

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

谢姣

投稿邮箱

029-87679574

电子邮箱

jdeyyxb@163.com

网址

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

Hospitals/Main

2018年第4期(总第81期)

·药事管理·	错误! 未定义书签。
2018年版国家基本药物目录发布	错误! 未定义书签。
2018年版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则发布	2
·治疗指南·	4
碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识	4
2018中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南要点提示	7
·合理用药·	10
痛风治疗药物联用注意事项	10
·药物警戒·	12
国家药品监督管理局修订蒲地蓝消炎制剂处方药说明书	12
欧盟采取措施控制氟喹诺酮和喹诺酮类药品的严重风险	13
芬太尼透皮贴剂意外暴露可能带来严重风险	14
·抗菌药物·	15
围手术期预防使用抗菌药物,何时用效果好?	15
2018ECCMID热点深度剖析,究竟如何优化抗菌药物治疗方案?	17
·科研动态·	19
PCT指导抗生素治疗可改善脓症患者预后	19
帕博西林联合氟维司群治疗晚期乳腺癌的疗效研究	20
中等心血管疾病风险患者:服用阿司匹林无益?	21
利西拉肽(Lixisenatide)可防止2型糖尿病患者肾损伤	21
·处方点评·	22
注射用丹参多酚酸盐临床使用专项点评分析报告	22

·药事管理·

2018 年版国家基本药物目录发布

为贯彻落实党中央、国务院部署和深化医药卫生体制改革重点任务要求，根据《国家基本药物目录管理办法》（国卫药政发〔2015〕52号）等相关规定，有关部门对《国家基本药物目录（2012年版）》进行了调整完善，形成了《国家基本药物目录（2018年版）》，自2018年11月1日起发布施行。主要相关内容如下：

一、2018年版国家基本药物目录的特点

1. 增加了品种数量，由原来的520种增加到685种，其中西药417种、中成药268种（含民族药）；
2. 优化结构，突出常见病、慢性病以及负担重、危害大疾病和公共卫生等方面的基本用药需求，注重儿童等特殊人群用药，新增品种包括了肿瘤用药12种、临床急需儿童用药22种等。
3. 进一步规范剂型、规格，685种药品涉及剂型1110余个、规格1810余个，对于指导基本药物生产流通、招标采购、合理用药、支付报销、全程监管等将具有重要意义。
4. 继续坚持中西药并重，增加了功能主治范围，覆盖更多中医临床症候。
5. 强化了临床必需，这次目录调整新增的药品品种中，有11个药品为非医保药品，主要是临床必需、疗效确切的药品。

二、发挥基本药物和基本医保的联动作用

基本药物与医保药品既有共性，也存在差异。两者在安全有效、成本效益比方面无明显差别，基本药物在“防治必需、保障供应、优先使用”方面属性更强。

1. 基本药物不仅兼顾临床必需，还考虑公共卫生必需，包括免疫规划疫苗、抗艾滋病和结核病等药品。
2. 基本药物需采取多种方式保障有效供给，确保不断供，政府通过定点、储备等方式保障生产供应，通过财政专项经费或纳入医保基金予以高水平保障，提高患者对基本药物的可负担性。
3. 基本药物是临床首选、优先使用的一线药品，随着按病种付费、总额预付等医保支付方式改革不断深入，从保证供应、指导临床合理用药角度，基本药物目录的指导性作用只会加强、不会被淡化。
4. 完善医保支付政策，医保部门按程序将符合条件的基本药物目录内的治疗性药品优先纳

入医保目录范围或调整甲乙分类。

5. 完善采购配送机制，医保经办机构应当按照协议约定及时向医疗机构拨付医保资金，医疗机构严格按照合同约定及时结算货款。
6. 深化医保支付方式改革，建立健全医保经办机构与医疗机构间“结余留用、合理超支分担”的激励和风险分担机制。通过制定药品医保支付标准等方式，引导医疗机构和医务人员合理诊疗、合理用药。

（来源：药物政策与基本药物制度司 2018 年 10 月 25 日）

2018 年版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则发布

抗肿瘤药物的应用涉及临床多个学科，合理应用抗肿瘤药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及合理利用卫生资源的关键。为规范新型抗肿瘤药物临床应用，国家卫健委组织原国家卫生计生委合理用药专家委员会牵头制定了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2018 年版）》，现将主要内容摘录如下：

一、病理组织学确诊后方可使用

只有经组织或细胞学病理确诊、或特殊分子病理诊断成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物。单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物治疗的指征。但是，对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如胰腺癌，其确诊可参照国家相关指南或规范执行。

二、基因检测后方可使用

目前，根据是否需要检测生物标志物，可以将常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物分为两大类（表 1）。

表 1 常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物

病种	需要检测靶点的药物	不需要检测靶点的药物
肺癌	吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、马来酸阿法替尼、奥希替尼、克唑替尼、塞瑞替尼、纳武利尤单抗	贝伐珠单抗 重组人血管内皮抑制素 盐酸安罗替尼
肝癌		甲苯磺酸索拉非尼 瑞戈非尼
胃癌	曲妥珠单抗	甲磺酸阿帕替尼

胃肠道间质瘤	甲磺酸伊马替尼	瑞戈非尼、苹果酸舒尼替尼
胰腺神经内分泌瘤		苹果酸舒尼替尼、依维莫司
直肠癌	西妥昔单抗	贝伐珠单抗、瑞戈非尼
白血病	甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼	伊布替尼
淋巴瘤	利妥昔单抗	西达本胺、伊布替尼、硼替佐米
多发性骨髓瘤		硼替佐米、来那度胺、沙利度胺
骨髓增殖性疾病		芦可替尼
肾癌		依维莫司、甲苯磺酸索拉非尼 苹果酸舒尼替尼、阿昔替尼、培唑帕尼
乳腺癌	曲妥珠单抗、甲苯磺酸拉帕替尼	
黑色素瘤	甲磺酸伊马替尼、维莫非尼	
结节性硬化症相关的室管、膜下巨细胞星形细胞瘤		依维莫司
结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤		依维莫司
鼻咽癌	尼妥珠单抗	
甲状腺癌		甲苯磺酸索拉非尼

对于有明确靶点的药物，须遵循基因检测后方可使用的原则。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。不得在未做相关检查的情况下盲目用药。

三、严格遵循适应证用药

抗肿瘤药物的药品说明书是抗肿瘤药物临床应用的法定依据，其规定的适应证经过了国家药品监督管理部门批准。抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书，不能随意超适应证使用。

四、体现患者治疗价值

在抗肿瘤药物临床应用中，应当充分考虑抗肿瘤药物的效价比，优先选择有药物经济学评价和效价比高的药品。

五、特殊情况下的药物合理使用

随着癌症治疗临床实践的快速发展,目前上市的抗肿瘤药物尚不能完全满足肿瘤患者的用药需求,药品说明书也往往滞后于临床实践,一些具有高级别循证医学证据的用法未能及时在药品说明书中明确规定。在尚无更好治疗手段等特殊情况下,医疗机构应当制定相应管理制度、技术规范,对药品说明书中未明确、但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下抗肿瘤药物的使用应当仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师,充分遵循患者知情同意原则,并且应当做好用药监测和跟踪观察。

特殊情况下抗肿瘤药物使用采纳根据,依次是:其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、指南,国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、指南。

六、重视药物相关性不良反应

抗肿瘤药物的相关性毒副作用发生率较高,也容易产生罕见的毒副作用,因此抗肿瘤药物不良反应报告尤为重要。

(来源:中华人民共和国国家卫生健康委员会官网,2018年9月21日)

·治疗指南·

碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识

近年来,我国碳青霉烯类抗菌药物在临床应用中出现了一些不合理现象,部分细菌对其耐药性呈明显上升趋势。为进一步规范此类抗菌药物的临床应用,国家卫健委组织专家研究制定了《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》,现将主要内容摘录如下:

一、碳青霉烯类抗菌药物在治疗感染性疾病中发挥着重要作用

碳青霉烯类抗菌药物的抗菌谱广、抗菌活性强,对需氧、厌氧菌均具有抗菌作用,特别是对多重耐药革兰阴性杆菌,如产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌具很强抗菌活性。该类药物的临床适应证广,在多重耐药菌感染、需氧菌与厌氧菌混合感染、重症感染及免疫缺陷患者感染等的抗菌治疗中发挥着重要作用。

二、碳青霉烯类抗菌药物临床应用存在的问题

1、碳青霉烯类抗菌药物临床使用量逐年上升

全国抗菌药物临床应用监测网数据显示,自2011年我国开展抗菌药物临床应用专项整治以来,我国住院患者抗菌药物使用率由2011年的59.4%降至2017年的36.8%,抗菌药物使用强度同期由85.1 DDDs/100人·天降至49.7 DDDs/100人·天。多数类别抗菌药物包括第

三代头孢菌素、喹诺酮类的使用强度均呈下降趋势，而同期该监测网中心成员单位的碳青霉烯类抗菌药物使用强度由 1.83 DDDs/100 人·天上升至 3.28 DDDs/100 人·天。在部分地区存在个别品种应用过多或上升过快的现象。

碳青霉烯类抗菌药物使用量增加的主要原因：1. 多重耐药菌感染患者增多。2. 免疫缺陷/免疫抑制治疗患者增多。3. 部分医务人员临床应用不合理。

2、革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药呈上升趋势。

全国细菌耐药监测网显示，2017 年全国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率平均为 9.0%，较 2014 年上升了 2.6 个百分点，个别省份检出率最高达到 26.9%。老年、儿童和成人患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率依次为 10.2%、9.1%和 7.8%。碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌（CRAB）的检出率持续较高，2017 年全国平均检出率为 56.1%，个别省份检出率最高达到 80.4%。

三、碳青霉烯类抗菌药物临床应用的专家建议

1、严格掌握药物临床应用适应证。

《抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）》明确碳青霉烯类抗菌药物临床应用适应证：多重耐药但对本类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染；脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者；病原菌尚未查明的严重免疫缺陷患者感染的经验治疗。对照这 3 个适应证，临床合理应用的重点有：

“重症感染”是指因感染导致患者出现低血压、低氧血症、脏器功能损害等临床表现的患者。而对于“重症感染”，则需要认真鉴别是否存在感染后，再决定是否需要使用抗菌药物，特别是碳青霉烯类药物。

多重耐药菌感染的重症患者才有使用碳青霉烯类抗菌药物的指征。应当提倡耐药菌感染抗菌治疗的多样化，对于一些轻中度的多重耐药菌感染，宜选择其他类别的抗菌药物，如产 ESBL 细菌所致的轻中度感染也可根据药敏结果选用其他类别抗菌药物。

有用药适应证的患者应当强调病原学诊断，及时降阶梯治疗。在应用碳青霉烯类抗菌药物前，必须送检标本做病原学检查，明确病原及药敏结果时，应当及时进行病情评估，合理采用降阶梯治疗。

按病原菌类别及抗菌药物药代动力学/药效学特性选择合适的碳青霉烯类品种。①亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南的体外抗菌活性相仿（最低抑菌浓度接近），对于某些重症感染及广泛耐药菌感染（如 CRE 感染）则应保证足够的用量，选择说明书或有循证医学证据的权威指南推荐给药剂剂量较大的品种。②厄他培南可用于中、重度细菌性感染，其

半衰期长，可以一天一次给药。

除厄他培南可用于直结肠择期手术的预防用药外，碳青霉烯类抗菌药物无其他预防用药指征，不可作为预防用药。

多重耐药定植菌或携带状态，不宜使用碳青霉烯类抗菌药物治疗。

2、规范碳青霉烯类抗菌药物在儿童患者中的应用。

近年来，儿童群体碳青霉烯类抗菌药物的使用量及耐药性明显上升，主要原因：1. 感染患儿可以选用的抗菌药物较成人少，包括碳青霉烯类在内的 β -内酰胺类抗菌药物为主要选择。2. 越来越多的医疗机构建立了儿科重症监护室，收治了更多重症感染患儿。

大于1月龄儿童的碳青霉烯类抗菌药物临床应用适应证与成人相仿，在新生儿及肾功能不全的儿童用药安全性尚未确定。为减轻细菌耐药选择性压力，应当严格控制碳青霉烯类抗菌药物在感染患儿中的应用。

严格掌握用药指征。临床科室应当严格掌握碳青霉烯类抗菌药物临床应用指征，按照规定会诊，由具有相应处方权的医师开具处方，并经药师审核后使用。

制定合理的给药方案。患儿发生感染时，及时正确留取微生物标本，依据标本培养及药敏试验结果，合理选择相应的给药方案。强调通过病原学诊断尽早实施目标性治疗。

3、规范碳青霉烯类抗菌药物在特殊人群中的应用。

该类药物主要通过肾脏排泄，肾功能不全患者或存在肾功能下降的老年人需要减量使用；肝功能不全患者使用时一般无需剂量调整。美罗培南与厄他培南为妊娠B类药物，有明确指征时可用于孕妇，其他品种为C类。

四、加大耐药菌医院感染防控力度，落实专档管理要求

1、加大医院感染防控力度。

手卫生等医院感染基础防控措施适用于所有耐药菌的防控。应当重视CRE感染高危人群的主动筛查，逐步建立医院CRE等耐药菌的筛查制度，对感染及携带者需进行隔离。对于CRAB感染，则通过加强环境消毒、阻断接触传播来加强医院感染防控措施。通过强化医院感染防控，遏制碳青霉烯类抗菌药物耐药菌株的播散。

2、落实专档管理要求。

作为特殊使用级抗菌药物，应当按照《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》（国卫办医发〔2017〕10号）要求，加强碳青霉烯类抗菌药物的专档管理。

（来源：中华人民共和国卫生与健康委员会官网 2018年9月21日）

2018 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南要点提示

脓毒症和脓毒性休克是急危重症医学面临的重要临床问题,为了更好地指导我国急诊与危重症医学工作者对脓毒症和脓毒性休克的治疗,中国医师协会急诊医师分会和中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会组织专家基于循证医学的方法制定了《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》,以下主要为该指南的推荐意见内容。

诊断推荐意见

推荐意见 1: 对于怀疑脓毒症或脓毒性休克患者,在不显著延迟启动抗菌药物治疗的前提下,推荐常规进行微生物培养(至少包括两组血培养)(最佳实践声明[BPS])。

治疗推荐意见

1. 液体复苏

推荐意见 2: 脓毒性休克患者的液体复苏应尽早开始(BPS);对脓毒症所致的低灌注,推荐在拟诊为脓毒性休克起 3h 内输注至少 30ml/kg 的晶体溶液进行初始复苏(强推荐,低证据质量);完成初始复苏后,评估血流动力学状态以指导下一步的液体使用(BPS)。

推荐意见 3: 建议使用动态指标预测液体反应性(弱推荐,低证据质量)。

推荐意见 4: 对于需使用血管活性药物的脓毒性休克患者,推荐以 MAP 65mmHg 作为初始复苏目标(强推荐,中等证据质量);对于血乳酸水平升高的患者,建议以乳酸指导复苏,将乳酸恢复至正常水平(弱推荐,低证据质量)。

推荐意见 5: 初始液体复苏及随后的容量替代治疗中,推荐使用晶体液(强推荐,中等证据质量)。

推荐意见 6: 不推荐使用羟乙淀粉进行容量替代治疗(强推荐,高证据质量)。

推荐意见 7: 在早期复苏及随后的容量替代治疗阶段,当需要大量的晶体溶液时,建议可以加用白蛋白(弱推荐,低证据质量)。

推荐意见 8: 推荐只有在患者血红蛋白降至 $<7.0\text{g/dl}$ 且排除心肌缺血、严重低氧血症或急性出血等情况时才可输注红细胞(强推荐,高证据质量)。

推荐意见 9: 对无出血或无计划进行有创操作的脓毒症患者,不建议预防性输注新鲜冰冻血浆(弱推荐,极低证据质量)。

推荐意见 10: 对于血小板计数 $<10000/\text{mm}^3$ ($10\times 10^9/\text{L}$)且无明显出血征象,或 $<20000/\text{mm}^3$ ($20\times 10^9/\text{L}$)同时存在高出血风险的患者,建议预防性输注血小板。对存在活动性出血或需进行手术或有创操作的患者,血小板计数需要达到 $\geq 50000/\text{mm}^3$ ($50\times 10^9/\text{L}$)(弱推荐,极低

证据质量)。

2. 抗感染治疗

推荐意见 11: 推荐抗菌药物在入院后或判断脓毒症以后尽快使用, 最佳在 1h 内, 延迟不超过 3h (强推荐, 中等证据质量)。

推荐意见 12: 对于脓毒症或脓毒性休克患者, 推荐经验性使用可能覆盖所有病原体的抗菌药物 (强推荐, 中等证据质量)。对于脓毒性休克早期处理, 推荐经验性联合使用抗菌药物, 对于脓毒症而没有休克的患者或中性粒细胞减少的患者, 不推荐常规联合使用抗菌药物 (弱推荐, 低证据质量; 强推荐, 中等证据质量)。

推荐意见 13: 在病原学诊断及药敏结果明确或临床症状充分改善后推荐进行降阶梯治疗 (BPS)。

推荐意见 14: 在脓毒症或者脓毒性休克患者中, 抗菌药物的剂量优化策略应基于目前公认的药效学/药动学原则及药物的特性 (BPS)。

推荐意见 15: 建议脓毒症及脓毒性休克患者的抗菌药物疗程为 7~10d (弱推荐, 低证据质量); 对于脓毒性休克, 如果初始应用联合治疗后临床症状改善或感染缓解, 推荐降阶梯, 停止联合治疗 (BPS)。

推荐意见 16: 建议以测定降钙素原 (PCT) 水平为辅助手段指导脓症患者抗菌药物疗程 (弱推荐, 低证据质量)。

推荐意见 17: 推荐对可能有特定感染源的脓症患者, 应尽快明确其感染源, 并尽快采取适当的控制措施 (BPS)。

3. 血管活性药物

推荐意见 18: 推荐去甲肾上腺素作为首选血管加压药 (强推荐, 中等证据质量); 对于快速性心律失常风险低或心动过缓的患者, 可将多巴胺作为替代药物 (弱推荐, 低证据质量)。

推荐意见 19: 建议在去甲肾上腺素基础上加用血管加压素 (最大剂量 0.03U/min) 以达到目标 MAP 或降低去甲肾上腺素的用量 (弱推荐, 中等证据质量)。对于脓毒性休克患者, 推荐在血管活性药物使用的基础上加用参附注射液以增加提升血压的效果、稳定血压和减少血管活性药物用量 (强推荐, 中等证据质量)。

推荐意见 20: 不推荐使用低剂量多巴胺用于肾脏保护 (强推荐, 高证据质量)。

推荐意见 21: 经过充分的液体复苏以及使用血管活性药物后, 如果仍持续低灌注, 建

议使用多巴酚丁胺（弱推荐，低证据质量）。

推荐意见 22: 建议所有需要血管活性药物的患者置入动脉导管进行连续性血压测定（弱推荐，极低证据质量）。

4. 糖皮质激素

推荐意见 23: 对于脓毒性休克患者，在经过充分的液体复苏及血管活性药物治疗后如果血流动力学仍不稳定，建议静脉使用氢化可的松，剂量为每天 200mg（弱推荐，低证据质量）。

5. 抗凝治疗

推荐意见 24: 不推荐使用抗凝血酶治疗脓毒症和脓毒性休克（强推荐，中等证据质量）。

6. 肾脏替代治疗

推荐意见 25: 对于脓毒症合并急性肾损伤（AKI）的患者，如需行 RRT，CRRT 和间歇性 RRT 均可（弱推荐，中等证据质量）。对于血流动力学不稳定的脓症患者，建议使用 CRRT（弱推荐，极低证据质量）。

推荐意见 26: 对于脓毒症合并 AKI 的患者，如果仅有肌酐升高或少尿而无其他透析指征时，不建议进行 RRT（弱推荐，低证据质量）。

7. 机械通气

推荐意见 27: 对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的患者进行机械通气时推荐设定潮气量为 6ml/kg（强推荐，高证据质量）。推荐设定平台压上限为 30cmH₂O（强推荐，中等证据质量）。对脓毒症导致的中到重度 ARDS（PaO₂/FiO₂≤200mmHg）患者，建议使用较高的 PEEP（弱推荐，中等证据质量）。

推荐意见 28: 推荐对成人脓毒症导致 PaO₂/FiO₂<150mmHg 的 ARDS 患者使用俯卧位通气（强推荐，中等证据质量），不推荐使用高频振荡通气（HFOV）（强推荐，中等证据质量）。

推荐意见 29: 建议使用神经肌肉阻滞剂（NMBAs）的时间≤48h（弱推荐，中等证据质量）。

推荐意见 30: 对于脓毒症导致的 ARDS，如无组织低灌注证据，推荐使用限制性液体治疗策略（强推荐，中等证据质量）。

推荐意见 31: 对于脓毒症导致的 ARDS，如果无支气管痉挛，不推荐使用β-2 受体激动剂（强推荐，中等证据质量）。

推荐意见 32: 对于脓毒症导致的 ARDS，不推荐常规使用肺动脉置管（强推荐，高证

据质量)。

推荐意见 33: 对于脓毒症导致的呼吸衰竭患者, 在可以耐受脱机时, 推荐使用脱机方案(强推荐, 中等证据质量)。脓症患者计划脱机前, 推荐进行自主呼吸试验(强推荐, 高证据质量)。

8. 镇静和镇痛

推荐意见 34: 对于需要机械通气的脓症患者, 推荐应用最小剂量的连续性或者间断性镇静, 以达到特定的镇静目标(BPS)。

9. 血糖管理

推荐意见 35: 对于 ICU 脓症患者, 推荐采用程序化血糖管理方案, 推荐每 1~2h 监测一次血糖, 连续两次测定血糖 $>10\text{mmol/L}$ 时启用胰岛素治疗, 目标血糖为 $\leq 10\text{mmol/L}$ (强推荐, 高证据质量), 血糖水平及胰岛素用量稳定后每 4h 监测一次(BPS)。建议对有动脉置管的患者采集动脉血测定血糖(弱推荐, 低证据质量)。

10. 应激性溃疡

推荐意见 36: 对于脓毒症及脓毒性休克患者, 如果存在消化道出血危险因素, 推荐进行应激性溃疡的预防(强推荐, 低证据质量)。

(来源: 临床急诊杂志 2018 年 9 月第 19 卷第 6 期)

·合理用药·

痛风治疗: 药物联用注意事项

尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 正常嘌呤饮食状态下, 非同日 2 次空腹血尿酸(SUA)水平男性 $>420\mu\text{mol/L}$, 女性 $>360\mu\text{mol/L}$ 为高尿酸血症(HUA)。部分 HUA 者随着尿酸水平的升高, 过饱和的尿酸钠微小结晶析出, 沉积于关节、滑膜、肌腱、肾及结缔组织等组织或器官(中枢神经系统除外), 形成痛风结石, 引发急、慢性炎症和组织损伤, 出现关节炎、尿路结石和肾疾病等多系统损害。

目前治疗药物主要有抑制尿酸生成药物、促进尿酸排泄药物、促进尿酸分解药物、碱化尿液药物、抑制粒细胞浸润药物、非甾体类消炎药物(NSAIDs)、糖皮质激素。

抑制尿酸生成药物

该类物质主要有别嘌醇、非布司他等。别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂, 非布司他非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂。

药物	联用药物	临床后果或建议
别嘌醇	黄嘌呤氧化酶底物类药物：硫唑嘌呤、巯嘌呤	别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂，而硫唑嘌呤、巯嘌呤依赖黄嘌呤氧化酶代谢解毒，合用别嘌醇能减慢其代谢，增强不良反应，特别是骨髓抑制。应谨慎或避免合用。
	他莫昔芬	合用可致严重的肝毒性。
	氨苄西林	合用时，别嘌醇皮疹的发生率增多，尤其是在高尿酸血症时。
	环磷酰胺	与环磷酰胺同用时，对骨髓的抑制可更明显。
	噻嗪类利尿剂	同用时，对高血压或肾功能差者，有发生肾功能损害和出现过敏的可能。
	铁剂	不宜同用。
非布司他	黄嘌呤氧化酶底物类药物：硫唑嘌呤、巯嘌呤	禁止同用。
	黄嘌呤氧化酶底物类药物：茶碱	非布司他改变茶碱在体内的代谢，合用需谨慎。

促进尿酸排泄药物

该类药物包括苯溴马隆、丙磺舒、苯磺唑酮（磺吡酮）等。

药物	联用药物	临床后果或建议
苯溴马隆	阿司匹林	阿司匹林可抑制苯溴马隆的排尿酸作用。
	华法林	联用致国际标准化比值（INR）升高。
	苯磺唑酮	苯溴马隆的促尿酸排泄作用可因苯磺唑酮而减弱。
	抗结核药：吡嗪酰胺	苯溴马隆的促尿酸排泄作用可被吡嗪酰胺抵消。
丙磺舒	β -内酰胺类抗菌药：青霉素类、头孢菌素类	合用可竞争肾小管的分泌，致青霉素类、头孢菌素类血药浓度升高。
	阿司匹林	阿司匹林可抑制丙磺舒的尿酸排泄作用，丙磺舒

		可抑制阿司匹林由肾小管的排泄，使其毒性增加，不宜合用。
	NSAIDs: 吲哚美辛、 萘普生	丙磺舒抑制肾小管对吲哚美辛、萘普生的排出，使后两者血药浓度增高而致毒性增加。

抑制粒细胞浸润药物

该类药物为秋水仙碱，其是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物。

药物	联用药物	临床后果或建议
秋水仙碱	P-gp 抑制剂: 维拉帕米、环孢素、酮康唑等	合用会致秋水仙碱肠道的外排减少,显著提高其生物利用度,增加不良反应,应谨慎或避免合用。
	大环内酯类抗菌药物: 克林霉素等 (除阿奇霉素外)	克林霉素抑制 CYP3A4 和 P-gp,可增加秋水仙碱的生物利用度,减慢其代谢,致严重毒性如横纹肌溶解症、肾衰竭、急性神经肌病,需谨慎或避免合用。

非甾体类消炎药物 (NSAIDs)

NSAIDs 包括布洛芬、萘普生、依托考昔、吲哚美辛、双氯芬酸、塞来昔布等。

药物	联用药物	临床后果或建议
非甾体类消炎药物 (NSAIDs)	ACEI 类药物: 卡托普利、依那普利、福辛普利等	合用因 NSAIDs 水钠潴留而减弱 ACEI 类药物降压效果,增加肾损伤风险。需注意。
	CYP2C9 抑制剂: 酮康唑、伏立康唑等	CYP2C9 抑制剂会抑制布洛芬、吲哚美辛、塞来昔布等的代谢,可使其血药浓度升高。

(来源: 丁香园 2018 年 10 月 25 日)

·药物警戒·

国家药品监督管理局修订蒲地蓝消炎制剂处方药说明书

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局对蒲地蓝消炎制剂（片剂、胶囊剂、口服液）处方药说明书增加警示语，并对【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行修订。主要修订内容包括：

一、修订内容

【不良反应】项应包括：该制剂有以下不良反应报告：恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、乏力、头晕等；皮疹、瘙痒等过敏反应。

【禁忌】项应包括：对本品及所含成份过敏者禁用。

【注意事项】应包括：1. 孕妇慎用；2. 过敏体质者慎用；3. 症见腹痛、喜暖、泄泻等脾胃虚寒者慎用。

二、临床医师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、此类药品为处方药，患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读上述药品说明书。

（来源：国家食品药品监督管理总局）

欧盟采取措施控制氟喹诺酮和喹诺酮类药品的严重风险

欧洲药品管理局（EMA）于 2018 年 10 月 5 日发布信息，称其药物警戒和风险评估委员会（PRAC）通过对使用氟喹诺酮和喹诺酮发生致残性和潜在长期性副作用报告的评估，建议限制这些抗生素（口服制剂、注射制剂和吸入剂）的使用。评估综合了 EMA 于 2018 年 6 月召开的关于氟喹诺酮和喹诺酮听证会上患者、医务人员以及学术界的观点。使用氟喹诺酮和喹诺酮患者发生了罕见的长期性和致残性副作用，主要涉及肌肉、肌腱、骨骼和神经系统。

通过对这些副作用的评价，PRAC 建议一些药物，包括所有含喹诺酮的药物，应撤出市场。因为这些药物仅批准用于此类抗生素不应再允许治疗的感染。

PRAC 建议保留氟喹诺酮类抗生素，但不应用于以下情况：

- 治疗那些可能不治疗也会好转或不严重的感染，如喉部感染；
- 预防旅行者腹泻（traveller's diarrhoea）或复发性下尿路感染（膀胱以下的尿路感染）；
- 治疗那些之前使用氟喹诺酮或喹诺酮类抗生素发生过严重副作用的患者；
- 治疗轻度或中度的严重感染，其他正常推荐治疗上述感染的抗菌药无法使用的情况除外；

PRAC 建议氟喹诺酮类抗生素谨慎用于以下患者：老年人、肾功能不全患者、移植患者或那些使用全身用糖皮质激素的患者，这些患者发生氟喹诺酮或喹诺酮导致的肌腱断裂的风险较高。

PRAC 建议，医务人员应警告患者在出现肌肉、肌腱或骨骼副作用的早期症状（例如肌腱发炎或撕裂、肌痛或肌无力、关节疼痛或肿胀）或者神经系统副作用早期症状（例如感觉针刺或针扎感、疲乏、抑郁、意识模糊、自杀意念、睡眠障碍、视觉和听觉问题、味觉和嗅觉改变）时就应停用氟喹诺酮类抗生素。

氟喹诺酮类药品的说明书将进行更新，以体现限制使用的信息。PRAC 的建议将提交给 EMA 的人用医药产品委员会（CHMP），被其采纳后将成为 EMA 的最终意见，并经欧盟委员会批准成为具有法律约束力的决定在欧盟成员国内适用。

氟喹诺酮和喹诺酮是一类广谱抗生素，对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均具有抗菌活性。本次评估涵盖的氟喹诺酮类抗生素包括：环丙沙星、氟甲喹（flumequine）、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、普卢利沙星和芦氟沙星，喹诺酮类抗生素包括：西诺沙星（cinoxacin）、萘啶酸、吡哌酸。此次评估仅涉及全身给药（口服和注射）和吸入给药的药物。

（来源：欧洲药品管理局网站）

芬太尼透皮贴剂意外暴露可能带来严重风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）在 2018 年 10 月 11 日发布信息，警示芬太尼透皮贴剂意外暴露可能带来的严重风险。芬太尼是一种有效的阿片类镇痛药，使用规格为 25g/小时的芬太尼贴剂相当于每日口服高达 90 毫克剂量的吗啡。芬太尼贴剂只用于那些先前已经耐受阿片类药物的患者，因为从未接受过阿片类药物的患者使用该药存在严重呼吸抑制的风险。芬太尼的初始剂量应基于患者的阿片类病史。

英国 MHRA 警告，如果将贴片吞下或转移给另一个人，则可能意外暴露于芬太尼。2014 年欧盟在对该品种进行评估后，在产品的特征摘要（SPC）和患者信息手册中均增加了关于最小化意外暴露风险的建议。

MHRA 陆续收到意外暴露芬太尼贴剂的报告，然而这种意外是可预防的。从 2014 年 7 月到 2018 年 10 月，已经收到 5 起死亡事件的报告，包括意外暴露、意外过量或产品粘附问题。死亡原因虽然不包含在所有报告中，但被理解为与阿片类药物毒性有关。建议为病人和

护理人员提供清晰的信息。所有医务人员，特别是那些参与芬太尼贴剂处方和配药的专业人员，应向患者和护理人员提供关于意外暴露和摄入的风险，以及需要适当处理贴剂的明确信息。建议病人和护理人员严格遵守贴剂的包装、纸盒和内附患者信息手册中的说明。

芬太尼贴剂应存放在儿童看不见和接触不到的地方。使用后，贴剂应折叠，使贴附剂的粘合面相互粘附，然后放回原来的包装中。使用过的贴剂应放在儿童看不见和接触不到的地方，因为即使用过的贴剂也含有可伤害儿童甚至致命的药物。建议患者向药师咨询如何安全处理使用或未使用过的贴剂。

应警告患者和护理人员可能出现的芬太尼过量症状，包括呼吸抑制（呼吸困难或呼吸浅），疲劳，极度困倦或镇静，不能正常思考、行走或说话，感到晕眩或精神错乱。阿片类药物过量可能是致命的，需要紧急治疗。任何意外接触芬太尼贴剂者应立即就医，纳洛酮的使用可能有助于治疗阿片类药物过量。

（来源：英国 MHRA 网站）

·抗菌药物·

围手术期预防使用抗菌药物，何时用效果好？

围术期预防性使用抗菌药物是为了保证手术部位暴露时局部组织和血清中抗菌药物的浓度达到足以杀灭手术过程中沾染细菌的药物浓度，从而达到预防手术部位感染（SSI）的目的。那么，在什么样的时机内给药，预防 SSI 的效果最佳呢？

一项 Meta 分析显示，给药至切皮间隔时间 $<120\text{min}$ 与 $>120\text{min}$ 相比，前者可降低 SSI 发生率，且差异有统计学意义。此外，研究还对比了给药至切皮间隔时间 0~60min 与 60~120min，以及 30~60min 与 0~30min，结果显示不同组之间在降低 SSI 方面无显著性差异。早期的动物实验发现，污染切口术前或术中给药可有效预防感染，但术后 12h 给药效果丧失。随后的临床实验证实，术前（术前 2h）用药优于术后用药。

基于 7 个 RCT 共计 2493 例患者的 Meta 分析结果表明，与断脐后给药相比，切皮前给予抗菌药物的患者发生产后子宫内膜炎的风险降低了 43%，但两组发生 SSI 的差异无统计学意义。

有研究表明，手术持续时间 $>3\text{h}$ 的患者发生 SSI 的风险明显增高。目前尚未发现有高质量的 RCT 对术中追加抗菌药物的有效性进行评价，但一些回顾性研究显示，手术持续时间 $>$ 药物半衰期 $>3\sim 4$ 小时，术中追加药物可降低 SSI 发生率。

表 1 不同指南对于给药时机的建议

指南	建议
美国 CDC2017	预防性使用抗菌药物必须遵循已发表的权威临床实践指南, 给药时机应保证切皮时血清和组织中的抗菌药物达到杀菌浓度; 在所有剖宫产手术切皮前, 预防性给予合适的抗菌药物。
WHO2016	必要时 (取决于手术类型) 应在手术切皮前 120min 内预防性应用抗菌药物, 同时需要考虑抗菌药物的半衰期。
《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)》	有指证时, 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; 万古霉素或氟喹诺酮类应在手术前 1-2 小时开始给药; 手术时间超过 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。
SHEA/IDSA2014	当有继续使用预防性抗生素指证时, 术前 0-30min 执行效率比 30-60min 显著升高。
英国国家卫生与临床优化研究所 2013	麻醉时单剂量抗菌药物静脉注射, 如果有用到驱血带, 应该更早的使用预防用药, 而不是在驱血带膨胀前。
ASHSP2013	推荐手术切皮前 60min 内执行第一剂抗菌药物, 万古霉素和喹诺酮类抗菌药物的静脉滴注时间长, 所以应在切皮前 120min 内执行。
苏格兰健康保护中心 2013	切皮前 60min。
爱尔兰皇家医学院 2012	麻醉诱导时, (切皮前 60min 内), 如果用到驱血带, 保证抗菌药物用完和驱血带使用的时间间隔 >15min。

国内多个学者的调查发现, 围术期抗菌药物使用时机不合理主要表现在给药与切皮间隔时间 >120min、手术结束后给予首剂、术中追加依从性低。同时, 不同的调查结果也表明, 开展抗菌药物专项整治活动后, 以上不合理现象得到不同程度改善, 与开展专项整治活动前相比, SSI 或有明显下降, 或无统计学差异。

沈丽娟等人的调查结果表明, 术前 1d 使用抗菌药物, SSI 发生率为 13.3%, 术前 30~60min 给药, SSI 发生率为 1.4%, 两者有统计学意义。类似这样的研究报道还有很多, 其结果基本一致。

关于术中追加抗菌药物与 SSI 关联性的报道不多见。刘聚源等的研究结果表明, 术中追

加药物，可以预防手术持续时间>3 小时、失血量>1500ml 的清洁切口手术 SSI（干预前术中追加药物比例为 44.2%，干预后术中追加药物比例为 70.7%，干预前清洁手术 SSI 发生率是干预后的 1.608 倍；在>3h 的清洁手术中，干预前的 SSI 率是干预后的 3.432 倍；>3h 的手术，干预前 SSI 5.9%，干预后 1.8%。）

基于不同的指南及我国相关规范要求，对于围术期有必要预防性使用抗菌药物的患者，关于使用时机，建议：

应根据药物的半衰期和血清蛋白结合率及药物的其他特性、术中出血量、患者肝肾功能等情况等决定首剂给药时机和术中是否需要追加及追加时机；

第一、二代头孢菌素如头孢唑林、头孢呋辛及头霉素类药物如头孢西丁半衰期较短，建议术前 30~60min 给予首剂，成人患者在切皮后>3~4h 时可给予追加一剂（在调整肾功能和药物清除率之后）；万古霉素、喹诺酮类由于半衰期较长，且需要滴注较长时间，建议术前 60~120min 给予首剂。

首剂给药建议由手术室执行，这样更利于保证给药时机的合理性；

可通过培训、行政干预、临床药师指导、医务/药学/感控/护理联合督导、在病历信息系统中增加“提醒功能”等措施，规范术前给药时机并提高术中有必要追加给药的依从性。

最后，不得不说的是，抗菌药物对预防手术部位感染有积极作用，但并不意味着每一个患者都需要预防用药，因为广泛用药可能会产生药物不良反应、耐药菌株发生和艰难梭菌感染风险。掌握预防性使用抗菌药物指征且做到合理应用，我们任重道远！

（来源：SIFIC 感染官微、医脉通）

2018ECCMID 热点深度剖析，究竟如何优化抗菌药物治疗方案？

欧洲临床微生物和传染病大会（ECCMID）是临床微生物学、感染性疾病和感染控制领域最大最全面、最具影响力的会议。在第 28 届 ECCMID 的重症感染领域进展方面，世界一流的专家就大剂量用药、MERINO 研究、折点等热点内容进行了介绍，引发临床医生和研究者对重症感染领域话题的讨论热度。

CRE 感染优化治疗之路（一）：增加碳青霉烯给药剂量

重症感染患者体内代谢常发生变化，导致β-内酰胺类药物（含碳青霉烯）血药浓度改变。一项前瞻性连续性研究显示，超过 50% 的重症监护室（ICU）重症感染患者，β-内酰胺类（含碳青霉烯）血药浓度不足，需增加给药剂量。面对棘手的耐碳青霉烯肠杆菌（CRE）感染，

增加碳青霉烯给药剂量能否改善临床疗效？

评估碳青霉烯临床治愈最重要的药代动力学/药效学（PK/PD）指标为给药间隔期间游离血药浓度高于最小抑菌浓度的维持时间（%T>MIC），碳青霉烯治疗 CRE 感染的理想 PK/PD 指标为 100% T>MIC。既往大量研究显示，通过优化美罗培南给药方案（增加给药剂量、增加给药次数和延长输注时间），可获理想临床治疗结果。面对不同 MIC 的美罗培南优化方案详见表 1。

表 1 针对不同 MIC 的美罗培南给药方案

美罗培南 MIC	给药方案调整	结果
MIC=4 mg/L	加倍剂量	可获得理想 100%T>1×MIC
MIC=8 mg/L	加倍剂量和延长输注	可获得理想 100%T>1×MIC
MIC≥16 mg/L	联合美罗培南时加倍剂量和延长输注	可显著改善死亡风险
MIC≤32 mg/L	建议根据 TDM 调整给药	可获理想 100%T>1×MIC
MIC≤64 mg/L	建议 TDM 监测稳态浓度 (调整 C _{ss} /MIC≥ 1-4)	显著改善预后,是临床治愈的 保护因素之一

CRE 感染优化治疗之路（二）：优化联合方案

INCREMENT 研究显示，高死亡风险的 CRE 重症感染患者推荐采用联合方案。在众多治疗 CRE 重症感染的联合方案中，含碳青霉烯联合方案可有效改善 CRE 感染患者预后。2009-2010 年开展的一项观察性研究显示，含≥2 种有活性抗菌药物治疗方案（尤其含碳青霉烯方案），降低 CRE 血流感染患者的死亡风险。尤其，当碳青霉烯 MIC≤8mg/L 时，碳青霉烯联合有活性抗菌药物的 28 天全因死亡率仅 19.3%，远低于碳青霉烯联合无活性抗菌药物（58.3%）。

产 ESBL 菌感染治疗药物「C 位」之争：碳青霉烯 vs 酶抑制剂复合制剂

产超广谱β-内酰胺酶（ESBLs）菌对各种碳青霉烯类抗菌药物敏感性和酶抑制剂复合制剂较高，但到底哪种抗生素的疗效更胜一筹？酶抑制剂复合制剂的支持证据显示，酶抑制剂复合制剂不是治疗产 ESBL 肠杆菌血流感染的死亡风险因素，其治疗产 ESBL 肠杆菌的死亡率与碳青霉烯相当，但这些研究在致病菌、患者和药物层面均存在一定局限性。而酶抑制剂复合制剂的反对证据显示，酶抑制剂复合制剂治疗产 ESBL 肠杆菌显著增加死亡风险。

既往大量关于碳青霉烯 vs 酶抑制剂复合制剂治疗产 ESBLs 菌感染的观察/回顾性研究发表，但均未获得统一结论，MERINO 研究正好填补了这一争论缺乏严谨随机对照试验（RCT）

研究验证的空白。研究纳入了 379 例患者随机分为 2 组，一组 191 例患者采用美罗培南（1g q8h）治疗，另一组 188 例患者采用哌拉西林/他唑巴坦（4.5g q6h）治疗。研究结果显示，随机化治疗结束后 30 天，哌拉西林/他唑巴坦显著增加患者死亡风险，且与美罗培南继发多重耐药/艰难梭菌风险相当。

抗菌药物折点用来判断病原菌对药物敏感、中介或耐药，是临床医生选择抗菌药物治疗病原菌感染的一个重要依据。临床目前使用的一般是常规折点，而理想的折点应该是根据感染部位、特定给药方案来制定。2018 年欧洲药敏试验委员会（EUCAST）建议，对部分特定感染部位使用特定部位折点标准；并新增关于中介敏感的定义，建议为药物暴露增加性敏感。通过提高药物暴露（增加剂量/延长输注），可提高药物暴露增加性敏感的 MIC 值。值得注意的是，抗菌药物过度暴露，可能超过抗菌药物治疗窗/达到毒性阈值，可出现毒性反应。通过治疗药物监测（TDM），可减低毒性，提高疗效。美罗培南 TDM 显示，其最大使用剂量为 12 g/日-13.2g/日，且有限研究中未发现显著增加额外毒性事件。

小结

重症感染领域抗生素方案的优化一直是临床医生关注的重点问题，ECCMID 报道的最新进展显示，面对 CRE 感染，增加碳青霉烯给药剂量和优化联合方案是提高疗效的有效方法；面对产 ESBL 菌，碳青霉烯和酶抑制剂复合制剂的疗效孰优孰劣目前尚无定论，但最新 RCT 试验建议，治疗三代头孢菌素不敏感肠杆菌血流感染应避免使用哌拉西林/他唑巴坦。根据感染部位、特定给药方案来制定折点，有助于临床医生更好地选择抗菌药物，提高疗效，降低死亡率。

（来源：丁香园网站）

·科研动态·

PCT 指导抗生素治疗可改善脓毒症患者预后

近期，发表于 *Critical Care* 杂志上的一项 meta 分析显示，降钙素原（PCT）指导 ICU 感染和脓毒症患者的抗生素治疗可以改善患者生存率并缩短抗生素治疗时间。PCT 已成为一种敏感的生物标志物，可为感染患者提供预后信息，从而可以改善脓毒症患者的治疗。然而，PCT 水平在指导脓毒症患者抗生素治疗决策中的临床疗效仍不清楚。在此背景下，

一个国际研究团队对 11 项随机对照试验（RCT）进行了患者水平的 meta 分析，以评估使用 PCT 指导抗生素治疗对于 ICU 感染和不同脓毒症严重程度以及不同器官受累患者的安全性。

对于这项 meta 分析，研究人员在 2018 年 2 月更新了既往个体患者数据 meta 分析的数据库，既往数据仅限于呼吸道感染患者。研究人员使用来自 11 项试验的个体患者数据，这些试验随机分配患者接受基于 PCT 水平的抗生素（“PCT 指导”组）或目前的护理标准（“对照”）。主要研究终点是 30 天死亡率。次要研究终点是抗生素治疗时间和住院时间。

研究结果显示，PCT 指导组（n=2252）的死亡率显著低于对照组（n=2230）（21.1% vs 23.7%；调整后的 OR 值 0.89，95% CI 0.8 至 0.99；p=0.03）。

这些对死亡率的影响持续存在于符合 sepsis 3 定义的患者亚组中，并基于败血症的严重程度（根据序贯器官衰竭评估（SOFA）评分，脓毒性休克或肾衰竭的发生率以及需要使用血管加压剂或通气支持）和感染类型（呼吸道、泌尿系统、腹部、皮肤或中枢神经系统），每次分析的相互作用 >0.05 。降钙素原指导有助于早期停用抗生素，治疗持续时间缩短（9.3 vs 10.4 天；调整系数-1.19 天，95%CI -1.73 至-0.66；p<0.001）。作者指出，抗生素暴露的减少是否完全解释了数据中所见的对死亡率的影响，需要在未来的试验中进一步研究，这些研究结果具有重大的临床和公共卫生意义。

（来源：《危重病医学期刊》（Critical Care），2018 年 9 月 30 日）

帕博西林联合氟维司群治疗晚期乳腺癌的疗效研究

细胞周期素依赖性激酶 4 和 6（CDK 4/6）抑制剂帕博西林联合雌激素受体拮抗剂氟维司群治疗可延长激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2（HER 2）阴性晚期乳腺癌患者的无进展生存期，近日研究人员公布了该疗法对患者总生存期的影响。

先前内分泌疗法治疗后进展或复发的激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌患者参与研究，在氟维司群治疗基础上添加帕博西林或安慰剂，研究的主要终点为总生存期。

521 名患者参与研究，其中帕博西林患者的平均生存期为 34.9 个月，安慰剂组 28.0 个月（HR=0.81）。410 名对先前内分泌治疗敏感的人群中，帕博西林组患者的平均生存期为 39.7 个月，安慰剂组 29.7 个月（HR=0.72）。帕博西林组平均化疗期为 17.6 个月，安慰剂组为 8.8 个月。未发生新的严重不良事件。

研究认为，CD 4/6 抑制剂帕博西林联合内分泌治疗可显著延长激素受体阳性，人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌患者的生存期。

（来源：《新英格兰杂志》（NEJM），2018 年 11 月 15 日）

中等心血管疾病风险患者：服用阿司匹林无益？

《Lancet》上发表了一项随机、双盲、安慰剂对照试验，考察使用阿司匹林降低中等心血管疾病风险患者的初始心血管事件风险效果（ARRIVE）。

2007 年 7 月 5 日~2016 年 11 月 15 日，纳入了 501 个研究地区的 12546 名患者，并随机分配到阿司匹林（6270 人）或安慰剂（6276 人）的组中。中位随访期为 60 个月。意向治疗分析中，阿司匹林组和安慰剂组分别有 269 人（4.29%）和 281 人（4.48%）发生首要终点（HR, 0.96; 95% CI, 0.81~1.13; P=0.6038）。阿司匹林组和安慰剂组分别有 61 人（0.97%）和 29 人（0.46%）发生胃肠道出血事件（多数为轻度）（2.11; 1.36~3.28; P=0.0007）。严重不良事件的总体发生率相似（阿司匹林组 1266 人（20.19%）vs 安慰剂组 1311 人（20.89%））。两组不良事件总体发生率相似（5142（82.01%）vs 5129（81.72%））。治疗相关不良事件的总体发生率低（1050（16.75%）vs 850（13.54%）；P<0.0001）。意向治疗人群中，发生 321 例死亡（160/6270（2.55%）vs 161/6276（2.57%））。

事件发生率远比预期低，这可能是目前风险管理策略的反映，使得研究更能代表低风险人群。因此，阿司匹林在具有中等风险患者的一级预防中的作用尚未解决。然而，有关阿司匹林作用的结果与既往发表的低风险一级预防研究中所观察到的一致。

（来源：《柳叶刀》（Lancet），2018 年 11 月 1 日）

利西拉肽（Lixisenatide）可防止 2 型糖尿病患者肾损伤

近日一篇发表在《柳叶刀·糖尿病内分泌学》杂志的研究结果表明，利西拉肽（lixisenatide, GLP-1 受体激动剂）在患有急性冠脉综合征的 2 型糖尿病患者，尤其是大量蛋白尿患者中可防止肾损伤，降低肾病风险。

临床试验的结果表明，短效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂利西拉肽在 2 型糖尿病和急性冠状动脉综合征患者中具有心血管安全性。在这项探索性分析中，研究者研究了利西拉肽对肾脏的影响。研究纳入 30 岁以上患有 2 型糖尿病且近期（180 天内）发生急性冠状动脉

综合症的患者，随机分配（1：1）为每日皮下注射利西拉肽（10-20 μ g）或体积匹配的安慰剂，除了常规护理，直到至少 844 名患者的主要结果中出现已确定的重大不良心血管事件。在 ELIXA 的探索性分析中，研究者通过重复测量的混合效应模型，根据基线水平（正常蛋白尿[UACR 30mg /g]、微量白蛋白尿[\geq 30 至 \leq 300mg/g]、大量蛋白尿[300mg/g]）研究尿蛋白与肌酐比率（UACR），预估肾小球滤过率（eGFR）的百分比变化。用 Cox 比例风险模型评估新发大量白蛋白尿和血清肌酐倍增率。

在 2010 年 7 月 9 日至 2013 年 8 月 2 日期间随机分配的 6068 名患者中，5978 名患者(99%) 基线 UACR 数据可用。中位随访时间为 108 周。在第 108 周，大量白蛋白尿组的 eGFR 在基线水平下降最大，但两组之间没有明显差异。在 UACR 亚组中，治疗组与对照组之间 eGFR 的下降没有显著差异。与之前试验中报道的相同，肾脏不良事件发生率较低（安慰剂组 3032 例中 48 例[16%]，而利西拉肽组 3031 例中有 48 例[16%]），治疗组之间无显著差异。

利西拉肽可降低大量白蛋白尿患者 UACR 的发展进程，并且在校正基线和试验中糖化血红蛋白 HbA1c 和其他传统肾病风险因素后，它仍与降低新发大量白蛋白尿的风险有关。首次卒中发生风险最高，而叶酸治疗可降低 73% 卒中发生风险。

（来源：《柳叶刀·糖尿病内分泌学》（Lancet Diabetes Endocrinol），2018 年 11 月 6 日）

·处方点评·

注射用丹参多酚酸盐临床使用专项点评分析报告

注射用丹参多酚酸盐是由中药丹参中提取的多酚酸盐类化合物制备而成，共含有 8 种成分，主要成分为丹酚酸 B 镁，其余 7 种为具有丹酚酸 B 镁类似药理活性的同系物。注射用丹参多酚酸盐具有活血、化瘀、通脉的作用。用于冠心病稳定型心绞痛 I、II 级，心绞痛症状表现为轻、中度；中医辨证为心血瘀阻证者，症见胸痛、胸闷、心悸。为促进注射用丹参多酚酸盐在临床的规范使用，现对其使用情况进行专项点评。

一、抽样方法

对我院 2018 年 10 月注射用丹参多酚酸盐（50mg/支，上海绿谷制药有限公司）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 46 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. 《中药注射剂临床使用基本原则》（卫医政发[2008] 71 号）；
3. 药品说明书。

三、点评内容及结果分析

1. 适应证

此次抽查的 46 份病历中，无适应证用药的共 28 份，占 60.87%。主要包括诊断为急性阑尾炎、骨质疏松、膝关节病、胸椎椎管狭窄、腰椎间盘突出、肝硬化失代偿期、结肠息肉、慢性阻塞性肺病、肝囊肿、肝硬化伴食管胃底静脉曲张、胆囊结石、慢性胃炎以及肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、直肠恶性肿瘤、壶腹周围恶性肿瘤、膀胱恶性肿瘤等各种肿瘤等患者使用注射用丹参多酚酸盐。

2. 禁忌证

此次抽查的 46 份病历中未发现禁忌使用的情况。

3. 给药途径

注射用丹参多酚酸盐的药品说明书中规定的给药途径为静脉滴注。此次抽查的 60 份病历给药途径均为静脉滴注，合理率 100%。

4. 溶媒选择

注射用丹参多酚酸盐说明书中规定的溶媒种类：5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液。此次抽查的 46 份病历中，有 7 份（15.22%）病历溶媒选择不合理：其中使用果糖注射液作为溶媒 5 例、10%葡萄糖注射液 2 例。

5. 单次给药剂量及给药频次

注射用丹参多酚酸盐说明书推荐单次给药剂量为 200mg，每日一次。此次抽查的 46 份病历，有 9 份（19.57%）病历单次用药剂量不合理，为 100mg。给药频次均为每天一次，合格率 100%。

6. 疗程

注射用丹参多酚酸盐的疗程：2 周。此次抽查的 46 份病历，有 27 份（58.70%）病历疗程不足 2 周，疗程为 1-9 天之间；有 6 份（13.64%）病历疗程超过 2 周，疗程为 16-24 天之间；其余 13 份（28.26%）病历疗程为 10-14 天，基本合理。

7. 联合用药

此次点评的 46 例病例中，未发现同时使用两种或两种以上药理作用相似的药物的情况。

8. 同时使用的重点监控药品品种数

此次抽查的 46 份病历中，36 份（78.26%）病历使用了其它重点监控药品。其中同时使用 4 种重点监控药品的共 5 份（10.87%）；其中同时使用 3 种重点监控药品的共 11 份（23.91%）；其中同时使用 1-2 种重点监控药品的共 20 份（43.48%）；主要是同时使用了注射用谷氨酰胺丙氨酰、胸腺五肽注射液、转化糖电解质注射液、注射用甘露聚糖肽、脾多肽注射液、注射用核糖核酸Ⅱ、复合磷酸氢钾注射液、转化糖注射液、注射用兰索拉唑、注射用脂溶性维生素Ⅱ、注射用鼠神经生长因子、注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠、左卡尼汀注射液、注射用胸腺法新、康艾注射液、果糖氯化钠注射液、注射用磷酸肌酸钠等重点监控药品。

四、小结

表 1 注射用丹参多酚酸盐点评结果汇总

不合理用药类型	病例数（份）	占点评病历的百分比
无适应证用药	28	60.87%
溶媒选择不合理	7	15.22%
单次给药剂量不适宜	9	19.57
用药疗程不适宜	33	71.74%
同时使用 4 种及以下重点监控药品	5	10.87%

从此次点评可以看出，我院注射用丹参多酚酸盐在使用中主要存在的问题有：无适应证用药、溶媒选择不合理、给药剂量不合理、用药疗程不合理等。人力资源社会保障部关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）的通知，限制使用药品目录（新版国家医保）中，限二级及以上医疗机构并有明确冠心病、心绞痛诊断患者可使用本药。非适应证使用，医保将不承担费用。其次，本次点评中有 7 份病历溶媒选择不合理，溶媒选择不合理是中药注射剂发生不良事件的重要原因。研究发现，中药注射剂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，药液会发生浑浊、变色、沉淀等现象，导致输液中不溶性微粒增加，这些微粒进入体内会引起局部毛细血管循环障碍，导致静脉炎、肉芽肿等，而且可引发过敏反应和热原样反应。建议临床应用中严格按照药品说明书配制。此外，本次点评中 71.74% 的病历使用疗程不合理，用药疗程不足，将难以达到治疗效果，延误病情，同时造成医疗资源浪费。用药时间过长可能导致药物在体内蓄积，增加药物不良反应发生风险，且易造成医疗资源的浪费，同时增加患者的经济负担。为保证用

药安全，建议临床医师在使用药物时应严格按照说明书规定的溶媒、剂量和用药疗程规范使用。

《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。