部门联合印发《关于加快药学服务高质量发展的意见》错误!未定义
	西安市落实国家组织药品集中采购和使用试点工作实施方案.....1
·治疗指南·	2
	2019 AHA/ACC/HRS 指南:房颤患者的管理(更新版).....2
	2019 IDSA 临床实践指南:无症状细菌尿的管理(更新版).....3
	2019 SIGE:血管发育不良所致消化出道出血的药物治疗.....4
·合理用药·	5
	氨酚羟考酮常规剂量导致成瘾 1例.....5
·药物警戒·	7
	加拿大警示拉莫三嗪嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症风险.....7
	加拿大提示临床试验中利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术患者 的全因死亡、血栓和出血事件发生率.....7
	英国提示临床试验中西地那非的新生儿持续肺动脉高压症风险.....8
·抗菌药物·	9
	号称死亡率60%的“超级真菌”到底是什么?.....9
	肺结核强化治疗期利奈唑胺是否优于乙胺丁醇.....10
·科研动态·	11
	CMAJ:大量摄入维生素D可引发肾衰竭.....11
	NEJM:新疗法可助降低糖尿病人肾衰、心衰风险.....12
	NEJM:甲状腺过氧化物酶抗体阳性女性在孕前服用 左甲状腺素不增加活产率.....12
	JAHA:他汀类药物与糖尿病发生呈时间剂量相关性.....13
·处方点评·	13
	2019年1月抗菌药物医嘱点评分析报告.....13

## ·药事管理·

### 两部门联合印发《关于加快药学服务高质量发展的意见》

1月26日，国家卫生健康委、国家中医药管理局联合发布《关于加快药学服务高质量发展的意见》。《意见》强调，加快药学服务模式转变，加强药师队伍建设，探索构建适应人民群众需求的药学服务体系。公立医院不得承包、出租药房，不得向营利性企业托管药房。有条件的可以探索建立区域性处方审核中心。鼓励各地在深化医疗服务价格改革中合理设置药学人员服务收费项目，采取多种方式补偿药学服务必需成本。

《意见》从5个方面提出了14项要求，促进药学服务的高质量发展。

一是进一步提高对药学服务重要性的认识。

二是推进分级诊疗建设，构建上下贯通的药学服务体系。

三是加快药学服务转型，提供高质量药学服务。

四是加强药师队伍建设，充分调动药师队伍积极性。

五是积极推进“互联网+药学服务”健康发展。

贯彻落实《意见》，需要各级卫生健康行政部门、各级各类医疗机构统一思想，以高度负责的态度做好相关工作。卫生健康行政部门将加强工作指导和督导检查，继续开展药事管理和药学培训，提高服务水平；对不履行药事管理职责，或违反有关规定的医疗机构采取通报批评、追踪整改等措施促进工作落实。医疗机构也要按照国家统一部署，结合实际情况，对各项任务要求认真组织实施。同时，也需要广大医务人员和卫生行业学协会的积极参与，团结协作，共同促进药学服务发展。

（来源：国家卫生健康委官网 2018年11月21日）

### 我院落实并实施国家组织药品集中采购和使用试点工作方案

为进一步贯彻落实国务院办公厅《关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》（国办发[2019]2号）精神，积极推进我市落实国家组织药品集中采购和使用试点工作，实施基金预拨制度，规范药品流通秩序，保障临床用药需求，降低群众药费负担。2月19日，西安市人民政府办公室发文（市政办发[2019]13号），要求各机构按照“国家组织、联盟采购、平台操作”的总体思路，在国家统一组织、统一部署、统一政策框架下，以联盟地区公立医疗机构为集中采购主体，通过跨区域联合集

中带量采购，让人民群众用上质量更高、价格较低的药品。

药学部作为执行“国家组织药品集中采购和使用试点方案”的重要部门之一，前期做了大量的准备工作，根据省医保局下发的《省属公立医疗机构中选药品 2019 年度约定采购量》，药学部统计算并确认了执行带量采购药品的采购量。将药品提前采购到库，根据采购量进行统计和分解工作，将药品使用量下发至全院各相关临床科室。同时，对集中采购药品 HIS 信息进行维护，并与医保办进行对接，3 月 25 日该项工作在我院顺利启动。

（来源：药学部）

## ·治疗指南·

### 2019 AHA/ACC/HRS 指南：房颤患者的管理（更新版）

2019 年 1 月，美国心脏协会（AHA），美国心脏病学会（ACC）以及心率协会（HRS）更新发布了房颤患者的管理指南。该指南是 2014 年版指南的更新，本次指南更新了抗凝药物的使用，非维生素 K 类抗凝药（NOACs）被推荐作为华法林的首选替代药物。其他更新内容包括：节律控制、房颤导管消融、房颤合并急性冠脉综合征的管理、房颤检测的新装置以及减重等。

部分更新推荐：

1. NOAC 比华法林更推荐符合抗凝治疗的房颤患者，除了中-重度二尖瓣狭窄、机械心脏瓣膜患者。（A 类证据，I 级推荐）
2. 机械心脏瓣膜的房颤患者，推荐使用华法林。（B 类证据，I 级推荐）
3. 是否选择抗凝治疗，应该基于血栓栓塞风险，与房颤是阵发、持久、永久无关。（B 类证据，I 级推荐）
4. 使用 NOAC 前应评估肝肾功能，开始使用 NOAC 后至少每年再评估肾功能、肝功能。（B-NR 类证据，I 级推荐）
5. 房颤患者的抗凝治疗方案应该在讨论卒中、出血的绝对风险及相对风险、患者的价值及取向共同制定。（C 类证据，I 级推荐）
6. 房扑患者抗凝治疗推荐依据的风险预测与房颤相同。（C 类证据，I 级推荐）
7. 终末期慢性肾脏病或正在透析的房颤患者，直接凝血酶抑制剂达比加群、Xa 因子抑制剂利伐沙班和依度沙班不被推荐，因为缺乏获益大于风险的临床试验证据。（C-EO 类证据，I 级推荐）

8. 房颤高危卒中风险（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc $\geq$ 2分）合并 ACS，行 PCI 支架植入的患者，与三联治疗相比，P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂（氯吡格雷、替格瑞洛）和调节剂量的维生素 K 拮抗剂的双联治疗可减少出血风险。（B-R 类证据，IIa 级推荐）

9. 房颤高危卒中风险（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc $\geq$ 2分）合并 ACS，行 PCI 支架植入的患者，与三联治疗相比，P2Y<sub>12</sub> 拮抗 B 剂（氯吡格雷）和低剂量利伐沙班 15mg 双联治疗可减少出血风险。（B-R 类证据，IIa 级推荐）

10. 房颤高危卒中风险（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc $\geq$ 2分）合并 ACS，行 PCI 支架植入的患者，与三联治疗相比，P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂（氯吡格雷）和达比加群 150mg bid 双联治疗可减少出血风险。（B-R 类证据，IIa 级推荐）

11. 房颤高危卒中风险（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc $\geq$ 2分）合并 ACS，行 PCI 支架（药物洗脱、裸金属）植入的患者需要三联治疗（口服抗凝药、阿司匹林、P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂），可考虑 4-6 周后改双联治疗（口服抗凝药和 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂）

（来源：医脉通网站，2019 年 1 月 10 日）

## 2019 IDSA 临床实践指南：无症状细菌尿的管理（更新版）

2019 年 3 月，美国感染病学会(IDSA)更新发布了无症状细菌尿的管理指南。无症状细菌尿(ASB) 在许多人群中常见，包括健康女性和潜在泌尿系统异常的人群，2005 年 IDSA 指南建议 ASB 只在妊娠女性或接受侵入性泌尿外科手术患者中进行筛查和治疗。**本次更新保留了对妊娠期女性以及接受侵入式泌尿外科手术患者进行筛查和治疗的推荐，而其他风险人群则不建议常规筛查和治疗 ASB。**具体推荐如下：

1. 对于婴儿和儿童不建议筛查及治疗 ASB。（强烈推荐，低质量证据）
2. 对于健康的绝经前、非妊娠期或健康绝经后妇女，不建议筛查及治疗 ASB。（强烈推荐，中等质量证据）
3. 建议妊娠期妇女筛查及治疗 ASB（强推荐，中等质量证据）；对于患者 ASB 的孕妇，建议 4-7 天的抗菌治疗。（弱推荐，低质量证据）
4. 在社区生活的功能受损的老年人中，不建议筛查和治疗 ASB（强烈推荐，低质量证据）；长期住院的老年人，不建议筛查和治疗 ASB（强烈推荐，中等质量证据）。
5. 对于存在功能和/或认知功能障碍的老年人，伴有细菌尿和精神症状（急性意识状态改变、意识模糊）且局部泌尿生殖器感染或其全身感染体征（如发热、血流动力学不稳定）时，建议评估其他原因及密切监护，而不是抗菌治疗。（强烈建议，低质量证据）

6. 对于存在功能和/或认知障碍的老年人，存在细菌尿且无局部泌尿系统感染症状或其他全身感染体征（发热、血流动力学不稳定），突然病情恶化，建议评估其他可能原因并密切观察，而不是抗菌治疗。（强烈推荐，极低质量证据）

7. 对于糖尿病患者，不建议筛查和治疗 ASB。（强烈推荐，中等质量证据）

8. 在接受肾脏移植术后 1 个月以上的患者中，不建议筛查和治疗 ASB。（强烈推荐，高质量证据）

9. 对于接受非肾脏实体器官移植的患者，不建议筛查和治疗 ASB。（强烈推荐，中等质量证据）

10. 对于高危的中性粒细胞减少患者（化疗后中性粒细胞绝对计数 $<100$  个 / $\text{mm}^2$ ，化疗后时间 $\geq 7$  天），是否筛查或治疗 ASB 没有统一的定论（数据不足）。

11. 对于脊髓损伤患者，不建议筛查或治疗 ASB。（强烈推荐，低质量证据）

12. 对于短期留置导尿管（ $<30$  天）的患者，不建议筛查或治疗 ASB。（强烈推荐，低质量证据）

13. 对于留置导尿的患者，在拔除导管时，是否筛查或治疗 ASB 没有统一的定论。（数据不足）

14. 对于长期留置导尿的患者，不建议筛查或治疗 ASB。（强烈推荐，低质量证据）

15. 对于接受非泌尿外科择期手术的患者，不建议筛查或治疗 ASB。（强烈推荐，低质量证据）

16. 对于将要接受与黏膜损伤相关的内镜泌尿外科手术的患者，建议在手术前筛查或治疗 ASB。（弱推荐，极低质量证据）

17. 对于将要接受内镜下泌尿外科手术的患者，建议在手术前进行尿液培养，并开具靶向抗菌治疗处方，而非经验性治疗。（弱推荐，极低质量证据）

18. 对于将要接受泌尿外科手术的 ASB 患者，建议采用短程（1 或 2 剂）的抗菌治疗（弱推荐，低质量证据）。备注：抗菌治疗应在手术前 30~60 分钟开始。

（来源：医脉通网站，2019 年 3 月 15 日）

## **SIGE：血管发育不良所致消化出道出血的药物治**

血管发育不良（AD）属于胃肠道的良性血管畸形，通常是由于血管发育不良而出现在于黏膜层或黏膜下层的异常扩张、扭曲的小血管。分别占上消化道非静脉曲张出血的 4%~7%，小肠隐性出血的 30%~40% 和结肠发作性出血的 3%~40%。

AD 继发胃肠道出血是目前的诊治难题,对患者生活质量和健康护理成本产生负面的影响。为了制定 AD 致消化道出血的药物治疗建议,意大利肠胃病学会(SIGE)组织了一组专家,对现有临床文献进行了回顾并提出了实际的临床建议。

该研究对 2017 年 7 月以前 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Scopus、Cochrane 图书馆和谷歌学术搜索电子数据库进行了全面的文献检索,研究药物治疗 AD 所致的消化道出血,包括:(a)激素治疗、(b)沙利度胺和(c)生长抑素类似物。

**激素治疗:** 早期有几项小样本的研究显示激素治疗有效。但此后的两项较大样本研究未能证实激素治疗的有效性。一项纳入 64 名患者的回顾性病例对照研究未发现两组在每月输血量有差异;另一项纳入 72 例的 2 组 RCT 显示激素治疗组与对照组比较,在出血次数、输血量及补铁量方面均无差别。 **建议:激素治疗虽然安全,但在控制 AD 出血的抢救治疗中无效。(证据水平:低;推荐等级:有条件)**

**沙利度胺:** 基于其抗血管生成活性,可能是由于 VEGF 的抑制作用,沙利度胺在 2002 年首次用于控制 AD 出血。从那以后,几个病例系列报道证明了其控制 AD 出血以及减少 AD 的数量和大小的功效。后来几项前瞻性研究也证实了初步结果。但研究发现,沙利度胺不良反应发生率高。在一项研究中,高达 60% 患者报告了不良反应,出现严重不良反应者为 31%。 **建议:沙利度胺作为控制 AD 出血的抢救治疗是有效的,但有相当大比例的患者有较为明显的副作用,因此使用受到了限制。(证据水平:低;推荐等级:有条件)**

**生长抑素类似物:** 生长抑素类似物是治疗食管静脉曲张和消化性溃疡疾病的主要手段,1993 年首次用于控制 AD 出血。既往研究表明,生长抑素类似物预防或减少胃肠出血的主要机制包括:改善血小板聚集、减少内脏血流量、增加血管阻力、抑制血管生成以及抑制胃蛋白酶、胃泌素和酸分泌。 **建议:生长抑素类似物对控制 AD 出血的抢救治疗是安全有效的(证据水平:低;推荐等级:有条件)。**

(来源:丁香园网站)

## ·合理用药·

### 氨酚羟考酮常规剂量导致成瘾 1 例

#### 1. 病例概况

患者,男性,55 岁,个体经营,因进食后哽咽感 1 年余,加重并气短 2 月于 2019-02-13 入院。

病史：1 年余前无明显诱因出现进食后哽噎，以干硬食物为著，无恶心、呕吐，无腹痛、腹胀，未予重视。9 月余前就诊于神木市医院，行胃镜检查（2018-05-07）示：食管距门齿 20-30cm 后壁可见纵行不规则溃疡，边缘菜花样隆起，活检结果示：食管中分化鳞状细胞，遂转诊于唐都医院胸外科行住院经左侧胸腔行“食管癌根治术”，术后吻合口漏伴声音嘶哑。主诉咽喉胀痛、胸部钝痛，给予氨酚羟考酮片镇痛治疗，一次 1 片，每 8 小时一次。随后，患者出现术后“食管狭窄”，行“食道支架植入术”，术后疼痛加重，患者自行将氨酚羟考酮片加量至每次 1 片，每 4 小时一次，并交替使用去痛片 1 片，每 3 小时一次。连续服用氨酚羟考酮片 10 月后，出现阿片类戒断症状，具体表现为若减少服用或漏服后出现烦躁、易怒、焦虑、抑郁、失眠、打哈欠、流泪、流涕、气短、肌肉痛、全身大汗淋漓等症状，通过各种方式威逼家属，强烈渴望服用氨酚羟考酮，并要求每 2 小时服用 1 片，服用氨酚羟考酮片后上述情况明显缓解，并伴有欣快感。

## 2. 讨论

1) 患者是否可诊断为阿片类药物依赖：本例患者因围手术期疼痛开始服用氨酚羟考酮（泰勒宁）。该患者服用剂量为 1 片 Q8H，后自行加量至 1 片 q4h。后加服去痛片 1 片 q3h，连续服用氨酚羟考酮片 10 月后出现戒断症状，具体表现为烦躁、易怒、焦虑、抑郁、失眠、打哈欠、流泪、流涕、气短、肌肉痛、全身大汗淋漓等情况，符合《国际疾病与相关健康问题统计分类（第 10 版）》（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10）“使用阿片类药物所致精神和行为障碍”的诊断标准。患者有强烈的使用氨酚羟考酮片的渴求，且随着病程增加，患者使用剂量增大，且加服其他药物，无法自行控制，最后形成该药物的依赖与戒断。

2) 氨酚羟考酮导致依赖的原因：氨酚羟考酮片（泰勒宁）为复方制剂，包含盐酸羟考酮 5mg，对乙酰氨基酚 325mg。羟考酮是吗啡的衍生物，是从生物碱蒂巴因中提取的半合成的阿片受体激动剂，药理作用与吗啡相似，已有动物实验表明羟考酮与吗啡的强化效应相似，具有相同的精神依赖性潜力。羟考酮为  $\mu$ 、 $\kappa$  受体激动剂，其中  $\mu$  受体与镇痛关系最密切，并也与呼吸抑制、欣快感、成瘾等副作用相关。羟考酮是导致氨酚羟考酮依赖性的主要成分。

## 3. 总结

药物依赖是一组认知、行为和生理症状群，使用者尽管明白使用成瘾物质会带来问题，但还在继续使用。药物滥用和依赖是社会、心理和生物因素相互作用的结果，药物的存在和药理特性是滥用、依赖的必要条件，但是否成为“瘾君子”，还与个体人格特征、生物易感

性有关，而社会文化因素在药物滥用、依赖中起到了诱因作用。

氨酚羟考酮（泰勒宁）适用于多种原因引起的中重度急慢性疼痛，在临床应用非常广泛，安全性和耐受性良好，目前成瘾报道少。但在我国氨酚羟考酮片为按照处方药管理，未按照麻醉药品管理，导致氨酚羟考酮易获得，造成羟考酮滥用可能性增加

（来源：药学部 李亚）

## ·药物警戒·

### 加拿大警示拉莫三嗪嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症风险

从1994年12月至2017年9月，8例在儿童或成人患者中确定或怀疑与拉莫三嗪相关的嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）报告被国际上其他国家监管机构和科学文献确认。截至2018年6月30日，未发现来自加拿大的HLH病例报告。所有的国外病例报告均为严重报告且需要住院。在7例报告中，患者通过对HLH的治疗及停止服用拉莫三嗪后症状得到改善；另外1例报告患者死亡。所有患者骨髓活检结果均为阳性并伴有嗜红细胞现象，且所有病例均与拉莫三嗪使用有合理的时间相关性。尽管被确认的HLH报告数量到目前为止很少，医务人员应意识到该潜在风险。针对该风险，加拿大上市的拉莫三嗪产品说明书的警告和注意事项、不良反应项（上市后药品不良反应）和消费者信息项已更新纳入关于HLH风险信息。

#### 来自加拿大拉莫三嗪产品说明书针对医务人员的关键信息：

1. HLH在因不同适应症而服用拉莫三嗪的儿童和成人患者中发病，大约在服用拉莫三嗪1-4周后发病。
2. HLH是威胁生命的免疫系统病理性过度激活的疾病，临床表现为以全身性过度炎症为代表的症状和体征，如果不及时诊断和治疗，罹患该疾病的患者死亡率较高。
3. HLH临床通常表现为发热、肝脾肿大、皮疹、淋巴结病、神经系统症状、血细胞减少、血清铁蛋白增高、肝肾功能检查结果异常及凝血异常等。
4. 出现以上症状和体征的患者应立即就医进行评估，且HLH的诊断应当纳入考虑。在另一种病因被确认之前，患者应停止服用拉莫三嗪。
5. 不应超过拉莫三嗪的推荐起始剂量和接下的推荐递增剂量。

加拿大卫生部鼓励医务人员及时上报疑似或确认的与拉莫三嗪相关的HLH报告。包含给药剂量、起始治疗和终止治疗日期，合并治疗情况及不良反应发生时间的HLH报告信息

将促进对该潜在风险性问题的更全面评估。

(来源：加拿大 Health Canada 网站)

## 加拿大提示临床试验中利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术患者的全因死亡、血栓和出血事件发生率

2018年12月20日，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息称，利伐沙班用于经导管主动脉瓣置换术（TAVR）患者的三期临床试验（GALILEO）显示，利伐沙班增加患者的全因死亡、血栓和出血事件的发生率。基于初步结果，该临床试验已经终止，并将开展进一步分析。

GALILEO 是随机、开放标签、设阳性对照的多中心三期临床试验，用于评估 TAVR 术后的利伐沙班抗凝策略和抗血小板药物策略的临床效果。试验组给予利伐沙班 10mg 和阿司匹林 75 mg -100mg 每天一次，90 天后利伐沙班 10mg 每天一次维持。对照组给予氯吡格雷 75mg 和阿司匹林 75 mg -100mg 每天一次，90 天后单独使用阿司匹林维持。初步有效性终点包括全因死亡、卒中、全身性栓塞、心肌梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成、症状性瓣膜血栓形成。初步的安全性终点包括危及生命、致残及主要出血事件。该试验不包括伴有房颤的患者。

2018年8月，数据安全监测委员会（DSMB）独立开展了利伐沙班用于 TAVR 术后患者的三期临床试验（GALILEO）的患者安全监测。该临床试验数据的初步分析显示两个研究组的全因死亡、血栓和主要出血事件的数值存在不均衡。利伐沙班组（826 名患者）和抗凝组（818 名患者）的死亡或初次血栓事件的发生率分别为 11.4%和 8.8%，全因死亡率分别为 6.8%和 3.3%，主要出血事件发生率分别为 4.2%和 2.4%。利伐沙班增加患者全因死亡、血栓和出血事件的发生率。DSMB 建议停止该项临床试验。这些初步结果是基于部分收集的数据，一旦获得最终研究数据，包括对已批准适应症的研究数据，将开展最终评估。

TAVR 应用于对标准的心脏瓣膜手术有太高风险但需要主动脉瓣膜置换术的患者。开展 TAVR 术后的患者存在与主动脉瓣狭窄相关的多种临床风险因素。利伐沙班未批准用于人工瓣膜置换术，包括 TAVR 术后患者，因此不应该用于此类患者。

### 加拿大卫生部提醒医务人员：

1. 利伐沙班未批准用于人工瓣膜置换术，包括 TAVR 术后患者的血栓预防。利伐沙班不应用于该类患者。

2. 正在使用利伐沙班的 TAVR 患者，应当停止使用利伐沙班并转换成标准治疗。

（来源：加拿大 Health Canada 网站）

## 英国提示临床试验中西地那非的新生儿持续肺动脉高压症风险

2018 年 11 月 14 日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息，一项旨在研究西地那非治疗怀孕期妇女胎儿宫内生长迟缓的临床试验（STRIDER）显示，与安慰剂组相比，西地那非治疗组出现了更高的新生儿持续肺动脉高压症发生率和新生儿死亡率，基于以上安全性风险，该临床试验被提前终止。

### 英国卫生部对医务人员的建议：

1. 一项独立的临床研究数据显示，西地那非用于治疗怀孕早期胎儿宫内生长迟缓有潜在的伤害，包括新生儿持续肺动脉高压症风险增加及死亡率增加。
2. 西地那非目前未被批准用于治疗宫内生长迟缓。
3. 西地那非不建议在怀孕期用于肺动脉高压的治疗，除非是在绝对必要情况下；西地那非未被批准在妇女中使用。

（来源：英国 MHRA 网站）

## ·抗菌药物·

### 号称死亡率 60% 的“超级真菌”，到底是什么？

4 月 6 日，《纽约时报》报道称纽约市西奈山医院在去年 5 月为一名老年男子做腹部手术时，发现他感染了一种“神秘而致命”的真菌，医院迅速将其隔离在重症监护室。90 天后，该男子在院内死亡，但这种致命的真菌却顽强地存活了下来，院方为此对墙壁、病床、门、水槽、电话都进行了特殊消毒，甚至拆除了部分天花板和地板。

其实早在 2017 年，美国 CDC 就报道过一次超级真菌感染的暴发。在英国，自 2013 年发现第一例感染者以来，也已发生过多次相关的医院感染暴发。而在其他国家，如印度、日本、韩国、巴基斯坦、委内瑞拉、西班牙、南非、以色列、哥伦比亚也都报道过耳念珠菌暴发的情况。

这种被称为“超级真菌”的耳念珠菌是一种院内感染菌。2009 年在一名日本患者的外耳道分泌物中首次发现，它可以从皮肤（很常见），泌尿生殖道（普通），和呼吸道（偶尔）等分离出，导致侵袭性感染，如血流念珠菌感染、心包炎、尿路感染等。

耳念珠菌越来越被关注，是因为较多的分离株呈多重耐药，临床常用的氟康唑对它束手无策，治疗困难，可导致死亡。

### **感染“超级真菌”有何症状，易感人群有哪些？**

感染者大多会有原因不明的发高烧，并伴随各种器官衰竭、呼吸衰竭等表现。但需要注意的是，超级真菌感染主要是发生在长期使用静脉 / 动脉留置导管、外科手术后或是免疫缺陷的患者身上，普通人群大可不必过于恐慌。

美国 CDC 也曾警告护理机构关注，耳念珠菌进入血流后可导致严重的并发症，通常是通过伤口、呼吸机与导管，特别是住院与长期护理机构内的病患特别易患。

### **“超级真菌”感染如何治疗？**

早期感染源控制被认为是目前降低死亡率的重要措施。

目前对于普通念珠菌的治疗药物主要有：氟康唑、棘白菌素类（卡泊芬净、米卡芬净等）、两性霉素 B。

血培养出现念珠菌后，需利用 MALDI-TOF MS 和 DNA 测序才能准确鉴定是否是耳念珠菌感染。

在获得鉴定结果前，对于侵袭性真菌病，美国指南目前建议选择棘白菌素作为经验治疗；后期需结合感染部位、药物的组织分布和耐药性选择适宜的药物（比如棘白菌素不适合尿路感染），或者联合治疗。

### **如何避免“超级真菌”感染？**

耳念珠菌与医院内暴发相关的其他病原体一样，它似乎在病人和受污染的环境之间具有很高的传播性，这就强调了有效的感染预防和控制措施至关重要。应从患者、终末消毒、设备消毒和废物、织物处理几方面进行严格的院内感控。

（来源：丁香园，2019 年 4 月 10 日）

## **肺结核强化治疗期利奈唑胺是否优于乙胺丁醇**

近期一项研究显示，未观察到短期使用利奈唑胺 8 周会提高培养转化率。

利奈唑胺可改善多药耐药结核患者的结局，但对于普通结核患者，利奈唑胺代替乙胺丁醇是否更为有效，尚是未知。研究者调查了利奈唑胺代替乙胺丁醇是否可增加肺结核患者治疗 8 周时的痰培养转化比例。结果发表于 *Lancet Infect Dis* 杂志。

研究者进行了一项 2 期多中心随机开放标签试验，研究对象为首尔国立大学 3 家附属医

院和韩国首尔城南国家医学中心的肺结核患者。患者入组标准为，20~80岁、肺结核痰培养阳性和对利福平不耐药，当前给药时间为7天或以下。

按照1:1:1的比例将患者随机分为3组。对照组接受乙胺丁醇（2个月）和异烟肼、利福平、吡嗪酰胺。第二组使用利奈唑胺（600mg/d）2周；第三组使用利奈唑胺4周，不使用2个月的乙胺丁醇。研究者使用最小化方法进行随机分组，根据机构、胸片空洞和糖尿病进行分层。

首要终点为治疗8周后液体培养转阴患者的比例。主要结果：

2014年2月19日~2017年1月13日，总共纳入了429名患者，其中的428人随机分配到3组：对照组142人，利奈唑胺2周组143人，利奈唑胺4周组143人。其中，401符合首要疗效分析。

改良意愿治疗分析中，治疗8周时，对照组、利奈唑胺2周组、利奈唑胺4周组液体培养阴性的患者数分别为103/134（76.9%）、111/135（82.2%）、100/132（75.8%）人。

利奈唑胺2周组与对照组的差异为5.4%（95% CI，-4.3~15.0；P=0.28），4周组与对照组的差异为-1.1%（95% CI，-11.3~9.1；P=0.83）。

各组出现至少1例不良事件的患者数相似（对照组：86/137（62.8%）；2周组：79/138（57.5%）；4周组：75/121（62.0%））。无患者出现利奈唑胺耐药。

结论：

未观察到短期使用利奈唑胺8周会提高培养转化率。然而，安全性分析和耐药特征表明，利奈唑胺在缩短药物敏感结核病疗程中潜在发挥作用。

（来源：医脉通网站，2019年3月20日）

## ·科研动态·

### CMAJ：大量摄入维生素D可引发肾衰竭

近日，一项刊登在国际杂志CMAJ上的研究报告中，来自多伦多大学的科学家们通过研究揭示了摄入过多维生素D的危害。

研究者表示，一名54岁的男子从东南亚旅行归来后（大部分假期都在进行日光浴），其机体中肌酐水平升高，表明肾脏功能受损。在超过两年半的时间里，这名男子每天服用8-12滴维生素D，共计8000-12000IU单位，他并没有骨质流失和维生素D缺乏症的病史。

Bourne Auguste 博士表示，尽管由于治疗范围很大，维生素 D 毒性的报道很少，但其在各种处方药中的广泛使用可能会对不知情的患者带来一定的健康风险。成人维生素 D 每日的推荐摄入量为 400-1000 IU，对于骨质疏松症风险的成年人和老年人而言，推荐剂量未 800-2000 IU 单位。

研究者指出，患者和临床医生应该更好地了解不受限制地使用维生素 D 时所带来的潜在健康风险，鉴于当前的新发现，目前加拿大关于在**低风险人群中**使用**维生素 D**的指导方针或许还需要重新审视。

（来源：《加拿大医学协会杂志》（CMAJ），2019 年 4 月 8 日）

## NEJM：新疗法可助降低糖尿病人肾衰、心衰风险

澳大利亚研究人员在新一期美国《新英格兰医学杂志》上报告，他们开发的一种新疗法可将糖尿病人的肾衰竭发病风险降低三分之一。

据报告，这种疗法还可让糖尿病人的心脏衰竭发病率降低超过 30%，其他主要心血管疾病的发病风险降低约 20%。这有望使全球数亿糖尿病患者受益。

研究人员从 30 多个国家和地区招募了 4401 名糖尿病患者参加临床试验。其中一半的志愿者在现有治疗方案基础上加服了药物**卡格列净**，而另外一半对照组患者加服的是安慰剂。

这一最新研究结果显示，服用卡格列净后，糖尿病人患上肾功能衰竭或因肾功能衰竭死亡的风险降低了约 30%。此外，出现心脏衰竭等心血管疾病的风险也显著降低。研究显示，服用这一药物也没有增加出现主要副作用的风险。

（来源：《新英格兰医学杂志》（NEJM），2019 年 4 月 14 日）

## NEJM：甲状腺过氧化物酶抗体阳性女性在孕前服用左甲状腺素不增加活产率

即使甲状腺功能正常，甲状腺过氧化物酶抗体也会增加流产和早产的风险。既往小型试验表明使用左旋甲状腺素可以降低这种不良结局的发生率。

近日，NEJM 上发表了一篇研究文章，研究人员进行了一项双盲、安慰剂对照试验，以研究左旋甲状腺素治疗是否会增加甲状腺过氧化物酶抗体阳性的甲状腺功能正常且有流产或不孕史的女性活产率。来自英国 49 家医院的 19585 名女性接受了甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺功能检测。研究人员随机分配了 952 名女性，在受孕前至妊娠结束每天服用 50  $\mu$ g

左旋甲状腺素（476 名女性）或安慰剂（476 位女性）。该研究的主要结局是妊娠至少 34 周后的活产。

主要结局的随访率为 98.7%（952 名女性中有 940 名）。左甲状腺素组中 470 名女性中有 266 人（56.6%）怀孕，安慰剂组中 470 名女性中有 274 人（58.3%）怀孕。左旋甲状腺素组的活产率为 37.4%，安慰剂组为 37.9%（相对风险为 0.97；95%置信区间[CI]为 0.83 至 1.14， $P=0.74$ ；绝对差值为-0.4 个百分点；95%CI 为-6.6 至 5.8）。其他妊娠结局（包括妊娠丢失或早产）或新生儿结局之间没有显著的组间差异。左甲状腺素组中 5.9%的女性发生严重不良事件，安慰剂组为 3.8%（ $P=0.14$ ）。

由此可见，在甲状腺过氧化物酶抗体阳性的甲状腺功能正常女性中使用左旋甲状腺素不会得到比安慰剂更高的活产率。

（来源：《新英格兰医学杂志》（NEJM），2019 年 4 月 4 日）

## JAHA：他汀类药物与糖尿病发生呈时间剂量相关性

他汀类药物被越来越广泛地用于一级预防，但是他汀药物与糖尿病发生的相关性问题不容忽视。

本研究纳入了 2005-2012 年年龄 $\geq 40$  岁的符合他汀类药物适应症的高血脂患者，主要终点事件是接受药物治疗后的新发糖尿病。在 2162119 名符合他汀药物治疗适应症的高血脂患者中，有 29.5%患者曾经使用过他汀类药物，经过平均 3.9 年时间的随访，相比于从没使用过他汀药物患者，使用过他汀药物患者的糖尿病风险明显更高（HR: 1.88；95% CI, 1.85 - 1.93），且他汀药物使用的时间越长，糖尿病发生风险越高。另外，他汀药物使用的剂量和强度同样与糖尿病的发生风险相关。

研究结果显示，在服用他汀类药物作为一级预防的患者中，药物剂量和服用时间与糖尿病的发生风险均呈相关性。

（来源：《美国心脏学会杂志》（JAHA），2019 年 1 月）

## ·处方点评·

### 2019 年 1 月抗菌药物医嘱点评分析报告

#### 一、抽样方法

随机抽取 2019 年 1 月相关临床科室各 30 份使用抗菌药物的出院病历进行点评，全院共点评病历 819 份。

## 二、点评依据

1. 2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》；
2. 药品说明书。

## 三、点评结果

用药目的	问题描述	点评总例数（例）	不合理例数（例）	不合理率（%）
术前预防用药	无预防指征用药	250	15	6.00
	给药时机不合理		35	14.00
	预防选药不合理		127	50.80
	预防用药疗程不合理		78	31.2
治疗用药	无指征治疗用药	600	53	8.83
	治疗选药不合理		10	1.67
	禁忌症用药		1	0.17
	单次给药剂量不适宜		17	2.83
	给药频次不适宜		36	6.00
	给药途径不适宜		1	0.17
	用药疗程不适宜		3	0.50
	联合用药不适宜		23	3.83
	无指征或频繁换药		10	1.67

## 四、点评问题分析及用药建议

1、本次点评发现 15 例手术病历存在无预防用药指征，主要表现为 I 类切口清洁手术无高危因素者使用抗菌药物预防感染。根据 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》推荐，手术部位无污染，通常不需预防使用抗菌药物，如有手术范围大、时间长、涉及重要脏器等高危因素者可考虑预防使用。

2、本次点评中 35 例手术病历存在预防使用抗菌药给药时机不合理问题。根据 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》推荐，静脉输注应在皮肤、黏膜切开前 0.5-1 小时内或麻醉开始时给药，在输注完毕后开始手术，保证手术部位暴露

时局部组织中抗菌药物达到所需浓度。

3、本次点评中 127 例手术病历存在预防选药不合理的问题，围术期主要是预防手术部位感染，包括浅表切口感染、深部切口感染和手术所涉及器官/腔隙感染，常为葡萄球菌感染，因此，根据 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》推荐，除头孢菌素过敏或术前发现耐药可能性者，一般推荐使用一、二代头孢菌素进行预防，必要时联合甲硝唑等。

4、本次点评中 78 例手术病历存在预防使用疗程不合理问题，根据 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》推荐，手术时间较短（<2 小时）的 I 类切口手术术前给药一次即可，如时间超过 3 小时或超过所用药物半衰期的 2 倍以上，或成人出血量超过 1500ml，术中应追加一次。I、II 类切口手术预防用药疗程不超过 24 小时，必要时延长至 48 小时。

5、本次点评中 53 例非手术病历存在无感染指征用药问题，主要表现为给予抗菌药物治疗的患者病历中无感染相关描述，住院期间无感染相关诊断及实验室检查结果，长期无指征用药不但可增加耐药菌产生风险和药物不良反应发生风险，还会增加患者经济负担，导致医疗资源浪费，建议严格掌握抗菌药物使用指征，及时在病程中进行记录。

6、本次点评中 36 例非手术病历存在给药频次不适宜问题，抗菌药物分为时间依赖型和浓度依赖型，对于常用的青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类均为时间依赖型，药物起效取决于血药浓度超过最低抑菌浓度的时间，因此该类药物除头孢曲松一天一次给药外均为每天给药 2-4 次；喹诺酮类、氨基糖苷类为浓度依赖型，药物起效与血药浓度有关，因此该类药物一般每天 1-2 次给药。给药频次不够或过多，可能影响抗菌治疗效果，诱发耐药菌产生，或增加药物不良反应发生风险。

7、本次点评中，23 例非手术病历存在联合应用不适宜问题，抗菌药物联合应用应满足以下指征和原则：①病原菌未查明的严重感染；②单一抗菌药物不能控制的严重感染；③需长疗程治疗，但病原菌易对某些药物产生耐药性的感染；④毒性较大的抗菌药物，联合用药时剂量可适当减少。联合用药宜选用具有协同或相加作用的药物，避免同时使用有同样严重不良反应的药物。

8、本次点评中，还存在单次给药剂量不适宜 17 例，选药不适宜和频繁换药

各 10 例，用药疗程不适宜 3 例，给药途径不适宜及存在用药禁忌各 1 例，建议在使用抗菌药物前了解该药的抗菌谱，根据流行病学特点或药敏试验结果进行选药，用药时根据说明书推荐结合患者个体化情况选择适宜的用法用量。

**（责任药师：余静洁）**

# 《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。