

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

张莉

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

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

Hospitals/Main

2017年第4期(总第77期)

• 药事管理 •	1
中国药师协会发布《药师药学服务胜任力评价标准(试行)》	1
2017年我院药品不良反应上报管理情况总结	3
• 治疗指南 •	5
妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识(2017年版)	5
中国结直肠癌诊疗规范(2017年)-药物治疗部分	6
流行性感冒诊疗方案(2018年版)-药物治疗部分	9
口服抗凝药的出血管理共识	3
• 合理用药 •	11
PPI在预防应激性溃疡中的应用	11
心脑血管药桂哌齐特:国外撤市药国内香饽饽	12
• 药物警戒 •	15
日本禁止儿童使用含可待因、双氢可待因和曲马多的药品	15
加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险	16
日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险	16
CFDA修订注射用脂溶性维生素(I)等5个品种说明书	17
• 抗菌药物 •	19
2017青霉素皮肤试验专家共识	19
氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识	20
• 科研动态 •	21
Lancet Respir Med:嗜酸性粒细胞计数可预测布地奈德的治疗反应	21
Gut:孕期抗生素暴露增加新生儿极早性炎症性肠病风险	23
• 专项点评 •	25
2017年9月-10月重点监控药品点评总结报告	25

药师药学服务胜任力评价标准（试行）

一、定义

药学服务是药师应用药学专业知识向公众提供直接的、负责任的、与药物使用有关的服务，以期提高药物治疗的安全性、有效性与经济性，改善与提高公众生活质量。胜任力是指完成一项工作应具备的知识、技能、态度、特质及动机等的总和。

二、适用对象

零售药店和医疗机构 药师。

三、评价标准的运用

科学引导药学教育的课程设置、药师资格准入标准的制定和继续教育方案的设计，可作为用人单位对药师的选拔和绩效管理的工具，以及药师自主提高药学服务能力的参照指征。

四、评价指标、权重及释义

表 1 评价的指标、权重及释义

一级指标/权重	二级指标/权重	释义
一、个人素养 (10%)	诚实守信 (1.80%) 认真负责 (1.50%)	忠诚正直，信守承诺，遵纪守法，遵守制度规定和社会道德规范。以自觉态度树立对国家和社会、家庭和集体、他人和自己所担负责任的认识、情感和信念，并付诸行动。
	爱岗敬业 (2.90%)	热爱自己的职业，有良好的职业道德和强烈的职业使命感，忠于职守，乐于奉献。工作兢兢业业、任劳任怨。根据岗位职责和工作要求，在主体意识的积极支配下开展工作。
	服务意识 (1.30%)	具有为公众提供热情、周到、主动服务的意愿，自觉做好服务工作的一种观念和愿望。
	严谨有序 (2.20%)	对待学习和工作能做到严肃、认真、细致、周全；重视规则和秩序；对工作中的各项事务按照紧迫性、重要性区分优先等级，有计划、有步骤地安排工作，确保工作有条不紊的进行。
二、基本知识 (12%)	心理学知识 (2.64%) 药学计算知识 (3.24%)	掌握基础的心理学知识，关注服务对象的心理变化，有针对性地进行心理沟通、疏导和服务。
	计算机知 (2.04%) 外语知识 (2.04%)	掌握药物使用所需的给药剂量、浓度单位转换、疗程等的计算，尤其针对特殊人群（儿童、老年人、孕妇及哺乳期妇女、肝肾功能不全患者等）。
	统计学知 (2.04%)	熟练运用计算机和办公软件处理、分析及解决问题。
		了解国内外医药的新动态、新技术以及新知识，并运用其交流与服 务。 了解统计学的基本理论和方法，并运用其进行数据处理以及统计分析。
三、基本技能	临床思维能力 (1.96%)	运动理论和时间所获得的知识融会贯通于药学实践中，对具体临床

<p>(14%)</p>	<p>解决问题能力 (2.80%) 团队合作能力 (2.52%) 采集与分析信息能力 (2.24%) 沟通协调能力 (2.38%) 学习发展能力 (2.10%)</p>	<p>现象进行思路清晰、逻辑性强的分析和思考, 并做出符合实际的判断的能力。 运用已掌握的知识、经验、技能, 借助于各种思维活动和行动来处理 and 解决问题。 在团队中, 能主动征求他人意见, 与他人共享信息, 互相尊重, 互相鼓励, 为了团队共同的目标与大家通力合作完成任务的能力。 通过传媒、会议和人际交流等多种途径, 快速获得大量信息, 并经过归纳整理, 综合分析, 转化为系统的、具有较强操作性和指导性的意见及建议。 善于交流, 妥善处理各种人际关系, 促进互相理解, 具有获得他人支持与配合的能力。 不断学习, 增加学识、提高技能, 通过汲取自己或他人经验教训、科研成果等方式, 获得有利于未来发展的能力。</p>
<p>四、专业知识 (22%)</p>	<p>相关法律法规知(5.50%) 临床医学知识 (4.84%) 药物治疗学知识(5.72%) 药专业知识 (5.94%)</p>	<p>熟悉《药品管理法》等相关法律发福及药事管理等相关规定。 掌握基本医学相关知识并运用于药学服务实践中。 掌握临床药物治疗学知识, 参与和配合临床药物治疗。 掌握现代药物和传统药物的药理学、药剂学、药物分析、药物化学等专业知识。</p>
<p>五、专业技能 (22%)</p>	<p>处方调剂能力 (5.06%) 药学咨询能力 (6.60%) 药物治疗管理能力 (4.18%) 药物治疗评价能力 (6.16%)</p>	<p>认真审核处方, 准确调配药品, 正确书写药袋或粘贴标签; 向患者交付药品时, 应当进行用药交代与指导; 开展处方点评工作。 解答工作关于药品的名称、主要成分、适应症/功能主治、剂型、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、特殊患者用药、相互作用、临床试验、药理毒理、药物药代动力学、贮藏、包装、有效期、生产企业、特殊药品管理方法及药品价格等问题; 开展用药指导与知识宣教。 在药物使用过程中, 通过对用药方案、用药过程、用药指导、药学监护计划、药物疗效及安全性、不良反应、治疗药物监测 (TDM)、各种实验室检查数据、药物治疗的干预性意见以及患者健康教育的适时跟进、分析、协调沟通和统筹规划, 尽可能使患者获得最佳治疗效果的能力。 对药物的有效性、安全性以及经济型进行评价, 制定适当的治疗方案, 促进临床合理用药的能力。</p>
<p>六、内驱力 (20%)</p>	<p>影响力 (6.60%) 成就感 (6.40%) 同理心 (7.00%)</p>	<p>能够通过专业能力、人际关系、个人魅力等影响他人, 使其接受自己的观点或使其产生预想行为的能力。 有强烈的追求工作成功的愿望, 挑战自我, 关注自身职业生涯的发展, 追求事业的成功和卓越。 能够站在对方立场设身处地思考问题, 能够认真倾听、换位思考、表达尊重、情绪自控、理解他人的立场和感受。</p>

(来源: 《中国合理用药探索》, 2017年14卷9期)

我院 2017 年药品不良反应上报管理情况总结

一、“全省三级医疗结构药品不良反应监测工作培训会议”情况通报

2017 年 8 月 11 日，“全省三级医疗结构药品不良反应监测工作培训会议”在西安召开，药学部相关人员参加会议。会上，省中心公布了 2017 年 1-7 月全省各三级医疗机构 ADR 上报情况。西安市第四医院上报例数最多，为 280 例。我院上报 52 例，排名第 20 位，在全省三级医疗机构 ADR 上报排名相对靠后。

二、通过医院公网发布相关通知

2017 年，药学部通过医院官网公网分别发布了“关于再次加强药品不良反应监测与上报的通知”、“关于暂停喜炎平注射液临床使用的通知”等通知，进一步加强我院 ADR 上报管理。

三、实现 ADR 网络上报功能

药学部与信息科合作，于 2017 年 11 月实现了通过 HIS 系统直接上报 ADR，临床医生可以直接通过 HIS 系统上报 ADR，简化了上报流程，提高了上报效率，对促进我院 ADR 上报有积极意义。

四、我院 2017 年 1-12 月 ADR 上报情况

2017 年 1-12 月我院共上报药品不良反应 100 例，其中新的不良反应报告 2 例，占 2%，严重不良反应报告 21 例，占 21%。

五、存在的主要问题

1. 我院目前 ADR 上报存在的主要问题是上报例数太少。2017 年 1-12 月所有上报的 ADR 报告中，药学部上报 72 例，临床各科室总计上报 28 例。临床科室上报的例数与不良反应的实际发生比率严重不符。

2. 报告质量不高。目前收集到的 ADR 报告中，主要存在的问题包括：信息填写不完全、不良反应发生经过及处置叙述不完整、没有上报人签名。

六、下一步工作计划及改进措施

1. 在院内开展药品不良反应相关知识培训。进一步在院内宣传 HIS 系统 ADR 上报功能，增加 ADR 上报数量，提高 ADR 上报质量。

2. 对临床科室 ADR 上报数量提出具体要求，临床科室按照出院患者人数的 1%进行上报，每月进行统计，少上报 1 例扣奖金 100 元。

3. 加强奖励。所有上报的药品不良反应每例奖励 30 元，其中严重、新的报告每例奖励

100 元。

(来源: 药学部)

·治疗指南·

妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识 (2017 年版)

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 是围手术期威胁患者生命安全的首要因素。根据我国现有的妇科手术后 VTE 的防治经验, 并参考国内外的诊治指南, 主要针对术前未罹患 VTE 的患者, 经过国内专家讨论后制定了我国妇科手术后 DVT 及 PE 的预防共识。

一、概述

1. 相关名词及概念: DVT 是指血液在深静脉内形成凝血块, 使静脉管腔部分或完全堵塞, 致使静脉回流障碍。DVT 多数发生于下肢, 少数发生于上肢、肠系膜静脉或脑静脉。PE 为来自静脉或右心的血栓堵塞肺动脉及其分支, 导致以肺循环障碍和呼吸功能障碍为主要表现的疾病, 90% 继发于 DVT。DVT 和 PE 统称为 VTE, 是同一疾病在不同阶段、不同部位的两种表现形式。

2. 流行病学: 美国 VTE 年发病率为 108/10 万, 每年有 90 万例 VTE 发生。我国妇科手术后无预防措施的患者中 DVT 的发生率高达 9.2%~15.6%, DVT 者中 PE 的发生率高达 46%。

二、VTE 的危险因素

手术后导致 VTE 的危险因素包括患者自身因素和手术相关因素。自身因素: 年龄, 我国数据显示, 与 50 岁以下者相比, 年龄 ≥ 50 岁者术后发生 DVT 的风险为前者的 2 倍, 年龄每增加 10 岁, 风险约增加 1 倍; 恶性肿瘤; 静脉曲张; VTE 病史。手术相关因素: 手术创伤以及导致的血流状态改变是术后发生 VTE 不容忽视的因素。恶性肿瘤手术、手术时长 ≥ 3 h、术后卧床 ≥ 4 h、住院时间 > 5 d 等均可促进术后 VTE 的发生。

三、VTE 的诊断及筛查

1. DVT 的诊断及筛查

近 2/3 的 DVT 患者并无典型的临床表现, DVT 的诊断有赖于辅助检查。(1) 临床表现: 下肢近端静脉血栓形成的症状和体征为下肢弥漫性疼痛和肿胀, 伴或不伴下肢红斑、皮温升高和压痛; 髂静脉血栓形成则变现为整个下肢肿胀, 伴或不伴侧腰部、下腹部、一侧臀部或

背部疼痛。(2) 下肢血管加压超声检查；(3) 围手术期DVT的筛查 我国数据显示，对于无预防措施的妇科手术患者，术后DVT的危险因素包括 6个：年龄 ≥ 50 岁、高血压、静脉曲张、手术时间 ≥ 3 h、术后卧床时间 ≥ 48 h以及开腹手术。由于 DVT及其继发的 PE所导致的严重危害，我们建议对具有上述1个及以上危险因素的患者进行围手术期筛查，筛查主要针对下肢 DVT。根据研究，97.1%的妇科盆腔手术后的DVT发生于术后1周内，故推荐于术后2~7 d进行CUS检查。

2. PE的诊断及筛查 近2/3的PE患者并无典型的临床表现，罹患DVT者应常规进行PE的筛查。(1) 临床表现PE 的重要特点是临床表现多样且无特异性，发病隐袭，甚至突然猝死，极易被漏诊。以下症状应考虑 PE：低氧血症、呼吸困难、晕厥、心动过速、胸痛。(2) D-二聚体：D-二聚体在急性 VTE患者中其水平升高，通常采用的界值为 $500 \mu\text{g/L}$ ，是最常用的反映凝血和纤溶激活的标志物。对于疑诊 DVT或 PE的患者推荐 D-二聚体检测，如结果正常，可排除急性 DVT或PE的诊断。(3) 影像学检查 CT肺血管造影(CTPA)；核素肺通气/灌注(V/Q)显像；磁共振肺动脉造影(MEPA)；肺动脉造影(PAA)；超声心动图。

3. 妇科手术后VTE筛查的推荐意见 (1) 具有危险因素(年龄 ≥ 50 岁、高血压、静脉曲张、手术时间 ≥ 3 h、术后卧床时间 ≥ 48 h、开腹手术)的患者，妇科手术前应该常规进行 DVT筛查，排除DVT后方可实施手术。(2) 手术后2~7 d内进行DVT筛查。(3) DVT筛查首选无创的下肢血管 CUS检查。(4) 妇科手术后罹患 DVT者需要进行相关检查以除外PE。(5) 妇科手术后出现低氧血症、呼吸困难、晕厥、心动过速、胸痛等可疑 PE症状者，建议进行PE相关检查。(6) PE筛查首选CTPA。

四、VTE的预防

1. VTE风险分级评估：(1) Caprini评分：是国际上常用的 VTE风险分级评估模型，根据危险因素和赋值计算总分，其风险分级为低危(0~1分)、中危(2分)、高危(3~4分)和极高危(≥ 5 分)。(2) 基于我国数据的、适合妇科手术后VTE风险分级的G-Caprini模型：基于Caprini评分，结合我国的研究结果，确定了6个危险因素与妇科手术后DVT独立相关，分别为：年龄 ≥ 50 岁、高血压、静脉曲张、手术时间 ≥ 3 h、术后卧床时间 ≥ 48 h、开腹手术。将每个因素赋值 1分，根据评分之和，将患者分为 4个风险等级。本共识将该评分模型命名为 G-Caprini (Gynecological Caprini)，依据患者所处的风险等级采取相应的预防措施。分值0分为低危，1分为中危，2分为高危， ≥ 3 分为极高危。

2. 预防措施：(1) 机械性预防：机械性预防措施主要包括间歇性气囊加压 (intermittent

pneumatic compression, IPC) 和梯度压力袜 (graduated compression stockings, GCS)。IPC 和 GCS均应在手术前开始应用, 至患者术后自由活动; IPC每日的使用时间至少18h。(2) 药物预防: 药物预防措施主要包括低分子肝素 (LMWH)、低剂量肝素 (LDUH)、剂量调节皮下注射肝素和口服抗凝剂华法林等。建议药物预防于术后6~12h开始使用; 良性疾病患者术后药物预防的时限推荐为7~10d或至可以自由下床活动, 而恶性肿瘤患者推荐药物预防至术后4周。

3.VTE预防的推荐意见:(1)低危患者术后尽早下床活动;(2)中危患者术后采取 LMWH 或 LDUH药物预防或机械性预防 (GCS或IPC); (3) 高危患者, 术后无大出血风险者, 采取药物预防 (LMWH或LDUH); 术后有出血风险者, 采取机械性、药物序贯预防, 先机械性预防 (IPC为佳), 待出血风险降低后改为药物预防; (4) 极高危患者, 术后无大出血风险者, 采取机械性与药物联合预防; 术后大出血风险较高者, 建议采取机械性、药物序贯预防, 先机械性预防 (IPC为佳), 待出血风险降低后改为机械性与药物联合预防; (5) 恶性肿瘤患者术后推荐 LMWH或 LDUH药物预防持续4周; (6) 不推荐将下腔静脉滤器作为围手术期 PE的预防措施。

(来源:《中华妇产科杂志》, 2017年52卷10期)

中国结直肠癌诊疗规范(2017年)-药物治疗部分

内科药物治疗的总原则: 必须明确治疗目的, 确定属于术前治疗/术后辅助治疗或者姑息治疗; 必须及时评价疗效和不良反应, 并根据具体情况进行治疗目标和药物及剂量的调整。重视改善患者生活质量及合并症处理, 包括疼痛、营养、精神心理等。

一、结直肠癌的术前治疗

1. 直肠癌的新辅助放化疗

新辅助治疗的目的在于提高手术切除率, 提高保肛率, 延长患者无病生存期。推荐新辅助放化疗仅适用于距肛门<12cm的直肠癌。

(1) 直肠癌术前治疗推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的新辅助放化疗。

(2) T1-2N0M0 或有放化疗禁忌的患者推荐直接手术, 不推荐新辅助治疗。

(3) T3 和/或 N+的可切除直肠癌患者, 推荐术前新辅助放化疗。

(4) T4 或局部晚期不可切除的直肠癌患者, 必须行新辅助放化疗。治疗后必须重新评价, 多学科讨论是否可行手术。新辅助放化疗中, 化疗方案推荐首选卡培他滨单药或持续灌

注 5-FU 或者 5-FU/LV，在长程放疗期间同步进行化疗。

(5) 对于不适合放疗的患者，推荐在多学科讨论下决定是否行单纯的新辅助化疗。

2. T4b 结肠癌术前治疗

(1) 对于初始局部不可切除的 T4b 结肠癌，推荐选择客观有效率高的化疗方案或化疗联合靶向治疗方案（具体方案参见结直肠癌肝转移术前治疗）。必要时，在多学科讨论下决定是否增加局部放疗。

(2) 对于初始局部可切除的 T4b 结肠癌，推荐在多学科讨论下决定是否行术前化疗或直接手术治疗。

3. 结直肠癌肝和/或肺转移术前治疗

结直肠癌患者合并肝转移和/或肺转移，可切除或者潜在可切除，如果多学科讨论推荐术前化疗或化疗联合靶向药物治疗：西妥昔单抗（推荐用于 K-ras、N-ras、BRAF 基因野生型患者），或联合贝伐珠单抗。

化疗方案推荐 Cape0x（卡培他滨+奥沙利铂），或者 FOLFOX（奥沙利铂+氟尿嘧啶+醛氢叶酸），或者 FOLFIRI（伊立替康+氟尿嘧啶+醛氢叶酸），或者 FOLFOXIRI（奥沙利铂+伊立替康+氟尿嘧啶+醛氢叶酸）。建议治疗时限 2~3 个月。

治疗后必须重新评价，并考虑是否可行局部毁损性治疗，包括手术、射频和立体定向放疗。

二、结直肠癌辅助治疗

辅助治疗应根据患者肿瘤的原发部位、病理分期、分子指标及术后恢复状况来决定。推荐术后 4 周左右开始辅助化疗（体质差者适当延长），化疗时限 3~6 个月。在治疗期间应该根据患者体力情况、药物毒性、术后 TN 分期和患者意愿，酌情调整药物剂量和/或缩短化疗周期。

1. I 期（T1-2N0M0）不推荐辅助治疗。

2. II 期结肠癌的辅助化疗。II 期结肠癌患者，应当确认有无以下高危因素：组织学分化差(III或IV级)、T4、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结不足(少于 12 枚)、神经侵犯、切缘阳性或无法判定。

① II 期结肠癌，无高危因素者，建议随访观察，或单药氟尿嘧啶类药物化疗。

② II 期结肠癌，有高危因素者，建议辅助化疗。化疗方案推荐选用 5-FU/LV、卡培他滨、Cape0x 或 5-FU/LV/奥沙利铂方案。

③如肿瘤组织检查为 dMMR（错配修复缺陷）或 MSI-H（微卫星不稳定），不推荐氟尿嘧

啶类药物的单药辅助化疗。

3. II期直肠癌，辅助放疗参见放疗内容，如行辅助化疗，化疗方案参照II期结肠癌方案。治疗期间应根据患者体力情况调整化疗周期和强度或改为观察。

4. III期结直肠癌的辅助化疗。III期结直肠癌患者，推荐辅助化疗。化疗方案推荐选用CapeOx，FOLFOX方案或单药卡培他滨，5-FU/LV方案。

5. 直肠癌辅助放化疗。T3-4或N1-2距肛缘<12cm直肠癌，推荐术前新辅助放化疗，如术前未行新辅助放疗，可考虑辅助放化疗，其中化疗推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的方案。

6. 目前不推荐在辅助化疗中使用伊立替康或者靶向药物。

三、复发/转移性结直肠癌化疗

目前，治疗晚期或转移性结直肠癌使用的化疗药物：5-FU/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨。靶向药物包括西妥昔单抗（推荐用于K-ras、N-ras、BRAF基因野生型患者）、贝伐珠单抗和瑞格非尼。

1. 在治疗前推荐检测肿瘤K-ras、N-ras、BRAF基因状态。

2. 联合化疗应当作为能耐受化疗的转移性结直肠癌患者的一、二线治疗。推荐以下化疗方案：FOLFOX/FOLFIRI±西妥昔单抗（推荐用于K-ras、N-ras、BRAF基因野生型患者），CapeOx/FOLFOX/FOLFIRI/±贝伐珠单抗。

3. 原发灶位于右半结肠癌（回盲部到脾曲）的预后明显差于左半结肠癌（自脾曲至直肠）。对于K-ras、N-ras、BRAF基因野生型患者，一线治疗右半结肠癌中VEGF单抗（贝伐珠单抗）的疗效优于EGFR单抗（西妥昔单抗），而在左半结肠癌中EGFR单抗疗效优于VEGF单抗。

4. 三线及三线以上标准系统治疗失败患者推荐瑞戈非尼或参加临床试验。对在一、二线治疗中没有选用靶向药物的患者也可考虑伊立替康联合西妥昔单抗（推荐用于K-ras、N-ras、BRAF基因野生型）治疗。

5. 不能耐受联合化疗的患者，推荐方案5-FU/LV或卡培他滨单药±靶向药物。不适合5-FU/LV的晚期结直肠癌患者可考虑雷替曲塞治疗。

6. 姑息治疗4~6个月后疾病稳定但仍然没有R0手术机会的患者，可考虑进入维持治疗（如采用毒性较低的5-FU/LV或卡培他滨单药联合靶向治疗或暂停全身系统治疗），以降低联合化疗的毒性。

7. 对于BRAF V600E突变患者，如果一般状况较好，可考虑FOLFOXIRI±贝伐珠单抗的一线治疗。

8. 晚期患者若一般状况或器官功能状况很差，推荐最佳支持治疗。

9. 如果转移局限于肝或/和肺，参考肝/肺转移治疗部分。

10. 结直肠癌局部复发者，推荐进行多学科评估，判定能否有机会再次切除或者放疗。如仅适于化疗，则采用上述晚期患者药物治疗原则。

（来源：《中华胃肠外科杂志》，2018年第1期）

流行性感冒治疗方案（2018年版）-药物治疗部分

流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，在世界范围内引起暴发和流行。流感起病急，虽然大多为自限性，但部分因出现肺炎等并发症可发展至重症流感，少数重症病例病情进展快，可因急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和/或多脏器衰竭而死亡。重症流感主要发生在老年人、年幼儿童、孕产妇或有慢性基础疾病者等高危人群，亦可发生在一般人群。

2017年入冬以来，我国南北方省份流感活动水平上升较快，当前处于冬季流感流行高峰水平。全国流感监测结果显示，流感样病例就诊百分比和流感病毒检测阳性率均显著高于过去三年同期水平，流感活动水平仍呈现上升态势，本次冬季流感活动强度要强于往年。现将《流行性感冒诊断与治疗方案》的治疗部分刊登如下：

一、基本原则

1. 对临床诊断病例和确诊病例应尽早隔离治疗；
2. 住院治疗标准（满足下列标准1条或1条以上）：（1）妊娠中晚期妇女；（2）基础疾病明显加重，如：慢性阻塞性肺部疾病、糖尿病、慢性心功能不全、慢性肾功能不全、肝硬化等。（3）符合重症或危重流感诊断标准；（4）伴有器官功能障碍。
3. 非住院患者居家隔离，保持房间通风，充分休息，多饮水。
4. 流感病毒感染高危人群容易引发重症流感，尽早抗病毒治疗可减轻流感症状，缩短流感病程，降低重症流感的病死率。
5. 避免盲目或不恰当使用抗菌药物。
6. 儿童忌用阿司匹或含阿司匹林药物以及其他水杨酸制剂。

二、对症治疗

高热者可进行物理降温，或应用解热药物。咳嗽咳痰严重者给予止咳祛痰药物。根据缺氧程度可采用鼻导管、开放面罩及储氧气面罩。

三、抗病毒治疗

1. 抗流感病毒治疗时机 发病 48 h 内进行抗病毒治疗可减少流感并发症、降低住院患者的病死率、缩短住院时间，发病时间超过 48 h 的重症患者依然能从抗病毒治疗中获益。重症流感高危人群及重症患者，应尽早（发病 48h 内）给予抗流感病毒治疗，不必等待病毒检测结果；如果发病时间超过 48 h，症状无改善或呈恶化倾向时也应进行抗流感病毒治疗。无重症流感高危因素的患者，发病时间不足 48 h，为缩短病程、减少并发症也可以抗病毒治疗。

2. 抗流感病毒药物 神经氨酸酶抑制剂（NAI）对甲型、乙型流感均有效。

（1）奥司他韦：成人剂量每次 75mg，每日 2 次，疗程 5 天，重症病例剂量可加倍，疗程可延长。肾功能不全者要根据肾功能调整剂量。1 岁及以上年龄的儿童应根据体重给药：体重不足 15Kg 者，予 30mg 每日 2 次；体重 15~23Kg 者，予 45mg 每日 2 次；体重 23~40Kg 者，予 60mg 每日 2 次；体重大于 40Kg 者，予 75mg 每日 2 次。对于吞咽胶囊有困难的儿童，可选用奥司他韦颗粒剂。对用药过程中无效或病情加重的患者，要注意是否出现耐药。

（2）扎那米韦：适用于成人及 7 岁以上青少年，用法：每日 2 次，间隔 12 小时；每次 10mg（分两次吸入）。但吸入剂不建议用于重症或有并发症的患者。

（3）帕拉米韦：成人用量为 300~600mg，小于 30d 新生儿 6mg/kg，31-90d 婴儿 8mg/kg，91d-17 岁儿童 10mg/kg，静脉滴注，每日 1 次，1~5 天，重症病例疗程可适当延长。目前临床应用数据有限，应严密观察不良反应。离子通道 M2 阻滞剂金刚烷胺和金刚乙胺仅对甲型流感病毒有效，但目前监测资料显示甲型流感病毒对其耐药，不建议使用。

四、重症病例的治疗

治疗原则：积极治疗原发病，防治并发症，并进行有效的器官功能支持。

1. 如出现低氧血症或呼吸衰竭，应及时给予相应的治疗

措施，包括氧疗或机械通气等。

2. 合并休克时给予相应抗休克治疗。

3. 出现其他脏器功能损害时，给予相应支持治疗。

4. 出现继发感染时，给予相应抗感染治疗。

五、中医治疗

1. 轻症辨证治疗方案

（1）风热犯卫。

主症：发病初期，发热或未发热，咽红不适，轻咳少痰，无汗。舌脉：舌质红，苔薄

或薄腻，脉浮数。

治法：疏风解表，清热解毒

基本方药：银翘散合桑菊饮

加减：银花15g 连翘15g 桑叶10g 菊花10g 桔梗10g 牛蒡子15g 竹叶6g 芦根30g 薄荷
(后下) 3g 生甘草3g

煎服法：水煎服，每剂水煎400毫升，每次口服200毫升，1日2次；必要时可日服2剂，
每6小时口服1次，每次200毫升。

加减：苔厚腻加藿香10g、佩兰10g；咳嗽重加杏仁10g、炙枇杷叶10g；腹泻加黄连6g、
木香3g；咽痛重加锦灯笼9g、玄参15g。若呕吐可先用黄连6g，苏叶10g水煎频服。

常用中成药：疏风解表、清热解毒类，如金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、清开灵颗粒
(口服液)、疏风解毒胶囊、银翘解毒类、桑菊感冒类等。儿童可选儿童抗感颗粒、小儿豉
翘清热颗粒等。

(2) 热毒袭肺

主症：高热，咳嗽，痰粘咯痰不爽，口渴喜饮，咽痛，目赤。

舌脉：舌质红，苔黄或腻，脉滑数。

治法：清热解毒，宣肺止咳

基本方药：麻杏石甘汤加减炙麻黄5g 杏仁10g 生石膏^(先煎) 35g 知母10g 浙贝母10g 桔
梗10g 黄芩15g 柴胡15g 生甘草10g

煎服法：水煎服，每剂水煎400毫升，每次口服200毫升，1日2次；必要时可日服2剂，
每6小时口服1次，每次200毫升。

加减：便秘加生大黄^(后下) 6g；持续高热加青蒿15g、丹皮10g。

常用中成药：清热解毒、宣肺止咳类，如连花清瘟胶囊、银黄类制剂、莲花清热类制
剂等。儿童可选小儿肺热咳喘颗粒(口服液)、小儿咳喘灵颗粒(口服液)、羚羊角粉冲服。

2. 重症辨证治疗方案

(1) 毒热壅肺。

主症：高热不退，咳嗽重，少痰或无痰，喘促短气，头身痛；或伴心悸，躁扰不安。

舌脉：舌质红，苔薄黄或腻，脉弦数。

治法：解毒清热，泻肺活络

基本方药：宣白承气汤加减炙麻黄6g 生石膏^(先煎) 45g 杏仁9g 知母10g 鱼腥草15g 葶
苈子10g 黄芩10g 浙贝母10g 生大黄^(后下) 6g 青蒿15g 赤芍10g 生甘草3g

煎服法：水煎服，每剂水煎400毫升，每次口服200毫升， 1日2次；必要时可日服2剂，每6小时口服1次，每次200毫升。也可鼻饲或结肠滴注。

加减：持续高热加羚羊角粉0.6g（分冲）、安宫牛黄丸1丸；腹胀便秘加枳实9g、元明粉6g（分冲）；喘促加重伴有汗出乏力者加西洋参10g、五味子6g。

（2）毒热内陷，内闭外脱。

主症：神识昏蒙、淡漠，口唇爪甲紫暗，呼吸浅促，咯粉红色血水，胸腹灼热，四肢厥冷，汗出，尿少。舌脉：舌红绛或暗淡，脉沉细数。

治法：益气固脱，清热解毒

基本方药：参附汤加减生晒参15g 炮附子^{（先煎）} 10g 黄连6g 金银花20g 生大黄6g 青蒿15g 山萸肉15g 枳实10g

煎服法：水煎服，每剂水煎400毫升，每次口服200毫升， 1日2次；必要时可日服2剂，每6小时口服1次，每次200毫升。也可鼻饲或结肠滴注。

3. 恢复期辨证治疗方案。气阴两虚，正气未复

主症：神倦乏力，气短，咳嗽，痰少，纳差。

舌脉：舌暗或淡红，苔薄腻，脉弦细。

治法：益气养阴

基本方药：沙参麦门冬汤

加减：沙参15g 麦冬15g 五味子10g 浙贝母10g 杏仁10g 青蒿10g 炙枇杷叶10g 焦三仙各10g

煎服法：水煎服，每剂水煎400毫升，每次口服200毫升， 1日2次；必要时可日服2剂，每6小时口服1次，每次200毫升。也可鼻饲或结肠滴注。

注：

1. 妊娠期妇女发病,治疗参考成人方案，避免使用妊娠禁忌药，治病与安胎并举，以防流产，并应注意剂量，中病即止。

2. 儿童用药可参考成人治疗方案，根据儿科规定调整剂量，无儿童适应症的中成药不宜使用。

（来源：中华人民共和国卫生和计划生育委员会官网，2018年1月）

口服抗凝药的出血管理共识

2017年12月，美国心脏病学会（ACC）发布了接受口服抗凝药（OAC）治疗的患者出血管理决策路径的专家共识。其要点如下：

1. 心房颤动及静脉血栓栓塞等疾病通常需要应用直接口服抗凝药（DOAC），且其应用还将持续增加。

2. 出血是所有 OAC 包括 DOAC 的已知并发症，但其评估及管理仍面临重大挑战，尤其是对于长期应用 DOAC 的患者，这主要是因为缺乏比较容易的血液检测方法。

3. 评估出血严重程度最关键的一步就是要询问：①是否曾发生过关键部位出血？②患者血流动力学是否不稳定？③是否曾发生过明显的临床出血使得血红蛋白下降 ≥ 2 g/dl 或需输入两个单位的红细胞？

4. 若出血不严重（即上述三个问题的答案都是否定的）或出血无需住院或外科/手术干预，则不应停用 DOAC 药物。

5. 为评估是否达到发挥临床作用的药物水平，应用达比加群的患者应行稀释的凝血酶试验、ecarin 凝结试验或 ecarin 显色试验。若采用敏感试剂所得出的活化部分凝血活酶时间（aPTT）正常则提示达比加群未达到临床作用水平。

6. 为评估是否达到发挥临床作用的药物水平，应用 Xa 因子抑制剂（如阿哌沙班、依度沙班及利伐沙班）的患者应行抗 Xa 活性的显色分析检测。但 PT 及 aPTT 结果正常并不能排除应用 Xa 因子抑制剂的患者达到了临床作用水平。

7. 逆转剂仅限于存在威胁生命的出血或关键部位大出血的患者应用。

8. 为逆转维生素 K 拮抗剂（如华法令），若患者发生大出血事件可静脉应用 5~10 mg 维生素 K，若患者发生需要住院的非大出血事件则可口服或静脉应用 2~5 mg 维生素 K。

9. 对于服用维生素 K 拮抗剂或 Xa 因子抑制剂的患者，若出现大出血则推荐应用凝血酶原复合物（PCC）。其中，对于应用 Xa 因子抑制剂的患者，推荐的应用剂量为 50 单位/kg。

10. 若患者应用达比加群时发生大出血，可静脉应用 idarucizumab 5 g；若没有 idarucizumab 时可选择应用 PCC。

11. 在出血得到控制后，应进行共同决策讨论确定是否需要及何时重新开始 DOAC 治疗。若出血为关键部位出血、患者存在较高的再出血或因再出血死亡风险、无法确定出血来源或是未来拟行外科手术，则建议延迟重新开始 DOAC 治疗。

12. 对于出现胃肠道出血的患者，在 7 天以后重新开始 OAC 结局会更好，有助于改善生存率并降低血栓栓塞风险。

13. 对于颅内出血患者，则应至少延迟约 4 周重新开始口服抗栓药物治疗。

(来源:《国际循环杂志》,2017年12月)

·合理用药·

PPI 在预防应激性溃疡中的合理应用

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 是目前治疗消化性溃疡最常用的一类药物,它通过高效快速抑制胃酸分泌发挥作用,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。本文主要就 PPI 在预防应激性溃疡中的应用相关指南及文献进行总结,内容如下:

一、SU 概述

应激性溃疡 (stress ulcer, SU) 是指机体在各类严重创伤、危重疾病或严重心理疾病等应激状态下发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变,严重者可并发消化道出血,甚至穿孔,可使原有疾病的程度加重及恶化,增加病死率。

1、SU 发病机制主要有:(1)胃黏膜防御机能减低;(2)胃黏膜损伤因子增强;(3)神经内分泌失调。

2、SU 的临床表现

患者常无明显的前驱症状(如上腹痛、反酸等),主要临床表现为上消化道出血(呕血或黑粪)与失血性休克的症状。对无显性出血的患者,若出现胃液或粪便潜血试验阳性、不明原因血红蛋白浓度降低 ≥ 20 g/L,应考虑有 SU 伴出血的可能。SU 发生穿孔时,可出现急腹症的症状与体征。SU 的发生大多集中在原发疾病发生的 3~5 d 内,少数可发生在 2 周左右。

3、SU 的诊断与预防

2015 版《应激性溃疡防治专家建议》细化了预防人群的确定标准,具体如下:

具有以下一项高危情况应预防使用药物:机械通气超过 48h;凝血机制障碍(国际标准化比值 INR >1.5 ,血小板 $<50 \times 10^9/L$,部分凝血酶原时间 $>$ 正常值 2 倍;原有消化道溃疡或出血病史;严重颅脑、颈背脊髓外伤;严重烧伤、多发伤;各种困难、复杂手术;急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭;急性呼吸窘迫综合征 (ARDS);休克或持续低血压;脓毒症;心脑血管意外;严重心理应激。

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>3d；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。

4、SU 的药物选择

临床常用的预防 SU 的药物包括：抗酸药、胃黏膜保护剂、H₂-RA、PPI 等。其中 PPI 为预防 SU 的首选药物。

二、PPI 在 SU 预防中的应用

《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则》对 PPI 的具体使用剂量做了明确规定：

（1）具备应激源同时具备单个高危因素的高风险人群：奥美拉唑 20~40mg，qd；泮托拉唑 40mg，qd；兰索拉唑 30mg，qd；雷贝拉唑 10~20mg，qd；埃索美拉唑 20~40mg，qd。首选口服，不能口服者才考虑静脉给予。

（2）具备应激源同时具备多个（2 个及以上）高危因素的高风险人群：静脉给予奥美拉唑 40mg，q12h；泮托拉唑 80 mg，qd 或 40mg，q12h；兰索拉唑 30mg，q12h；埃索美拉唑 40mg，q12h。

（3）对于非 ICU 的中高危人群，应在危险因素出现后，按照上述（1）的方法给药。

（4）对于非 ICU 的高危人群，应在危险因素出现后静脉注射或滴注 PPI，使胃内 pH 迅速上升至 4 以上，药物的用法同上述（2）。

对于围手术期预防使用 PPI，各指南对术前、术中及术后 PPI 的使用时机及剂量在逐渐完善。

2015 版《应激性溃疡防治专家建议》指出：对拟做重大手术的患者，估计术后有并发 SU 可能者，可在手术前开始应用口服 PPI 或 H₂R 以提高胃内 PH 值。

2016 版《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则》细化了围术期应用 PPI 的具体时机：一般手术后：（无术后禁食），不建议术后预防性使用注射用 PPI。只有具有 SU 的高危人群需预防性使用注射用 PPI。术前：不建议使用注射用 PPI。对拟做重大手术的患者，估计术后有并发 SU 者，术前一周内口服抑酸药或抗酸药，以提高胃内 pH 值。目前尚无明确的预防 SU 停药指征，建议以患者临床出血的风险降低，可耐受肠道营养、临床症状开始好转或转入普通病房为预防 SU 停药时机。但对于存在高酸分泌情况（如头颅手术、严重烧伤）的患者，建议至能经口进食满足所需营养时停药。

三、PPI 的潜在风险

1、肺部感染

PPI 的长期应用使胃内长期处于低酸状态，对细菌的灭活作用下降，从而使胃内处于有

菌状态。当发生生理性或病理性胃食管反流时，或实施治疗性干预时（如鼻饲管、气管内插管等），含菌胃内容物会反流至咽喉部，随之误吸入肺，从而导致肺部感染。 H^+/K^+-ATP 酶也存在于呼吸道的腺体细胞，PPI 通过改变腺体细胞分泌黏蛋白的 pH 值，有利于呼吸道细菌的定植和繁殖，继而增加肺部感染的风险。PPI 降低中性粒细胞及自然杀伤细胞的活性，降低机体免疫力，增加肺部感染风险。

2、肠道感染

胃酸是防御致病菌生长的重要屏障，当胃内 PH 值上升后，胃酸屏障功能降低，胃内细菌定植和肠道菌群过度生长，使患者腹泻的发生率增加。常见的肠道感染有艰难梭菌感染性腹泻及自发性细菌性腹膜炎。

4、骨质疏松与骨折

PPI 抑制胃内盐酸的分泌，间接影响小肠对钙的吸收。长期钙吸收不足将引起血钙浓度降低，刺激甲状旁腺素释放，继而促进破骨细胞介导的骨质吸收，诱发或加重骨质疏松从而增加骨折的风险。

5、其他

PPI 与其他药物发生相互作用，PPIs 会降低氯吡格雷的作用，从而导致心血管事件的发生率增高，这与 CYP2C19 代谢酶有关。肾功能不全的患者使用 PPI 易发生电解质紊乱，出现高镁血症、高钙血症及低磷血症等。长期服用 PPI 会导致营养吸收障碍，出现维生素 B₁₂ 缺乏、铁元素缺乏等。

应激性溃疡重在预防，仅对高危病人作为预防重点，对于有应激源的高危人群，需合理使用药物预防，首选质子泵抑制剂，质子泵抑制剂的不合理使用会引起副作用，应谨慎使用，防止滥用。

（文献来源：药学部）

心脑血管药桂哌齐特：国外撤市药国内香饽饽

《华尔街日报》此前的报道称，在美国等地未能进去市场的西方药物在中国获得新生，并直接质疑中国是否成了劣质药的倾卸场。

因血液不良反应问题，上世界末在多过遭撤市

多项资料显示，桂哌齐特为法国巴黎狄朗药厂的原研药，最早于 1976 年以口服片剂和注射剂上市，用于治疗心衰、心律不齐、脑血管病以及糖尿病的血管病变等。1988 年次药

在西班牙撤市，原因是会造成粒细胞减少的不良反应。随后的几年里，其又相继在法国、意大利等国撤市，原因为临床使用中缺乏足够有效性证明，同时有造成粒细胞减少的风险。美国食品和药品管理局（FDA）官方网站，以桂哌齐特为关键词搜索，也未能得到关于该药的任何信息。在中国，由四环医药控股集团有限公司（00460.HK，以下简称“四环医药”）生产的 2ml:80mg 规格马来酸桂哌齐特注射剂（商品名：克林澳）于 2002 年在国内上市，在临床上广泛使用。2006 年，10ml:320mg 规格的马来酸桂哌齐特注射剂（商品名：安捷利）也跟着上市了。

国家食药监总局要求做上市后临床研究，未完成则停止销售

有报道显示，一份来自 2012 年 7 月国家食药监总局药品评审中心的电子刊物中，药审中心曾就马来酸桂哌齐特及其注射液的安全性问题召开过专家咨询会，对马来酸桂哌齐特的安全性问题进行了充分讨论，认为马来酸桂哌齐特存在潜在的安全性风险（粒细胞缺乏和白细胞减少），分析其原因可能有以下两种：一种是药品本身可能会导致以上安全性问题；另一种是所含的杂质可能会导致安全性问题。

2016 年 6 月，国家食药监总局官网发出通知，要求生产企业开展马来酸桂哌齐特注射液上市后临床研究，并定了严格的时间期限，要求在 2018 年 6 月 30 日前完成，提出补充申请上报总局。逾期未完成临床研究的，一律停止该药品的生产销售。

学界对其安全性关注不断，专家提醒严密监测血液不良反应

2017 年 3 月，最新发表在《药物流行病学杂志》上的一项较大规模研究中，桂哌齐特在国内受用的风险问题再一次被提及。该研究分析了 2004 年 1 月~2016 年 6 月国家食药监总局药品不良监测中心收到的桂哌齐特作为第一怀疑药品的不良反应报告 10830 例。发现在 211 例血液系统不良反应中，有 192 例白细胞减少或粒细胞减少，占 1.77%，其中严重的有 39 例。若考虑再发呈报系统漏报的影响，实际发生的应该更多。多位专家学者提示，在用桂哌齐特治疗期间应定期进行血液学检查，如发现异常应立即停药，并采取相应的治疗措施，同时老年人应适当减量。

（来源：健康报 总第 1409 期）

·药物警戒·

日本禁止儿童使用含可待因、双氢可待因和曲马多的药品

日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）发布信息，更新含有可待因、双氢可待因和曲马多活性成分的药品说明书，添加“禁用于 12 岁以下儿童以及患有肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或严重肺部疾病的 12 至 18 岁青少年”的警示信息。上述警示信息更新是基于日本收到 1 例使用可待因后发生呼吸抑制的严重病例，该病例为 12 岁青少年，且是 CYP2D6 超快速代谢型（UM）患者。此外，“可待因禁用于小于 18 岁的扁桃体切除术后或腺样体切除术的患者”的警示信息也考虑适当添加。

尽管与美国或欧洲人群相比，遗传多态性导致的超快速代谢型（UM）在日本人群的发生率较低，但考虑到日本有关于此类不良反应的报道，因此在药品说明书中添加了以上警示信息。

曲马多也有导致呼吸抑制的风险，但在日本没有含曲马多且用于儿科的药品。

（来源：国家食品药品监督管理局）

加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险

加拿大卫生部 2017 年 6 月 15 日发布信息，称其对 DPP-4 抑制剂的心力衰竭风险进行了审查。这项审查是对美国食品药品监督管理局（FDA）发布的一项风险通报的跟进，FDA 称沙格列汀和阿格列汀可能增加心力衰竭的风险，尤其是对于已经存在其他心力衰竭风险因素的患者。

截至评估期间，加拿大卫生部共收到 9 例使用 DPP-4 抑制剂后出现心力衰竭的本地报告，其中 8 例报告中 DPP-4 抑制剂与心力衰竭之间可能存在关联性，5 例涉及西格列汀、2 例涉及沙格列汀、1 例涉及利格列汀。但是，这 8 例报告包括了可能导致心力衰竭的其他因素，因此难以确认 DPP-4 抑制剂在这些心力衰竭报告中的作用，尤其是在糖尿病患者心力衰竭发生率高于非糖尿病患者的情况下。

对于 DPP-4 抑制剂是否会使患者因心力衰竭而住院的风险升高，3 项已完成研究的结果并不一致，一些研究发现了相关性，而其他研究未发现。这 3 项研究结果已被添加至西格列汀（2016 年 10 月）、沙格列汀（2016 年 8 月）和阿格列汀（2016 年 4 月）的产品说明书中。

加拿大卫生部还审查了 7 篇已发表的文献，这些文献对有关 DPP-4 抑制剂与心力衰竭风险增高的研究结果进行了荟萃分析。有些研究发现了相关性，而有些未发现。大多数临床

试验没有或不能区分不同 DPP-4 抑制剂间相关的风险，因此无法判断不同 DPP-4 抑制剂之间的风险是否存在差异。

在加拿大卫生部进行审查的同时，DPP-4 抑制剂的制造商更新了产品说明书，以纳入关于心力衰竭的风险信息。加拿大卫生部对此评估后认为，最近更新的 DPP-4 抑制剂产品说明书已经准确描述了心力衰竭的潜在风险。

（来源：国家食品药品监督管理总局）

日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险

日本卫生部、劳工和福利部（MHLW）以及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布更新卡泊芬净的药品说明书，将中毒性表皮坏死松解症（TEN）和眼-粘膜-皮肤综合征

（Stevens-Johnson 综合征）作为临床显著不良反应纳入产品说明书中。卡泊芬净主要用于治疗疑似由真菌感染引起的发热性中性粒细胞减少以及治疗念珠菌或曲霉菌引起的真菌感染。此次更新是继收到来自日本和其他国家接受卡泊芬净治疗的患者发生 TEN 和 / 或 Stevens-Johnson 综合征的病例，以及公司修订了核心数据表（CCDS）且美国和欧洲修订了药品说明书之后进行的。

（来源：WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2017.23）

CFDA 修订注射用脂溶性维生素（I）等 5 个品种说明书

2017 年 11 月 29 日，国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布公告：修订复方脂溶性维生素注射剂（包括注射用脂溶性维生素（I）、注射用脂溶性维生素（II）、脂溶性维生素注射液（I）、脂溶性维生素注射液（II）、复方维生素注射液（4））说明书内容。

一、【不良反应】增加以下内容：

上市后监测到的不良反应/事件为：

全身性损害：寒战，发热，胸痛，乏力。

皮肤及其附件损害：皮疹，瘙痒，出汗，荨麻疹，斑丘疹。

胃肠损害：恶心，呕吐，腹痛，消化不良。

呼吸系统损害：呼吸困难，呼吸急促，咳嗽。

心血管系统损害：心悸，心律失常，紫绀，血压升高。

免疫功能紊乱和感染：过敏性休克，过敏反应。

神经系统损害：头晕，头痛，眩晕。

血管损害和出凝血障碍：潮红，静脉炎。

用药部位损害：注射部位疼痛。

视觉损害：视物模糊，复视。

肝胆损害：血清氨基转移酶升高，碱性磷酸酶升高，胆红素升高。

二、【禁忌】增加以下内容：

1. 对本品任一成分过敏者禁用。

2. 维生素过多症者禁用。

三、【注意事项】增加以下内容：

1. 过敏体质者及肝、肾功能异常者慎用。

2. 注意可能发生的严重过敏反应，使用时应加强监护。使用中出現呼吸困难、呼吸急促、胸闷、心慌、心率加快等，应立即停用，并采取相应的治疗措施。

3. 对于长期接受胃肠外多种维生素作为体内维生素主要来源的患者，应定期监测维生素的浓度，以确定维生素缺乏或过量。

4. 本品长期大量使用应注意产生脂溶性维生素过多综合征。

（来源：国家食品药品监督管理总局）

·抗菌药物·

2017 青霉素皮肤试验专家共识

青霉素类抗生素是一类具有重要临床价值且应用广泛的抗菌药物。《中华人民共和国药典临床用药须知》规定，使用青霉素前必须进行皮肤试验（以下简称皮试），阴性方可使用。但我国目前对皮试的适应证、皮试方法和结果解读等仍存在较多分歧和错误做法。因此，2017年国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会组织撰写了《青霉素皮肤试验专家共识》，对青霉素过敏反应分类、机制及发生率；青霉素皮试适应证及其临床价值；青霉素皮试液成分；目前我国推荐青霉素皮试方法和判断标准；皮试禁忌证及注意事项；皮试结果意义等问题进行了详细的解读。

一、青霉素皮试适应证及临床意义

《中华人民共和国药典临床用药须知》规定，患者在使用青霉素类抗生素前均需做青霉素皮肤试验。因此，无论成人或儿童，无论口服、静滴或肌注等不同给药途径，应用青霉素

类药物前均应进行皮试。停药 72h 以上，应重新皮试。青霉素皮试是目前预测青霉素速发型过敏反应最为快捷、敏感和经济的方法。规范的青霉素皮试可排除部分虚假的“青霉素过敏”，增加患者使用青霉素类药物的机会，减少更加广谱、昂贵和更多附加损害的其他药物的使用。

二、目前我国推荐青霉素皮试方法和判断标准

参照《中华人民共和国药典临床用药须知》配制青霉素皮试液、操作和进行结果判断。

1. **皮试液配制：**取青霉素钠盐或钾盐，以生理盐水配制成为含 20 万 U/ml 青霉素溶液（80 万 U/瓶，注入 4ml 生理盐水即成）→取 20 万 U/ml 溶液 0.1ml，加生理盐水至 1ml，成为 2 万 U/ml 溶液→取 2 万 U/ml 溶液 0.1ml，加生理盐水至 1ml，成为 2000U/ml 溶液→取 2000U/ml 溶液 0.25ml，加生理盐水至 1ml，即成含 500U/ml 的青霉素皮试液。皮试液以现配现用为佳，如需保存宜 4℃冷藏，但时间不应超过 24h。

2. **皮试方法：**用 75%乙醇消毒屈侧腕关节上方三横指（1 岁以下儿童二横指）处皮肤，对乙醇敏感者改用生理盐水。抽取皮试液 0.1ml（含青霉素 50U），作皮内注射成一皮丘（儿童注射 0.02~0.03ml）。

3. **结果判断：**20min 后观察，如局部出现红肿，直径>1cm（或比原皮丘增大超过 3mm）或局部红晕为阳性。对可疑阳性者，应在另一前臂用生理盐水对照试验。

三、皮试禁忌症及注意事项

1. **皮试禁用于：**近 4 周内发生过速发型过敏反应者；过敏性休克高危人群，如哮喘控制不佳，小剂量过敏原导致严重过敏反应病史等；有皮肤划痕症，皮肤肥大细胞增多症，急慢性荨麻疹等皮肤疾病。

2. **皮试前注意事项：**（1）皮试本身亦可导致速发型过敏反应，应有抢救设备与药品准备；（2）应用抗组胺药物可能影响皮试结果，皮试前应停用全身用一代抗组胺药（苯海拉明）至少 72h，二代抗组胺药（西替利嗪、氯雷他定）至少 1 周；停用鼻腔喷雾剂至少 72h；（3）雷尼替丁等 H₂ 受体拮抗剂应停用至少 48h；（4）β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）等药物可能影响对速发型过敏反应救治，皮试前应停用至少 24h，尤其在存在发生严重过敏反应可能时。

四、皮试结果意义

青霉素皮试阴性，表示发生过敏性休克等速发型过敏反应的风险较低，可接受青霉素类药物治疗，但仍有发生速发型过敏反应的风险，尤其在首次给药时。此外，皮试不能预测起疱性皮炎如 Stevens-Johnson 综合征、大疱表皮剥脱松解症，以及溶血性贫血等过敏反应。

青霉素皮试阳性，提示患者发生过敏性休克等速发型过敏反应的可能达 50%(33%-100%，

无阴性对照情况下假阳性率更高), 不宜使用青霉素类药物。但青霉素皮试仍有近半数为假阳性, 发生速发型过敏反应者 50%在 5 年内不再过敏, 80%在 10 年内不再过敏, 这些患者今后仍可重复青霉素皮试、评估能否应用青霉素类药物。

(来源: 《中华医学杂志》, 2017 年 10 月)

氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识

虽然对于儿童能否使用氟喹诺酮类药物, 临床至今未有统一的共识, 但是在特殊病情下, 仍有说明书或指南提及儿童可使用氟喹诺酮类药物治疗。以下结合药品说明书 MICROMEDEX、英国儿童处方集和权威指南、专家共识, 本共识整理了一些常见喹诺酮类药物(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星)用于儿科的一些适应证、剂量及疗程, 见表 1, 以期为临床用药提供指导和依据。

表 1 儿童使用氟喹诺酮药物的剂量及疗程

药物	剂量及疗程
环丙沙星	肾盂肾炎、复杂尿路感染 (1~17 岁患儿): (疗程 10~21d) 口服: 10~20mg/kg, q12h (每次最大剂量 750mg) 静脉: 6~10mg/kg, q12h (每次最大剂量 400mg) 吸入性炭疽 (出生后-17 岁): (疗程 60d) 口服: 10~15mg/kg, q12h (每次最大剂量 500mg) 静脉滴注: 10~15mg/kg, q12h (每次最大剂量 400mg) 铜绿假单胞菌引起的囊性纤维性变体支气管肺感染: (10~14d) 口服: 20mg/kg, q12h (每次最大剂量 750mg) 静脉: 10mg/kg, q8h (每次最大剂量 400mg) 鼠疫: (疗程 10~21d) 静脉: 10mg/kg, q8h~q12h (每次最大剂量 400mg) 口服: 15mg/kg, q8h~q12h (每次最大剂量 500mg) 其他严重感染 (发热伴中性粒细胞减少、胃肠道感染) 静脉: 10mg/kg, q8h (每次最大剂量 400mg) 口服: 20mg/kg, q12h (每次最大剂量 750mg)
左氧氟沙星	吸入性炭疽 (≥ 6 个月患儿): (疗程 60d) 患儿 $> 50\text{kg}$ (≥ 6 个月): 500mg qd 患儿 $< 50\text{kg}$ (≥ 6 个月): 8mg/kg q12h (每次剂量不超过 250mg) 鼠疫: (疗程 10~14d) 患儿 $> 50\text{kg}$ (≥ 6 个月): 500mg qd 患儿 $< 50\text{kg}$ (≥ 6 个月): 8mg/kg q12h (每次剂量不超过 250mg) 社区获得性肺炎: (疗程 10d) 6 个月-5 岁: 8~10mg/kg q12h (每日最高剂量 750mg) 5~16 岁: 8~10mg/kg qd

	<p>骨骼成熟的青少面：500mg qd</p> <p>急性细菌性鼻窦炎：（疗程 10~14d） 10~20mg/kg/d, q12~24h, po</p> <p>耐多药结核： 7.5~10mg/kg qd（每日最大剂量 750mg）静脉剂量同口服一样</p>
莫西沙星	<p>多耐药结核： 7.5~10mg/kg qd（每日最大剂量 400mg）</p>
0.5%左氧氟沙星滴眼液	<p>细菌性结膜炎（FDA≥6 岁儿童，EMA≥1 岁儿童） 1~2d: 1~2 滴/次，q2h（清醒，一天最多 8 次） 3~7d: 1~2 滴/次，q4h（清醒，一天最多 4 次） CFDA 说明书：每次 1 滴，tid（根据症状适当增减，角膜炎治疗急性期每 15~30 min 滴眼 1 次，严重病例开始 30 min 内每 5 min 滴眼 1 次）</p>
1.5%左氧氟沙星滴眼液	<p>角膜溃疡（≥6 岁儿童） 1~3d: 每次 1~2 滴/次，q30min~q2h（清醒）；每次 1~2 滴，q4~6h（休息） 4d 治疗结束：每次 1~2 滴/次，q1~4h（清醒）</p>
0.3%环丙沙星滴眼液	<p>细菌性结膜炎 1~2d: 1~2 滴/次，q2h（清醒） 3~7d: 1~2 滴/次，qid（每日 4 次） 角膜溃疡（≥0 岁儿童） 第 1 天前 6h: 每次 2 滴，q15min，第 1 天后 18h: 每次 2 滴，q30min 第 2 天: 每次 2 滴，q1h 3~14d（疗程可能超 14d）: 每次 2 滴，q4h CFDA 说明书：每次 1~2 滴，每日 3~6 次</p>
0.3%氧氟沙星滴眼液	<p>细菌性结膜炎（≥1 岁儿童） 1~2d: 每次 1~2 滴，q2~4h 3~7d: 每次 1~2 滴，qid 角膜溃疡（≥1 岁儿童） 1~2d: 每次 1~2 滴，q30min（清醒）；1~2 滴/次，q4~6h（休息） 3~7d: 每次 1~2 滴，q1h（清醒） 7~9d 或治疗结束: 每次 1~2 滴，qid CFDA 说明书：每次 1 滴，tid（根据症状适当增减）</p>
0.5%莫西沙星滴眼液	<p>细菌性结膜炎（≥0 岁儿童） 每次 1 滴，bid~tid，7d</p>
0.3%莫西沙星地塞米松滴耳液	<p>急性中耳炎（≥6 个月儿童） 每次 4 滴，bid，7d 外耳炎（FDA: ≥6 个月儿童；EMA: ≥1 岁儿童） 每次 4 滴，bid，7d CFDA: 成人每次 6~10 滴，每日 2~3 次。对小儿适当减少滴数</p>
0.2%环丙沙星滴	<p>外耳炎（≥1 岁儿童）</p>

耳液	0.25ml, bid, 7d
0.3%氧氟沙星滴耳液	急性中耳炎 (≥1 岁儿童) 5 滴, bid, 10d 慢性化脓性中耳炎 (≥12 岁儿童) 10 滴, bid, 14d 外耳炎 (≥6 个月儿童) 6 个月~13 岁儿童: 5 滴, qd, 7d ≥13 岁儿童: 10 滴, qd, 7d CFDA: 成人每次点耳 6~10, 每日 2 次。对小儿适当减少滴数。

(来源: 广东省药学会, 2017 年第 12 月 19 日)

·科研动态·

Lancet Respir Med: 嗜酸性粒细胞计数可预测布地奈德的治疗反应

外周血嗜酸性粒细胞计数有助于量化慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者服用吸入糖皮质激素 (ICS) 后病情变化。近日研究人员将嗜酸性粒细胞计数作为连续变量, 以确定慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的恶化风险和临床 ICS 的反应特征。

研究人员对 3 项布地奈德-福莫特罗随机对照试验中血嗜酸性粒细胞计数资料进行分析, 排除哮喘病史患者。对连续变量进行负二项式回归分析, 以用药时间调整的年度恶化为主要结果。

4528 名患者参与研究。对于单用福莫特罗患者, 嗜酸细胞计数增加与病情加重曲线呈非线性关系。对于嗜酸性粒细胞计数大于 $0.10 \times 10^9/L$ 的患者, 布地奈德-福莫特罗对病情缓解的效果显著优于福莫特罗单药。(rr 0.75, 95% CI 0.57-0.99)。呼吸问卷及支气管扩张 FEV1 研究显示, 嗜酸性粒细胞计数与布地奈德-福莫特罗联用存在相关性。仅嗜酸性粒细胞计数和吸烟史是布地奈德-福莫特罗疗效的独立预测因子 (嗜酸性粒细胞, $p=0.013$; 吸烟史, $p=0.015$)。

对于使用福莫特罗治疗慢性阻塞性肺病的患者, 血嗜酸性粒细胞计数是预测疾病恶化风险和临床激素治疗效果的重要指标。

(文献来源: Lancet Respir Med. 10 January 2018.)

Gut: 孕期抗生素暴露增加新生儿极早性炎症性肠病风险

近日研究人员考察了妊娠期或婴儿期抗生素暴露与极早发性炎症性肠病(VEO- IBD)风险之间的关系。

2006-13 年间, 827239 名瑞典新生儿参与研究。研究利用 Cox 比例风险回归模型, 系统考察了患儿 VEO-IBD (6 岁以下) 与抗生素暴露之间的关系。抗生素使用以及 IBD 病情资料来自瑞典处方药和全国病人登记数据库, 特异考察了父母 IBD 和胃肠炎等潜在混淆因素。

研究发现, 抗生素暴露儿童的 IBD 风险显著提高, 相比于一般人群其调整后 HR 为 1.93 (95% CI 1.06-3.50), 克罗恩病以及溃疡性结肠炎风险分别为 2.48(95% CI 1.01-6.08) 和 1.25 (95% CI 0.47-3.26)。婴儿期抗生素使用儿童的 IBD、CD 以及 UC 风险分别为 1.11 (95% CI 0.57 -2.15); 0.72 (95% CI 0.27- 1.92)以及 1.23 (95% CI 0.45-3.39)。IBD 确诊前 12 个月, 排除胃肠炎因素后, 孕期抗生素暴露会增加新生儿早期克罗恩病风险, 但与 IBD 的相关性降低。

研究发现, 孕期而非婴儿期抗生素暴露会增加新生儿极早发性炎症性肠病风险, 孕期微生物种群变化可能是主要的影响因素。

(文献来源: Gut. January 10, 2018.)

·专项点评·

2017 年 9 月-10 月重点监控药品点评总结报告

为加强我院药品使用管理, 促进临床合理用药, 根据《陕西省卫生计生委办公室关于在公立医疗机构中开展重点药品监控管理工作的通知》文件精神, 药学部对我院重点监控药品分别进行统计、分析、点评。现将 9 月-10 月点评结果总结如下。

一、点评药品

1. 参芪扶正注射液 (250ml/瓶, 丽珠集团利民制药厂)
2. 脾多肽注射液 (2ml/支, 吉林丰生制药有限公司)
3. 小牛脾提取物注射液 (2ml/支, 斯普林, 吉林敖东洮南药业股份有限公司)
4. 胸腺五肽注射液 (10mg/支, 和信, 海南中和药业有限公司)
5. 注射用核糖核酸 II (100mg/支, 吉林敖东药业集团延吉股份有限公司)
6. 注射用胸腺法新 (1.6mg/支, 和日, 海南中和药业有限公司)
7. 左卡尼汀注射液 (1g/支, 可益能, 意大利 SigmaTau)
8. 注射用磷酸肌酸钠 (1g/支, 吉林英联生物制药股份有限公司)

二、抽样方法

分别抽取我院 2017 年 9 月-10 月点评药品使用量排名前 5 名的医生, 每位医生随机抽

取 10 份出院病历进行点评，每种药品点评 50 份病历，共计点评 490 份病历（其中注射用磷酸肌酸钠 49 份，注射用胸腺法新 41 份）。

三、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；
3. 《中医诊断学（第九版）》；
4. 国内外临床指南和相关文献。

四、点评内容及结果

1. 适应症 此次点评的 390 份病历中，无适应症用药共 110 份，无适应症用药达 28.21%。其中参芪扶正注射液和注射用磷酸肌酸钠无适应症用药达 82%。参芪扶正注射液主要用于肺脾气虚引起的神疲乏力，少气懒言，自汗眩晕；肺癌、胃癌见上述证候者。而此次抽查的病例中主要用于乳腺恶性肿瘤、冠状动脉性心脏病、膀胱恶性肿瘤、急性白血病等。注射用磷酸肌酸钠心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌；缺血状态下的心肌代谢异常。而点评的病例中大多用于精神运动发育迟缓、癫痫、慢性化脓性中耳炎、肺恶性肿瘤、腹股沟斜疝等。

2. 禁忌症 此次点评中未发现禁忌使用的情况。

3. 给药途径 胸腺五肽注射液的药品说明书中规定的给药途径为肌肉注射或皮下注射。此次抽查的 50 份病历中有 29 份病历的给药途径为静脉滴注，不合理率 58%。其余药品给药途径均正确。

4. 溶媒 脾多肽注射液说明书中规定使用 10ml 脾多肽的溶媒用量为 500ml。此次抽查的 50 份病历有 7 份病历使用 10ml 脾多肽溶媒用量为 250ml。合理率为 86%。其他药品溶媒选择均正确。

5. 用法用量 注射用磷酸肌酸钠和注射用胸腺法新存在较严重的用法用量问题。注射用磷酸肌酸钠的说明书中明确推荐，成人单次剂量为 1g，每日 1-2 次，此次抽查的 49 份病历中，37 份病历存在单次给药剂量过大（2g）的情况，占 76%。注射用胸腺法新的说明书指出：1、治疗慢性乙型肝炎的推荐剂量：每次 1.6mg，每周 2 次，两次相隔 3-4 天。连续给药 6 个月（共 52 针），其间不应间断；2、作为免疫损害病者的疫苗免疫应答增强剂：每次 1.6mg，每周 2 次，两次相隔 3-4 天。连续 4 周（共 8 针），第一针应在给疫苗后立即皮下注射。目前未见任何有关在人体用药过量（治疗或意外）的报告。此次抽查的 41 份病历中，仅有 1 例给药为每周 2 次，两次相隔 3-4 天。其余 40 份给药均为每天一次，给药频次不合格率达 97.56%。

6. 同时使用 2 种及以上药理作用相同或类似的药品 此次点评的病例中除注射用磷酸肌酸钠和左卡尼汀注射液以外,其他药品均存在同时联用 2 种或以上药理作用相同或类似药品的情况。如:使用小牛脾提取物注射液同时使用注射用甘露聚糖肽、胸腺五肽注射液或脾多肽注射液。使用注射用核糖核酸 II 的同时使用脾多肽注射液、注射用甘露聚糖肽、注射用胸腺法新。

7. 同时使用的重点监控药品品种数 此次的抽查的 390 份病历均存在同时使用多种重点监控药品的情况。同时使用 2 中及以上重点监控药品的病例占所有点评病例的 80%，部分病例存在同时使用 7 种或 8 种重点监控药品的情况。

8. 持续改进情况 此次抽取的点评药品中注射用磷酸肌酸钠、脾多肽注射液、胸腺五肽注射液及注射用核糖核酸 II 为“回头望”药品，与前次点评结果比较，该四种药品在适应症合理率方面均有所提高。脾多肽注射液适应症和合理率由 70%提高至 84%；胸腺五肽注射液适应症合理率由 63.63%提高至 88%；注射用磷酸肌酸钠适应症合理率由 16%提高至 18%。

五、总结

表 1.9 月-10 月重点监控药品专项点评结果

药品名称	适应症合理率 (%)	给药途径合理率 (%)	溶媒合理率 (%)	用法用量合理率 (%)	同时使用两种药理作用相似药品 (%)	同时使用 2 种及以上重点监控药品 (%)
参芪扶正注射液	18	100	--	100	2	100
注射用磷酸肌酸钠	18	100	100	24	0	96
脾多肽注射液	84	100	86	100	28	64
小牛脾提取物注射液	86	100	100	100	58	80
胸腺五肽注射液	88	58	100	100	28	80
注射用核糖核酸 II	100	100	100	100	30	80
注射用胸腺法新	100	100	100	2.44	17.07	100
左卡尼汀注射液	84	100	100	100	0	40

从此次点评结果（见表 1）可以看出，参芪扶正注射液和注射用磷酸肌酸钠存在较严重的无适应症用药问题。临床在使用这两种药品时应严格把握适应症。胸腺五肽注射液给药途

径为肌肉注射或皮下注射，而非静脉滴注。注射用磷酸肌酸钠存在单次给药剂量过大，而绝大多数患者在使用注射用胸腺法新时给药频次均不符合说明书推荐，导致患者超剂量使用。点评的病例中一部分病例存在同时使用 2 种或以上药理作用相同相似药品，增加患者经济负担的同时也可能增加不良反应发生风险，因此，应避免为患者同时使用 2 种或以上药理作用相似的药品。点评病例中绝大多数都存在同时使用多种重点监控药品的情况，提示临床医生在使用辅助药品时应仔细甄别患者的适应症，尽量减少辅助药品的使用，减少医疗资源浪费。此外，通过对重点监控药品的点评、分析和反馈，我院重点监控药品使用合理率有所上升。这次“回头看”的药品：注射用磷酸肌酸钠、脾多肽注射液、胸腺五肽注射液及注射用核糖核酸 II 的适应症合理率较前均有明显提高，重点监控药品点评工作初显成效。

（文献来源：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。