

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

本期责任编辑

王娜

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

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

Hospitals/Main

2017年第2期(总第75期)

• 药事管理 •	1
2017版医保目录药品限定使用情况(节选)	1
• 治疗指南 •	4
肠外营养临床药学共识(节选)	4
口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识.....	7
• 抗菌药物 •	10
多重耐药院内获得性肺炎/呼吸机相关肺炎抗菌药物的最佳给药剂量..	10
易引起神经系统症状的抗菌药物.....	11
• 合理用药 •	13
长期使用质子泵抑制剂的利弊: AGA 专家综述和最佳实践建议.....	13
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子的临床应用.....	15
根除幽门螺杆菌: 2大服药策略提高四联疗法疗效.....	18
• 专观点评 •	19
质子泵抑制剂临床使用专观点评分析报告.....	19
• 药物警戒 •	22
美国FDA限制可待因和曲马多在儿童和哺乳期妇女中的使用.....	22
孕期使用丙戊酸钠可造成婴儿发育障碍和出生缺陷.....	23
丁溴东莨菪碱对基础性心脏病患者的严重不良反应风险.....	24
新加坡警示氟喹诺酮类药物的视网膜脱离风险.....	24
加拿大提示左乙拉西坦导致急性肾损伤的潜在风险.....	25
• 科研动态 •	25
乐伐替尼有望成为晚期肝细胞肝癌一线治疗新选择.....	25
欧盟批准氟维司群用于一线治疗特定类型乳腺癌.....	26
CHMP 推荐房颤患者 PCI 术后抗凝用利伐沙班 + 单抗血小板.....	26

2017 版医保目录药品限定使用情况（节选）

2017 年 2 月，人社部印发了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）》，2017 年版药品目录由凡例、西药、中成药和中药饮片四部分组成。西药和中成药部分共收载药品 2535 个，较 2009 年版目录增加了 339 个，增幅约 15.4%。其中西药部分 1297 个，中成药部分 1238 个（含民族药 88 个）。中药饮片部分未作调整，仍沿用 2009 年版药品目录的规定。

在 2017 年版的医保目录中，共有 417 种药品的报销受到限制，其中中成药 114 种，西药 303 种。以下节选部分为我院目前正在使用的药品限定使用情况。

医保类型	通用名	剂型	限定情况
乙	埃索美拉唑 (艾司奥美拉唑)	注射剂	限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者
乙	艾普拉唑	口服常释剂型	限有十二指肠溃疡诊断患者的二线用药
乙	奥美拉唑	注射剂	限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者
乙	兰索拉唑	注射剂	限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者
乙	泮妥拉唑	注射剂	限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者
乙	多潘立酮	口服液体剂	限儿童或吞咽困难患者
乙	昂丹司琼	注射剂	限放化疗且吞咽困难患者
乙	格拉司琼	注射剂	限放化疗且吞咽困难患者
乙	帕洛诺司琼	注射剂	限放化疗且吞咽困难患者的二线用药
乙	托烷司琼	注射剂	限放化疗且吞咽困难患者
乙	促肝细胞生长素	注射剂	限肝功能衰竭
乙	多烯磷脂酰胆碱	注射剂	限抢救或肝功能衰竭
乙	复方甘草酸苷	注射剂	限肝功能衰竭或无法口服甘草酸口服制的患者
乙	甘草酸二胺	注射剂	限肝功能衰竭或无法口服甘草酸口服制的患者

医保类型	通用名	剂型	限定情况
乙	还原型谷胱甘肽	注射剂	限药物性肝损伤或肝功能衰竭
乙	门冬氨酸鸟氨酸	注射剂	限肝功能衰竭
乙	异甘草酸镁	注射剂	限肝功能衰竭或无法口服甘草酸口服制的患者
乙	普芦卡必利	口服常释剂型	限二线用药
乙	复合磷酸氢钾	注射剂	限有禁食 5 天以上医嘱且有需要补磷的检验证据的患者
乙	腺苷蛋氨酸	口服常释剂型	限肝硬化及妊娠期内的肝内胆汁淤积
乙	腺苷蛋氨酸	注射剂	限肝硬化及妊娠期内的肝内胆汁淤积
乙	特利加压素	注射剂	限食管静脉曲张出血抢救
乙	氯吡格雷	口服常释剂型	急性期使用不超过 12 个月；非急性期使用需有阿司匹林不能耐受的证据
乙	达比加群酯	口服常释剂型	限华法林治疗控制不良或出血高危的非瓣膜性房颤患者
乙	磺达肝葵钠	注射剂	限下肢关节置换手术患者
乙	聚桂醇	注射剂	限消化道严重出血
乙	多糖铁复合物	口服常释剂型	限妊娠期妇女
乙	甲钴胺	注射剂	限维生素 B ₁₂ 缺乏的巨幼红细胞性贫血且有禁食医嘱或吞咽困难等，无法使用甲钴胺口服制剂的患者
乙	腺苷钴胺	注射剂	限巨幼红细胞性贫血且有禁食医嘱或吞咽困难等，无法使用腺苷钴胺口服制剂的患者
乙	人血白蛋白	注射剂	限抢救、重症或因肝硬化、癌症引起胸腹水且白蛋白低于 30g/L 的患者
乙	丙氨酰谷氨酰胺	注射剂	限有禁食医嘱的患者，并符合凡例对肠内外营养制剂的规定
乙	果糖 果糖氯化钠	注射剂	限因胰岛素抵抗无法使用葡萄糖的抢救患者，果糖总量每日不超过 50g
乙	果糖二磷酸钠	注射剂	限有低磷血症检验证据
乙	前列地尔	注射剂	限有四肢溃疡体征或有静息性疼痛症状的慢性动脉闭塞症

医保类型	通用名	剂型	限定情况
乙	法舒地尔	注射剂	限蛛网膜下腔出血后的患者
乙	桂哌齐特	注射剂	限雷诺氏病
乙	左卡尼汀	注射剂	限长期血透患者在血透期间使用
乙	奥曲肽	注射剂	限胰腺手术；食道或胃静脉出血
乙	生长抑素	注射剂	限胰腺手术；食道或胃静脉出血
乙	奥司他韦	口服常释剂型 颗粒剂	限有明确甲型流感诊断且为重症患者的治疗
乙	帕拉米韦氯化钠	注射剂	限有明确甲型流感诊断且为重症患者的治疗
乙	胸腺法新	注射剂	限工伤保险
乙	鼠神经生长因子	注射剂	限外伤性视神经损伤或正己烷中毒
乙	依达拉奉	注射剂	限急性脑梗死患者在发作 24 小时内开始使用并持续不超过 14 天
甲	参附注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构有阳气虚脱的急危重患者
乙	醒脑静注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有中风昏迷、脑外伤昏迷或酒精中毒昏迷抢救的患者
甲	参麦注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有急救抢救临床证据或肿瘤放化疗证据的患者
甲	生脉注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有急救抢救临床证据的患者
甲	丹参注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有明确的缺血性心脑血管疾病急性发作证据的患者
乙	丹红注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有明确的缺血性心脑血管疾病急性发作证据的患者
乙	注射用丹参多酚酸盐	注射剂	限二级及以上医疗机构并有明确冠心病、心绞痛诊断患者
乙	疏血通注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构并有明确的缺血性脑血管疾病急性期患者
乙	肾康注射液	注射剂	限二级及以上医疗机构慢性肾功能衰竭的患者

（来源：《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）》）

肠外营养临床药学共识（节选）

临床营养支持治疗有肠内和肠外两大途径,当胃肠功能严重障碍时,肠外营养(parenteral nutrition, PN)可以提供机体所需的营养物质,促进患者康复,改善患者预后,有些患者甚至可以赖以生存。由医师、药师、营养师、护师及其他相关医疗工作者等跨学科专业技术人员组成营养支持团队(NST),以标准化流程指导营养支持治疗的各个环节,优化营养相关综合管理成为临床营养支持治疗的新方向。

一、肠外营养概述与肠外营养液的理化性质

肠外营养是指通过胃肠道以外的途径(即静脉途径)提供营养物质的一种方式。当患者必需的所有营养物质均从胃肠外途径供给时,称为全肠外营养(TPN)。从制剂角度,将葡萄糖、氨基酸和脂肪乳混合在一起,加入其他各种营养素后放置于一个袋子中输注,称为全合一系统,美国肠外肠内营养学会称之为全营养混合液。

1. 肠外营养混合液的组成

(1) 脂肪乳:脂类是机体重要的能量底物和主要的能源储备。静脉用脂肪乳的主要成分是甘油三酯,其理化性质和代谢特性取决于各脂肪酸成分。根据碳链长度,脂肪酸可分为短链脂肪酸(<8个碳原子)、中链脂肪酸(8-10个碳原子)和长链脂肪酸(>10个碳原子)。根据双键数量,脂肪酸又可分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。脂肪酸的双键数量及第一个双键位置(ω -6、 ω -3或 ω -9)影响其生理作用。

(2) 氨基酸:组成人体蛋白质的氨基酸有20种,其中8种为成人必需氨基酸,即异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。而在一些特定情况下某些氨基酸也是必需的,即条件必需氨基酸,如处于生长发育的婴儿,组氨酸是必需的;酪氨酸对于早产儿、半胱氨酸对于早产儿及足月儿都是必需的;在肾病患者,酪氨酸是条件必需的;在肝病患者,半胱氨酸是条件必需的。临床常用的是平衡型氨基酸溶液,含13-20种氨基酸。

(3) 葡萄糖:葡萄糖是机体最主要的能量底物,是TNA中唯一的碳水化合物。TNA中的葡萄糖不仅能作为能量底物,还能参与机体生长、细胞再生、免疫细胞增殖和其他合成过程。

(4) 水和电解质:水和电解质是体液的主要成分,体液平衡为机体细胞正常代谢提供所必需的内环境,也是维持机体生命及各脏器生理功能的必备条件。目前TNA中常用的电

解质制剂一般为单一制剂，主要是各种浓度的氯化钠、氯化钾、葡萄糖酸钙、硫酸镁和甘油磷酸钠等。

(5) 维生素和微量元素：维生素和微量元素是机体有效利用能量底物和氨基酸的基础，是重要的微量营养素。它们的需要量相对较少，但不能在体内合成或合成量不足，必须以外源性补充。需要营养支持的患者常常已经处于微量营养素耗尽的状态，并且由于疾病因素，微量营养素的需要量可能有所增加。所有需要营养支持的患者在初期就应充分补充必需微量营养素。维生素是必需有机微量营养素，可分为脂溶性（维生素 A、D、E、K）和水溶性（维生素 B、C）两大类。微量元素是无机微量营养素，维持机体生理功能所必需的主要有 9 种，即锌、铜、硒、铁、钼、铬、锰、碘和氟。水溶性维生素可经尿排泄，即使大量摄入也不致对人体造成损害，而脂溶性维生素和微量元素的安全剂量范围相对较窄。目前临床上有可供 TNA 使用的复方维生素制剂和复方微量元素制剂，这些制剂每支的营养素含量可满足成人每日的正常需要量。

(6) 其他药物：需要 PN 支持的患者主要是由于胃肠道功能衰竭或解剖结构破坏，肠道吸收能力下降同时影响口服药物的吸收，常需静脉给药。为降低药物治疗的复杂性，临床上可能利用 TNA 作为药物输注载体，以降低患者的容量负荷。然而，肠外营养液是含有多种营养物质的活性载体，不同药物（包括辅料）与 TNA 间的相互作用不能简单进行理论推测，其可能存在的不相容性限制了药物的添加。除了少数经研究证实的药物如西咪替丁、雷尼替丁、胰岛素等外，原则上为保证乳剂稳定应尽可能避免自行加入其他药物。具有生物活性、半衰期短或性质不稳定如冻干制剂等均不应加入 TNA 中，已证实肝素能影响脂肪乳得稳定性，禁止加入 PN，且用于封管前必须冲管。

2. 肠外营养混合液的稳定性和相容性

(1) 影响脂肪乳稳定性的因素

脂肪乳的稳定性受溶液 pH 值、氨基酸浓度、葡萄糖浓度、电解质浓度、脂肪乳脂肪酸种类及影响脂肪乳脂质过氧化的其他因素影响。

(2) 配伍不当产生沉淀

不相容的各种盐类混合，会产生不溶性晶体小微粒，如果直径超过 5 μ m，肺栓塞风险增加。磷酸钙沉淀和草酸钙沉淀是 TNA 中最常见的不溶性微粒。

(3) 维生素的降解

空气中的氧气、包装材料的空气透过率、光照等多种因素都会加速维生素的降解，尤其是一些极不稳定或极易被氧化的维生素，如维生素 A、C、E 等。其中，维生素 C 是 TNA

中极不稳定的一个成分，极易氧化，一般在混合后几分钟内就损失 10%-30%，并随着时间的推移含量持续下降。

(4) 微量元素的相容性

关于微量元素在 TNA 中的相容性，目前了解不多。有少量研究报道了多种微量元素制剂在 TNA 中存在变色现象，可能与金属络合物的形成有关，但对机体的影响尚缺乏相关研究。

(5) 包装材料对有效成分的吸附

常用的营养液包装材料有聚氯乙烯 (PVC)、聚乙烯醋酸酯 (EVA) 及多层袋 (一般是由三层 EVA/ 乙烯—乙醇共聚物 EVOH 材料组成)。其中 PVC 袋对维生素 A 和胰岛素有较强的吸附作用。PVC 对维生素 A 的吸附性取决于维生素 A 酯的形式，一般维生素 A 醋酸酯在 PVC 袋中耗损较大，而维生素 A 棕榈酸酯耗损不明显。此外，环境因素 (如氧气、光照、温度等) 也从多方面影响 TNA 的稳定性和相容性。

二、肠外营养的适应证和禁忌证

1. 总适应证:

- (1) 长时间 (>7d) 不能进食或经肠内途径摄入每日所需热量、蛋白质或其他营养素;
- (2) 由于严重胃肠道功能障碍或不能耐受 EN 而需营养支持者;
- (3) 通过 EN 无法达到机体需要的目标量时应该补充 PN。

2. 具体适应证:

- (1) 由于以下情况无法进食或通过消化道吸收营养物质: 广泛小肠切除、小肠疾病、放射性肠炎、严重腹泻、顽固性呕吐等;
- (2) 接受大剂量放、化疗的营养不良患者;
- (3) 进行骨髓移植患者;
- (4) 无法进行或不能耐受 EN 的重症胰腺炎患者;
- (5) 消化道功能障碍的严重营养不良患者;
- (6) 营养不良的获得性免疫缺陷性疾病患者或存在并发症 (如顽固性腹泻、并发其他感染、接受化疗等) 的获得性免疫缺陷性疾病患者;
- (7) 严重分解代谢状态下患者 (如颅脑外伤、严重创伤、严重烧伤等), 在 5-7d 内无法利用其胃肠道的。

3. 以下情况不适宜或应慎用:

- (1) 肠道功能正常, 能获得足量营养的;

- (2) 计需 PN 支持少于 5d 的；
- (3) 心血管功能紊乱或严重代谢紊乱尚未控制或纠正期；
- (4) 预计发生 PN 并发症的风险大于其可能带来的益处的；
- (5) 需急诊手术者，术前不宜强求 PN；⑥临终或不可逆昏迷患者。

(来源：今日要学，2016 年第 1 期)

口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识

血管瘤又称为婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH)，是婴幼儿最常见的良性血管肿瘤，发病率约为 4%-5%，且呈逐年升高趋势。该病以女性多见，约 60%发生于头颈部。血管瘤往往在出生后几天至 1 个月内出现，早期表现为红色小斑点，随后体积迅速增大，在患儿 1 个月及 4-5 个月时快速增殖，达到其最终体积的 80%。1 岁以后进入自然消退过程，可持续 3-8 年甚至更长时间。

大量临床观察表明，虽然部分血管瘤可以自行消退，但消退后可不同程度地影响美观。等待观察期间，血管瘤尤其是头颈部血管瘤给生长发育期患儿及家长带来的社会心理伤害显而易见。另外，约 10%的血管瘤生长快速，如不积极处理可出现各种并发症甚至危及生命。因此，除生长在隐蔽部位，体积较小或处于稳定状态的血管瘤可以等待观察外，其他情况下均需要积极治疗。

为规范普萘洛尔在婴幼儿血管瘤治疗中的应用，避免过度治疗或治疗不足，减少并发症的发生，经国内多名不同专业从事婴幼儿血管瘤诊治的知名专家共同讨论，形成普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识。

一、适应证与禁忌证

1. 适应证

婴幼儿血管瘤，年龄在 1 岁以内。

2. 禁忌证

- (1) 严重心脏疾病，包括心源性休克、窦性心动过缓、低血压、II-III度房室传导阻滞、心力衰竭者；
- (2) 支气管哮喘、气道敏感性疾病、通气困难或其他肺部疾病者；
- (3) 对 β 肾上腺素受体阻滞剂过敏者。

二、治疗前检查

1. 询问病史

是否早产、出生时体重、母亲孕期用药史（特别是黄体酮）；有无心血管系统疾病、呼吸系统疾病家族史；有无产伤史和出生后重症急救史。

2. 辅助检查

常规心脏彩超检查，具有下列情形之一者，辅助进行心电图检查。

（1）心率过低：新生儿（<1个月）少于120次/min，婴儿（1-12个月）少于100次/min，1-3岁幼儿少于90次/min；

（2）患儿有家族史，先天性心脏病或心律失常（如传导阻滞、长Q-T间期、猝死），或母亲有结缔组织病；

（3）患儿具有心律失常病史或听诊时出现心率失常。其他检查，如血常规、凝血试验、胸部正侧位、甲状腺素水平、血糖、心肌酶水平、肝功能、肾功能均不作为常规。

三、普萘洛尔用法用量

1. 无特殊情况的患儿，可门诊用药，随访观察。

用药剂量1.0-1.5mg/(kg·d)，最大剂量不超过2.0mg/(kg·d)。1个月以下和（或）体重小于5kg者，初始剂量为1.0mg/kg，分2次口服，间隔6-8h；如服药后无明显心血管或呼吸道不良反应，1-2d后增加至1.5mg/kg；1周内增加至2.0mg/kg。1个月以上和（或）体重大于5kg者，剂量为2.0mg/kg，分2次口服，间隔6-8h。服药后1个月复诊，效果明显者，不调整剂量；效果不明显者，重测体重，调整剂量（2.0mg/kg）；继续生长者，加服泼尼松，剂量1mg/kg，隔天1次，晨起进食后顿服。每3个月复诊1次，视情况继续用药或调整用药方案。

2. 有特殊情况的患儿，需住院治疗。

重症、早产、出生时低体重患儿、全身状况较差（合并心血管或呼吸系统疾病）者，以及瘤体位于气道、鼻部等重要脏器周围，出现呼吸困难等症状者，需住院观察，在密切监护下小剂量给药。起始剂量0.5mg/(kg·d)，分2次口服；如无明显不良反应，则随着年龄和体重增长，逐渐将普萘洛尔加至足量（2mg/kg）。

服药时可将药片碾碎，放在汤匙中，用10mL糖水或奶水（奶粉）溶解成1.0mg/mL，用带刻度注射器抽取相应剂量，一次性灌入口内。如患儿不配合将药水吐出，要设法按量补服。普萘洛尔应在餐间服用，以避免低血糖发生。用药期间应严格按照医嘱服药，除非出现严重并发症或其他系统疾病，不得擅自减量或停药，对避免复发或反弹至关重要。

四、用药监护及注意事项

1. 用药监护

门诊用药者，嘱家长或监护人在每次服药后观察面色、呼吸和心率变化，如有异常及时就诊处理。住院治疗者，需在心电监护下用药，严密监测血压、心率、呼吸、血糖等基本生命体征变化，若出现严重不良反应，及时做出处理。心率和血压的监测应在前3天每次服药后的1-2h时进行。

2. 注意事项

(1) 如果出现下列情况，应及时减量，直至心率、血压恢复到安全范围。①心动过缓：新生儿(<1个月)少于120次/min，婴儿(1-12个月)少于100次/min，1-3岁幼儿少于90次/min；②低血压(收缩压)：新生儿<57mmHg(5点示波值)或64mmHg(2次听诊)，6个月婴儿<85mmHg(5点示波值)或65mmHg(2次听诊)，1岁幼儿<88mmHg(5点示波值)或66mmHg(2次听诊)。

(2) 用药期间可以正常接种疫苗，对于过敏体质患者，建议预防接种前停药1-2d。如因感冒出现高热(>38.5℃)、咳嗽，或者出现较严重的腹泻，需暂时停药观察，待痊愈后继续服药。出现其他特殊情况，需随时复诊。

五、疗程及停药

1. 疗程

普萘洛尔对血管瘤的作用在第1周时最明显，其后的改善速度缓慢，有时甚至出现停滞期。药物治疗必须持续至少6个月，过早停药会导致血管瘤反弹性生长。

2. 停药

(1) 停药标准：血管瘤完全消退，或年龄超过1岁，血管瘤增殖期结束。

(2) 停药方法：停药时应逐渐减量，前2周服药次数减半，后2周剂量减半，第5周即可停药。停药后继续观察1个月，如无反弹性生长，停止服药；如反弹生长，按原方案继续服药1个月或更长时间。

(3) 后续处理：血管瘤完全消失，皮肤上遗留毛细血管扩张者，可配合激光治疗；遗留红色色素沉着者，可局涂0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液或行激光治疗。

六、不良反应及预防

普萘洛尔治疗血管瘤的不良反应发生率较低，且一般轻微，无需特殊处理，少数可发生严重不良反应，应予警惕和重视。常见的不良反应包括胃肠道反应、睡眠紊乱、手足发凉、低血压、心率减慢、呼吸道症状、低血糖、心肌酶改变等。不良反应最快可在服药后20min出现，服药2h后可引起低血压，3h后可恢复正常。普萘洛尔对患儿生长发育及神经系统的影响，有待进一步观察。

(1) 低血糖的预防：年龄<3个月的婴儿用普萘洛尔治疗诱发低血糖的风险较高，应注意在进食后服药，给予患儿充足的热量摄入；频繁喂养及避免长时间睡眠可减少低血糖的发生。

(2) 心率减慢、低血压的预防：高危患儿应在心电监护下用药。如出现症状，应暂停服药，待症状消失后，按原剂量的 1/3-1/2 用药。

(来源：上海口腔医学，2016年第3期)

·抗菌药物·

多重耐药院内获得性肺炎/呼吸机相关肺炎患者抗菌药物的最佳给药剂量

美国感染病学会和美国胸科学会 (IDSA/ATS) 最近对 HAP/VAP 的诊断和治疗指南进行了更新。为提高多重耐药 HAP/VAP 感染患者的治疗成功率，指南同样也建议根据每种抗生素的药代动力学/药效学特征选择最合适的给药方案。

一、β-内酰胺类抗生素

β-内酰胺类抗生素包括青霉素、头孢菌素、单环类抗生素及碳青霉烯类抗生素。这些抗生素对上皮细胞衬液的穿透性各有差异。而 $\%f_{T>MIC}$ 则被作为预测上述这些抗生素杀菌能力的最佳药代动力学指标。头孢菌素、青霉素和碳青霉烯类抗生素达到杀菌效果所需要的 $\%f_{T>MIC}$ 分别为 60-70%、50%和 40%。有人建议在抗生素的每次给药间隔内，应该延长β-内酰胺类抗生素浓度维持在至少 4 到 5 倍 MIC 值的时间，尤其是针对严重感染的患者。

二、氟喹诺酮

氟喹诺酮类抗生素大部分是脂溶性的，这些抗生素容易渗入肺泡腔内。文献中常常报道的这些抗生素 C_{ELF}/C_{PLASMA} 至少为 1，无论其通过口服还是静脉途径给药。有研究表明这类抗生素给药 24 小时内浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}/MIC 是预测其杀菌效果的最好方法，患者如果要达到最佳疗效，其 AUC_{0-24}/MIC 分别至少要达到 125 和 30。然而，标准剂量的氟喹诺酮类药物很少能够达到上述药代动力学/药效学目标，特别是对于 MIC 值较高的病原体。因此，氟喹诺酮类抗生素用于联合治疗时，应当力争使 C_{max}/MIC 达到最大，以环丙沙星举例，我们可通过 400mg q8h 或者 600mg q12h 的给药方法实现上述目标。

三、氨基糖苷类

氨基糖苷类抗生素的药代动力学在重症感染患者中发生了明显改变，从而导致血浆中的抗生素暴露不足。因此，临床上越来越多的人对这一类的抗生素采用的治疗策略是使用更高

剂量的氨基糖类抗生素（例如阿米卡星 30mg/kg 或者庆大霉素 8mg/kg）并通过每日缓释给药的方法进行治疗。研究者认为(AUC₀₋₂₄)/MIC 比值在 80-160 之间对氨基糖苷类抗生素疗效的预测更为准确。

四、万古霉素

尽管万古霉素的杀菌特点呈时间依赖型，高 AUC₀₋₂₄/MIC 比值是预测临床治疗成功率的最佳指标现在已被大家广泛接受。特别是对于呼吸系统金黄色葡萄球菌感染的治疗而言，为获得最佳的杀菌效果和临床预后，AUC₀₋₂₄/MIC 至少要达到 400，而治疗感染性休克的危重患者时，抗生素暴露则应该更高，AUC₀₋₂₄/MIC 至少要达到 578。为了提高 HAP/VAP 患者肺泡腔内的药物浓度，我们应当使其血浆内万古霉素的谷浓度至少维持在 15-20mg/L。为达到这一目标，应考虑先使用 25-30mg/kg 负荷剂量的万古霉素，继之以 40mg/kg/天剂量维持。但是，当分离到的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌菌株 MIC \geq 1mg/L 时，要达到最佳药代动力学/药效学目标非常困难。

五、利奈唑胺

Rayner 等人报告称 AUC₀₋₂₄/MIC 比值与利奈唑胺的杀菌活性相关性良好，AUC₀₋₂₄/MIC 比值在 80-120 时其预测肺炎患者治疗成功可能性的准确率最高。由于利奈唑胺 C_{ELF}/C_{PLASMA} 比值较高，标准剂量 600mg q12h 的利奈唑胺常已能在上皮细胞衬液内达到上述最佳抗菌活性的药代动力学/药效学目标。

六、雾化吸入型抗生素

抗生素雾化吸入可使得气道内的抗生素浓度达到包括多重耐药病原体在内大多数细菌 MIC 值的 100-300 倍以上。已有人对数种抗生素用于雾化吸入治疗进行了研究，并且目前已经有数项研究对氨基糖苷类、头孢他啶、黏菌素、亚胺培南/西司他丁雾化吸入作为抗生素静脉注射和雾化联合治疗的组成部分用于多重耐药呼吸机相关肺炎的疗效进行了评估。整体的结果令人振奋，通常都肯定了这种给药方法的潜在获益。然而，需要更多高质量的证据对抗生素雾化吸入的疗效进行评估。

（注：C_{ELF}/C_{PLASMA}：肺泡上皮细胞衬液与血浆药物浓度之比；AUC₀₋₂₄：给药后 24 小时内药时曲线下面积；C_{max}：血药峰浓度）

（来源：重症医学公众号）

易引起神经系统症状的抗菌药物

在临床使用抗菌药物的过程中，许多患者会出现各种神经系统症状，包括睡眠障碍、神经错乱、癫痫、情绪变化、幻觉等。想必大家都会有这样的疑问：抗菌药物为什么会引起这些精神症状？哪些抗菌药物容易出现精神状态改变？我们又该如何防治呢？2017年1月，来自美国奥尔巴尼医疗中心的 Rouiller 博士在 Medscape 网站就大家关心的上述问题进行了解答，现总结如下：

一、抗菌药物引起精神状态改变的机制

目前，抗菌药物引起精神状态改变的确切机制尚未完全阐明。抗菌药物可以直接或通过其他途径间接影响中枢神经系统（CNS），如氟喹诺酮、头孢菌素和青霉素类等抗菌药物可以通过改变 γ -氨基丁酸（GABA）等神经递质的合成直接影响 CNS 功能；复方新诺明可以引起无菌性脑膜炎，通过炎症间接地引起患者精神状态改变。此外，抗菌药物还可以通过与合并用药产生相互作用从而影响 CNS 功能。如利奈唑胺与 5-羟色胺类药物合用可以引起 5-羟色胺综合征；某些抗菌药物可以通过抑制细胞色素 P450 酶，加强其他药物对 CNS 的影响。

二、易引起精神状态改变的抗菌药物

常见的易引起精神状态改变的抗菌药物包括氟喹诺酮类、 β -内酰胺类、头孢菌素类、甲硝唑、恶唑烷酮类、唑类抗真菌药物、抗病毒药物等。

1. 氟喹诺酮类

由于氟喹诺酮类药物具有包括神经毒性在内的潜在不良事件，FDA 于近期发布了安全警示信息：不推荐氟喹诺酮类药物用于一般的感染，除非无其他合适的替代药物。此外，FDA 还建议应用该类药物的时候需警惕可能出现的精神错乱或幻觉等症状和体征。

2. β -内酰胺类

β -内酰胺类药物可引起患者精神状态改变，但不同 β -内酰胺类药物对精神状态的影响存在较大差异，可能与其侧链有关。侧链越多，药物与 GABA 受体结合相应增多，神经毒性通常更大。这也可以解释为什么亚胺培南的神经毒性比美罗培南大，因为前者的侧链更多。

相较其他头孢菌素类药物，头孢吡肟的神经毒性较为常见。一项回顾性研究发现在入住 ICU 的 100 例静脉输注头孢吡肟的患者中有 15% 出现神经毒性，这些患者大多存在慢性肾脏疾病，且缺乏适当的剂量调整。在临床中，这类药物引起的神经毒性通常较难识别，延误诊断的现象非常普遍。

3. 甲硝唑

甲硝唑和戒酒硫合用通常会出现神经症状，这是因为两者共同抑制了乙醛脱氢酶。一项研究中共纳入 58 例应用戒酒硫治疗慢性酒精中毒的男性患者，结果显示在合用甲硝唑的患者中有 20% 出现急性精神错乱。甲硝唑累积剂量越大更容易出现神经毒性，因此建议控制该药使用的时间。

4. 恶唑烷酮类

利奈唑胺可以抑制单胺氧化酶 A 和 B，合并使用可以引起 5-羟色胺升高的药物可能产生 5-羟色胺综合征，继而出现神经不良反应。5-羟色胺综合征可表现为震颤、精神状态改变、昏迷或死亡。有 25% 的感染科医生曾发现利奈唑胺与 5-羟色胺再摄取抑制剂或去甲肾上腺素再摄取抑制剂合用时出现 5-羟色胺综合征。2011 年，FDA 发布警示提醒人们关注利奈唑胺的 CNS 不良反应，并强调利奈唑胺不应在正在服用 5-羟色胺类药物的患者中使用。

5. 唑类抗真菌药物

在唑类抗真菌药物中，伏立康唑特别容易出现神经毒性。报道显示当伏立康唑血药浓度大于 5.5 $\mu\text{g/mL}$ 时，20%-33% 的患者可以出现神经毒性。新近 IDSA 发布指南建议伏立康唑目标血药浓度应小于 5-6 $\mu\text{g/mL}$ 。

6. 抗病毒药物

由于存在临床数据缺乏、流感本身具有类似症状等原因，奥司他韦和精神状态改变之间的关系尚存争议。报道显示奥司他韦引起精神状态改变的发生率较低，约为 5%-12%，但是在特定基因型的患者中，其发生率可达 67%。儿童和青少年通常更容易出现神经不良反应。

三、防治措施

谨慎选择抗菌药物，进行个体化给药，开展治疗药物监测，控制抗菌药物使用疗程等措施可以有效减少抗菌药物引起的精神状态改变。仔细观察潜在的症状和体征有助于早期发现，若患者出现疑似抗菌药物引起的精神状态改变，可以采用减少给药剂量，换用其他抗菌药物或停药等措施。多数患者在停药后 48 小时症状可以得到缓解，一些患者还可以临时给予必要的对症支持治疗。

(来源：丁香园，2017 年 2 月 4 日)

·合理用药·

长期使用质子泵抑制剂的利弊：AGA 专家综述和最佳实践建议

近日，美国胃肠病学会（AGA）组织专家综述了长期使用质子泵抑制剂（PPIs）的风险和获益，并根据现有已发表研究证据提出了最佳实践推荐建议以指导临床，论文发表在著名的 *Gastroenterology* 杂志上。

一、长期使用 PPIs 的潜在风险

1. 急性间质性肾炎（AIN）、急性肾损伤（AKI）、慢性肾脏疾病（CKD）。

2. 痴呆：PPIs 可阻断 V 型 ATP 酶从而增加淀粉样蛋白 A β 的产生。

3. 骨折：如低胃酸相关的钙或维生素 B₁₂ 吸收障碍，胃泌素诱导的甲状旁腺增生和破骨细胞液泡膜质子泵抑制等。

4. 心肌梗塞：PPIs 主要经细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19 代谢，后者可启动抗血小板药物氯吡格雷活性，PPIs 可降低氯吡格雷的抗血小板效应；直接阻断血管一氧化氮合酶以增强血管收缩。

5. 感染：低胃酸可引起胃和近端小肠内细菌过度生长（SIBO），非伤寒沙门菌属或弯曲杆菌属、难辨梭菌感染，肠壁渗透性和细菌移位引起的自发性细菌性腹膜炎，肺炎等。

6. 微量营养素缺乏：低胃酸可引起钙、铁、镁、维生素 B₁₂ 等微量营养素的吸收障碍。

7. 胃肠恶性肿瘤：PPIs 易致幽门螺杆菌的广泛繁殖和高胃泌素血症。

二、长期使用 PPIs 的获益

专家综述认为，长期使用 PPIs 治疗的疾病主要有胃食管反流病（GERD）、Barrett's 食管炎和预防非甾体类抗炎药（NSAIDs）引起的溃疡相关出血等。对于复杂的 GERD，PPIs 长期维持治疗可预防食管炎复发和食管狭窄的发生；对于非复杂的 GERD 则没有长期使用 PPIs 的必要，按需用药即可获得满意效果。对于有症状的 GERD 和 Barrett's 食管，PPIs 可有效缓解症状，或还可降低 Barrett's 食管向食管腺癌（EAC）进展的风险。PPIs 可减轻 NSAIDs 的抑制环加氧酶和减少前列腺素、损伤胃肠黏膜的效应，减少溃疡形成和高危患者溃疡相关出血的发生。

最佳临床实践推荐建议：

1. GERD 和酸相关并发症（如腐蚀性食管炎或消化性狭窄）：患者需使用 PPI，以期短期治愈和长期症状控制。

推荐理由：PPIs 对治愈食管炎和 GERD 症状控制是十分有效的，获益或多于 PPI 相关风险。没有证据支持或反对 PPIs 用于黏膜愈合的无症状食管炎患者或 PPIs 疗程超过 12 个月。

2. 非复杂 GERD：短期 PPIs 治疗有效的患者应随之尝试停药或减量。不能减量患者应考虑在长期使用 PPIs 前行动态食管 pH 值或电阻抗监测以区别 GERD 与功能性综合征。该方案主要用于那些多半是不典型症状或缺少 GERD 明显易患体质（如中心性肥胖、巨大裂孔疝）的患者。

推荐理由：短期使用 PPIs 对非复杂 GERD 效果良好。大部分非复杂 GERD 患者短期使用 PPIs 疗效满意，随后 PPIs 能减量到低于日常剂量。不能减量的患者面临终生 PPIs 治疗，可考虑行酸相关疾病筛查。然而，目前并没有高质量证据支持此推荐。

3. Barrett's 食管和症状性 GERD：患者应长期使用 PPI。

推荐理由：PPIs 可获得明确的症状缓解，可能减缓 Barrett's 食管进展。该类患者或可获得长期服用 PPIs 的净收益。

4. 无症状 Barrett's 食管：患者应考虑长期使用 PPI。

推荐理由：PPIs 可减缓 Barrett's 食管进展的证据是低质量的，PPI 不良反应的证据也是低质量的。由于没有高质量的证据支持任何一方，因此该推荐是弱推荐，并应个体化决定。

5. NSAIDs 溃疡相关出血高危患者：若继续服用 NSAIDs 应使用 PPI。

推荐理由：PPIs 对合理选择的 NSAIDs 患者溃疡相关出血的预防是十分有效的，该收益可能超过 PPI 相关风险。

6. 长期 PPIs 使用的剂量：应周期性再评估以期最低有效 PPI 剂量就可控制病情。

推荐理由：长期 PPI 使用者通常接受了高于控制病情的必需剂量。PPI 减量通常是成功的，因此周期性再评估 PPI 剂量以开具最小必需剂量处方是可行的。

7. 长期 PPI 使用者：不应常规使用抗生素预防感染。

推荐理由：没有证据支持或反对 PPIs 长期使用者需要抗生素预防感染。

8. 长期 PPI 使用者：不应超过推荐饮食摄入量（RDA）常规增加钙、维生素 B₁₂ 或镁的摄入。

推荐理由：没有证据支持或反对长期 PPIs 使用者超过 RDA 使用维生素或补剂。许多成年人几种维生素或矿物质低于 RDA 水平可合理增加摄入达到 RDA 标准，但与使用 PPI 无关。

9. 长期 PPI 使用者：不需要常规筛查或检测骨密度、血肌酐、镁或维生素 B₁₂ 水平。

推荐理由：没有证据支持或反对专门检测长期使用 PPIs 患者上述指标。这类筛查（如对铁或维生素 B₁₂ 缺乏）可以进行但没有被证实的获益。

10. 不应基于潜在的风险去选择特定的 PPI 制剂。

推荐理由：没有有力的证据可根据风险为 PPI 制剂排序。总之，目前可以减轻长期 PPIs 使用潜在风险的最佳方案仍是严格掌握用药指征，确需用药时最好能减到最小效应剂量。PPIs 使用者和未使用者基线特征差异给回顾性研究 PPIs 潜在不良反应带来挑战。尽管目前研究众多，但证据的总体质量是低 - 极低等级的。因此，需要权衡长期使用 PPIs 的利弊，当 PPIs 被合理使用时是利大于弊的，被不合理使用时则适度的风险超过潜在的获益。目前还没有确凿的证据推荐特定的方案用于减轻 PPI 不良反应。

（来源：丁香园，2017 年 5 月 2 日）

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子的临床应用内容简化

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子（PEG-rhG-CSF）是重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）的长效剂型，是在 rhG-CSF 的氨基酸序列 N 末端共价结合聚乙二醇（PEG）而形成的一种蛋白质。

一、药理特征

PEG-rhG-CSF 是利用基因重组技术生产的长效重组人粒细胞刺激因子，分子量大，药物的生物稳定性增强，不易被酶解，其免疫原性与抗原性降低，不易产生中和性抗体。通过与特异性细胞表面受体结合，作用于造血干细胞，刺激粒系单核系祖细胞的增殖、分化以及同时激活终末细胞。

传统 rhG-CSF 主要通过肾小球进行滤过清除，而 PEG-rhG-CSF 主要通过中性粒细胞胞吞作用清除，血浆清除率与中性粒细胞计数直接相关。一项 379 例实体肿瘤和淋巴瘤患者的药代动力学研究结果表明，PEG-rhG-CSF 的药代动力学与剂量呈非线性相关，随剂量增大清除率降低。除了中性粒细胞数量，体质量也是一个因素。对接受固定剂量 PEG-rhG-CSF 的患者，体质量高者药物清除更快。试验观察表明 PEG-rhG-CSF 半衰期变化范围较大，皮下注射 PEG-rhG-CSF 后，半衰期为 15-80h。

在 PEG-rhG-CSF 的药代动力学未观察到性别差异。老年患者（年龄>65 岁）的药代动力学与年轻患者（年龄<65 岁）相比也未观察到差异。肝肾功能不全患者对 PEG-rhG-CSF 的药代动力学无影响，安全性较好。

二、临床应用

1. PEG-rhG-CSF 在肿瘤放化疗后粒细胞减少及缺乏症中的预防应用

PEG-rhG-CSF 是防治肿瘤放/化疗引起的中性粒细胞减少或缺乏症的有效药物，广泛应用于常规放/化疗、剂量密集性化疗、造血干细胞移植前外周血干细胞（PBSC）动员及移植后造血功能的重建。PEG-rhG-CSF 比传统 rhG-CSF 临床应用更加方便、稳定、高效。

(1) 一级预防

预防性使用 PEG-rhG-CSF 可减少 FN 的发生风险、严重程度和持续时间。对于接受高 FN 风险化疗方案的患者，无论治疗目的是治愈、延长生存期或是改善疾病相关症状，均建议其预防性使用 PEG-rhG-CSF。

(2) 二级预防

若在前一个化疗周期中患者发生 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少及缺乏症，则下一个化疗周期可以考虑预防性使用 PEG-rhG-CSF。在姑息性化疗中，如患者具有发生 FN 的风险，可考虑使用 PEG-rhG-CSF；若风险由化疗方案引起，可降低化疗药物剂量。对于低度 FN 风险的患者，不予常规预防性使用 PEG-rhG-CSF。若患者正在接受治愈性化疗或术后辅助化疗，但存在 FN 等可能导致死亡的不良预后因素时，也应考虑预防性使用 PEG-rhG-CSF。当剂量密集或剂量增强方案化疗可以改善患者预后，而减量化疗或延迟化疗却可导致预后不良时则应该考虑预防性使用 PEG-rhG-CSF。当提高标准化疗方案中药物的剂量或者给药密度均不能改善患者预后，尤其姑息性化疗，若患者出现严重骨髓毒性，下个周期化疗时应将减低化疗药物剂量作为主要措施。

(3) PEG-rhG-CSF 对放疗导致的粒细胞减少及缺乏症的预防性应用

建议对以下患者考虑细胞因子治疗：暴露于 $\geq 2\text{Gy}$ 和/或总淋巴细胞计数明显减少或者预期中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ，并持续时间 $\geq 7\text{d}$ 。推荐的细胞因子治疗开始时间为治疗暴露后 24h 内。2012 年欧美放疗协会推荐 PEG-rhG-CSF 在大剂量放疗后 1-2d 内应用。

2. 肿瘤放化疗后粒细胞减少及缺乏症时应用 PEG-rhG-CSF 治疗

对于接受预防性使用 PEG-rhG-CSF 的患者出现粒细胞减少及缺乏症后，应继续使用 PEG-rhG-CSF 进行治疗。对于未接受预防性使用 PEG-rhG-CSF 的患者，若存在不良因素应考虑使用 PEG-rhG-CSF 治疗。不良因素包括：重度中性粒细胞缺乏症（AN-CM $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）或持续时间较长的中性粒细胞减少（ $> 10\text{d}$ ）、年龄 > 65 岁、原发肿瘤控制不佳、肺炎、败血症、侵袭性真菌感染或其他临床感染、治疗期间或既往治疗过程中发生过严重中性粒细胞减少及缺乏症等。

3. 给药方法

PEG-rhG-CSF 的预防给药方式为皮下注射，每个化疗周期给药 1 次，剂量 6mg/次。一般化疗结束后 24-48h 给药。PEG-rhG-CSF 特别适用于 2 周化疗方案和 3 周化疗方案的患者，如 4 周化疗方案可应用二次 PEG-rhG-CSF。

PEG-rhG-CSF 用于 HSCT 动员时，一次皮下给药剂量为 6mg 或 12mg。也可按患者体质

量，以 100 μ g/kg 或 200 μ g/kg 进行个体化治疗。婴儿、儿童和体质量低于 45kg 的患者，以 100 μ g/kg 进行个体化治疗。严重肾脏功能损害对药物代谢无影响，因此对肾脏功能有障碍患者，无需调整给药剂量。

三、注意事项及不良反应

同步放化疗或放疗过程中预防性使用 PEGrhG-CSF 疗效尚未得到评估，因此本共识不推荐。无论是 rhG-CSF，还是 PEG-rhG-CSF 均不能在化疗期间应用。经 rhG-CSF 激活后，骨髓造血功能更易受到化疗药物的损伤，非但达不到升高 ANC 的治疗作用，造血功能相反还会进一步恶化。

使用 PEG-rhG-CSF 过程中应注意血常规监测，建议在使用后第 5-7d 进行血常规检查。若使用 PEG-rhG-CSF 出现过敏症状或疑似过敏症状，需对症治疗；如重复使用后过敏症状仍然出现，建议停止使用。主要不良反应为骨痛，均为一过性不良反应。可使用对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药物或其他治疗包括使用抗组胺药与阿片类药物进行对症治疗，或减少 PEG-rhG-CSF 剂量。PEG-rhG-CSF 在妊娠妇女中尚无充分和良好对照的研究，孕妇使用的安全性尚未明确。目前尚不清楚本品是否从母乳分泌，故哺乳妇女慎用。

（来源：中国肿瘤临床，2016 年第 7 期）

根除幽门螺杆菌：2 大服药策略提高四联疗法疗效

幽门螺杆菌（H.pylori）是消化性溃疡、慢性胃炎的主要病因，并与胃癌及胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤密切相关。2012 年我国第四次 H.pylori 感染诊断和治疗共识意见推荐质子泵抑制剂（PPI）联合铋剂加两种抗菌药物的四联疗法作为初次治疗方案。在四联疗法中，因为服用的药物较多，它们之间会不会发生相互作用呢？患者在治疗中，如何用药才能发挥最大疗效呢？

一、药物相互作用

1. 铋剂和 PPI

一般情况下，铋剂在酸性条件下，溶解度很低，较少被吸收，通常不出现毒性（短期应用）。但有研究显示，预先应用奥美拉唑会导致枸橼酸铋钾的吸收约增加 3 倍，从而增加铋中毒（肾衰竭、脑病、神经毒性）的风险。其发生机制和雷尼替丁相似，主要是质子泵抑制剂抑制了胃酸的分泌，胃中 pH 值升高所致。因此，铋剂应先于 PPI 给药。

2. 铋剂和抗菌药物（四环素、左氧氟沙星）

（1）铋剂和四环素同时服用时，会减少四环素的吸收。因为螯合作用或 pH 值增加导

致四环素的溶解度降低。为避免相互作用，两药服用时间需分开或间隔 2 小时。由于四环素宜空腹口服，即餐前 1 小时或餐后 2 小时服用，以避免食物对吸收的影响。故铋剂宜餐前服用，四环素餐后服用。

(2) 铋剂能和喹诺酮类发生络合反应，合用时，二者活性均降低，故应间隔 2-3 小时服用。

二、四联疗法药物服用策略

间隔服用可较好地避免药物间的不良相互作用。

1. 铋剂+PPI+甲硝唑 +四环素

餐前 1 小时服用铋剂，bid；餐前半小时服用 PPI，bid；餐后即服甲硝唑 0.4 g，bid/tid；餐后 2 小时服用四环素 0.75g，bid。

2. 铋剂+PPI+阿莫西林+左氧氟沙星

餐前 1 小时服用铋剂，bid；餐前半小时服用 PPI，bid；餐时服用阿莫西林 1g，bid；餐后 1 小时服用左氧氟沙星 0.5g，qd 或 0.25g，bid。

三、应用解读

上述药物服用策略和《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识》（简称共识）的推荐用法略有不同：

(1) 共识推荐铋剂和 PPI 餐前半小时一起服用，两种抗菌药物餐后即服。虽然这样服用患者依从性好些，但铋剂和 PPI 同时服用，会增加铋剂吸收的增加，易引发铋剂中毒。

(2) 两种抗菌药物餐后即服，未考虑到食物对四环素吸收的影响（在空腹状态下吸收好）。上述建议的四联疗法药物服用策略既考虑到了铋剂和 PPI 联用的相互作用，也兼顾了铋剂和抗菌药物的相互作用，另外还考虑了食物对药物吸收的影响，在充分发挥各药最大疗效方面不失为一个较好策略。但患者在依从性方面，略有不便。

（来源：丁香园，2017 年 2 月 27 日）

·专 项 点 评·

质子泵抑制剂临床使用专项点评分析报告

质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）是目前临床最常用的一类药物，主要用于治疗反流性食管炎、消化性溃疡、上消化道出血和幽门螺杆菌感染的根除治疗等。PPIs 在我院应用广泛，尤其在外科围术期预防应激性溃疡的发生中应用较多。为促进 PPIs 在外科围术期的合理应用，现随机抽取手术病历 30 份，对其使用情况进行分析。

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：2017 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日

药品：注射用兰索拉唑，30mg/支（商品名：奥维加），江苏奥赛康药业股份有限公司；
注射用兰索拉唑，30mg/支（商品名：兰川），山东罗欣药业集团股份有限公司；注射用泮
托拉唑钠（商品名：泮立苏），40mg/支，杭州中美华东制药有限公司。

二、点评依据：

1. 药品说明书
2. 《应激性溃疡防治建议（2002 版）》
3. 《应激性溃疡防治专家建议（2015 版）》
4. 《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则（2016 版）》

三、点评内容：

1. 适应证

（1）说明书：

注射用兰索拉唑用于治疗反流性食管炎、胃溃疡、十二指肠溃疡。

注射用泮托拉唑钠，适应症为十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃粘膜病变，复合性胃溃疡等急性上消化道出血。

（2）其他依据：

《应激性溃疡防治建议（2002 版）》中指出，应激性溃疡重在预防，对高危病人应作为预防重点，包括：高龄（年龄 ≥ 65 岁）；严重创伤（颅脑外伤、烧伤及胸腹部复杂、困难大手术等）；合并休克或持续低血压；严重全身感染；并发 MODS、机械通气 >3 d；重度黄疸；合并凝血机制障碍；脏器移植术后；长期应用免疫抑制剂与胃肠道外营养；1 年内有溃疡病史。

《应激性溃疡防治专家建议（2015 版）》与 2012 版基本相同，增加了同时具有以下任意两项危险因素时应考虑使用预防药物：ICU 住院时间 >1 周；粪便隐血持续时间 >3 d；大剂量使用糖皮质激素（剂量 $>$ 氢化可的松 250mg/d）；合并使用非甾体类抗炎药。

《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则（2016 版）》将预防人群分为 ICU 患者和非 ICU 患者，对非 ICU 患者提出“应激性溃疡致消化道出血的临床风险评分系统”，根据对患者危险因素进行评分，确定非 ICU 患者是否有应激性溃疡的预防用药指征。

2. 用法用量

（1）用量：

注射用兰索拉唑：成年人一次 30mg，一日 2 次。经本品治疗的前 3 日内达到止血效果的，应改用口服药，不可无限制静脉给药。老年人生理机能下降，应慎重用药。

注射用泮托拉唑钠：静脉滴注。一次 40~80mg，每日 1~2 次。应用时不宜同时再服用其它抗酸剂或抑酸剂。为防止抑酸过度，在一般消化性溃疡等病时，不建议大剂量长期应用。

肾功能受损者不须调整剂量，肝功能受损者需要酌情减量。治疗溃疡时应排除胃癌后才能使用本品，以免延误诊断和治疗。

(2) 溶媒：

注射用兰索拉唑（商品名：奥维加，兰川）用 0.9%氯化钠注射液 100mL 溶解后使用。注射用泮托拉唑钠（商品名：泮立苏）临用前将 10mL0.9%氯化钠注射液注入冻干粉小瓶内，将溶解后的药液加入 0.9%氯化钠注射液 100~250mL 中稀释后供静脉滴注。

(3) 给药途径：静脉滴注，注射用兰索拉唑（商品名：奥维加，兰川）推荐静滴时间 30 分钟，注射用泮托拉唑钠（商品名：泮立苏）15~60 分钟内滴完。

(4) 疗程：不超过 7 天。

3. 使用注意事项

(1) PPIs 影响胃内 PH 值，可能影响多种药物的吸收。如铁剂、四环素、酮康唑的吸收减少。

(2) 肾功能受损者不须调整剂量，肝功能受损者慎用，严重肝功能不全者及婴幼儿禁用。

(3) 该类物质抑酸作用强、持续时间长，应用时避免与其他抗酸药或抑酸药联合使用。

四、点评结果及建议

1. 点评结果汇总

PPI 不合理应用类型统计

问题类型	问题明细	例数
无适应症用药	乳块肿物切除术、内固定取出术、双侧耳前瘘管切除术、右股部包块切除术、肾结核切除术、甲状腺结节切除术不符合应激性溃疡预防用药的指证。	14（百分比）
用法用量不适宜	剂量偏大	3
	疗程偏长	9

从表中可以看出，我院 PPI 不合理用药的主要问题包括无适应症用药及用法用量不适宜。

(1) 无适应症用药分析

《应激性溃疡防治建议（2002 版）》及《应激性溃疡防治专家建议（2015 版）》中明确指出，应激性溃疡重在预防，对高危病人应作为预防重点。本次抽取的 14 份病历病人不属于预防用药的高危人群，为无适应症用药。对于乳块肿物切除术、内固定取出术、双侧耳前瘘管切除术、右股部包块切除术、甲状腺结节切除术等属于普通外科手术，不属于严重创伤、严重颅脑外伤、严重颈脊髓外伤等相关应激原范围，且病人未见高龄（年龄 ≥ 65 岁）、严重全身感染、并发 MODS、机械通气 >3 d 等情况，故无需预防性应用 PPI。抽查结果显示，我院 PPI 的使用具有一定不合理性，部分患者无预防用药指证。

(2) 用法用量不适宜问题分析

在调查的 30 份病历中，12 份存在用法用量不适宜现象，主要表现为给药剂量过大及用药疗程偏长。其中给药剂量偏大的 3 例病例中，患者没有预防用药的指证。2 例病例使用兰索拉唑（30mg，bid，ivd），1 例病例使用兰索拉唑（60mg，qd，ivd），与《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则（2016）》推荐不相符（对于具备应激源同时具备单个高危因素的高风险人群，兰索拉唑的用量为 30mg，qd，ivd）。

《应激性溃疡防治专家建议（2015 版）》中明确指出，在术后禁食患者肠内和肠外营养医嘱停止，经口进食能满足所需营养的情况下，不建议继续使用注射用 PPI。其中 4 例病例用药疗程超过 7 天，超过了说明书规定的疗程。5 例病例在患者经口进食能满足所需营养的情况下继续使用 PPI，其中一例患者使用注射用兰索拉唑 16 天，不良反应风险较高。

2. 建议

临床应严格掌握 PPIs 预防应用的指证，仅对有高危因素的患者进行预防治疗。对于符合用药指征的高危人群，应严格按照说明书及相关建议规定的给药剂量及疗程用药。对于肝功能受损者慎用，严重肝功能不全者及婴幼儿禁用。避免盲目使用增加患者用药风险及经济负担。

（来源：药学部）

· 药物警戒 ·

美国 FDA 限制可待因和曲马多在儿童和哺乳期妇女中的使用

2017 年 4 月 20 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，限制将可待因和曲马多用于 12 岁以下儿童患者，也不建议哺乳期妇女使用含可待因和曲马多的药品。

可待因和曲马多是阿片类的麻醉药。可待因用于治疗轻中度疼痛，也可用于减轻咳嗽，通常联合其他药品（如对乙酰氨基酚）作为处方药用于疼痛治疗，也常联合其他药品作为处方药或非处方药治疗咳嗽和感冒。曲马多为处方药，仅获批用于成人中重度疼痛治疗。但数据显示，尽管曲马多未被批准用于儿童青少年，仍然存在儿童和青少年用药现象。

2013 年初，FDA 在可待因说明书中添加了黑框警告，禁止对于任何年龄的儿童在扁桃体和/或腺样体摘除手术后使用可待因进行疼痛治疗。2015 年 7 月和 2015 年 9 月，FDA 两次发布药物安全通讯，警告对于超快速代谢的儿童，使用可待因和曲马多存在发生严重呼吸问题的风险。FDA 持续评估此项风险，并在 2015 年 12 月的 FDA 顾问委员会会议上讨论了可待因相关的安全性问题。

FDA 对所有含可待因和曲马多的处方药说明书进行了修订。除 2013 年限制 18 岁以下儿童使用可待因治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术的疼痛外，现补充以下内容：

(1) 在含可待因和曲马多的药品说明书中增加“使用禁忌”(最严重的警告)。禁止可待因用于 12 岁以下儿童的疼痛或咳嗽治疗, 禁止曲马多用于 12 岁以下儿童的疼痛治疗。

(2) 在曲马多说明书中增加新的使用禁忌, 禁止 18 岁以下儿童使用本品治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术后的疼痛。

(3) 在可待因和曲马多的药品说明书中增加新的警告, 不建议存在可能会增加严重呼吸问题风险的肥胖或阻塞性睡眠呼吸暂停或严重肺部疾病的 12~18 岁青少年使用该类产品。

(4) 由于存在可能导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的风险, 强烈警告哺乳期妇女不得服用含可待因或曲马多的药品, 可导致的不良反应包括过度嗜睡、哺乳困难或可能导致严重呼吸问题甚至引起死亡。

FDA 提醒监护人和患者, 应当阅读处方药瓶上的标签信息, 以查看是否含有可待因或曲马多。也可以询问孩子的保健医师或药剂师。对于通过母乳暴露于可待因或曲马多的婴儿或正在服用这些药物的任何年龄儿童, 应密切监测呼吸缓慢或表浅、呼吸困难或嘈杂、比平时嗜睡、哺乳困难或疲软等有关呼吸问题的症状。如果发现上述症状, 应停止给药并立即急诊就医。

FDA 提醒医务人员, 应知晓 FDA 仅批准曲马多和单一成分的可待因药品用于成人患者。对于 12 岁以下儿童及 18 岁以下青少年, 应考虑使用非处方药或 FDA 批准的其他处方药来治疗咳嗽和疼痛, 特别是对于伴有遗传因素、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停或其他呼吸问题的患者。

(来源: 美国 FDA 网站)

孕期使用丙戊酸钠可造成婴儿发育障碍和出生缺陷

2017 年 4 月 24 日, 英国药品和医疗产品管理局 (MHRA) 发布信息, 警示女性孕期使用含丙戊酸钠药品可造成婴儿发育障碍和出生缺陷。

胎儿宫内暴露于含丙戊酸钠药品 (例如丙戊酸钠或双丙戊酸钠), 发生发育障碍和先天畸形的风险非常高。数据显示, 孕期使用过含丙戊酸钠药品的女性所分娩的婴儿存在 30-40% 的发育残疾风险和 10% 的出生缺陷风险。MHRA 于 2015 年 1 月和 2016 年 2 月已发布了有关此项风险严重程度及需要采取的措施的医务人员沟通信息, 但有证据显示, 五分之一的用药女性仍不了解该风险。来自临床实践研究数据库的证据也表明, 虽然近年来含丙戊酸钠药品的处方率逐渐下降, 但尚未产生显著效果。2017 年 4 月 6 日, 英国国民医疗服务系统 (NHS) 和 MHRA 发出患者安全性警示, 进一步强调含丙戊酸钠药品对胎儿的风险, 提高对女性患

者的用药安全支持，并要求所有相关机构对使用含丙戊酸钠药品的女性进行系统识别。苏格兰、威尔士及北爱尔兰采取了同步措施。

MHRA 对医务人员风险提示如下：

(1) 除非其他治疗无效或不耐受，否则不能为癫痫或双相情感障碍的女性处方含丙戊酸钠药品；偏头痛不是获批适应症。

(2) 确保使用含丙戊酸钠药品的女性了解孕期用药其子女存在 30-40% 的神经发育障碍风险和 10% 的出生缺陷风险，并确保其采取了有效的避孕措施。

(3) 处于育龄期和近育龄期的女性癫痫或双相情感障碍患者使用含丙戊酸钠药品，必须由该治疗领域的专家开具处方并指导用药。

(来源：MHRA 网站)

丁溴东莨菪碱对基础性心脏病患者的严重不良反应风险

2017 年 4 月，英国药品和医疗产品管理局 (MAHR) 发布信息，警示有基础性心脏病的患者使用丁溴东莨菪碱注射液有严重的不良反应发生，并已修改了产品说明书。

丁溴东莨菪碱（静脉注射或肌肉注射）适用于急性肌肉痉挛，如肾或胆绞痛；在放射学上用于梗阻的鉴别诊断并减少肾盂造影所引起的痉挛和疼痛；还可用于其他可能存在痉挛问题的诊断程序（如胃十二指肠镜检查）。截止到 2017 年 2 月，英国已收到 9 例患者接受丁溴东莨菪碱注射液后死亡的报告（包括一例验尸报告）。其中，大多说病例报告的致死性不良反应为急性心肌梗死或心搏停止。丁溴东莨菪碱注射液可引起的不良反应包括心动过速、低血压和过敏反应。基础性心脏病（如心力衰竭、冠心病、心律失常、高血压）患者的这些反应可能会更加严重。一些报告指出，与无冠心病的患者相比，基础性冠心病患者中过敏反应的致死可能性更大。

给医务人员的建议：

丁溴东莨菪碱注射液可引起严重不良反应，包括心动过速、低血压和过敏反应；

这些不良影响可能导致基础性心脏病患者（如心力衰竭、冠心病、心律失常或高血压患者）的致死性结局；

心脏病患者应慎用丁溴东莨菪碱注射液；

对这些患者进行监测，并确保急救设备处于备用状态，且经过设备使用培训的人员可随时响应；

心动过速患者仍禁用丁溴东莨菪碱注射液。

(来源: MHRA 网站)

新加坡警示氟喹诺酮类药物的视网膜脱离风险

2016 年 12 月, 新加坡药品监督管理部门 (HSA) 警告氟喹诺酮类药物的视网膜脱离的潜在风险, 更新了含氟喹诺酮类产品 (环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星、培氟沙星、氧氟沙星和洛美沙星) 的说明书, 并强调使用这些产品发生视力受损或视觉障碍时需就医。氟喹诺酮类药物是广谱抗生素, 具有广泛的适应症, 例如尿道、呼吸道、皮肤和软组织、骨关节和腹腔的感染。

几项流行病学研究已经探索研究了口服氟喹诺酮类药物和视网膜脱离事件之间的相关性。两项大型队列研究发现使用口服氟喹诺酮类药物会导致视网膜脱离风险增加, 且具有显著统计学差异。在其他已发表的研究以及欧洲药品管理局 (EMA) 进行的评估中未确认视网膜脱离的风险增加。但是, 在这些研究中大多数的风险置信区间相对较宽, 因此不能排除风险小幅上升。

HSA 未收到使用氟喹诺酮类药物导致视网膜脱离的报告, 但收到了几份描述视力障碍的报告, 如视力模糊、眼睛发红、瘙痒和结膜炎。由于视网膜脱离后果严重, 并且不能排除与口服氟喹诺酮类药物的相关性, 因此, HSA 建议医务人员为患者处方氟喹诺酮类药物或调配药品时应考虑这种潜在风险。

(来源: 世界卫生组织药物通讯)

加拿大提示左乙拉西坦导致急性肾损伤的潜在风险

加拿大卫生部与生产企业合作, 更新所有含左乙拉西坦产品的安全性信息, 使用与商品名开浦兰 (Keppra) 相同的描述, 以反映急性肾损伤的潜在风险。左乙拉西坦是处方药, 作为辅助抗惊厥药使用。

自世界卫生组织 (WHO) 发表文章提及该风险后, 加拿大卫生部审查了使用左乙拉西坦导致急性肾损伤的潜在风险。审查期间, 加拿大境内未收到任何关于使用左乙拉西坦相关急性肾损伤的报告。

WHO 全球个例病例安全报告数据库 VigiBase 中发现超过 150 份使用左乙拉西坦导致急性肾损伤的国际报告。WHO 深入审查了这 150 份报告中的 39 份, 得出结论认为左乙拉西坦可能会引起急性肾损伤。此外, 科学文献中发表了 6 例与使用左乙拉西坦有关的急性肾损伤病例。虽然病例存在其他影响因素, 如原患疾病、并用药物或其他疾病, 但不能排除使用左乙拉西坦和急性肾损伤之间的相关性。

加拿大卫生部的审查结论是，使用左乙拉西坦与急性肾损伤风险之间可能存在相关性。开浦兰的当前产品信息表明，在使用左乙拉西坦治疗的患者中有急性肾损伤的病例报告。加拿大卫生部要求其他含左乙拉西坦产品的生产企业也使用相同的描述更新产品安全性信息。

(来源：加拿大卫生部网站)

·科研动态·

乐伐替尼有望成为晚期肝细胞肝癌一线治疗新选择

2017年6月4日在美国肿瘤学会(ASCO)年会，首次公布了乐伐替尼一线治疗uHCC随机、开放、非劣效III期临床试验(REFLECT)的结果。数据显示，乐伐替尼一线治疗uHCC，在OS方面非劣效于索拉非尼，在亚太人群中一线乐伐替尼治疗肝癌OS获益优于索拉非尼，作为uHCC的一线治疗方案乐伐替尼的PFS、TTP和ORR显著优于索拉非尼。在全世界范围内，肝细胞肝癌(HCC)是导致死亡的第二大癌症，每年约有74.5万HCC患者死亡。而中国是肝癌大国，据估计2015年中国有新发肝癌病例46.6万，有42.2万患者因肝癌死亡，在年龄小于60岁的男性中，肝癌成为发病率和死亡率最高的癌症。索拉非尼作为目前唯一批准用于不能手术或远处转移HCC的靶向药物，近十年来改善了全球范围内部分晚期肝癌患者的预后，但仍不能完全满足广大患者的治疗需求。十年来，很多分子靶向药物在III期临床试验中未显示出优于索拉非尼的疗效，乐伐替尼临床研究取得的阳性结果具有里程碑意义，可以说是全球肝癌学者10年来努力的结晶。乐伐替尼是血管内皮生长因子受体1-3(VEGFR 1-3)、成纤维细胞生长因子受体1-4(FGFR 1-4)、血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)、RET和KIT的口服多靶点抑制剂，目前已经获得FDA批准用于治疗分化型甲状腺癌和晚期肾细胞癌。

(来源：丁香园，2017年6月7日)

欧盟批准氟维司群用于一线治疗特定类型乳腺癌

PharmaTimes于7月27日报道，欧盟监管机构正批准阿斯利康乳腺癌药物氟维司群用于特定类型乳腺癌患者的早期治疗。这款药物获批用于治疗雌激素受体阳性、局部晚期或转移性乳腺癌，适用于既往未使用激素疗法治疗的绝经后妇女。此次批准基于3期FALCON试验的结果，试验显示氟维司群作为一线疗法用于目标患者人群优于芳香酶抑制剂阿那曲唑。根据试验数据，氟维司群治疗的中位数无进展生存期(PFS)明显长于阿那曲唑(16.6个月vs 13.8个月)。氟维司群于2002年作为一款二线药物首次获批用于乳腺癌，这款药物是用于晚期乳腺癌的唯一一款激素药物，它通过与雌激素受体(是某些妇女疾病进展的关键驱动

因素) 结合并使受体减少而延缓肿瘤增长。

(来源: 丁香园, 2017 年 8 月 1 日)

CHMP 推荐房颤患者 PCI 术后抗凝用利伐沙班 + 单抗血小板

欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 推荐批准口服 Xa 因子抑制剂拜瑞妥 (利伐沙班) 的说明书更新, 利伐沙班 15mg 每天一次与 P2Y12 抑制剂联合用于接受经皮冠状动脉介入术后需要抗凝和抗血小板治疗的房颤患者。欧盟的最终决定预计在 2017 年年底公布。房颤合并支架置入的患者是血栓的高风险人群, 需要抗凝治疗。CHMP 的积极意见是改善这些患者治疗的重要一步。

房颤是全球最常见的心律失常, 大概影响 3350 万人。这些患者中大概 20-40%同时合并冠状动脉疾病, 可能需要接受经皮冠状动脉介入术。5-15%的房颤患者需要通过经皮动脉介入术放置支架。这些患者的血栓风险增高, 可能导致严重后果, 包括卒中、心梗或支架血栓。CHMP 的积极意见基于 PIONEER AF-PCI IIIb 期临床研究, 数据发表在 2016 年 12 月的《新英格兰医学杂志》上, 其结果表明在接受经皮冠状动脉介入术后需要抗凝和抗血小板治疗的房颤患者中, 15 mg 每天一次利伐沙班联合单药抗血小板治疗, 与维生素 K 拮抗剂联合双联抗血小板治疗方案相比, 在为期 12 个月的随机治疗中显著降低有临床意义的出血 41% (相对危险降低; 相当于绝对危险下降 9.9%)。从疗效角度而言, 三种治疗方案的心血管死亡、心肌梗死和卒中事件无显著统计学差异。

(来源: 丁香园, 2017 年 7 月 24 日)

《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。