

# 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

王海涛

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

eryuanyjk@163.com

## 网址

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

Hospitals/Main

2017年第3期(总第76期)

• 药事管理 • .....	1
卫计委发布《加强药事管理转变药学服务模式的通知》 .....	1
药物临床试验报告造假可判5年 .....	3
• 治疗指南 • .....	5
格列喹酮临床应用专家共识(2017年版) .....	5
糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用(中国专家共识) .....	6
脂必泰胶囊临床应用中国专家共识 .....	9
• 合理用药 • .....	11
合理使用阿片类处方药 .....	11
关注甲氨蝶呤片的误用风险 .....	12
分娩镇痛药的合理使用 .....	13
• 药物警戒 • .....	15
CDFA 修订全身用氟喹诺酮类药品说明书 .....	15
FDA 提示:警惕葡萄柚汁和一些药物相互作用 .....	16
牛奶过敏患者禁用含乳糖的甲泼尼龙注射剂 .....	16
加拿大卫生部提示含碘造影剂可导致部分患者甲状腺功能减退 .....	17
欧盟限制线型含钆对比剂使用 .....	18
• 抗菌药物 • .....	19
嗜麦芽窄食单胞菌的抗菌药物选择 .....	19
氟康唑可用于光滑念珠菌血症患者的初始治疗 .....	20
• 科研动态 • .....	21
科学家发明“分子诱饵”,不用抗生素也能除掉细菌 .....	21
“神药”二甲双胍,又有新发现 .....	23
• 专观点评 • .....	25
脾多肽注射液临床使用专观点评分析报告 .....	25

## ·药事管理·

### 卫计委发布《关于加强药事管理转变药学服务模式的通知》

2017年7月13日，国家卫生计生委网站发布《关于加强药事管理转变药学服务模式的通知》，现将主要内容摘录如下：

#### 一、提高对药事工作重要性的认识

##### 1. 高度重视药事管理

药学部门是医疗机构提供药学专业技术服务的重要部门，药师是提供药学专业技术服务的重要医务人员，以合理用药为核心的药事服务是诊疗活动的重要内容。各级卫生计生行政部门和医疗机构要高度重视药事管理工作，不断提高药学服务能力。要适应新形势、新变化，采取有力措施，促进药事管理工作健康发展。

##### 2. 转变药学服务模式

各地要结合医学模式转变，推进药学服务从“以药品为中心”转变为“以病人为中心”，从“以保障药品供应为中心”转变为“在保障药品供应的基础上，以重点加强药学专业技术服务、参与临床用药为中心”。促进药学工作更加贴近临床，努力提供优质、安全、人性化的药学专业技术服务。

#### 二、加强服务能力建设

##### 1. 加强药学部门建设

医疗机构要设置相适应的药学部门，落实《二、三级综合医院药学部门基本标准(试行)》、《医院中药房基本标准》等规定，加强药学专业技术人员和设备设施配备。药学部门要发挥管理职能，会同其他职能部门和临床科室，切实加强药品遴选、采购、处方审核、处方调剂、临床应用和评价等各个环节的全过程管理。

##### 2. 建立药师激励机制

各地要重视药师队伍建设，通过完善培养培训、绩效考核和分配机制，保障并逐步提高药师待遇，吸引优秀药学人才，稳定药师队伍。有条件的医疗机构可以开设药师咨询门诊，为患者提供用药咨询和指导。鼓励各地在理顺医疗服务价格过程中，积极与地方价格主管部门沟通协调，在医事服务费中体现药师劳务技术价值，也可以探索设立药事服务费，建立合理补偿机制，促进合理用药。

##### 3. 加强临床药师队伍建设

各地要大力培训和合理配备临床药师，发展以病人为中心、以合理用药为核心的临床药师队伍。临床药师要积极参与临床药物治疗，实施药学查房和药师会诊，提供药品信息与用药咨询，开展临床药学教学和药学应用研究等，发挥在合理用药中的作用。

### 三、规范临床用药行为

#### 1. 落实相关制度规范

各地要进一步落实《药品管理法》、《麻醉药品和精神药品管理条例》、《医疗机构药事管理规定》、《抗菌药物临床应用管理办法》、《中成药临床应用指导原则》、《医院中药饮片管理规范》等有关法律法规规定，按照糖皮质激素类药物、麻醉药品、精神药品、抗菌药物、中成药、中药饮片等药物临床应用指导原则，全面加强管理，促进临床合理用药。

#### 2. 加强处方审核调剂

各地要按照《处方管理办法》，加强处方审核调剂工作，减少或杜绝不合理用药及用药错误。医疗机构要建立完善的处方审核制度，优化管理流程，确保所有处方经药师审核后调配发放。药师审核发现问题，要与医师沟通进行干预和纠正。药师调剂处方时须做到“四查十对”，保障患者用药安全。

#### 3. 加大处方点评力度

医疗机构要按照《医院处方点评管理规范（试行）》开展处方点评，对点评中发现的问题，重点是超常用药和不合理用药，进行干预和跟踪管理。中医医院还要按照《国家中医药管理局关于进一步加强中药饮片处方质量管理强化合理使用的通知》要求，建立严格的中药饮片处方专项点评制度，重点对不符合辨证论治等中医药理论的不合理用药，进行干预管理。将处方点评结果作为科室和医务人员处方权授予、绩效考核、职称评定和评价药师审核处方质量的重要依据，纳入当地卫生计生行政部门对医疗机构的绩效考核指标中。

#### 4. 做好用药监测和报告

医疗机构要建立完善临床用药监测、评价和超常预警制度，对药物临床使用安全性、有效性和经济性进行监测、分析、评估。建立药品不良反应、用药错误和药品损害事件监测报告制度，临床科室、药学部门、医务部门按照各自职责做好相关工作。纳入国家有关临床用药监测网络的，要保证数据上报及时、准确。

### 四、提升科学管理水平

#### 1. 创新药事管理方式

各地要创新管理方式，对临床使用不规范、价格昂贵及用药金额占比较大的药品，通过建立重点药品监管目录、负面清单、公开公示等方式，加大监管力度。对问题突出的，要将药品使用情况和人员信息在行业内公示，广泛接受监督与评价。

## 2. 推行信息化管理

医疗机构要大力加强信息化建设，将临床用药管理要求通过信息化手段予以体现，在此基础上建立药事管理绩效考核制度，提高管理效果和效率。通过多媒体、自助查询机和微信平台等方式，方便患者查询药品用法、用量、使用注意事项等信息。通过信息化建设，加强对高血压、糖尿病等慢性病患者的随访，为患者提供药品配送、用药指导服务，加强合理用药宣传，保障用药更加安全。

## 3. 鼓励开展静脉用药集中调配

鼓励医疗机构根据需要建立静脉用药调配中心，将肠外营养液和危害药品静脉用药进行集中调配与供应。已经建立静脉用药调配中心的，要按照《静脉用药集中调配质量管理规范》和《静脉用药集中调配操作规程》，加强规范管理，保证用药安全。

## 4. 鼓励开展特色中药服务

中医医院要积极开展接受患者委托，按医师处方制作丸、散、膏等剂型的服务，挖掘整理传统中药加工方法，探索中药饮片代加工、配送等服务，方便人民群众。

地方各级卫生计生行政部门要加强对医疗机构的指导和监管，把药学服务纳入医院评价、医师定期考核和临床重点专科建设等指标体系。对于不履行药事管理职责、违反有关规定的医疗机构，要督促整改、跟踪复查，直至追究有关责任人的责任。国家卫生计生委将会同国家中医药管理局组织对地方进行督导检查。

（来源：国卫办医发〔2017〕26号）

# 药物临床试验报告造假可判5年

为依法惩治药品、医疗器械注册申请材料造假的犯罪行为，维护人民群众生命健康权益，根据《中华人民共和国刑法》、《中华人民共和国刑事诉讼法》的有关规定，现就办理此类刑事案件适用法律的若干问题解释如下：

第一条 药物非临床研究机构、药物临床试验机构、合同研究组织的工作人员，故意提供虚假的药物非临床研究报告、药物临床试验报告及相关材料的，应当认定为刑法第二百二十九条规定的“故意提供虚假证明文件”。

实施前款规定的行为，具有下列情形之一的，应当认定为刑法第二百二十九条规定的“情节严重”，以提供虚假证明文件罪处五年以下有期徒刑或者拘役，并处罚金：

1. 在药物非临床研究或者药物临床试验过程中故意使用虚假试验用药品的；
2. 瞒报与药物临床试验用药品相关的严重不良事件的；
3. 故意损毁原始药物非临床研究数据或者药物临床试验数据的；
4. 编造受试动物信息、受试者信息、主要试验过程记录、研究数据、检测数据等药物非临床研究数据或者药物临床试验数据，影响药品安全性、有效性评价结果的；
5. 曾在申请药品、医疗器械注册过程中提供虚假证明材料受过刑事处罚或者二年内受过行政处罚，又提供虚假证明材料的；
6. 其他情节严重的情形。

**第二条** 实施本解释第一条规定的行为，索取或者非法收受他人财物的，应当依照刑法第二百二十九条第二款规定，以提供虚假证明文件罪处五年以上十年以下有期徒刑，并处罚金；同时构成提供虚假证明文件罪和受贿罪、非国家工作人员受贿罪的，依照处罚较重的规定定罪处罚。

**第三条** 药品注册申请单位的工作人员，故意使用符合本解释第一条第二款规定的虚假药物非临床研究报告、药物临床试验报告及相关材料，骗取药品批准证明文件生产、销售药品的，应当依照刑法第一百四十一条规定，以生产、销售假药罪定罪处罚。

**第四条** 药品注册申请单位的工作人员指使药物非临床研究机构、药物临床试验机构、合同研究组织的工作人员提供本解释第一条第二款规定的虚假药物非临床研究报告、药物临床试验报告及相关材料的，以提供虚假证明文件罪的共同犯罪论处。

具有下列情形之一的，可以认定为前款规定的“指使”，但有相反证据的除外：

1. 明知有关机构、组织不具备相应条件或者能力，仍委托其进行药物非临床研究、药物临床试验的；
2. 支付的价款明显异于正常费用的。

药品注册申请单位的工作人员和药物非临床研究机构、药物临床试验机构、合同研究组织的工作人员共同实施第一款规定的行为，骗取药品批准证明文件生产、销售药品，同时构成提供虚假证明文件罪和生产、销售假药罪的，依照处罚较重的规定定罪处罚。

**第五条** 在医疗器械注册申请中，故意提供、使用虚假的医疗器械临床试验报告及相关材料的，参照适用本解释第一条至第四条规定。

第六条 单位犯本解释第一条至第五条规定之罪的，对单位判处罚金，并依照本解释规定的相应自然人犯罪的定罪量刑标准对直接负责的主管人员和其他直接责任人员定罪处罚。

第七条 对药品、医疗器械注册申请负有核查职责的国家机关工作人员，滥用职权或者玩忽职守，导致使用虚假证明材料的药品、医疗器械获得注册，致使公共财产、国家和人民利益遭受重大损失的，应当依照刑法第三百九十七条规定，以滥用职权罪或者玩忽职守罪追究刑事责任。

第八条 对是否属于虚假的药物非临床研究报告、药物或者医疗器械临床试验报告及相关材料，是否影响药品或者医疗器械安全性、有效性评价结果，以及是否属于严重不良事件等专门性问题难以确定的，可以根据国家药品监督管理部门设置或者指定的药品、医疗器械审评等机构出具的意见，结合其他证据作出认定。

第九条 本解释所称“合同研究组织”，是指受药品或者医疗器械注册申请单位、药物非临床研究机构、药物或者医疗器械临床试验机构的委托，从事试验方案设计、数据统计、分析测试、监查稽查等与非临床研究或者临床试验相关活动的单位。

第十条 本解释自2017年9月1日起施行。

（2017年4月10日最高人民法院审判委员会第1714次会议、2017年6月8日最高人民检察院第十二届检察委员会第65次会议通过，自2017年9月1日起施行）

（来源：中华人民共和国最高人民法院网站）

## ·治疗指南·

### 格列喹酮临床应用中国专家共识（2017年版）

磺脲类胰岛素促泌剂是最早发现并使用最广泛的口服降糖药物，《中国2型糖尿病防治指南(2013)》推荐该类药物为中国2型糖尿病患者降糖治疗的一线备选用药。其中格列喹酮作为二代磺脲类促泌剂，具有良好的降糖作用及安全性，同时兼具肾脏保护作用，获得全球多个权威指南推荐。为进一步指导规范格列喹酮的临床应用，中国50余位知名内分泌代谢领域专家起草、讨论、制订了此专家共识。

#### 一、格列喹酮药理特点

格列喹酮通过与胰岛β细胞膜上磺脲受体结合促进胰岛素分泌，该结合作用短效可逆，避免了对细胞的持续刺激，降低了发生低血糖的风险。动物试验和临床研究均证实，格列喹

酮可有效控制餐后血糖 (PPG) 及血糖波动, 促胰岛素分泌的达峰时间为30-60min, 在120-180min后逐渐下降, 可见格列喹酮通过促进胰岛素早期时相分泌, 较好地模拟生理胰岛素分泌模式, 同时降糖作用维持时间适中, 可避免下餐前低血糖。

## 二、格列喹酮临床有效性及安全性

### 1. 格列喹酮单药治疗降糖有效性及安全性

(1) 格列喹酮对2型糖尿病患者各项血糖指标均有很好的控制作用, 可作为2型糖尿病降糖选择的一线用药之一; 对于主要以PPG升高为主的, 或新发2型糖尿病患者, 格列喹酮可作为磺脲类药物的优先选择。(2) 格列喹酮临床处方剂量范围为15-180 mg/d, 根据长期临床使用经验, 在综合考虑患者耐受程度及经济情况等条件的前提下, 推荐使用格列喹酮单药治疗90mg/d (30 mg, Tid) 能够尽快使血糖达标; 若患者控糖效果不理想, 可综合考虑患者基本情况增加临床处方剂量, 推荐最大剂量180mg/d (60mg, Tid)。

### 2. 格列喹酮联合治疗降糖有效性及安全性

建议: 对于应用基础胰岛素或其他口服降糖药不能有效控制血糖的患者, 格列喹酮可与多种降糖药物联合使用, 通过机制互补增加降糖作用, 降低不良反应。一般不推荐与餐时胰岛素或其他促泌剂联用。

## 三、格列喹酮应用于特殊人群

### 1. 老年患者

建议: 格列喹酮治疗老年2型糖尿病患者低血糖发生率较低, 且调整剂量方便, 推荐作为老年2型糖尿病患者磺脲类药物的优先选择之一。

### 2. 慢性肾病 (CKD) 1-5期患者

建议: 2015年《2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015)》建议: 格列喹酮在2型糖尿病合并CKD1-3b期( $GFR \geq 30 \text{ mL/min}$ )患者中可用,  $GFR < 60 \text{ mL/min}$ 时只有格列喹酮是唯一无需调整剂量的口服磺脲类降糖药; 2010年《美国综合临床肾脏病学》推荐格列喹酮在CKD1-5期全程均可使用; 2015年欧洲肾脏最佳临床实践 (European Renal Best Practice, ERBP) 颁布了《糖尿病合并慢性肾脏病3b期或以上 (DM-CKD3b-5) 患者的诊疗指南》, 建议格列喹酮用于CKD1-5期, 全程均不需要剂量调整; 格列喹酮可有效降低蛋白尿水平, 延缓或逆转糖尿病肾病的进一步进展; 格列喹酮在老年2型糖尿病合并肾病患者中降糖安全有效。

(来源: 《中华内分泌代谢杂志》, 2017年第5期)

## 糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用（中国专家共识）

糖皮质激素 (glucocorticoids, GCS) 具有抗炎、抗毒素、抗休克及免疫抑制作用，临床应用极其广泛。GCS等药物通过微创介入技术可精确作用于病灶，能迅速降低局部炎症反应、缓解或消除疼痛，所需药物剂量小、全身不良反应少、治疗效果好，优于其他途径给药。为规范GCS在疼痛微创介入治疗中的合理应用，中华医学会疼痛学分会微创介入镇痛学组组织国内疼痛医学领域专家，广泛征求各方意见后形成了《糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用（中国专家共识）》。

### 一、药理作用及机制

GCS强大的抗炎作用是其治疗疼痛的药理学基础。在炎症早期，GCS通过降低毛细血管的通透性，减轻渗出，同时抑制炎症细胞的聚集、减少炎症因子的释放，改善无菌性炎症的红、肿、热、痛等症状。在炎症后期，它能抑制毛细血管和纤维组织的增生以及胶原的合成，延缓肉芽组织的生成，防止粘连和瘢痕形成，减少后遗症。GCS在局部的镇痛作用机制主要是抑制慢性疼痛的外周敏化和中枢敏化。

### 二、适应证

适应证：①软组织无菌性炎症：如肌筋膜炎、滑囊炎/滑膜炎、腱鞘炎、瘢痕痛等。②四肢骨关节疾病相关性疼痛：如膝关节炎、髌关节炎等。③脊柱相关性疼痛病：如椎间盘突出症、椎管狭窄症等。④神经病理性疼痛及复杂性区域疼痛综合征：如带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、残肢痛、枕大神经痛、腕管综合征、踝管综合征、慢性术后疼痛综合征等。⑤风湿免疫性疾病相关疼痛：如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等。⑥癌性疼痛。⑦代谢性疾病相关疼痛：如痛风、骨质疏松症等。

### 三、常用配伍及疗程

不同部位疼痛微创介入治疗方法的推荐药物配伍：

1. 皮内（皮下）注射，不推荐用于头面部暴露部位。

配伍：0.5%利多卡因或0.15%罗哌卡因+复方倍他米松1mL或地塞米松3-5mg。容量：每点0.5-1mL，共10-40mL。疗程：1次/(2-4)周，共3-5次。

2. 肌肉起止点及滑囊注射治疗。

配伍：0.5%利多卡因或0.15%罗哌卡因+地塞米松1-2mg或复方倍他米松0.2-1mL。容量：1-5mL。疗程：1次/(2-4)周，共2-4次。

3. MTrPs注射治疗。

配伍：0.5%利多卡因或0.15%罗哌卡因。容量：0.5-2mL。疗程：不定。不推荐使用激素。

#### 4. 关节腔注射。

配伍：1%利多卡因或0.15%罗哌卡因+复方倍他米松0.5-1mL 或曲安奈德10-40mg（因个体差异及关节不同剂量可增减，下同）。容量：0.5-10mL。疗程：3个月不超过1次，间隔3-4个月。

#### 5. 颈胸段硬膜外腔及选择性颈、胸神经根阻滞。

配伍：1%利多卡因或0.15%罗哌卡因+甲强龙40-80mg或地塞米松5-10mg。容量：2-4mL。疗程：1次/（2-4）周，不超过3次。

#### 6. 腰段硬膜外腔及选择性腰神经根阻滞。

配伍：1%利多卡因或0.2%罗哌卡因+复方倍他米松1mL或曲安奈德10-40mg。容量：2-10mL。疗程：1次/（2-4）周，不超过3次。

#### 7. 骶管注射。

配伍：0.5%利多卡因或0.1%罗哌卡因+复方倍他米松1 mL或曲安奈德10-40mg或甲强龙40-80mg。容量：10-20mL。疗程：1次/（2-4）周，不超过3次。

### 四、不良反应及并发症防治

GCS用于疼痛微创介入治疗引发局部和全身不良反应较少，其发生率、类型和程度与用药品种、剂量、剂型及用法等相关。

#### 1. 局部不良反应及并发症防治

（1）注射部位出血、感染规范无菌操作。如果出现感染症状，及时规范抗感染治疗。

（2）误入血管或蛛网膜下腔。注射前及注射过程中务必回吸，以免进入血管或蛛网膜下腔，一旦发现异常，应立即停止注射，同时严密观察病情，并及时处理。动脉内注射GCS混悬制剂引起的血管栓塞事件也会引起严重的并发症，包括脊髓梗死、截瘫和死亡（罕见）。

（3）肌腱和韧带损伤 / 断裂 软组织钙化肌腱和韧带周围注射过程中注意注射阻力，避免肌腱内注射。

（4）皮下组织萎缩、色素减退避免头面部、四肢等暴露部位皮内注射，或注射容量过大造成组织内张力过大。

#### 2. 全身不良反应防治

规范、合理的疼痛微创介入治疗中，GCS局部注射导致全身不良反应罕见。少数患者会出现面部潮红、月经不调、短暂睡眠障碍、兴奋、过敏反应、血压或高糖升高等，多为一过

性。长期不合理或大范围使用可抑制下丘脑 - 垂体-肾上腺轴导致库欣综合征。

## 五、总结

本共识是在参考国内外文献的基础上，经专家组多次讨论而成。证据表明，在疼痛微创介入治疗中规范应用GCS可以明显提高疗效、减少不良反应并有效减少疼痛疾病复发。临床医师在GCS应用过程中应不断总结经验，加强不良反应监测，促进在疼痛微创介入治疗中规范使用GCS。

（来源：中国医学疼痛杂志，2017年第6期）

## 脂必泰胶囊临床应用中国专家共识

国家卫生与计划生育委员会最新发布的《中国居民营养与慢性病调查报告》显示，2012年中国成人血脂异常患病率高达40.40%，较2002年患病率有大幅度增加。他汀类药物可有效降低胆固醇，在心血管疾病防治中具有重要地位，但一些中国患者不耐受他汀类药物，更不耐受大剂量他汀类药物。心脏保护研究2-治疗高密度脂蛋白以降低血管事件发生率(HPS2-THRIVE)研究显示，服用同样剂量的辛伐他汀，中国患者肝酶升高及肌病的发生率分别是欧洲患者的12倍和3.25倍。其次，中国人群TG升高更为普遍。

针对目前中国人群的血脂特点，“中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）”明确指出：脂必泰是一种红曲与中药(山楂、泽泻、白术)的复合制剂。常用剂量为每次240-480mg，2次/d，具有轻中度降低胆固醇作用。该药的不良反应少见。为促进并规范脂必泰胶囊的合理应用，中国心脏联盟和中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会组织国内专家制定并颁布此共识。

### 一、脂必泰胶囊的组方和有效成分

脂必泰胶囊主要参考张仲景《金匮要略》古方“泽泻汤”，由红曲、泽泻、白术、山楂四味中药组方精制而成。中医认为高脂血症病机多以虚实并见，以脾虚为主。由于过食膏粱厚味，酿生痰湿；或由于脾运失调，水谷精微失于输布，而致膏脂输化障碍而成高脂血症。其治疗原则为：健脾渗湿，活血化淤。脂必泰胶囊组方中，红曲具有活血化淤的功效；“泽泻汤”具有健脾渗湿的功效，而配伍山楂不仅增强了其健脾渗湿的作用，也强化了活血化淤的作用。组方正切中高脂血症之病机，为高脂血症的临床应用治疗提供了科学的理论依据。

### 二、脂必泰胶囊作用机制及其调脂特点

#### 1. 脂必泰胶囊作用机制

(1) 抑制胆固醇合成：脂必泰胶囊所含红曲中的Monacolin K及其同系物竞争性抑制3-

羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶，抑制体内胆固醇合成；山楂黄酮可降低肝细胞微粒体HMG-CoA还原酶的活力，减少胆固醇合成。

（2）减少胆固醇和TG的吸收：泽泻汤能影响外源性胆固醇和TG吸收，可使胆固醇在大鼠小肠内的吸收率降低34%。

（3）影响胆固醇代谢：泽泻汤能干扰机体对内源性胆固醇的分解代谢以及抗脂质过氧化作用。

此外，脂必泰胶囊所含泽泻还具有促进胰岛素释放和降低血糖的作用。所含墩果酸、熊果酸具有护肝，降酶，抗炎的作用；白术调脂的同时还具有保肝的作用，其有效成分苍术酮对肝脏中毒模型具有一定的保护作用。

## 2. 脂必泰胶囊调脂作用特点

（1）综合调脂作用。脂必泰胶囊可降低TC、LDL-C和TG，降低ApoB，升高HDL-C和升高ApoA1。脂必泰胶囊更适合糖尿病、代谢综合征等需综合调脂人群。

（2）脂必泰胶囊与他汀类联合应用，有良好的协同调脂作用。

（3）脂必泰胶囊的不良反应少见而轻微，且能安全地与他汀类联合使用。

## 三、脂必泰胶囊临床应用推荐

### 1. 适应证

脂必泰胶囊适用于：（1）以胆固醇升高为主的混合性血脂异常。（2）单纯TG轻度升高及HDL-C降低的患者。（3）防治动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）（一级或二级预防），可以单药应用，也可与低、中等强度他汀类或依折麦布联合使用。（4）特殊人群的调脂治疗，他汀类药物不能耐受，包括肝酶和肌酶升高的血脂异常患者；肝功能轻中度异常患者及脂肪肝患者。

### 2. 用法与用量

（1）轻中度血脂异常患者，包括TG增高及HDL-C降低，建议剂量每次240-480mg，每天2次。

（2）强化降脂患者，如重度胆固醇升高和ASCVD二级预防的患者，联合低、中等强度他汀类+脂必泰胶囊每次480mg（每日2次）；依折麦布5-10mg（每天1次）+脂必泰胶囊每次240-480 mg，每天2次。

（3）对于混合型高脂血症患者，脂必泰胶囊与非他汀类药物联用推荐：非诺贝特200mg（每天1次）+脂必泰胶囊每次240-480mg（每日2次）。

（4）特殊人群：如代谢综合征患者、脂肪肝患者、肝功能轻中度异常且须降脂的患者

每次240-480mg，每日2次。

#### 四、结语

本共识结合脂必泰胶囊药学研究、II期临床研究数据、上市后临床评价和临床实践经验，对于合理、安全使用脂必泰胶囊提出建议，供临床医生和药师参考。脂必泰胶囊与其他降脂药物联合应用，脂必泰胶囊对于残留风险的临床价值，对于微血管合并症的改善以及在特殊人群的用法用量等，均需要进一步研究。

（来源：中华内科杂志，2017年第8期）

## ·合理用药·

### 合理使用阿片类处方药

近日，发表在 JAMA 子刊 JAMA Surgery 上的一篇研究揭示：约翰霍普金斯大学的研究发现 67-92% 的患者被过度开“阿片类药物”的处方，其中只有不到 10% 的人会丢弃这些令人上瘾的药品。

为此，专家发出警告：显然医生不知道处方的正确数量；同时患者不知道如何处置过度开的药物。在霍普金斯大学麻醉师、首席研究员 Mark Bicket 博士看来，许多患者还不知道如何安全地摆脱无用的药物。

Bicket 博士和同事回顾了六项涉及 810 例的临床研究，手术包括皮肤、肺部、肩部和手部手术、剖腹产和牙科手术，至少有 2/3 的患者报告有剩余的阿片类药物；通常超过半数的处方药未使用。

大多数人停止服用药物，因为他们的疼痛减轻了，尽管有人说这是为了降低成瘾风险；不到 1/3 的人计划丢弃了他们的剩余药物或计划；只有少于 10% 的人考虑或遵循了适当的方法来处理这些药品。

#### 一、更新阿片类药物标准

为帮助促进对抗阿片类药物滥用（现每天可导致 90 人死亡）的行动，美国食品与药品监督管理局（FDA）已经采取了一些动作抵制阿片类药物成瘾。今年 6 月，它要求制药商远藤国际公司从市场上撤回其长效止痛药盐酸氢羟吗啡酮，因为发现这种新配方导致静脉注射滥用增加。

近日，该机构宣布，它将让更广泛的阿片类药物受到《风险评估和应对策略》要求的约束，其中包括要求公司在教育其医师关于相关风险和开药实践方面做更多事情。哈佛大学公共卫生政策专家、起草阿片类药物新报告的专家组成员之一 Aaron Kesselheim 说，甚至需

要更广泛的彻底检查。在他看来，了解药物优点和风险的傳統模式是了解其与服药者的相关性，并衡量药效及负效应。而阿片类药物处方影响的则是远比这更大的生态系统：它会影响家庭，有转移药品的可能性。其中的风险是服用者会发展出阿片类药物使用障碍，并可能导致转移为使用其他种类的阿片类药物或是其他非法毒品。

FDA 指出，阿片类止痛药应该保存在原来的包装里，并被锁在孩子们够不到的柜子里。一些药店和商店会收集未使用的药物包括，人们也可以把剩余的药品带到医院药房或警察局。

此外，美国还将每年的 10 月 28 日定为“全国药品回收日”，人们可以将过期的、未使用的或不需要的处方药上交给相关部门。

## 二、阿片类止痛处方药的成瘾和滥用首当其冲

药物滥用是指一个人过量使用特定物质（药物），药物的定义非常宽泛，既包括冰毒、海洛因这类毒品，也包括政府管制的麻醉、精神药品和非管制的处方药，甚至还包括烟草和酒精这类物质。

在过去，提到药物滥用，美国人想到的是可卡因、海洛因及大麻这类传统毒品的泛滥，而如今阿片类止痛处方药的成瘾和滥用则首当其冲。

美国疾控中心的数据显示，2013 年，美国有将近 200 万人对阿片类止痛药有药物依赖，因滥用药品致死的人数达 4.4 万人，超过了枪支和车祸致死的人数。其中超过一半的人因过量使用处方药致死，死者大多在 35-54 岁之间。

（文献来源：生物探索）

## 关注甲氨蝶呤片的误用风险

甲氨蝶呤作为一种叶酸还原酶抑制剂，主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸，从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成过程中一碳基团的转移作用受阻，导致 DNA 的生物合成受到抑制。该药品临床主要用于肿瘤和免疫疾病治疗。

### 一、国外药品监管部门通报甲氨蝶呤安全性情况

2016 年 7 月 21 日，瑞士治疗产品局发布防止类风湿关节炎及银屑病患者过量使用甲氨蝶呤造成中毒的重要安全信息。该信息称，甲氨蝶呤片用于类风湿关节炎及银屑病的用药方法为每周一次，与常规给药方法不同，在瑞士有患者误将甲氨蝶呤使用频率调整为每日使用而发生中毒。

1997 年 1 月至 2015 年 7 月，瑞士治疗产品局共收到 18 例误将甲氨蝶呤每日使用而导致中毒的病例，大部分为口服给药，个别为皮下给药，其中 4 例患者死亡。中毒表现包括黏

膜炎、口腔炎、腹泻、呕吐、皮肤损伤、发热、出血性事件、异常虚弱或疲劳（由于骨髓抑制）。用药错误可发生在治疗初期或治疗期间的任何阶段。如药物剂型改变、医疗机构及看护者改变等各种因素都可导致用药错误。用药错误涉及医师处方、看护者或家属取药、患者自身用药等各个环节，医务人员和患者间沟通不畅是发生用药错误的重要原因。

瑞士治疗产品局针对以上误用情况发布了新措施，包括提供患者卡，由医生/药师发放给患者并注明每周用药的具体日期，提供药物过量症状和相关处理建议等信息；在产品外包装盒上增加“对于类风湿关节炎和银屑病患者，本品每周使用1次”的黑框警告；突出说明书用法用量内容，对甲氨蝶呤在非肿瘤适应症下每周1次的使用方法用突出颜色显示并加以黑框强调。

2017年1月，加拿大卫生部也发布了关于甲氨蝶呤用药错误的安全性信息。加拿大卫生部建议甲氨蝶呤口服制剂制造商在产品标签中添加“检查用药剂量和次数-甲氨蝶呤通常用法为每周1次”的警示信息。

## 二、我国甲氨蝶呤使用相关情况

### 1. 国内药品不良反应数据库情况

2004年1月1日至2016年9月30日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库检索到甲氨蝶呤片病例报告1249例，其中1例报告不良反应名称为“药物用量错误”，为1名风湿病患者误将甲氨蝶呤片每日服用共5天（正确用法应为每周1次，1次7.5mg），导致出现粒细胞缺乏、血小板减少等中毒表现，患者最终死亡。

### 2. 国内文献情况

检索中国知网、万方医学网文献数据库，涉及多篇关于患者错误服用甲氨蝶呤片导致中毒的文献报道，中毒表现包括口腔溃疡、消化道出血、发热、皮肤损害、骨髓抑制、肝脏损害等。

## 三、建议

1. 从目前评价看，正确使用甲氨蝶呤片，治疗获益大于风险。但鉴于国内外均有甲氨蝶呤片用药剂量或频率错误而误用中毒的案例，建议医师和药师充分认识并重视该产品可能出现的患者使用错误问题，对需要长期服用甲氨蝶呤片的患者应做好用药指导，向患者及家属明确并强调本品正确的用药方法。

2. 使用甲氨蝶呤片的患者应认真阅读说明书，严格按照医生处方中的用法用量服用甲氨蝶呤片，不可自行改变。同时建议患者遵医嘱使用，不可擅自停药，以免耽误疾病的治疗。

（来源：国家食品药品监督管理总局）

## 分娩镇痛药的合理使用

产房是每个产妇向往的地方，但也是恐惧和害怕的地方。自然分娩究竟有多疼？医学研究结论是，分娩痛仅次于烧灼伤痛而位居第二。妈妈们把分娩痛形容作“断了十二根肋骨的疼痛”。自然分娩基本都是 100% 的会阴侧切，在没有麻醉的状态下一剪刀剪开，很多产妇竟没有感觉！据调查结果显示，50% 产妇感觉痛不欲生、难以忍受，44% 患者诉疼痛明显，仅 6% 患者诉轻度疼痛，90% 以上产妇在分娩过程中存在恐惧-紧张-疼痛综合征。下面简介分娩可使用的镇痛药。

### 一、非甾体类止痛药

对乙酰氨基酚和布洛芬是临床常用的非甾体类止痛药，对乙酰氨基酚的镇痛作用弱于布洛芬。无论是对乙酰氨基酚还是布洛芬，都只用于减轻中度疼痛，不能用于分娩痛。

特别提醒：在接近受孕期间使用布洛芬可增加流产风险，妊娠早期用药可能导致心血管畸形和腭裂，妊娠晚期用药可导致心肌退行性变化、动脉导管产前收缩、胎儿右房室瓣回流、动脉导管产后未闭合、肺动脉高血压等，故妊娠期妇女禁用。

### 二、中枢性镇痛药

常用的中枢镇痛药有哌替啶、吗啡、芬太尼和舒芬太尼等，镇痛作用强，主要用于其它镇痛药难以控制的中重度慢性疼痛。

#### 1. 哌替啶：可用于分娩痛

哌替啶，又名杜冷丁，便宜易得，是最常用于产科镇痛的阿片类药物，可以用于分娩痛：肌肉注射，阵痛开始时给药，常用量一次 25-50mg，每 4-6 小时按需要重复。极量一次 50-100mg。

多数产妇用药后可持续睡眠 2-4 小时，知觉不丧失。入睡后呼之即应，其他感觉亦不受明显影响，胎心率无改变。且对妊娠末期子宫的正常节律性无明显影响，不对抗催产素兴奋子宫的作用。但对胎儿呼吸中枢有一定的抑制作用。

#### 2. 吗啡：临盆产妇禁用

可透过胎盘屏障，可使婴儿出现撤药症状、脑容量降低（可逆）、个头较小、CO<sub>2</sub> 通气反应降低，婴儿猝死综合征，且本药还可对抗催产素对子宫的兴奋作用而延长产程，故妊娠期妇女及临盆产妇禁用。

#### 3. 芬太尼、舒芬太尼：只用于无痛分娩

分娩期间，或实施剖腹产手术期间婴儿剪断脐带之前，静脉内禁用本品，这是因为舒芬太尼可以引起新生儿的呼吸抑制。

特别提醒：如果哺乳期妇女必须使用舒芬太尼，则应在用药后 24 小时方能再次哺乳婴儿。

### 三、无痛分娩用的是什么药？

时至今日，美国超过 85%、英国 90% 以上的产妇实施了分娩镇痛。而相比之下，我国三级医院分娩镇痛仅占分娩总数的 16%，二级医院的这一数字是 1%。

硬膜外麻醉镇痛和腰硬联合麻醉镇痛，被认为是目前镇痛效果最确切的分娩镇痛方法。其优点：1. 可做到完全无痛；2. 产妇可始终保持清醒；3. 对运动神经无阻滞，产妇可下地行走；4. 对母婴和产程几乎无任何影响等。

麻醉药物的选择：药物选择以低浓度的，有感觉、运动神经阻滞分离特征明显的局麻药物：如布比卡因或罗哌卡因。浓度选择为布比卡因：0.0625%-0.125%，罗哌卡因：0.1%-0.2%，可加入芬太尼（2 $\mu$ g/mL）或舒芬太尼（0.5 $\mu$ g/mL）。

（来源：药评中心）

## ·药物警戒·

### CFDA 修订全身用氟喹诺酮类药品说明书

2017 年 7 月 5 日，国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布公告：修订全身用氟喹诺酮类药品说明书。

在所有全身用氟喹诺酮类药物（包括口服和注射剂型）的药品说明书中增加黑框警告：严重不良反应，包括肌腱炎和肌腱断裂，周围神经病变，中枢神经系统的影响和重症肌无力加剧。

一、使用氟喹诺酮类药品，已有报告同时发生致残和潜在的不可逆转的严重不良反应，包括：肌腱炎和肌腱断裂、周围神经病变、中枢神经系统的影响。当发生这些严重不良反应时，应立即停药并避免使用氟喹诺酮类药品。

二、氟喹诺酮类药品可能会加剧重症肌无力患者的肌无力症状。已知有重症肌无力病史的患者应避免使用。

三、由于使用氟喹诺酮类药品已有报道发生严重不良反应，对于属于下列适应症的患者，应在没有其他药品治疗时方可使用：

1. 急性细菌性鼻窦炎；

2. 慢性支气管炎急性发作；
3. 单纯性尿路感染；
4. 急性非复杂性膀胱炎。

（来源：国家食品药品监督管理局）

## **FDA 提示：警惕葡萄柚汁和一些药物的相互作用**

2017年7月18日，FDA发布患者用药安全提示：应警惕葡萄柚汁和一些药物的相互作用。葡萄柚汁和葡萄柚是一种健康食品，富含人体所需的维生素C和钾元素。但是，高血压和心律失常的患者不宜食用，因为葡萄柚会影响药物疗效。

下列药物种类与葡萄柚汁合用存在问题：

1. 降低胆固醇的他汀类药物（例如辛伐他汀和阿托伐他汀）；
2. 治疗高血压的药物（例如硝苯地平）；
3. 对抗器官移植后排异反应的药物（例如环孢素）；
4. 抗焦虑药物（例如丁螺环酮）；
5. 治疗克罗恩病或溃疡性结肠炎的糖皮质激素类药物（例如布地奈德）；
6. 治疗心律失常的药物（例如胺碘酮）；
7. 抗组胺药物（例如非索非那定）等。

药物-食物相互作用的机制不同，一方面，葡萄柚抑制CYP3A4酶，提高药物疗效有关；另一方面，葡萄柚汁还可能影响药物转运体蛋白，降低药物疗效。

葡萄柚汁并不影响以上类别中的所有药物。相互作用的严重程度取决于患者、药物和饮用葡萄柚汁的量。患者应和医生、药师或其他医护人员讨论并阅读处方药或非处方药的说明书，明确葡萄柚或其他水果、果汁对药效的影响以及可以饮用果汁的量。在日常生活中，患者需仔细阅读家中常备的果酱、果汁的标签，明确是否含有葡萄柚的成分。此外，柚子、柑橘、杂交柑也有和葡萄柚相似的作用，应避免食用。

（来源：药物不良反应杂志，2017年第396期）

## **牛奶过敏患者禁用含乳糖的甲泼尼龙注射剂**

2017年8月1日，欧盟药物委员会（EMA）发布公告：对牛奶过敏的患者禁用含乳糖的甲泼尼龙注射剂。

甲泼尼龙是一种糖皮质激素，用于治疗严重过敏反应和其他炎性疾病。牛奶蛋白过敏影响一小部分人群（100人中最多3人），含有牛奶来源乳糖的甲泼尼龙注射剂可能含有痕量

的牛奶蛋白质，可引发过敏反应。对牛奶蛋白过敏的患者使用含乳糖的甲泼尼龙后，有报告发生严重过敏反应，如支气管痉挛（气道肌肉过度收缩引起呼吸困难）和过敏反应（突然的严重过敏反应）。使用甲泼尼龙治疗出现过敏反应的患者，如果症状恶化或出现新症状，很难确定患者的症状是否由含乳糖的甲泼尼龙引起的新过敏反应还是由于原始状况的恶化引起的。此时应立即停药，因为给患者追加更多的剂量，可能使患者状况进一步恶化。

欧盟药物委员会要求修改甲泼尼龙注射剂说明书，明确标注含有乳糖的甲泼尼龙注射剂禁用于对牛奶蛋白过敏的患者。同时，药物的包装瓶和外包装都将清楚标示对牛奶过敏患者的警告。公司需在 2019 年前采取措施，以不含乳糖的制剂替代目前含有乳糖的制剂。

（来源：药物不良反应杂志，2017 年第 393 期）

## 加拿大卫生部提示含碘造影剂可导致部分患者甲状腺功能减退

2017 年 4 月 24 日，加拿大卫生部发布安全性评估信息，提示含碘造影剂（ICM）存在导致部分患者发生甲状腺功能减退（甲状腺激素生成减少）的潜在风险。

ICM 为医用成像染料，用于观察身体不同部位的内部结构。本次评估包括在加拿大上市的以下产品：Gastrografin（泛影葡胺）、Ultravist（优维显）、Sinografin、Isovue、Cholografin、Meglumine（葡甲胺）、Telebrix、Optiray（安射力）、Conray、Visipaque（威视派克）和 Omnipaque（欧乃派克）。其中，泛影葡胺于 1978 年首次在加拿大上市。

本次评估分析了全球范围内 23 例使用 ICM 后发生甲状腺功能减退的不良反应报告，其中 10 例被认为与 ICM 使用有关。在这 10 例中，3 例痊愈，2 例未痊愈，另外 5 例未提供预后信息。其余 13 例信息不足，无法确定 ICM 是否在甲状腺功能减退中发挥了作用。23 例报告涵盖了所有年龄组的患者，但在被认为与 ICM 使用相关的 10 例中，有 6 例为小于 1 岁的婴儿。

本次评估还对已发表的科学文献进行了分析。文献表明 ICM 暴露可能导致敏感人群（如婴儿、老年人和具有基础甲状腺疾病的患者）发生甲状腺功能减退，显示 ICM 使用和甲状腺功能减退潜在风险之间存在关联。有研究提及成年患者发生该不良反应，但大多数研究报告的病例为婴儿。另有研究显示，婴儿注射 ICM 后发生的甲状腺功能减退若未得到治疗，可能导致终身副作用，包括重度生长发育迟缓和神经发育迟缓。

加拿大卫生部尚未在本国境内收到任何有关 ICM 使用和甲状腺功能减退的报告，已有一家生产企业建议将 ICM 使用可导致短暂性或永久性甲状腺激素生成减少的潜在风险纳入其产品的安全性信息中。本次评估结果显示，部分患者（大多数为婴儿）使用 ICM 具有导

致甲状腺功能减退的罕见潜在风险。加拿大卫生部正与生产企业合作，更新所有 ICM 产品的安全性信息，以告知患者此风险。另外，加拿大卫生部将发布风险通讯，进一步告知医务人员并建议在婴儿使用 ICM 后对其甲状腺功能进行监测。

（来源：加拿大卫生部网站）

## 欧盟限制线型含钆对比剂的使用

2017 年 7 月 21 日，欧洲药品管理局（EMA）发布消息称，其已经完成对含钆对比剂（GBCA）的评估，确认在磁共振成像扫描中限制使用某些线型 GBCA，并暂停其他线型 GBCA 的上市许可。EMA 人用药品委员会在评估后发现，使用 GBCA 后可造成钆在脑组织中的沉积，因此提出以上建议。

目前尚无证据表明脑部钆沉积会对患者造成任何伤害，但是 EMA 已建议限制使用某些静脉用线型 GBCA，以防止可能与脑部钆沉积相关的任何风险。

3 种线型 GBCA 仍可上市使用。钆塞酸（Gadoxetic acid）和钆贝酸（Gadobenic acid）可继续用于肝脏扫描，因为其被肝脏吸收并满足重要的诊断需求。另一个是直接注射到关节部位的钆喷酸（Gadopentetic acid），其钆浓度极低，可继续用于关节扫描。同时，建议暂停其他静脉用线型 GBCA（钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺）在欧盟上市。

另一类称为环型的 GBCA（钆布醇、钆特酸和钆特醇），比线型 GBCA 更稳定且释放钆的倾向较低。这些产品可以继续用于当前适应症，但应使用获得清晰图像的最低剂量，且仅在非增强扫描不适用时才能使用。

EMA 称，若相关企业可提供证据，表明在某些特定患者中使用线型 GBCA 的获益远高于脑沉积风险，或者能够完善产品，使其不会显著释放钆或在身体组织中引起钆沉积，则可以解除线型 GBCA 的暂停或限制使用措施。

### 一、患者须知

1. GBCA 可帮助在人体扫描时向患者提供清晰的体内图像。
2. 使用 GBCA 扫描后，少量钆可在脑部沉积，但目前尚无证据表明这些少量钆可引起任何伤害。
3. 作为预防措施，医生将停止使用部分静脉内使用的 GBCA，某些其他 GBCA 也仅在其他制剂不适用时使用，例如在肝脏扫描时。
4. GBCA 对于诊断危及生命和致残性疾病至关重要。
5. 如果扫描需要使用 GBCA，医生将使用获得清晰图像的最低剂量。

## 二、医务人员须知

1. 脑部钆沉积已通过质谱分析以及在脑组织中信号增强得到证实。
2. 可靠的数据以及体外和非临床研究已表明，线型 GBCA 从配体分子释放钆的程度远大于环型 GBCA。
3. 目前，尚未发现任何 GBCA 脑部钆沉积引起的神经系统不良反应，如认知或运动障碍。
4. 静脉使用的线型药物钆双胺和钆弗塞胺，以及线型药物的静脉内制剂钆喷酸的上市许可已在欧盟暂停。
5. 两种静脉使用的线型药物（钆塞酸和钆贝酸）仍可继续可用，因为这些药物经肝脏吸收，可用于成像较差的肝血管病变，尤其在延迟相成像中。其他试剂还没有在此方面进行充分研究。
6. 线型药物钆喷酸的关节内制剂仍可继续使用，因为此类扫描所需的钆剂量非常低。
7. 所有环型 GBCA—钆布醇、钆特酸和钆特醇均可继续使用。
8. 医务人员只有在非增强扫描不适用的情况下才能使用 GBCA。
9. 医务人员应始终使用能提供充分诊断的增强扫描的最低剂量。
10. 欧盟市场上保留的 GBCA 的产品信息将进行相应更新。

（来源：欧洲药品管理局网站）

## ·抗菌药物·

### 嗜麦芽窄食单胞菌的抗菌药物选择

甲氧苄啶-磺胺甲噁唑是治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染的常用抗菌药物，但磺胺类药物易引起过敏反应，因而需要改用其他抗菌药物。目前可供选用的替代药物有：左氧氟沙星、替卡西林-克拉维酸、头孢他啶和米诺环素。

美国对临床分离的202株嗜麦芽窄食单胞菌进行药敏试验，结果显示，其中99.5%菌株对米诺环素敏感，98.5%对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑敏感，73.1%对左氧氟沙星敏感，39%对头孢他啶敏感。另一份464株嗜麦芽窄食单胞菌的药敏试验中，细菌对米诺环素的MIC<sub>90</sub>为2mg/L；对左氧氟沙星的MIC<sub>90</sub>>4 mg/L，耐药率达15.5%。此外，有研究对从临床分离的80株嗜麦芽窄食单胞菌进行药敏试验显示，米诺环素对该菌的抗菌活性最强，其次是甲氧苄啶-磺胺甲噁唑，该菌对两者的敏感率分别为95.0%和93.8%；对左氧氟沙星、替卡西林-克拉维酸和头孢他啶的敏感率分别为83.8%、80.0%和20.0%；对替加环素敏感率为96.1%。

药敏数据提示米诺环素可替代甲氧苄啶-磺胺甲噁唑用于治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染，Hand等对45例不同部位嗜麦芽窄食单胞菌感染患者进行回顾性分析，其中23例接受米诺环素治疗，22例接受甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗。两组病例的临床特征基本相仿，但米诺环素组患者较多有慢性呼吸道疾病或急性肾脏损伤。两组病例中复数菌感染发生率分别为65%和82%。

两组中各有1例患者伴有菌血症。其他各类感染中分离出的菌株13%来自米诺环素治疗组，36%来自甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗组。两组中约半数患者均有白细胞计数增高，发热（ $>38^{\circ}\text{C}$ ）者米诺环素组有30%，甲氧苄啶-磺胺甲噁唑组则有55%。

米诺环素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的疗程分别为13d 和7d。米诺环素每日剂量为200mg，甲氧苄啶-磺胺甲噁唑每日剂量为8.5 mg/kg。药敏结果显示，100%临床分离株对米诺环素敏感，93.3%对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑敏感。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑组所有分离株均对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑敏感。治疗失败的病例中，甲氧苄啶-磺胺甲噁唑组9例（41%），米诺环素组7例（30%）。每组各有2例（9%）患者死亡。

结果提示，米诺环素治疗嗜麦芽窄食单胞菌与甲氧苄啶-磺胺甲噁唑效果相当，对于使用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑禁忌的患者，米诺环素是合理的可选药物。

（来源：《中国感染与化疗杂志》，2017年第2期）

## 氟康唑可用于光滑念珠菌血症患者的初始治疗

2016版IDSA指导原则指出：对非中性粒细胞减少ICU 侵袭性念珠菌感染者，经验治疗首选棘白菌素类；对近期没有使用过唑类药物的非耐唑类念珠菌感染的患者，可选用氟康唑，首日800mg（12mg/kg），之后剂量减半的替代治疗。这两种推荐治疗方案都有证据支持。经验治疗的选择十分重要，最主要的原因是由于光滑念珠菌的单倍体倾向性以及DNA修复产生的突变体使其对棘白菌素的耐药性逐渐增加。同时，氟康唑的费用远小于任何一种棘白菌素类药物。

“Prospective Population Study on Candidemia in Spain”是2010-2011年在西班牙的29所医院中开展的群体前瞻性念珠菌血流感染监测项目。对念珠菌属感染群体的经验治疗进行倾向性分析发现，使用氟康唑30d的病死率明显低于棘白菌素类（校正后危害比为0.38，95%置信区间为0.71-0.81， $P=0.01$ ），而采用目标治疗的疗效与之相似且不受严重脓毒症或脓毒性休克的影响。Puig-Asensio等对CANDIPOP研究中69例光滑念珠菌血症成人患者的经验抗真菌治疗结果进行统计分析，其中34例患者接受氟康唑治疗，35例患者接受棘白菌素或两性

霉素B脂质体治疗，两组中均有59%患者在48h内移除了中心静脉导管。在氟康唑治疗组中，28例（82.4%）患者的剂量为每天400mg，5例（14.7%）为每天800 mg，1例为每天200mg；在另一组中，30例（85.7%）患者接受棘白菌素类治疗，4例（11.4%）接受两性霉素B脂质体治疗，1例（2.9%）为同时使用棘白菌素类和两性霉素B脂质体治疗。

患者的基础疾病显示，接受免疫抑制治疗的患者、ICU 患者或插有中心静脉导管的患者多使用棘白菌素或两性霉素B 脂质体进行初始治疗。氟康唑的疗程中位数为5d（四分位间范围为3-14d），而棘白菌素或两性霉素B脂质体的疗程中位数为13d（四分位间范围为7-22d）。氟康唑治疗组中，19例（55.9%）患者在平均用药3 d（2-20d）后改为其他抗真菌治疗，10例（28.6%）棘白菌素初始治疗患者用药7d（3-39d）后改为唑类抗真菌治疗。氟康唑治疗组和棘白菌素/两性霉素B脂质体治疗组14d的全因病死率分别为11.8% 和14.3%，治疗失败率（包括14d死亡和持续感染）分别为32.4% 和37.1%。倾向评分校正的多因素分析未显示氟康唑治疗疗效低于棘白菌素治疗组。两组14d病死率和治疗失败率的校正优势比分别为1.16（95% 置信区间：0.22-6.17）和0.83（95% 置信区间：0.27-2.61），无显著性差异。

Rebol等报道，采用阿尼芬净治疗侵袭性念珠菌病疗效明显优于氟康唑（首日剂量800mg，随后每天400mg），而对于光滑念珠菌感染无显著差别（可能由于样本量小）。阿尼芬净和氟康唑治疗组的抗微生物疗效成功率分别为75%和60%（ $P = 0.37$ ），综合疗效的成功率分别为56% 和50%（ $P = 0.75$ ）。

IDSA指南推荐对光滑念珠菌感染的氟康唑剂量为首日800mg，之后剂量减半。该方案对于某些敏感的、剂量依赖的MIC值较高的光滑念珠菌感染疗效欠佳。因此，该指南推荐对氟康唑敏感的光滑念珠菌感染患者治疗方案应由棘白菌素调整为氟康唑每天800mg。对疑似侵袭性念珠菌感染，氟康唑每天800mg的剂量也是安全有效的经验治疗方式。

（来源：《中国感染与化疗杂志》，2017年第3期）

## ·科研动态·

### 科学家发明“分子诱饵”，不用抗生素也能除掉细菌

抗生素耐药性问题是当今全球卫生面临的巨大威胁之一。老牌抗生素耐药率不断升高，而近30年来又没有新的抗生素被发现或合成。这意味着，我们最终可能没有抗生素能对抗不断出现的耐药菌。因此，除了抗生素，科学家们也在努力寻找其他的抗菌方法。近日，华盛顿大学医学院的一项研究发现，一种分子诱饵可以靶向作用于肠道中能引起尿路感染的大肠杆菌，减少致病菌的同时不影响其他微生物组成。该研究发表于2017年6月14日的Nature

期刊上。

本研究的资深作者 Scott J. Hultgren 教授表示：“我们研究的最终目标是帮助患者处理并预防复发性尿路感染的常见问题，同时帮助解决全球抗菌素耐药性危机。”

由尿道致病性大肠杆菌 (uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC) 引起的尿路感染 (Urinary tract infections, UTIs) 每年在全世界范围内影响着约 1.5 亿人。尿路感染引起疼痛，排尿灼热和尿频。严重时，感染可以传播到肾脏和血液，甚至会危及生命。尽管抗生素能够有效治疗，但 30-50% 的患者会经历复发。并且，尿道致病性大肠杆菌对最后一线抗生素的耐药性越来越强，使尿路感染成了抗生素耐药问题发生的“重灾区”。

因此，研究人员希望能找到一些新方法，减少肠道内尿道致病性大肠杆菌的数量，或许就能降低尿路感染的风险，并预防一些复发性感染。

诱饵分子与细菌菌毛结合，使其无法附着于肠道。在大肠杆菌中，有一组专门负责编码菌毛的基因，细菌表面的菌毛允许它们能够附着在组织上，如同一个分子“魔术贴”。没有这种菌毛，细菌就无法在肠道里生长。早期研究发现，这些菌毛能够附着在膀胱表面的甘露糖 (mannose) 上。进而“抓住”膀胱上的甘露糖受体，因此细菌能够避免在人们排尿时被清除。而缺乏这种菌毛的细菌不能在小鼠中引起尿路感染。大肠杆菌 I 型菌毛 FimH 黏附素使其能够与甘露糖结合“抓住”膀胱上的甘露糖受体。此前，Hultgren 和共同作者，华盛顿大学生物化学和分子生物物理学副教授 James W. Janetka 博士，通过化学修饰甘露糖，构建了一组名为甘露糖苷 (mannosides) 的分子。这种分子与甘露糖类似，但它们能够通过菌毛更紧密地与细菌结合。然而，与甘露糖受体不同，这些甘露糖苷不附着于膀胱壁，因此与甘露糖苷结合的细菌被尿液冲洗出来。研究人员认为，甘露糖苷能够竞争性地与菌毛结合，因此通过甘露糖苷处理可以减少肠道中大肠杆菌的数量，并可能阻止细菌扩散到膀胱。

为了验证这个猜想，他们将大肠杆菌的致病菌株引入小鼠的膀胱和肠道内。研究人员给予小鼠三次口服剂量的甘露糖苷，然后在给予最后一剂甘露糖苷后检测小鼠膀胱和胆汁中的细菌数量。他们发现，致病细菌几乎被完全从膀胱中消除，在肠道中减少了一百倍。

该论文第一作者 Spaulding 说：“虽然我们并没有完全消除这种肠道细菌，但结果仍然很有希望。减少肠道中致病细菌的数量意味着它们进入尿道导致尿路感染的可能性更少。”

研究人员研究的菌毛类型在大肠杆菌的大多数菌株和一些相关的细菌种类中也发现。理论上，甘露糖苷处理可能导致肠道中带有同种菌毛的其他细菌被清除，就像抗生素治疗杀掉目标以外的细菌一样。消除无害细菌可能扰乱菌群平衡，导致肠道疾病，这也是广谱抗生素治疗的风险之一。

研究人员测量了甘露糖苷治疗后肠道微生物组成。他们发现，和致病菌相比，甘露糖苷对其他细菌的影响较小。这与用抗生素治疗后观察到的多种微生物丰度变化形成鲜明对照。“这一发现令人兴奋，因为我们开发出一种像分子手术刀一样的治疗剂，” Spaulding 说，“它能特异性地清除目标细菌，同时又保留其余微生物群落的完整性。”

此外，由于甘露糖苷不是抗生素，它可能用于治疗由耐药菌株引起的尿路感染。尿路感染占美国每年所有抗生素处方的百分之九，因此这种避免使用抗生素治疗的方法有助于抑制抗生素耐药性的发展和传播。不过，这项在小鼠模型中进行的研究还需要进一步验证才能确定这种方法是否适用于人类。

（文献来源：生物探索）

## “神药”二甲双胍，又有新发现

二甲双胍自问世以来，已被使用了 60 年，而作为 2 型糖尿病的一线治疗药物，几乎没有哪种降糖药敢轻易挑战它的地位。但就是这个“年过半百”的老药，也在不断更新自己的价值——近年来的研究发现二甲双胍可能还有抗衰老，抗癌等作用。美国糖尿病学会（ADA）年会上，也发表了多项二甲双胍的最新临床研究，供大家参考。

### 一、与 DPP-4/ SGLT-2 抑制剂联合益处多

虽然二甲双胍是 2 型糖尿病的首选治疗药物，但也有不宜使用或治疗效果不佳的情况，此时该与何类药物联用效果更好呢？一项研究结果显示：二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4I）及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（SGLT-2I）与二甲双胍联用能改善血糖控制，降低血压和体重，且不增加低血糖的风险。

### 二、联用胰岛素对 1 型糖尿病的作用

1. 胰岛素联用二甲双胍并不能降低成年 1 型糖尿病患者的糖化血红蛋白，但能维持 1 型糖尿病患者的体重指数（BMI）。

2. 对于超重型 1 型糖尿病的青少年患者，二甲双胍能改善其对胰岛素的敏感性，增加葡萄糖清除率。

### 三、二甲双胍不会增加乳酸性酸中毒风险

乳酸酸中毒被认为是二甲双胍罕见却非常危险的副作用之一，然而没有研究数据显示乳酸酸中毒的发生风险究竟有多大？与服用二甲双胍真的有关系吗？

一项最新的病例对照研究纳入欧登塞大学附属医院一年中入院的 10652 名 2 型糖尿病患者，患者入院前 90 天内服用二甲双胍被定义为二甲双胍组，否则为对照组。结果发现，这

些患者中共有 163 位患者是因乳酸性酸中毒入院，其中服用二甲双胍组与对照组相比，因乳酸酸中毒入院人数的比值比为 0.69。由此可知，服用二甲双胍不会增加 2 型糖尿病患者发生乳酸酸中毒的风险。

#### 四、二甲双胍可降低神经退行性疾病风险

一项纵向回顾性研究结果表明，二甲双胍对包括阿尔茨海默病和帕金森病在内的神经退行性疾病，具有长期的保护作用。

研究纳入年龄>50 岁、接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者，探讨二甲双胍的服用时长对神经退行性疾病的影响。结果发现，与没有服用过二甲双胍的研究对象相比，服用 1 年，2 年，2 至 4 年，和 4 年以上二甲双胍的对象神经退行性疾病的发病风险分别为增加 7%，降低 29%，降低 41%，和降低 84%。由此可知，长期服用二甲双胍为神经退行性疾病发病的保护因素，但服用二甲双胍不足两年则不会有显著影响。

（文献来源：药师论坛）

## ·专项点评·

### 前列地尔注射液临床使用专项点评分析报告

前列地尔注射液的主要成分为前列腺素 E1 (PGE1)，是一种将前列地尔包裹在脂微球中的载体制剂，其可通过激活腺苷酸环化酶，使血小板内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平升高，同时抑制血栓素 A2 (TXA2) 的释放，达到抑制血小板聚集，从而防止血栓形成的目的；还可通过增加红细胞的变形能力，使僵硬的红细胞易于通过毛细血管，降低血黏度，改善微循环；还能减少动脉壁胆固醇含量，防止动脉硬化。目前，我院前列地尔注射液有两个品规：前列地尔注射液 (1 ml, 5μg) 和前列地尔注射液 (2 ml, 10μg, 商品名：凯时)。为了促进前列地尔注射液在临床的合理使用，现对其使用情况进行专项点评。

#### 一、抽样方法

对我院 2017 年 7 月使用前列地尔注射液 (2 ml:10μg, 凯时) 和前列地尔注射液 (1ml:5μg, 益脉宁) 的患者随机抽取各 25 份出院病历进行点评，共计点评 50 份病历。

#### 二、点评依据

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

#### 三、点评内容及结果

1. 适应证

此次抽查的 50 份病历中，药品选择适宜，符合适应证者 36 例，占 72%，无适应证者 14 例，占 28%。主要表现为：为慢性肾病、急性胰腺炎、突发耳聋、急性淋巴细胞白血病、造血干细胞移植术后等患者使用前列地尔注射液。

## 2. 禁忌证

此次抽查的 50 份病历中发现 3 例有使用禁忌：其中 2 例是属于配伍禁忌，另 1 例是适应证禁忌。

## 3. 给药途径

前列注射液的药品说明书中规定的给药途径为静脉注射或直接入壶静脉滴注。此次抽查的 50 份病历给药途径均为静脉滴注，合理率 100%。

## 4. 用量

前列地尔注射液的药品说明书中规定用量为成人一日 1 次，1-2 ml(前列地尔 5-10 $\mu$ g)+0.9%氯化钠注射液 10ml(或 5%葡萄糖注射液)，此次抽查的 50 份病历中共发现 3 例不合理使用情况，其中有 2 例用法为“20 $\mu$ g，qd”，单次使用剂量偏大；其余 1 例用法为“10 $\mu$ g，q12h”，给药频次不合理。

## 5. 同时使用 2 种及以上药理作用相同或类似的药品

此次抽查的 50 份病历中，存在“同时使用 2 种及以上药理作用相同或类似的药品”的共 2 份，占 4.0%。主要是同时使用了低分子肝素钙，低分子量肝素钠注射液或肝素钠注射液、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液以及血栓通注射液。

## 6. 同时使用的重点监控药品品种数

此次抽查的 50 份病历中，有 45 份病历使用了其它重点监控药品，占 90%。其中同时使用 4 种及以上重点监控药品的共 3 份，占 6%，主要是同时使用了注射用胸腺法新、注射用磷酸肌酸钠、果糖氯化钠注射液、注射用脂溶性维生素 II/注射用水溶性维生素组合包装、转化糖注射液、左卡尼汀注射液、疏血通注射液、参芎葡萄糖注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用小牛去蛋白提取物、谷红注射液、小牛血清去蛋白注射液、疏血通注射液、丹红注射液等。同时使用 3 种重点监控药品的共 8 份，占 16%；同时使用 2 种及以下重点监控药品的共 34 份，占 68%。

## 四、小结

从此次点评可以看出，我院前列地尔注射液在使用中主要存在的问题有：无适应证用药、给药剂量不合理，给药方式不合理，存在使用禁忌。

在本次抽查的 50 份病例中，发现有 14 例超说明书使用前列地尔注射液的情况。主要表

现为：为慢性肾病、急性胰腺炎、突发耳聋、急性淋巴细胞白血病、造血干细胞移植术后等患者使用前列地尔注射液。虽有文献报道前列地尔注射液用于治疗慢性肾病、糖尿病肾病或者糖尿病周围神经病变，但前列地尔注射液对于上述疾病的疗效和安全性尚有待开展科学规范、高质量的随机对照试验进一步验证。鉴于上述情况，建议临床医生在临床治疗中尽量避免超说明书使用该药。

（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。