

高血压急症的药物治疗

陈玉国

1 概念及分类

高血压急症是急诊科及各科室常见的临床现象，是一种危及生命的紧急状态。临床分为高血压急症和高血压亚急症。高血压急症指原发性或继发性高血压患者，在某些诱因作用下，血压突然和显著升高（一般 SBP 超过 180mmHg，DBP 超过 120mmHg），同时伴有进行性心、脑、肾等重要靶器官功能急性损害的一种严重危及生命的临床综合征。高血压亚急症指血压显著升高但不伴靶器官损害。二者合称高血压危象。以往所谓的恶性高血压、高血压脑病等均属于此范畴。我国高血压危重症发生率约为 5%。

2 病理生理机制

高血压急症发生的机制目前仍知之甚少。目前认为全身血管阻力和脑血流自身调节失控参与高血压危象的发生，而炎症导致的内皮、凝血机能损害为其核心机制。当血压急骤升高，导致自身调节曲线右移，引起高平均动脉压和脑血流增加，当血压超过自身调节范围，不能代偿，血管舒张和内皮功能失调，导致脑血流增加出现脑水肿，脑血管痉挛和缺血，进一步升高血压。因此，为避免组织高灌注，必须迅速有效降低血压，但同时根据患者病情，谨慎降压，以避免随之而来的低灌注可能。

3 高血压急症的治疗原则和降压目标

高血压急症降压治疗的基本原则为：

（1）迅速降低血压：通常需静脉输液泵或静脉滴注给药，静脉滴注给药的优点是根据血压的变化特点灵活调整给药的剂量。如果情况允许，及早开始口服降压药治疗。

（2）控制性降压：为避免快速降压而导致的重要器官的血流灌注明显减少，应采取逐步控制性降压。

（3）合理选择降压药：选择起效迅速，作用持续时间短，停药后作用消失较快，不良反应小、对心、脑血流影响较小的药物。

降压最终目标是保护器官功能，减少并发症，改善患者预后。根据病情制订个体化的治疗方案，有节奏、有目标地降低血压。既要使血压迅速下降到安全水平，以预防进行性或不可逆性的靶器官损害，又不能使血压下降过快或过度，否则会引起局部或全身组织器官灌注不足。高血压急症病情稳定后，纠正引起血压异常升高的原因或诱因以预防复发。但目前所有推荐均来源于专家经验，没有随机对照研究的数据决定如何进行个体化治疗。

高血压急诊的降压的目标根据时间分为：

第一目标：高血压急症降压治疗的第一目标是在 30~60min 将血压降至一个安全水平。由于患者基础血压水平各异、合并的靶器官损害不一，这一安全水平必需根据患者的具体情况决定。除特殊情况外（缺血性卒中、主动脉夹层），建议第 1~2H 内使平均动脉压（MAP）迅速下降不超过基础血压的 20%~25%，舒张压（DBP）降低到 100~110mmHg 或不超过基础血压的 25%。在紧急降压治疗时，需要充分认识到血压的自身调节的关键性。如果通过治疗血压急骤降低，缩小血管床的自身调节空间，可导致组织灌注不足和（或）梗死。

第二目标：在后续的 2~6H 将血压降至目标值，一般为 160/（100~110）mmHg，具体目标值根据患者的病情适当调整。在达到第一目标后，应放慢降压速度，加用口服降压药，

逐步减慢静脉给药的速度，逐渐将血压降低到第二目标。

第三目标：若第二目标的血压水平可耐受且临床情况稳定，在以后 24~48h 逐步降低

血压达到正常水平。不同合并靶器官损害的降压目标见表 1。

表 1 高血压患者合并不同靶器官损害降压目标

	降压时间	降压目标值(mmHg)
颅内出血	当 SBP > 180 或 MAP > 130	MAP 100 或目标血压 160/90
缺血性卒中	当 SBP > 220 或 MBP > 120	MAP 降 20%
主动脉夹层	15 ~ 30 min	SBP 降至 100 (90 ~ 110/ 60 ~ 70)
急性肺水肿	1 h	正常范围
恶性高血压	数日内	160/100
子痫	6 ~ 12 h	140 ~ 160/90 ~ 105

4 高血压亚急症的治疗原则和降压目标

对于高血压亚急症患者，过于迅速的血压下降更易于伴随严重的神经系统并发症，超过血管床自动调节范围过快的纠正血压，会导致重要组织器官如肾、脑和冠状动脉等器官的灌注减少，造成组织缺血和梗死。因此，注射用降压药和口服速效降压药并不推荐用于无靶器官受损的亚急症患者。高血压亚急症患者的降压策略是，一般不需要住院治疗，推荐在血压监测情况下，使用口服降压药，在 24h 至数天之内平稳降压。尽管缺乏足够充分的证据提示降压的最优时间和药物选择种类，但已有证据显示舌下含服硝苯地平片可导致脑、心、肾血流减少，故不推荐其用于高血压亚急症在内的高血压危重症患者。

5 常用降压药物及分类

5.1 注意事项

(1) 迅速而适当的降低血压，去除引起急症的诱因；

(2) 静脉外给药起效慢且不易于调整，通常需静脉给药；

(3) 加强一般治疗：吸氧、卧床休息、心理护理、环境安静、监测生命体征，维持水、电解质平衡、防治并发症等；

(4) 避免使用的药物：应注意有些降压药不适宜用于急诊高血压，甚至有害。治疗开始时不宜使用强力的利尿降压药，除非有心力衰竭或明显的体液容量负荷过度，因为多数高血压时交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活，外周血管阻力明显升高，患者体内循环血容量减少，强力利尿是危险的。

5.2 药物分类

本文仅介绍国内部分常用降压药物的药理特性和使用方法。

5.2.1 血管扩张剂

(1) 硝普钠：硝普钠为直接血管扩张剂，能同时直接扩张动脉和静脉，尤其是扩张冠状

动脉,降低心脏前、后负荷,减少左室容量,减轻室壁压力,增加每搏输出量,减少心肌耗氧量。该药半衰期短,便于调整,可用于各种高血压急症。本药静脉滴注后立即起效,静脉滴注停止后作用可维持1~10min。开始剂量为 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,根据疗效逐渐以 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 递增,通常维持剂量 $3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,极量 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,如已达极量,经10min降压效果仍不理想,应考虑停药。在通常剂量下不良反应轻微,有恶心、呕吐、肌肉颤动,毒性反应主要由氰化物中毒引起,滴注部位如药物外渗可引起局部皮肤和组织反应。

(2) 硝酸酯类制剂:常用硝酸甘油或硝酸异山梨酯。主要扩张周围静脉,同时具有扩张周围小动脉及冠状动脉的作用。静脉滴注即刻起效,停药后数分钟作用消失。其作用强度呈剂量相关性,开始时以 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$ 速率静脉滴注,然后以每3~5min增加 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率达到满意疗效,极量通常为 $100\mu\text{g}/\text{min}$,合并肺水肿者极量可至 $200\mu\text{g}/\text{min}$ 。主要用于合并急性肺水肿及急性冠脉综合征的高血压急症。有颅内高压、青光眼、肥厚性梗阻性心肌病、脑出血或头颅外伤等患者禁用。常见不良反应包括头痛、眩晕、皮肤潮红等。

5.2.2 钙离子通道拮抗剂

(1) 尼卡地平:尼卡地平为强效、水溶性二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂,降压有效性与硝普钠近似,主要扩张中小动脉,降低心脏后负荷,对静脉的作用很小。具有高度血管选择性,对椎动脉、冠状动脉和末梢小动脉的选择性远高于心肌,无明显负性肌力作用,在降压的同时能改善心、脑等器官血流量,对缺血心肌具有保护作用。适用于高血压急症及手术时异常高血压的短期急救处理,尤其急性高血压伴基底动脉供血不足者、冠脉供血不足或二尖瓣关闭不全及末梢阻力和肺动脉压中度升高的低心输出量患者。本药具有中度利尿作

用,不影响肺部的气体交换。尼卡地平半衰期居中,静脉注射5~10min起效,持续1~4h,血压控制过程平稳,不易引起血压的过度降低,停药后不易出现反跳,无明显耐药性,但不改变血压的昼夜节律变化。禁用于重度动脉狭窄。

(2) 地尔硫卓:地尔硫卓为非二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂,能舒张血管平滑肌,降低周围血管阻力从而使血压下降,同时具有改善冠状动脉血流和降低窦房结、房室结自律性和传导性,控制快速性室上性心律失常作用。主要用于高血压危象或急性冠脉综合征,通常以每小时 $5\sim 15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 速率静脉滴注,根据血压变化调整速率。其不良反应有心动过缓、水肿、头痛、皮疹等。病态窦房结综合征、二度以上房室传导阻滞、严重充血性心力衰竭患者禁用。由于对心脏有抑制作用,不宜长期静脉用药。

5.2.3 周围 α 受体阻滞剂

(1) 乌拉地尔:乌拉地尔有外周 α 受体阻滞作用及血压中枢调节双重作用。本药降压平稳而迅速,有减轻心脏负荷、降低心肌耗氧量、增加心脏搏出量、降低肺动脉高压和增加肾血流量等优点,且不增加颅内压。因此,适用于大多数高血压急症(多数高血压急症发作时均存在不同程度交感神经亢进),对嗜铬细胞瘤引起的高血压危象有特效。治疗高血压急症时可12.5mg稀释后静脉注射,通常5min内起效,10~15min后效果不明显可重复应用,必要时还可加大剂量至25mg静脉注射,也可静脉泵连续输注,乌拉地尔100mg稀释至50ml(静脉滴注最大药物浓度为 $4\text{g}/\text{L}$),推荐初始速度为 $2\text{mg}/\text{min}$,依据降压需要调整速度。乌拉地尔不良反应较少,静脉输注过快可出现头晕、恶心、心悸等症状。禁忌证为主动脉峡部狭窄或动静脉分流(血流动力学无效的透析分流除外)。

(2) 酚妥拉明:酚妥拉明为肾上腺素受体阻滞剂,通过降低外周阻力,降低心脏后负

荷及肺动脉压，增加心排出量。适用于嗜铬细胞瘤引起的高血压危象及高血压合并心力衰竭。通常从小剂量开始，每次 5~10mg 静脉注射，20~30min 后可按需要重复给药，或予 0.5~1mg/min 静脉滴注。由于对抗儿茶酚胺而致周围血管扩张，个别患者可出现头痛、心动过速、颜面潮红，甚至严重的体位性低血压。严重动脉粥样硬化、肝肾功能不全、胃十二指肠溃疡及急性冠脉综合征患者禁用。

5.2.4 β 受体阻滞剂

艾司洛尔：为极短效的选择性 β_1 受体阻滞剂，大剂量时选择性逐渐消失。能阻断 β_1 受体降低心输出量，抑制肾素释放，并阻断中

枢 β 受体降低外周交感神经活性，从而发挥降压作用。本药静脉注射后即刻产生 β 受体阻滞作用，5min 后达最大效应，单次注射持续时间为 10~30min。适用于除合并急性心力衰竭发作期以外的各种类型的高血压急症，尤其是围手术期包括手术麻醉过程中的血压控制。该药主要通过红细胞胞质中的酯酶代谢，不影响肝肾功能。本药即刻控制量为 1mg/kg，在 30 s 内静脉注射，继之以 0.15mg/(kg·min) 静脉滴注，最大维持量为 0.3mg/(kg·min)。支气管哮喘、严重慢性阻塞性肺疾病、窦性心动过缓、二、三度房室传导阻滞、难治性心功能不全、心源性休克及对本品过敏者禁用。

6 高血压急症不同靶器官病变药物选择（详见表 2）

表 2 高血压急症不同靶器官病变的常用降压药物选择推荐

靶器官病变	推荐药物	不推荐药物
心肌缺血或梗死	硝酸酯类、 β 受体阻滞剂	噻嗪类、二氢噻、米诺地尔、硝普钠
主动脉夹层	拉贝洛尔或者尼卡地平、乌拉地尔、硝普钠联用艾司洛尔	噻嗪类、二氢噻、米诺地尔
急性心力衰竭、肺水肿	硝酸酯类、袢利尿剂、硝普钠	噻嗪类、二氢噻、 β 受体阻滞剂
缺血性卒中	尼卡地平、拉贝洛尔、乌拉地尔	β 受体阻滞剂、甲基多巴、可乐定、二氢噻、硝酸酯类
出血性卒中	尼莫地平、尼卡地平、拉贝洛尔、乌拉地尔	β 受体阻滞剂、甲基多巴、可乐定、二氢噻、硝酸酯类
交感活性亢进（嗜铬细胞瘤）	酚妥拉明、硝普钠、 β 受体阻滞剂 ⁽¹⁾	β 受体阻滞剂（可卡因中毒）
子痫、先兆子痫	拉贝洛尔、尼卡地平、乌拉地尔	利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂

注：1) 除外科可卡因中毒患者可使用

7 总结

关于高血压急症的优化处理目前仍存在一定争议，首先，在决定患者处理流程前，应考虑患者病史，然后确定降压目标值、降压的速度，根据患者合并症选择合适的降压药物。对高血压急症患者，推荐使用静脉药物降压治疗，高血压亚急症患者使用口服药物缓慢降压。过于激进的降压可能导致组织器官供血不足，而不充分的降压可导致患者因持续性高血

压，引起器官功能损害，导致患者病死率增高。而且强烈波动的血压也可引起靶器官和血管的损伤，因此，在降压过程中还需要根据病情，调节药物速度，有效控制血压在合适范围。在临床实践中，遵循个体化、小剂量开始、依据降压目标值调整的原则，有计划、分步骤的快速平稳降低血压，以更好保护靶器官，改善高血压危重症预后。（摘自《中国实用内科杂志》2014 年 11 月第 34 卷第 11 期）

不良反应

药品不良反应信息通报（第 64 期）

编者按：本期通报的是阿德福韦酯引起的低磷血症及骨软化的风险。阿德福韦酯 2005 年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基

酸转移酶（ALT 或 AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化，骨软化主要是非矿化的骨样组织增生，骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。由于阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，临床医生和患者对此风险存在认识不足的现象。本通报旨在提醒医务人员在使用阿德福韦酯的治疗过程中，应常规监测肾功能和血清磷，如出现骨痛、行动困难、骨折等骨软化症状时应及时停药并进行相关治疗。

警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

阿德福韦酯于 2005 年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基酸转移酶（ALT 或 AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生，骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

一、国家药品不良反应监测数据库情况

2004 年 1 月 1 日至 2014 年 6 月 30 日，国家药品不良反应监测数据库中有关阿德福韦酯的病例报告共计 1268 份，不良反应/事件累及系统主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身心损害等。其中严重报告 91 份，占总报告数的 7.18%。严重病例报告中主要不良反应表现为肌酸磷酸激酶升高、低磷血症、肾功能异常、范可尼综合征、骨软化等。

国家药品不良反应监测数据库中共检索到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应报告 21 份，首例骨软化的病例是 2011 年 4 月报告的，大多数病例（18 例）均在 2012-2013 年间收到。21 例发生骨软化的患者中，4 例为女性，其余 17 例均为男性；患者平均年龄为 53.15 岁，最小年龄患者为 29 岁，最大年龄患者为 69 岁。不良反应均在说明书推荐治疗剂量 10mg/d 时发生。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化

多在用药 3 年后发生，用药 3-7 年期间发生的病例数占 80.95%，仅有 1 例发生在用药 2 年半后，也有患者在用药 9 年后发生。

21 例患者中，有 12 例患者不良反应症状好转，6 例未好转，1 例有后遗症，2 例不详。未好转患者中，5 例患者停用了阿德福韦酯并进行治疗，截止上报时患者症状仍未好转，另外一例患者仍继续服用阿德福韦酯，同时应用相关药物治疗，截止上报时患者症状仍未好转；1 例报告有后遗症的患者表现为活动受限，但服用相关药物治疗后骨痛症状已有所缓解。

典型病例：患者男，41 岁，有家族肝病史。2007 年 7 月开始服阿德福韦酯，10mg/日。2009 年 9 月，患者无明显诱因出现足跟、右侧肋骨疼痛，当地医院先后诊断为跟腱炎、肋软骨炎，服用非甾体抗炎药对症治疗。

2010 年 11 月患者右侧肋骨疼痛加重，血生化示：血磷 0.51mmol/L，未引起重视，继续服药。2011 年 12 月 8 日复查血生化：血磷 0.37mmol/L，肌酐 94.6umol/L，尿酸 68.8umol/L， β 2 微球蛋白 0.34mg/dl，肝功能及肌酶指标均正常。

2012 年 1 月 10 日，患者停用阿德福韦酯，改为口服恩替卡韦分散片。2012 年 2 月 14 日复查血生化：磷 0.76 mmol/L，肌酐 96umol/L。但疼痛症仍加重，且全身乏力，行走需扶杖。夜间平躺时疼痛加剧，疼痛发作时引起阵发性全身抽搐，患者痛苦难忍，大剂量服用镇痛药缓解症状。遵医嘱给予补磷、补钙治疗。

2012 年 3 月 19 日，复查血生化：血磷 0.71mmol/L，仍偏低，其余正常，但补磷治疗

后,患者自感体力明显好转,可以脱离支撑物缓慢步行 200-300 米距离,体重较用药期间最低体重增加 10 公斤左右。2012 年 6 月,在停用阿德福韦酯 5 个月后,患者可正常从事日常活动。

二、阿德福韦酯导致骨软化的作用机理

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用,严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡,使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加,导致低磷血症。磷对骨代谢有影响,磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常,从而导致骨质软化症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子,碳酸盐丧失,引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化,亦可导致骨质软化症的发生。

三、建议

1、阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长,病程进展缓慢,多为长期用药后发生,一般发生时间为 3-5 年,初期可能有血磷降低,如果不采取措施,可能会发展为骨软化症,主要表现为骨痛、行动困难、骨折等,临床医生应充分了解该药物不良反应并及时识别,采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时,应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容,加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传,确保产品安全性信息及时传达给患者和医生,以减少和防止严重药品不良反应的发生。

阿德福韦酯治疗引起低磷血症及骨软化风险的问答

1、阿德福韦酯是用来治疗哪种疾病的?

阿德福韦酯在临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据,并伴有血清氨基酸转移酶(ALT 或 AST)持续升高或肝脏组织学活动

性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。

2、骨软化主要有什么症状?

骨软化是以新近形成的骨基质矿化障碍为特点的一种骨骼疾病。其结果是导致非矿化的骨样组织堆积、骨质软化,从而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。早期表现为腰酸腿痛、行走障碍、四肢无力、骨痛、体重减轻等。阿德福韦酯引起的骨软化常伴有血磷降低。

3、阿德福韦酯引起的骨软化有哪些特点?

阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长,病程进展缓慢,多为长期用药后发生,一般发生时间为 3-5 年,初期可能有血磷降低,如果不采取措施,可能会发展为骨软化,主要表现为骨痛、行动困难、骨折等。但如果医生和患者能了解此不良反应并及时识别,采取停药或相关对症治疗等措施,患者的预后良好。

4、阿德福韦酯引起的骨软化的发病机理是什么?

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用,严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡,使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加,导致低磷血症。磷对骨代谢有影响,磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常,从而导致骨质软化症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子,碳酸盐丧失,引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化,亦可导致骨软化症的发生。

5、使用阿德福韦酯时需要注意些什么?

医生应告知患者在服用阿德福韦酯时可能出现的低磷血症及骨软化,嘱其定期监测肾功能和血清磷。如果出现血磷降低、腰酸腿痛、行走障碍、四肢无力、骨痛、骨折等症状,请及时就医。

胸腺激素类药致少见不良反应分析

刘丛海, 彭绍贤, 赵春梅, 鲁侠, 王毅

胸腺激素类免疫调节剂包括胸腺肽、胸腺

五肽、胸腺肽 α_1 等, 它们具有调节 T 淋巴细

胞发育、分化和成熟的作用,同时能修复受损的T淋巴细胞,在人体免疫系统中发挥着重要作用。胸腺肽是动物胸腺提取物,含有各种胸腺激素,而胸腺五肽和胸腺肽 α_1 是人体胸腺激素中重要的活性组分,由人工合成,有效成分确切,作用机制清楚。为了掌握胸腺激素类药物致少见药品不良反应(ADR)情况,笔者通过检索相关文献并分析。

1 资料与方法

2名临床药师以胸腺肽、胸腺肽 α_1 、胸腺五肽、胸腺肽注射液、注射用胸腺肽等为主题/关键词,对《中国期刊全文数据库》和万方数据库进行检索(2004年1月—2013年8月)。查阅原始资料,剔除同一病例不同期刊重复报道、报道过于简单及综述性文献的病例后,共获得59篇报道,共计77例。应用流行病学和文献计量学方法对患者的性别、年龄、用法用量、给药方法、ADR临床表现、ADR处理及结果进行统计分析。

1.1 性别与年龄分布

77例中,男性41例(53.25%),女性36例(46.75%)。年龄最小者8个月,年龄最大者77岁;<20岁3例(3.90%),21~60岁55例(71.43%),60岁以上的共19例(24.68%)。

1.2 原患疾病及过敏史

增强机体免疫力17例,恶性肿瘤14例,乙型肝炎12例,呼吸系统疾病11例,皮肤疾病4例,结核性胸膜炎3例,肝硬化3例,风

湿性关节炎3例,带状疱疹2例,泌尿系统感染2例,甲亢2例,骨髓异常增生1例,再生障碍性贫血1例,结核性胸膜炎1例,慢性外阴营养不良1例。77例患者无药物过敏史47例(61.04%),有药物过敏史11例(14.29%),19例(24.68%)不详。

1.3 给药途径

77例患者中有8例提到做过皮试。通过静脉滴注给药46例,占59.74%;肌肉注射给药24例,占31.17%;皮下注射给药6例,占7.79%;局部封闭用药1例,占1.30%。

1.4 给药剂量

静脉滴注病例中,用药最大剂量为200 mg,最小剂量为16 mg;肌肉注射病例中,用药最大剂量为50 mg,最小剂量为6 mg;皮下注射病例中,给药剂量每次5~20 mg,每周2次;局部封闭用药病例,5 mg。用5%葡萄糖注射液配制有23例,用0.9%氯化钠注射液配制有53例,用10%葡萄糖注射液配制有1例。

2 结果

2.1 ADR种类分布情况

胸腺激素类药物少见ADR发生。引发ADR者以胸腺肽为主,其次为胸腺肽 α_1 和胸腺五肽,见表1。

2.2 ADR发生时间

2.2.1 过敏性休克发生时间

ADR发生时间分布广,最短出现过敏休克症状的<1 min,最长的患者接受皮下注射15周(第29次)后出现ADR,见表2

表1 胸腺激素类药物致少见ADR品种分布情况

药品种类	例数	比例, %
胸腺肽	71	92.21
胸腺肽 α_1	5 (休克1例)	6.49
胸腺五肽	1	1.30
合计	77	100

表2 胸腺激素类药物致过敏性休克发生时间分布情况

时间, min	例数	构成比, %
<1	3	5.36

1~5	37	66.07
6~30	15	26.79
>30	1	1.79
合计	56	100

2.2.2 其他少见 ADR 发生时间

胸腺激素类药其他少见 ADR 发生时间一般比较迟缓，大多数发生在 2d~2 个月左右，见表 3

表 3 胸腺激素类药致其他少见 ADR 发生时间分布情况

ADR 种类	药品名称	用法用量	发生时间
精神抑郁	胸腺肽	肌肉注射/静脉滴注	2~21d
室上性心动过速	胸腺肽	静脉滴注	用药 10ml
月经失调	胸腺肽 α_1	肌肉注射	当月月经提前或推迟
急性脱髓鞘性脑病	胸腺肽	肌肉注射	10~21d
致关节痛和腓神经炎	胸腺肽	肌肉注射	2~3d
哮喘	胸腺肽	静脉滴注	20ml
脓疱疹	胸腺肽	封闭	4 周
咳血	胸腺肽五肽	肌肉注射	用药 2d

2.3 ADR 类型及临床表现

77 例 ADR 中，以变态反应、神经系统等较多，见表 4。

表 4 胸腺激素类药致少见 ADR 的类型及主要临床分布

累及器官或系统	例数	构成比， %	主要看临床表现
变态反应			
过敏性休克	56	72.73	头晕、心慌、胸闷、气急、咽部异物感、血压骤降
支气管哮喘	1	1.30	气喘、呼吸困难、双肺布满哮鸣音
神经系统			
急性脱髓鞘性脑病	2	2.60	睡眠增多、语无伦次
精神抑郁及性格改变	4	5.19	情绪低沉、抑郁寡欢、焦虑不安、失眠
心血管系统			
室上性心动过速	3	3.90	胸闷、气促、呼吸困难
内分泌系统			
月经失调	3	3.90	经期提前或推后
消化系统			
咳血	1	1.30	咯鲜血
其他			
致关节痛和腓神经炎	5	6.49	全身关节肌肉痛、下肢疼痛明显并伴有麻木感
脓疱疹	1	1.30	散在分布、略高出皮肤的类圆形红色斑块
合计	77	100	

3 讨论

3.1 胸腺激素类药致少见 ADR 发生的可能原因

3.1.1 胸腺激素类药致少见 ADR 与用药人体质的关系

本文统计,胸腺激素类药致少见 ADR 与人体质无明显关系,其中 17 例(22.08%)是健康人群为提高免疫力预防疾病而用药。经检验,年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.1.2 胸腺激素类药致少见 ADR 与用法用量的关系

胸腺激素类药致少见 ADR 的发生,通过静脉滴注给药 46 例,占 59.74%;肌肉注射给药 24 例,占 31.17%。静脉滴注发生率远高于肌肉注射,这可能和所纳入研究病例住院患者多有关。

3.1.3 胸腺激素类药致少见 ADR 与超说明书用药的关系

苏永珍等报道 1 例女性因外阴瘙痒采用胸腺肽注射液 20 mg 加利多卡因注射液 5 mg,细针局部封闭导致过敏反应,在胸腺肽注射液的说明书无此用法。张赞玲等报道 1 例男性因肝癌采用注射用胸腺肽与复方苦参配伍静脉滴

注致过敏性休克死亡。说明书中明确说明 18 岁以下慎用,但仍有 3 例患儿使用导致 ADR 发生。

3.1.4 胸腺激素类药致少见 ADR 与胸腺激素类药品种的关系

胸腺肽是动物胸腺提取物,含有各种胸腺激素,而胸腺五肽和胸腺肽 α_1 是人体胸腺激素中重要的活性组分,由人工合成,有效成分确切,作用机制清楚。故胸腺肽致少见 ADR 高于胸腺五肽和胸腺肽 α_1 。

3.2 胸腺激素类药致少见 ADR 的特点

胸腺激素类药致少见的过敏性休克,具有发生快、症状严重的特点,大多为多系统损害,典型症状为胸闷、胸痛、气促、呼吸困难、大汗淋漓、头痛、头晕、烦躁不安等。其他少见 ADR 发生时间较慢,在 2 d~2 个月左右,主要为关节痛、月经失调、室上性心动过速、哮喘、急性脱髓鞘性脑病、精神抑郁、咯血及脓疱疹等 ADR。症状轻者只需停药,较重者对症处理,可慢慢好转。(摘自《中国药房》2014 年第 25 卷第 10 期)

109 例重组人促红细胞生成素药物不良反应文献分析

杨元勋,钱正刚,李刚

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种相对分子质量 $(3\sim3.9)\times10^4$ 的糖蛋白,其基本生理功能是刺激骨髓红细胞的生成和释放,并且对红细胞生成起决定性作用。1985 年, Jacobs 等利用基因重组技术表达了重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)。rHuEPO 除了广泛用于慢性肾功能不全、糖尿病肾病引起的贫血,现在也用于各种肿瘤、急性缺血性脑卒中、充血性心力衰竭的治疗。该药物常见的药物不良反应(ADRs)有高血压及高血压脑病、血栓、癌性钙质沉着、虹膜炎样反应、脱发、过敏反

应,神经系统方面的 ADRs 有头痛、幻觉、癫痫,糖尿病患者食用后血糖可能会升高。

随着 rHuEPO 在临床的广泛应用,由其引起的严重 ADRs——纯红细胞再生障碍性贫血(purered cell aplasia, PRCA)的病例在全球范围内也逐渐增多,因此备受人们重视。本文通过文献检索系统,对医学期刊上发表的涉及 rHuEPO ADRs 的文献进行分析和研究,旨在探讨和研究由 rHuEPO 引发的 ADRs 的特点,以为临床医师和病人安全、合理地使用该药物提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献收集方法 通过计算机收集1994——2012年国内外医学期刊刊登的有关rHuEPO引起ADRs的文献,利用中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学期刊引文数据库、外文生物医学期刊文献服务系统进行检索,并辅以文献追溯的方法,查阅文献中涉及rHuEPO ADRs个案报道、ADRs综述和病案总结的文献并进行分析。

1.2 入选标准 根据ADRs因果关系评价原则,以符合ADRs评定标准作为入选条件。

1.3 资料处理 记录ADRs所涉及的性别、年龄、给药情况、用药原因、用药时间、ADRs临床表现、发生时间、累及气管及预后等信息,应用Excel软件统计分析。

2 结果

2.1 病历资料 通过对rHuEPO ADRs文献的检索,得符合条件的ADRs个案报道、综述及病案总结46篇,共涉及365例ADRs病例,剔除

表1 病人原患疾病分布与重组人促红细胞生成素给药剂量

原患疾病	病例数(例)	常规使用剂量
慢性肾病和肾性贫血	85	3000U/次, 1~3次/d
肿瘤	19	10000U/次, 3次/周
急性缺血性脑卒中	3	3000U/次, 连用3d
充血性心力衰竭	2	4000U/次, 2次/周

109例病人中既往无药物过敏史者32例,过敏史不详者65例,仅12例病人有药物过敏史,主要对青霉素、磺胺类药物过敏。所有病人之前未使用过rHuEPO或无rHuEPO过敏史。

2.4 ADRs与给药途径及剂量的关系 rHuEPO给药途径多为皮下注射,其次是静脉注射和肌肉注射。肿瘤病人rHuEPO单次使用剂量最大,然而ADRs病例数肿瘤病人远低于慢性肾病和肾性贫血病人。

2.5 ADRs出现时间分布 过敏反应发生较快,

表2 重组人促红细胞生成素致ADRs类型、临床表现、治疗及预后

ADRs类型	病例数 (例)	临床表现	治疗措施及预后
纯红细胞再生	63	发生在治疗1个月后,	停止rHuEPO治疗,对于严重贫血病人经行

资料不全者,共得109例ADRs病例。

2.2 年龄和性别分布 对109例相关文献资料进行统计分析,其中男性45例,女性64例,男女比例为1:1.42、不同年龄段病人使用rHuEPO均可能发生ADRs,年龄最小的18岁,最大的75岁。其中,40~50岁年龄段ADRs发生率最高,占39.7%,其次是>60岁的老年人,占35.2%。

2.3 原患疾病与过敏史 贫血是慢性肾功能不全病人最常见的并发症之一,其原因是由肾脏产生的EPO减少。贫血也是恶性肿瘤常见的并发症,是肿瘤细胞低氧的重要原因。病人因肿瘤细胞低氧产生了治疗抵抗,影响疗效。而rHuEPO与EPO具有基本相同的生物活性,都能促使红细胞增生。rHuEPO现在已用于急性缺血性脑卒中,慢性心力衰竭病人的治疗并且明显改善预后,详见表1。

多在注射后1~2h内发生,10~12h自行缓解。高血压发生率最高时期在血红蛋白上升期。rHuEPO的严重ADRs——PRCA最快发生在rHuEPO治疗1个月以后,平均发生在治疗7~11个月时。

2.6 ADRs类型、临床表现、治疗及预后 可能因为后果严重,所以对rHuEPO引起PRCA的文献报道最多。rHuEPO引起的ADRs的类型、临床表现、治疗及预后详见表2。

障碍性贫血		多表现为血红蛋白突然快速下降，增加 rHuEPO 剂量无效。血清抗促红细胞生成素抗体阳性	输血和免疫抑制治疗，口服泼尼松+注射环磷酰胺，其次是口服环孢素，以上治疗 4 个月无缓解，条件允许可以选择肾移植，激素治疗复发率高，医治病人预后良好
高血压	8	主要发生血红蛋白上升期，血细胞比容>0.3 血红蛋白>100g/L 时易发生高血压	(1) 避免大剂量，短时间内升高红细胞数，采用温和剂量 rHuEPO (40~50U/kg, 2~3 次/周)；(2) 透析控制容量负荷；(3) 联合抗血小板治疗。只要抗高血压治疗得当，血压升高一般是一过性的
神经系统不良 反应	9	头疼、肌肉疼痛、关节疼痛、癫痫	密切监测血压，注意神经系统症状出现。任何 2 周内红细胞比容>0.4 者均减少剂量
血栓形成和栓 塞	5	血液粘稠度增加，原有心脑血管病者心脑血管意外发生率可能增加，对于血液透析病人，也可能增加动静脉瘘血栓形成	可适当增加抗凝药物如肝素、阿司匹林加以预防。如出现心血管栓塞应对症治疗，预后基本同其他栓塞病人
虹膜炎样反应	6	巩膜充血水肿	皮质类固醇滴眼液，大多预后良好
血糖升高	9	糖尿病病人血糖升高，血管病变发生率（包括截肢者）显著增加	调整降糖药。但病人血管病变发生率（包括截肢者）显著增加
脱发	3	用药后数周出现大范围毛发掉落（包括头发和体毛）	有报道换成 rHuEPO— β 有改善
过敏反应	5	一过性荨麻疹和皮疹，多在注射后 1~2h 内发生	一般无严重过敏反应，停药和对症治疗。没有致命事件报道，但以后应避免使用
癌性钙质沉着	1	软组织钙化病	罕见，立即停药

3 讨论

3.1 PRCA PRCA 是 rHuEPO 严重且常见的 ADRs。随着 rHuEPO 使用的增加，相关 PRCA 的发生率逐年增多。甄别此项 ADRs 应注意以下几方面：(1) rHuEPO 治疗过程中出现的进行性严重贫血。(2) 血清中检测到抗 EPO 抗体。

(3) 骨髓检查表现为红细胞选择性障碍。外源性 EPO 对机体来说一定的抗原性，可刺激机体发生免疫反应，产生相应的抗体。抗 EPO 抗体不但与外源性 EPO 的发生反应，而且也会与

内源性 EPO 发生免疫反应，导致比外源性 EPO 治疗前更严重的贫血。免疫治疗有一定的缓解率，但复发率极高。对于此类 PRCA，肾移植是目前最有效的治疗方法，肾脏移植术后缓解率可达 95%。

3.1.1 rHuEPO 储存与引发 PRCA 的关系
rHuEPO 易受保存及运输过程中温度过高的影响。在日常工作中，少数人认为生物制品（包括 rHuEPO）短时间离开冷藏保存，含量变化不

大, 从而对生物制品全程冷藏重视不够。这种做法可能会导致生物制品变性, 哪怕是极微量的变性也可能诱发抗体产生。

3.1.2 病人原患疾病、使用剂量与引发 PRCA 的关系 rHuEPO 主要适用人群为慢性肾病、肾性贫血和肿瘤病人, 然后到目前为止, 尽管肾性贫血的病人也常使用 rHuEPO, 使用剂量一般还较前者大, 但尚未见肿瘤病人在使用 rHuEPO 过程中发生 PRCA 的报道。分析原因可能有以下几点: (1) 肿瘤病人治疗时间较短, 而慢性肾病和肾性贫血病人使用时间却可能长达数年, rHuEPO 的免疫原性更可能暴露, 从而刺激人体产生抗体。(2) 与肿瘤病人使用非特异性的化疗药对免疫系统的影响有关。(3) 与肿瘤病人 EPO 分泌不足、其骨髓对 EPO 反应性降低及细胞因子等作用有关。(4) 根据免疫学基本原理, 增加剂量只可能增强 EPO 的免疫反应, 但不会赋予它免疫原性。

3.1.3 rHuEPO 分子结构、给药途径与引发 PRCA 的关系 rHuEPO 分子由 165 个氨基酸残基的多肽和多糖组成。根据多糖部分的差异, rHuEPO 分为 α 型和 β 型。在欧美广泛使用 Ortho-Biotech 公司的 rHuEPO- α (商品名 Eprex) 和 Amgen 公司的 rHuEPO- α (商品名 Procrit), 2002 年以前给药途径多为皮下注射。1998—2002 年, 相关 PRCA 的发生率在法国为每 1 万人中有 107 例。2002 年, 欧洲、澳洲、澳大利亚当局要求其产品只能静脉注射, 此后, 相关的 PRCA 病例才有所减少, 原因应为淋巴细胞定位在皮下环境中, 所以皮下注射比静脉给药更易触发免疫原性的产生, 介导机体发生免疫反应。但 2003 年仍有 180 例相关的 PRCA 病例报道。国内关于 rHuEPO 导致 PRCA 的文献报道均为使用 rHuEPO- α 后引起的, 且给药途径均为皮下注射, 所以广大医务工作者尽量选用 rHuEPO- β 。目前研究认为, rHuEPO 导致 PRCA 的危险因素与病人自身状况并无明确关系, 大多数病人没有自身免疫性疾病或药物诱发免疫反应的病史, 该类病人基因型分析

亦未发现基因变异。通过药物基因组学分析, 亚洲受试者与欧洲受试者某些基因上的差异不足引起 rHuEPO 相关的 PRCA, 说明 rHuEPO 导致的 PRCA 与种族无关

3.2 高血压是 rHuEPO 治疗过程中的主要并发症之一 透析病人在 rHuEPO 治疗后, 对于原罹患高血压的病人, 高血压进一步加剧; 对于以前血压正常者, 有的在 rHuEPO 治疗后 2 周内即出现高血压, 有的 4 个月以后出现。高血压主要表现为白天收缩压和夜间舒张压升高。众多学者将 rHuEPO 诱发高血压的机制归因于血流动力学的变化, 认为病人经 rHuEPO 治疗后, 外周血血红蛋白和血细胞比容增加, 引起血液粘滞度增大、血管阻力增加, 从而导致血压升高。

3.3 血栓形成或栓塞 rHuEPO 可以提高病人红细胞和血小板计数, 改善病人凝血功能, 不过病人出血时间缩短的同时, 血液粘稠度增加, 原有心脑血管病者的心脑血管意外发生率可能增加。对于透析病人, 动静脉瘘血栓形成可能性也增加。所以对于透析病人, 应用 rHuEPO 时可适当加用抗凝药物, 如肝素、阿司匹林以预防血栓。

3.4 神经系统的 ADRs 在应用 rHuEPO 过程中, 神经系统方面的 ADRs 有头痛、暂时性肌肉疼痛、关节疼痛, 严重的 ADRs 有癫痫发作等。值得注意的是, 否认癫痫病史, 也无头部外伤的病人也可能出现癫痫样发作, 对此不可掉以轻心。神经系统的 ADRs 发生率最高时期是在最初治疗的 1 个月内, 在此期间应加强监测血压及神经系统症状。

3.5 原罹患糖尿病病人的 ADRs Wakeen 等报道了进行透析的糖尿病病人在应用 rHuEPO 后, 血糖不同程度升高, 其糖尿病并发症的发生率 (包括截肢者) 显著增加。所以对于糖尿病病人应用 rHuEPO 一定要密切监测血糖。

3.6 其他 ADRs 其他 ADRs 如过敏反应、虹膜炎样反应等通常较轻, 只要及时对症处理, 一

般不会造成严重后果。（摘自《药学服务与研究》2014 年 2 月）

用药分析

我院 2014 年第三季度出院病历点评汇总

王霞

我院现为卫生部抗菌药物临床应用监测网成员单位，需定期根据卫生部抗菌药物临床应用监测网的工作部署，对本医疗机构抗菌药物应用情况进行数据上报和评价分析，现将我院 2014 年 7~9 月监测网要求上报的出院病历抗菌药物应用的点评结果汇总如下。

一、点评方法

按照卫生部抗菌药物监测网数据上报系统随机抽调方法，每月抽取手术组和非手术组各 15 份出院病历，本季度共计抽取 90 份出院病历，按照监测网系统的具体内容进行逐项填报，包括患者基本情况、临床诊断、抗菌药物用药情况、手术情况、病原学检查和药敏试验

等，并依据《抗菌药物临床应用指导原则》、《抗菌药物临床应用管理办法》、《卫生部 38 号文件》、《普通外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）、《临床用药须知》（2010 年版）以及药品说明书等内容进行抗菌药物用药合理性评价。

二、点评结果

本季度 90 份出院病历是根据卫生部监测网数据上报系统随机抽取，涉及的临床科室和抽取例数分布详见表 1，抗菌药物应用总体情况汇总详见表 2。

表 1 我院 2014 年第三季度卫生部抗菌药物监测网抽取病历科室分布

序号	科室名称	病历份数	序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	30	9	介入科	3
2	外科	18	10	重症肝病科	2
3	中毒肝病科	7	11	耳鼻喉科	2
4	感染科	5	12	肿瘤生物科	2
5	泌尿外科	5	13	肝肾科	2
6	内分泌科	5	14	消化科	1
7	中医内科	3	15	眼科	1
8	人工肝科	3	16	综合科	1
合计		90			

由表 1 可见，抽取的病历涉及 16 个临床科室，覆盖面较广，手术组病历则主要以妇产科剖宫产手术为主，其次为外科、泌尿外科、耳鼻喉科和眼科手术。

表 2 我院 2014 年第三季度病历点评结果汇总表

项目	非手术组			手术组		
	7 月	8 月	9 月	7 月	8 月	9 月
抗菌药物使用率	20.00%	53.33%	33.33%	86.67%	93.33%	93.33%
平均住院天数	7.20	14.80	16.47	18.47	19.80	14.40

平均西药费用	2465.67	12437.15	13679.35	9119.65	26313.74	11751.70
抗菌药物平均费用	130.70	1999.76	1119.24	1324.61	4338.86	2885.68
治疗用药病原学送检率	0.00%	40.00%	0.00%	/	/	/
不合理病历比例	0.00%	0.00%	0.00%	60.00%	80.00%	80.00%

由表 2 可见, 我院非手术组抗菌药物使用率在本季度均符合卫生部规定的不得高于 60% 标准, 使用基本合理。从治疗用药病原学送检率项目可以看出, 本季度在 7 月份和 9 月份点评病历中治疗用使用抗菌药物的病原学送检率为 0%, 未达到卫生部规定应不低于 30% 的要求, 希望引起临床关注。

表 3 我院 2014 年第三季度病历点评不合理用药分布情况

不合理用药项目	例数	实例	占不合理用药百分比(%)
预防用药选择不适宜	19	剖宫产术选择克林霉素 (对β内酰胺类药物无过敏) (8) 剖宫产术选择哌拉西林他唑巴坦 (1) 剖宫产术选择拉氧头孢 (1) 剖宫产术选择头孢米诺 (1) 剖宫产术选择磺苄西林 (1) 左侧腹股沟斜疝无张力修补术选择头孢米诺 (1) 肝癌切除术选择拉氧头孢 (1) 子宫肌瘤切除术选择磺苄西林 (1) 肝包虫根治术+胆囊切除术选择莫西沙星 (1) 血管动静脉瘘成形术预防用药头孢唑肟 (1) 腹腔镜下左卵巢畸胎瘤剥除术选择甲磺酸左氧氟沙星 (1) 腹腔镜下全子宫切除术+肠粘连松解术选择磺苄西林联合替硝唑 (1)	47.50
预防用药时间过长	11	剖宫产术预防用药 4d (1) 根治性前列腺切除术预防用药 9d (1) 肝左外叶切除术预防用药 5d (1) 肝癌切除术预防用药 6d (1) 子宫肌瘤切除术预防用药 4d (1) 肝脏血管内皮肉瘤切除术预防用药 8d (1) 肝移植术预防用药 10d (1) 腹腔镜下左卵巢畸胎瘤剥除术预防用药 6d (1) 胆囊癌切除术+胆总管探查取石+脾切除术预防用药 5d (1) 脾切除术+门奇静脉断流术+门静脉测压术+肝活检术预防用药 9d (1) 鼻内镜下支撑喉镜下低温等离子刀双侧声带肿物切除术预防用药 5d (1)	27.50
预防给药时机不当	6	剖宫产术前或脐带结扎时未预防用药 (3) 腹腔镜下左卵巢畸胎瘤剥除术术前未预防用药 (1)	15.00

肝门部胆管癌切除术中未追加预防用药（1）			
肝门部肿物切除术+胆道探查+T 管引流+肝活检术，术中未追加预防用药（1）			
无指征更换药物	4	剖宫产预防用药克林霉素术后更换为头孢米诺（2）	10.00
剖宫产预防用药克林霉素术后更换为拉氧头孢（2）			

（注：同一病历出现多种不合理用药项目分别统计）

由表 3 可见，我院本季度抗菌药物应用仍存在不合理用药现象，不合理用药主要表现在预防用药选择不适宜、预防用药时间过长、预防用药给药时机不当和无指征更换药物等方面，以下为本季度出院病历不合理用药具体表现，希望能够引起临床医师广泛关注，旨在提高抗菌药物应用合理性，减少不合理用药现象的发生。

三、不合理用药具体表现

3.1 预防用药选择不适宜

根据《抗菌药物临床应用指导原则》中国手术期预防用药原则，应根据手术切口类别、手术创伤程度、手术部位细菌污染机会和程度、可能的污染细菌种类、手术持续时间、感染发生机会和后果严重程度、抗菌药物预防效果的循证医学证据、对细菌耐药性的影响和经济学评估等因素，综合考虑决定是否预防用抗菌药物。对抗菌药物品种选择上，应根据手术切口类别、可能的污染菌种类及其对抗菌药物敏感性、药物能否在手术部位达到有效浓度等综合考虑。选用对可能的污染菌针对性强、有充分的预防有效的循证医学证据、安全、使用方便及价格适当的品种。另外，国家出台的一些指南和文件如《卫生部 38 号文件》、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿），对围手术期预防用药选择品种给予推荐。此次病历点评中，发现多例围手术期预防用药选择存在不适宜现象，具体实例如下。

3.1.1 剖宫产术围手术期选择克林霉素（无 β 内酰胺类药物过敏）、磺苄西林、头孢米诺、拉氧头孢和哌拉西林他唑巴坦作为预防用药使用。根据《剖宫产手术围手术期预防用

抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）中对于预防用药选择中规定，剖宫产手术主要感染病原菌：切口表面以革兰阳性球菌（葡萄球菌）为主，深部以革兰阴性杆菌（如大肠埃希菌）、肠球菌及厌氧菌为主。择期剖宫产手术应首选第一代头孢菌素作为预防用药，若存在感染高危因素时，如胎膜早破、产前出血（如前置胎盘）等妊娠并发症、临产后的剖宫产手术、产前多次阴道检查以及存在易发生感染的妊娠合并症；术中如手术时间较长及进行宫腔纱条填塞的剖宫产手术；产后出血等，可选择第一代或第二代头孢菌素加用甲硝唑或单用头孢西丁。若患者对 β -内酰胺类过敏，可选用克林霉素预防葡萄球菌感染。点评病历中发现，患者无 β -内酰胺类过敏，选择克林霉素作为预防用药。因克林霉素具有神经肌肉阻滞作用，可增强麻醉药的神经肌肉阻断现象，若患者无 β -内酰胺类过敏，无需首选克林霉素作为预防用药使用。磺苄西林为广谱青霉素类，主要对革兰阴性菌作用强，在抗菌药物分级管理目录中属于限制使用级抗菌药物，不宜作为预防用药。头孢米诺和拉氧头孢均为广谱抗菌药物，作用疗效相当于第三代头孢菌素，属于预防起点过高。哌拉西林他唑巴坦为 β 内酰胺类与酶抑制剂复合制剂，具有高效广谱抗菌疗效，有研究表明使用加 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂作为预防性用药与常用药物相比，手术切口感染发生率并无明显差异，不宜作为剖宫产围手术期预防用药。

3.1.2 部分 II 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如肝癌切除术选择拉氧头孢、腹腔镜下左卵巢畸胎瘤剥除术选择甲磺酸左氧氟沙星、子宫肌瘤切除术选择磺苄西林、

肝包虫根治术+胆囊切除术选择莫西沙星作为预防用药。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2014版)中记载抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择中规定,对于肝胆系统手术和经腹腔镜子宫切除术推荐使用第一、二代头孢菌素或头霉素类作为预防用药。拉氧头孢为氧头孢烯类抗菌药物,抗菌疗效相当于三代头孢菌素,磺苄西林为广谱青霉素类药物,对革兰阴性菌作用较强,两者均不宜作为预防用药使用。莫西沙星和甲磺酸左氧氟沙星为氟喹诺酮类抗菌药物,因目前国内大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高,在卫生部38号文件中明确规定应严格控制氟喹诺酮类的临床使用,除在泌尿系统外不宜作为外科围手术期预防用药。

3.1.3 部分 I 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如患者行左侧腹股沟斜疝无张力修补术,预防用药选择头孢米诺;行人工血管动静脉瘘成形术,使用头孢唑肟作为预防用药。根据《普通外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)内容,一般说来, I 类切口不主张使用抗菌药物,但对于创面大、手术时间长、渗血多或一旦感染后果严重者可考虑使用。根据卫生部第38号文件中《常用手术预防用抗菌药物表》中推荐, I 类切口预防用药应选择第一代头孢菌素。头孢米诺为头霉素类抗菌药物,头孢唑肟属于第三代头孢菌素,两药抗菌谱广,抗菌疗效强,不宜作为 I 类切口手术预防用药。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》规定,对于 I 类切口手术,原则上不预防用药,若存在高危因素患者,可预防应用,但预防用药时间不超过24h; II 类切口手术预防用药时间则不超过48h为合理。从本季度点评的病历中,出现多例预防用药时间过长,均超过48h,最

长预防时间达到10d。根据文献报道,抗菌药物预防性用药疗程为24-48h与疗程超过48h比较,两者术后感染率无显著差异。预防性用药疗程过长易造成患者菌群失调,诱导耐药菌产生,导致二重感染,同时加重患者的经济负担。

3.3 预防给药时机不当

预防性使用抗菌药物时间以能覆盖整个感染危险期为宜,最佳时间应在术前1~2小时或麻醉开始时应用,应一次给予足量有效的抗菌药,如果手术时间超过3小时,术中可追加1次用量,以保证组织内药物浓度的维持。点评病历中发现,个别手术在手术前未进行预防用药,术后开始预防给药。术后预防性用药容易错失预防感染的最佳时机,不能在切口暴露期间保证有效的药物浓度,增加患者感染风险,不利于切口感染的预防,难以达到预期效果。另外,个别术程长(超过3小时)的手术,在术前给予一次预防药物后,术中未追加剂量,这样预防感染作用时间不足,容易导致抗菌药物因有效浓度逐渐下降,不能达到最佳预防效果,容易导致感染发生率增加。

3.4 无指征更换药物

抗菌药物的更换使用要有实验室或临床上的依据,在病历点评中发现,个别剖宫产手术前30分钟给予克林霉素预防感染,术后即改用头孢米诺或拉氧头孢继续预防感染,更换药物无依据,病程中也未记载换药理由,且更换药物级别偏高,因此这种给药方案不可取。

通过本季度出院病历点评,我院抗菌药物应用总体情况较好,如治疗用抗菌药物使用率、治疗用药选择、给药途径以及溶媒选择等方面能够基本达到卫生部要求,但在微生物病原学送检和围手术期预防用药方面与规范标准仍有差距,还需要进一步改进,建议医院应强化抗菌药物知识培训,加强抗菌药物监管力度,提高抗菌药物合理应用水平。

2014 年第三季度我院抗菌药物应用情况分析

王霞

抗菌药物是我国临床上应用最广和品种最多的药物之一，它是治疗各种细菌感染必不可少的一类药物。随着卫生部抗菌药物临床应用专项整治工作的进一步开展，各医疗机构纷纷加强对医院抗菌药物合理应用的监管力度，以促进抗菌药物应用的合理性，降低不合理使用发生率。为了促进我院抗菌药物的合理应用与规范管理，我院药学中心定期对抗菌药物应用情况进行统计分析，便于了解和掌握我院抗菌药物的应用现状和变化趋势。现将我院 2014 年第三季度抗菌药物应用情况进行汇总分析，旨在为临床合理应用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院 HIS 系统，检索 2014 年 7~9 月全院药房（住院西药房、普通门诊西药房、性防所门诊西药房和急诊西药房）抗菌药物使用数据（抗菌药物外用制剂、植物类抗感染制剂和抗结核药物未列入统计分析范围），数据包括药品名称、包装规格、单位、零售价格、消耗数量及用药金额等内容。

1.2 方法

利用 Excel 2007 软件对收集的各项数据进行统计汇总。采用 WHO 推荐的限定日剂量（DDD）方法进行统计分析，参照卫生部抗菌药物监测网 DDD 值以及部分药品说明书按主要适应症剂量确定限定日剂量（DDD），并进行分类。计算药物用药频度（DDD_s），DDD_s=用药总剂量/该药 DDD 值。用药频度反映药物选择的倾向性，DDD_s 越大说明使用该药的人数越

多，反之则少；日平均金额（DDC）=抗菌药物消耗金额数/该药 DDD_s 值，使药品价格有了可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2014 年第三季度抗菌药物金额总计为 1138.40 万元，占全院西药销售额的 8.62%；抗菌药物应用以住院患者用药为主，占 92.19%，其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者，分别占 2.14%、4.09%和 1.57%。

2.2 抗菌药物分级使用分布情况

根据我院抗菌药物分级目录规定，在 2014 年第三季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 33 个品规，用药金额为 89.71 万元（7.88%）；限制使用级抗菌药物为 25 个品规，用药金额为 585.74 万元（51.45%）；特殊使用级抗菌药物为 15 个品规，用药金额为 462.95 万元（40.67%），提示我院抗菌药物主要集中在限制使用级抗菌药物和特殊使用级抗菌药物的使用。

2.3 抗菌药物使用类别分布情况

根据本季度全院抗菌药物使用类别统计，使用金额排序居于前五位分别为 β-内酰胺类、抗真菌药物、喹诺酮类、糖肽类和氯霉素类。其中 β-内酰胺类药物使用中，使用金额比例排序依次为 β-内酰胺类与 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢类、头孢菌素类、青霉素类、头霉素类、单酰胺类和青霉烯类。具体情况详见图 1、图 2。

图2 2014年第三季度我院β-内酰胺类药物使用分布图

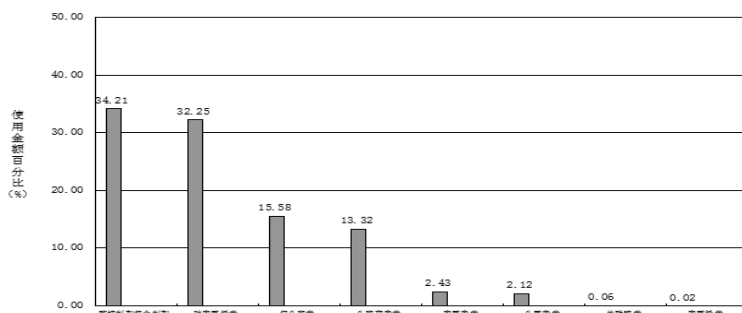
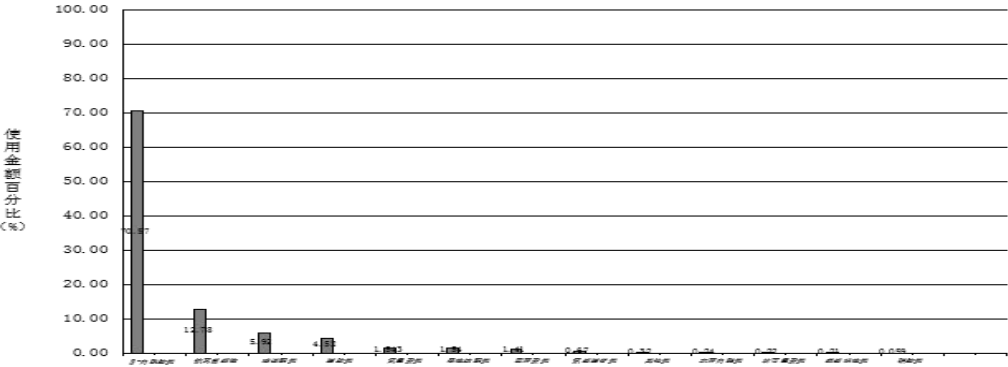


图1 2014年第三季度我院抗菌药物使用类别分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2014 年第三季度抗菌药物使用共计 48 个品种，73 个品规。其中以注射剂使用为主，品规为 47 个，占抗菌药物品规数的 64.38%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 94.60%；口服抗菌药物品规数为 26 个，占

抗菌药物品种数的 35.62%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 5.40%。我院 2014 年第三季度住院患者和门诊患者使用金额和用药排序前十位抗菌药物分布情况具体见表 1、表 2。

表 1 我院 2014 第三季度住院患者及门诊患者抗菌药物使用金额前十位排序表

金额 排序	住院患者			门诊患者		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	金额 (万元)	构成比 (%)
1	注射用头孢噻肟钠舒巴坦	133.19	12.69	注射用头孢曲松	21.81	24.54
2	注射用比阿培南	121.46	11.57	注射用甲砒霉素苷氨酯	15.93	17.93
3	注射用拉氧头孢钠	120.46	11.48	头孢克肟胶囊	7.23	8.14
4	注射用哌拉西林他唑巴坦	90.25	8.60	注射用头孢唑肟	7.09	7.98
5	注射用美罗培南	74.73	7.12	伏立康唑片	5.46	6.14
6	注射亚胺培南西司他丁	62.92	6.00	注射用拉氧头孢钠	4.74	5.33
7	注射用醋酸卡泊芬净	60.93	5.78	注射用苄星青霉素	3.93	4.42
8	注射用伏立康唑	39.93	3.80	多西环素胶囊	3.40	3.83
9	注射用盐酸万古霉素	36.98	3.52	磷霉素氨氯三醇散	3.16	3.56
10	注射用头孢哌酮舒巴坦	35.03	3.34	莫西沙星氯化钠注射液	2.34	2.63

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计

表 2 我院 2014 第三季度住院患者及门诊患者抗菌药物用药频度前十位排序表

DDD 排序	住院患者				门诊患者	
	品名	DDDs	DDC	品名	DDDs	DDC
1	注射用头孢噻肟钠舒巴坦	3755.25	354.67	多西环素胶囊	6858.00	4.96

钠						
2	氟康唑注射液	2998.00	43.33	甲磺酸左氧氟沙星片	2667.00	3.03
3	甲磺酸左氧氟沙星注射液	2379.00	59.69	头孢呋辛酯片	2640.00	5.61
4	乳酸左氧氟沙星注射液	2353.00	78.82	SMZ 片	2659.58	1.58
5	注射用拉氧头孢钠	2214.38	544.00	头孢克肟胶囊	2539.50	28.47
6	注射用头孢唑肟	2135.25	164.68	注射用苄星青霉素	2230.00	17.61
7	注射用美罗培南	1694.38	441.03	阿奇霉素分散片	1765.00	3.63
8	SMZ 片	1565.37	1.58	注射用头孢曲松	1660.00	131.38
9	注射用比阿培南	1549.25	784.00	阿莫西林分散片	1548.00	4.05
10	注射用头孢哌酮舒巴坦	1098.75	318.80	盐酸特比萘芬片	1407.00	9.73

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

3 分析讨论

3.1 根据我院 2014 年第三季度抗菌药物使用数据统计显示，本季度我院抗菌药物使用金额占全院西药销售总金额的 8.62%，符合 WHO 调查的医院内抗菌药物消耗经费低于占药品费用 30% 的标准。按照卫生部抗菌药物临床应用专项整治工作方案中对于三级医院抗菌药物使用品种不得超过 50 种的规定，我院目前抗菌药物品种为 48 种，品规数也依据方案要求进行了严格把关，能够控制在规定范围内。由统计结果可见，我院抗菌药物应用主要以住院患者为主，住院西药房抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 92.19%，门诊抗菌使用金额比例仅为 7.81%。抗菌药物使用主要以注射剂为主，其注射剂品种数占抗菌药物品种的 64.38%，使用金额占抗菌药物总金额的 94.60%。其中住院患者使用抗菌药物品种占 68.66%（46/67），门诊患者使用抗菌药物品种占 39.53%（17/42），住院患者抗菌药物以注射品种为主，门诊患者抗菌药物使用以口服剂型偏多。鉴于近期国家卫生计生委发布的合理用药十大核心信息中提到，应遵循能不用就不用、能少用就不多用，能口服不肌注、能肌注不输液的原则。针对我国注射剂应用过多的治疗现状，建议临床应合理选择给药途径，对于生物利用度较高的口服剂型抗菌药物，如喹诺酮类、恶唑烷酮类和三唑类抗真菌药物等，因其口服后可达到与注射治疗同样的治疗效

果，可选择口服给药或采取序贯治疗方案，以降低注射给药比例，同时减少患者经济负担。我院在抗菌药物应用中严格遵循抗菌药物分级管理，从本季度抗菌药物应用情况来看，抗菌药物使用主要集中在二线用药（限制使用级）和三线用药（特殊使用级），分别占 51.45% 和 40.67%，未发现在门急诊使用特殊使用级抗菌药物现象，符合卫生部抗菌药物专项整治方案中规定不得在门急诊使用特殊使用级抗菌药物的要求。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图（图 1）可见，我院 2014 年第三季度全院抗菌药物应用仍以 β -内酰胺类抗菌药物使用居首位，占 70.57%。排在第二至第五位的依次为抗真菌药物（12.78%）、喹诺酮类（5.92%）、糖肽类（4.52%）和氯霉素类（1.543%）。从 β -内酰胺类抗菌药物使用分布图（图 2）可见，排在前五位的分别为含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（34.21%）、碳青霉烯类（32.25%）、氧头孢烯类（15.58%）、头孢菌素类（13.32%）和青霉素类（2.43%）。根据 β -内酰胺类抗菌药物使用数据显示，与上季度相比，含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂类和碳青霉烯类使用出现了增长，其他类抗菌药物使用均有所下降。含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂是临床应用很广泛的一类抗菌药物，由于酶抑制剂的加入，从而拓展了 β -内酰胺类抗菌药物抗菌谱，提高抗菌疗效，降低耐药性，可以覆盖 ESBLs

的细菌和厌氧菌，适用于中重度感染的经验治疗，包括需氧菌和厌氧菌的混合感染。碳青霉烯类抗菌药物因具有高效、广谱的抗菌疗效，对于革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌具有较好的抗菌活性，且对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌具有很高的敏感性，现广泛应用于临床重度感染的治疗。随着广谱抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂的大量应用以及各种导管的应用及肿瘤治疗，使得医院内真菌感染的发病率出现明显上升趋势，本季度抗真菌药物使用金额比上季度出现一定增长，增长率为 28.11%，也是导致抗真菌药物使用始终处于第二位的主要原因。

3.3 由表 1 可见，本季度住院患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠、注射用比阿培南、注射用拉氧头孢钠、注射用哌拉西林他唑巴坦和注射用美罗培南。门诊患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用头孢曲松、注射用甲磺霉素苄氨酯、头孢克肟胶囊、注射用头孢唑肟和伏立康唑片。由表 2 可见，住院患者抗菌药物用药频度（DDDs）排序前五位的分别为注射用头孢噻肟舒巴坦钠、氟康唑注射液、甲磺酸左氧氟沙星注射液、乳酸左氧氟沙星注射液和注射用拉氧头孢钠。门诊患者抗菌药物用药频度排序前五位的分别是多西环素胶囊、甲磺酸左氧氟沙星片、头孢呋辛酯片、SMZ 片和头孢克肟胶囊。

从住院患者抗菌药物使用情况来看，注射用头孢噻肟舒巴坦钠分列金额排序和用药频度排序第一位。注射用头孢噻肟舒巴坦钠是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，头孢噻肟为第三代头孢菌素，对肠杆菌科细菌作用好，优于头孢哌酮、头孢曲松等其他三代头孢菌素，而且约 40% 的药物自肝胆系统排泄，对肾功能影响小。与酶抑制剂舒巴坦制成的复合制剂，可以保护头孢噻肟不受 β -内酰胺酶水解，具有明显的增效作用，特别适用

于产 ESBL 菌的感染。但随着抗菌药物长期广泛应用，会导致细菌耐药性产生，降低抗菌疗效，希望能引起临床关注，不宜过度应用抗菌药物。比阿培南和美罗培南分别排在用药金额第二位和第五位，始终位于使用金额前列，两者属于碳青霉烯类抗菌药物，具有高效广谱抗菌活性，对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌具有较高抗菌疗效，且对 ESBL 具有较高敏感性，是目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。氟康唑注射液位于住院患者 DDDs 排序第二位，属于吡咯类抗真菌药物，具有广谱抗真菌作用主要用于念珠菌病、隐球菌病、皮肤真菌病以及真菌感染的预防治疗等，且价格低廉，广泛用于临床抗真菌治疗的一线药物。拉氧头孢钠分别位列用药金额第三位和用药频度第五位，拉氧头孢钠为氧头孢烯类抗菌药物，化学结构类似头孢菌素，它对革兰阳性和阴性菌及厌氧菌，尤其是脆弱拟杆菌的作用强。对部分 ESBLs 酶很稳定，稳定性优于大多数头孢菌素，因此可用于产酶菌、耐药菌感染。但其在用药期间容易引起严重凝血功能障碍和出血，建议临床医师在应用该药过程中予以关注。哌拉西林他唑巴坦位列用药金额排序第四位，使用量呈现逐渐上涨趋势，本品为 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，主要用于革兰阴性菌感染，对革兰阳性菌和厌氧菌也有一定疗效，根据我院细菌耐药结果显示，除对大肠埃希菌具有较高耐药性外，对其他革兰阴性菌如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌具有较高敏感性，对鲍曼不动杆菌也有一定敏感性。产超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）可被酶抑制剂他唑巴坦抑制，对于轻中度 ESBLs 感染患者作为首选，临床常用于轻中度感染的单一治疗和联合抗感染治疗的药物品种。甲磺酸左氧氟沙星和乳酸左氧氟沙星位列 DDDs 排序的第三位和第四位，两者均为喹诺酮类抗菌药物，因抗菌谱广、无需皮试、价格低廉其此剂型只需每日给药一次，在临床中广泛应用。由于喹诺酮类目前耐药率

较高，在卫生部 38 号文件中规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物的应用。氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染，其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下，逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药物，希望临床医师引起关注。

从门诊患者金额排序可见，注射用头孢曲松和注射用甲磺霉素苄胺酯本季度位于使用金额前两位，注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素，门诊使用多集中在性防所患者，主要用于淋病的治疗。甲磺霉素苄胺酯是酰胺醇类抗菌药物，主要用于敏感菌如流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属所致的呼吸道、尿路和肠道感染等，我院性防所门诊常用于非淋菌性尿道炎患者的治疗。从门诊患者用药频度排序可见，门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型，前五位全部为口服制剂，其中以多西环素胶囊居首位，多西环素为半合成四环素类抗生素，具有强效长效特点，我院主要在普通门诊和性防所门诊使用，用于治疗敏感菌所致呼吸道、尿路和皮肤软组织感染等。甲磺酸左氧氟沙星片和头孢呋辛酯片分别位列用药频度的第二位和第三位，甲磺酸左氧氟沙星片为氟喹诺酮类抗菌药物，具有广谱抗菌疗效，多用于门急诊呼吸系统感染、泌尿系统感

染和肠道感染等治疗。头孢呋辛酯片属于第二代头孢菌素，具有良好的抗菌作用，适用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等，在我院普通门诊、性防所门诊和急诊中应用很广泛。头孢克肟胶囊分别位列用药金额第三位和 DDDs 排序第五位，头孢克肟为口服第三代头孢菌素，主要用于呼吸系统、泌尿系统以及胆道感染的治疗。

根据报道，细菌耐药性的产生，一方面与菌株的耐药基因有关，另一方面与抗菌药物的广泛应用密不可分，抗菌药物的使用是推进耐药的主要选择性压力，抗菌药物的使用量与细菌耐药密切相关。因此应加大抗菌药物监管力度，防止药物过度应用，如何正确合理选用抗菌药物是临床治疗的关键。根据《抗菌药物临床应用管理办法》的规定，医疗机构应根据临床微生物标本检测结果合理选用抗菌药物，对于接受限制使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物检验样本送检率不低于 50%，接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率不低于 80%。建议临床选择应用抗菌药物时，除了按照药物的药代动力学及抗菌谱不同选择药物外，还应加强微生物送检培养，根据细菌培养结果，并结合我院最新细菌耐药情况，合理选用抗菌药物，达到临床治疗效果。

2014 年第三季度处方调查汇总结果

苏爱国

为加强医院处方管理，提高处方质量，促进合理用药，根据国家卫生部第 53 号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定，为了保障点评处方规范化、规范化，提高处方点评质量，我院引进了大通公司研发的临床用药决策支持软件。药学中心门诊药房利用该软件随机抽取 2014 年第三季

度门诊药房西药及性防所门诊药房西药处方进行分析评价，旨在发现处方书写和用药中存在的合理现象，及时纠错，提高临床医师处方书写质量和普及合理用药知识。现将 2014 年第三季度处方调查分析结果汇总如下：

1. 抽样方法

随机抽取 2014 年 7、8、9 月门诊药房及

性防所药房西药处方各 600 张,共计 1800 张。逐一记录处方中科室,医生,药品剂型、药品报销类别、单张处方药品剂数、药品剂型种类、抗菌药物处方、处方金额及处方书写不合格情况等进行统计和分析。

表 1 基本药物与非基本药物比例分布

项目	国家基本药物	非国家基本药物
药品剂数	702	2487
构成比 (%)	22	78

2.2 我院药品使用分布情况

从调查结果显示,我院用药主要以口服药为主。调查处方以单药为主,共计 934 张,

占 51.9%。处方金额多集中在 100~500 元及 500~1000 元,分别占调查处方的 23.8%和 26.9%,具体分布情况详见表 2。

表 2 联合用药状况及处方金额构成表

类别	联合用药(种)/单张处方					金额构成(元)/单张处方				
	单药	二药	三药	四药	五药	≤100	101~500	501~1000	1001~5000	>5000
处方数(张)	934	535	196	78	57	428	429	484	438	21
构成比 (%)	51.9	29.7	10.9	4.3	3.2	23.8	23.8	26.9	24.3	1.2
平均数	1.77 种/单张处方					825.5 元/单张处方				

2.3 抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中,抗菌药物处方 140 张,仅占 7.8%。抗菌药物处方符合医院管理局规定。分析原因,根据卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》,我院医务部高度重视,加大医院抗菌药物合理应用。

本次所调查的处方中,不合格处方张数共 451 张,占调查处方的 25.1%。个别处方一张中包含多种错误类型,不合理数为 473 个,其中不合格处方类型主要包括书写不规范处方、用药不适宜处方、超常处方三个方面。具体详情见表 3。

2.4 不合格处方情况

表 3 不合格处方统计构成比

项目	不合格处方错误数	占不合格处方错误数百分比 (%)	占调查处方百分比 (%)
不规范处方	235	49.7	13.1
用药不适宜	199	42.1	11.1
超常处方	39	8.2	2.2
合计	473(一张多个错误)	100(一张多个错误)	26.4(一张多个错误)

3. 结果分析

从此次调查结果可以看出,第三季度我院国家基本药物所占比例为 22%,非国家基本药

物所占比例为 78%,国家基本药物保证基本医疗,但是医保范围内药品所占比例远高于自费药品。这可能与 2011 年 7 月 1 日起施行新的

《北京市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》有关。调查的处方平均金额为825.50元。处方金额多集中在100-500元和500-1000元,分别占调查处方的23.8%和26.9%。其中单张金额>5000元的有6张,单张金额超过万元的处方有2张,最高单张处方金额为12303.68元。单张处方金额与处方平均金额大幅度下降。分析原因:1 我院医务科对大处方坚决制止的政策与措施;2 采用“优化药占比”。

我院门诊用药仍以口服剂型为主;单张处方剂数也主要以单品种为主,占51.9%,单张处方平均品种数为1.77种,且无单张超出5剂的处方,符合《处方管理办法》的规定。分析原因,我院为传染病专科医院尤以治疗肝炎为主,目前病毒性肝炎最主要的治疗方法是抗病毒的治疗。其中主要手段是口服一或二种核苷类抗病毒药物。

所调查处方中,抗菌药物处方为140张,仅占西药调查处方的7.8%。符合我国卫生部2010年施行的《全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定门诊抗菌药物使用率不得高于20%的标准。

以下为不合格处方具体情况:

3.1 不规范处方

根据处方管理办法规定,药师应当开具完整,规范处方。此次调查中发现我院门诊处方存在不完整、不规范现象。主要集中在开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的。经过分析主要因为两个方面,一是本次点评为电脑软件点评,可能软件提取信息不完整造成;二是医生开具处方临床诊断书写不全的。以下为处方书写不全的例子:

①诊断:慢性乙型肝炎;用药:阿德福韦酯片,替比夫定片,氨咖黄敏口服液

分析:氨咖黄敏口服液未写该药的诊断。

②诊断:慢性乙型肝炎;用药:恩替卡韦片;精蛋白生物合成人胰岛素

分析:未写精蛋白生物合成人胰岛素的诊断。

③诊断:慢性乙型肝炎;用药:奥美拉唑肠溶胶囊,水飞蓟素胶囊

分析:奥美拉唑肠溶胶囊未写该药的诊断。

④诊断:反流性食管炎;用药:恩替卡韦片;泮托拉唑钠肠溶胶囊

分析:未写恩替卡韦片的诊断。

3.2 用药不适宜处方

3.2.1 药品剂型或给药途径不适宜的

①用药:聚乙二醇干扰素 α -2a注射剂(派罗欣)(180ug/支);用法:肌肉注射/QD/AM8h,药品说明书未指出本品可肌肉注射。

②用药:注射用胸腺五肽(10mg);用法:静脉滴注/QN/PM8h,药品说明书未指出本品可静脉滴注。

3.2.2 用法、用量不适宜的

①用药:硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊(朗依);用法:每次14粒

说明书用法:每次1粒。

②用药:雷贝拉唑钠肠溶片(阿斯菲);用法:早晚饭前服用

说明书用法:早晨空腹服用。

③用药:甲硝唑氯己定洗剂;用法:每次5瓶说明书:每次50ml。

④用药:重组人干扰素 α -2b阴道泡腾胶囊(辛复宁)(80万IU*4粒)用法:每次9粒

说明书用法:每次1粒。

⑤用药:克拉霉素缓释片(诺邦)(0.5g*3片)用量不符合单日常规用药次数用法:一日2次

说明书用法:本品12岁以上患者吞服单日常规用药次数为1次。

⑥用药:布地奈德鼻喷雾剂;用法:每次1支说明书:每次2喷。

3.2.3 有配伍禁忌或者不良相互作用的

①用药:雷贝拉唑钠肠溶片10mg*7片*1盒与多潘立酮片(吗丁啉)(10mg*30片*1盒)存在相互作用

结果:两药不宜同时服用!

机制:多潘立酮(吗丁啉)的产品资料说明:

抗酸剂和抑制胃酸分泌药物会降低多潘立酮的口服生物利用度，不宜与多潘立酮同时服用。

②用药：苯溴马隆片(立加利仙)(50mg*10 片)与阿司匹林肠溶片(100mg*30 片)

结果：两药合用可减弱苯溴马隆的促进尿酸排泄作用。

机制：苯溴马隆(立加利仙)的产品资料说明：苯溴马隆促进尿酸排泄作用可因水杨酸盐而减弱。

3.2.4 适应症不适宜

①诊断：肝细胞癌；用药：奥美拉唑镁肠溶片

②诊断：妊娠合并溴抗；用药：替比夫定片

③诊断：胆囊炎；用药：恩替卡韦分散片

④诊断：脂肪肝；用药：利巴韦林片

⑤诊断：糖尿病；用药：阿德福韦酯胶囊

⑥诊断：慢性乙型肝炎；用药：泮托拉唑肠溶胶囊

⑦诊断：高血压；用药：多潘立酮片

⑧诊断：妊娠状态；用药：硝夫太尔胶囊

⑨诊断：支气管炎；用药：盐酸小檗碱片

⑩诊断：慢性乙型肝炎；用药：缬沙坦胶囊

3.3 超常处方

3.3.1 无适应症用药；

①诊断：限生育险；用药：醋酸氯己定溶液

②诊断：妊娠合并溴抗，用药：阴道用乳杆菌

活菌胶囊

③诊断：购药；用药：华法林钠片

④诊断：限生育险；用药：替比夫定片

⑤诊断：高血压，用药：阿德福韦酯片

⑥诊断：便秘；用药：恩替卡韦片

⑦诊断：腰部扭伤，用药：阿德福韦酯胶囊

⑧诊断：肝功异常；用药：恩替卡韦分散

3.3.2 无正当理由超说明书用药的；

用药：恩替卡韦分散片；用法：一次两片

说明书用法：一次一片，如果一次 2 片，需注明耐药。

3.3.3 用药时间过长

我院患者多为慢性肝病患者，且外省市门诊患者较多，门诊处方用药时间多在半个月到一个月左右。但在此次调查处方中发现部分处方用药时间过长(60 日到 90 日)。90 日以上用药的处方有 0 张，数量较之前大幅改进。这与我院医务科对大处方坚决制止的政策与措施有很大关系。

处方用药不合理，不仅影响到医院医疗服务质量的提高，而且威胁着患者的用药安全，希望门诊医师在开具处方时应认真核对处方各项，严格遵守《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》的相关规定，遵照药品说明书规定的用法用量使用，提高我院处方质量，保证患者用药安全。

2014 年第三季度急诊处方调查汇总结果

高爱苹

为加强医院处方管理，提高处方质量，促进合理用药，根据卫生部第 53 号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》的相关规定，我院药学中心急诊药房根据大通临床用药决策支持软件每月随机抽取 100 张处方，三季度共计 300 张处方进行分析，旨在发现处方中存在的不合理现象，及时纠正，提高临床医师处方书写质量和合理用药知识。现将

对 2014 年第三季度处方调查分析结果进行汇总如下：

1 资料来源与分析方法

1.1 资料来源 随机抽取我院急诊药房 2014 年 7 月、8 月、9 月处方各 100 张，逐一记录处方中不合理现象。

1.2 分析方法 采取回顾性调查的方法，按照《医疗机构处方点评实施细则》、《医院处

方点评管理规范（试行）》、《抗菌药物临床应用指导原则》中的规定，依据药品说明书及相关文献，以《处方管理办法》的要求作为判定标准，对不合理用药处方进行统计和分析。

2. 调查结果

2.1 抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中，抗菌药物处方 50 张，占 16.67%。符合卫生部《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定急诊抗菌药物使用率不得高于 40% 的标准。

2.2 不合格处方情况举例及分析

2.2.1 处方书写不规范

开具的处方没有写临床诊断或临床诊断书写不全。例：某患者处方诊断为“慢性肝炎”，处方开具“注射用复合辅酶 200iu:0.2mg”、“注射用尖吻蝮蛇血凝酶（1 单位）”，分析：本处方应补充“食道静脉出血”的诊断。临床诊断为用药的依据，缺少临床诊断或与用药不符，会降低处方用药的合理性。

2.2.2 用法用量不适宜

例 1、注射用拉氧头孢钠，说明书提示成人 1 天 1~2g，分 2 次；小儿 1 天 40~80mg/kg，分 2~4 次；医师处方：IVgtt/QD。

例 2、注射用头孢唑肟钠，说明书提示成人常用量：一次 1~2g，每 8~12 小时 1 次；6 个月及 6 个月以上的婴儿和儿童常用量为 50mg/kg，每 6~8 小时 1 次；医师处方：IVgtt/QD。

分析：大多数头孢类抗菌药物为时间依赖性药物，其给药方案应为一天 2-3 次，而不应一天一次给药，因为其抗菌作用取决于体内血药浓度超过最低抑菌浓度（MIC）的时间，此类抗菌药无抗菌后效应（PAE），其使用原则是将给药间隔缩短，每日一次给药难以达到理想的抗菌药效，反而容易引起耐药菌的生长。

2.2.3 给药途径不适宜

例 1、注射用胸腺五肽（10mg），说明书提示肌肉注射或皮下注射，未提及可静脉滴注；医师处方：IVgtt/QD；

例 2、重组人干扰素 α 1b 注射液，说明书提示可以直接肌肉、皮下注射和病灶注射，医师处方：冲洗、雾化。

例 3、注射用尖吻蝮蛇血凝酶，说明书提示本品为单次静脉注射给药，医师处方：IM/QD

分析：此类超说明书用法缺乏理论依据和循证医学的数据支持。

2.2.4 配液浓度不适宜

例：注射用门冬氨酸鸟氨酸（2.5mg）说明书提示：使用时先将本品用适量注射用水充分溶解，再加入 0.9% 的氯化钠注射液或 5%、10% 的葡萄糖注射液中最终门冬氨酸鸟氨酸的浓度不超过 2%，缓慢静脉滴注。医师处方：注射用门冬氨酸鸟氨酸 4 瓶溶于 5% 葡萄糖注射液 250ml 中。分析：药物浓度过高可能造成对静脉的刺激，甚至造成溶血。

2.2.5 配伍禁忌

例：医师处方：氯化钠注射液 0.9% 100ml 1 袋、二羟丙茶碱注射液（0.25g:2ml*1 支）2 支、盐酸氨溴索注射液（15mg:2ml*1 支）2 支。

盐酸氨溴索注射液说明书中提示：禁止本品与其他药物在同一容器内混合，并且禁止本品（pH5.0）与 pH 大于 6.3 的其他溶液混合，因为 pH 值增加会导致本品产生游离碱沉淀。经查，二羟丙茶碱注射液的 pH 值是 4.0~7.0。

2.2.6 无适应证用药

例 1、处方诊断为“上呼吸道感染”，处方开具“泮托拉唑钠肠溶胶囊”；

例 2、处方诊断为“发热待查”，处方开具“注射用拉氧头孢钠”；

例 3、处方诊断为“慢性丙型肝炎”，处方开具“泮托拉唑钠肠溶胶囊”；

分析：此类处方为无适应证用药。

3 结论

从以上处方点评结果可以看出，我院急诊处方的不合理现象是多样化的，这说明我院急诊医生对《处方管理办法》的学习还不够，我院应采取有针对性的措施，继续做好处方管理办法的学习和培训，将《处方管理办法》的各项规

定落到实处。同时,也反映了药师审核处方的工作不到位,作为药师,应该充分发挥自己在处方审核和提供药学服务方面的作用,加强业务知识的学习,积极提高自身的业务素质,认真做好审核处方的“四查十对”的工作,严格

按规定加强处方的审核,发现不合理处方及时与开方医师沟通,必要时可拒绝调配,对不合理用药进行有效干预,并定期对不合理处方及存在问题进行分类汇总学习,避免同类问题重复出现,努力提高本院合理用药的水平。

药物与临床

重症流感的联合抗病毒治疗

观察性研究表明,神经氨酸酶抑制剂治疗流感可减缓其进展至重症疾病,尤其是在症状出现时开始治疗。但是即使早期开始治疗,仍有一部分患者出现严重的并发症,尤其是感染新型流感病毒患者。而且,抗病毒药物单药治疗可能促进耐药病毒株的出现。因此,优化抗病毒治疗的最佳策略就是不同作用机制的药物联合治疗。为此,英国的 Jake Dunning 等人通过在 Pubmed 及中国相关数据库上搜索 1994 年 1 月至 2014 年 5 月的关于流感联合治疗相关的研究,并对这些研究进行分析总结,全文发表在 2014 年 10 月的 Lancet Infect Dis 上。现将主要内容编译如下。

一、前言

尽管目前已有治疗流感的抗病毒药物及疫苗,但是流感病毒感染发病率及死亡率仍高。WHO 估计全球范围内每年的流感流行可导致 300 万至 500 万例的重型感染病例以及 25-50 万例死亡。在 2009 年流感大流行后,此种新型流感病毒仍持续引起重型感染病例及增加死亡率,尤其是在年轻成人和儿童中。人畜共患的禽流感病毒感染增加也值得关注。

二、抗病毒药物组合

1、神经氨酸酶抑制剂

目前,传播的流感病毒包括禽流感 H7N9 病毒和 H5N1 病毒,这两者均对神经氨酸酶抑制剂敏感,观察性临床数据发现对 H5N1 疾病及时给予奥司他韦治疗可降低死亡率。大部分的临床前研究发现神经氨酸酶抑制剂以及不同作用机制的抗病毒药物之间常常存在协同

作用,至少也是相加作用。因此,如果可供的话,奥司他韦和静脉用扎那米韦或帕拉米韦在抗病毒药物联合治疗中会是一种合乎逻辑的基础药物选择。

当考虑使用双重神经氨酸酶抑制剂治疗时,会有几个问题出现。双重神经氨酸酶抑制剂联合治疗时可能会出现耐药性降低,因为这些药物的抗病毒耐药范围不同。但是,并没有数据证实这一可能优势。奥司他韦与扎那米韦或帕拉米韦联合治疗 H1N1 感染在体外表现出溶度依赖的相加或拮抗的抗病毒效应,但是另一个研究报道,奥司他韦与帕拉米韦联合治疗在体外和小鼠中以相加作用为主。这些发现与奥司他韦和帕拉米韦的化学结构相似一致。

甲型流感神经氨酸酶根据系统发育分析分成两个亚型组:1 型(N1、N4、N5 和 N8)和 2 型(N2、N3、N6、N7 和 N9)。每一组有不同的结构特征,包括蛋白茎环结构,后者为 150-茎环,在 1 型神经氨酸酶上有一个开放的活性位点结构和在 2 型神经氨酸酶上有一个闭合的活性位点结构。

虽然奥司他韦和扎那米韦对两个亚型的甲型流感病毒抑制程度相似,但是一部分奥司他韦耐药病毒表现出神经氨酸酶组特异性,后者通过特异性的氨基酸改变来调节。

在体外由奥司他韦选择的 N9 氨基酸替换也在几个服用奥司他韦治疗的 H3N2 病毒感染患者中出现。虽然催化位点 Arg292Lys 替换引起 H3N2 适应性明显下降,但是在酶抑制试验中奥司他韦及扎那米韦也可引起抑制性下降,

帕拉米韦引起的抑制性下降程度更大。在 N9 亚型出现的 Arg292Lys 也导致由奥司他韦和帕拉米韦诱导的抑制性大幅下降,以及体外禽流感 H7N9 中由扎那米韦诱导的抑制性下降,在给予神经氨酸酶抑制剂的小鼠中抑制性缺乏。要注意的是,有报道 Arg292Lys 替换在给予奥司他韦治疗的 H7N9 感染患者开始治疗的 2 天后就出现,并且与临床预后差有关系。

带有 Arg292Lys 替换的 H7N9 突变体在犬肾细胞-SIAT1 及原代人呼吸道细胞内与易感病毒一样复制良好,并在小鼠上表现出相似的毒力,在豚鼠中表现出遗传性。这些发现表明在 N9 背景下的 Arg292Lys 的适应性效应比报道的 H3N2 病毒的少,而且这一替换可能使得所有可用的神经氨酸酶抑制剂在临床上无效。

在健康志愿者上静脉注射扎那米韦和口服奥司他韦联合治疗或静脉用帕拉米韦和口服奥司他韦联合治疗并不展现出重要的药物动力学相互作用。一项随机双盲、安慰剂对照试验发现在非复杂性且大部分为 H3N2 流感病毒感染的成年患者中给予奥司他韦和吸入性扎那米韦联合治疗其病毒学应答和临床应答比单独服用奥司他韦的患者要慢,及时联合治疗可能在降低二级传播上更有效。

一个在感染了 2009 年大流行 H1N1 病毒的住院患者中进行的小型随机对照试验发现联合治疗与单独服用奥司他韦相比,在抗病毒效应上并不表现出明显的不同。但是,在奥司他韦治疗前、大流行 H1N1 病毒重症感染患者中进行的一项观察性研究发现,延迟转换至静脉用扎那米韦与持续的病毒载量下降有关,这种现象在三名使用扎那米韦单药治疗的患者中出现但仅在给予奥司他韦联合治疗的 10 名患者中仅有 3 名出现这一现象。另外一个在大流行 H1N1 病毒感染危重患者中进行的开放标签试验报道有持续的病毒载量下降,在治疗开始后 7 天,75% 患者的流感病毒 RNA 仍呈阳性,即使给予了高剂量口服奥司他韦和吸入性扎那米韦联合治疗。

因此,这些结果引起了有关扎那米韦和奥司他韦联合用药不良相互作用的问题;在临床实践中使用该联合治疗方法前需进行进一步临床前评估,包括酶抑制研究。

2、金刚烷类药物

目前大部分的传播或危险流感病毒为金刚烷类耐药的流感病毒,包括甲型禽流感 H7N9、大流行 H1N1、禽流感 H10N8 和季节性 H3N2 病毒。但是,金刚烷类耐药在禽流感 H5N1 病毒上是多变的,许多病毒株仍是对该药敏感的。在金刚烷类敏感的甲型流感病毒临床前研究中,金刚烷类药物与神经氨酸酶抑制剂或利巴韦林联合用药常在体外表现出相加或协同作用,并且提高小鼠流感模型中小鼠的生存率,包括禽流感 H5N1 病毒。但是,如果某种流感病毒对金刚烷类耐药,与奥司他韦或利巴韦林单药治疗相比,给予金刚烷类药物无额外的生存效益或抗病毒效应,即使有一个研究报道给予金刚烷类药物与奥司他韦或利巴韦林联合治疗耐药的 2009 年大流行 H1N1 病毒小鼠生存率增加。口服奥司他韦与金刚烷胺联合治疗及口服金刚乙胺和静脉用帕拉米韦的人类研究表明这两种药物之间无重要的药物动力学相互作用。

一个在甲型流感住院患者(所有患者均给予金刚乙胺)中给予雾化吸入扎那米韦的安慰剂对照但可靠性不足的试验发现,患者咳嗽缓解的趋势更快,而且出现金刚烷胺类药物耐药的风险更低。因此,当感染的病毒株可能对金刚烷类与神经氨酸酶抑制剂两种不同类型的药物都敏感时,这两种药物联合给药对于重症流感患者会是一个合理的初治方案。

3、利巴韦林

利巴韦林与神经氨酸酶抑制联合用药表现出不同的相互作用。帕拉米韦和利巴韦林在体外对 H1N1 病毒表现出相加作用,与这两种药物分开给予次优药物剂量相比,两药联合口服用药可增加生存效益。与单个药物的次优给药剂量相比,奥司他韦和利巴韦林的几种剂量

组合方案增加生存率、减少肺实变和降低乙型流感的肺病毒滴度，但是对注射有 A/New Caledonia/20/99 H1N1 的小鼠，奥司他韦和利巴韦林的其中一种剂量组合方案并不优于利巴韦林单独用药。

在 H5N1 进行的临床前试验中，利巴韦林和奥司他韦以相加作用为主。在感染了禽流感 H5N1 病毒的小鼠中，奥司他韦和利巴韦林的某些剂量组合方案无协同作用或表现出轻微的拮抗作用。

在非复杂性的季节性流感中进行的随机对照试验发现，利巴韦林每天 1g 单药治疗无效，给予更高的剂量（8.4g/日）治疗 2 天以上也仅有微弱的临床症状获益。对危重流感患者，雾化 and 静脉用利巴韦林可能有益。

对一患流感肺炎的孕妇，给予口服利巴韦林和金刚烷胺联合治疗后患者存活了。但是由美国食品和药品管理局专家进行的评估指出，给予同情性用药从临床效益的角度来说是不确定的，同时也存在与利巴韦林相关的可能的安全问题，如溶血性贫血和致畸。

3、抗病毒药物三联用药（TCAD）

三种药物（金刚烷胺、利巴韦林和奥司他韦）联合给药的 TCAD 方案在体外不仅对易感甲型流感病毒表现出相加作用，还对基线对金刚烷类药物或奥司他韦耐药的病毒株表现出相加作用，包括耐金刚烷类药物的 2009 年大流行 H1N1 病毒。TCAD 方案比任意的两种药物组合方案更有抑制性，而且在体外对预防耐药病毒株的出现也更有效。

小鼠模型研究报道，对金刚烷类药物敏感的 H5N1 病毒及对金刚烷类耐药的大流行 H1N1 病毒给予双药组合治疗生存率更高。但是，并没有病毒学数据能明确生存率改善是否与抗病毒效应更强相关，还是与体外可能的耐药性降低有关。

在感染流感的免疫力高度低下患者中进行的一项小型队列研究发现，TCAD 用药者并没有出现与耐药相关的基因替换；且该方案给药 10

天以上耐受性良好，并且对个体化用药可提供靶向的血液浓度。

一项在感染大流行 H1N1 病毒的危重患者中进行的回顾性观察研究发现，与接受奥司他韦单药治疗的患者相比，TCAD 用药者 14 天和 90 天的死亡率并无下降趋势（14 天，17%: 35%；90 天，46%: 59%）。一个由美国过敏及传染病协会发起的比较 TCAD 和奥司他韦单药治疗非卧床高危患者的随机对照试验正在进行中，在住院患者中进行的对照研究似乎需要慎重。

4、法匹拉韦

法匹拉韦（或称 T-705）是一种新型的流感病毒聚合酶抑制剂，它对甲（A）、乙（B）、丙（C）三种流感病毒均有活性作用，包括对金刚烷类或奥司他韦耐药的突变病毒株。法匹拉韦在体外对甲型流感病毒及感染不同流感病毒的小鼠的生存率表现出浓度相关的相加或协同作用，但是这依赖于药物的剂量和作用时间。

法匹拉韦和奥司他韦的次优剂量给药组合方案在感染致命性 H5N1 的模型中（一个给予可导致 100%死亡率的感染病毒剂量的模型）可提供 60-80%的保护作用并改善体重。与法匹拉韦和帕拉米韦分开给予次优剂量的单药治疗方案相比，这两种药物联合用药治疗 2009 年大流行 H1N1 病毒感染小鼠时抗病毒效应增加，且对生存率有协同作用。

在健康志愿者中进行的有限的测试表明，口服法匹拉韦与奥司他韦间并没有药代动力学相互作用。但是，对肾功能不全的患者仍需要进行剂量调整，药物的推荐剂量根据目标人群的不同而不同（亚洲人和白种人）。

在日本，法匹拉韦已经被批准用于治疗新发的或再次出现的流感病毒感染（其他抗流感病毒药物无效或效果不充分的案例有限），在非复杂性流感病毒中进行的 3 期试验发现法匹拉韦与奥司他韦抗病毒效应相似。在成人患者中进行的一个 2 期治疗试验报道了患者症状缓解的证据，在 2013-2014 年季节进行的一个大

型3期随机对照试验已经开始。

从可获得的临床前研究数据来看,在使用神经氨酸酶抑制剂联合治疗重症流感病毒感染的研究中,口服法匹拉韦将会是一个特别感兴趣的候选药物。

5、中和抗体

恢复期患者的血浆中包含有病毒特异性的中和抗体,后者在神经氨酸酶抑制剂治疗的重症H5N1感染患者中已经表现出明显的效益。一个在神经氨酸酶抑制剂治疗的、感染2009大流行H1N1病毒的危重患者中进行的队列研究发现,粗死亡率从未治疗患者中的55%下降至接受恢复期血浆治疗患者的20%,而且与对照组相比,在治疗的3-7天鼻咽中的病毒载量明显下降并记录到血浆细胞因子和趋化因子。

在一接受神经氨酸酶抑制剂治疗的相似的危重患者中进行的小型双盲随机对照试验中,当在疾病开始的5天内给予包含有高滴度中和抗体的超免疫球蛋白治疗感染大流行H1N1病毒的患者时,无患者死亡,而在那些接受2009年前的静脉注射免疫球蛋白的患者中死亡率40%,但是当纳入那些治疗延迟的患者数据时两组间的总体死亡率无差别。

这些研究结果提示,神经氨酸酶抑制剂与中和抗体(以恢复期血浆或超免疫球蛋白的形式)联合治疗将会是重症H7N9感染患者治疗研究的一个合适选择。

针对病毒血凝素蛋白茎环上的保守表位的广谱中和单克隆抗体和抑制融合在感染流感病毒的动物模型中有治疗活性作用,包括1型血凝素(H1、H2、H5和H9)、2型血凝素(H3和H7)或两种均有。当与奥司他韦联合用药时,抗-总流感血凝素茎环单克隆抗体增加感染A/PR/8/34 H1N1小鼠的生存率。

这些抗体目前刚进入临床试验,但是它们有广泛的活性作用,尤其是当它们有充足的亲和力并给药剂量充足时。

6、其它临床试验的抗病毒药物

数种有新型作用机制并在初始临床研究

中表现出抗流感病毒活性作用的抗病毒药物也将是与神经氨酸酶抑制剂或其他已批准药物联合治疗的可能候选药物。

硝唑尼特(nitazoxanide)是一种已被批准的口服抗寄生虫药物,其安全性范围及人体药理学定义明确。在体外,亚微摩尔浓度的硝唑尼特及其活性代谢物替唑尼特即可抑制流感病毒复制。有报道硝唑尼特为一种干扰素诱导剂并通过一种新型作用机制抑制流感抗血凝素成熟。

有限的体外试验发现,在临床前测试中替唑尼特与神经氨酸酶抑制剂联合用药有协同作用。在非复杂性流感病毒中进行的一项安慰剂对照、随机对照2期试验发现,600mg/次、每日2次的硝唑尼特治疗其抗病毒效应及临床效益优于安慰剂。在生物医学高级研究和发展管理局(BARDA)赞助下的一项大型3期随机安慰剂对照试验已经开始,其主要目的是比较硝唑尼特单药治疗、奥司他韦单药治疗和奥司他韦与硝唑尼特联合治疗非复杂性流感病毒感染的疗效差异。

吸入性DAS181为一种共轭唾液酸酶,它摧毁宿主细胞上的唾液酸受体,后者被甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒使用来启动感染。在感染流感病毒(包括H5N1、H7N9和其他流感病毒)的小鼠和白鼬模型中局部应用DAS181有活性作用。由于其新型的直接作用于宿主的机制,DAS181对现今药物耐药的流感病毒有活性作用,且出现耐药的风险较低。

在DAS181存在下持续的体外输入流感病毒导致不稳定突变病毒株出现,其敏感性下降3-18倍,且包含有抗血凝素和神经氨酸酶的基因替换。在非复杂性流感中进行的一个2期随机对照试验发现,吸入性DAS181抗病毒效应较强,但对疾病缓解无显而易见的疗效。

在危重患者中,吸入途径给药变得困难,但是已有几个案例报道在治疗免疫功能低下的重症副流感病毒感染患者中其有明显临床效益,而且无严重的不良事件出现。

阿比朵尔 (Arbidol) 是一种用于治疗流感的口服抗病毒药物, 其在俄国 (自 1990 年起已作为非处方药出售) 和一些其他国家已有出售。它对许多包膜 RNA 病毒有广谱的抑制效应, 但也特别地针对流感抗血凝素调节的膜融合。在体外选择的阿比朵尔耐药突变体在抗血凝素 2 亚单位上有基因替换。

在小鼠模型研究中阿比朵尔表现出剂量相关的抗病毒效应和生存率改善, 在细胞培养的试验中, 当与金刚烷类、利巴韦林或神经氨酸酶抑制剂联合用药时, 阿比朵尔表现出协同效应。有关其临床和抗病毒疗效的随机对照试验数据很少, 但是在流感预防和俄国的治疗研究中阿比朵尔似乎耐受性良好, 目前进一步的研究也正在进行中。

阿比朵尔将会是联合用药研究中一个感兴趣的候选药物, 尤其是那些已经使用它单药治疗流感病毒感染的国家。

口服 VX-787 为一种对甲型流感病毒有选择性的新型作用机制的药物, 其对神经氨酸酶抑制剂突变体和耐金刚烷类的病毒突变体有活性抗病毒作用, 而且在与神经氨酸酶抑制剂联合给药时抗病毒活性可能会增加。有报道在一个 2 期人类实验性感染研究中, 给予最高剂量的 VX-787 1200mg 后再每天给予 600mg 口服, 连续 4 天, 其表现阳性抗病毒和临床效应。

AVI-7100 是一种小干扰 RNA 结构, 它主要通过靶向共有的翻译起始位点来抑制核蛋白和 M2 离子通道的翻译。这个被修饰的磷酸二胺吗啉代寡核苷酸对酶促降解抵抗力增强, 药理学性质改善, 并对潜在的非特异性免疫调节效应有限制。

在白鼯中进行的对奥司他韦耐药的 H1N1 病毒的研究发现, 局部或腹腔内给药后疾病进展减慢、病毒滴度下降, 包括在鼻腔内给药后白鼯的病毒传播减少。虽然在这一动物模型中, 奥司他韦并非是抑制性的, 但是鼻腔内或腹腔内给予 AVI-7100 与口服奥司他韦联合治疗后鼻腔内的病毒滴度下降程度大于

AVI-7100 单独用药。

全国过敏及传染病协会目前正在进行 1 期随机安慰剂对照试验, 在健康志愿者中评估单剂量或多剂量静脉用 AVI-7100 的安全性、耐受性和药物代谢动力学。

三、抗病毒与免疫调节剂组合

几种可能的免疫调节药物已经被提议作为流感治疗的辅助治疗, 主要是针对感染产生的过度促炎症宿主反应。大部分这些免疫调节药物在动物模型中表现出抗病毒活性, 并且新的候选免疫调节药物一直有被报道, 例如人类补体成分 5a (C5a) 激动剂 EP67, 视黄酸诱导基因 1 (RIG-1) 激动剂 5' 三磷酸 RNA, 以及 Toll 样受体 4 拮抗剂 Eritoran。

例如, 有研究提示内源性脂质调节剂保护素 D1 在重症流感中下调, 在小鼠模型中, 外源性给药表现出抗病毒效应, 并改善重症流感的预后。具有双重作用机制的药物也有报道: 环氧化酶 2 (COX-2) 抑制剂萘普生可抑制流感核蛋白, 并在小鼠模型中表现出抗病毒效应。具有促炎或抗炎效应的药物在动物模型中表现出效益, 但这取决于特定的模型。但是, 在临床前研究中很少研究免疫调节剂与流感抗病毒药物的联合用药; 在重症人流感病毒感染中进行的可靠度较高的随机对照试验中一个免疫调节剂都没有。

而且, 在动物模型中, 尤其是小鼠模型, 疾病的致病机制与人流感病毒的关系不清楚, 导致重症人流感疾病的因素又是多样化的, 这意味着在流感病毒研究的动物模型中免疫调节剂活性的预测值不确定。值得关注的一点是, 重要的固有免疫反应的下降可导致对病毒复制控制不充分, 并与临床预后恶化相关。

但是, 某些免疫调节剂, 例如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂或 Raf - MEK - ERK 通路抑制剂似乎以病毒复制所必须的宿主细胞通路为靶点。mTOR 抑制剂依维莫司在致死流感病毒小鼠模型中表现出抗病毒效应和疾病缓解。在感染 2009 年大流行 H1N1 病毒肺炎囊虫

肺炎的危重患者（这些患者均给予口服奥司他韦和全身性糖皮质激素治疗）中进行的一个小型、开放标签、随机对照试验中，与未治疗患者相比，接受 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗的患者在治疗第 7 天，其呼吸道功能改善更快速（表现为气体交换参数及机械通气需求的改变）、病毒下降更明显，虽然在生存率上两组无总体差异。mTOR 抑制剂在重症流感中的可能价值还需进一步研究。

在小鼠模型，免疫调节剂与流感抗病毒药物联合用药提高生存率，其中免疫调节剂包括 N-乙酰半胱氨酸（一种称为 AAL-R 的抑制不同促炎细胞因子和趋化因子反应的外用鞘氨醇类似物）、COX-2 抑制剂塞来昔布及美沙拉嗪、胸腺素、外用表面活性剂和丙磺舒。除了所报道的在流感小鼠模型中丙磺舒与奥司他韦联合用药抗病毒活性增强外，这一联合用药方案格外有趣，因为丙磺舒抑制奥司他韦羧化物分泌，这可能使得血液浓度升高或是节约药物剂量。

1、大环内酯类和他汀类药物

普遍可获得的、廉价的并有免疫调节活性的药物已被推广为一种可能的治疗策略，但是截至目前有关于这些药物的前瞻性随机对照试验并没有在重症流感患者中完成。在感染禽流感 H5N1 病毒的小鼠中，辛伐他汀与奥司他韦联合给药并没有改善奥司他韦单独用药的疗效，但是一个初步研究报道，与奥司他韦单独用药相比，奥司他韦、辛伐他汀及非诺贝特三联用药有疾病修饰效应。

来自于 2009 年大流行流感病毒的观察性研究发现，在给予神经氨酸酶抑制剂与不同免疫调节剂治疗（包括大环内酯类和他汀类药物）的重症患者中并没有发现临床预后改善。在非复杂性流感中进行的一个回顾性分析发现，在奥司他韦中加入克拉霉素治疗并不改善临床预后。在不合并细菌感染的危重流感患者中进行的一个前瞻性观察性研究发现，给予大环内酯类药物并不改善生存率。

但是，有几个回顾性研究报道，在服用他汀类药物并因季节性流感或肺炎而被收治入院的患者中，死亡率有极大的改善。但是，其他研究并没有得出这样的结果；在流感症状出现或在入院后治疗开始时开始他汀类药物治疗并没有报道有效益。在重症监护病房中进行的一个随机对照试验发现，对需要机械通气的患者给予普伐他汀治疗，其呼吸机相关肺炎的风险及死亡率下降，但是这仍需慎重地进行进一步研究。

2、干扰素

干扰素 α 除了其免疫调节功能外，在体外与其它抗病毒药物联合使用表现出较强的抗流感活性。某些研究证据发现，重症流感患者内源性干扰素应答缺乏。全身性干扰素在 H5N1 病毒感染的小鼠模型和 H1N1 病毒感染的恒河猴模型中具有活性作用。全身性集成干扰素-1 与全身性糖皮质激素联合用药治疗重型急性呼吸道综合征冠状病毒感染（SARS）患者可能有益，且耐受性良好，但是至今全身性干扰素并没在重症流感患者身上进行研究。

3、糖皮质激素

全身性糖皮质激素常用于治疗流感相关肺炎和急性呼吸窘迫综合征（ARDS），包括多达 60% 的感染甲型流感 H7N9 的住院患者。大部分这些患者同时给予抗病毒治疗。但是，在给予全身性糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病或哮喘的感染了季节性流感的患者身上可发现病毒复制延长。

而且来自于 2009 年流感大流行的大型观察性研究报道，全身性糖皮质激素给药治疗肺炎或 ARDS 与继发性细菌和真菌感染增加、ICU 住院时间延长有关，有时也与 ICU 患者死亡率增高有关。对感染 H7N9 病毒患者的研究报道称，使用糖皮质激素治疗可能也是抗病毒药物耐药的一个危险因素。因此，使用糖皮质激素治疗流感相关肺炎或 ARDS 最好应限制在对照临床研究中。

4、中医治疗（CTM）

中医治疗季节性流感已有几百年历史。中医治疗流感的机制复杂且未完全清楚。麻杏石甘汤，一种中医制剂，直接灭活甲型流感病毒、破坏吸收，保护细胞免受感染。给予中草药治疗也许可能有有益的免疫调节效应，但是关于其与其他药物联合治疗流感疗效的临床研究很少。

一项多中心、前瞻性、非盲的随机对照试验对奥司他韦、麻杏石甘汤-银翘散及两者联合治疗 2009 年流感大流行非住院患者的疗效和安全性进行了比较。与安慰剂对比，这两种药物单独用药均加速了患者的退热时间，且与奥司他韦单独用药相比，联合治疗方案在显著减少发热时间上有边缘统计学意义。

但是，联合治疗与奥司他韦单药治疗在减少症状分数和病毒排出时间上无差异。其他涉及中医治疗的研究在研究方法（例如，随机步骤、盲法和安慰剂对照方面），和不良事件报道上有限制性。

四、未来的研究方向

由于研究中药物的组合方案有多种可能，因此需要考虑使用不同的标准来选择进入临床测试的最合适的干预方案。例如，基于目前中国可获得的药物，奥司他韦或静脉用帕拉米韦与利巴韦林、恢复期患者血浆或其他形式的中和抗体，或硝唑尼特的联合用药方案可能将会是在重症流感患者中进行测试的候选方案，

这其中包括由禽流感 H7N9 引起的疾病。

同样的，临床测试的策略也需要认真考虑。由于在重症住院患者中进行随机对照试验特别困难且资源集中，因此，初始的概念验证研究应在替代人群中进行，例如试验性感染的志愿者或非住院的流感患者。对于联合治疗方案，其初始的目标是要在耐受性和抗病毒效应上优于单药治疗。因此，检测病毒学终点（病毒定量和耐药问题）的小型临床研究可能需要发现哪种组合方案适宜进入到风险人群或住院患者的大型研究中去。

涉及免疫调节干预的联合治疗方案挑战性更大，因为它的目标是通过调节宿主反应来改善疾病。遗憾的是，我们对重症流感患者免疫应答的异质性和动态性以及它们与疾病发病机制间的关系了解有限。给予免疫调节干预需要考虑特殊的目标人群和疾病阶段，以及抑制不良宿主应答或对免疫缺陷患者提高免疫，以及与疾病病程相关的开始和结束干预治疗的时间。为此，我们需要设计良好的临床试验计划。适应性临床试验设计可通过修改计划为我们的试验提供了极大的灵活性和有效性，如基于试验早期阶段数据的统计学分析改变样本大小和治疗方案。通过合并客观终点，这些设计可使得几种不同的组合治疗方案研究同时进行。这样，我们就能更好的研究有效的重型流感治疗方案。（摘自《丁香园》网站）

新年寄语

曼妙的雪花还在书写着冬天的童话，欢呼的寒风还在继续着宏大的乐章，冰冻的大地还在显示着生命本色，大红的灯笼已经高高挂起，锣鼓喧天的音乐也已奏响，春节已悄然向我们走近，带我们走进一个生机盎然的世界。新年新起点，新年新打算，在新的一年里让我们写下我们的期望和祝福。

感恩过去一年来佑安医院全体同仁对《佑安药讯》的帮助与支持！在大家的共同努力下，《佑安药讯》圆满完成了本年度的工作计划。展望 2015 年，我们会继续以服务临床、促进合理用药为工作重心，努力提高稿件内容质量，奉献给临床一线的全体同仁！

2014 年我们或许品尝了胜利的果实，收获了成功的喜悦，那么让我们在 2015 年再接再厉，再创辉煌；2014 年我们或许蒙受了挫折，经历了风雨，没关系，由磨练的坚强和练就的坚韧做基础，2015 年肯定是一个丰收年。

风雪、冰冻挡不住新春的脚步，消融不了喜悦的气氛，在这新旧交替的美好时节让我们一同祈祷，一同祝福：新年吉祥如意！

祝愿大家新年快乐！幸福安康！

