

药学简讯

PHARCEUTICAL BULLETIN (季刊)

主办: 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
主审: 李宗芳 高亚
主编: 张抗怀
副主编: 王娜
本期责编: 杨乾婷
联系人: 李亚 投稿邮箱: jdeyyxb@126.com

我院采取多种措施推进抗菌药物使用强度持续改进

抗菌药物使用强度是国家公立医院绩效考核核心指标之一。近期, 我院采取多项措施促进相关指标持续改进。为使抗菌药物管理科学化, 在结合我院实际情况基础上, 参考国内同级医院情况, 制定了各科室抗菌药物使用强度目标值, 以便医院管理部门及临床科室参照执行。在此基础上, 药学部继续加强抗菌药物专项点评及问题反馈, 持续提高我院抗菌药物合理使用水平。

我院启动“处方前置审核系统”试运行工作

处方及医嘱前置审核工作是确保医疗质量安全的重要措施。我院目前已完成处方前置审核系统的招标、HIS 对接、规则库建立等工作。为确保处方前置审核系统顺利上线, 2022年11月1日和2日上午, 药学部联合信息网络部和门诊部在神经内科和泌尿外科两个试点科室进行了上线前的宣讲。系统工程师为临床医生介绍并演示了处方前置审核系统的整个流程, 药学部张抗怀主任讲解了处方前置审核的意义, 强调了医生开具处方时的注意事项, 并解答了临床医生的疑问。

WHO 更新 COVID-19 药物治疗指南

为适应不断变化的新冠疫情形势, 及时获取、推广最新的临床药物试验证据, 世界卫生组织(WHO)在2020年9月4日于BMJ杂志首次发布了COVID-19药物治疗的动态指南。张文宏教授团队对最新的第十版本(2022年4月22日版本)的指南内容进行了翻译, 为临床处理提供最新证据。本次指南荟萃了所有关键临床试验证据和相关文献, 特别是WHO的SOLIDARITY研究。本次指南的修订主要对奈玛特韦/利托那韦及瑞德西韦的使用进行了更新。

适用人群

这些推荐意见仅适用于具有以下特征的人群



干预措施

强烈建议

弱/特定条件下建议

部分典型特征
未完成疫苗接种
高龄
免疫抑制
慢性病

具有高危住院因素者

弱/特定条件下反对

强烈反对

疾病严重程度

非重型

重型

危重型

不具有重症或危重症的特征

呼吸空气时
氧饱和度<90%

出现肺炎体征

严重呼吸窘迫

需要
生命支持治疗

急性呼吸窘迫
综合征

脓毒症

脓毒性休克

糖皮质激素

IL-6受体阻断剂
或
巴瑞替尼

取决于
药物可获取性,
与临床
背景因素

奈玛特韦/
利托那韦

Molnupiravir

加强缓解措施以
减少潜在的伤害

Sotrovimab

瑞德西韦

Casirivimab
和Imdevimab

抗奥密克戎BA.1
株效果有限

Casirivimab
和Imdevimab

仅在SARS-CoV-2抗体
阴性人群中观察到受益

糖皮质激素

鲁索利替尼和托法替尼

应仅在巴瑞替尼或IL-6受体阻断剂
无法获取的条件下考虑

伊维菌素

应仅在临床试验
背景下考虑

恢复期
血浆

应仅在临床试验
背景下考虑

恢复期
血浆

羟氯喹

洛匹那韦-利托那韦



为进一步做好新型冠状病毒感染医疗救治工作, 切实提高规范化、同质化诊疗水平, 2023年1月5日, 国家卫健委同国家中医药局根据新冠病毒感染乙类乙管及疫情防控措施优化调整相关要求, 结合奥密克戎变异毒株特点和感染者疾病特征, 组织对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》进行了修订, 形成了《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》。

奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见

近期全国多地出现奥密克戎变异株所致的新型冠状病毒感染。为规范不同专业背景的一线医务人员管理这类患者, 最大限度地降低病死率, 中华医学会呼吸病学分会危重症学组与中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组共同发起并组织呼吸与危重症专家, 基于目前的循证医学证据及临床实践, 制定了推荐意见。推荐意见适用于重型及危重型患者。考虑到药物的可及性, 关于抗病毒及抗炎药物的推荐仅覆盖中国大陆地区目前能获取的药物。基于临床实践流程, 并汇总上述主要推荐意见, 特制作如下推荐意见临床实施简表, 以便于临床实际操作。

重症 COVID-19 临床救治专家推荐意见临床实施简表

评估病情危重程度(根据氧疗是否达标)	所有患者入院早期应酌情完善的检查	调整呼吸支持方式	抗病毒药物	糖皮质激素	巴瑞替尼	托珠单抗	抗凝
1级: 不需吸氧	新冠病毒核酸检测2次/周(鼻咽拭子、痰、BALF), 血常规, CRP, PCT, 血清铁蛋白, 凝血及纤溶指标, 细胞因子(如IL-6等), T淋巴细胞亚群(可选), 心肌酶+BNP, 血气分析, 心电图, 胸部CT(3d内无CT者), 有条件者可进行支气管镜及超声心动图检查	SpO ₂ 不达标, 需升级为普通氧疗	有重症高危因素者, 发病5d以内: 奈玛特韦/利托那韦(1次/12h)5d或莫诺拉韦(800mg, 1次/12h)5d	不推荐全身使用	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用
2级: 鼻导管吸氧可达标		鼻导管4L/min SpO ₂ 不达标, 且呼吸频率>25次/min, 需升级为高流量吸氧(首选)或面罩	发病5d以内: 奈玛特韦/利托那韦(1次/12h)5d	地塞米松6mg或甲泼尼龙40mg, 1次/d, 7~10d	4mg, 1次/d, 7~14d	8mg/kg, 1~2次(最大剂量不超过800mg/次, 间隔12~24h)	若无抗凝禁忌, 则低分子肝素4000~6000U, 1次/12h
3级: 面罩吸氧、高流量或无创呼吸机可达标		面罩或高流量吸氧SpO ₂ 不达标且呼吸频率≥30次/min, 可短时间(1~2h)尝试无创正压通气, 或升级为气管插管; 无创通气下SpO ₂ ≤93%且呼吸频率≥30次/min, 需升级为气管插管	发病5d以内或发病>5d但新冠病毒核酸ct值<30: 奈玛特韦/利托那韦(1次/12h)5d, 如新冠病毒核酸持续不转阴, 可延长给药时间	地塞米松6~10mg或甲泼尼龙40~80mg, 1次/d, 7~10d	4mg, 1次/d, 7~14d	8mg/kg, 1~2次(最大剂量不超过800mg/次, 间隔12~24h)	若无抗凝禁忌, 则低分子肝素3000~4000U, 1次/d
4级: 有创呼吸机通气或ECMO		氧合指数<80mmHg, 建议请ICU会诊, 评估ECMO指征	发病5d以内或发病>5d但新冠病毒核酸ct值<30: 奈玛特韦/利托那韦(1次/12h)5d, 如新冠病毒核酸持续不转阴, 可延长给药时间	地塞米松6~10mg或甲泼尼龙40~80mg, 1次/d, 7~10d	谨慎使用(4mg, 1次/d, 7~14d)	8mg/kg, 1~2次(最大剂量不超过800mg/次, 间隔12~24h)	若无抗凝禁忌, 则低分子肝素3000~4000U, 1次/d

新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引(更新版)

目前, 国内外新冠肺炎药物治疗法研发取得了重大进展, 大分子单克隆抗体药物 Casirivimab/Imdevimab、Bamlanivimab/Etesevimab、Sotrovimab、Tixagevimab/Cilgavimab、Bebtelovimab、安巴韦单抗/罗米司韦单抗, 以及小分子药物瑞德西韦、巴瑞替尼、奈玛特韦片/利托那韦片、莫努匹韦、阿兹夫定等相继上市, 为控制新冠肺炎疫情提供了更多选择和有力武器。针对这些药物, 广东省药学会组织专家更新了《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引》, 以期进一步促进新冠肺炎抗病毒药物的临床合理应用, 有效提高药物治疗水平, 保障患者用药安全。



药品综合评价

WHO: 奈玛特韦/利托那韦治疗成人伴有进展为重症风险的轻至中度 COVID-19 患者疗效显著

世卫组织强烈推荐将奈玛特韦/利托那韦(Paxlovid)用于住院风险最高的轻度和中度 COVID-19 患者, 称其为迄今为止高危患者的最佳治疗选择。

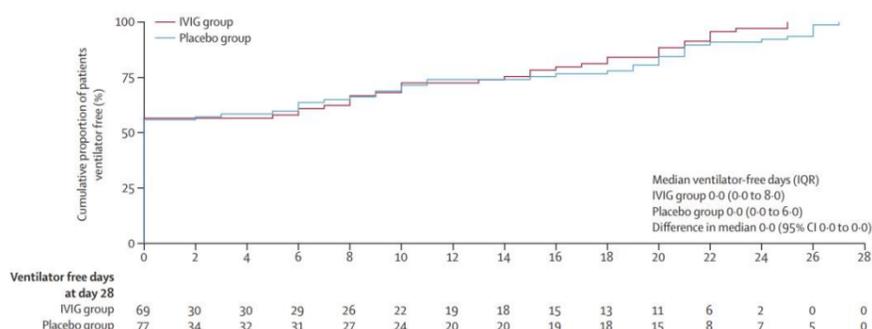
强烈建议给以下 COVID-19 患者服用辉瑞口服奈玛特韦/利托那韦片组合包装: 非重症, 但发展为重病并需住院治疗的风险最高(如未接种疫苗、老年人或免疫功能低下者)。这一建议是基于两项涉及 3078 名患者的随机对照试验新数据。数据显示, 接受这种治疗后, 住院风险可降低 85%。在高危人群中(住院风险超过 10%), 这意味着每 1000 名患者住院人数可减少 84 人。

N Engl J Med :地塞米松可降低新冠重症住院患者病死率

新冠肺炎与弥漫性肺损伤相关。糖皮质激素可以调节炎症介导的肺损伤,从而减少呼吸衰竭和死亡进展。一项大规模的 RECOVERY 试验纳入了 6425 例住院(重症和非重症)的患者,评估了口服或静脉注射地塞米松 6 mg 每日一次长达 10 d 的效果(2104 例患者接受地塞米松治疗,4321 例患者接受常规治疗)。RECOVERY 研究提示,在入组时接受机械通气患者(n=3 883, RR=0.64; 95%CI: 0.51~0.81)和单纯氧疗患者(n=1007, RR=0.82; 95%CI: 0.72~0.94)中,全身用糖皮质激素有可能降低 28 d 内死亡风险。但在无需氧疗的非重症 COVID-19 患者全身用糖皮质激素有可能增加 28 d 内死亡风险(n=1535, RR=1.19; 95%CI: 0.91~1.55)。

Lancet Respir Med :静注人免疫球蛋白并未改善中至重度 COVID-19 患者临床结局

2022 年 2 月, The Lancet Respiratory Medicine 上发表了一项评价 IVIG 在 COVID-19 治疗中作用的研究。该研究是在法国进行的一项多中心、双盲、安慰剂对照 III 期临床实验,验证了 IVIG 治疗 COVID-19 相关中到重度急性呼吸窘迫综合征的疗效。146 名接受有创机械通气达 72 h 的患者被随机分为 IVIG 干预组和安慰剂对照组。研究的主要结论为:在接受有创机械通气治疗的中至重度急性呼吸窘迫综合征的 COVID-19 患者中,IVIG 在第 28 天并未改善临床结局,并且往往与严重不良事件的发生增加有关。



Lancet & N Engl J Med : IL-6 拮抗剂(托珠单抗)能够抑制重症 COVID-19 患者过激的炎症反应

Lancet & N Engl J Med 研究发现 IL-6 拮抗剂能够抑制重症患者过激的炎症反应。入院后早期对接受高级呼吸支持(有创通气/无创通气/经鼻高流量氧疗且 $FiO_2 \geq 0.4$)或心血管器官支持(使用升压药物或强心药物)的患者,或明显低氧的患者(吸空气时 $SpO_2 < 92\%$ 或需要氧疗)应用托珠单抗(400~800 mg 1~2 次或 8 mg/kg 1 次)可降低全身炎症反应较重患者(CRP ≥ 75 mg/L)的器官支持和死亡风险。因此,针对 CRP ≥ 75 mg/L 的重症患者(2~4 级),如无禁忌证,推荐入 ICU 的 24 h 内或入普通病房的 72 h 内应用托珠单抗 8 mg/kg 1~2 次(间隔 12~24 h),最大剂量不超过 800 mg/次。

Lancet Respir Med & N Engl J Med :巴瑞替尼联合地塞米松或瑞德西韦能为重症 COVID-19 患者带来临床获益

JAK 抑制剂能够减轻感染继发的炎症反应。对于住院患者,巴瑞替尼(4 mg/d 应用 14 d 或直到出院)联合地塞米松或瑞德西韦能够带来临床状态甚至预后的获益。因此,针对重症患者(2~3 级),如无禁忌证,推荐应用 JAK 抑制剂治疗。需注意的是,接受机械通气患者(4 级)应用 JAK 抑制剂可能获益有限。对于免疫抑制患者,需谨慎使用。

药学监护

广东省药学会:使用奈玛特韦/利托那韦和阿兹夫定的药学监护要点

使用奈玛特韦/利托那韦的药学监护要点可参考下列思维导图。



使用阿兹夫定片的药学监护要点可参考下列思维导图。



奈玛特韦片/利托那韦片鼻饲给药方法

奈玛特韦片/利托那韦片组合包装可以掰开或碾碎与食物同服。也可与水混合后(不必分开碾碎)通过鼻饲给药,具体方法如下:

- 物品准备: 温开水、50mL 注射器、杯子、研钵、药物;
- 核对患者身份信息、医嘱内容;
- 将药片剥出置于研钵中碾碎,将碾碎后的粉末全部转移至注射器中;
- 注射器吸取杯中已倒好的温开水 40mL, 摇匀混合, 制备混悬液;
- 再次核对药品, 患者身份信息, 准备床旁给药;
- 再次摇匀混悬液, 将混悬液全部注入鼻胃管, 注入完毕后使用适量温开水洗涤注射器、冲洗鼻胃管。

药物警戒

肾损伤及透析患者使用 5 种新冠药物剂量调整建议

在新冠感染人群中,慢性肾脏病和透析患者如何安全、有效使用新冠治疗药物是目前临床面临的一大难题。临床药师基于目前说明书和临床研究证据,总结了在不同肾功能损害状态下的药物剂量调整方案,供临床医师参考。



阿兹夫定、巴瑞替尼、Paxlovid、托珠单抗用药警戒

应合理使用阿兹夫定治疗 COVID-19 普通型患者。应尽早使用,且疗程不超过 14 天。不建议妊娠和哺乳期患者使用,重度肾功能不全、中重度肝功能不全、胰腺炎病史患者应谨慎使用,缺乏老人、儿童患者研究。谨慎联用 P-gp 底物、抑制剂和诱导剂。注意头晕、恶心、肝功能异常等常见不良反应。

应合理使用巴瑞替尼治疗重型或危重型 COVID-19 患者。不推荐淋巴细胞绝对值或中性粒细胞绝对值减少、活动性结核、重度肝损、eGFR < 15 ml/min/1.73m² 患者使用。应根据肾功能调整剂量。避免妊娠和哺乳期患者使用。注意肝功能异常、血栓、血小板增多、肺栓塞、尿路感染等不良反应。

应合理使用奈玛特韦/利托那韦治疗成人伴有进展为重症风险因素的轻至中度 COVID-19 患者。应在确诊及出现症状后 5 天内尽快服用。使用前应评估患者肝肾功能及药物相互作用。重度肝、肾功能不全患者不应使用本药。

应合理使用托珠单抗治疗重型或危重型 COVID-19 患者。不建议严重中性粒细胞减少、血小板减少、活动性肝病使用。肾功能不全无需调整剂量,儿童剂量参考说明书。注意继发感染、肝功能异常、胃肠道穿孔等不良反应。

药学科普

对乙酰氨基酚与布洛芬的区别

虽然布洛芬和对乙酰氨基酚是目前最常用的两种退烧药,但在使用过程中,也存在不小的差异,需要结合具体情况来合理选用。具体可参考下表:

	对乙酰氨基酚	布洛芬
适用年龄	≥ 2 个月	≥ 6 个月
起效时间	30~60 分钟	30~60 分钟
作用持续时间	4-6 小时	6-8 小时
存在剂型	口服、栓剂	口服、静脉、栓剂
儿童每次常用量	每公斤体重 10~15 毫克	每公斤体重 5~10 毫克
成人每次常用量	0.3~0.5 克 (300~500 毫克)	0.2~0.3 克 (200~300 毫克)
每次最大用量	600 毫克或每公斤体重 15 毫克 (优选较低剂量)	400 毫克或每公斤体重 10 毫克 (优选较低剂量)
每日最大剂量	成人: 2 克 2~12 岁: 每公斤体重 60 毫克 2~12 岁: 每公斤体重 75 毫克	成人: 用于退烧不超过 1.2 克 儿童: 每公斤体重 40 毫克
两次给药间隔	至少间隔 4 小时以上, 24 小时不超过 4 次	至少间隔 6~8 小时, 24 小时不超过 4 次