



2021年12月

第12卷第6期

一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

网址：<http://www.yfyyx.com/structure/index>

版权所有

翻印必究

药师之窗

第一部分 新药速递

2021年是国产创新药硕果累累的一年，在新药审评审批不断提速，新药创制重大专项、国家重点研发计划等政策的扶持下，一批具有明显临床价值、满足临床急需的新药好药顺利上市，满足了公众的临床需求。

硫酸艾沙康唑胶囊

侵袭性真菌病是一种常见的并发症，在免疫力低下的患者中具有较高的发病率和死亡率，比如晚期 HIV 感染患者和癌症患者。该病的发病率呈逐年上升趋势，是当下全球面临的重大公共卫生挑战之一。对于诊断为侵袭性曲霉病和毛霉菌病的患者，目前可以利用的治疗方案非常有限，同时对其它现有疗法的耐药性也日渐攀升。

艾沙康唑是一款静脉注射及口服使用的三唑类抗真菌药，是我国目前唯一一个获批用于治疗成人患者侵袭性毛霉菌病和曲霉病的口服抗真菌药物。艾沙康唑通过抑制细胞色素 P450 (CYP) 介导的 14α -羊毛甾醇去甲基化，使得真菌细胞膜麦角固醇合成受抑制，毒性中间产物羊毛甾醇蓄积，导致了真菌细胞膜结构和功能紊乱、通透性增加和细胞死亡。与其它唑类药物相比，艾沙康唑特殊的分子结构可使三唑环定向与真菌 CYP51 蛋白的结合袋接合，从而赋予其较广的抗真菌谱，包括对唑类耐药的真菌等均具有良好的抗菌活性。

据文献报道，艾沙康唑抗菌谱广，体外研究和临床试验提示对霉菌、酵母菌、双向真菌及一些罕见真菌等均有抗菌活性；对特殊部位，如中枢神经系统的感染临床治疗有效；其血药浓度稳定，安全性和耐受性好，长期使用药物相关不良反应少。目前，多个欧洲指南已推荐艾沙康唑作为治疗血液病患者侵袭性曲霉病的一线治疗方案。

该药由阿斯泰来 (Astellas) 与瑞士巴塞利亚药业 (Basilea) 联合开发，2015年，艾沙康唑获得美国 FDA 批准，用于侵袭性曲霉病和毛霉菌病的治疗。在美国，艾沙

康唑由巴塞利亚药业的授权合作伙伴阿斯泰来进行销售。2017年7月，辉瑞与巴塞利亚药业达成协议，获得了艾沙康唑在欧洲（北欧国家除外）的独家商品化权利；同年12月，辉瑞再次与巴塞利亚药业达成协议，获得了艾沙康唑在中国和16个亚太地区的国家（日本除外）的独家研发、分销和销售权。

多黏菌素 E 甲磺酸钠

多黏菌素是由多黏类芽孢杆菌产生的一组环肽类抗菌药物，有多黏菌素 A、B、C、D、E 等不同的组分，目前仅有多黏菌素 B 和多黏菌素 E 应用于临床，主要针对革兰氏阴性细菌感染。

多黏菌素 E 甲磺酸钠为多黏菌素 E 的前体药物，多黏菌素 E 甲磺酸钠进入体内后水解为多黏菌素 E，发挥杀菌作用。多黏菌素 E 选择性作用于需氧革兰氏阴性细菌。在健康受试者体内，预计 30% 的多黏菌素 E 甲磺酸钠转化为多黏菌素 E。药物的清除取决于肌酐清除率，随着肾功能减弱，多黏菌素 E 甲磺酸钠转化为多黏菌素 E 的比例增大。在肾功能非常差的患者（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）体内，转化比例可高达 60%-70%。多黏菌素 E 甲磺酸钠主要通过肾小球滤过经肾脏消除。在健康受试者中，24h 内有 60%-70% 的多黏菌素 E 甲磺酸钠以原型药物形式经尿液排泄，因此下尿路感染治疗多黏菌素 E 甲磺酸钠更有优势。

多黏菌素 E 甲磺酸钠原研药最早由 Par Sterile Products 开发，英文名为 Colistimethate Sodium for Injection，商品名为 Coly-Mycin M。临床使用的多黏菌素 E 主要有两种，一种是口服或局部使用的硫酸多黏菌素 E，另一种则是供注射用的多黏菌素 E 甲磺酸钠，其主要毒性为肾毒性和神经毒性，后者比前者要小得多，LD₅₀ 降低了 50 倍以上。

多黏菌素 E 甲磺酸钠适用于治疗成人和儿童（包括

新生儿)中由特定需氧革兰氏阴性菌引起的,可选治疗手段有限的严重感染。

尚未完全阐明活性成份多黏菌素 E 的清除。多黏菌素 E 经过肾小管广泛重吸收,可能通过非肾脏途径清除,或通过肾脏代谢并具有潜在肾蓄积的可能性。可能由于多黏菌素 E 甲磺酸钠的转化率升高,导致肾功能不全患者体内多黏菌素 E 清除率下降。

甲苯磺酸奥玛环素

甲苯磺酸奥玛环素(Omadacycline)是一种新型 9-氨基环素类药物,是在四环素类抗生素米诺环素基础上进行化学基团修饰后得到的半合成化合物,具有广谱抗菌活性,通过与微生物的 30S 核糖体亚基相结合抑制蛋白质合成,对革兰阳性和革兰阴性细菌以及非典型病原体具有广谱活性,甚至对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)和耐青霉素和耐多药肺炎链球菌(PRSP)等耐药菌株也具有较好的抗菌活性。甲苯磺酸奥玛环素被开发用于治疗社区获得性细菌性感染(CABI),包括社区获得性细菌性肺炎(CABP)、急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)、尿路感染(UTI)及其他社区获得性感染。Omadacycline 有口服与静脉(IV)两种剂型,每天用药一次,2018年10月被FDA批准用于治疗 CABP 和 ABSSSI 成人患者,商品名为 NUZYRA。

奥玛环素的体外抗菌活性的研究结果显示:(1)奥玛环素对于 ABSSSI 和 CABP 最常见的病原菌,如金黄色葡萄球菌,化脓链球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌等均显示出较强的体外抑制活性;(2)奥玛环素对常见的耐药菌株抑菌作用同样显著:甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌对奥玛环素高度敏感。对于中国 CABP 中最常见病原体之一的肺炎链球菌,无论其是对青霉素耐药,以及对大环内酯类药物耐药,奥玛环素同样具有高度抗菌活性。对产与非产 ESBL 大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌,奥玛环素均表现出非常强的抗菌作用;(3)奥玛环素对于碳青霉烯耐药革兰阴性细菌仍保持活性:对于碳青霉烯类耐药大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌,奥玛环素具有较强的抗菌活性,优于头孢菌素,喹诺酮和氨基糖苷类抗生素;对于碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌,奥玛环素的体外抑菌活性与替加环素相仿,使其可能作为此类耐药菌所致感染治疗的另一选择。

第二部分 医保谈判的罕见病用药

2021年11月11日,国家医保谈判现场,再现“灵魂砍价”,连砍8轮,“每一个小群体都不应该被放弃!”此次,罕见病用药为纳入医保目录最多的一次,其中还有2种此前被称为“天价”的罕见病药物,实现高价罕见病用药进入医保“0的突破”。

2021年12月3日,国家医疗保障局召开新闻发布会,公布2021年国家医保目录调整的结果。国家医保药品目

录内药品总数为2860种,其中西药1486种,中成药1374种,中药饮片仍为892种。2021年新增74种药品中,高血压、糖尿病、高血脂、精神病等慢性病用药有20种,肿瘤用药18种,丙肝、艾滋病等抗感染用药15种,罕见病用药7种,新冠肺炎治疗用药2种,其他领域用药12种。新医保目录将于2022年1月1日执行。我们来了解一下新增的7种罕见病用药。

表1 2021年医保目录新增罕见病用药目录

| 序号 | 药品名称 | 治疗领域 |
|----|-------------------|---------------------|
| 1 | 人凝血因子IX | 罕见病(血友病) |
| 2 | 醋酸艾替班特注射液 | 罕见病(遗传性血管性水肿) |
| 3 | 诺西那生钠注射液 | 罕见病(髓性肌萎缩症) |
| 4 | 氨吡啶缓释片 | 罕见病(多发性硬化) |
| 5 | 阿加糖酶 α 注射液 | 罕见病(法布雷病) |
| 6 | 依洛尤单抗注射液 | 罕见病(纯合子家族性高胆固醇血症) |
| 7 | 氯苯唑啉软胶囊 | 罕见病(甲状腺素蛋白淀粉样变性心脏病) |

1. 人凝血因子IX:适用于控制和预防血友病 B(先天性凝血因子IX缺乏或Christmas氏病)成人及儿童出血;血友病 B 成人及儿童的围手术期处理。不适用于治疗其他凝血因子缺乏症(如因子II、VII、VIII和X)、治疗有凝血因子VIII抑制物的血友病 A 患者、逆转香豆素诱导的抗凝作用以及治疗肝脏依赖性的凝血因子水平低下导致的出血。规格为250IU/瓶、500IU/瓶、1000IU/瓶、2000IU/瓶。为了确保达到所需因子IX的活性水平,建议用凝血因子IX活性检测的方法精确的检测凝血因子IX的活性,剂量调整时考虑凝血因子IX活性、药代动力学参数以及临床情况等因素。

2. 醋酸艾替班特注射液:是缓激肽 B2 受体的竞争性拮抗剂,亲和力与缓激肽相似。用于治疗成人、青少年和 ≥ 2 岁儿童的遗传性血管性水肿(HAE)急性发作,规格为3ml:30mg。成人:推荐治疗剂量为30mg/次,采用腹部皮下缓慢注射方式给药。一般情况下,单次注射足以治疗疾病的一次发作。在不足以缓解或症状复发情况下,可在6小时后注射第2次。如果第2次注射产生的疗效不足以缓解症状或症状复发,可在6小时后进行第3次注射。在24小时内给药不可超过3次。

3. 诺西那生钠注射液:是一种反义寡核苷酸(ASO),用于治疗因染色体5q基因突变导致SMN蛋白缺乏而引起的脊髓性肌萎缩症(SMA)。给药方法:经腰椎穿刺鞘内给药,治疗应由具有腰椎穿刺经验的医疗专业人员进行。推荐剂量为每次12mg(5ml)。诊断后应尽早开始治疗,于第0天、第14天、第28天和第63天给予4次负荷剂量,此后每4个月给予一次维持剂量。

4. 氨吡啶缓释片:是一种钾通道阻滞剂,用于改善多发性硬化合并步行障碍(EDSS评分4-7分)成年患者的步行能力。可增加癫痫发作的风险,因此不应该用于已存在癫痫发作的患者。此外,这种药物可能触发或加重多

发性硬化患者已存在的三叉神经痛。

5. 阿加糖酶 α 注射用浓溶液：阿加糖酶 α 可催化水解 Gb3，剪切末端半乳糖残基，减少内皮细胞、实质细胞等多种细胞中 Gb3 的蓄积。阿加糖酶 α 可影响靶细胞表面甘露糖-6-磷酸受体的摄取。用于确诊为法布雷病 (α -半乳糖苷酶 A 缺乏症) 患者的长期酶替代治疗。

给药剂量为 0.2 mg/kg 体重，每隔一周（每两周）给药一次，使用带有整体过滤器的静脉输液管，滴注大于 40 分钟。25 °C 条件下，药品使用过程中的化学和物理性质可稳定维持 24 小时。从微生物角度来看，该产品应该即配即用。如果不能立即使用，则必须在控制和经过验证的无菌条件下进行稀释，由使用者负责使用前的贮藏时间和条件，并且在 2-8 °C 温度下贮藏通常不超过 24 小时。

6. 依洛尤单抗注射液：是一种针对人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 的人单克隆 IgG2。

依洛尤单抗与 PCSK9 结合，抑制循环中 PCSK9 与低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，使得 LDLR 可重新循环至肝细胞表面。依洛尤单抗通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合，导致能够清除血液中低密度脂蛋白的 LDLR 的数量增加，从而降低 LDL-C 水平。

用于成人或 12 岁以上青少年的纯合子型家族性高胆固醇血症；可与饮食疗法和其他降低密度脂蛋白 (LDL) 的治疗（例如他汀类药物、依折麦布、LDL 分离术）合用，用于患有纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH) 且需要进一步降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的患者；用于成人动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的治疗，以降低心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建的风险。

推荐皮下给药剂量为 420 mg 每月 1 次。鉴于对治疗的应答取决于 LDL-受体功能的水平，应在给药 4-8 周后检测 HoFH 患者的 LDL-C 水平。

7. 氯苯唑酸软胶囊：氯苯唑酸为转甲状腺素蛋白 (TTR) 的选择性稳定剂。氯苯唑酸在甲状腺素结合位点与 TTR 结合，稳定四聚体并减缓其解离成单体（其为淀粉样蛋白形成过程的限速步骤）。适用于治疗成人野生型或遗传型转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病 (ATTR-CM)，以减少心血管死亡及心血管相关住院。推荐用量：本品 61 mg 每日一次口服。胶囊应整粒吞服，不应压碎或切碎。如果漏服一次剂量，应指导患者记起后立即服药，或跳过漏服剂量，并按照常规用药时间服用下一剂药物。切勿服用双倍剂量。

氯苯唑酸在体外可抑制乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)，可能增加该转运蛋白底物（例如甲氨蝶呤、瑞舒伐他汀、伊马替尼）的暴露量。因此可能需要调整这些底物的剂量。

第三部分 药物不良反应

欧盟在甲氨蝶呤说明书提示进行性多灶性脑白质病风险

欧洲药品管理局 (EMA) 网站近期发布了甲氨蝶呤产品说明的修订信息，增加进行性多灶性脑白质病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 不良反应的有关提示。甲氨蝶呤产品说明书修改内容包括：

1. 进行性多灶性脑白质病 (PML)

在甲氨蝶呤用药患者中收到了进行性多灶性脑白质病 (PML) 的报告，主要发生在与其他免疫抑制药物联合使用时。PML 可导致死亡，对于处于免疫抑制状态的患者，当其出现新的神经系统症状或神经系统症状发生恶化时，在鉴别诊断中应考虑 PML 的可能。

包装说明书 (Package leaflet)

2. 使用甲氨蝶呤前您需要了解的信息

如果您、您的伴侣或您的看护人员发现您出现了新的神经系统症状或神经系统症状发生恶化，包括全身肌肉无力，视力障碍，思维、记忆和方向感发生变化导致意识混乱和性格改变，请立即与您的医生取得联系。上述症状可能是一种罕见的、非常严重的脑部感染（称为进行性多灶性脑白质病）的表现。

加拿大评估含钆对比剂的出生缺陷等风险

加拿大卫生部 2021 年 9 月 22 日发布信息，关注妊娠期间使用含钆对比剂可能导致的出生缺陷（先天性异常）、未出生婴儿死亡（死产）和婴儿出生后第一个月死亡（新生儿死亡）的潜在安全性风险。

关键信息

含钆对比剂 (GBCA) 在加拿大批准用于磁共振成像 (MRI) 或磁共振血管造影 (MRA) 扫描，使某些身体组织更容易被看到。

加拿大卫生部评估了怀孕期间使用 GBCA 可能导致的先天性异常、死产和新生儿死亡的潜在风险。美国食品药品监督管理局对所有 GBCA 产品的安全信息进行了更新，包括在怀孕期间使用这些药物可能导致死产和新生儿死亡的风险，加拿大的评估源自于美国的此次评估。

加拿大卫生部对现有信息的评估发现，怀孕期间使用 GBCA 与先天性异常风险之间没有关联性。然而，目前还没有足够的信息来排除怀孕期间使用 GBCA 与死产和新生儿死亡风险之间的关联性。

鉴于可能对胎儿和婴儿造成严重伤害，作为预防措施，加拿大卫生部与 GBCA 生产商一起，将死胎和新生儿死亡的潜在风险作为预防措施纳入到加拿大产品专论中，以提高医疗专业人员的意识，并鼓励报告这些潜在的安全问题。

安全评估过程和结果

加拿大卫生部评估了加拿大警戒数据库、世界卫生组织药品不良反应数据库和已发表的文献信息。

在评估期间，加拿大卫生部没有收到任何怀孕期间使用 GBCA 导致死产或新生儿死亡的国内或国际报告。

评估了加拿大警戒数据库中使用了 GBCA 相关的 3 份先天性异常的国际病例报告, 结论认为, 1 例先天性异常与妊娠期使用 GBCA 无关, 而另 2 例报告中没有足够的信息可供进一步评估。在评估期间, 加拿大没有收到与 GBCA 使用相关的先天性异常报告。

加拿大卫生部还评估了 7 项已发表研究中关于在妊娠期间使用 GBCA 和先天性畸形、死产和新生儿死亡的相关信息。加拿大的一项大型研究发现, 怀孕期间使用 GBCA 会增加死产或新生儿死亡的风险。但是由于研究设计的缺陷, 无法得出这些潜在风险与怀孕期间使用 GBCA 之间存在联系的结论。其他 6 项研究不支持先天性异常、死产或新生儿死亡与妊娠期使用 GBCA 之间的联系, 这些研究在设计上也有弱点。

在加拿大, GBCA 为小瓶装静脉注射液, 钆是这些药品活性成分中的化学元素。根据其化学结构分为线性 GBCA 和大环类 GBCA。这两种类型目前都在加拿大销售。从 2015 年到 2019 年, 加拿大销售了 200 多万瓶 GBCA。2019 年加拿大使用的主要为大环类 GBCA, 该类别可能更适合孕期使用。

欧盟评估认为伊布替尼合并使用血管紧张素转化酶抑制剂与猝死或心源性死亡风险之间不存在关联性

欧洲药品管理局 (EMA) 药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 近期发布了伊布替尼 (ibrutinib, 商品名: Imbruvica/亿珂) 与血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 合并使用的猝死或心源性死亡 (sudden or cardiac death) 风险评估结果, 结论为伊布替尼合并使用 ACEI 与猝死或心源性死亡风险之间不存在关联性。

伊布替尼是一种用于治疗血液肿瘤的药物, 包括套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和华氏巨球蛋白血症 (也称为淋巴浆细胞淋巴瘤)。

一项临床试验的中期分析结果显示, 与随机分配到氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗组的患者相比, 随机分配到伊布替尼和利妥昔单抗组的患者, 在进入研究时使用 ACEI 者的猝死或心源性死亡的风险可能有所增加。在进一步审查了包括其它临床试验在内的不同来源的证据后, PRAC 得出如下结论: 目前不能认为伊布替尼合并使用 ACEI 与猝死或心脏死亡风险之间存在合理的潜在关联性。

在上市许可持有人资助的临床试验的入组患者中, ACEI 联合伊布替尼组与 ACEI 联合对照药组之间, 猝死或心源性死亡事件的差异无统计学显著性。PRAC 由此认为: 虽然心脏不良反应是伊布替尼的已知风险, 但有必要就其严重心脏事件开展进一步的分析, 以明确这些事件是否与伊布替尼单独使用有关; 并更好地描述伊布替尼的心脏毒性特征, 无论是否与 ACEI 联合使用。进一步的评估将依据其他监管程序开展, 因此本次信号评估流程关闭。

加拿大更新别嘌醇严重超敏反应的基因组学新信息

2021 年 10 月 28 日, 加拿大卫生部发布健康产品的信息提示, 别嘌醇的产品专论在黑框警告 (严重的警告和注意事项)、警告和注意事项、不良反应以及患者用药信息项下更新了针对严重且危及生命的超敏反应风险增加的基因组学 (HLA-B*5801 等位基因) 的安全性信息。

HLA-B*5801 等位基因已表明与别嘌醇发生严重超敏综合征 (包括 SJS 和 TEN) 的风险增加有关。HLA-B*5801 等位基因的携带率在不同民族人群中存在较大差异: 在汉族人群中最高达 20%, 在泰国人群中为 8%-15%, 在韩国人群中约为 12%, 在日本或欧洲血统的人群中约为 1%-2%。在已知该等位基因携带率较高的患者亚组中, 应考虑开始采用别嘌醇治疗前进行 HLA-B*5801 筛查。慢性肾病可能增加 HLA-B*5801 等位基因携带者的超敏反应风险。

对于具有汉族、泰国或韩国血统的患者, 若不能获得 HLA-B*5801 基因分型信息, 则应全面评估获益, 且在获益超过可能存在的更高风险时方可开始治疗。基因分型在其他患者人群中的使用尚未建立。若已知患者为 HLA-B*5801 携带者 (尤其是汉族、泰国或韩国血统患者), 除非没有其他合理的治疗选择且获益认为超过风险, 否则不应开始别嘌醇治疗。

无论患者为何种族裔, HLA-B*5801 阴性患者仍可能发生 Stevens-Johnson 综合征 (SJS)/中毒性表皮坏死松解症 (TEN)。

加拿大卫生部提示医务人员, 患者出现皮疹时应立即停用别嘌醇, 因为在某些情况下皮疹可能会伴随出现皮肤反应/超敏综合征, 包括 SJS、TEN 以及嗜酸性粒细胞增多及全身症状型药疹 (DRESS)。

已经观察到严重且危及生命的别嘌醇超敏反应, 其表现形式多种多样, 包括斑丘疹、超敏综合征 (也称为 DRESS) 和 SJS/TEN。如果在治疗期间发生此类反应, 应立即停止别嘌醇治疗。不宜在超敏综合征和 SJS/TEN 患者中进行再激发。需要特别警惕超敏综合征或 SJS/TEN/DRESS 的症状, 并应告知患者在首次出现症状时需要立即停止治疗。