

孕早期慎用地西洋 流产风险增 2 倍

考虑妊娠常见障碍的同时,权衡苯二氮草类药物的利弊

苯二氮草类药物是临床常用的精神活性药物,常用于治疗妊娠期焦虑、失眠及心境障碍。此类药物可穿越胎盘屏障,在胎儿体内蓄积,血药浓度为母体的 1~3 倍。一般认为,苯二氮草类药物可升高唇腭裂、泌尿生殖道畸形及神经系统先天性畸形的风险,FDA 药物妊娠安全性分级为 D 级。

近日,加拿大一项巢式病例对照研究显示,妊娠早期即便只是少量短期暴露于苯二氮草类药物,自发性流产风险也显著升高。(JAMA Psych.5 月 15 日在线版)

既往研究显示,妊娠期使用苯二氮草类药物可能与自发性流产风险的升



高显著相关。然而,具体苯二氮草品种及其作用时长与自发性流产风险的相关性尚未得到充分的探讨。

该研究纳入 442 066 例 1998~2015 年 15~45 岁妊娠女性数据,其中 27 149 例妊娠(6.1%)以自发性流产告终。与 134 305 例匹配对照相比,自发性流产产妇年龄相对较大,罹患

高血压或哮喘,前一年或孕早期被诊断为药物、烟草及酒精依赖的比例更高。

苯二氮草类药物被分为短效(半衰期 ≤ 24 h)及长效(半衰期 > 24 h),前者包括阿普唑仑、溴西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮及三唑仑,后者包括氯氮草、氯硝西泮、地西泮、氟西泮及硝基安

定。所有苯二氮草类药物的剂量换算为地西泮当量,平均日剂量分为 ≤ 5 mg、 $6\sim 20$ mg 及 ≥ 20 mg 地西泮当量 3 组。

结果显示,1163 例妊娠在妊娠早期暴露于苯二氮草类药物。其中,1128 例(97.0%)仅使用了 1 种苯二氮草类药物,897 例(77.1%)仅有 1 张处方;最常使用的苯二氮草类药物为劳拉西泮(44.8%)及氯硝西泮(23.4%)。375 例暴露者发生了自发性流产,占全部 27 149 例自发性流产的 1.4%,另外 788 例暴露者占全部 134 305 例对照的 0.6%。

调整全部潜在混杂因素后,妊娠早期暴露于苯

二氮草类药物是自发性流产的独立高危因素,风险升高 85%。无论是短效(284 例,OR=1.81)还是长效(98 例,OR=1.73)苯二氮草类药物,均与自发性流产风险的升高显著相关,OR 从氟西泮的 1.13 到地西泮的 3.43 不等。随着苯二氮草类药物平均日剂量的增加,自发性流产风险的升高呈量效关系。

研究者指出,鉴于妊娠期间失眠、焦虑及心境障碍相当常见,临床医生在使用苯二氮草类药物时应谨慎权衡利弊,尤其是考虑目前已有一系列有效的非药物干预措施。



行业资讯

深肌松助力麻醉向精准及个体化迈进

5 月 21 日,“麻醉深肌松媒体分享会”在京举行。北京协和医院麻醉科主任医师叶铁虎教授表示,目前麻醉正朝着精准麻醉和个体化麻醉的方向迈进,肌松药的使用尤为重要,可在深肌松的同时降低麻醉深度、减少麻醉药用量,为患者提供安全保障。

“手术既要深肌松、又要快速拮抗肌松,达到患者肌松就肌松、苏醒就

苏醒的境界,这样才能增加医疗的安全性和患者的安全性。”

目前,拮抗残留肌松作用的药物分为非特异性拮抗药和特异性拮抗药。新出现的特异性深肌松拮抗剂具有高选择性,可快速逆转肌松且不良反应少,真正实现腹腔镜手术的益处:深肌松、低腹内压,帮助患者平稳度过复苏期并快速恢复。

默沙东帕博利珠单抗乳腺癌 3 期研究失败

美国默沙东公司于 5 月 20 日在其官网宣布,在一个旨在评估其 PD-1 免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗(国内商品名:可瑞达)作为单药二线或三线方案治疗转移性三阴乳腺癌的 3 期临床研究(KEYNOTE-119)中,未能显示比单药化疗方案(卡培他滨,艾瑞布林,吉西他滨,或长春瑞滨)带来更优越的总生存(OS)获益。

这是继今年 2 月 19 日和 4 月 25 日,默沙东公司分别宣布帕博利珠

单抗二线单药治疗肝细胞癌(KEYNOTE-240),和联合化疗一线治疗胃癌和胃食管结合部腺癌(KEYNOTE-062)失败后,尝到的第三个“失利”。



安全警戒

警惕类风湿关节炎用药骨折风险

美国一项研究显示,阿片类药物、选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)和糖皮质激素的使用与类风湿关节炎患者骨折风险增加有关,而他汀类药物和肿瘤坏死因子- α 抑制剂(TNFi)与椎体骨折减少有关。(Ann Rheum Dis.5 月 15 日在线版)



结果显示,在 11 412 例患者中,随访 3 年,共观察到 914 例骨折。使用糖皮质激素 ≥ 3 个月,骨折风险增加,并与剂量正相关。与甲氨蝶呤单药治疗相比,其他抗风湿药具有较低的骨折风险(HR=0.82)。经常使用阿片类药物(HR=1.45)和 SSRI 类

药物(HR=1.18),骨折风险增加。阿片类药物在治疗前 30 d(HR=1.66)最为突出。SSRI 的骨折风险仅在 3 个月后才开始增加(HR=1.25)。

椎骨和非椎骨骨折风险均与目前阿片类药物的使用有关,且椎体骨折的阿片类药物相关风险增加更高。SSRI 与椎体骨折风险相关。值得注意的是,他汀类药物(HR=0.77)和 TNFi(HR=0.72)与椎体骨折风险降低有关。

研究纳入 FORWARD 数据库中 2001~2017 年未发生骨折的类风湿关节炎患者。



焦点争鸣

Lancet: 预防性应用抗菌药减少孕产妇感染风险

据统计,全球每年有 16% 的孕产妇在辅助阴道分娩后有感染现象,在剖宫产后高达 25%。妊娠相关感染是导致孕产妇死亡和严重疾病的主要原因。

由于证据不足,WHO 等现行指南明确规定,不建议对接受阴道手术辅助分娩的妇女进行常规抗菌药预防。

近日,英国一项研究表明,单剂量预防性抗菌药可减少近一半感染,这些指南迫切需要改变。(Lancet.5 月 13 日在线版)

研究纳入 3420 例女性,在手术阴道分娩后 6 h 内,1715 例女性接受静脉注射抗菌药(阿莫西林和克拉维酸),1705 例接受安慰剂注射(生理盐水)。

结果表明,在接受单剂量抗菌药治疗后,女性患者的疑似或确诊感染率仅为 11%,比服用安慰剂的对照组(19%)降低 8%。同时,败血症的发生率降低 56%,并大大减少了脓毒症的发生率。此外,17% 的新生儿母亲在接受预防性剂量的抗菌药后,抗菌药的使用总量会下降。



研发视界

阿奇霉素或减少慢阻肺急性加重治疗失败

一项新研究显示,低剂量阿奇霉素疗程延长可显著减少慢阻肺急性加重住院患者的治疗失败。(Am J Resp Crit Care.5 月 3 日在线版)

研究分析了 301 例因慢阻肺急性加重入院患者的预后。入院 48 h 内的患者随机接受阿奇霉素(147 例)或安慰剂(154 例)治疗。治疗组接受阿奇霉素 500 mg 治疗 3 d 后每隔一天给予阿奇霉素 250 mg,治疗 90 d。

结果显示,治疗期阿奇霉素组 69 例和安慰剂组 86 例治疗失败(HR=0.73, P=0.0526)。3 个月内,阿奇霉素组和安慰剂组需强化治疗的患者比例分别为 47% 和 60%(HR=0.70, P=0.0272),需加强医院护理或再次入院的患者比例分别为 13% 和 28%(HR=0.43, P=0.0024),两组间的死亡率无显著差异。阿奇霉素治疗组住院时长从平均 14 d 降至 11 d,ICU 入住时间从平均 11 d 降至 3 d。

虽然该策略的临床获益似乎在停止用药后逐渐减弱。研究者建议,对选择可能从这种治疗中获益最多的患者采取“谨慎和个体化的疗法”。

一句话新闻

日本质量保健理事會表示,在 2009~2013 年期间的婴儿脑瘫病例中,近三成与产妇产服用引产药物有关。(FirstWord Pharma)

5 月 8 日,国家药监局修订甲磺酸溴隐亭片说明书,仅用于医疗原因而不能哺乳的情况,如死产、新生儿死亡、母亲感染免疫缺陷病毒(HIV)等情况。(国家药监局官网)

近日,《柳叶刀》发表研究表明,与裸金属支架相比,新一代药物洗脱支架降低了心脏病死亡或心肌梗死风险,裸金属支架或不应再被视为安全性的“金标准”。(Lancet.5 月 2 日在线版)