

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

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

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

2018年第2期(总第79期)

• 药事管理 •	1
中国儿童合理使用抗菌药物要点(2017—2020)	1
我院召开2018年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议	3
• 治疗指南 •	4
肺血栓栓塞症诊治与预防指南	4
手足口病诊疗指南(2018年版)-药物治疗部分	6
2018年《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》-药物治疗部分	8
2018《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊疗指南》更新要点	11
• 合理用药 •	13
常见消化系统药物的妊娠安全性分级	13
轻度哮喘急性发作的激素治疗新方案	17
• 药物警戒 •	19
柴胡注射液修改说明书,增加警示语	19
美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高	20
欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露	21
• 抗菌药物 •	23
抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识-慢性器官功能不全	23
关注万古霉素相关肾毒性及其防范	25
• 科研动态 •	26
降钙素原指导抗生素治疗下呼吸道感染不能缩短抗生素疗程	26
慢丙肝泛基因型药物索磷布韦/维帕他韦在中国获批	27

中国儿童合理使用抗菌药物要点（2017—2020）

抗菌药物是临床广泛使用的一类药物。儿童发生感染性疾病居多，也是应用抗菌药物最多的群体。为加强抗菌药物管理，遏制细菌耐药，促进儿童健康成长，特制定本行动计划。本行动计划的整体目标是，尽可能地保证使用有效安全的药物，治疗和预防感染性疾病，并且尽可能地延长有效药物的使用期，以高度负责任的态度使用抗菌药物。

一、使用现状

根据国内 5 家大型儿童医院连续 5 年（2002—2006 年）的研究结果，我国儿童住院患者总的抗菌药物用药强度（DDDs）为 49.9~68.2 DDDs/100 住院日，高于克罗地亚及俄罗斯儿童的 DDDs。我国住院患儿使用抗菌药物最多的是广谱第三代头孢菌素类，以注射用药为主，占 59%~100%，而国外使用最多的是第二代头孢菌素类和青霉素类。有调查显示出生后一年内使用抗菌药物的次数与增加哮喘的发病风险呈明显正相关，儿童哮喘 10 年间增长 50%。

二、存在问题和工作重点

1. 缺乏我国儿童抗菌药物使用的监测网络。到目前为止，国内尚未建立全国范围的儿童用药及耐药监测网，缺少相关研究数据，对实际情况掌握甚少。

2. 可供使用的安全、有效的抗菌药物品种较少。常用的只有β-内酰胺类、大环内酯类和碳青霉烯类，而磺胺类、四环素类和喹诺酮类在儿童的使用受到限制，庆大霉素等氨基糖苷类更是极少使用。这样的状况导致广谱抗菌药物使用增多。

3. 患儿家长自用药及自购药行为比较普遍。我国农村及城市都存在非常普遍的自用药现象。调查显示有 1/3 的普通感冒患者就诊前已经用过抗菌药物，78.9%的发热患儿就诊前用过药，其中 69.7%为抗菌药物。而家长对抗菌药物是否能退热认识不清，28.5%的家长认为抗菌药物可以退热，35.5%的家长认为咳嗽就要用抗菌药物，79%的家长认为抗菌药物能够治疗病毒感染，这也成为过度或滥用抗菌药物的原因之一。

4. 疫苗接种面不广而导致抗菌药物使用增多。我国人群对流感疫苗的认知和信任不足，儿童流感疫苗的接种率低于 10%，且逐年下降。流感季节门诊患者激增，抗菌药物使用率也较高。

5. 无指征用药现象明显。儿科常见的病毒感染性疾病包括普通的上呼吸道感染、EB病毒（EBV）感染、呼吸道合胞病毒（RSV）感染、轮状病毒肠炎等，均存在联合使用抗菌药物的现象。

6. 我国儿童感染病学科的发展受到一定的限制。

三、主要措施

1. 建立、完善及扩大儿童抗菌药物应用和细菌耐药监测体系。建立抗菌药物管理评价指标：采用（ATC/DDD）（药物解剖-治疗-化学分类系统/限定日剂量）、PDD（处方日剂量）、DU90%、抗菌药物处方率、使用指征、注射抗菌药物比例、抗菌药物占药费比例等一系列多参数量化评估指标。

2. 制定儿童抗菌药物临床应用指南及常见抗菌药物评价报道体系。

3. 加强相关出版工作。编辑出版儿童感染性疾病常用抗菌药物临床合理应用手册系列丛书。

4. 完善医院管理体系。主要包括：（1）各医院依据抗菌药物指南建立儿科临床常用药物分级管理制度，监控抗菌药物使用。（2）建立医院推荐药物使用列表。（3）建立医院病区 and 门诊抗菌药物使用监控系统，门诊重点监控上呼吸道感染和病毒性肠炎的抗菌药物使用；住院病区重点监控特殊级用药。（4）临床医生定期接受抗菌药物指南培训，向患儿家长宣传合理用药。（5）建立实时专家监测评估系统，针对无指征用药、限制级用药、联合用药及长疗程用药实时监控、及时干预。加强药物不良反应的监测。

5. 建立专家委员会，控制特殊级抗菌药物使用。

6. 积极开展科学研究。

7. 加大公众宣传教育力度，扭转大众对抗菌药物的错误认识。广泛开展国际交流与合作，开展与农业等其他部门的合作。

五、保障措施

主要包括：（1）加大保障力度，协助国家卫生和计划生育委员会进一步开展对儿科抗菌药物合理使用的专项整治。（2）发挥专家力量，建立各级专家组，组织学习和实施本行动计划的各项措施。（3）充分发挥各区域儿科三级诊疗中心的作用，利用其先进的病原检测技术，总结当地感染性疾病发病及病原特点，为基层医院提供可参考信息。（4）加强督导检查。各地要根据本行动计划要求，将工作目标和任务措施分解到具体部门，落实工作责任。

（来源：中国实用儿科杂志,2018,33(1)）

我院召开 2018 年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议

2018 年 4 月 19 日，我院召开了 2018 年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议。现将主要内容通报如下：

一、会议议题

1. 全体与会委员学习《药事管理与药物治疗学委员会职责》。
2. 审议了修订及新增的药事管理制度。
3. 通报了 2017 年我院抗菌药物管理情况、各项使用指标和处方点评情况及下一步管理工作。
4. 通报了 2017 年我院重点监控药品、麻醉药品、药品不良反应、处方点评及药品质量的管理情况。
5. 审议了长期滞销的 76 种药物（西药 39 种，中成药 37 种）的处理意见。
6. 审议了 2017 年 100 余种药品价格调整情况以及 15 种药品规格变更情况。

二、会议决议

经全体与会委员讨论，形成以下决议：

1. 全体委员会成员对修订及新增的药事管理制度提出修改建议，药学部收集委员意见后进一步修改，上会批准。
2. 加强对抗菌药物专项点评结果的警示与处罚，落实责任状要求。
3. 加强培训及精细化管理，根据临床使用及专项点评情况，对重点监控药品目录进行动态调整。
4. 实现麻醉科红处方打印。加强麻精药品使用培训及点评结果的反馈与处罚，提高处方合格率。全院推广“门诊疼痛患者专用病历”，规范麻醉药品管理。
5. 深入开展药品不良反应相关知识宣传及培训，提高 ADR 上报数量和质量。
6. 加强处方点评结果的反馈与处罚，加强中草药处方点评工作。
7. 尽快改善西药库储存条件，确保药品贮存条件符合要求。
8. 同意淘汰长期滞销的注射用尤瑞克林等 73 种药物。
9. 同意对 100 余种西药、4 种中成药、67 种中草药、15 种制剂原料价格进行调整。同意对 15 种药品规格进行变更。

（来源：药事管理与药物治疗学委员会）

肺血栓栓塞症诊治与预防指南

2018年4月，中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组、中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会基于当前的循证医学证据，在2001年《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南（草案）》的基础上，制订了《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》发表在中华医学杂志上，现节选肺血栓栓塞症（PTE）药物治疗部分推荐如下：

一、一般支持治疗

【推荐意见】：对于急性PTE，若血流动力学稳定，在充分抗凝的基础上，建议尽早下床活动（2C）

【推荐意见说明】：对于近端（深静脉血栓栓塞症）DVT与高危PET，考虑其血栓脱落及再次家中风险，建议在充分抗凝治疗之后尽早下床活动；对于远端与低位PET，建议尽早下床活动。

二、抗凝治疗

（一）急性期抗凝治疗

【推荐意见】：

1. 临床高度可疑急性PTE，在等待诊断结果过程中，建议开始应用胃肠外抗凝治疗（UFH/LMWH、磺达肝癸钠等）（2C）
2. 一旦确诊急性PTE，如果没有抗凝禁忌，推荐尽早启动抗凝治疗（1C）
3. 急性PTE，初始抗凝推荐选用LMWH、UFH、磺达肝癸钠、负荷量的利伐沙班或阿哌沙班（2B）
4. 急性PTE，若选择华法林长期抗凝，推荐在应用胃肠外抗凝药物治疗24h内重叠华法林，调节INR目标值为2.0~3.0，达标后停用胃肠外抗凝（1B）
5. 急性PTE，若选用利伐沙班或阿哌沙班，在使用初期需给予负荷剂量；若选择达比加群酯或者依度沙班，应先给予胃肠外抗凝药物至少5d（1B）

【推荐意见说明】：不推荐常规药物基因组监测知道华法林的剂量调节。对于疑诊急性PET者，若无出血风险，在等待明确诊断过程中应给予胃肠外抗凝，包括静脉泵入UFH、皮下注射液LMWH或者磺达肝癸钠等。对于急性高危PTE患者，首选UFH进行初始抗凝治疗，以便于及时转换到溶栓治疗。

（二）抗凝疗程

1. 有明确可逆性危险因素急性 PTE，在 3 个月抗凝治疗后，如危险因素去除，建议停用抗凝治疗（2B）

2. 危险因素持续存在的 PTE，在 3 个月抗凝治疗后，建议继续抗凝治疗（2C）

3. 特发性 PTE 治疗 3 个月后，如果仍未发现确切的危险因素，同时出血风险较低，推荐延长抗凝治疗时间，甚至终生抗凝（1C）

4. 特发性 PTE 治疗 3 个月后，如出血风险高，建议根据临床情况，动态评估血栓复发与出血风险，以决定是否继续进行抗凝治疗（2B）

【推荐意见说明】： 延展期抗凝治疗的药物通常与初始抗凝药物一致，也可根据临床实际情况做出适当调整。常用的延展期抗凝药物有华法林、LMWH，FOACs（利伐沙班、达比加群、阿哌沙班等）。

此外，在延展期治疗过程中，如果患者拒绝抗凝治疗或无法耐受抗凝药物，尤其是既往有冠心病史，并且曾因冠心病应用抗血小板治疗的患者，可考虑给予阿司匹林口服进行 VTE 二级预防。

三、偶然发现或亚段 PTE 的处理

【推荐意见】：

1. 无症状偶然发现的 PTE，若存在 VTE 进展危险因素或复发风险，建议给予至少 3 个月抗凝治疗，推荐应用与急性 PTE 相同的方案（2C）

2. 亚段 PTE，若存在相关临床症状，建议给予至少 3 个月的抗凝治疗，推荐应用与急性 PTE 相同的方案（2C）

3. 亚段 PTE（无症状且无下肢近端 DVT），若复发风险低，建议临床观察；若 VTE 复发风险高，建议给予至少 3 个月的抗凝治疗，推荐应用与急性 PTE 相同的方案（2C）

【推荐意见说明】： VTE 进展或复发的危险因素包括：住院、制动、活动期肿瘤（尤其是出现转移或化疗阶段）、持续存在的 VTE 相关危险因素、不能用其他原因解释的心肺功能下降或有显著的症状。

亚段 PTE 常出现假阳性，应注意避免误诊。当存在以下临床特征。提示亚段 PTE 的诊断成立：（1）CTPA 显示栓塞肺动脉远端未显影；（2）多个亚段存在充盈缺损；（3）累及更近端的亚段肺动脉；（4）多项影像学检查发现缺损；（5）缺损与周围形成明显对照，病未附着于肺动脉壁；（6）多次显影均有缺损；（7）存在相应临床症状；（8）临床初筛 PTE 高度可能；（9）不能解释的 D-二聚体水平升高等。

四、复发性 PTE 或 DVT 的抗凝治疗

【推荐意见】：

1. 抗凝治疗期间，出现 VTE 复发，建议首先积极寻找复发原因（2C）
2. 使用口服抗凝药物治疗过程中，出现 VTE 复发，建议暂时转换为 LMWH 治疗（2C）
3. 接受长期 LMWH 抗凝治疗过程中，出现 VTE 复发，建议增加 LMWH 的剂量（2C）

【推荐意见说明】：在抗凝治疗期间出现复发，应首先注意是否存在抗凝治疗不规范的情况，如抗凝方案不正确、药物剂量不足等，若为此原因，惊醒规范化抗凝治疗。排除以上因素后，当出现不能解释的复发性 VTE 时，应评估患者是否存在潜在的疾病。

在规范抗凝治疗过程中出现 PTE 或 DVT 复发，应考虑将口服 VKA 转换为 LMWH 抗凝治疗，或将原来应用 LMWH 的抗凝治疗的剂量适当增大（增加 1/4~1/3 剂量），同时积极寻找复发的可能原因并进行干预。

五、急性 PTE 的溶栓治疗

【推荐意见】

1. 急性高危 PTE，如无溶栓禁忌，推荐溶栓治疗（1B）。急性非高危 PTE 患者，不推荐常规溶栓治疗（1C）

2. 急性中高危 PTE，建议先给予抗凝治疗，并密切观察病情变化，一旦出现临床恶化，且无溶栓禁忌，建议给予溶栓治疗（2B）

3. 急性 PTE 应用溶栓药物，建议 rt-PA 50mg、尿激酶 2 万 U/kg 或重组链激酶 150 万 U，2h 持续静脉滴注（2B）

4. 急性高危 PTE，溶栓治疗前如需初始抗凝治疗，推荐首选 UFH（2C）

【推荐意见说明】：

临床恶化的标准：在治疗和观察过程中出现低血压、休克；或尚未进展至低血压、休克，但出现心肺功能恶化，如症状加重、生命体征恶化、组织缺氧、严重低氧血症、心脏生物学标志物升高等。

急性 PTE 患者溶栓治疗后，如效果不佳或出现临床恶化，可考虑适当追加溶栓药物剂量。

对于急性高危 PTE 如果存在溶栓禁忌症，如条件允许，建议介入治疗或手术治疗。

（来源：中华医学杂志，98 卷 14 期）

手足口病诊疗指南（2018 年版）-药物治疗部分

为进一步规范和加强手足口病的临床管理，降低重症手足口病病死率，有效推进手足口

病诊疗工作，根据手足口病诊疗新进展制定本指南。《手足口病诊疗指南（2010版）》和《肠道病毒71型（EV71）感染重症病例临床救治专家共识》同时废止。现将《手足口病诊疗指南》的药物治疗部分刊登如下：

一、手足口病一般治疗

（一）普通病例门诊治疗

注意隔离，避免交叉感染；清淡饮食；做好口腔和皮肤护理。

（二）积极控制高热

体温超过38.5℃者，采用物理降温（温水擦浴、使用退热贴等）或应用退热药物治疗。常用药物有：布洛芬口服，5~10mg/（kg·次）；对乙酰氨基酚口服，10~15mg/（kg·次）；两次用药的最短间隔时间为6小时。

（三）保持患儿安静

惊厥病例需要及时止惊，常用药物有：如无静脉通路可首选咪达唑仑肌肉注射，0.1~0.3mg/（kg·次），体重<40kg者，最大剂量不超过5mg/次，体重>40kg者，最大剂量不超过10mg/次；地西泮缓慢静脉注射，0.3~0.5mg/（kg·次），最大剂量不超过10mg/次，注射速度1~2mg/min。需严密监测生命体征，做好呼吸支持准备；也可使用水合氯醛灌肠抗惊厥；保持呼吸道通畅，必要时吸氧；注意营养支持，维持水、电解质平衡。

二、病因治疗

目前尚无特效抗肠道病毒药物。研究显示，干扰素 α 喷雾或雾化、利巴韦林静脉滴注早期使用可有一定疗效，若使用利巴韦林应关注其不良反应和生殖毒性。不应使用阿昔洛韦、更昔洛韦、单磷酸阿糖腺苷等药物治疗。

三、液体疗法

重症病例可出现脑水肿、肺水肿及心功能衰竭，应控制液体摄入量，给予生理需要量60~80ml/（kg·d）（脱水剂不计算在内），建议匀速给予，即2.5~3.3ml/（kg·h），注意维持血压稳定。休克病例在应用血管活性药物同时，给予生理盐水5~10ml/（kg·次）进行液体复苏，15~30分钟内输入，此后酌情补液，避免短期内大量扩容。仍不能纠正者给予胶体液（如白蛋白或血浆）输注。有条件的医疗机构可依据中心静脉压（CVP）、动脉血压（ABP）等指导补液。

四、降颅压

常用甘露醇，剂量为20%甘露醇0.25~1.0g/（kg·次），每4~8小时1次，20~30min快速静脉注射；严重颅内高压或脑疝时，可增加频次至每2~4小时1次。

严重颅内高压或低钠血症患儿可考虑联合使用高渗盐水（3%氯化钠）。有心功能障碍者，可使用利尿剂，如呋塞米 1~2mg/kg 静脉注射。

五、血管活性药物

第 3 期患儿血流动力学改变为高动力高阻力型，以使用扩血管药物为主。可使用米力农，负荷量 50~75 μ g/kg，15 分钟输注完毕，维持量从 0.25 μ g/（kg·min）起始，逐步调整剂量，最大可达 1 μ g/（kg·min），一般不超过 72h。高血压者应将血压控制在该年龄段严重高血压值以下（具体血压值见表 1），可用酚妥拉明 1~20 μ g/（kg·min），或硝普钠 0.5~5 μ g/（kg·min），由小剂量开始逐渐增加剂量，直至调整至合适剂量，期间密切监测血压等生命体征。

第 4 期血压下降时，可应用正性肌力及升压药物治疗，如：多巴胺 5~20 μ g/（kg·min）、去甲肾上腺素 0.05~2 μ g/（kg·min）、肾上腺素 0.05~2 μ g/（kg·min）或多巴酚丁胺 2.5~20 μ g/（kg·min）等，从低剂量开始，以能维持接近正常血压的最小剂量为佳。

以上药物无效者，可试用血管加压素或左西孟旦等药物治疗，血管加压素：20 μ g/kg，每 4 小时 1 次，静脉缓慢注射，用药时间视血流动力学改善情况而定；左西孟旦负荷剂量 6~12 μ g/kg 静脉注射，维持量 0.1 μ g/（kg·min）。

六、静脉丙种球蛋白

第 2 期不建议常规使用静脉丙种球蛋白。有脑脊髓炎和持续高热等表现者以及危重病例可酌情使用，剂量 1.0g/（kg·d），连用 2 天。接种 EV71 疫苗与接受 IVIG 治疗的患者应至少间隔 1 个月，以免影响免疫效果。

七、糖皮质激素

有脑脊髓炎和持续高热等表现者以及危重病例酌情使用。可选用甲基泼尼松龙 1~2mg/（kg·d），或氢化可的松 3~5mg/（kg·d），或地塞米松 0.2~0.5mg/（kg·d），一般疗程 3~5 天。

（来源：中华人民共和国国家卫生健康委员会，2018）

2018年《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》-药物治疗部分

急性早幼粒细胞白血病（APL）是一种特殊类型的急性髓系白血病（AML），APL 易见于中青年人，平均发病年龄为 44 岁，APL 占同期 AML 的 10%~15%，发病率约 0.23/10 万。APL 临床表现凶险，起病及诱导治疗过程中容易发生出血和栓塞而引起死亡。近三十年来，由于全反式维甲酸（ATRA）及砷剂的规范化临床应用，APL 已成为基本不用进行造血干细

胞移植即可治愈的白血病。

一、低（中）危APL患者的治疗

1. ATRA+砷剂治疗方案【首选】：

（1）诱导治疗：

ATRA $25\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 同时联合三氧化二砷（简称亚砷酸） $0.16\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，直到完全缓解（CR），总计约1个月[治疗前WBC（ $4\sim 10$ ） $\times 10^9/\text{L}$ ，予以羟基脲 1.0g ，每日3次，口服，应用天数按白细胞计数而定；治疗前WBC $< 4 \times 10^9/\text{L}$ ，待治疗中WBC $> 4 \times 10^9/\text{L}$ 时加羟基脲 1.0g ，每日3次，口服，应用天数按白细胞计数而定；治疗中WBC $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 时，酌情加用蒽环类药物或阿糖胞苷（Ara-C）]。

（2）巩固治疗：

ATRA $25\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 2$ 周，间歇2周，为1个疗程，共7个疗程。亚砷酸 $0.16\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或者复方黄黛片 $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4$ 周，间歇4周，为1个疗程，共4个疗程。总计约7个月。

（3）维持治疗（可用或不用）：

每3个月为1个周期。第1个月：ATRA $25\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 2$ 周，间歇2周；第2个月和第3个月亚砷酸 $0.16\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2$ 周，间歇2周。完成3个周期，维持治疗期共计约9个月。

2. ATRA+砷剂+其他化疗治疗方案【备选】：

（1）诱导治疗：

ATRA $25\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合亚砷酸 $0.16\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，直到CR；蒽环类或者蒽醌类药物控制白细胞增高。

（2）巩固治疗（2~3个疗程），可选方案：

①HA方案：高三尖杉酯碱（HHT） $2\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~7d；Ara-C $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~5d。

②MA方案：米托蒽醌（MIT） $6\sim 8\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~3d；Ara-C $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~5d。

③DA方案：柔红霉素（DNR） $40\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~3d；Ara-C $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~5d。

④IA方案：去甲氧柔红霉素（IDA） $8\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~3天；Ara-C $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~5d。

若第3次巩固化疗后未达到分子学转阴，可加用IDA（ $8\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~3d）和Ara-C

(1.0 g/m², 每12h一次, 第1~3d)。必须达到分子学转阴后方可开始维持治疗。

(3) 维持治疗:

每3个月为1个周期, 第1个月: ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹ × 14d, 间歇14d; 第2个月和第3个月: 亚砷酸0.16mg · m⁻² · d⁻¹或复方黄黛片60mg · m⁻² · d⁻¹ × 14 d, 间歇14d。完成8个周期, 维持治疗期总计约2年。

3. ATRA+其他化疗治疗方案【砷剂不耐受或无砷剂药品时】:

(1) 诱导治疗:

ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹直到CR, DNR 45mg · m⁻² · d⁻¹, 或IDA 8mg · m⁻² · d⁻¹, 第2、4、6d。

(2) 巩固治疗(2个疗程):

ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹ × 14d + DNR (45mg · m⁻² · d⁻¹) 或IDA (8mg · m⁻² · d⁻¹) × 3d, 间歇28d, 为1个疗程。共2个疗程。

(3) 维持治疗:

每3个月为1个周期: ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~14天; 6-巯基嘌呤(6-MP) 50~90mg · m⁻² · d⁻¹, 第15~90天; 甲氨蝶呤(MTX) 5~15mg/m², 每周1次, 共11次。共8个周期, 维持治疗期总计约2年余。

二、高危APL患者的治疗

1. ATRA+砷剂+化疗诱导、化疗巩固、ATRA/砷剂交替维持治疗:

(1) 诱导治疗:

ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹联合亚砷酸0.16mg · kg⁻¹ · d⁻¹或复方黄黛片60mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 直到CR; DNR 45mg · m⁻² · d⁻¹或IDA 8mg · m⁻² · d⁻¹第1~3天。

(2) 巩固治疗(3个疗程), 可选用以下方案:

①HA方案: HHT 2mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~7天; Ara-C 100mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~5天。

②MA方案: MIT 6~8mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~3天; Ara-C 100mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~5天。

③DA方案: DNR 45mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~3天; Ara-C 100mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~5天。

④IA方案: IDA 8mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~3天; Ara-C 100mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~5天。

若第3次巩固化疗后未达到分子学转阴, 可加用IDA (8mg · m⁻² · d⁻¹, 第1~3天)和Ara-C (1.0g/m², 每12h一次, 第1~3天)。必须达到分子学转阴后方可开始维持治疗。

(3) 维持治疗:

每3个月为1个周期, 第1个月: ATRA 25mg · m⁻² · d⁻¹ × 14d, 间歇14d; 第2个月和第3个月: 亚砷酸0.16mg · kg⁻¹ · d⁻¹或复方黄黛片60mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 14 d, 间歇14d。完成8个周

期，维持治疗期总计约2年。

2. ATRA+砷剂+化疗诱导、ATRA+砷剂巩固、ATRA/6-MP/MTX维持治疗：

(1) 诱导治疗：

ATRA 25mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，第1~36天；亚砷酸0.16mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ，第9~36天；IDA 6~12mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，静脉注射，第2、4、6、8天。

(2) 巩固治疗（2个疗程）：

① ATRA 25mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，第1~28天+亚砷酸0.16mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ，第1~28天；

② ATRA 25mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，第1~7、15~21、29~35天+亚砷酸0.16mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ，第1~5、8~12、15~19、22~26、29~33天。

(3) 维持治疗（2年）：

每3个月为1个周期：ATRA 25mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，第1~14天；6-MP 50~90mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ ，第15~90天；MTX 5~15mg/m²，每周1次，共11次。共8个周期，维持治疗期总计约2年余。

三、首次复发APL患者的治疗

一般采用亚砷酸±ATRA±蒽环类化疗进行再次诱导治疗。诱导缓解后必须进行鞘内注射，预防中枢神经系统白血病（CNSL）。达再次缓解（细胞形态学）者进行PML-RAR α 融合基因检测，融合基因阴性者行自体造血干细胞移植或亚砷酸巩固治疗（不适合移植者）6个疗程，融合基因阳性者进入临床研究或行异基因造血干细胞移植。再诱导未缓解者可加入临床研究或行异基因造血干细胞移植。

（来源：中华血液学杂志，2018，39（3））

2018 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊治指南

更新要点

由中华医学会呼吸病学分会感染学组组织修订的《中国成人医院获得性肺炎（HAP）与呼吸机相关性肺炎（VAP）诊断和治疗指南（2018年版）》主要依据国内外研究，紧贴国内临床现状，利用国际通行的GRADE评分体系进行指南制定，兼有可靠性及实用性。

一、定义更新

以往国内外指南以及临床医生多认为VAP仅是HAP的一种特殊类型，但系列研究证实VAP虽仍是一种特殊类型的HAP，但两者在临床特征、经验性治疗和预防策略上均存在较大差异。本次指南将两者明确分开。HAP仅指住院后发生的没有气管插管的、与机械

通气无关的肺炎。而 VAP 则为气管插管及机械通气后发生的肺炎。两者为完全不同的群体。因此，本次指南也将两者就病原学、治疗和预防等方面进行分别阐述。

二、流行病学数据更新

HAP/VAP 属于医院获得性感染，我国大规模的医院感染横断面调查结果显示：尽管住院患者中医院获得性感染的发生率逐年降低，但医院获得性下呼吸道感染的发生率却呈上升趋势，且始终是最常见的医院获得性感染。同时 HAP/VAP 患者病死率高，危害严重，一项我国部分教学医院调查数据显示：HAP 患者死亡率为 22.55%，VAP 病死率为 19.4%~51.6%，且发生 HAP 后平均住院日较非 HAP 患者延长 10 天，人均住院诊疗费用与非 HAP 住院患者比较增加了 9 万余元。而 VAP 更是显著延长患者机械通气时间、增加住院时间及治疗费用。

三、危险因素和发病机制的细化及国人特色

根据总结国内外最新研究，本次指南在充分考虑国内临床现状后对危险因素进行了总结。包括宿主自身因素中的高龄、误吸、基础疾病、免疫功能受损、意识障碍等，以及医疗环境因素中的 ICU 滞留时间、有创机械通气时间、侵袭性操作、应用 H₂ 受体阻断剂等。

而针对 HAP/VAP 的发病机制除病原体到达支气管远端和肺泡，突破宿主的防御机制，从而在肺部繁殖并引起侵袭性损害这一两者共同机制外，指南中重点强调了 VAP 发病机制的特殊性，即大量定值菌在各种因素作用下通过气囊与气管壁间的缝隙进入下呼吸道。

四、病原学的变化

病原学一直以来就具有地区差异性及年龄差异性，国内外 HAP/VAP 致病菌的构成也存在差异。本次指南针对这一部分进行了大量的国内外文献检索，总结出我国近年来的病原谱及耐药性的变化情况。根据我国调查结果显示，目前三级医院中 HAP 病原谱鲍曼不动杆菌占比较大，其次是铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌。而二级医院肺炎克雷伯占比较多。≥65 岁的患者是 HAP 主要群体，约占 70%，其中铜绿假单胞菌比例较高。我国 VAP 主要见于 ICU 中，鲍曼不动杆菌占比最高，可达 35.7%~50.0%。

五、明确 HAP/VAP 患者病情严重程度评估

该指南此次针对 HAP/VAP 患者病情严重程度评估给出了明确评估定义。其中 HAP 患者满足以下任意一项即可视为危重患者，即：1、需要气管插管机械通气治疗；2、感染性休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。而对于 VAP 患者，并非均为危重症，可依据 qSOFA 评分或 APACHE-II 评分辅助判断。

六、HAP/VAP 诊疗思路更新

与社区获得性肺炎（CAP）诊疗思路不同，HAP/VAP 的诊疗共可归纳为 4 步诊疗法，包括第一步：诊断及评估，包括确定 HAP/VAP 临床诊断，与其他发热伴肺部阴影疾病的鉴别，评估病情严重程度及可能的病原菌等；第二步：经验性治疗（要求尽快进行标本送检，立即开启经验性抗感染治疗）；第三步：治疗再评估（48~72h 后对实验室检测结果和初始抗菌治疗反应进行在评估）；第四步：病情监测（动态监测，评估第 3 步中不同情况的处理结果，确定治疗疗程和后续处理）。

七、HAP/VAP 经验性抗感染治疗的原则

主要包括两点：尽早、耐药。尽早是指在确定临床诊断并安排病原学检查后尽早开展经验性抗感染治疗。耐药主要是指正确评估可能导致 HAP/VAP 由耐药菌感染的危险因素，早期评估，早期进行治疗方案的调整。此次指南针对 HAP 及 VAP 的经验性抗菌治疗给出了明确的流程图及抗感染治疗方案的推荐建议，欢迎各位同道在指南中仔细阅读。

八、注重 HAP/VAP 的预防策略，减少感染发生

HAP/VAP 是临床工作中感染控制的重要指标，预防意识提高以及预防策略的优化将显著降低 HAP/VAP 的发生。总体策略即指尽可能减少和控制各种患病危险因素。包括 HAP 预防误吸、减少上呼吸道和（或）消化道病原菌定植、积极治疗基础疾病以及加强患者管理。而 VAP 的预防同时需要预防误吸、减少定植、减少使用有创通气以及组合干预措施等。

九、其它相关问题的意见更新

此次，为更全面规范不同类型肺部感染患者的治疗，本指南同时还针对非 HAP/VAP 患者及免疫功能抑制患者 HAP/VAP 的相关问题给予一定意见与建议，从而为临床管理提供指导。包括：医疗护理相关性肺炎、呼吸机相关性气管支气管炎、免疫功能抑制宿主罹患 HAP/VAP 以及早发 HAP/VAP 与迟发 HAP/VAP 等内容。

(来源：呼吸界，2018.5)

·合理用药·

常见消化系统药物的妊娠安全性分级

妊娠是一种特殊生理状况，内环境的改变对原有慢性消化系统疾病的影响尚不清楚，且临床决策需兼顾孕妇和胎儿，因此，妊娠期慢性胃肠道和肝脏疾病的管理，需综合权衡诊断、治疗决策对孕妇及胎儿双方的获益和风险。妊娠期妇女

使用药物时，药物或其代谢产物可能会经胎盘进入胎儿的血循环，有影响胎儿发育的风险。下表分别是 FDA 制定的药物危害等级标准（表 1）以及常见消化系统药物的妊娠安全性分级（表 2），供临床参考。

表 1 类别描述

A 级	在有对照组的早期妊娠妇女中未显示对胎儿有危险（并在中、晚期妊娠中亦无危险的证据），可能对胎儿的伤害极小。
B 级	在动物生殖试验中并未显示对胎儿的危险，但无孕妇的对照组，或对动物生殖试验显示有副反应，但在早孕妇女的对照组中并不能肯定其副反应（并在中、晚期妊娠亦无危险的证据）
C 级	在动物的研究中证实对胎儿有副反应（致畸或使胚胎致死或其他），但在妇女中无对照组或在妇女和动物研究中无可以利用的资料。药物仅在权衡对胎儿的利大于弊时给予。
D 级	对人类胎儿的危险有肯定的证据，但尽管有害，对孕妇需肯定其有利，方予应用（如对生命垂危或疾病严重而无法应用较安全的药物或药物无效）。
E 级	对动物或人的研究中已证实可使胎儿异常，或基于人类的经验知其对胎儿有危险，对人或对两者均有害，而且该药物对孕妇的应用，其危险明显地大于任何有益之处。该药禁用于已妊娠或将妊娠的妇女。

表 2 常见消化系统药物的妊娠期安全性分级

药物类别	药物名称	FDA 分级	备注
抗酸药	水合氢氧化铝	B	孕妇慎用本药
	铝碳酸镁	B	孕妇慎用本药
H ₂ 受体拮抗剂	西咪替丁	B	本药能通过胎盘屏障，孕妇禁用，以避免引起胎儿肝功能障碍
	盐酸雷尼替丁	B	本药可通过胎盘
	枸橼酸铋雷尼替丁	C	本药动物实验虽未发现有效畸形，但由于缺乏人类的用药研究，不建议用于孕妇
	法莫替丁	B	孕妇慎用本药
	尼扎替丁	B	本药动物实验表明抑制小鼠发育，孕妇慎用

PPI	奥美拉唑	C	动物实验未发现本药有致畸性，但高剂量时胚胎、婴儿死亡率和流产呈剂量依赖性增加。有应用本药的孕妇出现婴儿先天异常的报道，孕妇禁用
	兰索拉唑	B	动物实验未发现本药对胚胎的损害，建议妊娠早期孕妇禁用本药
	泮托拉唑钠	B	动物实验未发现本药对胚胎的损害，建议妊娠早期孕妇禁用本药
	埃索美拉唑	B	动物实验未发现本药对胚胎（或胎儿）发育有直接或间接的损害。尚缺乏孕妇用药的临床经验，孕妇慎用本药
	雷贝拉唑	B	在大鼠和家兔动物实验中观察到对胎仔的毒性作用（大鼠骨化延迟，家兔体重低下，骨化延迟）
黏膜保护剂	胶体果胶铋	C	孕妇禁用
	次水杨酸铋	D	孕妇禁用
	米索前列醇	X	本药对妊娠子宫有收缩作用，除用于终止早孕外，孕妇禁用
	硫糖铝	B	妊娠早期慎用
	瑞巴派特	未确定	妊娠期间用药的安全性尚未确定，孕妇或计划妊娠的妇女用药需权衡利弊
促胃肠动力药	多潘立酮	C	建议避免使用
	盐酸依托必利	未确定	孕妇用药安全性尚未决定，建议避免使用
	莫沙比利	未确定	孕妇用药安全性尚未决定，建议避免使用
胃肠解痉药	硫酸阿托品	C	孕妇静脉注射本药可使胎儿心动过速，孕妇使用时应权衡利弊
	匹维溴铵	未确定	孕妇用药安全性尚未决定，建议避免使用
	马来酸曲美布汀	未确定	尚无孕妇用药安全性资料，建议避免使用
止吐药、催吐药	甲氧氯普胺	B	本药有潜在的致畸风险，建议孕妇禁用
	阿扑吗啡	C	孕妇禁用
泻药	比沙可啶	B	建议孕妇禁用
	多库酯钠	C	有妊娠期因长期服用本药（100~200mg/d）引起母亲和新生儿低镁血症的报道，建议孕妇禁用
	聚卡波非钙	B	动物实验表明，本药无致畸性。本药不通过肠道吸收，孕妇用药安全
止泻药	盐酸洛哌丁胺	B	虽然盐酸洛哌丁胺无致畸作用和胚胎毒性，但孕妇（尤其妊娠早期）使用时应权衡治疗作用和可能潜

			在的危害，建议孕妇慎用
	复方地芬诺酯	C	孕妇长期服用本药会引起新生儿戒断和呼吸抑制症状，孕妇禁用
	阿洛司琼	B	孕妇慎用
助消化药	胰酶	C	孕妇慎用
抗病毒药	拉米夫定	C	动物实验表明，本药可通过被动转运穿过胎盘，可增加早期胚胎死亡率。妊娠早期不宜使用。妊娠中晚期用药应权衡利弊
	阿德福韦	C	孕妇用药研究尚不充分，应权衡利弊后使用
	恩替卡韦	C	动物研究显示，本药有致畸形或胚胎毒性，但尚无孕妇的对照研究
	替比夫定	B	动物生殖研究未证实对胚胎的危险，但尚无在孕妇中进行充分、良好的对照研究，也尚不明确本药是否通过胎盘。动物生殖研究未证实对胎儿的风险，尚无孕妇用药的对照研究。孕妇用药应权衡利弊
	富马酸替诺福韦酯	B	尚不明确本药是否通过胎盘。动物生殖研究未证实对胎儿的风险，尚无孕妇用药的对照研究。孕妇用药应权衡利弊
	利巴韦林	X	动物研究证实本药有明显的致突变作用和胚胎毒性（畸形或死亡），孕妇和可能妊娠的妇女应禁用
肝病辅助药	腺苷蛋氨酸	B	本药可在妊娠期使用
	甘草酸二铵	未确定	孕妇禁用
	精氨酸	B	孕妇慎用
	乳果糖	B	妊娠早期妇女慎用
	硫普罗宁	C	孕妇禁用
利胆药	熊去氧胆酸	B	孕妇慎用
其他消化系统药	柳氮磺胺吡啶	B	本药可通过胎盘屏障至胎儿体内，动物实验发现有致畸作用，缺乏充足人体研究资料。孕妇禁用
	巴柳氮钠	B	5-氨基水杨酸（5-ASA）可透过胎盘屏障，但已有的数据不足以评价可能出现的不良反应。动物实验未发现致畸。孕妇禁用
	特利加压素	未确定	本药可作用于子宫平滑肌，孕妇禁用
	美沙拉嗪	B	孕妇慎用

消化系统疾病是常见病，妊娠期由于特殊的生理变化，孕妇常常出现各种消化系统症状或合并某些消化系统疾病，如不同程度的恶心、呕吐、烧心感、上腹不适、便秘等，严重者会对妊娠产生影响。临床医师在对孕妇应用药物治疗时，应有明确的指征，妊娠早期尽量避免不必要的药物治疗。

（文献来源：医脉通，2018.2）

轻度哮喘急性发作的激素治疗新方案

全球哮喘防治倡议（GINA）2018 修订版和中国支气管哮喘防治指南（2016 年版）均强调，哮喘的治疗目标在于：缓解和控制症状，维持正常的活动水平；预防哮喘急性发作，减少肺功能下降；尽可能减少治疗药物的副作用。

经过第 1 级、第 2 级治疗达到完全控制的哮喘称为轻度哮喘，治疗上主要是按需使用短效 β_2 受体激动剂（SABA）、低剂量吸入激素（ICS）或白三烯受体拮抗剂。

其中，SABA 能迅速解除支气管痉挛，缓解哮喘症状，从而达到缓解和控制症状的目标。ICS、白三烯受体拮抗剂则以预防哮喘急性发作、减少肺功能下降为治疗目标，主要通过抗炎、降低气道反应性、减少气道重塑等作用达到哮喘的临床控制。

目前的研究显示，在症状短期控制之后，患者往往感觉良好，对哮喘又存在认知不足或担心治疗副作用，因此对长期 ICS 维持治疗依从性较差，而停用 ICS 或联合治疗，导致哮喘控制较差。基于治疗现状，寻找可行的治疗替代方案是非常必要的。

2018 年 5 月 17 日发表在《新英格兰医学杂志》的两项国际多中心临床研究为轻度哮喘的治疗提供了新方案，中国也参与其中。

第一项临床研究分析了按需吸入布地奈德/福莫特罗治疗轻度哮喘的效果。研究为期 52 周，共纳入 12 岁及以上轻度哮喘患者 3849 例，随机分为三组：按需吸入特布他林组（每日吸入两次安慰剂，并按需吸入特布他林 0.5mg），按需吸入布地奈德/福莫特罗组（每日吸入两次安慰剂，并按需吸入布地奈德 200 μ g/福莫特罗 6 μ g），以及布地奈德维持组（每日吸入两次布地奈德 200 μ g，按需吸入特布他林 0.5mg）。

结果分析最终纳入 3836 例，数据显示，按需使用布地奈德/福莫特罗在控制哮喘症状方面优于特布他林，但劣于布地奈德维持治疗；布地奈德/福莫特罗与布地奈德维持治疗相

比，哮喘重度急性发作率相似，都低于特布他林治疗；按需使用布地奈德/福莫特罗治疗的激素中位日吸入剂量（57 μ g）仅为布地奈德维持治疗（340 μ g）的 17%。

另一项研究比较了按需吸入布地奈德/福莫特罗与布地奈德维持治疗轻度哮喘的效果。研究为期 52 周，纳入 12 岁及以上可接受 ICS 治疗的轻度哮喘患者 4215 例，随机分为两组：按需吸入布地奈德/福莫特罗组（每日吸入两次安慰剂，并按需吸入布地奈德 200 μ g/福莫特罗 6 μ g）以及布地奈德维持组（每日两次吸入布地奈德 200 μ g，按需吸入特布他林 0.5mg）。

其中 4176 名（布地奈德/福莫特罗组 2089 名，布地奈德维持组 2087 名）被纳入分析。结果显示，按需吸入布地奈德/福莫特罗治疗轻度哮喘，哮喘年急性发作率与布地奈德维持治疗相比无差异，但控制症状方面劣于布地奈德维持治疗，所用 ICS 的剂量仅是布地奈德维持治疗的四分之一。

总体上，哮喘药物的选择既要考虑药物的疗效及安全性，也要考虑患者的经济情况、药物可及性和依从性等。ICS 联合长效 β_2 受体激动剂（LABA）在哮喘治疗中的疗效和安全性已经过大规模临床研究验证，GINA 推荐中重度哮喘患者应该规律应用 ICS/LABA，同时增加了按需应用 ICS 联合福莫特罗。

此次发表的两项多中心临床研究，证明了轻度哮喘患者按需吸入 ICS/LABA，在控制症状和减少哮喘重度急性发作方面优于按需使用 SABA；在预防哮喘重度急性加重方面，ICS/LABA 在更小的 ICS 使用剂量情况下，达到了与 ICS 维持治疗相当的效果。

在日常临床治疗中，经常会遇到患者由于担心激素的副作用，对应用激素保持警惕，继而降低 ICS 维持治疗的依从性。这两项研究显示按需使用 ICS/LABA 在显著降低 ICS 暴露量的情况下，依旧取得“不俗”的效果，符合“尽可能减少治疗药物副作用”这一哮喘治疗目标。

另外，相对于长期用药，患者往往对按需吸入药物依从性更高，对于这部分患者，按需吸入 ICS/LABA 无形中提高了哮喘的治疗效果。显然，ICS/LABA 适用于对长期维持治疗依从性差、担心激素副作用、适应了按需吸入药物治疗的轻度哮喘人群；而对于拥有良好依从性，对控制症状要求“完美”的人群，则依然推荐 ICS 维持治疗。

综上所述，按需应用 ICS/LABA 治疗轻度哮喘有效且副作用更低，是轻度哮喘可选的治疗方案之一。

（来源：丁香园，2018.5）

·药物警戒·

柴胡注射液修改说明书，增加警示语

根据药品不良反应监测和安全性评价结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对柴胡注射液说明书增加警示语，并对【不良反应】【禁忌】【注意事项】等项进行修订。具体修订内容如下。

一、增加警示语，内容包括：

柴胡注射液不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

二、【不良反应】项增加以下内容：

- 1、过敏反应：皮肤潮红或苍白、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克、过敏样反应等。
- 2、全身性反应：畏寒、寒战、发热、疼痛、乏力等。
- 3、皮肤及其附件：可表现多种皮疹，以荨麻疹、皮炎伴瘙痒为主。
- 4、呼吸系统：憋气、呼吸急促、呼吸困难等。
- 5、心血管系统：心悸、胸闷、紫绀、血压下降等。
- 6、神经精神系统：头晕、头痛、麻木、眩晕、晕厥、抽搐、意识模糊等。
- 7、消化系统：口干、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。
- 8、用药部位：疼痛、皮疹、瘙痒、局部红肿硬结等。

三、【禁忌】项包括：

- 1、对本品或含有柴胡制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。
- 2、儿童禁用。

四、【注意事项】项包括：

- 1、本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。
- 2、严格按照药品说明书规定的功能主治使用，禁止超功能主治用药。
- 3、本品为退热解表药，无发热者不宜。
- 4、严格按照药品说明书推荐的用法用量使用，尤其注意不超剂量、不长期连续用药。
- 5、用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。有药物过敏史或过敏体质者慎用。
- 6、有家族过敏史者慎用。

- 7、本品保存不当可能会影响药品质量，用药前应认真检查本品，发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时，均不得使用。
- 8、严禁混合配伍，谨慎联合用药。本品应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。
- 9、对老人、孕妇、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用，加强监测。
- 10、加强用药监护。用药过程中，应密切观察用药反应，特别是开始 30 分钟。发现异常，立即停药，采用积极救治措施，救治患者。

（来源：国家食品药品监督管理总局，2018.5.23）

美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高

美国食品药品监督管理局（FDA）2018 年 2 月 22 日发布消息，建议在心脏病患者中慎用抗生素克拉霉素，因为几年后会增加潜在的的心脏问题或死亡的风险。FDA 的建议是基于在来自一项大型临床试验中冠心病患者的一项随访 10 年研究的评估结果，该临床试验首次发现了这个安全性问题。

作为评估结果，FDA 新增了心脏病患者增加死亡风险的新警告，建议处方医生在此类患者中考虑使用其他抗生素。FDA 同时也在克拉霉素药品标签中加入了这项研究结果。作为 FDA 常规开展的药品安全性监测的一部分，FDA 将继续监测使用克拉霉素的安全性报告。

和其他抗生素一样，克拉霉素用于治疗皮肤、耳朵、鼻窦、肺部以及身体其他部分的多种类型的感染，包括鸟分枝杆菌（MAC），这是艾滋病（HIV）患者常发生的一种肺部感染。克拉霉素未批准用于治疗心脏疾病。该药已在临床使用超过 25 年，主要通过抑制细菌生长起作用，如果不进行治疗，一些感染会扩散并导致严重健康问题。

大型临床试验，称为 CLARICOR 试验，观察到对于服用克拉霉素达两周的心脏病患者而言，他们出现非预期的死亡风险有所上升，这些患者随访一年甚至更长时间后，这种风险更明显。相对于安慰剂克拉霉素引起更多死亡的原因不明。一些观察性研究也发现死亡或其他严重心脏问题的增加，然而有些研究没有发现。所有的研究在设计上均存在局限性。目前发表的冠心病患者或非冠心病患者的 6 项观察性研究中，2 项研究发现克拉霉素有长期风险的证据，4 项研究未发现。总体来说，相对于观察性研究，前瞻性安慰剂对照的 CLARICOR 试验提供了风险升高的强有力的证据。基于这些研究，FDA 尚不能确定心脏病患者的死亡风险升高的原因。

此外，针对非冠心病患者没有前瞻的、随机的和安慰剂对照试验来专门测量克拉霉素使用后长期的安全性结果。由于目前 FDA 没有这部分人群的研究信息，观察性研究也呈现了不同的结论，所以不能确定 CLARICOR 试验的结论是否能外推到没有心脏病的患者。

医务人员应了解这些显著的风险，在给任何患者处方克拉霉素时权衡风险和获益，特别是那些有心脏病（即使是短期）的患者，应考虑使用其他抗生素。医务人员应给处方克拉霉素的心脏病患者提示心脏问题的症状和体征，不管这些患者的身体状况如何。

患者应告知医生是否有心脏疾病，特别是要使用抗生素治疗感染时。与医生讨论使用克拉霉素的风险和获益以及其他治疗的可能性。在咨询医生前不要擅自停用心脏病治疗药物或抗生素。没有医生的监护，患者擅自停用药物可能会给自身带来伤害。如果患者出现了心脏病发作或中风的症状应立即就医，如胸痛、气促或呼吸困难、身体局部或一侧出现疼痛或无力、或口齿不清。

（来源：药物警戒快讯，2018，第 3 期）

欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露

欧洲药品管理局（EMA）的药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期建议采取新的监管措施以避免孕子宫中的胎儿暴露于丙戊酸，因曾在子宫中暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题，这些监管措施包括在含丙戊酸药品使用中增加新的限制条件，实施妊娠防范计划（PPP）等。

含丙戊酸药品在欧盟范围内被批准用于治疗癫痫、双相障碍，在一些国家用于预防偏头痛。这些药品的活性成分可能为丙戊酸、丙戊酸镁、丙戊酸钠、双丙戊酸钠或丙戊酰胺。含丙戊酸药品一个已知的显著风险是子宫中曾暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题。之前的一次评估曾建议采用更好的告知妇女关于此类风险的相关措施以减少这类药品在怀孕妇女中使用，只能在其他的治疗手段无效或其他药物因严重不良反应无法使用的情况下才能开始丙戊酸的治疗。然而，因考虑到之前评估采取的措施没有充分有效地控制好丙戊酸的相关风险，PRAC 又启动了本次针对丙戊酸的评估。

PRAC 审查了已有的证据并通过书面提交意见、专家咨询会议、包括医务人员在内的利益相关人的会议、患者组织、患者和她们的家庭以及公众听证会等多种方式，广泛地咨询了医务人员和患者，包括妇女和她们在怀孕期间被丙戊酸影响的孩子。PRAC 注意到之前的监管措施采取后，妇女患者常常仍然不能及时地接收到正确的用药安全信息，因此需要制定进

一步的措施以帮助妇女患者在怀孕期间避免使用丙戊酸。然而，对于某些妇女患者，使用该药的指征是明确的，例如那些有某种特定类型癫痫的患者，丙戊酸是唯一恰当的治疗方法，甚至可以挽救生命。

PRAC 因此考虑应改变含丙戊酸药品使用的方式，建议加强限制此类药品的使用，并为可能受到影响的妇女患者引入了新的处方医生咨询和正确告知其相关信息的措施。

PRAC 建议的主要措施包括：

1. 对因偏头痛或双相障碍而处方丙戊酸钠的患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

2. 对于癫痫患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。然而，在某些女性癫痫患者中，丙戊酸可能无法停药，在合适的专业护理下，可以继续治疗。在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

3. PRAC 同时建议所有含丙戊酸药品的外包装上必须包含一个醒目的关于怀孕期间服用该药引起相关风险的警告。除上述的警示语外，还可包含一个标志/符号，配合详细解释在各个国家来使用。

4. 患者提示卡也应同产品的外包装一同附上，以便药师在分发此类药品时与每一个患者进行相关讨论。

5. 已上市丙戊酸药品的生产企业也应更新针对医务人员和患者的用药指南中用药安全教育相关资料。

新的妊娠防范计划（PPP）的要点：

1. 评估患者即将怀孕的潜在可能性，评价患者的个人情况，以支持做出明智决策，

2. 在治疗开始和治疗过程中根据需要开展的系列怀孕测试。

3. 告知患者关于丙戊酸治疗的相关风险。

4. 解释在整个药品治疗过程中有效避孕的必要性。

5. 至少一年一次由一位专家对治疗进行评估。

6. 对“新风险确认”表格的介绍，该表格由患者和处方医生在每次评估中逐项核对，以确认合适的建议被提出并被理解。

PRAC 也建议上市这些药品的生产企业开展额外研究以进一步阐述由丙戊酸导致的风险的本质和程度，并持续监测丙戊酸的临床使用和已在子宫中受到丙戊酸影响人群的长期影

响。

由于含丙戊酸药品在欧盟范围内已全部许可上市，PRAC 建议将递交人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）来采纳。与此同时，有任何担忧的妇女患者应咨询她们的医生。已处方过含丙戊酸药品的妇女和有生育能力的女孩，没有咨询主治医师前不应停用该类药品，否则可能对患者本身或未出生的胎儿有危害。

（来源：国家食品药品监督管理局）

·抗菌药物·

抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识-

慢性器官功能不全

本共识涵盖抗菌药物药代动力学/药效学（PK/PD）理论相关概念，常见感染性疾病、慢性器官功能不全及低蛋白血症患者抗菌药物 PK/PD 的特点与给药方案优化，重症感染、急性器官功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响与给药方案优化三大内容，本文仅就慢性器官功能不全患者抗菌药物的使用进行阐述。

一、慢性肾功能不全

慢性肾功能不全是指各种原发病或继发性慢性肾脏疾病导致进行性肾功能损害所出现的一系列症状和（或）代谢紊乱的临床综合征。

（一）慢性肾功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. 慢性肾功能不全时主要病理生理改变：

慢性肾功能不全时含氮代谢产物和其他毒性物质排出障碍，在体内蓄积，造成水、电解质和酸碱平衡紊乱，引起多脏器和系统病变：刺激胃肠道引起炎症，甚至溃疡和出血；水钠潴留、肾缺血、肾素分泌增加引起的心力衰竭、肺水肿；促红素生成不足、体内代谢产物抑制骨髓造血功能引起贫血和出血等。

2. 慢性肾功能不全对抗菌药物 PK 的影响：

表现为药物或其代谢产物经肾脏排泄减少，半衰期延长，导致血药浓度升高。肾功能不全时药物由肾小管重吸收速率及吸收程度均降低，因水肿、血浆白蛋白降低使药物与蛋白的结合量减少，药物游离部分增多，影响血药浓度。

（二）优化给药方案的推荐意见

1. 慢性肾功能不全时抗菌药物选择原则：

肾功能不全时，需根据以下因素调整抗菌药物的剂量：(1)肾功能减退程度；(2)抗菌药物对肾毒性的程度；(3)药物的体内过程，即 PK 特点；(4)抗菌药物经血液透析或腹膜透析后可清除的程度。主要经肾脏排泄的药物，其半衰期可因肾功能减退而延长，因此，半衰期可作为调整用药的重要依据。但同一药物在不同患者的血半衰期差异较大，如有条件应进行血药浓度监测，进行个体化给药。

2. 慢性肾功能不全时抗菌药物剂量调整原则：

(1)正常应用或剂量略减：包括主要经肝胆系统代谢或排泄的抗菌药物，如大环内酯类、青霉素类和头孢菌素类的部分品种（氨苄西林和头孢哌酮）、多数抗真菌药物、抗分枝杆菌的多数品种及利奈唑胺等。(2)可选用，但剂量需适当减少：主要经肾脏排泄，药物本身并无肾毒性或仅有轻度肾毒性的抗菌药物，需按照肾功能减退程度调整给药方案，包括青霉素类、头孢菌素、碳青霉烯类的多数品种、左氧氟沙星及磺胺甲唑等。(3)应避免应用，确有指征使用时，需在监测治疗药物浓度的情况下减量应用：药物本身或其代谢产物主要经肾脏排出，且有较大毒性，包括氨基糖甙类、多黏菌素类及糖肽类等。(4)不宜应用：包括四环素类（多西环素除外）、呋喃类及萘啶酸等。

3. 依据肌酐清除率与抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案：

基于肾小球滤过率（GFR）或肌酐清除率（CrCl）的差异，按不同肾脏损害程度进行剂量调整。肾功能不全时抗菌药物给药方案用药建议如下：(1)给药间隔不变，减少单次剂量：除首次剂量仍按正常剂量给药外，以后根据患者的 CrCl 减少用量，多见于半衰期短的药物和时间依赖性抗生素（如 β -内酰胺类）。(2)延长给药间隔，单次给药剂量不变：多见于半衰期较长的药物及浓度依赖性抗菌药物等（如氨基糖苷类）。(3)减少单次剂量和延长给药间隔相结合（如糖肽类）。(4)终末期肾病接受规律肾脏替代治疗的患者，应根据 CrCl 及各种血液透析参数等调整给药方案。

二、慢性肝功能不全

慢性肝功能不全是指肝脏长期反复受到某些严重且广泛损害引起明显的物质代谢障碍、解毒功能降低、胆汁的形成和排泄障碍以及出血倾向等肝功能的异常改变。

（一）慢性肝功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. 慢性肝功能不全的主要病理生理改变：

可发生诸如肝细胞受损、胆汁排泄、肝血流量和药物 PB 的改变等。

2. 慢性肝功能不全对抗菌药物 PK 的影响：

肝功能不全引起肝脏自身代谢和清除能力降低，导致药物蓄积，表现为血浆蛋白合成减

少使药物游离部分增加；大量腹水致药物的分布容积增大；胃肠道淤血、水肿，影响口服药物的吸收；对肝药酶的诱导作用减少，导致血药浓度增高；累及肾功能，造成药物及其代谢产物在体内的蓄积。

（二）优化给药方案推荐意见

1. 慢性肝功能不全时抗菌药物选择原则：

目前常用的肝功能试验并不能全面反映肝脏对药物的代谢清除能力，因此不能作为调整给药方案的依据。肝病时抗菌药物的选用及其给药方案的制定可参考：(1)肝功能不全对该类药物的 PK 影响；(2)肝功能不全时该类药物发生毒性反应的可能性。

2. 避免与慎用有肝毒性的抗菌药物：

(1)该类物质主要经肝脏清除或代谢，并可发生毒性反应，肝功能不全时清除减少，应避免使用。这些物质包括氯霉素、利福平、两性霉素 B、四环素类、磺胺类等。(2)虽然主要经肝脏清除的物质，但并无明显毒性发生：可正常应用，必要时减量，治疗过程中需严密监测肝功能。该类物质包括红霉素等大环内酯类（不包括酯化物）、林可霉素及克林霉素等。(3)物质经肝、肾双途径清除：严重肝病，尤其是肝、肾功能同时减退的患者在使用此类物质时需减量应用。包括青霉素类中的美洛西林、阿洛西林和哌拉西林，头孢菌素类中的头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟，喹诺酮中的培氟沙星、氟罗沙星等。(4)物质主要由肾脏排泄不需调整剂量：包括氨基糖苷类（庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星）、青霉素、头孢唑林、头孢他啶、万古霉素及多黏菌素等。

3. 依据肝功能损伤程度调整给药方案：

Child—Pugh 分级将肝功能损害程度分为轻度、中度和重度，按 Child—Pugh 分级的剂量调整。

（来源：中华结核和呼吸杂志，2018，41（6））

关注万古霉素相关肾毒性及其防范

万古霉素相关肾毒性（VAN）是万古霉素最主要的不良反应，发生率为 5%~35%，VAN 会导致患者的住院时间、终末期肾病发生率、病死率、经济负担等增加。在万古霉素上市初期，由于生产工艺问题导致 VAN 发生率较高，之后随着生产工艺提高显著下降。但近年来万古霉素治疗金黄色葡萄球菌感染的最低抑菌浓度有升高趋势，这也导致 VAN 发生率增高。因此，目前在临床上 VAN 仍受到高度重视。

一、VAN 危险因素

VAN 的危险因素主要包括药物因素（剂量、血药谷浓度、疗程、联用药物等）和患者因素（基础肾功能、年龄、体重、疾病状态等）。不同研究均证实万古霉素剂量、血药谷浓度、疗程、联用肾毒性药物等是 VAN 发生的独立危险因素。万古霉素日剂量大于 4g 时 VAN 的发生率是低于 4g 时的 3 倍以上。但万古霉素剂量不足、血药谷浓度过低会导致智力失败，且万古霉素血药谷浓度小于 10mg/L 容易导致细菌耐药。万古霉素疗程超过 1 周时，VAN 发生率从 6% 增加到 21%；超过 2 周时，VAN 发生率达到 30%，因此应尽可能缩短疗程以避免 VAN。联用肾毒性药物可使 VAN 发生率增加到 35%，主要包括两性霉素 B、妥布霉素、他克莫司、哌拉西林他唑巴坦、头孢吡肟、氨基糖苷类和血管加压素等。此外，年龄小于 1 岁、用万古霉素前有基础肾损伤、严重疾病等也是 VAN 的独立危险因素，而肥胖是否为 VAN 的危险因素目前尚存争议。

二、防范措施

VAN 的防范措施包括制定个体化给药方案，进行治疗药物监测（TDM），以及改善万古霉素剂型等。根据患者的个体情况制定个体化给药方案是预防 VAN 的有效措施，应结合患者的体重、基础肾功能、致病菌耐药性及 MIC、特殊人群药代动力学等综合考虑。虽然短期药物经济学研究结果显示 TDM 不能使患者获益，但仍推荐 VAN 高危患者，包括联用肾毒性药物、慢性肾脏病或终末期肾病、大剂量使用万古霉素、肥胖、重症等患者进行 TDM。此外，万古霉素脂质体、万古霉素缓释壳聚糖纳米粒等新剂型的问世可使万古霉素与 VanA、VanB 基因型耐万古霉素肠球菌结合力增强 250 倍以上，并减少万古霉素在肾组织的分布，有效减少 VAN 的发生。

（来源：药物不良反应杂志，2018,20,(2)）

·科研动态·

降钙素原指导抗生素治疗下呼吸道感染不能缩短抗生素疗程

1. 研究背景

降钙素原指导抗生素治疗疑似下呼吸道感染的作用尚不清楚。

2. 研究方法

在肺炎治疗质量指标依从性较高的美国 14 家医院中，将有关治疗下呼吸感染的国家临床实践推荐意见以及降钙素原检测结果解读等资料提供给临床医生。然后，将急诊就诊且

医生不确定是否应当使用抗生素的疑似下呼吸道感染患者随机分为两组：即降钙素原组（向主治医师提供实时初始的降钙素原检测结果（若患者入院，还将提供动态监测结果）以及基于降钙素原水平的分级推荐抗生素使用指南）或常规治疗组。假设，在入选研究后 30 天内，与常规治疗组相比，降钙素原组抗生素总疗程缩短，且不良预后患者比例升高不超过 4.5%。

3. 研究结果

共计 1656 名患者纳入最后的分析队列（826 名随机分至降钙素原组，830 名分至常规治疗组），782 名（47.2%）住院接受治疗，984 名（59.4%）患者在 30 天内接受抗生素治疗。降钙素原组 826 名患者中 792 名、（95.9%）患者的主治医师，以及常规治疗组 830 名患者中 18 名（2.2%）患者的主治医师收到了降钙素原检测结果（从采集标本至得到结果中位时间，77 分钟）。在两组患者，根据降钙素原水平分层决定在急诊科使用抗生素。降钙素原组与常规治疗组 30 天内抗生素疗程（均值分别为 4.2 和 4.3 天；差异，-0.05 天；95%可信限 [CI]，-0.6 to 0.5；P=0.87）或不良预后患者比例（11.7% [96 名患者] 和 13.1% [109 名患者]；差异，-1.5%；95% CI，-4.6 to 1.7；非劣效 P<0.001）无显著差异。

4. 结论

对于疑似下呼吸道感染患者，向急诊科医生或其他临床医生提供降钙素原检测结果以及结果解读说明，与常规治疗相比，不能减少抗生素使用。

（来源：N Engl J Med, 2018,6）

慢丙肝泛基因型药物索磷布韦/维帕他韦在中国获批

2018 年 5 月 30 日，中国国家药品监督管理局（CFDA）批准索磷布韦 400 mg /维帕他韦 100 mg 单一片剂用于治疗基因 1-6 型慢性丙型肝炎病毒（HCV）的成人感染患者。CFDA 同时批准索磷布韦/维帕他韦联合利巴韦林（RBV）可用于丙肝合并失代偿期肝硬化的成年患者。索磷布韦/维帕他韦成为中国首个通过审批的泛基因型、每日一次、针对慢性丙型肝炎病毒的单一片剂。

索磷布韦/维帕他韦的获批，主要基于五项国际多中心 3 期临床研究，即 ASTRAL-1、ASTRAL-2、ASTRAL-3、ASTRAL-4 和 ASTRAL-5。在很难治愈的患者群体（包括经治患者，以及代偿期或失代偿期肝硬化患者）中，SVR12（定义为完成治疗后的第 12 周，检测不出 HCV RNA）的总体实现率较高，为 92%-100%。

在 ASTRAL-1、ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 研究中，1035 名不伴肝硬化/伴代偿期肝硬化的基因 1-6 型 HCV 感染的初治患者和经治患者接受了 12 周的索磷布韦/维帕他韦治疗。98%（1015/1035）的患者实现了 SVR12。

在 ASTRAL-5 的研究中，106 名不伴肝硬化/伴代偿期肝硬化的基因 1-6 型 HCV 感染的初治患者和经治患者接受了 12 周的索磷布韦/维帕他韦治疗，他们还同时感染了 HIV，正在接受平稳的抗逆转录病毒治疗。其中，95%（101/106）的患者实现了 SVR12。

ASTRAL-4 研究评估了 267 名失代偿期肝硬化（Child-Pugh B 级）的基因 1-4 型和基因 6 型 HCV 感染患者接受 12 周索磷布韦/维帕他韦联合/不联合利巴韦林（RBV）治疗或者 24 周的索磷布韦/维帕他韦治疗的安全性和有效性。其中，接受了 12 周的索磷布韦/维帕他韦联合 RBV 治疗的失代偿期肝硬化的患者，实现了 94%（82/87）的 SVR12。

在 ASTRAL-1、ASTRAL-2、ASTRAL-3 和 ASTRAL-5 中，接受索磷布韦/维帕他韦治疗的患者最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）包括头痛和疲乏。在 ASTRAL-1 研究中，安慰剂组的患者出现头痛和疲乏的频率与之相似。在 ASTRAL-4 中，伴有失代偿期肝硬化的 HCV 感染患者接受索磷布韦/维帕他韦和利巴韦林（RBV）治疗后最常见不良反应（ $\geq 10\%$ ）包括疲乏、贫血、恶心、头痛、失眠和腹泻。4 名服用索磷布韦/维帕他韦联合 RBV 的患者由于不良反应而停止治疗。

作为首个无需考虑 HCV 患者基因型和肝纤维化程度、每日一次的单片剂治疗方案，索磷布韦/维帕他韦在很大程度上简化了中国医生对丙肝患者的治疗，同时有望在公共卫生层面减轻 HCV 带来的巨大负担。

北京大学人民医院肝病研究所魏来教授介绍道：“索磷布韦/维帕他韦的安全性和有效性已得到了大量的临床试验和真实世界的数据证实。由于索磷布韦/维帕他韦对所有基因型的丙型肝炎患者都有高治愈率，我们在治疗时有望免除基因分型的检测，这对扩大丙型肝炎治疗有积极意义。”

（文献来源：医脉通）

《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。