

# 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

## 主编

张抗怀

## 副主编

王娜

## 编委

蔡艳 王海涛 李亚 张莉  
余静洁 李友佳 谢姣 王岩  
杨乾婷

## 本期责任编辑

张莉

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

jdeyyxb@163.com

## 网址

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

2021年第3期(总第90期)

·药事管理·	1
国家卫生健康委办公厅印发5项医疗机构药学服务规范 <b>错误!未定义书签。</b>	
超说明书用药首次被写入《医师法》法条..... <b>错误!未定义书签。</b>	
·治疗指南·	<b>错误!未定义书签。</b>
医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南(第三版).....5	
《中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021版)》治疗要点.6	
·合理用药·	8
从《优化HFrEF治疗决策路径专家共识》看心衰合理用药.....9	
新型抗癫痫药物临床应用进展及合理用药.....10	
·药物警戒·	11
严格把握磷酸肌酸钠适应症,重视不良反应.....12	
加拿大提示妊娠20周以上使用非甾体抗炎药或可致未出生婴儿肾脏损害风险.....13	
美国删除他汀类药物孕妇禁用的警示信息.....14	
·抗菌药物·	12
预防围产期B族链球菌病(中国)专家共识.....14	
特殊人群(慢性肝病、结核病和风湿免疫病患者)新型冠状病毒疫苗接种专家建议.....16	
·科研动态·	17
胃食管反流病首选治疗药物的荟萃分析.....18	
J Clin Oncol: 依鲁替尼治疗可明显增加CLL患者的房颤、出血和心衰风险.....19	
JNNP: ChAdOx1 nCov-19疫苗接种后脑静脉窦血栓形成的临床和生物学特征.....20	

## ·药事管理·

### 国家卫生健康委办公厅印发 5 项医疗机构药学服务规范

为贯彻落实《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》（国卫医发〔2020〕2号），进一步规范发展药学服务，提升药学服务水平，促进合理用药，国家卫健委组织制定了医疗机构药学门诊服务规范等 5 项规范，具体包括：医疗机构药学门诊服务规范、医疗机构药物重整服务规范、医疗机构用药教育服务规范、医疗机构药学监护服务规范、居家药学服务规范。

近年来，随着人民群众合理用药需求的不断增加以及医药卫生体制改革的逐步深化，我国医疗机构药学服务得到快速发展，服务范围逐渐拓展，服务内涵更加丰富。为指导各医疗机构规范地提供药学服务，国家卫生健康委在总结地方经验、广泛征求意见的基础上，发布了这 5 项药学服务规范，立足于规范服务行为、保障服务质量，分别给出了不同药学服务的定义，明确了适用医疗机构的范围，规定了提供相应药学服务应当符合的基本要求，以及服务对象、工作内容、质量管理与评价改进等。

药学门诊服务是指药师在门诊为患者提供的一系列专业化服务，从事药学门诊服务的药师条件要求相对较高，药学门诊纳入医疗机构门诊进行统一管理。用药教育服务是最为常见的药学服务，是指药师对患者提供合理用药指导、普及合理用药知识等服务的过程，服务形式灵活多样，服务场所不受限制。药物重整服务和药学监护服务都是面向需药物治疗的住院患者，其中，药物重整主要体现在患者入院、转科或出院等重要环节，经药师评估比较后，给出用药方案调整建议等；药学监护贯穿于住院患者的药物治疗全过程，提供的药学服务更加全面、连贯。居家药学服务主要是药师提供的上门药学服务，对象为居家药物治疗的患者，包括普及健康知识、开展用药评估教育、管理家庭药箱等。

药学服务是医疗机构诊疗活动的组成部分，对于促进合理用药、提高医疗质量、保证患者用药安全具有重要意义。考虑到目前各级各类医疗机构的功能定位、药师服务能力及实际情况等存在一定差异，因此，鼓励具备相应条件的医疗机构积极提供药学服务，在服务过程中应当遵守相应服务规范。

（来源：医政医管局网站，2021 年 10 月 13 日）

## 超说明书用药首次被写入《医师法》法条

《中华人民共和国医师法》2021年8月20日通过，将于2022年3月1日起施行。值得临床医师们注意的是，新《医师法》首次将诊疗指南和循证医学下的超说明书用药写入法条，医师在特定情况下的超说明书用药，自此有了法规上的保障。

新版医师法第二十九条规定：

**医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。**

在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。医疗机构应当建立管理制度，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核，严格规范医师用药行为。

哪些情况下可以超说明书用药？

### 1. 以提升患者疗效为目的

临床诊疗过程中，要在尚无有效或者更好治疗手段、无其他合理的可替代药物治疗方案等特殊情况下，为了患者的治疗效果而选择超说明书用药，而不是以试验、研究或掺杂其他关乎医师自身利益为目的的用药。

### 2. 保障患者用药安全

超说明书用药的前提，要在用药前必须充分考虑药品不良反应、禁忌证、注意事项等各个方面，权衡利弊，最大程度的保障患者安全。

### 3. 要有医学询证支持

必须有充分的文献报道、循证医学研究结果等证据支持。

### 4. 管理层面上备案

用药前须经所在医疗机构药事管理与药物治疗学委员会和伦理委员会批准并备案后方可实施。

### 5. 尊重患者知情同意

超说明书用药需保护患者的知情权并尊重其自主决定权。超说明书用药前，要进行充分告知，并填写《超适应症用药知情同意书》，取得患方的同意，留下书面证据。

### 6. 药事部门跟进监管

医务科、药事管理部门要定期对临床超说明书用药进行评估、点评、反馈、质控，防控用药风险。

（来源：《中华人民共和国医师法》）

## ·治疗指南·

### 医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第三版）

为进一步做好医疗机构内新型冠状病毒感染（以下简称新冠病毒感染）的预防与控制工作，最大限度降低感染发生，在《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第二版）》基础上，修订形成《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第三版）》。本技术指南适用于各级各类医疗机构，集中隔离医学观察场所可参考执行。

#### 总体要求：

医疗机构承担着发热患者诊断治疗、新冠病毒感染者（包括新冠肺炎确诊患者、疑似患者及无症状感染者，下同）救治、核酸检测以及日常诊疗等多重任务，在为新冠病毒感染疫情防控提供关键技术支撑的同时，也面临较高的交叉感染和疫情传播风险。各地要高度重视医疗机构内新冠病毒感染的预防与控制工作，按照本技术指南要求，加强政策资金支持保障，组织有关部门做好协同配合，协调专业机构提供技术支持。各级各类医疗机构要强化感控底线思维，坚守感控底线要求，按照要求配备培训专业性强的感控人员队伍，组织全体工作人员积极参与、主动落实各项感控措施。

指南对**防控策略、基本要求、重点科室、部门技术要求**几个方面进行了详细的推荐，具体推荐内容见《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第三版）》。

（来源：中华人民共和国国家卫生健康委员会官网）

### 《中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南（2021版）》治疗要点

咳嗽是儿童呼吸系统疾病常见的症状。本指南的推荐意见基于当前可得的证据，回答了19个儿童咳嗽诊断、治疗和健康教育等方面的重要临床问题，以期指导儿科医生规范诊断与治疗儿童咳嗽。

1. 临床问题：咳嗽患儿是否需要常规使用抗菌药物？当有使用抗菌药物指征时，推荐何种抗菌药物？

推荐意见：不推荐急性咳嗽患儿常规使用抗菌药物治疗（1A）。当临床判断急性咳嗽患儿需要使用抗菌药物时，建议首选口服阿莫西林或阿莫西林-克拉维酸钾，常规疗程为5-7d（2C）。儿童急性咳嗽通常是由病毒感染引起，具有自限性。早期使用抗菌药物并不能减轻咳嗽和其他症状或缩短病程，反而会导致药物不良反应和诱导细菌耐药，因此不予常规推荐。当急性咳嗽病程迁延或症状加重时，尤其有基础疾病的儿童，需要考虑合并细菌感染的

可能并经验性使用抗菌药物治疗。

2. 临床问题：急性咳嗽患儿是否需要使用祛痰药治疗？

推荐意见：不推荐急性咳嗽患儿常规使用祛痰药治疗（1A）。目前缺乏祛痰药治疗儿童急性咳嗽有效性和安全性的研究报道。祛痰药仅对湿性咳嗽、痰液阻塞、影响患儿生活和学习时可酌情使用。

3. 临床问题：咳嗽患儿是否需要使用抗组胺药治疗？

推荐意见：不推荐急性咳嗽患儿常规使用抗组胺药治疗（1B）。对于变应性鼻炎引起的上气道咳嗽综合征（UACS）患儿，推荐口服第2代抗组胺药（1B）；对于6岁及以上非变应性鼻炎引起的UACS患儿，建议可以使用第1代抗组胺药联合减充血剂进行治疗（2D）。

4. 临床问题：咳嗽患儿是否需要使用支气管舒张剂治疗？

推荐意见：不推荐急性咳嗽患儿常规使用支气管舒张剂治疗（1A）；对于疑似咳嗽变异性哮喘患儿，推荐使用支气管舒张剂进行诊断性治疗（1B）。支气管舒张剂不能改善患儿急性咳嗽，且过量可能引起如震颤、心动过速等不良反应，故不推荐常规使用。

5. 临床问题：急性咳嗽患儿是否需要使用镇咳药治疗？

推荐意见：不推荐急性咳嗽患儿常规使用镇咳药治疗（1A）。镇咳药治疗儿童咳嗽的有效性证据不足，且可能导致多种不良反应，严重时可引起死亡，故不推荐常规使用。

6. 临床问题：慢性非特异性咳嗽患儿是否需要吸入性糖皮质激素（ICS）治疗？

推荐意见：对于慢性非特异性咳嗽患儿，建议使用ICS治疗2-4周后对患儿进行重新评估（2B）。

7. 临床问题：慢性非特异性咳嗽患儿是否需要使用白三烯受体拮抗剂（LTRA）治疗？

推荐意见：不建议慢性非特异性咳嗽患儿常规使用LTRA治疗（2B）。尚无足够证据表明LTRA对于儿童慢性非特异性咳嗽有益。LTRA引起不良反应的潜在风险也限制了其应用。2020年美国食品药品监督管理局发布了一则关于孟鲁司特的药品安全信息警告，警示在使用期间需要注意监测精神方面的不良反应。

8. 临床问题：慢性咳嗽患儿是否需要使用免疫调节剂治疗？

推荐意见：不推荐慢性咳嗽患儿常规使用免疫调节剂治疗（1B）；对于反复呼吸道感染（RRTI）引起的慢性咳嗽患儿，可试用免疫调节剂治疗（2C）。免疫调节剂并不是针对慢性咳嗽的治疗药物，但RRTI是引起儿童慢性咳嗽的原因之一，部分RRTI与儿童免疫功能发育不完善或继发性免疫功能低下有关。

9. 临床问题：慢性非特异性咳嗽患儿是否需要使用抑酸药治疗？

推荐意见：不推荐慢性非特异性咳嗽患儿经验性使用抑酸药治疗（1C）。胃食管反流是引起慢性非特异性咳嗽的病因之一，但尚缺乏经验性使用抑酸药治疗慢性非特异性咳嗽患儿临床获益的证据。美国胸科医师学会咳嗽指南建议，对于年龄小于 14 岁的慢性非特异性咳嗽患儿，如果没有胃食管反流症状，不推荐使用抗反流治疗；如果有胃食管反流症状，则可行抗反流治疗。

10. 临床问题：如何治疗儿童心因性咳嗽和习惯性咳嗽？

推荐意见：对于心因性咳嗽患儿，建议使用催眠、暗示、咨询和心理安慰等非药物干预疗法（2C）；对于习惯性咳嗽患儿，如症状不影响生活、学习和社交活动时无需干预，如有影响时建议参照抽动障碍进行诊疗（2C）。

（来源：中华儿科杂志，2021，59（9））

## ·合理用药·

### 从《优化 HFrEF 治疗决策路径专家共识》看心衰合理用药

2021 年 1 月，ACC 更新了《优化 HFrEF 治疗决策路径专家共识》，分别从如何改善指南指导的心衰药物治疗（GDMT）、如何应对挑战以及如何加强管理三大方面共 10 个关键问题进行了概述，并阐述了药物治疗的选择和使用，给 HFrEF 患者的临床管理提供了合理规范的指导。现将重点内容整理如下：

#### 心衰管理的十个要点：

1. 使用药物目标剂量，可达到最佳治疗效果；
2. 优先考虑限制 GDMT 治疗的因素，如氮质血症、高钾血症和低血压；
3. 使用目标剂量的  $\beta$  受体阻滞剂，使交感神经系统调节达到最优化状态，低血压时使用低剂量的 RAS 抑制剂；
4. 优先优化  $\beta$  受体阻滞剂的剂量，其后可考虑使用 RAS 抑制剂；
5. NYHA III/IV 级的非裔美国患者，加用（肼屈嗪/异山梨酯）HYD-ISDN；
6. 3-6 个月最佳药物治疗基础上，可考虑器械治疗，如植入式心律转复除颤器和心脏再同步化治疗；
7. 有淤血症状应进行利尿剂治疗；
8. 优化团队合作，包括电生理医师、药剂师、肾脏科医师等；
9. 从低剂量开始缓慢增加剂量，可提高耐受性，副作用降至最低；

10. 注重患者症状、功能能力及心功能改善。

一、如何改善 GDMT 治疗？

1. 如何起始和转换治疗？

对于射血分数降低的心衰（HFrEF）C 期患者，建议起始血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）/ACEI/ARB，强调 ARNI 是首选，如有必要，给予β受体阻断剂联合利尿剂。

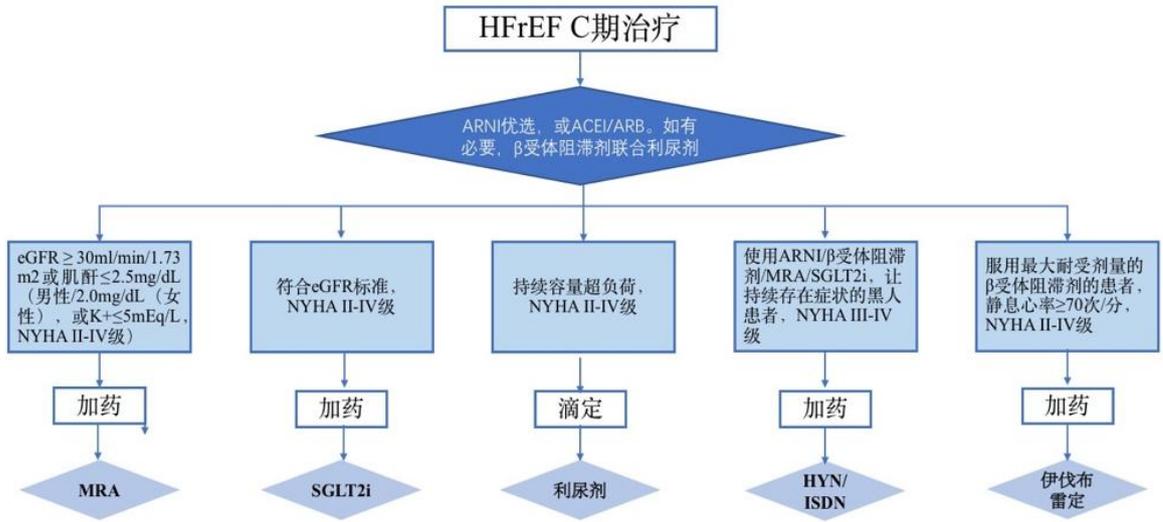


图 1 HFrEF 患者起始 GDMT 治疗建议

(1) ARNI/ACEI/ARB 的使用

在没有低血压、电解质紊乱、肾代谢紊乱、ACEI/ARB 相关血管性水肿的情况下，建议 HFrEF 患者首选 ARNI，如果不能使用 ARNI 应使用 ACEI/ARB。选择及使用策略见图 2。

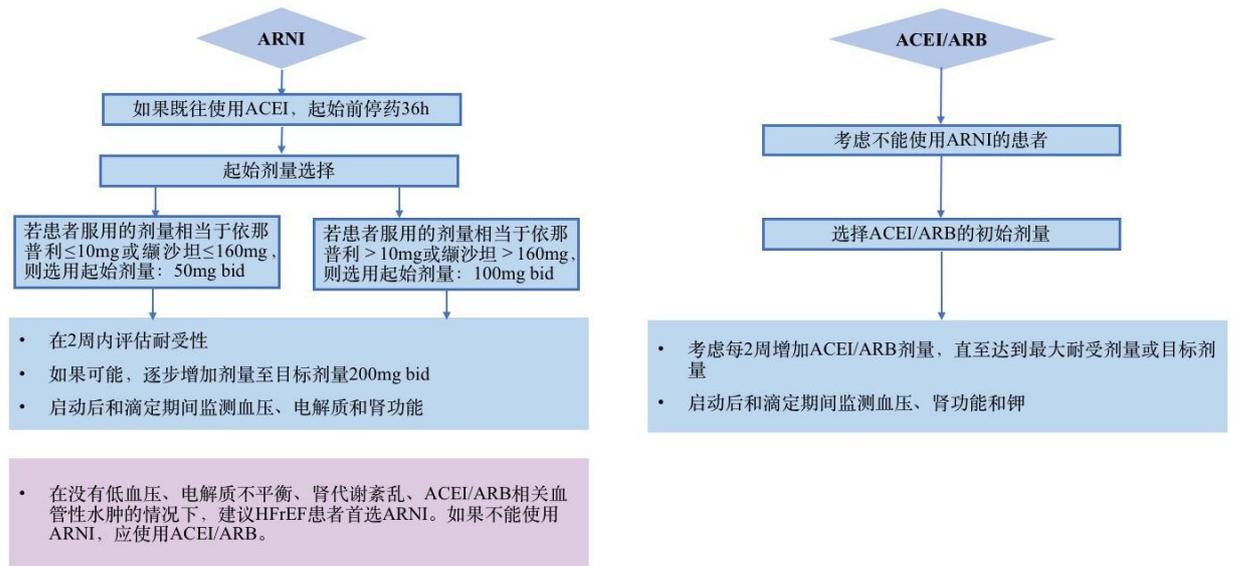


图 2 ARNI/ACEI/ARB 的使用

## (2) $\beta$ 受体阻滞剂的使用

对于新诊断为 HFrEF C 期的患者，应启动 $\beta$ 受体阻断剂和 ARNI/ACEI/ARB，任何顺序均可，在某些情况下可以同时启动。

当患者充血缓解（“干”）且静息心率较快时，起始 $\beta$ 受体阻断剂的耐受性更好；当患者充血（“湿”）时，起始 ARNI/ACEI/ARB 的耐受性更好；不论顺序如何，都应及时将每种药物滴定至最大耐受剂量或目标剂量；出现急性失代偿体征或症状的患者不应起始 $\beta$ 受体阻断剂；HFrEF 患者仅应使用指南推荐的药物，即卡维地洛、琥珀酸美托洛尔或比索洛尔；一般每 2 周增加 1 次 $\beta$ 受体阻断剂的剂量，直到达到最大耐受剂量或目标剂量。

## (3) SGLT2i 的使用

SGLT2i 适用于 HFrEF (EF $\leq$ 40%) 伴或不伴糖尿病、NYHA II - IV 级患者，与其他 GDMT 药物联合使用；起始达格列净时确保 eGFR  $\geq$ 30mL/min/1.73m，起始恩格列净时确保 eGFR  $\geq$ 20mL/min/1.73m，因此在肾功能损害比较明显时可能恩格列净更合适。

## (4) 伊伐布雷定的使用

适用于 HFrEF (EF $\leq$ 35%)、已服用最大耐受剂量的 $\beta$ 受体阻断剂、静息窦性心律 $\geq$ 70 次/分、NYHA II - III 级患者。

(来源：医脉通)

# 新型抗癫痫药物临床应用进展及合理用药

过去的八年间，全世界共上市 8 种新型抗癫痫药，但在我国却只上市了 3 个新药，分别为拉科酰胺 (Lacosamide)、吡仑帕奈 (Perampanel)、普瑞巴林 (Pregabalin)。此外，从 2015 年至今，全球已经上市了 5 个新药，在国外普遍使用，然而我国却还是 0 上市，本文就新上市的抗癫痫药做以总结以供临床用药参考。

## 一、抗癫痫药物发展轨迹

1900-1950	1951-1985	1986-2000	2001-2015	2015-2021
苯巴比妥 苯妥英钠	卡马西平 氯巴占 氯硝西洋 地西洋 乙琥胺	非尔氨脂 磷苯妥英 加巴喷丁 左乙拉西坦 劳拉西洋	醋酸艾司利卡西平 拉科酰胺 吡仑帕奈 卢非酰胺	布瓦西坦 大麻二酚 苯甲酸酯 依维莫司 芬氟拉明

	咪达唑仑 扑米酮 丙戊酸	奥卡西平 替加宾 托吡酯 氨己烯酸 唑尼沙胺	司替戊醇	
--	--------------------	------------------------------------	------	--

## 二、新型抗癫痫药物研究进展

### 1. 布瓦西坦（Brivaracetam）：

2020年11月 *Epilepsia* 发表了一项11年开放随访研究结果，该研究随访667例癫痫患者（局灶起源）。最高200mg/d的布瓦西坦添加治疗耐受性好，55.6%的患者报告50%的发作减少，30.3%报告6月以上发作减少；服药期间存在疗效改善，该药的副作用也明显低于左乙拉西坦。

### 2. 大麻二酚（Cannabidiol）

2020年5月发表在 *JAMA Neurology* 上的一项关于大麻二酚的随机双盲临床对照试验：纳入6国38中心199例确诊Dravet患者（基线发作频率超过4次全面性强直-阵挛发作（GTCS）/4周，单药治疗失败）。研究结果显示10mg及20mg/kg/d组大麻二酚口服添加治疗，减少发作频率情况类似，10mg组安全性耐受性优于20mg组；大麻二酚加量超过10mg/kg/d，应权衡个体化有效性和安全性。

### 3. 氨基甲酸酯（Cenobamate）

2020年发表在 *The Lancet. Neurology* 的一项多中心双盲RCT研究招募16个国家的107个中心的437例癫痫患者随机分为安慰/氨基甲酸酯100mg/氨基甲酸酯200mg/氨基甲酸酯400mg四组随访18周。研究结果显示与安慰剂组相比，各实验组发作频率下降百分比中位数为24%，100mg组为35.5%，200/400mg组为55.0%；临床保留率与药物剂量升高明显相关，200mg/400mg组维持期具有显著癫痫无发作效率。

### 4. 依维莫司（Everolimus）

依维莫司关于成人结节性硬化性回顾研究发表在2020年 *Epilepsia* 上。这是一项成年结节性硬化症（TSC）患者回顾性研究，启用依维莫司（Everolimus, EVE）时间大于18岁。结果显示EVE是癫痫伴TSC患者有效的添加治疗，且获益没有年龄限制。45例患者中，副作用比较常见，包括3例死亡（2例可疑癫痫猝死（SUDEP），1例肾血管瘤急性出血）；应密切关注成年患者副作用：常见为感染、口腔炎症等。

## 5. 芬氟拉明 (Fenfluramine)

两项 RCT 证实了芬氟拉明可有效治疗 Dravet 综合征，与安慰剂组直接惊厥发作减少率高达 54%-62%。芬氟拉明既往用于肥胖症患者减肥，存在心脏毒性；上述 RCT 两项试验均未报告心脏毒性。

### 三、抗癫痫药物临床应用新证据

#### 1. 2021 年发表于 LANCET 上的 SANADII 研究：4 期开放多中心 RCT

新诊断全面起源或不能分类癫痫患者初始用药长期临床有效性和成本评估：左乙拉西坦 (LEV) vs. 丙戊酸钠 (VPA)；

LEV 与 VPA 相比，12 个月的发作缓解不符合非劣性定义，且治疗失败时间、2 年发作缓解率、初次后续发作中都更差；

结果提示 LEV 作为全面起源或不能分类的癫痫患者的一线治疗不具有临床疗效和成本优势。但仍应针对育龄期女性讨论 VPA 相关影响。

#### 2. 卡马西平 (CBZ) 和奥卡西平 (OXC) 在局灶起源癫痫应用

新型抗癫痫药物的不断出现，改变指南中的药物分布，但目前 CBA 和 OXC 仍是欧美及国内各大药物指南中局灶起源发作和全面强直-阵挛性发作的一线、二线治疗选择；

在资源匮乏地区，CBZ 仍是局灶起源癫痫最常开具的处方之一，仍需注意药物相关作用及副作用；

在美国、中国等地区 OXC 以逐渐代替 CBZ 成为局灶起源发作的一线药物方案，耐受性更好；

结果不支持 LEV 和左那沙胺 (ZNS) 作为局灶起源癫痫患者的一线治疗，LTG 仍是未来试验的比较标准。

#### 3. 药物剂量达标后的抗癫痫药物治疗 (单药失败且药物剂量 $\geq 50\%$ DDD)

单中心回顾性队列研究 (2006-2016 年)：联合治疗组 seizure-free 率显著高于单药替代治疗组及增加剂量组；联合治疗较多使用广谱抗癫痫药物。

#### 4. 耐药性癫痫的药物治疗策略 (病程 $> 2$ 年且两种以上抗癫痫药物失败)

单中心前瞻性队列研究 (2010-2018 年)：在已有抗癫痫药方案上加用或换用新类型药物，但加用或换用癫痫药物在发作相关结局中未见差异；两组间由于副作用导致的停用情况无差异。

#### 5. 新诊断癫痫患者对抗发作药物耐受

30 年以来，第二代抗发作药物应用增加，新诊断患者总体治疗耐受性未明显增加；神经系统异常、神经系统异常上升，皮疹发生率由 8.11% 下降至 4.15%；治疗前发作次数多、先前因不可耐受不良反应（AEs）而停药的药物种类多、联用药物多、女性患者是抗癫痫药物耐受性差的危险因素。

（来源：医学界神经病学频道 2021.10.12）

## ·药物警戒·

### 严格把握磷酸肌酸钠适应症，重视不良反应

2021 年 9 月 1 日，国家药监局发布“关于修订注射用磷酸肌酸钠说明书的公告（2021 年第 105 号）”，既往各厂家磷酸肌酸钠注射液的“不良反应”一栏大多未做详细阐述。国家药监局根据磷酸肌酸钠药品不良反应评估结果，确定对磷酸肌酸钠说明书内容进行统一修订完善。

监测数据显示，磷酸肌酸钠的不良反应如下（发生率未知）：

全身性反应：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克、寒战发热、疼痛、畏寒、乏力等。

皮肤及附件：皮疹、瘙痒、潮红、多汗等。

消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

神经系统：头晕、头痛、烦躁等。

呼吸系统：胸闷、呼吸困难、呼吸急促等。

心血管系统：心悸、紫绀、心动过速、心律失常、血压升高或下降等。

泌尿系统：肾功能损害、面部水肿、眼睑水肿等。

代谢和营养障碍：血钙降低等。

其他：注射部位疼痛、静脉炎等。

（来源：国家药品监督管理局，索引号 JGXX-2021-10001）

## 加拿大提示妊娠 20 周以上使用非甾体抗炎药或可致

### 未出生婴儿肾脏损害风险

2021 年 6 月 8 日，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息称，孕妇从怀孕大约 20 周或以后开始使用非甾体抗炎药（NSAIDs），可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题，并可能导致羊水过少和其他可能的并发症。

加拿大卫生部已经完成了一项安全审查，确认从怀孕约 20 周或之后开始使用非甾体抗炎药，如乙酰水杨酸（阿司匹林）、布洛芬、萘普生、双氯芬酸和塞来昔布，可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题，并可能导致羊水过少和其他可能的并发症，例如在新生儿中引发肺发育受损和关节运动功能丧失（肢体挛缩）。

根据上述研究发现，加拿大卫生部建议孕妇在怀孕大约 20 至 28 周期间不要使用非甾体抗炎药，除非主管她们的医务人员建议这样做。非甾体抗炎药的处方和非处方产品说明书标签将更新上述信息。

如果医务人员认为患者在怀孕 20 至 28 周期间使用非甾体抗炎药是必要的，加拿大卫生部建议在最短的时间内使用最低的有效剂量，如果治疗时间超过 48 小时，可考虑通过超声监测羊水水平。这些建议不适用于低剂量（81mg）阿司匹林的使用，儿童专用配方（即那些仅适用于 12 岁以下儿童）或直接用于眼部给药的非甾体抗炎药。

#### 消费者建议

- \* 在怀孕 20 - 28 周时不要使用非甾体抗炎药，除非主管医务人员建议这样做。
- \* 在怀孕最后 3 个月（即超过 28 周至妊娠结束），使用非甾体抗炎药仍是禁忌（不得使用）。
- \* 如果怀孕并使用过非甾体抗炎药，并且有健康问题，请咨询主管医务人员。
- \* 向加拿大卫生部报告任何健康产品的副作用或投诉。

（来源：药物警戒快讯 第 8 期[总第 220 期]）

## 美国删除他汀类药物孕妇禁用的警示信息

2021 年 7 月 26 日，美国食品药品监督管理局（FDA）要求取消对怀孕期间使用他汀类降脂药的最高级别警告；尽管发生了变化，但大多数患者在得知怀孕后仍应停止服用他汀类药物。FDA 对所有可用数据进行了全面审查，并要求他汀类药物制造商对药品处方信息进行更新，包括更新所有处方药说明书中的怀孕和母乳喂养信息。

患者服用他汀类药物时不应哺乳，因为药物可能会进入乳汁并对婴儿构成风险。大多数人可以暂时停用他汀类药物，直到母乳喂养结束。然而需要持续使用他汀类药物的患者，不应进行母乳喂养，可以使用婴儿配方奶粉或其他替代品。

FDA 要求修改整个他汀类药物处方信息中有关妊娠期使用的信息，这些修改包括取消在所有怀孕患者中使用这类药物的禁忌。禁忌项是 FDA 最高级别的警告，只有在该药物风

险明显超过了任何可能的获益不允许使用时才会添加。因为在一小群非常高风险的孕妇中他汀类药物的获益包括可以预防严重或可能致命的事件，所以在所有孕妇中禁用这些药物是不合适的。他汀类药物可安全用于未怀孕但可能怀孕的患者。

### **给患者的信息**

\* FDA 已要求他汀类降脂药制造商在当前的处方信息中删除最高级别的警示信息，即妊娠期患者不应使用他汀类药物。但大多数患者在得知自己怀孕后仍应停用他汀类药物。

\* 在服用他汀类药物时怀孕或疑似怀孕，请联系医务人员。医务人员会建议是否应该停止服用该药。

\* 如果没有怀孕但可能怀孕，此时使用他汀类药物是安全的。在知道自己怀孕之前服用他汀类药物，一般不太可能伤害到胎儿。

\* 正在哺乳或计划哺乳，请联系医务人员。不建议服用他汀类药物的患者进行母乳喂养。医务人员可以帮助确认母乳喂养还是需要继续服用药物将更有获益。如果需要持续他汀类药物治疗，可以使用婴儿配方奶粉和其他替代品。

\* 对于怀孕期间或哺乳期间使用的所有药物，请咨询医务人员。

### **给医务人员的信息**

\* FDA 要求他汀类降脂药造商删除当前处方信息中包含的禁忌症，即删除他汀类药物不得用于妊娠期患者的信息。

\* 医务人员应停止对大多数怀孕患者他汀类药物的治疗。或者应考虑个体患者的持续治疗需求，尤其是妊娠期心血管事件风险非常高的患者，例如纯合性家族性高胆固醇血症患者或已确诊的心血管疾病患者。

\* 未怀孕但可能怀孕的患者使用他汀类药物是安全的。告知怀孕早期意外暴露他汀类药物的患者，这种情况不太可能对发育中的胎儿造成伤害。

\* 妊娠期一般不需要治疗高脂血症。动脉粥样硬化是一个慢性过程，妊娠期暂时停用降脂药物对大多数原发性高脂血症患者长期治疗的结局影响不大。

\* 目前没有确切的证据证明他汀类药物会导致流产。

\* 观察性研究未发现在调整潜在混杂因素后，妊娠期间使用他汀类药物会导致相关的出生缺陷增加。动物数据表明他汀类药物导致畸形的可能性有限，影响发育中的神经系统或导致胚胎死亡的可能性有限。然而，他汀类药物会减少胆固醇以及可能合成胆固醇的其他生物活性物质，因此，给孕妇服用他汀类药物可能会对胎儿造成伤害。请告知孕妇这种潜在风险。

\* 一些他汀类药物已被证明会经乳汁分泌，并且基于作用机制可能会对母乳喂养的婴儿造成伤害。

\* 建议可能怀孕的患者及时将已知或疑似怀孕的情况告知医务人员；如果患者正在母乳喂养或计划母乳喂养，要跟患者讨论是否需要暂停他汀类药物治疗

（来源：中国药物警戒，第8期）

## ·抗菌药物·

### 预防围产期 B 族链球菌病（中国）专家共识

B 族链球菌（group B Streptococcus, GBS）是导致新生儿感染的主要病原体。孕妇消化道和泌尿生殖道 GBS 定植是新生儿早发型 GBS 病（GBS early-onset disease, GBS-EOD）的主要危险因素。约 50% GBS 定植的孕妇会将细菌传播给新生儿。若产时未预防性静脉应用抗生素，1%~2% 的新生儿会发生 GBS-EOD。本共识旨在规范妊娠期 GBS 筛查时机和检测方法、妊娠期 GBS 菌尿的诊治以及产时预防性抗生素使用方案，指导临床实践，预防新生儿 GBS-EOD。

#### 一、GBS 定植与母婴不良结局

1. 孕产妇感染：孕妇体内定植的 GBS 可在一定条件下致病，导致孕妇出现无症状菌尿、膀胱炎、肾盂肾炎、菌血症、羊膜腔感染、肺炎、早产、产后子宫内膜炎及产后脓毒症等以及胎儿宫内死亡。

2. 新生儿感染：母体将 GBS 传递给新生儿后，可导致子代出现败血症和中枢神经系统感染，严重时甚至死亡，存活者可因炎症损伤导致神经系统后遗症

#### 二、妊娠期 GBS 筛查

##### 推荐意见：

1. 对所有孕 35~37 周的孕妇进行 GBS 筛查，孕期患 GBS 菌尿者或既往有新生儿 GBS 病史者可直接按 GBS 阳性处理。（推荐等级 1B）

2. 对于条件不足的机构，推荐基于危险因素（产时发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、早产不可避免、未足月胎膜早破、胎膜破裂 $\geq 18\text{h}$ ）进行预防性治疗。（推荐等级 1B）

3. GBS 筛查有效期为 5 周，若 GBS 阴性者超过 5 周末分娩，建议重复筛查。（推荐等级 1B）

#### 三、围产期抗生素使用方案

##### 推荐意见：

1. 孕 35~37 周 GBS 筛查为阳性的孕妇，或既往有新生儿 GBS 病史者，或此次孕期患 GBS 菌尿者，在发生胎膜早破或进入产程后，建议针对 GBS 预防性使用抗生素。（推荐等

级 1B)

2. GBS 定植状态不详的孕妇，若有以下高危因素：产时发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、早产不可避免、未足月胎膜早破、胎膜破裂 $\geq 18\text{h}$ ，建议预防性使用能够覆盖 GBS 的广谱抗生素。（推荐等级 1B)

3. GBS 定植状态不详的孕妇，若无高危因素，但前次妊娠有 GBS 定植史，可在知情同意后，经验性针对 GBS 预防性使用抗生素。（推荐等级 1D)

4. 未破膜且未进入产程的剖宫产，不需要针对 GBS 预防性使用抗生素。（推荐等级 1B)

5. 产时针对 GBS 预防性应用抗生素的首选方案是静脉输注青霉素。（推荐等级 1B)

6. 使用抗生素前对孕妇进行青霉素皮试，若皮试阴性，使用青霉素；若皮试阳性，可在头孢类抗生素不过敏或头孢唑啉皮试阴性的情况下选用头孢唑啉；否则根据 GBS 菌株对克林霉素的药敏情况进行选择，若对克林霉素敏感，选用克林霉素，若不敏感，选用万古霉素。（推荐等级 2B)

7. 若既往青霉素过敏者此次未进行青霉素皮试，根据既往过敏表现，发生严重过敏反应的风险较低时选用头孢唑啉，发生严重过敏反应的风险较高时，可在药敏试验显示 GBS 菌株对克林霉素敏感时选用克林霉素，否则静脉使用万古霉素是唯一有效的抗生素选择。（推荐等级 1B)

#### 四、妊娠期 GBS 菌尿的处理

##### 推荐意见：

1. 妊娠期 GBS 菌尿的治疗指征（具备以下条件之一）：尿培养 GBS 阳性且有泌尿系统感染症状；尿培养 GBS 菌落计数 $\geq 10^4$  菌落形成单位。（推荐等级 1D)

2. 治疗 GBS 菌尿是，首选青霉素，可口服或静脉用药。若青霉素皮试阳性，可根据药敏试验选择敏感的抗生素，但不建议使用克林霉素。（推荐等级 1B)

（来源：中华围产医学杂志，2021，24（8）：561-569.）

## 特殊人群（慢性肝病、结核病和风湿免疫病患者）新型冠状病毒疫苗接种专家建议

2019 新型冠状病毒感染导致的 2019 冠状病毒病已形成全球大流行。当前疫苗接种正在全球范围内推广，成为控制疫情的重要措施。慢性肝病、结核病和风湿免疫病人群是 2019 新型冠状病毒感染和重症化的高危人群，应优先考虑疫苗接种。现结合国内外证据、指南，以及国内专家意见，编写了慢性肝病、结核病和风湿免疫病患者的新型冠状病毒疫苗接种操作细则，为这些特殊人群的接种提供具体建议。

### 一、慢性肝病（非肝硬化）患者

建议要点：

- 慢性肝病患者属于有限接种新冠疫苗的人群。
- 病情稳定、肝脏生物化学指标基本正常、无禁忌症及无暂缓接种情况的慢病肝病者，均应接种新冠疫苗。
- 内镜治疗且病情不稳定者，或治疗后病情稳定但发生急性疾病或合并其他慢性疾病未得到有效控制者，暂缓接种。
- 慢性肝病患者接种疫苗期间，不建议停用原有治疗药物。
- 慢性肝病患者接种疫苗后仍需遵守防疫措施。
- 慢性肝病患者接种前后应监测肝脏生物化学指标变化。

## 二、肝硬化患者

建议要点：

- 肝硬化患者在合适时机下应优先接种新冠疫苗，但通过免疫接种产生的即时和长期免疫保护作用可能不完全。
- 肝硬化患者的疫苗接种应在专科医师指导下进行。
- 肝硬化代偿期患者病情稳定，无明显症状且肝功能正常时，如无其他禁忌症，建议首选接种新型冠状病毒灭活疫苗。
- 对于肝硬化失代偿期患者，建议先行原发病治疗，待回复为代偿期后再行疫苗接种评估。
- 重症肝炎/病患者，如患者正在行抗 HBV 或 HCV 治疗，或接受原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、IgG4 相关胆管炎、自身免疫性肝炎形影药物治疗，不应停药。

## 三、结核病患者

建议要点：

- 结核病患者有必要在合适时机下采取疫苗接种主动预防 COVID-19。
- 结核病患者疫苗接种应经过结核/感染科专科评估后进行，同时合并其他疾病的患者需经相关专科评估后进行。
- 活动性结合病尚未治疗以及抗结合治疗强化期的患者，建议抗结核治疗进入巩固期病情平稳后再接种。
- 既往结核病规范治疗结束，以及已进入抗结合治疗巩固期病情平稳的结核病患者，如无其他禁忌症，均建议接种。

- 疫苗接种后应维持原抗结合治疗方案及定期评估。

#### 四、风湿免疫病患者

建议要点：

- 成人风湿免疫病患者新冠疫苗接种决策应全面考虑个人和社会因素，并由风湿免疫科医师、接种医师、初级保健医师和患者共同执行。
- 成人风湿免疫病患者病情稳定如无其他禁忌症，建议接种新冠疫苗。
- 免疫抑制剂的应用可能会降低疫苗的有效性。
- 绝大多数免疫抑制剂、生物制剂和小分子靶向药物应继续使用，无需改变免疫治疗和疫苗接种时间。如患者正在使用甲氨蝶呤、JAK 抑制剂、阿巴西普、环磷酰胺和利妥昔单抗，则需进行免疫治疗和疫苗接种时间的相应调整。

（来源：中华传染病杂志，2021，39（7）：398-407.）

## ·科研动态·

### 胃食管反流病首选治疗药物的荟萃分析

胃食管反流病（GERD）是胃或食物中的酸和液体从胃反流入食管时发生的一种消化系统疾病。从婴儿到老年的所有年龄段人群均可罹患 GERD。烧心和反流是 GERD 最常见的典型症状，此外，患者还可出现胸痛或上腹痛、恶心或呕吐、消化不良、咽喉不适、咳嗽等症状。《2020 年中国胃食管反流病专家共识》推荐将质子泵抑制剂（PPI）或钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB）作为治疗 GERD 的首选药物。近日召开的亚太消化周会议报道了一项比较 P-CAB 与 PPI 治疗 GERD 疗效的荟萃分析。

P-CAB 是一种新型抑酸药，其代表药物是伏诺拉生，通过竞争性阻断 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶中钾离子的活性，抑制胃酸分泌。在治疗 GERD 时，其酸抑制作用可持续 24 h 以上。荟萃分析的目的在于比较 P-CAB 和 PPI 治疗 GERD 患者的症状缓解率。

#### 1. 研究方法

研究者检索了截至 2020 年 9 月发表于 MEDLINE 等数据库的文献，纳入比较 P-CAB 与 PPI 治疗 GERD 临床疗效的随机对照试验，进行荟萃分析。

#### 2. 研究结果

共纳入 10 项符合标准的随机临床试验，其中 4 项将黏膜愈合作为研究终点，2 项将主观症状缓解作为研究终点。P-CAB 组共计 1443 例受试者，PPI 组共计 1390 例受试者。

伏诺拉生治疗 GERD 对症状缓解和黏膜愈合的疗效均优于 PPI (RR 2.33; 95%CI 1.4-3.86; P=0.001), 差异具有统计学意义 (图 1)。

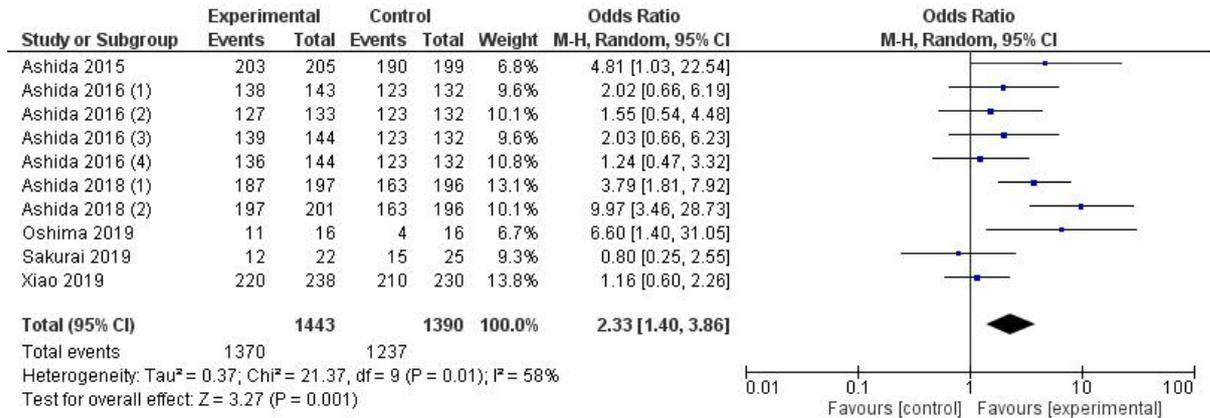


图 1 伏诺拉生与 PPI 治疗 GERD 的疗效比较

亚组分析显示, 伏诺拉生治疗 GERD 黏膜愈合率显著优于 PPI (RR 1.06; 95%CI 1.04-1.08; P=0.00001) (图 2)。

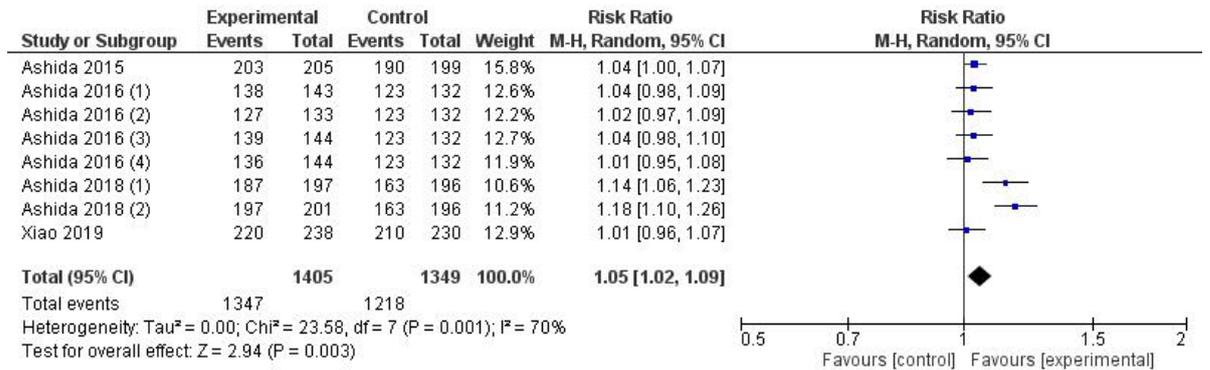


图 2 比较伏诺拉生与 PPI 治疗 GERD 的黏膜愈合情况

### 3. 研究结论

研究结果表明, 伏诺拉生治疗重度反流性食管炎的疗效优于 PPI, 并可减轻 GERD 症状。与 PPI 相比, 伏诺拉生治疗 GERD 在症状快速和短期缓解以及长期维持方面表现出更大获益。在黏膜愈合方面, 伏诺拉生的疗效也优于 PPI。

(来源: 医脉通)

## J Clin Oncol: 依鲁替尼治疗可明显增加 CLL 患者的房颤、出血和心衰风险

依鲁替尼 (Ibrutinib) 可降低慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的死亡率。但它还会增加心房颤动 (AF) 和出血的风险, 引起人们对心力衰竭 (HF) 和中枢神经系统缺血事件的担忧。迄今为止, 这些风险的严重程度仍难以量化。

采用链接行政数据库, Abdel-Qadir 等研究人员对 2007 年至 2019 年间确诊为 CLL 的安大略省患者进行了一项基于人群的队列研究, 将采用依鲁替尼治疗的患者和采用化疗治疗的未用过依鲁替尼治疗的患者进行匹配分析。研究结果是 AF 相关的医疗保健接触、医院诊断的出血、新诊断的 HF 以及因卒中和急性心肌梗死 (AMI) 住院。

研究共匹配了 778 对依鲁替尼治疗的和依鲁替尼未暴露过的 CLL 患者 (n=1556)。依鲁替尼治疗患者和对照患者的 3 年 AF 相关医疗保健接触率分别是 22.7% (95% CI 19.0-26.6) 和 11.7% (9.0-14.8); 3 年医院诊断的出血率分别是 8.8% (6.5-11.7) 和 3.1% (1.9-4.6)。依鲁替尼治疗的患者更可能早早开始抗凝治疗。在将抗凝作为时变协变量进行调整后, 依鲁替尼仍与出血呈正相关 (HR 2.58; 95% CI 1.76-3.78)。依鲁替尼治疗患者和对照患者的 3 年 HF 风险分别是 7.7% (95% CI 5.4-10.6) 和 3.6% (2.2-5.4)。此外, 两组间的缺血性卒中或 AMI 的发生风险无明显差异。

综上所述, 依鲁替尼与慢性淋巴细胞白血病患者的 AF、出血和 HF 风险增加相关, 但与 AMI 或卒中的发生风险无关。

(来源: Journal of Clinical Oncology. August 31, 2021. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.00693>)

## **JNNP: ChAdOx1 nCov-19 疫苗接种后脑静脉窦血栓形成的临床和生物学特征**

新冠病-19 疫苗的开发速度前所未有的, 自 2021 年 1 月以来, 阿斯利康/牛津大学 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗已在全球 4 亿多人中接种。欧洲药物和保健品管理局 (MHRA) 于 2021 年 4 月报告了 ChAdOx1 nCoV-19 接种后出现罕见部位血栓形成合并血小板减少综合征 (称为疫苗诱导免疫性血栓性血小板减少症 (VITT))。VITT 的频率因年龄组而异。截至 2021 年 7 月 21 日, MHRA 共报告了 411 例 VITT 病例, 病死率为 17.76% (73/411)。报告了来自英国伦敦一个三级转诊中心的四例 VITT 患者的经验, 他们患有脑静脉窦血栓形成 (CVST) 并伴有或不伴其他血栓形成。

所有四名患者均为 41-46 岁的女性, 在 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗接种后 7-28 天诊断为 VITT。每个人都表现为头痛和不同程度的神经功能缺损。患者 1 的神经成像显示广泛的血栓形成, 累及硬脑膜静脉窦和皮质浅静脉, 以及双侧壁沟相关的蛛网膜下腔出血, 但

在腹部成像中未检测到血栓形成。患者 2 最初表现为上矢状窦血栓形成，伴有右侧神经功能缺损、肝内门静脉分支血栓和与肺栓塞（CT 肺血管造影（CTPA））一致的非闭塞性节段性肺动脉充盈缺损。2 周后进行的 CT 静脉造影（CTV）显示，随着血栓大小的减小，情况有所改善。在患者 3 中，CTV 显示广泛的硬脑膜静脉窦血栓影响上矢状窦、左横窦和乙状窦，CTPA 显示一个巨大的鞍状栓子，广泛的血栓延伸到两侧的所有叶支，具有右心劳损的特征，MRI 进一步显示了血栓形成的皮质静脉和蛛网膜下腔出血的多个部位。对于患者 4，CTV 显示广泛的 CVST，左后颞叶继发梗死/水肿。腹部 CT 扫描显示门静脉和肝静脉血栓。

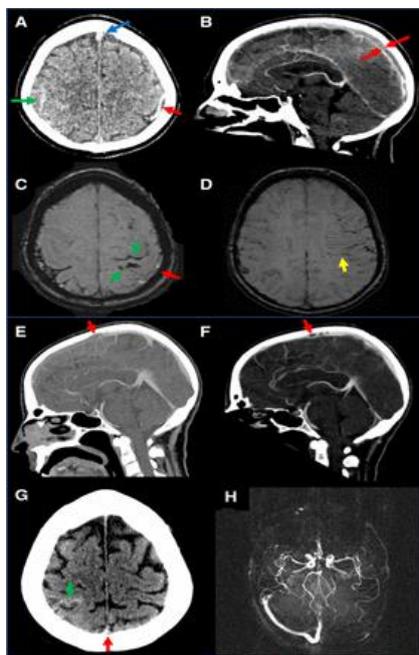


图 1 四例脑静脉窦血栓形成疫苗诱导的免疫性血栓性血小板减少症患者的头颅影像

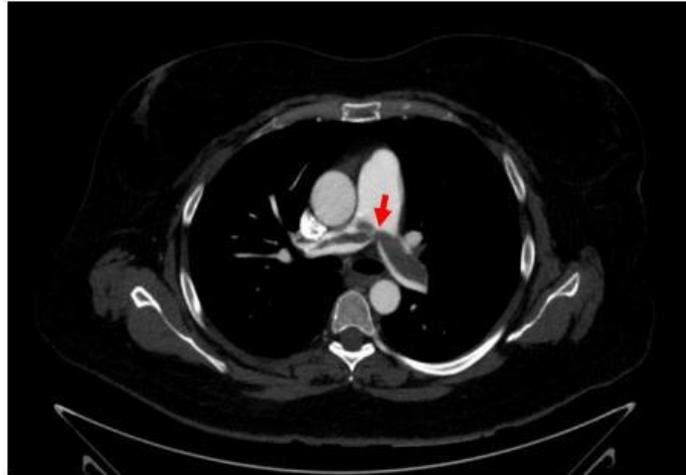


图 2 主肺动脉水平的 CT 图像

所有患者采用统一的治疗方法,紧急血浆置换(PLEX)与静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、高剂量类固醇联合使用(静脉注射 1 g 甲基强的松龙,然后静脉注射或口服 20 mg 地塞米松,持续 4 天,并在接下来的几天内逐渐减少剂量)和含利妥昔单抗的非肝素抗凝剂(最初为阿加曲班)(375 mg/m<sup>2</sup>)。所有四名患者均存活,症状完全消失,实验室标记物支持该治疗方法,目前估计该综合症的死亡率为 70%,尤其是有出血证据的患者。脑梗死转化为出血是公认的并发症,严重的血小板减少和低纤维蛋白原血症以及抗凝治疗的需 要可能会加剧 CVST 的恶化。

本文介绍的四例患者的治疗代表了一种积极的 VITT 治疗方法,这在患者的良好预后中起到了核心作用。所有四名患者的血管性血友病因子抗原和活性以及纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平均显著升高。循环因子 VIII、血栓调节蛋白、E-选择素、细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1 和 P-选择素也有不同程度的升高。这些发现提示 VITT 时纤溶活跃,并存在血小板和内皮细胞的炎症反应。相比之下,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、抗凝血酶、蛋白 S 和蛋白 C 的改变并不显著,表明患者没有发生弥散性血管内凝血。

这是第一项结合 VITT 成像研究免疫、凝血/止血、血小板和内皮功能障碍的研究。本文报告的结果表明,针对发病机制的快速攻击性治疗可能是有益的。

(来源: Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Published Online First: 25 May 2021.)

## 《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。