

# 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 刘娜 王海涛 李亚  
张莉 余静洁 李友佳 谢姣  
王岩

## 本期责任编辑

王岩

## 投稿电话

029-87679574

## 电子邮箱

[jdeyyxb@163.com](mailto:jdeyyxb@163.com)

## 网址

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

Hospitals/Main

2020年第2期(总第85期)

·药事管理·	1
国家卫健委印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见通知	1
我院召开2020年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议	2
·治疗指南·	3
万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测共识	3
解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识摘要	6
·合理用药·	9
我院深静脉血栓MDT团队参与血友病患者抗凝治疗的案例分析	9
阿帕替尼等抗血管生成药物为何会引起血压升高甚至高血压?	13
·药物警戒·	14
孟鲁司特钠遭FDA黑框警告:严重神经/精神事件和自杀风险	14
·抗菌药物·	16
治疗MRSA菌血症:两种抗菌药物并未胜过一种	16
头孢他啶/阿维巴坦一应对碳青霉烯类耐药威胁	17
·科研动态·	18
Blood:采用CAR T细胞治疗难治性/复发性非霍奇金淋巴瘤	18
NEJM:阿司匹林与肝细胞癌和肝脏相关死亡的关联	18
Lancet:小檗碱(黄连素)可减少结直肠癌复发	19
·处方点评·	20
我院马来酸桂哌齐特注射液临床使用专项点评分析	20

# ·药事管理·

## 国家卫健委印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见通知

### 一、文件制定背景

药品支出是群众医疗支出的重要组成部分，保障药品供应和促进临床规范合理用药，是药品供应保障全链条中的重要环节，也是解决看病贵问题的重点。目前，药品集中采购和使用改革持续深化，为在药品供应保障层面解决看病贵问题提供了有力保障。加强医疗机构药事管理，实现医疗机构药品品种遴选、采购、供应、储存、临床使用等全流程规范管理，保障医疗质量和安全，促进合理用药，成为当前工作的重点。近年来，我国合理用药水平逐步提升，但一些地方医疗机构不合理用药制约机制仍需健全，药学服务尚不能满足临床需求。

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，按照深化医改重点任务安排，国家卫生健康委同教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家医保局、国家药监局 6 部门制定了《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》（以下简称《意见》）并经国务院同意，近日印发各省、自治区、直辖市人民政府和新疆生产建设兵团实施。

### 二、文件主要内容

《意见》共有 6 部分。

一是加强医疗机构药品配备管理。包括规范医疗机构用药目录、完善医疗机构药品采购供应制度、完善药事管理与药物治疗学委员会制度 3 方面措施。提出推动各级医疗机构形成以基本药物为主导的“1+X”用药模式，“1”为国家基本药物目录；“X”为非基本药物。强化医疗机构药事管理与药物治疗学委员会作用，成立国家级、省级、地市级药事管理与药物治疗学委员会，提供相应技术支持。

二是强化药品合理使用。包括加强医疗机构药品安全管理、提高医师临床合理用药水平、强化药师或其他药学技术人员对方剂的审核、加强合理用药管理和绩效考核 4 方面措施。提出优先选用国家基本药物、国家组织集中采购和使用药品及国家医保目录药品。合理用药相关指标纳入医疗机构及医务人员绩效考核体系

三是拓展药学服务范围。包括加强医疗机构药学服务、发展居家社区药学服务、规范“互联网+药学服务” 3 方面措施。要强化临床药师配备，鼓励医疗机构开设药学门诊。规范电子处方在互联网流转过程中的关键环节的管理，电子处方审核、调配、核对人员必须采取电子签名或信息系统留痕的方式，确保信息可追溯。

四是加强药学人才队伍建设。包括加强药学人才培养、合理体现药学服务价值、保障药师合理薪酬待遇 3 方面措施。提出在医疗服务价格中统筹考虑药学服务的成本和价值，激励药学人员在促进合理用药、减少资源浪费等方面发挥积极作用。医疗机构应在药师薪酬中体现其技术劳务价值。医保部门将药师审核处方情况纳入医保定点医疗机构绩效考核体系。

五是完善行业监管。包括开展药品使用监测和临床综合评价、加强合理用药监管、规范药品推广和公立医疗机构药房管理 3 方面措施。国家卫生健康委会同相关部门建立抽查机制，每年组织对各省（区、市）处方有关情况按一定比例进行抽查，各地也要相应加大抽查和公布力度。医疗机构要加强对参加涉及药品耗材推广的学术活动的管理。

六是强化组织实施。从加强组织领导、强化部门协作、加强督促指导、加强宣传引导 4 个方面提出了工作要求。提出中药药事管理要根据中医药特点，明确由国家中医药局会同相关部门另行制定实施。

（来源：国家卫健委官网）

## 我院召开 2020 年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议

2020 年 4 月 30 日，我院召开了 2020 年第一次药事管理与药物治疗学委员会会议。现将主要内容通报如下：

### 一、会议议题

1. 为加强医院药事管理工作，本次药事会对我院《药品采购管理办法》及《药品不良反应/事件监测管理办法》进行了审议。
2. 《药品不良反应/事件监测管理办法》主要对奖罚办法进行了修订，明确了各科室应报告例数的计算方法（出院人数的 1%）。
3. 审议了第一批 25 种及第二批 32 种国家集中采购药品的采购事宜，同时审议了带量采购相关品种的淘汰建议。
4. 对“2018 年国谈药品”的 36 个品规的采购事宜进行了审议。对已经临采的 36 种、已提出申请但未采购的 24 种、尚无申请的 30 种“2019 年国谈药品”的采购事宜进行了审议。
5. 会议对长期滞销的 43 个西药品规、56 个中成药品规进行了淘汰审议。
6. 会议审议了药品信息变更情况，包括药品价格调整情况（西药 57 例次、中成药 3 例次、中草药 10 例次、制剂原料 9 例次）、规格或产地变更情况（西药 73 个品规、中成药 26 个品规）。

7. 通报了 2019 年我院抗菌药物管理情况、各项使用指标和处方点评情况及下一步管理工作。
8. 通报了 2019 年我院重点监控药品、麻醉药品、药品不良反应、处方点评及药品质量的管理情况。

## 二、会议决议

经全体与会委员讨论，形成以下决议：

1. 会议同意《药品采购管理办法》、《药品不良反应/事件监测管理办法》的修订。
2. 会议同意“4+7”药品的采购建议。
3. 会议原则上同意对国谈药品根据临床需求按处方采购，但应严格控制品规数。
4. 会议同意淘汰长期滞销的 43 个西药品规、56 个中成药品规。
5. 会议同意西药（57 例次）、中成药（3 例次）、中草药（10 例次）、制剂原料（9 例次）的价格调整，同意 73 个西药以及 26 个中成药的规格或产地变更。
6. 会议同意对 15 种药品的不合理处方进行拦截，对 38 种高警示、易混淆、麻精、抗凝、以及“4+7”中选药品设置处方提示，对 55 种辅助用药进行处方限量。
7. 会议同意了 25 个超说明书用药申请，否决了 6 种超说明书用药申请。
8. 会议原则上同意抗菌药物、重点监控药品、基本药物的管理建议及目标，按月进行考核，具体考核指标及办法报党政联席会批准。
9. 会议同意药品不良反应上报的管理建议，同意执行新修订的《药品不良反应/事件监测管理办法》。

（来源：药事管理与药物治疗学委员会）

## ·治疗指南·

### 万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测共识

万古霉素是经典的糖肽类抗菌药物，是对 MRSA 感染的一线治疗药物。由于其治疗窗窄，有潜在的肾毒性等问题，万古霉素的治疗药物监测就显得尤为必要。但学术界对于万古霉素治疗药物监测的争议一直存在，尤其是在监测靶目标到底选用谷浓度还是 AUC/MIC 的问题上分歧较大，甚有学者提出：采用谷浓度达标作为靶目标进行监测可能是一个糟糕的终点。近年来，由于临床研究的不断深入，对于万古霉素的治疗药物监测靶目标更加倾向于使用 AUC/MIC。2020 年 3 月，美国卫生系统药师协会（ASHP）、美国感染病学学会（IDSA）、

儿童感染性疾病学会（PIDS）以及感染性疾病药师学会（SIPD）联合推出了万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测共识指南和综述。该综述更新了最新的循证医学证据，对万古霉素治疗严重 MRSA 感染对治疗药物监测相关问题提出了推荐意见，兼顾成人与儿科患者，厘清既往争议较大的靶目标、监测采血时间点以及儿科剂量调整等相关问题。

**【推荐 1】**对于疑似或确诊严重 MRSA 感染的患者，推荐将个体化给药 AUC/MIC 目标值设定为 400 至 600（假设万古霉素 MIC=1mg/L）以达到最佳的临床疗效，同时提高患者的用药安全性（A-II）。对于大多数肾功能正常的患者，当 MIC=1mg/L（A-II）时，建议每 8~12 小时间歇性输注 15~20mg/kg（基于实际体重）的剂量。在肾功能正常的患者中，当 MIC=2 mg/L 时，此给药剂量可能无法达到 AUC/MIC 的治疗目标。

（译者注：原文中的 MIC 均通过微量肉汤稀释法获得，即 MIC<sub>BMD</sub>，BMD=with the MIC determined by brothmicrodilution，为方便阅读下文统一为 MIC）

**【推荐 2】**鉴于万古霉素的治疗范围狭窄且使用 AUC 指导剂量调整的 AKI 风险最小，因此管理万古霉素剂量最准确且最佳的方法应通过监测 AUC 来指导万古霉素的剂量调整（A-II）。我们建议可以采用以下两种方式进行：

a.收集 2 个血药浓度时间点（C<sub>max</sub>：在输注完毕后 1~2 小时获得接近稳态分布后的峰浓度，C<sub>min</sub>：在一个给药间隔结束前达到的谷浓度），在样本采集过程中不需要在相同的给药间隔内，并利用一阶 PK 方程估算 AUC（A-II）。

b.监测 AUC 的首选方法包括使用贝叶斯软件程序，该程序嵌入了基于丰富采样的万古霉素数据的 PK 模型（如贝叶斯先验），以基于 1 或 2 个万古霉素浓度点来优化万古霉素给药，且至少具有 1 个谷浓度。最好获取 2 个时间点的浓度（即峰和谷浓度）以使用贝叶斯方法（A-II）估算 AUC。在某些患者中，仅使用谷浓度可能就足以通过贝叶斯方法估计 AUC，但是需要更多的数据来确认不同患者群体使用仅使用谷浓度数据的可行性（B-II）。

**【推荐 3】**在大多数医疗机构中，过渡到使用 AUC/MIC 作为目标监测时，当万古霉素 MIC≤1mg/L，临床医生应保守地将疑似或确诊 MRSA 感染患者的万古霉素 AUC 值作为监测目标。鉴于早期治疗的重要性，万古霉素靶目标暴露应在治疗过程中尽早完成，最好是在最初的 24~48 小时内（A-II）。因此，在这些情况下，使用贝叶斯法进行 AUC 监测可能是明智的，因为它不需要万古霉素稳态血药浓度就可以实现早期评估 AUC 靶目标。

**【推荐 4】**依据 MRSA 严重感染患者的临床疗效和肾毒性数据，不再建议单纯将谷浓度监测目标设定为 15~20mg/L (A-II)。非侵袭性 MRSA 或其他感染的患者目前没有足够的证据指出应仅使用谷浓度还是 AUC 进行万古霉素剂量的调整。

**【推荐 5】**建议严重 MRSA 感染使用万古霉素治疗的患者进行治疗药物监测，以持续达到 AUC 目标值（假定 MIC=1mg/L，除非使用微量肉汤稀释法测定出 MIC 大于或小于 1mg/L）。此外，还建议对所有具有肾毒性高风险的患者（例如重症患者同时接受其他肾毒性药物治疗）、肾功能不稳定的患者（即明显恶化或改善）以及疗程较长的患者（超过 3~5 天）进行万古霉素治疗药物监测。我们建议监测的频率应基于临床判断。对于血流动力学不稳定的患者（如终末期肾脏疾病的患者）应频繁或每日进行监测；对于血流动力学稳定的患者可每周监测一次 (B-II)。

**【推荐 6】**根据当地万古霉素药敏监测数据，在大多数经验给药的情况下，万古霉素的 MIC 应假定为 1mg/L。当 MIC> 1 mg/L 时，使用常规剂量达到 AUC/MIC $\geq$ 400 靶目标的可能性较低，而使用更高的给药剂量可能会产生不必要的毒副作用，此时应根据临床情况决定是否改变治疗方案。另外，当 MIC<1 mg/L 时，我们不建议降低万古霉素剂量以达到 AUC/MIC 目标。在使用自动化药敏检测设备时应当注意检测方法的局限性，包括 MIC 的精确度和变异性，结果取决于所用的检测方法 (B-II)。

**【推荐 7】**持续输注的药动力学数据表明，当无法达到 AUC 目标时，持续输注方案可能是常规间断输注的合理替代方案 (B-II)。根据目前的数据，负荷剂量为 15~20mg/kg，然后持续输注每日维持剂量为 30~40 mg/kg（最高 60 mg/kg），以达到 20~25mg/L 的目标稳态浓度，这在重症患者治疗中应当被考虑到 (B-II)。AUC<sub>24</sub> 可以通过将稳态浓度\*24h 来简单的计算。为了简便的实现所需的药物暴露，可以通过更改输注速度来实现，这在重症患者中是非常必要的手段 (B-II)。

**【推荐 8】**当目标浓度为 15~25mg/L 的稳态浓度或 10~20mg/L 的谷浓度时，持续输注发生肾毒性的风险与间断输注相似或更低。需要进一步研究来比较基于测得的药物暴露 AUC<sub>24</sub> 和容易引起肾毒性的因素（如接受持续输注或间断输注万古霉素的患者同时接受其他肾毒性药物、利尿剂和/或升压药物治疗）的关系。

**【推荐 9】**为了在疑似或确诊 MRSA 感染的重症患者中快速达到目标浓度，可以考虑间断输注万古霉素 20~35 mg/kg 的剂量 (B-II)。

**【推荐 10】**根据成人数据外推出儿童的 AUC 靶目标为 400 mg·h/L（但如果 MRSA 的万古霉素 MIC $\leq$ 1 mg/L，则可能达到 600 mg·hr/L）。因此，建议儿童初始万古霉素剂

量在肾功能正常且疑似严重 MRSA 感染（包括肺炎，化脓性肌炎，多发性骨髓炎，复杂菌血症和坏死性筋膜炎）的患者：

-对于 3 个月至 12 岁以下的儿童，每 6 小时分 60~80 mg/kg/day，或

-对于≥12 岁的儿童，每 6 至 8 小时分 60~70 mg/kg/day（A-II）。

肾功能储备充足的儿童每日最大经验剂量通常为 3600 mg（C-III）。大多数儿童通常给药日剂量不应超过 3000 mg，且应根据测得的浓度调整剂量以达到 AUC/MIC 靶目标。当剂量超过 2000~3000 mg/day 时，建议尽早监测万古霉素血药浓度（AIII）。此外，对于肾清除率较差或亢进的患者，应仔细监测血药浓度和肾功能，因为在治疗的前 5 天可能会发生肾功能的改变。

**【推荐 11】**根据新生儿到青少年患者的万古霉素清除率的变化规律，建议对所有儿童年龄组进行 AUC 指导的万古霉素治疗药物监测，建议采用贝叶斯法估算。根据现有数据，AUC 指导儿科剂量调整的建议与成人一致，包括对 1 个谷浓度应用贝叶斯法估算或 2 个浓度应用一阶 PK 方程计算（B-II）。基于贝叶斯法的 AUC 指导剂量调整可能是实现万古霉素个体化给药的最佳方法，因为它可以结合不同的年龄，体重和肾功能进行估算。万古霉素的血药浓度和肾功能均应监测，因为小儿万古霉素清除率和肌酐清除率并非相关性始终较好。此外，为了维持 AUC 靶目标暴露并降低 MRSA 感染治疗中潜在 AKI 的风险，必须进行积极的治疗药物监测。

（来源：仁怡药学）

## 解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识摘要

### 1 发热儿童解热镇痛药的临床合理应用

#### 1.1 临床应用基本原则（5R 原则）

即合适的病人（right patient）、合适的药物（right drug）、合适的剂量（right dose）、合适的给药时间（right time）和合适的给药途径（right route）。

#### 1.2 常用解热镇痛药的特点及推荐用法见表 1。

表 1 对乙酰氨基酚与布洛芬特点及推荐用法

变量	对乙酰氨基酚	布洛芬
体温下降时间	1~2h	1~2h
起效时间	<1h	<1h
达峰时间	3~4h	3~4h

作用持续时间	4~6h	6~8h
适用年龄	2 月龄及以上	6 月龄及以上
给药途径	口服、栓剂	口服、栓剂、静脉
每次最大剂量	600mg 或 15mg/kg, 取较低剂量	400mg 或 10mg/kg, 取较低剂量
每日最大剂量	2.0g 或 2 岁以下 60mg/kg, 2~12 岁 75mg/kg, 取两者较低剂量	2.4g 或 40mg/kg, 取两者较低剂量

### 1.3 临床合理使用

解热镇痛药的临床合理应用除了坚持合理用药的 5R 原则, 还需要综合考虑患儿的年龄、肝肾功能状态、药物间相互作用、特殊情况下应用问题等。

#### 1.3.1 不推荐对乙酰氨基酚与布洛芬联合或交替使用

对乙酰氨基酚和布洛芬均属于抑制下丘脑体温调节中枢而引起退热的效果, 虽然对乙酰氨基酚与布洛芬联合使用较单用对乙酰氨基酚或布洛芬可以降低体温的度数略多一点, 但没有显著的临床意义, 不能提高患儿的舒适程度; 两药联合使用增加了药物不良反应的风险。因此, 各国儿童退热药使用指南均不推荐两药联合或交替用于退热治疗。

#### 1.3.2 不推荐解热镇痛药与含有解热镇痛药的复方感冒药合用

单一成分的解热镇痛药与含有相同药物成分的复方感冒药联合使用, 有重复用药, 甚至药物过量中毒的风险, 因此这两类药物应避免联用。

#### 1.3.3 长期发热儿童的退热治疗不是主要目的

长期发热儿童的关注点在于确认发热的病因, 而不是单纯的退热治疗。包括国外指南、荟萃分析等均指出, 退热治疗主要是在发热引起不适等情况下才考虑。

#### 1.3.4 2 月龄以下的婴儿、新生儿禁用解热镇痛药

非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 需通过肝脏转化代谢为有生理活性的成分, 参与抑制前列腺素合成酶, 减少前列腺素 E 合成与释放, 调控体温调节中枢发挥体温调节作用。新生儿及婴幼儿肝肾功能发育不健全且不成熟, 对 NSAIDs 的转化代谢排泄较年长儿及成人相对慢, 药物蓄积易致肝肾损伤, 甚至不可逆的组织结构变性坏死。世界卫生组织建议 2 月龄以内婴儿禁用任何解热镇痛药物。

#### 1.3.5 接种疫苗后退热药的使用

尽管某些疫苗如麻疹-风疹-腮腺炎疫苗等存在接种后发热的风险, 但不推荐在疫苗接种后预防性使用退热药物。退热药预防性使用可能降低疫苗接种的免疫反应与效果, 如有发热, 建议按前述原则处理。

### 1.3.6 退热药无效时的处理原则

退热药物使用后多在 30~60min 体温开始下降，部分患儿如仍高热不退，亦不宜短期内重复使用退热药物，一般应间隔 4h 以上；期间应重点关注病因的查找与治疗，辅以恰当的物理降温措施。不宜盲目加用糖皮质激素作为退热治疗。

## 2 解热镇痛药物的不良反应及处理见表 2

表 2 对乙酰氨基酚及布洛芬不良反应及处理

药品	不良反应	处理措施
对乙酰氨基酚	常规剂量下较少引起不良反应，偶见皮疹、荨麻疹、药物热及粒细胞减少；但长期大量用药会导致肝肾功能异常，甚至急性肝衰竭。此外，对乙酰氨基酚可能导致罕见严重的皮肤反应，包括致命的 Stevens Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症等	发生严重不良反应时应停药，并给予对症处理；发生急性中毒应给予乙酰半胱氨酸解救，根据病情给予相应处理
布洛芬	一般为轻度的肠胃不适，偶有皮疹、耳鸣、头痛等，严重可引起消化道出血，亦有布洛芬引起急性肾损伤的报道	发生严重不良反应时应停药，如出现胃肠出血或溃疡给予质子泵抑制剂；发生急性肾损伤时，应根据肾损伤严重程度采取不同的治疗

## 3 解热镇痛药物与其他药物的相互作用见表 3

表 3 对乙酰氨基酚及布洛芬与其他药物的相互作用

药品	相互作用
对乙酰氨基酚	与卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、异烟肼合用增加肝毒性 与利福平合用可能减弱退热效果 长期大量与阿司匹林或其他非甾体类抗炎药合用可显著增加肾毒性的发生风险 与华法林合用可以增加出血的风险
布洛芬	与其他非甾体类抗炎药合用可增加胃肠不良反应 与抗凝药（如华法林）、抗血小板药（如阿司匹林）合用可增加出血风险 与地高辛、甲氨蝶呤合用可升高这两种药物的血药浓度 与环孢素合用可增加肾毒性 与锂剂合用可升高锂的血药浓度 与呋塞米合用可减弱呋塞米的排钠及降压作用，同时增加肾毒性 与二甲双胍合用可增强降糖作用，可能出现低血糖风险

## 4 解热镇痛药物过量的处理

遇到可疑或确定的解热镇痛药物过量或中毒，应尽快确定过量或中毒药物的名称、剂量、服用时间，评估中毒的严重程度，判断本单位是否具有救治能力，若无救治能力，应在进行

稳定生命体征等抢救性治疗后，在尽量保证安全的前提下，尽快将患儿转至有救治能力的医院。

解热镇痛药物过量或中毒常由误服或重复用药导致，严重者可危及生命，临床医师必须高度注意过量或中毒的可能性。中毒的救治需要严密监护，使用解毒剂、血液净化等复杂的治疗方法和技术，基层医院往往不具备救治条件，因此应将患儿转运至有救治能力的医院。若患儿生命体征稳定，应在初步处理后尽快转运；若生命体征不稳定，则应在进行稳定生命体征的抢救措施及初步处理后，尽快转运至有救治能力的医院。转运途中应采取必要措施，尽量保证患儿安全。若有特效解毒剂，应在转运前尽早使用。

对乙酰氨基酚中毒应予 N 乙酰半胱氨酸解毒，8~10h 给药可显著减低肝毒性，超过 24h 则疗效较差。开始口服 140mg/kg，随后按照 70mg/kg，每 4h 用药 1 次，共给予 17 次（总剂量为 1330mg/kg）。布洛芬中毒尚无特效解毒剂。

（来源：中华实用儿科临床杂志，2020.3）

## ·合理用药·

### 我院深静脉血栓 MDT 团队参与血友病患者抗凝治疗的案例分析

#### 1. 临床资料

患者，男，32 岁，体重 70kg，BMI 22.86 (kg/m<sup>2</sup>)，因“乙型血友病 30 年，双膝疼痛 20 余年，加重 1 年”入院。患者 30 年前因皮下易出现皮下瘀斑而诊断为 B 型血友病。近 20 年双膝关节疼痛逐渐加重，近 1 年来疼痛明显。门诊双膝关节 X 线片示：双侧股骨内外侧髁、胫骨髁间嵴、胫骨平台及髌骨边缘骨质增生变尖，关节面间隙变窄。凝血结果显示：APTT 48.8s，APTT 即刻纠正时间 27.5s，两小时纠正时间 43.8s，凝血因子全套：FIX：C 1.6%。肝肾功能正常。入院诊断：血友病性关节炎（双膝、双踝），血友病 B。术前采用 Caprini 模型评估患者 VTE 风险，评分 0 分，VTE 低危。入院后完善相关检查，于入院第 3 天行“双侧人工全膝关节置换术及右侧跟腱挛缩松解术”，术前半小时给予人凝血酶原复合物（prothrombin complex concentrate, PCC）6400IU 持续静脉滴注，术后 1、2 天给分别静脉滴注 PCC 4000IU，复查凝血因子全套示：FIX：C 86.6%。术后 Caprini 评分 5 分，VTE 高危，术后使用足底静脉泵预防下肢深静脉血栓，积极进行康复锻炼。术后第 11 天，患者活动时不慎磕伤左侧小腿致出血。当日给予静脉输注 PCC 5000IU，术后 12 日输注 PCC 4000IU，当日患者左下肢明显肿胀。双下肢静脉彩超示：左侧髂静脉及左下肢静脉内血栓形成，左侧

大隐静脉上段血栓形成。紧急为患者行“下腔静脉滤器植入术”，并给予依诺肝素 40mg 1h q12h 抗凝。复查凝血因子全套示：FII:C 246.1%，FV:C135.2%，FVII:C77.1%，FVIII:C346.71%，FIX:C 38.7%，FX:C 235.6%，FXI:C172.3%，FXII:C 46.2%。凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）98.05 ng/ml，纤溶酶- $\alpha$ 2 纤溶酶抑制物复合物（PIC）1.19ug/ml，血栓调节蛋白（TM）14.12TU/ml，组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物（t-PAI-C）7.27ng/ml。治疗后患者左下肢肿胀逐渐消退。患者于术后第 24 天出院，停用依诺肝素，加用利伐沙班 10mg po bid 抗凝，通过底物发色法（希森美康 CS5100 全自动凝血分析仪）检测利伐沙班血药浓度监护患者抗凝疗效，峰浓度为服药后 2-4 小时，谷浓度为下一次服药前。抗凝治疗期间患者 VTE 无复发，无出血事件。患者 D-二聚体变化及抗凝药物使用情况见图 1，FIX%:C 变化情况见图 2，住院期间其他凝血指标变化及抗凝药物监测结果表 1。

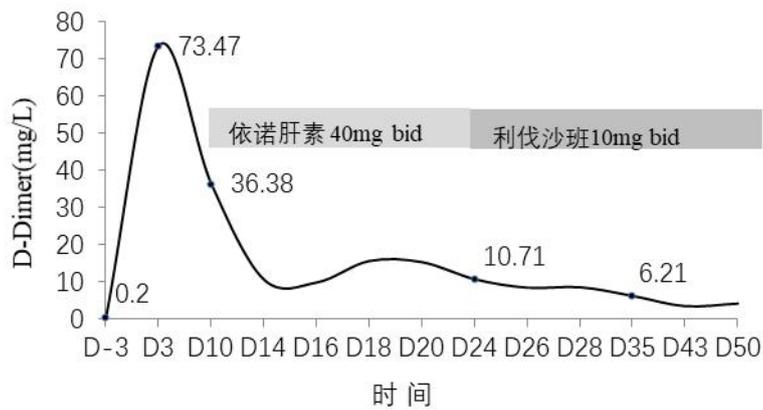


图 1.D-二聚体变化及抗凝药物使用情况

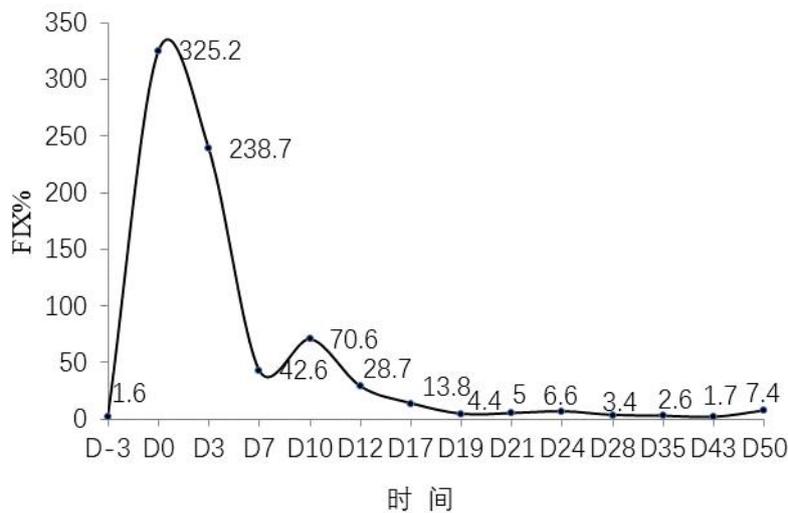


图 2.FIX 活动度变化情况

表 1 治疗期间主要凝血指标变化及抗凝药物监测结果

	APTT /s	TM /TU·ml <sup>-1</sup>	TAT /ng·ml <sup>-1</sup> 1	PIC /ug·ml <sup>-1</sup> 1	tPAI-C /ng·ml <sup>-1</sup> 1	Anti-FXa/ IU·ml <sup>-1</sup>	Riv C <sub>max</sub> /ng·ml <sup>-1</sup>	Riv C <sub>min</sub> /ng·ml <sup>-1</sup>
D-3	48.8							
D0	33	20.51	140.66	2.6	6.43			
D10	37.1							
D12	35.1	14.12	98.05	1.19	7.27			
D18	45.8		13.22			0.56		
D19	39.8		61.71			0.64		
D24	31.3					0.3		
D27	68.4						217.3	60.7
D34	52						189.0	72.3
D38							190.0	82.3

D-3: 术前 3 天, D0: 手术天, D10: 术后第 10 天, APTT: 活化部分凝血酶原时间, TM: 血栓调节蛋白, TAT: 凝血酶-抗凝血酶复合物, PIC: 纤溶酶- $\alpha_2$  纤溶酶抑制物复合物, tPAI-C: 组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物, Anti-FXa: 抗 Xa 因子活动, Riv C<sub>max</sub>: 利伐沙班峰浓度, Riv C<sub>min</sub>: 利伐沙班谷浓度。

## 2. 讨论

### 2.1 血友病患者围术期尚无统一 VTE 预防方案

VTE 是骨科大手术发生率较高的并发症, 也是患者围手术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素之一。中国骨科大手术 VTE 预防后的流行病学研究发现: 深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 的发生率为 1.8~2.9%, 骨科大手术后常规进行 VTE 预防, 可以显著降低 DVT 与肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 的发生率。一项回顾性研究结果显示血友病患者行关节置换术, 症状性 VTE 的发生率为 0.5%。该研究共纳入 42 例患者, 手术 71 例次, 其中所有手术都采用了弹力袜预防 VTE, 10.5% 的手术使用间歇气动加压装置, 2.8% 的患者使用了低分子肝素。另一项纳入 46 例行关节置换术血友病的研究显示, 23 例在术后使用了间歇气动加压装置预防 VTE, 4 例使用了低分子肝素。1 例患者发生了症状性下肢深静脉血栓, 1 例发生肺栓塞。无无症状性 DVT 发生。中国血友病骨科手术围术期处理专家共识建议血友病患者围术期采用物理方式预防下肢血栓形成, 如下肢间歇性加压装置、足底泵等, 慎用药物预防<sup>[3]</sup>。2018 年国外血液相关专家小组发布的血友病患者择期手术多学科管理建议中指出, 血友病患者行外科手术时, 应为建立外科及血液学专家小组, 对

患者进行严密的监测和评估。可选用间歇气动加压装置或足底加压泵进行 VTE 预防，是否使用药物预防 VTE 仍存在争议。欧洲麻醉学会指南也建议对血友病患者进行个体化评估，避免过量输注凝血因子。不建议常规采用药物预防，在 FVIII/IX 0.6~1.0IU/ml 时可应用低分子肝素（low molecular weight heparin, LMWH）进行预防。存在抑制物的患者，不建议使用药物预防。美国胸科医师协会则建议有出血风险的患者使用间歇充气加压装置作为一线预防方案。总体而言，血友病患者因显著存在出血风险，术后应尽早活动，积极通过物理方式预防 VTE。

## 2.2 血友病患者术后发生 VTE 的抗凝治疗原则参考普通患者

早期 VTE 非肿瘤患者，建议直接使用新型口服抗凝药物（如利伐沙班、达比加群、阿哌沙班），或使用低分子肝素联合维生素 K 拮抗剂，在 INR 达标且稳定 24h 后，停用低分子肝素。目前，多数研究均显示血友病患者并发 VTE 时选用 LMWH 进行抗凝治疗。本例患者早期选用依诺肝素进行抗凝，拟出院时患者提出更换为口服抗凝药，以提高治疗依从性。经过血液科、检验科、普外科、及临床药师会诊讨论，征得患者及家属知情同意后将依诺肝素调整为利伐沙班 10mg bid 抗凝。利伐沙班一种直接口服抗凝药，用于非瓣膜性房颤患者血栓事件的预防及深静脉血栓的预防和治疗。利伐沙班用于 VTE 治疗为 15mg bid 21d，随后调整为 20mg qd，疗程 3~6 个月。利伐沙班是其疗效与血药浓度间具有良好的线性关系。利伐沙班用于非瓣膜性房颤时，标准剂量下预期血药峰浓度范围为 184~343ng/ml，谷浓度范围为 12~127ng/ml。利伐沙班用于深静脉血栓的预防和治疗时，在 20~60mg 的剂量范围内，也表现出良好的量-效关系。DVT 患者服用利伐沙班 20mg qd，在给药后 2-4h 测得的其平均峰浓度为 215ng/ml（范围：22-535ng/ml），服药后 24h 测得的平均谷浓度为 32ng/ml（范围：6-239ng/ml）一项基于非瓣膜性房颤患者抗-Xa 活性与出血事件研究显示，峰浓度较高的患者出血风险较高。考虑血友病患者的出血风险，为避免 20mg qd 给药产生较高的峰浓度引起出血，经各学科讨论仍为患者采用 10mg bid 的服用方式。服药期间监测患者峰浓度和谷浓度，结果提示患者处于利伐沙班峰浓度及谷浓度均处于安全范围，抗凝期间未发生出血事件及血栓复发。

## 3.小结

我院深静脉血栓防治 MDT 小组自成立以来在特殊患者发生 VTE 后制定抗凝治疗方案、抗凝药物治疗监测等方面发挥出积极的作用。血友病患者围术期深静脉血栓防治应由药学部、检验科、普外科等相关科室组成医疗小组对患者进行围术期 VTE 防治管理，全面评估患者血栓风险，制定合理的预防措施。本案例患者不能耐受长期皮下注射 LMWH，因此尝

试使用利伐沙班进行抗凝治疗，治疗期间通过对利伐沙班血药浓度监测的方式保障了患者的安全用药，过程中患者无出血及血栓复发事件发生。然而，利伐沙班用于血友病患者的抗凝治疗缺乏相关研究，其安全性和有效性亟需进一步临床实验的验证。

（来源：西安交通大学第二附属医院药学部，2020.05）

## 阿帕替尼等抗血管生成药物为何会引起血压升高甚至高血压？

作为临床常见的血管性疾病，高血压是大家所熟知的常见慢性病，高发于中老年人、肥胖以及长期饮酒的人。高血压病因众多，动脉内血液压力过高便会引起高血压，所以，所有影响动脉血液压力的因素都可以引起高血压。

高血压常见的因素包括精神和环境因素、遗传因素、生活习惯等。除此之外，药物也是很重要的因素之一，尤其现在肿瘤精准治疗的发展，除了以前的避孕药、激素、消炎止痛药可引起血压改变外，靶向药引起的血压升高也不容忽视！

随着肿瘤个体化及精准治疗的发展，抗血管生成药物在肿瘤治疗中的作用越来越大。抗血管生成靶向药能够显著提高抗肿瘤疗效，延长患者生存期，但在使用过程中可能会产生一系列不良反应，比如高血压、出血等。常见药物如：阿帕替尼、安罗替尼等。

那么，抗血管生成药物为何会引起血压升高甚至高血压呢？

抗血管生成抑制剂导致高血压的机制尚不明确，依据现有的试验数据，可能的分子机制包括：一、血管内皮生长因子（VEGF）被抗血管生成药物阻断，一氧化氮分泌减少，引发一氧化氮水平下降，导致血管无法扩张，外周阻力增加，进而血管血液压力增大，引起高血压；二、血管密度异常，注意是小血管及毛细血管密度减少，血管僵硬，血压升高。三、一氧化氮减少可以直接影响肾脏内的管球反馈、钠离子平衡，肾功能受到影响（这也是为什么引起蛋白尿的原因之一），水钠潴留，引起全身血压升高。

血压升高大多出现在服药 2 周左右，多数为轻至中度升高。抗血管生成靶向药物引起的高血压需要重视，因为不管什么原因引起的血压升高，都会出现严重的心、脑、肾等器官损害和病变的风险，它也可能产生血压升高常见的后果，如头痛、头晕、疲劳、心悸，甚至并发心脏病、脑出血、脑血栓形成等。

所以，我们需要向对待其他病因引起的高血压一样，及时地监测血压、动态观察，积极控制血压，改善症状，防治并发症。对于无应用降压药指征的 1 级高血压，建议进行生活方

式干预，包括减少钠盐摄入，戒烟、控酒，增加体育运动、减轻精神压力等。2级及以上高血压建议医疗用药干预。同时，若是发生3/4级高血压，应暂停用药。

那么，抗血管生成药物引起的高血压有没有其他意义呢？

事实上，抗血管生成药物引起的药源性高血压与抗肿瘤疗效有关系！多项临床研究发现，接受抗血管生成靶向药物治疗期间，出现高血压的患者，其抗肿瘤治疗的疗效可能更好。ALTER0303研究、ALTER1102研究等显示，与没有发生高血压的患者相比，发生高血压组患者，有更好的临床结果，其预后可能更好。还有其他类似的研究得到了相似的结果，当然，这些都需要更多的试验研究结论加以验证。

任何事物都有其双面性，我们要充分发挥其有利的正面作用，为广大患者服务，同时积极的抑制其有害的一面，以防造成更坏的结果。不管最终结果如何，对于抗血管生成药物引起的高血压，需要客观对待。使用该类药物的患者，建议与主管医师保持沟通，充分评估高血压风险，用药前后积极监测患者血压、管理血压，必要时予调整用药或者停药。

（来源：药事网，2020.07）

## ·药物警戒·

### 孟鲁司特钠遭 FDA 黑框警告：严重神经/精神事件和自杀风险

2020年3月4日美国FDA对孟鲁司特钠发布黑框警告，强调医护人员应意识到孟鲁司特钠可能带来严重神经/精神事件风险，包括抑郁、自残、自杀倾向。

这项警告来源于FDA的不良反应上报系统收集的数据和观察性研究数据。目前孟鲁司特钠引起心理健康风险的几率未知，但后果严重，从1998-2019年，有82例自杀与孟鲁司特钠相关。FDA认为在某些病人中孟鲁司特钠的风险大于收益，特别是用其他方式可以控制的哮喘和季节性鼻炎。

孟鲁司特钠是一个1998年上市的白三烯受体拮抗剂，适用于2岁至14岁儿童哮喘的预防和长期治疗，包括预防白天和夜间的哮喘症状，治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩；还适用于减轻过敏性鼻炎引起的症状（2岁至14岁儿童的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎）。

曾有报道显示，服用孟鲁司特钠后可能出现神经/精神事件，如噩梦、非特异性焦虑、攻击性、睡眠障碍、失眠、易怒、幻觉、抑郁、兴奋过度和人格障碍。此前多个国家相关机构对孟鲁司特钠神经/精神事件提出过警示：

1) 2018 年 12 月 7 日, 澳大利亚 TGA 基于孟鲁司特钠与精神疾病风险 (如激动, 睡眠障碍和抑郁) 之间存在已知的关联, 甚至在极少数情况下出现包括自杀性的思维和行为, 对孟鲁司特钠采取新的风险管理措施, 建议明确风险、提示风险并主动提供咨询。

2) 2019 年 9 月 20 日, 英国 MHRA 警告: 孟鲁司特钠有导致精神异常反应的风险, 开具处方者应警惕服用孟鲁司特钠患者发生的精神异常, 如果发生该种不良反应应仔细考虑是否要继续服用的收益和风险。

3) 2019 年 9 月 27 日, FDA 事务委员会召开联合会议, 讨论对服用孟鲁司特钠治疗哮喘和过敏的儿童发生神经病学的安全事件进行审查。

调查显示孟鲁司特钠的神经/精神不良反应的发生率比目前报道的更普遍, 尤其是在儿童中。自孟鲁司特钠上市至 2009 年 1 月 31 日, 加拿大卫生部共收到 13 例关于孟鲁司特钠引起自杀或自残行为的疑似不良反应报告, 其中有 8 例在减少用药剂量或停止用药后反应有所减轻, 1 例再次用药后又复发; 在此期间, 加拿大卫生部还收到了另外 29 例有关孟鲁司特钠引起抑郁、敌意行为或精神病的疑似不良反应报告, 其中 19 例在停止用药或减少用量后反应有所减轻, 4 例再次用药后又复发; 在这 42 例报告中, 26 例患者年龄在 18 岁以下, 5 例未明确年龄, 尚未出现死亡病例。

2014 年到 2018 年期间, 英国大约有 1400 万份孟鲁司特钠的处方, MHRA 共收到 219 例疑似产生神经/精神不良反应的报告。在英国, 孟鲁司特钠最常被报道的神经/精神反应是噩梦/夜惊、抑郁、失眠、攻击性、焦虑和行为异常或行为改变, 所有年龄组均报告了这些不良反应, 但噩梦/夜惊、攻击和行为改变在儿童中更常见。欧盟 (EU) 的审查评估了非常罕见的言语障碍病例报告, 即「口吃」, 大多数病例发生在 5 岁以下儿童中, 在孟鲁司特钠使用后不久 (中位时间到发病 8 天) 后发生, 有时与其他可疑的神经/精神事件同时发生。2011 年国内有文献报道: 患儿, 男, 5 岁, 因支气管哮喘, 给予孟鲁司特钠咀嚼片 (每日一次, 每次 5 mg, 晚上服用)、丙卡特罗片 (口服)、布地奈德 (雾化吸入)、特布他林 (雾化吸入) 等药物治疗, 用药 2 天后, 患儿咳嗽、气喘明显减轻, 但出现大笑、大喊、打人、咬人等精神异常表现, 暂停孟鲁司特钠咀嚼片, 其它治疗不变, 2 天后患儿精神症状消失, 再次给予口服孟鲁司特钠 5 mg, 当晚患儿再次出现精神异常症状。

孟鲁司特钠应在医护人员的指导下谨慎使用:

- 警惕服用孟鲁司特钠患者的精神异常反应;
- 建议患者及其护理人员仔细阅读患者信息手册中关于精神异常反应现象的列表, 并在发生时立即就医;

- 仔细评估如果发生精神异常反应后继续治疗的风险和收益；
- 注意语言障碍（口吃）和强迫症症状等精神异常反应。

（来源：临床用药，2020.04）

## ·抗菌药物·

### 治疗 MRSA 菌血症：两种抗菌药物联用疗效并未胜过一种

2020 年 2 月发表于 JAMA 的一项随机试验表明，在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）菌血症的治疗中，在万古霉素或达托霉素的基础上加用 $\beta$ -内酰胺类药物并未产生临床益处。

MRSA 菌血症的动物模型和在患者中开展的回顾性研究提示，在达托霉素或万古霉素的基础上加用 $\beta$ -内酰胺类药物可改善结局，其原因可能是联合用药在体外试验中表现出的对 MRSA 的协同杀灭作用。在一项随机、开放标签的临床试验中，研究者检验了在 MRSA 菌血症住院患者的治疗中，在达托霉素或万古霉素的基础上加用 7 天头孢唑啉、氟氯西林或苯唑西林的效果。主要终点是由 90 日死亡率、第 5 日时仍患菌血症、微生物学复发或微生物学治疗失败构成的复合终点。本试验中有 174 例患者被随机分配接受联合治疗，178 例患者被随机分配接受常规治疗。

在计划的期中分析中，35%的联合治疗组患者和 39%的常规治疗组患者达到了主要终点，两组之间无显著性的差异。联合治疗组患者发生急性肾损伤的可能性显著升高（23% vs 6%），第 5 日时仍患菌血症的可能性显著较低（11% vs 20%）。

值得注意的是，在本研究的 352 例患者中，有 349 例将万古霉素作为治疗 MRSA 的主要药物。由于与联合治疗相关的急性肾损伤的发生率（以及缺乏疗效），数据和安全监察委员会提前停止了患者纳入工作。事实上，安全性事件可能有低报，因为本试验仅记录研究者认为与治疗相关的事件。在 MRSA 菌血症的常规治疗中加用抗菌药物的做法目前未被证明有临床益处，而且有潜在危害。

（来源：NEJM 医学前沿）

### 头孢他啶/阿维巴坦一应对碳青霉烯类耐药威胁

新型抗生素 Zavicefta（注射用头孢他啶阿维巴坦钠 2.5g），已于 2019 年 5 月 21 日获得国家药品监督管理局（NMPA）批准，用于治疗复杂性腹腔内感染（cIAI）、

医院获得性肺炎（HAP）和呼吸机相关性肺炎（VAP）、在治疗方案选择有限的成人患者中治疗由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的感染：肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌。**经过本院今年药事委员会后，该药物已变更为可经临床药师会诊后处方采购的药品。**

细菌耐药问题已经构成了全球的重大公共健康威胁，在我国，社区环境和医院环境中由耐药革兰阴性菌引起的感染在近几年持续增多，特别是对于治疗选择有限的“超级细菌”，包括碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（CRE）在内的耐药菌引起的感染发生率不断升高，临床迫切需要新的治疗选择。据了解，我国革兰阴性菌耐药形式严峻，CRE 增长趋势尤为迅速。根据中国细菌耐药监测网（[www.chinets.com](http://www.chinets.com)）监测结果，肺炎克雷伯菌对常见的碳青霉烯类药物美罗培南的耐药率从 2005 年的 2.9%左右飙升至 2018 年的 28.6%，耐药率上升幅度高达 8 倍。当前可用于治疗 CRE 感染的药物极为有限，患者死亡率高。研究显示对于 CRE 引起的各种感染，粗死亡率在 30%-44%。

头孢他啶阿维巴坦钠为新型酶抑制剂复合制剂，可以治疗耐药革兰阴性菌，包括 CRE、多重耐药铜绿假单胞菌、产超广谱-内酰胺酶（ESBLs）细菌等引起的感染。一项纳入 151 篇英文文献的综述表明，头孢他啶/阿维巴坦对严重感染具有良好的药代动力学特性，及高度抗 KPC-2 型卡帕司酶活性。一项纳入 879 例院内获得性肺炎患者的随机、双盲、III 期非劣效性研究显示（PERPROVE 研究），在临床改良意向人群中，头孢他啶/阿维巴坦组（n = 365），245 例获得临床治愈，治愈率为 68.8%；而美罗培南组（n=370）的治愈率为 73%。**表明头孢他啶阿维巴坦对院内获得性肺炎的疗效不劣于美罗培南。**一项纳入 333 例多重耐药 G-菌导致复杂尿路感染或复杂腹腔感染患者的 III 期临床研究显示：在复杂性尿路感染中，头孢他啶/阿维巴坦和美罗培南的临床治愈率分别为 92%和 94%。在复杂性腹腔感染中，头孢他啶/阿维巴坦的临床治愈率分别为 80%和 55%。

在细菌耐药问题严重威胁全球健康的迫切时期，头孢他啶阿维巴坦或许可为突破多重耐药革兰阴性菌感染治疗困境带来新的希望。

（来源：医学界）

## ·科研动态·

**Blood：采用 CAR T 细胞治疗难治性/复发性非霍奇金淋巴瘤**

靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T (CAR T) 细胞在血液系统恶性肿瘤 (如复发/难治性非霍奇金淋巴瘤, r/rNHL) 的治疗中取得了突破; 但是, CAR T 细胞治疗后高失败率和复发率是要克服的重大障碍。

在本研究中, 研究人员设计了一系列的串联 CAR (TanCAR), 发现这些 TanCAR T 细胞不仅表现出了 CD19 和 CD20 的双重抗原靶向, 还显示出优越的稳定的免疫突触 (IS) 结构, 这可能与其强大的抗肿瘤活性有关。在开放的单臂 I/IIa 期试验 (NCT03097770) 中, 研究人员招募了 33 位 r/rNHL 患者, 其中 28 位在条件化疗后输注了 TanCAR T 细胞。主要目的是评估 TanCAR T 细胞的安全性和耐受性。次要目的是评估疗效、无进展存活期和总体存活率。

14 位 (50%) 患者发生细胞因子释放综合征 (CRS), 其中 36% 的患者为 1 级或 2 级, 14% 的患者为 3 级。无 3 级及以上的 CAR T 细胞相关脑病综合征 (CRES) 发生。一位患者死于治疗相关的重度肺部感染。总体缓解率为 79%, 完全缓解率为 71%。12 个月时的无进展存活率为 64%。在本研究中, TanCAR7 T 细胞用于 r/rNHL 患者引起有效且持久的抗肿瘤反应, 且无 3 级及以上的 CRES 发生。

(来源: Blood, 2020 年 6 月 18 日)

## NEJM: 阿司匹林与肝细胞癌和肝脏相关死亡的关联

在乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒慢性感染者中, 需要进一步了解小剂量阿司匹林 (<160mg) 对新发肝细胞癌、肝脏相关死亡和胃肠道出血的长期影响。在瑞典全国性登记系统中, 研究确定了 2005-2015 年被诊断为慢性乙型肝炎或丙型肝炎, 且无阿司匹林用药史的所有成人患者 (50,275 例患者)。此外, 研究通过曾取药的首张阿司匹林处方 (连续 $\geq 90$  剂) 确定了开始服用小剂量阿司匹林的患者 (14,205 例患者)。研究设计了一项倾向评分, 并采用逆处理概率加权法平衡两组基线特征。在考虑竞争性事件的情况下, 应用 Cox 比例风险回归模型估计肝细胞癌和肝脏相关死亡的风险。

中位随访 7.9 年时, 在阿司匹林用药者和非用药者中, 肝细胞癌的估计累积发生率分别为 4.0% 和 8.3% (差异, -4.3 个百分点)。这一负关联似乎取决于用药持续时间; 与短期 (3 个月 $\sim$ 1 年) 用药相比, 用药 1 $\sim$ 3 年、用药 3 $\sim$ 5 年和用药 $\geq 5$  年时, 校正风险比分别为 0.90、0.66 和 0.57。在阿司匹林用药者和非用药者中, 10 年肝脏相关死亡率分别为 11.0% 和 17.9% (差异, -6.9 个百分点; 校正风险比, 0.73)。而

阿司匹林用药者和非用药者的 10 年胃肠道出血风险无显著差异(分别为 7.8%和 6.9%; 差异, 0.9 个百分点)。

在一项对瑞典慢性病毒性肝炎患者进行的全国性研究中, 与不使用阿司匹林相比, 使用小剂量阿司匹林与显著较低的肝细胞癌风险和较低的肝脏相关死亡率相关, 同时并没有显著较高的胃肠道出血风险(由美国国立卫生研究院等资助)。实验和临床数据提示, 阿司匹林有可能通过预防血小板脱颗粒、调节生物活性脂质和抑制促炎环氧合酶-2 (COX-2) 等多种潜在机制来预防肝病进展和肝癌发生。然而, 来自美国和欧洲的流行病学数据仍然有限。研究在确诊为慢性乙型肝炎或丙型肝炎感染的瑞典成人患者中研究了使用小剂量阿司匹林 (<160mg) 与新发肝细胞癌、肝脏相关死亡和胃肠道出血之间的关联。这一全国性人群有经过充分验证且前瞻性更新的数据, 因此我们能够在慢性病毒性肝炎患者中比较全面地研究阿司匹林在的潜在益处和风险。

(来源: NEJM 医学前沿, 2020 年 3 月 13 日)

## **Lancet: 小檗碱 (黄连素) 可减少结直肠腺瘤复发**

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率有逐年增长趋势。约 90% 以上的结直肠癌来源于结直肠腺瘤, 且其复发率高。基于上述原因, 开展了本项研究。

本项研究为随机、双盲、安慰剂对照临床试验, 研究共筛选了 1,136 名患者, 最终纳入了 1,108 名近期确诊为腺瘤并进行全部腺瘤切除的患者, 通过区组随机化方法按 1:1 比例随机分配至两组: 小檗碱组 (每天两次, 每次 0.3g) 和安慰剂组。研究发现小檗碱组的 155 名 (36%)、安慰剂组的 216 名患者 (47%) 在随访肠镜中发现结直肠腺瘤的复发。卡方检验和 Mantel-Haenszel 检验证明小檗碱能有效降低腺瘤复发的风险 ( $p=0.001$ )。在对入组是进展性腺瘤 (高危腺瘤, 腺瘤复发的一个重要危险因素) 的患者进行校正分析后, 结果依然稳健, 可见小檗碱对预防腺瘤的复发是着实的 ( $p=0.002$ )。同时发现小檗碱组的 183 名 (43%)、安慰剂组的 255 名患者 (55%) 在随访肠镜中发现息肉样病变 ( $p=0.0002$ ), 可见小檗碱对所有息肉样病变, 包括腺瘤和锯齿状病变, 亦有显著的预防效果。

研究期间, 小檗碱组和安慰剂组各有 15 名 (3%) 和 26 名 (6%) 患者发生进展性腺瘤, 多变量 Logistic 回归分析显示小檗碱可降低进展性腺瘤复发的风险 ( $p=0.05$ )。此外, 小檗碱组和安慰剂组分别有 24 名患者 (6%) 和 29 名患者 (6%) 在随访期间

发现增生性息肉；小檗碱组 4 名患者（<1%）和安慰剂组 10 名患者（2%）出现无蒂锯齿状腺瘤/息肉。在整个研究随访期间没有观察到结直肠癌的发生。

整个研究期间不良事件少见，个别患者报道有便秘症状，但与安慰剂组相比并无显著性差异。研究首次深入探讨了小檗碱摄入与结直肠腺瘤复发关系，发现小檗碱可有效预防结直肠腺瘤的复发，同时对于息肉样病变和进展性腺瘤亦有预防作用。为今后预防结直肠腺瘤切除后的复发进而预防结直肠癌发生提供了直接证据和新的选择。

（来源：Lancet, 2020 年 1 月 9 日）

## ·处方点评·

### 我院马来酸桂哌齐特注射液临床使用专项点评分析

马来酸桂哌齐特为钙离子通道阻滞剂，通过阻止  $Ca^{2+}$  跨膜进入血管平滑肌细胞内，使血管平滑肌松弛，脑血管、冠状血管和外周血管扩张，从而缓解血管痉挛、降低血管阻力、增加血流量。马来酸桂哌齐特能增强腺苷和环磷腺苷（cAMP）的作用，降低氧耗。能抑制 cAMP 磷酸二酯酶，使 cAMP 数量增加。还能提高红细胞的柔韧性和变形性，提高其通过细小血管的能力，降低血液的粘性，改善微循环。为促进马来酸桂哌齐特注射液在临床的规范使用，现对其使用情况进行专项点评。

#### 一、抽样方法

对我院 2020 年 4 月马来酸桂哌齐特注射液[10ml:320mg/支]（北京四环制药有限公司）的使用量按医生进行排名，选取前 5 名医生，每位医生随机抽取 10 份出院病历进行点评，共计点评 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

说明书推荐适应证为：①脑血管疾病：脑动脉硬化，一过性脑缺血发作，脑血栓形成，脑栓塞，脑出血后遗症和脑外伤后遗症。②心血管疾病：冠心病、心绞痛，如用于治疗心肌梗塞，应配合有关药物综合治疗。③外周血管疾病：下肢动脉粥样硬化病，血栓闭塞性脉管

炎，动脉炎，雷诺氏病等。

此次抽查的 50 份病历中，43 份存在无适应证用药的情况。主要为骨关节疾病、三叉神经痛、乳腺恶性肿瘤患者无适应证使用马来酸桂哌齐特注射液。

## 2. 禁忌证

说明书建议以下人群禁用：①脑内出血后止血不完全者(止血困难的患者)；②白细胞减少者；③有服用本品造成白细胞减少史的患者；④对本品过敏的患者。

此次抽查的 50 份病历中未发现禁忌使用的情况。

## 3. 给药途径

马来酸桂哌齐特注射液说明书中推荐给药途径为静脉滴注。此次抽查的 50 份病历给药途径均为静脉滴注，合理率为 100%。

## 4. 用法用量及溶媒

单次给药剂量不适宜：马来酸桂哌齐特注射液的说明书推荐静脉滴注的给药剂量为 320mg，每日一次。此次抽查的 50 份病历中 7 例存在超剂量使用，单次给药剂量为 640mg。

## 四、小结

表 1 马来酸桂哌齐特注射液点评结果汇总

不合理用药类型	病例数（份）	占点评病历的百分比
无适应证	43	86.00%
单次给药剂量不适宜	7	14.00%

从此次点评可以看出，我院马来酸桂哌齐特注射液在使用中主要存在的问题为无适应证用药和单次给药剂量过大。无适应证用药造成了医疗资源的浪费，同时给患者增加了经济负担。建议临床在使用马来酸桂哌齐特注射液时严格把握适应证，避免无适应证用药。在使用马来酸桂哌齐特时，单次给药剂量应严格按照说明书推荐：320mg/次，每日 1 次的用法用量，避免随意增加单次给药剂量，避免发生药品不良反应。

（来源：西安交通大学第二附属医院药学部 张莉）

## 《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。