

# 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

蔡艳

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

jdeyyxb@163.com

## 网址

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

Hospitals/Main

2019年第3期(总第84期)

·药事管理·	1
2019版国家医保目录正式发布	1
新《药品管理法》通过 将于12月正式施行	2
含羟考酮复方制剂等品种列入精神药品管理	2
·治疗指南·	3
阿司匹林一级预防中国专家共识(2019年版)	3
静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)	5
·合理用药·	7
化疗所致恶心呕吐评估与管理	7
重组人粒细胞刺激因子(CSF)在实体瘤中的应用要点	8
·药物警戒·	10
英国修订口服维A酸类药物的预防妊娠教育材料	10
GLP-1受体激动剂与胰岛素联用致糖尿病酮症酸中毒风险	11
国家药监局修订甲泼尼龙琥珀酸钠说明书	11
·抗菌药物·	12
胆道外科抗菌药物规范化应用专家共识(2019版)	12
2019年多粘菌素最佳使用方法国际共识	13
·科研动态·	14
Lancet: 阴道分娩手术预防性应用抗生素有益	14
JAMA: 二甲双胍对肾功能减退的糖尿病患者安全性良好	15
Lancet: 男女心衰患者药物治疗效果的性别差异	15
·处方点评·	16
马来酸桂哌齐特注射液临床使用专项点评分析	16

## ·药事管理·

### 2019 版国家医保目录正式发布

8月20日，国家医保局、人力资源社会保障部制定的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（以下简称《药品目录》）正式发布。本次药品目录调整是国家医保局成立后首次全面调整，也是2000年第一版药品目录以来对原有目录品种的一次全面梳理。

新版医保目录的西药、中成药部分共收载药品2643个，包括西药1322个，中成药1321个，中药饮片采用准入法管理，共纳入892个。常规准入的药品，中西药基本平衡，甲类药品数量适当增加。目录中收载甲类药品640个，较2017年增加46个，其中西药398个，中成药242个。

#### 一、新增品种

本次目录调整常规准入部分共新增了148个品种。其中，西药47个，中成药101个。新增药品覆盖了要优先考虑的国家基本药物、癌症及罕见病等重大疾病治疗用药、慢性病用药、儿童用药等。其中通过常规准入新增重大疾病治疗用药5个，糖尿病等慢性病用药36个，儿童用药38个，绝大部分国家基本药物通过常规准入或被纳入拟谈判药品名单，并将74个基本药物由乙类调整为甲类。

#### 二、调出品种

主要是被国家药监部门撤销文号的药品以及临床价值不高、滥用明显、有更好替代的药品，共调出150个品种，除被国家药监部门撤销文号的药品外，共调出79个品种。专家重点参考了6月份国家卫生健康委发布的第一批国家重点监控合理用药药品目录，经专项论证，一致决定将国家医保药品目录中的重点监控药品全部调出，为调入更多救命救急的好药腾出空间。

此外，国家医保局同时公布了拟纳入谈判药品情况，对于临床价值高但价格昂贵或对基金影响较大的专利独家药品，根据专家评审和投票遴选结果，初步确定将128个药品纳入拟谈判准入范围，包括109个西药和19个中成药。这些药品的治疗领域主要涉及癌症、罕见病等重大疾病、丙肝、乙肝以及高血压、糖尿病等慢性病等。

同时，国家医保局发布文件明确提出：各地严格按照国家基本医疗保险药品目录执行，原则上不得自行制定目录或用变通的方法增加目录内药品。也就是说，地方原有15%的调整权取消，地方医保目录即将取消。

（来源：赛柏蓝）

## 新《药品管理法》通过 将于12月正式施行

8月26日，新修订的《中华人民共和国药品管理法》经十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过。修订后的药品管理法共十二章155条，将于2019年12月1日开始施行。现节选第六章“医疗机构药事管理”相关条款如下。

第六十九条 医疗机构应当配备依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员，负责本单位的药品管理、处方审核和调配、合理用药指导等工作。非药学技术人员不得直接从事药剂技术工作。

第七十条 医疗机构购进药品，应当建立并执行进货检查验收制度，验明药品合格证明和其他标识；不符合规定要求的，不得购进和使用。

第七十一条 医疗机构应当有与所使用药品相适应的场所、设备、仓储设施和卫生环境，制定和执行药品保管制度，采取必要的冷藏、防冻、防潮、防虫、防鼠等措施，保证药品质量。

第七十二条 医疗机构应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核。

医疗机构以外的其他药品使用单位，应当遵守本法有关医疗机构使用药品的规定。

第七十三条 依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员调配处方，应当进行核对，对处方所列药品不得擅自更改或者代用。对有配伍禁忌或者超剂量的处方，应当拒绝调配；必要时，经处方医师更正或者重新签字，方可调配。

第七十四条 医疗机构配制制剂，应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得医疗机构制剂许可证。无医疗机构制剂许可证的，不得配制制剂。

医疗机构制剂许可证应当标明有效期，到期重新审查发证。

第七十五条 医疗机构配制制剂，应当有能够保证制剂质量的设施、管理制度、检验仪器和卫生环境。

医疗机构配制制剂，应当按照经核准的工艺进行，所需的原料、辅料和包装材料等应当符合药用要求。

第七十六条 医疗机构配制的制剂，应当是本单位临床需要而市场上没有供应的品种，并应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准；但是，法律对配制中药制剂另有规定的除外。

医疗机构配制的制剂应当按照规定进行质量检验；合格的，凭医师处方在本单位使用。

经国务院药品监督管理部门或者省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，医疗机构配制的制剂可以在指定的医疗机构之间调剂使用。

医疗机构配制的制剂不得在市场上销售。

(来源：国家药品监督管理局网站)

## 含羟考酮复方制剂等品种列入精神药品管理

2019年7月11日，国家药监局、公安部、国家卫生健康委联合发布《关于将含羟考酮复方制剂等品种列入精神药品管理的公告》(2019年第63号)，决定将含羟考酮复方制剂等品种列入精神药品管理。公告如下：

一、口服固体制剂每剂量单位含羟考酮碱大于5毫克，且不含其它麻醉药品、精神药品或药品类易制毒化学品的复方制剂列入第一类精神药品管理；

二、口服固体制剂每剂量单位含羟考酮碱不超过5毫克，且不含其它麻醉药品、精神药品或药品类易制毒化学品的复方制剂列入第二类精神药品管理；

我院现有品种氨酚羟考酮片(对乙酰氨基酚325mg：羟考酮5mg)(泰勒宁)

三、丁丙诺啡与纳洛酮的复方口服固体制剂列入第二类精神药品管理。

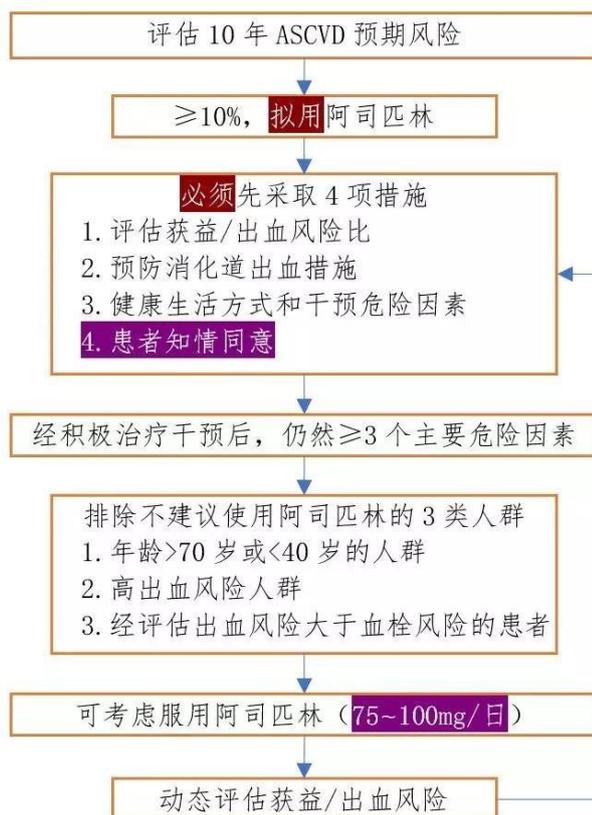
本公告自2019年9月1日起施行。

(来源：国家药监局官网)

## ·治疗指南·

### 阿司匹林一级预防中国专家共识(2019年版)

2019年8月，《2019阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识》发布。共识明确提出了阿司匹林用于一级预防的更加精准的适用人群以及3类不适宜人群，并提供了流程图。



高出血风险人群包括：未控制的高血压；有胃肠道出血、消化道溃疡或其他部位出血病史；未根除的幽门螺杆菌感染；正在使用增加出血风险的其他药物（包括抗血小板药物、抗凝药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药物）；血小板减少、凝血功能障碍、严重肝病或慢性肾病 4~5 期等。

主要危险因素如下：

序号	主要危险因素	
1	早发心血管病家族史：一级亲属发病年龄 < 50 岁	不可控因素
2	吸烟	可控因素
3	肥胖：BMI $\geq 28\text{kg/m}^2$	可控因素
4	高血压	可控因素（药物）
5	糖尿病	可控因素（药物）
6	血脂异常：TC $\geq 6.2\text{mmol/L}$ ，或 LDL-C $\geq 4.1\text{mmol/L}$ ，或 HDL-C $< 1.0\text{mmol/L}$	可控因素（药物）
7	冠状动脉钙化评分 $\geq 100$ 或非阻塞性冠状动脉狭窄（<50%）	不推荐常规检查

（来源：药评中心）

## 静脉铁剂应用中国专家共识（2019年版）

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组近期发布了《静脉铁剂应用中国专家共识（2019年版）》，介绍了目前静脉铁剂的优势及不良反应处理。

### 一、贫血及铁缺乏诊断标准

贫血常用的诊断标准有 WHO 标准：年龄 $\geq 15$ 岁，男性血红蛋白（HGB） $< 130$  g/L，女性 HGB $< 120$  g/L，而中国标准为男性 HGB $< 120$  g/L，女性 HGB $< 110$  g/L，孕妇 HGB $< 100$  g/L。铁缺乏目前尚无统一的诊断标准，血清铁蛋白浓度 $< 20\mu\text{g/L}$ 可诊断铁缺乏。

### 二、静脉铁剂的应用

以下情况下使用静脉铁剂要优于口服铁剂：①患者不能或不愿忍受口服铁剂的胃肠道不良反应；②患者更愿意通过 1~2 次就诊就补足贮存铁，而不愿耗时几个月；③持续性失血且超过了口服铁剂满足补铁需求的能力（例如严重子宫出血、黏膜毛细血管扩张）；④解剖或生理情况影响口服铁剂的吸收；⑤合并炎症而干扰铁代谢稳态；⑥预期失血量中一大量（ $> 500$  ml）的手术，或 $< 6$ 周内需行手术的铁缺乏患者。对于上述很多患者，静脉铁剂可能更符合成本效益。

1. 静脉铁剂在围手术期应用：2017年《围手术期贫血和铁缺乏管理》的国际共识声明指出：静脉铁剂应作为对口服铁剂无应答/不能耐受或 6 周内需行手术的铁缺乏患者的一线治疗方案；贫血伴/不伴炎症患者，静脉铁剂在补充储存铁和升高 HGB 水平高度有效，大多数手术患者给予 1000~1500mg 的剂量，通常 1~2 次缓慢静脉输注（ $< 1$  h），多数患者 3 d 内好转，HGB 升高迅速。

2. 静脉铁剂在妇产科中应用：补铁可有效治疗妊娠女性的贫血，与口服铁剂相比，静脉铁剂改善血红蛋白水平的效果与之相似，并且不良事件更少，包括胃肠道症状显著减少。如果妊娠期未能补足铁（或未完全补足），可在产后进行补足。然而，不建议推迟到产后再补铁，因很可能导致胎儿缺铁。

3. 静脉铁剂在肾性贫血中应用：静脉铁剂是目前对透析和非透析的慢性肾功能不全患者的标准治疗。①血液透析患者应常规采用静脉补铁。1 个疗程剂量常为 1000 mg，1 个疗程完成后，仍血清铁蛋白 $\leq 500\mu\text{g/L}$ 和转铁蛋白饱和度（TSAT） $\leq 30\%$ ，可以再重复治疗 1 个疗程。②静脉途径铁剂维持性治疗：推荐 100 mg 每 1~2 周 1 次。如果患者 TSAT $\geq 50\%$ 和（或）血清铁蛋白 $\geq 800\mu\text{g/L}$ ，应停止静脉补铁 3 个月，随后重复检测铁指标以决定静脉补铁是否恢复。当 TSAT 和血清铁蛋白分别降至 $\leq 50\%$ 和 $\leq 800\mu\text{g/L}$ 时，可考虑恢复静脉补

铁，但每周剂量需减少 1/3~1/2。

4. 静脉铁剂在炎症性肠病（IBD）中应用：许多 IBD 患者对口服铁剂严重不耐受，还可能增加疾病活动度、加重腹痛。对于 IBD 患者，尤其是疾病活动度高或贫血更为严重的患者，倾向于使用静脉铁剂。

5. 静脉铁剂在其他情况应用：因萎缩性胃炎、消化性溃疡以及肠道疾病影响口服铁剂吸收的情况，可考虑使用静脉铁剂。因各种原因导致的消化道大量出血可根据病情使用静脉铁剂以使血红蛋白较早提升，但肝硬化导致的上消化道大出血因肝功能较差应慎用静脉铁剂。慢性炎症性贫血合并铁缺乏时，由于炎症因子使铁调素水平升高，会抑制肠道对口服铁剂的吸收，故应使用静脉铁剂补铁。

### 三、静脉铁剂的选择、使用以及不良反应管理

1. 常用静脉铁剂：现有多种静脉铁剂可供使用，包括低分子右旋糖酐铁、羧基麦芽糖铁、蔗糖铁和异麦芽糖酐铁。

2. 常用静脉铁剂的用法用量：铁剂的使用剂量取决于治疗的目标是纠正贫血还是完全补足贮存铁。一般是根据患者的体重、当前血红蛋白浓度，以及每毫升铁剂中元素铁的含量来计算剂量的。

（1）缺铁性贫血补铁剂量计算： $\text{体重 (kg)} \times (\text{需达到的 HGB}-\text{实际 HGB}) (\text{g/L}) \times 0.24 + \text{体内储备铁量 (mg)}$ 。

（2）失血的补铁量计算：

如果失血量未知：静脉给予 200 mg 铁（4 mL 右旋糖酐铁）可使血红蛋白增加相当于一个单位血[400mL 血，HGB 为 150 g/L 或 9.3 mmol/L-含铁量=204mg(0.34%×0.4×150)]

需补充的铁(mg)=失血单位数×200

所需的右旋糖酐铁毫升数=失血单位数×4

3. 不良反应及其管理：静脉铁剂有可能引起过敏反应，包括可能危及生命的全身性过敏反应。然而，这些严重过敏反应是极其罕见的。除严重过敏反应外，静脉铁剂还可能引起一些非过敏性输注反应，包括自限性荨麻疹、心悸、头晕及颈背痉挛。通常这些反应的发生率不到 1%。

### 四、总结与推荐

1. 所有缺铁性贫血的患者和缺铁但无贫血的患者，都必须找到并纠正病因，尤其对于新发缺铁的成人。

2. 重度贫血、重度症状性贫血(如伴心肌缺血症状)或危及生命的贫血患者，均应输注

红细胞来治疗。

3. 无并发症的缺铁性贫血患者，一般采用口服铁剂来治疗，因为给药方便。

4. 因为目前有毒性减低的静脉制剂，降低了患者选择静脉铁剂的意愿阈值。对于妊娠女性和炎症性肠病、手术或慢性肾脏病的患者，常用静脉铁剂治疗。

5. 在很多情况下静脉铁剂优于口服铁剂，包括持续性失血、生理或解剖异常干扰口服铁剂的吸收或铁代谢稳态，以及不耐受口服铁剂的不良反应。

6. 在输注静脉铁剂之前不常规给予药物，而且避免使用苯海拉明。对于有哮喘、炎性风湿性疾病或多种药物过敏史的患者，一般在输注铁剂之前只给予糖皮质激素。

7. 静脉铁剂治疗无效的原因可能是初始诊断错误、存在持续性失血或存在其他疾病。对其中一些疾病的评估可能尤其重要。

（来源：医脉通）

## ·合理用药·

### 化疗所致恶心呕吐评估与管理

化疗所致恶心呕吐（CINV）是最常见的化疗不良反应，易造成代谢紊乱、营养失调及体重减轻，对患者的情感、社会和体力功能都会产生明显的负面影响，更是患者畏惧化疗、生活质量下降和依从性下降的重要原因之一。急性恶心呕吐一般发生在给药后数分钟至数小时，并在给药后 5-6 h 达高峰，但多在 24 h 内缓解。延迟性恶心呕吐多在化疗 24 h 之后发生，一般可持续 2-5 d。

1. 目前用于化疗前评估的化疗药物致吐风险分级是否合理？

化疗方案的致吐风险分级将抗肿瘤药物分为高度、中度、低度和轻微 4 个致吐风险等级，是指在不予以预防处理时单用该化疗药物发生急性恶心呕吐的概率，>90%为高度致吐风险等级，30%-90%为中度致吐风险等级，10%-30%为低度致吐风险等级，<10%为轻微致吐风险等级。联合化疗时，临床常规按照联合方案中单药最高致吐风险来做预防推荐和处理可能存在一定缺陷，特别是多种非高度致吐风险药物联用时。

2. 高度致吐风险静脉化疗药物的推荐预防方案是什么？

对于高度致吐风险的静脉化疗方案，急性 CINV 首先推荐给予 5-羟色胺 3 受体拮抗剂（5-HT<sub>3</sub> RA）+地塞米松（DXM）+神经激肽 1 受体拮抗剂（NK-1 RA）±劳拉西洋进行预防性止吐。备选方案有：5-HT<sub>3</sub> RA + DXM + NK-1 RA +奥氮平、5-HT<sub>3</sub> RA+DXM+奥氮平。

延迟性 CINV 首先推荐给予 DXM+NK-1 RA±劳拉西洋，亦可选择 DXM+NK-1 RA+奥氮平（或米氮平）、DXM+沙利度胺进行预防性止吐。

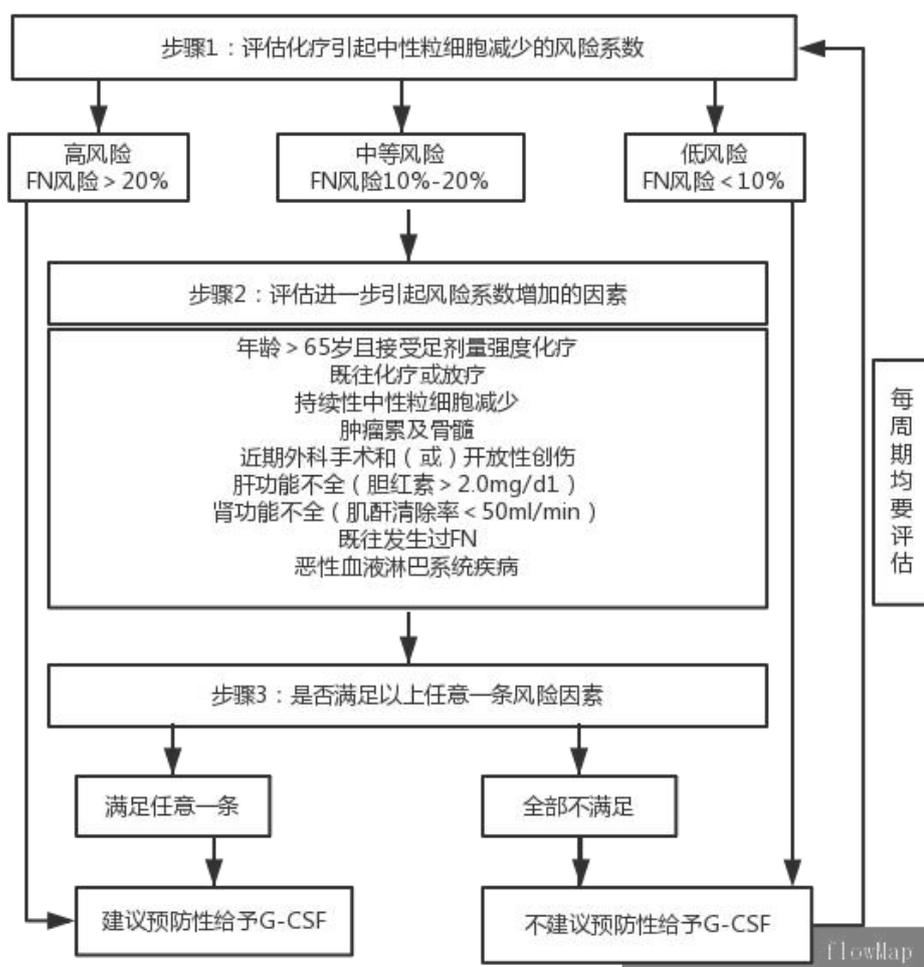
3. 如何根据前 1 个疗程的止吐药物使用情况及恶心呕吐的经历制定下 1 个周期的止吐方案？

目前共识专家组认为，根据前 1 个疗程止吐治疗的效果如何调整下 1 个周期止吐方案尚无统一推荐。但前 1 个疗程出现过爆发性呕吐的患者，推荐下 1 个周期采用更高级别止吐方案或依据爆发性呕吐有效控制药物调整下 1 个周期止吐方案。

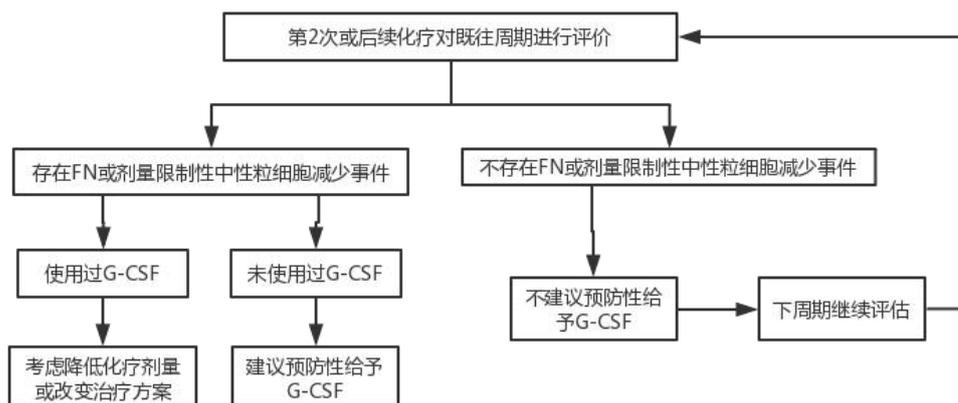
（来源：药学部）

## 重组人粒细胞刺激因子（G-CSF）在实体瘤中的应用要点

### 1. 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的一级预防路径



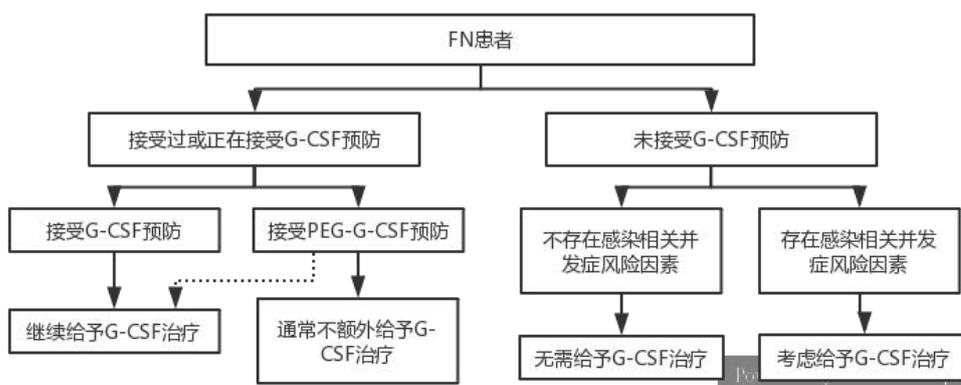
### 2. 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的二级预防路径



### 3. G-CSF 和 PEG-G-CSF 预防使用方法

	G-CSF	PEG-G-CSF
用法	皮下注射为首选	
用量	每日剂量 2-5ug/kg, QD	6mg 固定剂量或 100 μg/kg
用药时机	化疗结束后 24-72 小时使用	化疗结束后 48-72 小时使用
停药时机	直至 ANC 水平越过最低点, 恢复或接近正常水平 (ANC 回升至 $2 \times 10^9/L$ 以上)	请勿在使用细胞毒性化疗药物前 14 天到化疗后 24 内使用

### 4. FN 患者治疗性应用 G-CSF 的路径



### 5. 治疗性使用 G-CSF 的用法与用量

1) G-CSF 2-5ug/kg (根据机构规定的体重限制, 取整至最接近药瓶规格), 皮下或静脉注射, 每日 1 次; 2) 持续用药, 直至 ANC 水平越过最低点, 恢复或接近正常水平 (ANC 回升至  $2 \times 10^9/L$  以上)。

(来源: 药学部)

## ·药物警戒·

### 英国修订口服维 A 酸类药物的预防妊娠教育材料

2019 年 6 月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布消息称，用于支持使用阿维 A、维 A 酸和异维 A 酸的医务人员和女性患者的教育材料已经简化和统一。这些教育材料包括：

- 处方者检查单-可供皮肤科医生、皮肤科专科护士或对皮肤科这类药物有处方倾向的全科医生使用，以记录与患者对风险的讨论情况。且应向患者提供一份副本。
- 患者提示卡-由皮肤科医生、皮肤科专科护士或全科医生提供，以强化告知围绕风险的关键安全性信息。
- 药师检查单-药师在配发口服维 A 酸药物时的备忘录。

预防妊娠计划的条款包括，有怀孕风险的女性患者应根据避孕方法和怀孕风险定期接受随访和妊娠测试。关于口服维 A 酸类药物妊娠测试要求的监管建议见下表。妊娠测试应该在开具处方和配发药品的同一天进行。妊娠测试的日期和结果应在医疗报告中记录。

口服维 A 酸 类药物	妊娠测试建议		
	治疗前	治疗中	治疗后
阿维 A	第一次使用前三天	按照怀孕风险，理想状态下每月进行检测	停止治疗后三年内，每 1-3 个月进行一次
阿利维 A 酸	首次处方开具前不久（最好是几天）	按照怀孕风险，理想状态下每月进行检测*	停止治疗后一个月
异维 A 酸	首次处方开具前不久（最好是几天）	按照怀孕风险，理想状态下每月进行检测*	停止治疗后一个月

\* 应根据患者的性生活情况、近期月经史（月经异常、月经过少或闭经）和使用的避孕方法，确定是否需要每月进行重复妊娠测试。

局部使用维 A 酸类药物的致畸风险：妊娠期间局部使用维 A 酸类药物（局部用阿达帕林、阿利维 A 酸、异维 A 酸、他扎罗汀及维 A 酸），其全身暴露被认为是可忽略不计的。然而，由于不能排除风险，作为预防措施，在怀孕期间应禁止局部使用维 A 酸类药物。应建议育龄期妇女在计划怀孕时不要局部使用维 A 酸药物，如果她们有怀孕的可能，则应使用有效的避孕措施，以尽量减少怀孕中意外暴露的风险。

（来源：英国 MHRA 网站）

## GLP-1 受体激动剂与胰岛素联用致糖尿病酮症酸中毒风险

2019 年 6 月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，在胰高血糖素样肽-1（GLP-1）与胰岛素联合使用治疗 2 型糖尿病患者过程中，当联用的胰岛素剂量迅速降低或停药时，可能导致糖尿病酮症酸中毒风险。GLP-1 受体激动剂并非胰岛素替代药品，胰岛素的任何减量应采用阶梯方式，并谨慎自我监测血糖。胰岛素突然停药或减量可导致血糖控制不良，并伴随糖尿病酮症酸中毒风险。

截至 2019 年 5 月底，MHRA 的黄卡计划已收到 26 例关于糖尿病酮症酸中毒报告。其中，10 例报告患者使用艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽后，出现酮体生成相关反应（如血酮体升高、酮尿）。与之对应，2007 年至 2018 年间，英国这 3 种药物的估计暴露量约为 200 万患者-年。在约 1/3 的英国病例报告中，启动 GLP-1 受体激动剂治疗时胰岛素停药或迅速减量。

MHRA 正在对艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽的产品特征性概要和患者信息说明书进行更新，以提示对胰岛素减量推荐采用阶梯式方法，并建议在调整胰岛素剂量时必须进行血糖自我监测，尤其是在启动 GLP-1 受体激动剂治疗期间。

对医务人员的建议：

- 已有与艾塞那肽、利拉鲁肽和度拉糖肽相关的严重且危及生命的糖尿病酮症酸中毒病例报告，尤其是在联用的胰岛素停药或迅速减量后。
- 调整胰岛素剂量时，必须自我监测血糖，尤其是当启动 GLP-1 受体激动剂治疗且减少胰岛素剂量时。
- 如果降低胰岛素剂量，建议采用阶梯式方法。
- 与患者讨论糖尿病酮症酸中毒的风险因素以及体征和症状，并建议他们出现上述情况时立即就医。

（来源：英国 MHRA 网站）

## 国家药监局修订甲泼尼龙琥珀酸钠说明书

为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对含牛源性乳糖的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书【禁忌】、【注意事项】项进行修订。具体修订内容如下：

一、禁忌

【禁忌】项增加以下内容：

本品禁用于已明确对牛乳过敏的患者。

## 二、注意事项

【注意事项】增加以下内容：

“本品辅料中包含牛源性乳糖，因此可能含有微量的牛乳蛋白（牛乳过敏原）。据报道，对牛乳蛋白过敏的患者在使用本品治疗急性过敏性疾病时曾发生严重的变态反应，包括支气管痉挛和严重过敏反应。已明确对牛乳过敏的患者禁用本品（参见【禁忌】），疑似对牛乳过敏的患者慎用本品，尤其是儿童。

对于使用本品治疗急性过敏性疾病的患者，如果症状恶化或出现新的过敏症状，应考虑牛乳蛋白引起的过敏反应（参见【禁忌】），应停用本品，并对患者的病症进行相应治疗。”

（来源：国家药品监督管理局）

# ·抗菌药物·

## 胆道外科抗菌药物规范化应用专家共识（2019 版）

2019 年 8 月，中华医学会外科学分会胆道外科学组、中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会和中华外科杂志编辑部相关专家，制定并发布了 2019 版《胆道外科抗菌药物规范化应用专家共识》（以下简称共识），关于抗菌药物使用方案推荐如下。

1. I、II 级急性胆道感染可给予第二、三代头孢菌素，如头孢呋辛、头孢曲松等，同时联合硝基咪唑类药物，或直接选择头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦。

2. III 级急性胆道感染可给予第三、四代头孢类，如头孢他啶、头孢吡肟等，同时联合硝基咪唑类药物；或直接使用  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类，如亚胺培南、美罗培南或替加环素等。

3. 梗阻性黄疸出现胆道感染症状如腹痛、体温升高、血白细胞计数 $>10.0 \times 10^9/L$  时，在胆汁引流通畅的基础上，需应用抗菌药物治疗。经验性用药给予第三代头孢菌素，如头孢曲松、头孢他啶等联合硝基咪唑类；或碳青霉烯类，如亚胺培南、美罗培南等或替加环素。警惕合并有革兰阳性菌感染，可给予万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。尽量取得胆汁进行细菌培养，尽早施行目标性治疗。

4. 依据抗菌药物代谢及效应动力学特点，选择具有高胆汁穿透率的抗菌药物，如头孢哌酮/舒巴坦、替加环素等，保证药物在胆汁中达到足够的浓度。（推荐强度：强，证据等级：低）。

5. 停药指征：（1）体温正常 72 h 以上；（2）腹痛及腹部压痛、反跳痛等临床表现缓解或消失；（3）血常规白细胞计数正常；（4）PCT<0.05 μg/L；（5）III级以上急性胆道感染患者，血流动力学指标及重要器官功能恢复正常。

6. I、II级急性胆囊炎患者抗菌药物治疗仅在术前或手术中使用，术后应用尽量不超过 24 h；III级急性胆囊炎患者抗菌药物治疗至感染控制（手术切除或胆囊穿刺造瘘术）后 4~7 d。在有效胆汁引流基础上，急性胆管炎患者抗菌药物应用应持续至停药指征时。（推荐强度：强，证据等级：低）

（来源：中华外科杂志，2019,57(7):481-487）

## 2019 年多粘菌素最佳使用方法国际共识

由美国临床药学院（ACCP），欧洲临床微生物学及感染性疾病学会（ESCMID），美国感染病学会（IDSA），国际抗感染病药理学会（ISAP），美国重症医学会（SCCM）和感染性疾病药剂师协会（SIDP）组织专家制定了《2019 年多粘菌素最佳使用方法国际共识》。其中关于多粘菌素 B 的相关推荐如下。

1. 首次使用多粘菌素 B 时需要给予静脉负荷剂量吗？

推荐意见：基于患者体重（TBW），我们推荐多粘菌素 B 的负荷剂量为 2.0-2.5mg / kg（相当于 20,000-25,000 IU / kg），输注 1 小时以上。

2. 肾功能正常的患者多粘菌素 B 初始维持剂量是多少？

推荐意见：对于严重感染的患者，我们推荐每 12 小时给予多粘菌素 B 剂量为 1.25-1.5 mg/kg（相当于 12,500-15,000 IU / kg TBW），输注 1 小时以上。

3. 肾功能受损的患者使用多粘菌素 B 需要调整每日维持剂量吗？

推荐意见：肾功能受损的患者无需调整多粘菌素 B 的每日维持剂量。

4. 肾功能受损的患者使用肾脏替代治疗时静脉使用多粘菌素 B 剂量如何选择？

推荐意见：肾功能受损接受肾脏替代治疗的患者无需调整多粘菌素 B 的负荷剂量或者每日维持剂量。

5. 多粘菌素 B 的治疗药物浓度监测有用吗？

推荐意见：如果具备条件可以使用 TDM 或者适应性反馈控制设备（AFC）来指导 CMS 或者多粘菌素 B 的使用。

6. 采取什么样的策略可以减少使用 CMS（甲磺酰黏菌素）或者多粘菌素 B 造成的 AKI

的发生率？

推荐意见：接受粘菌素或多粘菌素 B 治疗的患者应尽可能避免同时使用其他具有肾毒性的药物（强推荐，中等质量）。

在缺乏 TDM 监测的情况下，高于本指南列出的 CMS 或者多粘菌素 B 剂量的使用应该避免。（最佳实践推荐意见）

在可获得这两种药物的国家/地区，我们推荐优先使用多粘菌素 B 来减少多粘菌素导致的 AKI 的发生率。（弱推荐，低证据质量）

在更深入的研究数据发表前，不推荐常规使用抗氧化剂来减少多粘菌素相关的肾毒性。（弱推荐，极低证据质量）

7. 如果患者使用多粘菌素 B 后发生了 AKI，需要减少剂量吗？

推荐意见：如果患者使用粘菌素导致了 AKI，建议调整剂量，维持目标血药浓度为  $C_{ss,avg} 2\text{mg/L}$ 。

当患者处于危及生命的感染、深部组织感染、以及感染的病原菌 MIC 大于 1 mg/L 时，无论粘菌素或多粘菌素 B 都无需根据肾功能调整剂量（强推荐，低证据质量）。如果病原菌的 MIC 或者感染的性质提示更低的血药浓度也合适时，可以考虑减少粘菌素的剂量。

如果感染诊断不确定或者有其他较低肾毒性药物可以选择，那么我们建议有 AKI 的患者可以考虑停止多粘菌素治疗。

（来源：重症之声网站）

## ·科研动态·

### **Lancet: 阴道分娩手术预防性应用抗生素有益**

母体感染的危险因素已有明确认识，包括剖宫产和阴道手术分娩。剖宫产手术预防性应用抗生素因明确的系统性回顾证据证明可减少母体感染而获得广泛推荐。因有效性证据不足，当前 WHO 指南未推荐行阴道手术分娩女性常规预防性应用抗生素。本项试验旨在研究阴道手术分娩女性预防性应用抗生素术后母体感染率。

本项试验（ANODE）为设盲、随机、对照、多中心试验，受试者于妊娠 36 周及以后接受单次阿莫西林克拉维酸钾或安慰剂治疗，随后进行阴道手术分娩。试验的主要结果为分娩后 6 周内确诊或疑为母体感染的发生率，由用于特定适应症的新的抗生素处方、培养证实全身感染或子宫内膜炎确定。

试验结果显示，阿莫西林克拉维酸钾组确诊或疑为母体感染的发生率低于安慰剂组（11% vs 19%）。安慰剂组 1 名受试者报道皮疹，阿莫西林克拉维酸钾组 2 名受试者报道其他过敏反应，其中 1 例为严重不良事件。另外报道 2 例严重不良事件，但与治疗无因果关系。

总体而言，阴道分娩手术预防性应用抗生素有益。

（来源：The Lancet, 2019 年 6 月 15 日）

## **JAMA：二甲双胍对肾功能减退的糖尿病患者安全性良好**

安全问题是限制二甲双胍在肾脏疾病患者中应用的最主要原因，近日研究人员比较糖尿病和肾功能减退患者继续使用二甲双胍或磺酰脲治疗的主要不良心血管事件差异。

174882 名二甲双胍和磺脲类药物的持续使用者参与研究，纳入患者为肾小球滤过率 < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或肌酐 ≥ 1.4mg/dL（女性）或 ≥ 1.5mg/dL（男性），在肾功能降低后继续接受降糖药物治疗。研究的主要终点为主要不良心血管事件，包括急性心肌梗死、卒中、短暂性脑缺血发作或心血管死亡住院。

共有 67749 名二甲双胍和 28976 名磺酰脲持续单药治疗使用者；加权队列包括 24679 名二甲双胍和 24799 名磺酰脲使用者（平均年龄 70 岁，48497 名男性，平均肾小球滤过率为 55.8mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，血红蛋白 A1c 水平为 6.6%。在随访期间（二甲双胍组 1.0 年，磺脲类药物组 1.2 年），二甲双胍组有 1048 例（23.0/1000 人-年）发生主要不良心血管事件，磺脲类药物组有 1394 例（29.2/1000 人-年）发生主要不良心血管事件。与磺脲类药物相比，二甲双胍的主要不良心血管事件原因特异性校正危险比为 0.80。与磺脲类药物相比，二甲双胍每 1000 人-年的调整率差为 5.8。

研究发现，在坚持单药治疗的糖尿病伴肾功能下降患者中，二甲双胍治疗与磺脲类药物相比，不良心血管事件风险更低。

（来源：JAMA. 2019 年 9 月 19 日）

## **Lancet：男女心衰患者药物治疗效果的性别差异**

现行指南在治疗射血分数降低的心衰(HFrEF)的患者时，无论男性还是女性均推荐使用相同剂量的血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、β 受体阻滞剂或血管紧张素受体抑制剂(ARB)，尽管这些药物的药代动力学存在已知的性别差异。近日研究人员就 HFrEF 患者中，ACE 抑制剂或 ARB 和 β 阻断剂的性别差异进行了考察。

研究人员对 BIOSTAT-CHF 研究进行事后分析，服用 ACE 抑制剂、ARBs 或  $\beta$  阻滞剂的心衰患者参与研究。排除了左室射血分数小于 40%，前 3 个月内死亡的患者。研究的主要结果是导致心脏衰竭的全因死亡或住院时间。

BIOSTAT-CHF 研究包含 1308 名男性 HFrEF 患者和 402 名女性患者，女性患者平均年龄较大(74 岁 vs70)，但平均体重(72 kg vs 85 kg)和身高(162 cm vs 174cm)低于男性，组间体重指数相近。男性和女性患者达到了推荐的目标剂量 ACE 抑制剂或 ARBs(99[25%]vs 304[23%])和  $\beta$  阻滞剂(57[14%]vs 168[13%])的比例相近。男性中，推荐剂量 100%的 ACE 抑制剂或 ARBs 和  $\beta$  阻滞剂对心力衰竭死亡或住院风险降低程度最大，但女性仅需达到推荐剂量的 50%即可降低 30%的风险，进一步增加剂量的效果不显著。临床协变量后，性别差异仍然存在。在 ASIAN-HF 队列患者中，女性患者达到推荐剂量的 50%即可降低 30%风险。

研究表明，心衰女性患者对 ACE 抑制剂、ARBs 和  $\beta$  受体阻滞剂的治疗更敏感，仅需推荐剂量的 50%即可达到最高的治疗效果。

(来源: Lancet, 2019 年 8 月 22 日)

## ·处方点评·

### 马来酸桂哌齐特注射液临床使用专项点评分析

马来酸桂哌齐特注射液为钙离子通道阻滞剂，主要成分为马来酸桂哌齐特，其通过阻止钙离子跨膜进入血管平滑肌内，使血管平滑肌松弛，缓解血管痉挛，改善供血，但可能会引起白细胞减少、胃肠功能紊乱、神经衰弱、皮疹、肝功异常等。马来酸桂哌齐特注射液主要适用于：缺血性心脑血管疾病及微循环障碍等。为规范马来酸桂哌齐特注射液在临床的使用，现对其使用情况进行专项点评。

#### 一、抽样方法

对我院 2019 年 2 月马来酸桂哌齐特注射液[10ml:320mg/支]（北京四环制药有限公司）的使用量按医生进行排名，选取前 5 名医生，每位医生随机抽取 10 份出院病历进行点评，共计点评 50 份病历。

#### 二、点评依据

1. 《医院处方点评管理规范（试行）》（卫医管发[2010] 28 号）；
2. 药品说明书。

#### 三、点评内容及结果

### 1. 适应证

说明书推荐适应证为：①脑血管疾病：脑动脉硬化，一过性脑缺血发作，脑血栓形成，脑栓塞，脑出血后遗症和脑外伤后遗症。②心血管疾病：冠心病、心绞痛，如用于治疗心肌梗塞，应配合有关药物综合治疗。③外周血管疾病：下肢动脉粥样硬化病，血栓闭塞性脉管炎，动脉炎，雷诺氏病等。

此次抽查的 50 份病历中，无适应证用药的共 40 份，合理率为 20.00%。表现为：无缺血性心脑血管疾病或微循环障碍的患者使用此药。

### 2. 禁忌证

说明书建议以下人群禁用：①脑内出血后止血不完全者(止血困难的患者)；②白细胞减少者；③有服用本品造成白细胞减少史的患者；④对本品过敏的患者。

此次抽查的 50 份病历中有禁忌症用药共 12 份，合理率为 76%。主要表现为伴有白细胞减少的患者使用马来酸桂哌齐特注射液。

### 3. 给药途径

马来酸桂哌齐特注射液说明书中推荐给药途径为静脉滴注。此次抽查的 50 份病历给药途径均为静脉滴注，合理率为 100%。

### 4. 用法用量及溶媒

一次 1 支(320mg)，溶于 500ml 10%的葡萄糖或生理盐水中，静脉滴注，速度为 100ml/h；一日 1 次。此次抽查的 50 份病历中，所有患者单次给药剂量均为 320mg，一天一次，所有病历用法用量均符合说明书推荐，合理率为 100%。其中 7 份病例溶媒选择不当，使用转化糖电解质注射液作为溶媒，合理率为 86.00%。

### 5. 同时使用的重点监控药品品种数

此次抽查的 50 份病历中，全部使用了其它重点监控药品。其中同时使用 5 种及以上重点监控药品的共 3 份，占 6.00%；同时使用 4 种重点监控药品的共 21 份，占 42.00%；同时使用 3 种重点监控药品的共 16 份，占 32.00%；其中使用 2 种重点监控药品的共 10 份，占 20.00%；主要使用药物包括注射用磷酸肌酸钠、转化糖电解质注射液、注射用核糖核酸 II、果糖氯化钠注射液、注射用胸腺法新、注射用兰索拉唑等。

## 四、小结

表 1 马来酸桂哌齐特注射液点评结果汇总

不合理用药类型	病例数（份）	占点评病历的百分比
---------	--------	-----------

无适应证	40	80.00%
存在用药禁忌症	12	24.00%
溶媒选择不适宜	7	14.00%
同时使用 4 种及以上重点监控药品	24	48.00%
同时使用 3 种及以下重点监控药品	26	52.00%

建议：（1）使用前评估患者是否有用药指征。（2）马来酸桂哌齐特注射液适用于有缺血性心脑血管疾病及外周微循环障碍患者的供血功能改善，可导致未止血病灶出血风险增加，白细胞降低等副作用，在使用前应明确患者是否有禁忌症。（3）药物说明书中推荐溶媒为 500ml 10%的葡萄糖或生理盐水，建议按照说明书选择溶媒。溶媒选择不当可能会引起药液 pH 值改变从而影响药物溶解度与稳定性，从而增加过敏反应和热原样反应的发生风险，是注射剂发生不良事件的重要原因之一。

（来源：药学部）

## 《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。