

浅谈核苷类似物药物的合理应用

药学中心 孙岩芳

乙型病毒性肝炎，简称乙肝，也称血清型肝炎（Serum Hepatitis），是一种由乙型肝炎病毒引起的疾病。乙型肝炎病毒会引起肝硬化和肝癌。乙肝主要在中国及其他一些亚洲国家中流行，在非洲萨哈拉沙漠南方也非常盛行。乙型肝炎是全球死亡原因的第10位，全世界约有3.5~4亿人感染乙型肝炎病毒。截止2013年底，中国大陆人口总数达到13亿6000万，其中约有10%为乙肝表面抗原携带，如何控制乙肝病情的进展就成为了治疗过程中首当其冲的问题。临床常用的抗乙肝治疗方法有核苷类似物药物治疗、干扰素治疗、免疫调节治疗和中药治疗等，其中核苷类似物药物治疗在临床治疗中应用最为广泛。拉米夫定是最早于1990年代初被欧洲、北美一些国家用来治疗艾滋病的药物，90年代中期医学专家因发现其对乙型肝炎病毒的DNA有抑制作用，1998年美国食品与药品管理局（FDA）最先批准作为乙型肝炎治疗药。中国大陆的国家食品药品监督管理局批准该药进口，1999年正式开始于中国大陆境内销售。拉米夫定作为第一个获批准的口服抗乙肝病毒药物，其问世推动了慢性乙型肝炎治疗的进程，标志着慢性乙型肝炎治疗进入核苷类似物药物治疗时代。

本文就核苷类似物药物在临床应用中的风险、不合理应用的表现以及如何合理应用核苷类似物药物进行分析，旨在减少不合理用药带来的危害，倡导临床合理用药。

一、核苷类似物药物在临床应用中的风险

1、病毒耐药：病毒耐药是指临床出现病毒复制不能被抑制，或HBV复制一度被抑制后又出现病毒学突破（血清HBV DNA载量比获得应答后的最低值上升大于 $1\log_{10}$ 拷贝/ml）、病

毒反弹（血清HBV DNA载量 $>5\log_{10}$ 拷贝/ml或高于治疗前水平）并伴生化学突破（血清ALT水平的升高超过正常上限）。随着抗病毒治疗药物的广泛应用，乙肝病毒耐药变异成为困扰临床的重大难题。在乙肝治疗中，耐药情况一旦发生，原本有效的核苷类似物药物抑制病毒复制能力就会大大降低。同时耐药会导致病情反复、疾病进展等不良后果。而药物之间的交叉耐药也会给后续治疗的选择带来极大的困难。最早应用于临床的拉米夫定随治疗时间延长，发生耐药突变比例逐渐增高，第1、2、3、4和5年发生率分别为24%、38%、49%、67%和70%。替比夫定抑制病毒复制的能力比拉米夫定强，但也有交叉耐药性。阿德福韦在治疗1、2、3、4、5年累计耐药率分别为0%、3%、11%、18%、28.6%。现在恩替卡韦也出现了不同程度的耐药情况。

2 严重的不良反应：虽然核苷类似物药物在治疗中出现的不良反应大多比较轻微，但严重的不良反应如：肾损伤、横纹肌溶解症虽然发生的较少，还是值得在临床治疗中加以关注。

3 擅自停药产生的病情恶化：目前已经批准上市的核苷类似物抗病毒药的作用机理均为抑制病毒复制，不能完全清除乙肝病毒。所以意味着乙肝抗病毒的治疗是一个漫长的过程。在这个治疗过程中，医生不但要从患者的病情出发，考虑所选择药品的安全性、有效性；更要从患者的经济情况出发，考虑药品的经济性。选择适宜的药品，可以提高用药依从性，减少患者擅自停药的可能。拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦这四种药品的说明书中均标有擅自停药后，发生病情严重急性恶化

的警告。

二、核苷类似物药物不合理应用的表现

1 用药时机选择不当：核苷类似物药物的选择条件：HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 ALT 升高 $>2\times$ 正常上限值 (ULN) 或肝活组织检查显示中度至重度肝炎, 且 HBV DNA >20000 IU/ml (1IU/ml =5 拷贝/ml) 的患者应当考虑抗病毒治疗。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者 HBV DNA >2000 IU/ml 和 ALT $>2\times$ ULN 者应当考虑抗病毒治疗。确定为慢性乙肝感染的人群, 并不一定要在第一时间开始抗病毒治疗, 一定要选择合适的治疗时机, 否则就会造成抗病毒治疗的滥用, 不仅不能取得预期疗效, 而且可能造成一系列不良的临床后果。

2 药物应用方法不当：

(1) 用药时间不当：拉米夫定、阿德福韦、替比夫定的吸收均不受饮食的影响, 餐前或餐后服用均可。但是恩替卡韦受饮食的影响较大, 要求空腹服用 (餐前或餐后至少 2 小时)。

(2) 不合理的联合用药：如替比夫定的说明书中标有替比夫定不得与聚乙二醇干扰素 α -2a 合用, 因为两者合用会增加周围神经病变的风险。核苷类似物在与其他抗逆转录病毒药物联合使用时, 已经有乳酸性酸中毒和重度的肝肿大伴脂肪变性的病例。并已经有死亡病例的报道。

三、核苷类似物药物合理使用原则

1 了解患者的病情, 结合各项检查结果为患者制定一个长期的治疗方案。并要兼顾患者的经济承受能力, 以获得最好的依从性和疗效。

2 在进行抗病毒治疗前尽可能的做 HBV-DNA 和病毒变异芯片检测 (病毒耐药检测), 通过检测可以知道病情发展, 肝损伤程度, 对药物敏感度等。科学的诊断患者病情, 针对病情择优选择最适宜的抗病毒药物, 并跟踪完善药物抗病毒的效果, 以及敏感度。盲目用药不但不能达到治疗的目的, 更会增加病毒

耐药的几率。

3 制订个体化治疗方案综合考虑以下因素：

(1) 疾病情况：疾病、病情严重程度、机体病理生理、以及是否有肝功能异常, 腹腔积液等症状。

(2) 药物的选择：结合病情、检查结果以及患者的经济承受能力选择抗病毒强、耐药率低的抗病毒药。

(3) 药物的更换：确定治疗方案后, 需要定期监测应答情况, 及时调整治疗方案。HBV DNA 水平的动态变化是早期发现耐药变异的重要指标。治疗期间每 3 个月检测一次 HBV DNA 水平, 对原发性治疗失败或发生病毒学突破者要及时进行基因型耐药检测, 并鉴定变异模式, 以指导换用其他治疗方案。

(4) 联合用药：核苷类似物抗病毒药 (替比夫定除外) 可以联用干扰素、保肝药、降酶药, 以提高肝脏的功能, 改善肝脏炎症症状。

(5) 疗程：应用核苷类似物药物进行抗病毒治疗是一个漫长的过程, 没有固定的疗程规定。在持续用药的前提下, 进行 HBV DNA 检测, 数值低于下限后至少继续服药一年, 并每半年进行一次检查, 如数值仍低于下限可考虑停药观察。切忌擅自停药。

(6) 特殊人群用药：不推荐 16 岁以下的儿童和 65 岁以上老人使用核苷类似物药物。母婴传播是乙肝主要的途径之一, 可以选择替比夫定 (FDA 药物妊娠安全性分类为 B 类) 进行乙肝母婴阻断的治疗。

《中国慢性乙型肝炎防治指南》指出慢性乙型肝炎的治疗目标：最大限度地长期抑制乙肝病毒, 减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化, 延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生, 从而改善患者生活质量, 延长生存期。合理使用核苷类似物药物进行抗病毒治疗, 减少和减慢病毒耐药的产生, 以提高用药的安全性, 有效性。

中药“双向调节”作用

药学中心 宋超 王娇娇

“双向调节”作用，系指通过药物作用调节机体在病理过程中的亢进或低下状态，使机体的反应恢复正常的一种效应。中药在临床治疗中很多都显示出其“双向调节”作用，从而亦为此广泛用于临床，取得不同的功效。

1. 同一味药，其自身具有双向治疗作用

田七，亦称三七，能促进凝血过程，其有效成份三七氨酸，主要是通过收缩血管而使止血时间明显缩短，另一种有效成份三七总皂苷，又有抑制血小板聚集，使血液粘度降低的功效，故有活血化瘀，止血之功效，有止血不留瘀的特长，适用于出血而兼有瘀滞的病症；益母草，能止血调经，然止中有化，又可活血调经。两者均有对溢血则止之功效。再如石膏，其性辛主升主散，但质量性寒，又可清下热邪。

麦冬，在调节核酸和蛋白质的代谢过程中，当组织蛋白质过剩时，能减弱核酸的生物合成，当组织蛋白质不足时则加强核酸的生物合成。白术，对家兔离体肠管活动处于兴奋时起抑制作用，处于抑制时则起兴奋作用，故临床上白术即可用来治疗泄泻，又可用于治疗便秘。人参，黄芪等均可使人体过高或过低的免疫反应恢复正常。

2. 同一味药，剂量变化功效随之变化，剂量不同，功效不一

中药之功效，除了表现为随剂量的改变成双向作用的改变的特点外，尚表现为随着剂量的不同，功效亦发生变化，这是中药用药的又一特点。同一种药物本身是由多种活性成分构成的，每一类成分又有多方面的药理作用。如甘草，已知的生物活性成分就有甘草甜素，甘草皂苷、异甘草皂苷、甘草素、异甘草素等。就其中的甘草甜素而言，其作用就有电解质激素样作用、肾上腺皮质激素样作用、抗变态作用、抗溃疡作用、解毒作用、抗动脉硬化作用等。如甘草 1—2 克，于方中起调和作用，5—10

克，有温胃养心之功能，30 克以上者就有类似激素的作用。再如，人参干浸膏，20 毫克/公斤连用三天可增强学习记忆能力，但剂量增大，效果反而降低。川芎小剂量可使人体受孕子宫收缩增强，而大剂量时则有抑制作用。在临床实践中，此类报道亦不少见，如麦芽常用量能健胃消食、升乳，用大剂量 30g 则有回乳之功，如回奶汤。

3. 同一味药其炮制方法不同，治疗作用相反

炮制是改变药性的重要方法，李时珍在《本草纲目》中就有“升者引之以咸寒，则沉而直达下焦，沉者引之以酒，则浮而上至巅顶”之说，这说明药物的性能受到炮制的影响而发生变化。如蒲黄，生用强于活血化瘀，如失笑散；炒炭则偏于止血，如蒲黄散。山楂，生用消食化瘀，炒用酸味减弱，药性缓和，炒焦还产生苦味，增强其消胀止泻痢之功效，又能治血积。再如何首乌，用制者长于补肝肾、益精血，故为补血良药，生用则能通大便、解疮毒，以祛邪为先。

4. 同一味药，所配伍的药物不同，其作用相反

药物可通过不同配伍，达到不同的治疗作用。如防风一药，辛甘微温，温而不燥。《本草汇言》论述防风配伍应用时说：“与芎、芷上行治头面之风，与羌、独下行治腰膝之风，与当归治血风，与白术治脾风，与苏、桂治寒风，与芩、连治热风，与荆、柏治肠风，与乳、桂治痛风，及大人中风，小儿惊风，防风尽能去之。”可见防风应用之广。再如桂枝配麻黄，能增强其解表发汗之功效，而桂枝配白芍则能调和营卫，达到收敛止汗之目的。

5. 同一味药，因入药部位不同，功效亦有所不同

当归，有全归，归头，归身，归尾之分，归头活血；归身补血作用最强，多同用于血虚

而无瘀者；归尾祛瘀多用于血瘀凝结者；全归既能活血又能补血，可攻可补。

6. 具有不同作用的两药相配伍，共起双向的治疗作用

如升麻与牛膝同用，即起升发清阳之气降除浊邪的双向作用。葛根与半夏同用，能振奋脾胃之清气，和降胃之浊气，共起升清降浊的

作用。桔梗与杏仁合用，一升一降，能宣肺降气。

总而言之，药物的双向作用是临床治疗中由诸种因素，通过多方面得以表现出来的。中药有着许多奇妙而又神奇的功能，于此认真研究，对揭示药物作用的机制，开发传统药物的新用途，提高临床疗效，有着重要意义。

儿科疾病中 C 反应蛋白的检测与抗生素的合理使用的关系

陈召金，潘伟权，黄敏辉

儿科疾病中经常有细菌感染的情况发生，临床中常常给予抗生素进行治疗，具有较好的临床应用效果。为避免滥用抗生素，导致细菌的耐药性增强，影响整体治疗效果，临床上多以 C 反应蛋白作为检测指标指导用药。C 反应蛋白是在人体感染之后产生的急性反应产物，依据不同的含量可判断细菌感染的程度。笔者结合多年的临床治疗工作经验，通过检测我院儿科疾病患者 C 反应蛋白的情况，指导临床抗生素的使用，取得了较好的效果，现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取我院 2010 年 2 月至 2011 年 2 月收治的 118 例诊断有大肠埃希菌感染的儿科疾病患儿为研究对象，随机分为研究组（60 例）和对照组（58 例）。研究组男 30 例，女 30 例；年龄为 5-15 岁，平均年龄为 (9.3 ± 3.4) 岁；腹泻 35 例，病毒性肠炎 20 例，溃疡 5 例。对照组男 28 例，女 30 例，年龄为 4-17 岁；平均年龄为 (10.4 ± 3.0) 岁；腹泻 32 例，病毒性肠炎 17 例，溃疡 9 例。两组患者的性别、年龄、病种等比较差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ ，具有可比性。

1.2 诊断标准

患者均进行常规的实验室检查，符合以下几点：（1）C 反应蛋白（CRP）值 $> 10.0 \text{ mg/L}$ ；（2）白细胞（WBC）值 $< 5 \times 10^9/\text{L}$ 或者 $> 25 \times 10^9/\text{L}$ ；（3）血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ；（4）杆状核白细

胞与白细胞总量比值在 25.0% 以上。

1.3 方法

研究组患儿在给予抗菌药物使用后进行 C 反应蛋白检测，并且在 C 反应蛋白含量降至正常的水平后，停止使用抗生素。对照组患儿按照常规抗菌方法进行治疗，连续给药 5d，并在治疗前后进行常规的细菌培养。

1.4 观察指标

主要观察指标有治疗效果、抗生素的使用时间、抗生素的使用费用、患儿满意度和感染复发率。

1.5 评定方法

1.5.1 疗效评定 两组患者治疗 1 周后进行疗效评定，分为 4 个等级：（1）优：患者的血小板计数、白细胞计数以及 C 反应蛋白等含量均恢复正常水平；（2）良：患者的血小板计数、白细胞计数以及 C 反应蛋白等含量有 2 项恢复正常水平；（3）可：患者的血小板计数、白细胞计数以及 C 反应蛋白等含量有 1 项恢复正常水平，另外 2 项也较治疗前有明显的改善；（4）差：患者的血小板计数、白细胞计数以及 C 反应蛋白等均未恢复正常水平，甚至加重。总有效率 = $(\text{优} + \text{良} + \text{可}) / \text{总人数} \times 100\%$ 。

1.5.2 满意度评定 本次研究患者的临床治疗满意度主要采取百分制进行评估，满分为 100 分，分数越高则表示患儿满意度越高。

1.5.3 感染复发评定 两组治疗有效的患者（疗效评定为优、良、可）于疗效评定 1 周后采取痰培养法进行感染复发率的评定。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析与处理, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较 研究组临床治疗总有效率为 93.3%, 对照组为 70.7%, 两组比较

差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。研究组的临床疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$), 详见表 1。

2.2 两组抗生素的使用时间、使用费用及患儿满意度的比较 研究组患儿抗生素的使用时间、使用费用均明显低于对照组, 患儿满意度则高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 详见表 2。

表 1 两组患者临床疗效的比较 例 (%)

组别	n	优	良	可	差	总有效
对照组	58	9 (15.5)	18 (31.0)	14 (24.2)	17 (29.3)	41 (70.7)
研究组	60	26 (43.3)	15 (25.0)	15 (25.0)	4 (6.7)	56 (93.3)

两组比较: $H_c = 12.940$, $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者抗生素的使用时间、使用费用及患儿满意度的比较

组别	n	抗生素使用时间/d	抗生素使用费用/元	患儿满意度/分
对照组	58	9.4 ± 3.4	968.7 ± 213.5	78.4 ± 12.6
研究组	60	4.5 ± 2.1	447.3 ± 106.3	93.6 ± 4.7

与对照组比较: $P < 0.01$ 。

2.3 两组感染复发率的比较

研究组感染复发率为 3.6% (2/56), 对照组为 22.0% (9/41), 研究组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

血清 C 反应蛋白水平是提示细菌感染的一项敏感而有效的指标。幼儿因细菌感染病情加重, 严重影响其身体健康, 在发病的初期, 患儿体内 C 反应蛋白水平明显升高, 经有效治疗后可恢复正常水平, 且恢复时间也较快, 具有较高的敏感性。临床中依据 C 反应蛋白水平指导患者使用抗菌药物, 能够有效地提高治疗效果。因患儿受到大肠埃希菌感染时, 其体内的 C 反应蛋白将不受到其他因素的干扰, 故采取这种临床指标进行判断具有较好的应用价值。本实验结果发现, 研究组临床治疗总有效率为 93.3%, 对照组为 70.7%, 研究组的临床疗效明显优于对照组 ($p < 0.01$)。

此外, 血清 C 反应蛋白水平还可以用来预测感染性疾病的严重程度、住院时间长短、预

后及复发。本实验结果发现, 研究组患儿抗生素的使用时间、使用费用和感染复发率均明显低于对照组, 患儿满意度则高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。原因可能是临床治疗过程中通过监测 C 反应蛋白水平的变化, 考虑患者是否停止使用该类药物, 从而有效降低了耐药性, 保障患儿的正常用药, 降低了不良反应情况的发生, 同时还有效减少了治疗费用, 减轻了经济压力。且因通过监测 C 反应蛋白的水平变化, 制定了抗生素药物的使用情况, 有效地提高了患者的依从性和满意度, 降低了复发率。

综上所述, 临床中依据 C 反应蛋白作为细菌感染的临床检测指标能够有效地指导患儿合理使用抗生素药物, 提高临床治疗效果, 且有效地降低了抗生素的使用时间和使用费用, 提高了患者的满意度, 降低了复发率, 在临床中具有较好的医学和经济学价值。(摘自《广东医学院学报》2014年第32卷)

国际药物警戒快讯三则

一、欧盟建议限制使用多潘立酮

2014 年 4 月，欧洲药品管理局 (EMA) 药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 完成了对含多潘立酮药物的一项评估工作，建议在全欧盟 (EU) 范围内变更其使用适应症，主要包括限制这些药物仅用于缓解恶心和呕吐症状、在儿童使用中限制剂量并根据体重谨慎调整剂量。减少使用剂量和缩短疗程被认为是其风险最小化的关键措施。

自 20 世纪 70 年代以来，含多潘立酮的药物已在欧盟的各成员国范围内得到上市许可，并作为非处方药或处方药广泛销售。用于治疗各种原因引起的恶心和呕吐（在部分成员国中包括儿童），同时还可用于治疗胀气、不适和烧心等症状。它们以不同商品名（如吗叮啉）的片剂、口服混悬液和栓剂销售，在某些成员国还可购买含有桂利嗪（一种抗组胺药）的复方产品治疗晕动病。

应比利时药品管理机构的要求，EMA 于 2013 年 3 月 1 日启动了对含多潘立酮药物对心脏影响的评估工作。由于这些不良反应，注射用多潘立酮于 1985 年撤出市场。EMA 的前药物警戒工作组 (PhVWP) 此前已评估了多潘立酮对心脏的严重影响，包括 QT 间期延长和心律失常。2011 年，PhVWP 建议更新含多潘立酮药物的产品信息，以提示这些不良反应的风险，并警告在患有某些心脏病的患者中谨慎用多潘立酮。然而，即使在上述风险控制措施之下，在使用该药物的过程中仍有心脏问题的病例出现，这就促使 PRAC 对这些药物在批准使用范围内的获益是否仍大于风险进行了再次评估。

PRAC 建议含多潘立酮的药物可继续上市，并可在欧盟继续用于治疗恶心和呕吐症状，但建议在成人和体重超过 35 kg 的青少年中将剂量减小至 10 mg，每日最多 3 次口服给药。还可以给这些患者 30 mg 栓剂每日 2 次的药物治疗。在用于体重小于 35 kg 的儿童和青少年时，应以每千克体重 0.25 mg 的剂量口服给药，每日最多 3 次。在采用液体剂型时应使用测量设备以便能根据体重精确给药。正常情况下，本药物的使用不应超过 1 周。

多潘立酮不再用于治疗其他适应症，例如胀气或烧心。不得用于伴有中度或重度肝功能损害，或存在心脏电活动异常或心律异常，或对这些反应的风险升高的患者。另外，不得与对心脏具有相似作用或会降低多潘立酮体内分解（从而增加副作用的风险）的其他药物同时使用。同时不再推荐使用 20 mg 的口服剂量以及 10 或 60 mg 的栓剂产品，这些产品应撤出市场；与桂利嗪的复方产品也应撤出市场。

该委员会的建议主要来自于对多潘立酮的有效性和安全性的所有可获得证据的评估，这些评估包括已发表的研究和综述、实验数据、不良反应报告、上市后研究以及其他外部信息和评论。目前已经确认多潘立酮对心脏可能造成轻度升高的潜在危及生命的风险，该风险尤见于年龄超过 60 岁、每日服用剂量超过 30 mg、服用对心脏具有相似作用或会降低多潘立酮体内分解的其他药物的患者。PRAC 认为减少推荐剂量和降低使用疗程是多潘立酮风险最小化的关键措施。（摘自 EMA 网站）

二、欧盟不推荐肾素-血管紧张素系统药物的联合使用

欧洲药品管理局（EMA）的药物警戒风险评估委员会（PRAC）评估了作用于肾素-血管紧张素系统（RAS）、控制身体血压和体液的激素系统的不同类别药物联合使用的风险。这些药物（称为作用于RAS的药物）包括三大类：ARB类药物（含活性物质阿齐沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦或缬沙坦）阻断血管紧张素II受体，阻断血管紧张素II受体后会引血管扩张，有助于减少肾脏对水的再吸收，从而降低血压；ACE抑制剂（贝那普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、群多普利或佐芬普利）和直接肾素抑制剂（阿利吉仑）阻断参与体内产生血管紧张素II的特定酶的作用（ACE抑制剂阻断血管紧张素转换酶，而肾素抑制剂阻断被称为肾素的酶）。

RAS参与维持身体的水盐（电解质）平衡，从而控制血压。作用于RAS的药物用于治疗高血压（血压高）和充血性心力衰竭（一种心脏疾病，患者的心脏不能泵出足够的血液供全身使用），而有些也用于治疗某些肾脏疾病，以降低尿中蛋白质丢失。为了达到更好的控制效果，可联合用药，但由于与单独使用一种药物相比，作用于RAS的多种药物联合使用会增加高钾血症（血钾水平高）、低血压和肾功能恶化的风险，而且可能不会获得预期获益。因此，

出于这种考虑，EMA对此类药物的联合使用进行了评估。此次评估是对EMA在2012年2月对含阿利吉仑药物开展的评估工作的后续工作。当时的结论认为，阿利吉仑与ACE抑制剂或ARB联合使用可能会增加心脏、血液循环和肾脏副作用的风险，因此不建议在任何患者中使用，且应禁止同时并发有糖尿病或中度至重度肾损害的高血压患者使用。

经过评估，2014年4月11日，欧洲药品管理局的药物警戒风险评估委员会（PRAC）发布消息称，不推荐联合使用以上任何两类药物，尤其是同时罹患有糖尿病相关肾脏问题（糖尿病肾病）的高血压患者不应给予ARB与ACE抑制剂。如果必须联合使用这种药品时，必须在专家监督下密切监测肾功能、水盐平衡和血压（ARB类药物坎地沙坦或缬沙坦现已获得许可，可在心衰患者中作为ACE抑制剂的补充治疗，上述建议也包含该用途）；在肾损害或糖尿病患者中禁止将ARB或ACE抑制剂与阿利吉仑联合使用。

此外，来自几个大型研究的证据显示，在并存各种心脏和循环系统疾病或II型糖尿病患者中，与单独使用任一药物相比，ARB与ACE抑制剂联合使用与高血钾、肾损害或低血压风险增加相关。此外，在心力衰竭的患者中未观察到双重阻断带来显著获益，且仅在不合适采用其他治疗的特定心力衰竭患者组中，获益大于风险。（EMA网站）

三、法国和澳大利亚警惕奥美沙坦导致的严重肠病风险

法国药品管理当局和澳大利亚药品管理局发布消息称，警惕奥美沙坦导致的严重肠病风险。

奥美沙坦属于选择性AT1亚型血管紧张素II受体拮抗剂药物（ARB），用于治疗高血压。一项2012年发表的研究发现22例患者在服用奥美沙坦期间发生了慢性腹泻和肠病，每一例

患者均发生了超过4周的慢性腹泻，未发现其他的肠病原因，例如腹部疾病或热带口炎性腹泻。所有患者均出现了体重下降，平均下降了18 kg，在每一例病例中肠活检均显示了绒毛萎缩。在某些病例中，发生了重度不良事件，22例患者中的14例住院治疗重度脱水，有4例发生了急性肾功能衰竭，4例需要全肠外营

养。在现有的信息中，腹泻发生前奥美沙坦的平均疗程为3.1年。所有患者均在停用奥美沙坦治疗后显示了临床改善。

2005年至2014年1月31日，TGA收到了10份有关患者在接受奥美沙坦治疗期间出现腹泻的报告，包括4例严重病例。2份报告了有关小肠结肠炎和急性肾功能衰竭，另一份描述了绒毛萎缩和脱水，第4份报告包含急性肾功能衰竭、绒毛萎缩和难辨梭菌性结肠炎。出现这些严重不良事件的4例患者均在停止奥美沙坦治疗后康复。

此前澳大利亚药品管理局已将腹泻和胃肠炎收载在含奥美沙坦产品的产品信息（PI）中，但未收载更严重类型的肠病。此次的更新纳入了有关口炎性腹泻样肠病的使用注意事项，并将其收载于不良反应一节的“上市后经验”中。

2013年7月，国家受薪雇员医疗保险基金向法国药品管理当局提交了一项由SNIIRAM数据提供的研究结果，证实奥美沙坦治疗同因肠病住院之间存在关联。有鉴于此以及近期在法国类似病例的描述，2013年7月12日，法国药品管理当局发表消息，建议如果出现疑似肠病的临床症状（特别是严重的慢性腹泻和体重减轻），需向胃肠病医生咨询。如果无法找到此临床症状的原因，则应停止奥美沙坦用药，并采用另一种抗高血压药品替代。2013年9月法国药物警戒技术委员会就奥美沙坦可引起严重肠病的问题进行了讨论，同时法国药品管理当局要求国家受薪雇员医疗保险基金验证是否在其他血管紧张素II抑制剂类药物治疗中也观察到了胃肠道不良反应。而这一补充性研究的结果证实，似乎仅有奥美沙坦同

因肠道吸收障碍而增加住院风险有关。对于其它六种ARB类药物（坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦），并没有发现这一额外风险。这一结果同现有的文献数据以及先前证实的数据相符。上述新数据表明，这一不良反应并非ARB类效应，而仅与奥美沙坦有关。同血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）相比，其相关风险几乎增加2.27倍并且随着药物暴露时间增加而增加，但绝对风险很低，10000名接受了2年以上治疗的患者中只有1名患者有该风险。因此，考虑到这一罕见的副作用，法国将对含有奥美沙坦产品的药品特性总结和说明书进行更改。

给医疗保健专业人士的建议：

在接受奥美沙坦治疗高血压的患者中，如果发现有关肠病的临床症状（严重的慢性腹泻和体重减轻），要考虑停止用奥美沙坦治疗，尤其是这些症状或临床现象的病因不明时，必要时用另一种抗高血压药物来进行替代治疗；并且要咨询肠胃病医生的意见，尤其在症状持续的情况下。停止奥美沙坦治疗后，患者的肠病临床症状通常都会得到改善。如有必要，起始治疗采用ARA2，法国药品管理当局建议使用ARA2而不用奥美沙坦，以避免肠病风险。

编者按：奥美沙坦在我国有1个进口批准文号，涉及生产企业为第一三共株式会社，国产批准文号有7个，涉及生产企业5家，药物警戒快讯2010年第9期（总第86期）发布了美国FDA警告其心血管风险的消息，药物警戒快讯2010年第11期（总第88期）发布了美国FDA就血管紧张素受体拮抗剂致癌风险开展评估的消息。

（摘自：<http://www.sfda.gov.cn>）

不良反应

注射剂中添加剂的不良反应问题研究

赵祁镭 宋永熙

注射剂是速效剂之首,但是在快速治疗疾病的同时,注射剂所引起的不良反应也具有发病迅速、难以控制等特点。随着新药品不断地研发,药物在生产过程中常加入一些助溶剂、增溶、潜溶剂等附加剂。虽然多数附加剂为惰性物质,但是经过长期临床实验证明,此类物质也可能是不良反应的源头。2006年我国曾发生鱼腥草注射液中毒事件,经调查造成过敏的原因是作为助溶剂的聚山梨酯。由此证明,药品中应用的特殊附加剂或制备过程中残留的溶剂都可能是造成严重危害的祸根。

本文从注射药物直接进入静脉的特点和用药安全两方面考虑,对注射剂中常用添加剂的不良反应进行收集、分析,并尝试提出合理的改进方法,临床药物疗效的发挥、不良反应的降低等方面提供参考。

1 注射剂中常用添加剂的不良反应

随着疾病研究的日益深入,逐渐研发了新靶点及副作用低的新药。面对上述疗效良好,但是溶解度较低的药物,我们选择加入适宜的添加剂,以增加药物的溶解度,从而提高药物的生物利用度。其中,常见的添加剂包括:乙醇、甘油、丙二醇、苯甲醇、聚山梨酯、聚氧乙烯蓖麻油聚合物等。经过临床实践证明,上述注射剂中常用的添加剂都已收入FDA《非活性组分指南》,均可用于肌肉注射或静脉注射。

1.1 乙醇(alcohol)、甘油(glycerin)和丙二醇(propylene glycol)

乙醇、甘油、丙二醇作为注射剂的常用溶剂,能以任意比例与水混合,而磺胺类药、局部麻醉药、维生素A/D、性激素、氯霉素及很多挥发油均能用丙二醇溶解。研究表明,注射剂中丙二醇的比例在10%~60%之间,一定比例的混合液能延缓某些药物的水解,增加其稳定

性,当其浓度选用适宜时,作为注射剂溶媒,有速效或延效作用。

适当浓度的乙醇可以提高药物在水中的溶解度,但是乙醇属于中枢神经系统的抑制剂,摄入高浓度的乙醇可以导致脊髓反应降低,嗜睡,健忘,体温降低,低血糖,昏迷,麻木,呼吸抑制,心血管衰竭。此外,乙醇易透过人红细胞膜,导致红细胞变性或溶血。以乙醇作为溶剂的注射液包括:前列腺素E2注射液、氢化可的松注射液、洋地黄毒甙、西地兰(去乙酰毛花苷注射液)等。据报导尼莫地平注射液中含有25%的乙醇,如此高浓度的乙醇直接静脉滴注入血,可能发生过敏性休克、血压升高等不良反应。经典的中药扩血管注射剂(血塞通),其配制方法为先用专用30%~45%乙醇溶解,再用5%~10%的葡萄糖溶解。吴晓凤指出在血栓通注射液不良反应中全身过敏反应发生率较高,主要表现为全身潮红、散在丘疹、发痒、面色苍白、四肢冰凉。经分析助溶剂或工艺残留剂乙醇是过敏反应的原因之一。

研究指明甘油的不良反应来源于其脱水性。而且高浓度甘油对中枢神经有直接作用和渗透障碍,可引起溶血或其它毒副作用。具有抗菌作用的氯霉素注射液,即选择55%甘油与25%乙醇的混合液作为溶媒,鉴于不良反应较多,现在临床应改用琥珀酸氯霉素,其在体内分解成氯霉素而发挥药效。

丙二醇在肝中代谢成乳酸和正丙酮酸,也可在尿中以原形排泄,长期大量输注可蓄积而产生肾毒性、肾功能不全者慎用,高浓度下注射给药可引起疼痛或刺激,78%丙二醇导致组织坏死。体外试验发现各种浓度丙二醇会使红细胞全溶血,氯化钠、氯化钙、葡萄糖、甘露醇、枸橼酸钠、苯甲酸钠等对其溶血作用有一

定程度阻抑性。以丙二醇为溶剂的注射液包括：注射用脂溶性维生素、硝酸甘油注射剂和劳拉西洋、苯妥英、地西洋等注射液。

1.2 聚乙二醇 (polyethylene glycol PEG)

聚乙二醇能溶解许多水溶性的无机盐和水不溶性的有机物。其药用安全性似丙二醇，PEG对四环素、肾上腺素、咖啡因、毒毛旋花素、吗啡等均有延效作用。注射产品中，最大PEG300的浓度为30% (V/V)，当浓度大于40%，可观察到溶血现象。洋地黄毒甙注射液和毒毛旋花子甙G注射液均以PEG-300为附加剂。

1.3 苯甲醇 (Benzyl alcohol)

苯甲醇在体内代谢生成苯甲醛和苯甲酸，苯甲酸在肝脏中与甘氨酸结合形成马尿酸，经尿排出。据报道苯甲醇作为辅料的不良反应，包括静脉注射毒性；鞘内注射的神经毒性；过敏反应（相对少见）；还有婴儿的毒性综合征。新生儿应用苯甲醇稀释或配置药物，可引起中毒死亡，死亡的原因是代谢性酸中毒、中枢神经系统抑制、低血压、血小板减少、肝肾衰竭和颅内出血等。美国FDA建议新生儿不应使用含苯甲醇的药物。

有报道12岁女性患者因注射2%苯甲醇溶解的青霉素而产生急性溶血性贫血。替代方法：成人用注射用水或0.9%氯化钠，婴幼儿使用0.2%—0.25%盐酸利多卡因作为溶媒，供肌肉注射。目前盐酸大观霉素仍用苯甲醇水溶液（0.945%）作为稀释剂，婴儿不宜使用。含有苯甲醇的依托泊苷在治疗非霍奇金淋巴瘤时，出现呼吸抑制、快速溶血等不良反应；同时胺碘酮注射剂也因为溶剂中苯甲醇的存在而具有血管活性，进而产生低血压。

1.4 聚山梨酯 (Tween-80)

聚山梨酯是非离子型表面活性剂，常用作难溶性药物的溶剂或乳化剂。例如：静脉麻醉药依托咪酯（福尔利）、抗肿瘤药依托泊苷（足叶乙甙）和多西他赛（艾素/泰素帝）、维生素K1注射剂中均含有聚山梨醇。上述药品有时会

发生过敏反应，发生率约为5%—40%，主要表现为低血压、支气管痉挛、面部潮红、皮疹、呼吸困难、心率加快、发烧、寒战。上述不良反应常见于快速静脉输注（2mg/min—5mg/min），可通过服用抗组胺药、甾体激素类药物得到缓解。据报道，在低体重新生儿身上静脉注射含有Tween-20和Tween-80混合物的维生素E制剂时，可能导致死亡。

鉴于中药有效成分水溶性差的特性，其注射剂中普遍加入了Tween-80作为澄清剂或增溶剂，随着中药制剂的广泛使用，患者接触Tween-80的机会增多，随之不良反应的发生率也呈上升趋势。据研究，无论是进口的还是国产的Tween-80，均可引发豚鼠和犬的阳性反应，而且存在一定的量效关系。

1.5 聚氧乙烯蓖麻油聚合物 (CrEL)

聚氧乙烯蓖麻油聚合物作为一些难溶药物的增溶剂，静脉给药时常发生过敏反应、神经毒性，如：感觉和运动障碍，腱反射消失等。作用机理是抗胆固醇抗体与CrEL胶团表面的大量羟基结合，激活补体C3，可引起肥大细胞释放组胺，产生I型变态反应，表现为呼吸困难、皮肤潮红、皮疹、胸痛、心动过速、低血压、荨麻疹。由于CrEL过敏反应具有剂量依赖性，所以减慢输注速率或适当稀释后输注是减少过敏反应发生的一个有效措施。

聚氧乙烯蓖麻油聚合物广泛应用于抗肿瘤药中，例如：克兰氟脉、替尼泊胺（卫萌）、紫杉醇（安素泰/特素）等。作为免疫抑制剂的环孢素A，因为注射液中含有聚乙二醇乙基化蓖麻油附加剂，所以规定不能耐受的患者禁止使用。

2 如何降低不良反应的发生率

合理用药是获得理想治疗效果的关键，尤其是在注射剂的使用方面。良好的用药方案不仅能避免和减少药物毒副作用，同时还能最大限度的降低附加剂的不良反应。

2.1 降低溶剂比例与给药速度以及开展合理监控

乙醇比例高到 50%时,注射后会起肌内注射的疼痛,继而是麻醉感,静滴时可产生类似醉酒症状的过敏反应。而且在靠近神经处注射,会引起神经炎和神经抑制现象,最终导致神经性损伤,所以建议最好使用 5%–10% (V/V) 的低浓度乙醇。有报道含有聚山梨酯的维生素 K1 注射液,当输注速度过快可以引发面部潮红、出汗、胸痛、心动过速,甚至死亡。因此规定要缓慢静注,首剂量 0.1 mg/min (前 10min),之后为 1 mg/min。

除此之外,对含有特殊附加剂的注射剂进行给药监控也是很必要的。Kevin C 等人通过密切监控注射地西洋的患者,从而降低溶剂中 PEG 的毒性。临床应用显示:使用莪术油葡萄糖注射液时(增溶剂为 Tween-80,需要密切监视用药过程,因为休克、过敏等不良反应可能与 Tween-80 有关。

2.2 单独使用与配伍禁忌

一些药物因含有特殊添加剂,为了保证用药安全,在静脉滴注时不能与其他溶液混合或需要采用特殊容器输注,即劳拉西洋、苯妥英、地西洋等注射液与其它溶液混合时,溶媒发生改变,澄明度随之变化;许多塑料输液管吸附硝酸甘油注射剂,故采用玻璃输液避光输液;含有 CrEL 的注射液可以采用玻璃或聚乙烯输液装置,以此预防过敏反应;2% (V/V) 的苯甲醇溶液 20℃下贮存在聚乙烯容器内时,13 周内可损失 15%,相同条件下在聚氯乙烯和聚丙烯容器中的损失较小。

除了药物本身,根据添加剂的结构式,在一定条件下也存在配伍禁忌。常用溶剂乙醇在酸性条件下,可以与氧化性物质剧烈反应。与碱性溶液混合时,颜色可能变深;苯甲醇与氧化剂和强酸有配伍禁忌,能够加速脂肪的氧化;聚氧乙烯氢化蓖麻油中的各种酯成分易在强酸和强碱溶液中皂化;维生素 K1 中含有的聚氧乙烯基可与多巴胺结构中含有两个邻酚羟基形成氢键结合,使多巴胺降效;一定浓度条件下,聚氧乙烯蓖麻油与苯酚、间苯二酚、鞣酸

等含有酚羟基的有机物质可产生沉淀;含有聚山梨酯的非巴比妥类静脉麻醉药依托咪酯、抗肿瘤药依托泊苷、多西他赛等的溶剂,可能与其他注射剂存在相互作用。

2.3 制备工艺与剂型的改进

国内外成功地开发了紫杉醇、三尖杉酯碱、喜树碱、川芎嗪、地高辛、灯盏花素、刺五加、金纳多等有效注射剂,据统计,中药注射剂广泛应用于癌症、心血管疾病、肾病等疾病的治疗中,并且临床评价良好。由于中药成分复杂,制备工艺繁琐,使得临床出现一些不良反应。分析原因,除了有效成分本身的因素,整个制备工艺中残留的有机溶剂也可能是不良反应发生的源泉。人参皂苷、银杏黄酮、帖类内酯等中药有效成分,在提取、精制过程中均涉及有机溶剂乙醇。如果患者对乙醇比较敏感,就可能在滴注相关药品时产生反应。因此,我们可以通过工艺优化、提高质量标准等办法,达到控制中药注射剂中有机溶剂的残留量,从而降低不良反应发生几率。

此外,我们还可以通过药物剂型改良达到此目的。例如:紫杉醇为抗肿瘤的一线药物,临床应用有过敏现象发生,经分析添加剂(聚氧乙烯蓖麻油)的使用是此现象的原因之一。由于紫杉醇具有良好抗肿瘤作用,所以选择改变剂型,制备了不含聚氧乙烯蓖麻油的注射用紫杉醇白蛋白纳米粒悬浮液(凯素)和紫杉醇乳剂等,这些全新紫杉醇制剂,显示出较低毒性、较短的静脉滴注时间的优点。

3 结果与讨论

综上所述,为了提高药物的溶解度,协助药物发挥疗效或符合制剂的需求,注射剂中常应用乙醇、甘油、丙二醇、苯甲醇、聚山梨酯、聚氧乙烯蓖麻油等作附加剂。研究表明主要不良反应表现为:乙醇与甘油都具有神经毒性;丙二醇、聚乙二醇和苯甲醇均可引起溶血现象;聚山梨酯与聚氧乙烯蓖麻油作为难溶药物的增溶剂,比较容易产生皮疹、荨麻疹、呼吸抑制、心跳过速、溶血等不良反应。对于药理作

用明确、临床效果良好的注射剂，其不良反应一定程度上归因于附加剂，针对上述情况，我们可以通过降低附加剂的比例、避免不适宜的联合用药以及改良制备工艺等途径，在最大程度发挥药效的基础上，降低注射剂中添加剂的不良反应。

随着社会进步、生活水平的日益提高，人们对合理用药问题越来越重视，对药品的不良反应也倍加关注。为此，探讨和研究注射剂中常用添加剂的不良反应是一个不言而喻的重要问题。对于临床药师，不仅要了解哪些添加剂容易引起过敏、休克、神经毒性等的现象，还需要掌握怎样合理用药，如何控制和减少注射剂不良反应的发生几率。此外，建议药品生

产企业要在说明书中注明药品中使用的添加剂，以便有针对性地解决和降低对心、血液、肺、消化系统、眼、皮肤等多器官系统的影响，减少过敏反应，从而充分发挥药物的疗效。

确保用药安全是每个临床药师的责任和义务。对于临床发生的不良反应，药学工作者需要大量系统的掌握相关情况和积累临床案例，并及时更新和反馈信息，归类总结不良反应发生的原因与避免途径。从而，与医学人员更好的配合、互补，尽可能地降低不良反应发生的几率，最大限度的发挥药品疗效，提高治疗水平。（摘自《2008年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集》）

前列地尔注射液的不良反应/不良事件评价

纪立伟，邢丽秋，周冰，胡欣

前列地尔注射液为外源性前列腺素 E1 制剂，具有舒张血管、抑制血小板聚集、抑制胃肠道分泌、刺激肠道和子宫平滑肌收缩等作用。近年来临床上广泛用于神经系统、心血管系统和糖尿病并发症等治疗。2010 版中国国家处方集也收录了前列地尔注射液。随着该药近年来在临床的广泛应用，不良反应也屡见报道。本文就国家药品不良反应监测系统收集的北京市前列地尔注射液的不良反应/事件（ADR/ADE）报告进行回顾性分析，对前列地尔注射液的 ADR/ADE 及安全应用加以总结评价，旨在为临床医务人员更好地把握该药的特性，更加合理规范地应用提供参考。

资料

2012 年通过国家药品不良反应监测系统上报的北京市前列地尔注射液的 ADR/ADE 报告。在统计时间内，北京市共收到涉及前列地尔注射液 ADR/ADE 报告 344 例。剔除重复报告、跟踪报告及前列地尔注射液作为并用药品的报告后，前列地尔注射液作为怀疑药品的报告有 310 例。因考虑前列地尔注射液作为并用药品与 ADR/ADE 的因果关系相关性低，所以本文

不做分析。

研究方法

采用回顾性研究方法，分别对前列地尔注射液作为怀疑药品上报的 310 例报告中患者的一般情况、用药情况、不良反应发生情况及转归等信息，进行分类统计和分析评价。根据国家药品不良反应监测中心标准，对药品与不良反应关联性评价的等级进行如下界定：①肯定：用药及反应发生时间顺序合理，停药以后反应停止，或迅速减轻或好转；再次使用，反应再现，并可能明显加重（即激发试验阳性）；同时有文献资料佐证；并已排除原患疾病等其他混杂因素影响。②很可能：无重复用药史，其余同“肯定”，或虽然有合并用药，但基本可排除合并用药导致反应发生的可能性。③可能：用药与反应发生时间关系密切，同时有文献资料佐证；但引发 ADR 的药品不止一种，或原患疾病病情进展因素不能除外。④可能无关：ADR 与用药时间相关性不密切，反应表现与已知该药 ADR 不相吻合，原患疾病发展同样有类似的临床表现。⑤待评价：报表内容填写不齐全，等待补充后再评价，或因果关系难以定论，缺

乏文献资料佐证。⑥无法评价:报表缺项太多,因果关系难以定论,资料又无法补充。

结果

1 不良反应报告的严重报告程度

根据上报的ADR/ADE报告记录,310份报告中一般的309例,严重的1例。严重报告占总数的0.32%(1/310)。其中“一般的”、“严重的”不良反应,根据2011年颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》中的相关定义界定。

表1 发生ADR患者的性别及年龄分布

年龄/岁	男	女	性别不详	总计
<30	5	2	/	7
[30-40)	4	6	/	10
[40-50)	17	15	1	33
[50-60)	28	43	1	72
[60-70)	26	45	/	71
[70-80)	31	58	/	89
[80-90)	18	7	/	26
≥90	3		/	3
合计	132	176	2	310

注:[]表示大于等于前数,小于后数。

4 患者性别

男性132例,女性176例。男女比例1:1.33,详见表1。男女比例无明显差异。考虑这可能与前列地尔注射液使用人群多为老年人有关。

5 患者民族分布

汉族287例,满族1例,回族6例,土家族1例,藏族1例。14例患者民族情况不详。

6 患者及家族既往不良反应发生情况

药品ADR/ADE报告中,无家族药品不良反应史者157例,有家族药品不良反应史者4例,不详者149例。患者有既往药品不良反应史者31例,无药品不良反应史者194例,不详者85例。

7 药品给药途径及剂型

患者有255例患者通过静脉滴注使用前列地尔注射液,53例患者通过静脉注射给予使用

2 不良反应报告关联性评价结果

根据我国药品不良反应监测中心因果关系判断标准,北京市药品不良反应监测中心对上述ADR/ADE进行了评价,关联性判断为肯定的2例,很可能的147例,可能的161例。

3 患者年龄分布情况

患者最大101岁,最小24岁。平均(63.00±13.98)岁。ADR/ADE报告涉及的患者在70-80岁年龄段的较多,其次是50-60岁及60-70岁年龄段。详见表1。

本品,1例患者通过灌注形式使用本品,1例患者通过肌注给予本品。患者是否使用灌注及肌注方式使用本品还需调查核实。

8 药品使用剂量

药品ADR/ADE报告中使用前列地尔注射液的最大剂量为200ug,最小剂量为5ug。平均剂量为(11.16±13.02)ug。其中使用5ug的患者8例,使用10ug的患者296例,使用20ug的患者3例,使用100ug的患者2例,使用200ug的患者为1例。前列地尔注射液说明书推荐的用量为,1-2 mLqd(前列地尔5-10ug),与10 mL生理盐水(或5%的葡萄糖)缓慢静注,或直接入小壶缓慢静脉滴注。超过说明书推荐剂量(10ug)使用前列地尔注射液的患者有5例。

9 用药原因

此次研究中使用前列地尔注射液患者的

原患疾病有神经系统疾病（脑血管病 62 例、脑梗塞 49 例、头晕 18 例、脑供血不足 7 例、椎基底动脉供血不足 5 例、脑动脉硬化 2 例）、循环系统疾病（冠心病 25 例、心绞痛 3 例、高血压 2 例、心功能衰退 1 例、心肌梗塞 1 例）、糖尿病及其并发症 33 例、周围神经病变（静脉曲张 8 例、下肢闭塞 7 例、动脉粥样硬化 6 例、血栓形成 3 例、下肢血栓性静脉炎 1 例、下肢静脉炎 1 例、双眼视网膜动脉闭塞症 1 例）、耳部疾病（耳鸣 17 例、耳聋 13 例、突发性耳聋 13 例、改善内耳循环 1 例等）、消化系统疾病（肝功能异常 11 例、肝炎 10 例、酒精性肝硬化 1 例、胆汁郁积症 1 例）、外科疾病（脊椎病 7 例、左足拇指坏死 1 例）、呼吸系统疾病（慢性阻塞性肺疾病 1 例、过敏性哮喘 1 例、肺底静脉栓塞 1 例）、泌尿系统疾病（肾功能不全、肾病综合征 1 例、尿毒症 2 例、

肾萎缩 1 例）、其他疾病（骨质疏松 1 例、乳腺癌肝转移 1 例）。因有些患者患有多种疾病。所以，上述原患疾病例数大于 310 例调查报表数。此次调查中发现了超适应症用药的现象，比如前列地尔注射液用于治疗耳鸣、耳聋或改善内耳循环时，属于超适应症用药。

10 不良反应累及器官系统情况

前列地尔注射液引起的 ADR/ADE 累及多个器官系统，根据国家药品不良反应监测中心编译的世界卫生组织《药品不良反应术语集》中规定的累及系统或器官进行统计，前列地尔注射液 ADR/ADE 累及器官系统情况，结果见表 2（因有的药品 ADR/ADE 报告临床表现有多种，所以报告合计总数大于发生 ADR/ADE 患者例数）。出现药品 ADR/ADE 的时间最短 1d，最长 64 d，平均（3.06 ± 5.77）d。

表 2 ADR/ADE 累及器官系统及临床表现

累及系统及临床表现	例次	累及系统及临床表现	例次
心外血管损害		过敏性休克	3
静脉炎	69	发热	1
注射部位有红斑	22	胃肠系统损害	
静脉条索形成	15	恶心	18
注射部位疼痛	12	呕吐	6
中枢及外周神经系统		腹痛	5
损害		腹泻	2
头晕	36	咯血	1
头痛	10	便血	1
肢体麻木	10	肝胆系统损害	
意识模糊	1	转氨酶升高	2
憋气	2	视觉损害	
皮肤及其附件损害		视觉异常	7
皮疹	37	结膜出血	1
瘙痒	15	眼底出血	1
心血管系统损害		呼吸系统	
心悸	31	呼吸困难	5
胸闷	8	肌肉骨骼系统损害	
血压升高	5	关节痛	4
低血压	3		

全身性损害		白细胞和网状内皮系统异常	
过敏反应	16	白细胞减少	1
水肿	7	血小板和出血、凝血障碍	
寒战	8	皮下瘀斑	1
多汗	6	听觉及前庭功能损害	
抽搐	4	耳鸣	1

在此次调查报告中引起心外血管损害(包括静脉炎、注射部位有红斑、静脉条索形成或注射部位疼痛)的病例最为常见,共有106例。出现此类ADR/ADE的时间不尽相同。有35例在用药开始后30min内出现,26例在30min至1h内出现。24例在用药1d以后出现。7例记录为输液过程中出现。其余报告没有记录心外血管损害出现的时间。

11 用药时间

患者最长用药时间68d,最短用药时间为1d,平均(3.20±5.20)d。

12 转归情况

310例患者转归情况为治愈114例,好转191例,未好转3例,不详2例。其中有52份记录心外血管损害的病例在1d内好转。有1份记录患者输注前列地尔20min后出现右前臂屈侧沿血管走行处可见皮肤发红,伴硬结肿胀,局部疼痛。即刻停药。给予硫酸镁湿敷,3d后皮肤红肿硬结逐渐消退,疼痛症状好转。出现心外血管损害后有的患者停药后接受了硫酸镁溶液湿敷、透明贴或吸收贴治疗后好转。

13 对原患疾病的影响

导致患者病程延长的有6例,对原患疾病影响不明显的有304例。

讨论

传统的前列腺素E1粉针剂在体内代谢很快,每通过一次肺循环有80%被灭活,故不得不采用大剂量(100-200ug)、长时间(5h以上)持续静脉维持给药。因此患者可能感到难以耐受的血管疼痛。前列腺素E1粉针剂因其全身不良反应发生率也相当高,前列地尔注射液则是将前列腺素E1封入直径0.2um的脂微球中,

使前列腺素E1在肺部灭活明显减少,且具有易于分布于受损血管的靶向性,推荐剂量小于前列腺素E1的粉针剂,所以全身不良反应明显减少。我国目前上市的前列地尔注射剂主要为前列地尔注射液及注射用前列地尔。本调查结果显示,310例患者均使用了前列地尔注射液。这与目前该剂型占据绝大部分市场份额及临床广泛应用有关。2012年上报的北京市该类药物310份药品ADR/ADE报告中例数最多的是心外血管损害。

1 心外血管损害的原因与减少措施

使用前列地尔注射液引起的心外血管损害(包括静脉炎、注射部位红斑、静脉条索形成及疼痛)在此次报告中次数较多。陈红琢等研究证实,药物毒性导致血管损伤是静脉炎发生的重要原因。药物渗透压、输液总量、输液速度等也与静脉炎有关。此外,个体因素如老年、女性、嗜中性粒细胞减少症、营养不良、免疫力低下及循环不良等是静脉炎发生的危险因素。老年患者血管弹性差,脆性大,对机械损伤和化学性刺激的耐受能力下降,是静脉炎的好发人群。虽然在脂微球的屏障保护下,前列地尔注射液已大大减少了对血管的刺激作用和炎性反应,但如果制剂中的脂微球破裂,脂微球里包裹的前列腺素E1会释放出来,就会产生与传统前列腺素E1粉针剂相同的不良反应(如注射过程中局部红肿和疼痛)。前列地尔注射液说明书中推荐缓慢静脉注射及通过一次性输液管小壶静脉滴注的方式给予。多位学者研究了不同给药方法给予前列地尔注射液的安全性。韩锋华等和宋月琼等认为使用静脉注射前列地尔注射液引起的穿刺部位疼痛及静脉炎的不良反明显低于静脉滴注

法。静脉滴注前列地尔注射液可能会有少量的前列腺素 E1 渗漏至脂微球载体外，局部刺激血管，引起轻微的外周静脉炎。静脉推注前列地尔注射液可能减少了前列腺素 E1 渗漏到脂微球载体外，减轻了对局部血管的刺激。但也有研究提示不同给药速度对静脉炎发生率也会产生影响。陈海萍等研究发现静脉注射时间为 10 min 的对照组静脉炎、静脉疼痛发生率及程度显著高于静脉注射时间为 2 min 的观察组，且差异有统计学意义。

2 前列地尔注射液剂量与不良反应的关系

在此次研究中及既往文献中都有使用说明书推荐剂量的前列地尔注射液出现不良反应的报告。多数厂家说明书推荐的前列地尔注射液常规使用剂量为每日 5-10ug。大剂量应用该药物带来的安全性问题值得我们关注。此次调查中有一例患者使用 100ug 本品入静脉小壶后，出现喘憋胸闷，当时未做特殊处理，后患者喘憋好转。另一例患者既往血压正常，每日静脉滴 200ug 本品，2d 后血压升高至 180/120 mmHg，且左眼结膜出血。停药并加降压药后该患者的血压逐渐正常。因前列地尔注射液为前列腺素 E1 脂微球制剂，具有靶向性，特别容易聚集于病变组织血管内，缓慢而逐渐释放前列腺素 E1。临床应用时，只用普通粉针剂前列腺素 E1 的 1/5-1/10 (10- 20ug) 就可以发挥治疗作用。所以笔者认为大剂量使用前列地尔注射液是不必要的，且存在安全风险。

3 超适应症用药问题

在本次研究中，我们发现为数例超说明书适应症使用前列地尔注射液的情况。比如在一些 ADR/ADE 的报告中将前列地尔注射液用于治疗突发性耳聋、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病足、急性脑梗塞及缺血性卒中。虽然国内有关专业的医生开展了一些使用前列地尔注射液治疗上述疾病的对照病例研究。有些 Meta 分析文章也研究了该药治疗上述疾病的

有效性及安全性。但因上述 Meta 分析中纳入文献的试验方法学质量参差不齐，前列地尔注射液对于上述疾病的疗效和安全性尚有待开展科学规范、高质量的随机对照试验进一步验证。笔者认为有关生产厂家可以遵照有关增补药品适应症的法规要求组织进行临床研究。鉴于上述情况，目前医生不要在临床治疗中超过说明书适应症使用该药。

4 特殊人群用药监测

由此次研究发现使用前列地尔注射液患者 60 岁及以上者的有 189 人。同时使用前列地尔注射液的老年患者常患有多种心脑血管疾病或糖尿病，并用药物较多，对药物的代谢减慢，所以加强对这类人群的用药监测及安全用药教育具有非常现实的意义。

5 安全用药提示

前列地尔注射液是以脂微球为药物载体的静脉注射剂。因其制剂的特殊性，药品的贮藏与使用都有一定的要求。前列地尔注射液需要在 0-5℃ 避光保存，避免冻结。与稀释液混合后应在 2h 内使用。使用前，护理人员应有计划的选择血管进行穿刺，切忌选择细小、弯曲的弹性差的血管。用药过程中应密切观察用药反应，特别是开始 30 min 之内。用药期间加强观察，发现异常及时报告并处理。必要时采取停止给药等适当措施。若注射部位发红、瘙痒、并伴疼痛时，应减慢静脉注射速度，可减轻疼痛感，勿用手抓挠。患者出现头晕、头痛等神经症状时，减慢速度，卧床休息，以防发生意外。

通过此次对北京市前列地尔注射液的药品 ADR/ADE 报告的调查分析，说明前列地尔注射液在临床使用尚有不说明书要求之处。它的不良反应表现也各不相同，需要医护人员进行安全监测，以降低发生不良反应的风险。

(摘自《中国新药杂志》2014年第23卷第5期)

2014 年第一季度我院抗菌药物应用情况分析

药学中心 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 年第一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 1~3 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（DDDs）， $DDDs = \text{用药总剂量} / \text{该药 DDD 值}$ 。用药频度反映药物选择的

倾向性，DDDs 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 DDDs 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 年第一季度抗菌药物金额总计为 999.36 万元，占全院西药销售额的 8.72%；抗菌药物应用以住院患者用药为主，占 93.71%，其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者，分别占 1.52%、2.99% 和 1.77%。

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 年第一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 73.69 万元（7.37%）；限制使用级抗菌药物为 29 个品规，用药金额为 527.55 万元（52.79%）；特殊使用级抗菌药物为 16 个品种，用药金额为 398.12 万元（39.84%），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、糖肽类和恶唑烷酮类。其中 β -内酰胺类药物使用中，使用金额比例排序依次为碳青霉烯类、 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类、氧头孢类、头霉素类、青霉素类、单酰胺类和青霉烯类。具体情况详见图 1、图 2。

图1 2014年第一季度我院抗菌药物使用类别分布图

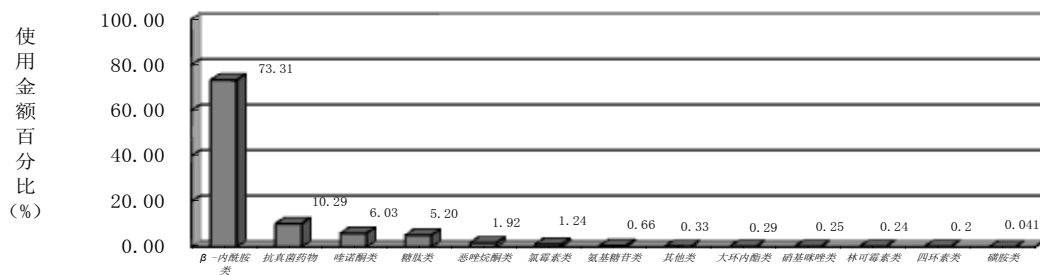
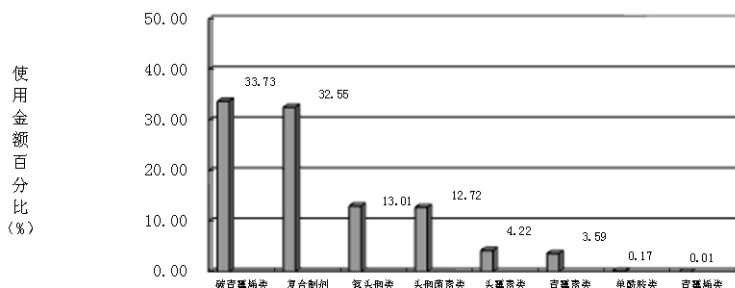


图2 2014年第一季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2014 年第一季度抗菌药物使用共计 48 个品种，76 个品规。其中以注射剂使用为主，品规为 49 个，占抗菌药物品规数的 64.47%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 94.07%；口服抗菌药物品规数为 27 个，占

抗菌药物品种数的 35.53%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 5.93%。我院 2014 年第一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 年第一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钠	131.74	14.07	注射用头孢曲松	10.23	16.28
2	注射用比阿培南	112.46	12.00	注射用甲磺霉素苷氨酯	10.22	16.27
3	注射用拉氧头孢钠	93.76	10.01	头孢克肟胶囊	7.21	11.48

4	注射用美罗培南	84.93	9.07	注射用头孢唑肟	7.11	11.32
5	注射用哌拉西林他唑巴坦	56.44	6.03	头孢克洛干混悬剂	3.26	5.19
6	注射亚胺培南西司他丁	49.76	5.31	注射用苄星青霉素	3.18	5.06
7	注射用醋酸卡泊芬净	45.35	4.84	磷霉素氨氯三醇散	3.02	4.81
8	注射用万古霉素	36.72	3.92	甲磺霉素颗粒	2.21	3.52
9	注射用头孢哌酮舒巴坦	36.36	3.88	注射用拉氧头孢钠	2.05	3.26
10	注射用头孢唑肟	35.76	3.82	多西环素胶囊	1.97	3.14

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

表2 我院2014年第一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 _s 排序	住院患者			门诊患者		
	品名	DDD _s	日均药费 (元)	品名	DDD _s	日均药费 (元)
1	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	3714.38	354.67	头孢克洛干混悬剂	4087.50	7.97
2	乳酸左氧氟沙星注射液	2458.00	78.82	多西环素胶囊	3966.00	4.96
3	注射用头孢唑肟	2188.50	163.40	头孢呋辛酯片	2694.00	5.61
4	注射用美罗培南	1827.50	464.73	头孢克肟胶囊	2533.50	28.47
5	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1817.00	59.69	甲磺酸左氧氟沙星片	1875.00	3.03
6	注射用拉氧头孢钠	1723.50	544.00	注射用苄星青霉素	1806.00	17.61
7	注射用比阿培南	1434.50	784.00	阿奇霉素分散片	1615.00	3.63
8	头孢呋辛酯片	1087.00	2.81	阿莫西林胶囊	1615.00	1.88
9	注射用头孢哌酮舒巴坦	1084.75	381.80	SMZ片	1207.89	1.58
10	注射用头孢吡肟	1017.10	171.62	甲磺霉素颗粒	1103.33	20.05

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年第一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8.72%,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93.71%,门诊抗菌使用金额比例仅为6.29%,这与我院患者人群较单一,门诊患者多为保肝及抗病毒治疗,感染

性疾病患者较少有关。我院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64.47%,使用金额占抗菌药物总金额的94.07%。其中住院患者使用抗菌药物品种占66.18%(45/68),门诊患者使用抗菌药物品种占46.67%(21/45)。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,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能遵循抗菌药物分

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52.79%和39.84%,未发现在门急诊使用特殊使用级抗菌药物现象。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图(图1)可见,我院2014年第一季度全院抗菌药物应用仍以 β -内酰胺类抗生素使用居首位,占73.31%,比上季度有所增加。排在第二至第五位的依次为抗真菌药物(10.29%)、喹诺酮类(6.03%)、糖肽类(5.20%)和恶唑烷酮类(1.92%)。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碳青霉烯类(33.73%)、 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(32.55%)、氧头孢烯类(13.01%)、头孢菌素类(12.72%)和头霉素类(4.22%)。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具有很高的敏感性,现广泛应用于临床重度感染的治疗。 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂在本季度使用量有所增加,碳青霉烯类略有下降,可能与控制特殊使用级抗菌药物应用有一定相关性。 β -内酰胺类与 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。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。头孢菌素类药物因药物品种多、抗菌谱广、抗菌疗效强、耐酸、耐酶以及毒性低等特点,一直深受临床医师青

睐。但随着使用量的增多,耐药率发生率逐渐增加,特别是产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)细菌感染抗菌疗效不佳,限制了其临床使用。

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、注射用美罗培南和注射用哌拉西林他唑巴坦。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、注射用甲磺酸万古霉素、头孢克肟胶囊、注射用头孢唑肟和头孢克洛干混悬剂。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、乳酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟、注射用美罗培南和甲磺酸左氧氟沙星注射液。门诊患者抗菌药物用药频度排序前五位的分别是头孢克洛干混悬剂、多西环素胶囊、头孢呋辛酯片、头孢克肟胶囊和甲磺酸左氧氟沙星片。

从住院患者抗菌药物使用情况来看,注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠分列金额排序和用药频度排序第一位。注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠是 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。注射用比阿培南和注射用美罗培南均在金额排序和DDDs前列,两者属于碳青霉烯类抗菌药物,可见此类药物已作为目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。从本季度住院患者金额排序可见,注射用拉氧头孢钠位于第三位,与上季度相比使用金额增长21.88%。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。位于住院患者 DDDs 排序第三位的是头孢唑肟，头孢唑肟为第三代头孢菌素，抗菌谱广，对革兰阴性杆菌产生的 β 内酰胺酶高度稳定，对革兰阴性菌抗菌作用强，主要用于革兰阴性菌感染治疗。乳酸左氧氟沙星和甲磺酸左氧氟沙星位列 DDDs 排序的第二位和第五位，两者均为氟喹诺酮类抗菌药物，其因抗菌谱广、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品，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，其中以头孢克洛干混悬剂居首位，头孢克洛为第二代头孢菌素，对革兰阳性需氧菌中的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和化脓性链球菌有良好的抗菌活性，对革兰阴性杆菌活性强于第一代头孢菌素，主要用于上呼吸道感染、下呼吸道感染和皮肤及皮肤软组织感染等，我院多在普通门诊和急诊使用。排在第二位的是盐酸多西环素胶囊，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。头孢呋辛酯片排在第三位，它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。

随着抗菌药物临床应用专项整治工作的开展，我院不断加强抗菌药物使用监管力度，制定相关绩效考核指标，进一步强化临床医生抗菌药物合理应用意识，逐步加强信息化管理，旨在促进我院抗菌药物合理应用水平。目前医院抗菌药物临床应用的各项控制指标已有了很大进步，尤其在抗菌药物使用率、抗菌药物品种及品规数量、非限制使用级抗菌药物和特殊使用级抗菌药物微生物送检率等方面均已达到卫生部要求，但在抗菌药物使用强度方面仍与卫生部要求存在差距，希望临床在确需使用抗菌药物时应严格掌握适应症，优化选择抗菌药物品种和抗菌药物使用疗程，正确地应用抗菌药物。

我院 2014 年第一季度出院病历点评汇总

药学中心 王霞

我院现为卫生部抗菌药物临床应用监测网网员单位，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 1~3 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》、《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 年第一季度卫生部抗菌药物监测网抽取科室病历分布

序号	科室名称	病历份数	序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	41	10	中西医科	2
2	外科	10	11	肝肾科	2
3	消化一科	7	12	介入科	2
4	肝病免疫科	5	13	消化二科	1
5	内分泌科	3	14	综合科	1
6	泌尿外科	3	15	眼科	1
7	重症肝病科	3	16	耳鼻喉	1
8	肝病中毒科	3	17	感染科	1
9	肿瘤科	3	18	人工肝科	1
合计			90		

由表 1 可见，抽取的病历涉及 18 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、泌尿外科和眼科手术。

表 2 我院 2014 年第一季度病历点评结果汇总表

项目	非手术组			手术组		
	1 月	2 月	3 月	1 月	2 月	3 月
抗菌药物使用率	73.33%	20.00%	33.33%	93.33%	100.00%	93.33%
平均住院天数	9.73	12.53	17.20	9.47	15.87	10.33
平均西药费用	7814.83	6801.54	8829.34	5044.37	20892.29	6842.08
抗菌药物平均费用	2475.21	1199.98	1421.86	174.70	2511.34	1127.63
治疗用药病原学送检率	60.00%	66.67%	66.67%	/	/	/
不合理病历比例	0.00%	0.00%	0.00%	46.67%	33.33%	66.67%

由表 2 可见, 我院非手术组抗菌药物使用率在 2014 年 1 月监测结果超过卫生部规定的不得高于 60% 标准, 使用不尽合理。从治疗用药病原学送检率项目可以看出, 本季度治疗使用抗菌药物病历的病原学送检率符合卫生部规定应不低于 30% 的要求, 送检率均在 60% 以上。由本季度手术组病历监测结果可见, 仍存在不合理用药现象, 主要集中在预防用药给药时机不当、预防用药时间过长、预防用药选择不当和预防用药起点过高等。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 围术期预防用药给药时机不当

围术期预防用药给药时机不当包括剖宫产术的术前给药时机和术中未追加预防用药。

(1) 据《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(卫生部 38 号文件) 和《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) 等相关法规文件对于剖宫产术预防用药时机, 一般应在脐带结扎后立即静脉给药。由于脐带夹闭以后应用抗菌药物在实际工作中存在一定的难度, 目前卫生部抗菌药物临床应用监测网规定对于剖宫产术前 0.5~2h 给药也属于用药合理。从我院的出院病历点评可见, 个别剖宫产术预防用药在术后进行, 这样会错过预防感染的最佳时机, 容易导致感染发生。建议临床医师能严格按照术前给药的相关规定, 以达到最佳的预防效果。

(2) 术前预防应用抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后 4 小时, 选择半衰期短的抗菌药物时, 若手术时间超过 3 小时或失血量超过 1500 毫升, 应补充一次剂量。但调查病历中发现, 患者行脾切除术+门静脉测压术+胆囊切除术+胆道探查术+肝活检术, 手术时间 4 小时, 术前和术后给予哌拉西林他唑巴坦预防感染, 术中未追加预防

药物用量。建议除了采取术中追加一次用量外, 也可选用能覆盖手术全过程的半衰期长的抗菌药物如头孢曲松, 否则若预防用药作用时间不足, 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, 导致感染发生率增加。

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; 对于 II 类切口手术预防用药时间则不超过 48h 为合理。从我院出院病历可见, II 类切口剖宫产术的预防用药时间多数能控制在 48 小时内, 使用较合理, 但部分 II 类切口手术如胰十二指肠切除术、腹腔镜下胆囊切除术+射频+肝活检术、经尿道前列腺电切术预防用药时间均超过 48 小时, 最长达到 14d, 预防用药不合理, 预防用药时间过长。

3.3 预防用药选择不当

(1) 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。部分病历围术期使用克林霉素、头孢米诺和头孢美唑作为预防用药。患者若无 β -内酰胺类过敏, 无需首选克林霉素, 且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, 不宜作为首选预防用药使用。头孢米诺和头孢美唑

为头霉素类抗菌药物，抗菌疗效分别相当三代头孢菌素和二代头孢菌素，且兼具抗厌氧菌作用。若剖宫产患者不存在感染高危因素时，不建议作为预防用药使用。

(2) 一例稽留流产患者，人流术后给予依替米星预防感染。参照《人工流产后感染的预防》(美国计划生育协会指南 20102)，建议预防性抗生素应在流产术前给予，以获得最佳的效果和产生最小的副反应。应尽可能地缩短抗生素的使用时间以减少副反应发生的风险及预防耐药细菌的产生，多数情况下，术前使用一次即可。有依据显示，硝基咪唑类药物如甲硝唑和替硝唑是人工流产时可选择的合适的预防性抗生素，源于人流术后 60%-80%感染菌为厌氧菌感染所致。此患者术后给予依替米星预防感染，不尽合理，同时依替米星为氨基糖苷类抗菌药物，具有耳肾毒性的不良反应，不宜作为预防用药使用。

3.4 预防用药起点过高

(1) 患者行经尿道前列腺电切术，术后应用头孢噻肟舒巴坦预防用药。卫生部 38 号文件《常见手术预防用抗菌药物表》中规定，泌尿外科手术预防用药应选择第一、二代头孢

菌素或环丙沙星，头孢噻肟舒巴坦为 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂，属于广谱高效抗菌药物，主要用于中重度感染的治疗，不宜作为预防用药。

(2) 患者行右侧腹股沟疝无张力修补术+右侧睾丸鞘膜切除术，术前和术后应用哌拉西林他唑巴坦预防感染。参照《普外科 I 类(清洁)切口手术预防用药推荐表》和《睾丸鞘膜积液临床路径标准》相关内容，预防用药应选择第一、二代头孢菌素。哌拉西林他唑巴坦为 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂属于高效广谱抗菌药物，主要用于中重度感染的治疗，不宜作为预防药使用。

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，如治疗用抗菌药物病原学送检率、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，特别是妇产科剖宫产围术期联合用药问题已全部改善，不存在联合用药现象，但围术期预防用药在预防给药时机、预防药物选择和预防用药使用疗程等方面还需要进一步改进，建议医院应进一步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。

药物与临床

还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸治疗化疗

药物性肝损害的临床疗效

时兆燕，汪伟民，邓松华

化疗是恶性肿瘤除手术外的主要治疗方法，随着新的抗肿瘤药物的增多及化疗方案的合理应用，肿瘤化疗的疗效有了一定的提高，但多数化疗药物常见的毒性反应之一就是肝损害，使部分患者不能按期完成化疗而影响疗效，结果可能导致治疗失败，因此有效预防和治疗化疗药物型肝损害在临床工作中有着非常重要的意义。该研究采用还原型谷胱甘肽联

合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害，观察其疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准：选择 2010 年 6 月-2011 年 6 月蚌埠市第三人民医院 83 例肺癌患者作为研究对象，经病理或细胞学确诊为非小细胞肺癌且有化疗的适应证：①经病理或细胞学证实为

鳞癌、腺癌、腺鳞癌或大细胞癌但不能手术的III期患者;②手术后复发转移者或其他原因不宜再手术的III期患者;③经手术探查、病理检查有以下情况之一者:有残留灶、胸内有淋巴结转移、淋巴管或血管中有癌栓、低分化癌;④有胸腔或心包积液需采用局部化疗者。无化疗禁忌证,无孕期妇女;排除肝胆功能异常,如病毒性肝炎、酒精性肝炎及其它肝病;排除胆管炎、急性胰腺炎或全身性细菌感染;排除原发性肝癌及转移性肝癌;排除外伤手术或结石等因素致胆汁淤积、胆管损害、充血性心衰等;3个月内未曾应用或接触可致肝损害的藥物和(或)毒物。在化疗前患者肝功能各项指标均在正常范围内,化疗后出现不同程度的肝损害。

1.1.2 病例资料及分组 83例患者中鳞癌36例、腺癌18例、腺鳞癌11例、大细胞癌18例,随机分为联合组和对照组,联合组43例,其中男21例,女22例,年龄20~68(42.13±6.12)岁;对照组40例,其中男19例,女21例,年龄18~62(41.73±6.41)岁。两组患者治疗前年龄、性别、临床表现、肝功能等比较,差异无统计学意义,具有可比性。83例患者根据不同病情采用了NP和CAP两种化疗方案,其中联合组采用NP、CAP方案的分别为28例、15例,对照组则分别为26例、14例。两种化疗方案患者化疗前肝功能、年龄、性别比较,差异无统计学意义。

1.2 治疗方法 两组患者化疗同时均给予多烯磷脂酰胆碱和异甘草酸镁预防肝损害,化疗后

出现谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST异常时,对照组给予GSH 180 mg静滴1次/d,联合组在对照组基础上加腺苷蛋氨酸1.0 g静滴1次/d,疗程12 d。

1.3 观察指标及疗效评定

1.3.1 观察指标 每4d复查一次肝功能,对比两组患者12 d内ALT、AST恢复情况以及患者用药期间有无头晕、低热、瘀点、瘀斑、恶心、呕吐、腹胀、乏力、黄疸等症状。

1.3.2 疗效判断标准 显效:治疗结束时临床症状消失或明显好转,体征不变,肝功能恢复正常;有效:疗程结束时临床症状及体征消失或明显好转,肝功能各项指标均较治疗前下降50%以上,或正常上限值2倍以下;无效:未达上述指标者。

1.4 统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,并采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效 联合组43例患者中,显效32例、有效9例、无效2例,总有效率为95.35%;而对照组40例患者中,显效12例、有效20例、无效8例,总有效率为80.00%。两组总有效率差异有统计学意义($\chi^2=4.61, P<0.05$),联合组肝功能恢复情况优于对照组。

2.2 肝功能指标恢复情况 两组患者肝功能恢复正常百分率在4, 8, 12 d时的差异均有统计学意义($P<0.05$),联合组疗效优于对照组。见表1。

表1 两组患者肝功能指标恢复正常情况比较[n(%)]

肝功能指标	治疗时间(d)	联合组	对照组	χ^2	P值
ALT	4	22(52.29)	12(30.15)	3.838	0.050
	8	37(85.61)	21(51.23)	11.080	0.001
	12	41(95.83)	30(74.23)	6.938	0.008
AST	4	22(52.14)	12(30.56)	4.176	0.041
	8	36(84.32)	20(49.85)	10.736	0.001
	12	40(92.42)	28(71.12)	7.419	0.006

2.3 不良反应

联合组与对照组患者血常规、尿常规、肾功能、心电图等方面在治疗前组间差异无统计学意义,且肝功能均正常,化疗后患者肝功能均出现损害,按 NCI 毒性分级标准均在 2~3 级。NP 和 CAP 两种化疗方案除肝功能损害外,主要毒副作用为骨髓抑制,主要影响白细胞,对血色素和血小板的影响较小。对于白细胞 III 度以上下降者给予粒细胞或粒-单细胞集落刺激因子对症治疗,其余给予免疫升白冲剂或强力升白片对症治疗,血象可在短期内恢复正常,不影响治疗,同时个别患者有恶心、腹胀、乏力症状,但能耐受,也不影响治疗,停药后症状消失。

3 讨论

抗肿瘤药物及其代谢产物可引起肝细胞损害、变性、坏死,以及胆汁淤积等改变。患者可有不同程度肝功能异常,较重者可出现明显乏力、纳呆等临床症状,甚至黄疸。Bibeau 等指出氟尿嘧啶联合顺铂化疗可引起肝血管损害。Koc 等观察顺铂 10 mg/kg 对大鼠的肝细胞毒性,发现肝静脉窦周围的细胞质发生了明显变化。Dos Santos 等指出顺铂高剂量(10 mg/kg)对大鼠肝细胞线粒体损伤导致天冬氨酸氨基转移酶升高。相关研究表明抗肿瘤药物引起肝损害机制包括:药物经代谢产生亲电子产物及超氧化离子,通过共价结合及促使脂质过氧化,损伤肝细胞膜和肝线粒体,微粒体膜引起细胞损伤。

腺苷蛋氨酸是必需氨基酸如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶 A 的前体。它具有多重作用机制,全面保护肝细胞。首先,它作为甲

基供体(转甲基作用)在肝内通过使质膜磷脂甲基化而调节肝脏细胞膜的流动性,促进胆汁分泌和流动,有助于防止肝内胆汁郁积;还可通过转丙氨基作用,调控肝细胞再生、增殖,促进肝细胞修复。其次,腺苷蛋氨酸还具有转硫基和使氨基丙基化的作用,在体内转化为半胱氨酸,并通过进一步的代谢产生谷胱甘肽、辅酶 A、牛磺酸类物质,在参与组织细胞 Na^+ / K^+ -ATP 酶生物反应过程中极大地促进了内皮细胞磷脂的生物合成,从而稳定内皮细胞结构,改善内皮细胞功能。通过巯基反应促使胆汁酸经硫酸化的途径转化,改善胆汁酸代谢系统的解毒功能,还可以防止或减轻毒物和胆汁酸的氧自由基对肝细胞的损害。

GSH 是人类细胞中自然合成的一种三肽,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,广泛存在于人体正常细胞中。Han 等指出 GSH 具有保护肝功能的作用。GSH 还能通过提高组织抗氧化酶活性减轻胰腺炎所致的肝损伤。GSH 含有活动巯基(SH)和 γ -谷氨酰键。巯基是 GSH 最重要的功能基团,具有保护细胞膜、促进肝细胞代谢、解毒排泄胆汁及清除自由基等功能,此外能有效清除氧自由基使肝细胞膜稳定性增加,保护肝细胞膜。

本研究应用 GSH 联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物致肝损害,联合组明显优于对照组。治疗中无明显毒副作用发生,提示两者联合作用具有更好的保护肝功能促使胆汁排泄,降低转氨酶,能有效改善化疗药物肝损害,使患者可以顺利完成化疗。(摘自《安徽医科大学学报》2014 Jan;49(1))

研究进展

乙肝抗病毒治疗的时机和用药选择

目前 HBV 感染的治疗旨在抑制病毒复制，但不根除病毒。大多数患者需要长期治疗来维持病毒抑制。美国、欧洲和亚太肝脏协会指南建议对于患有危及生命肝脏疾病的患者，如急性肝衰竭、肝硬化失代偿期或慢性 HBV 感染严重恶化，应尽快开始治疗。所有指南建议代偿性肝硬化患者应开始治疗，不论谷丙转氨酶浓

度，但是开始治疗的 HBV DNA 浓度临界值各不相同。对于没有进展到肝硬化的患者，所有指导方针一致认为，HBV DNA 浓度超过 20000 IU/mL 和丙氨酸转氨酶浓度持续增加或中度或重度炎症和纤维化组织学证据的患者，应开始治疗（如下图）。

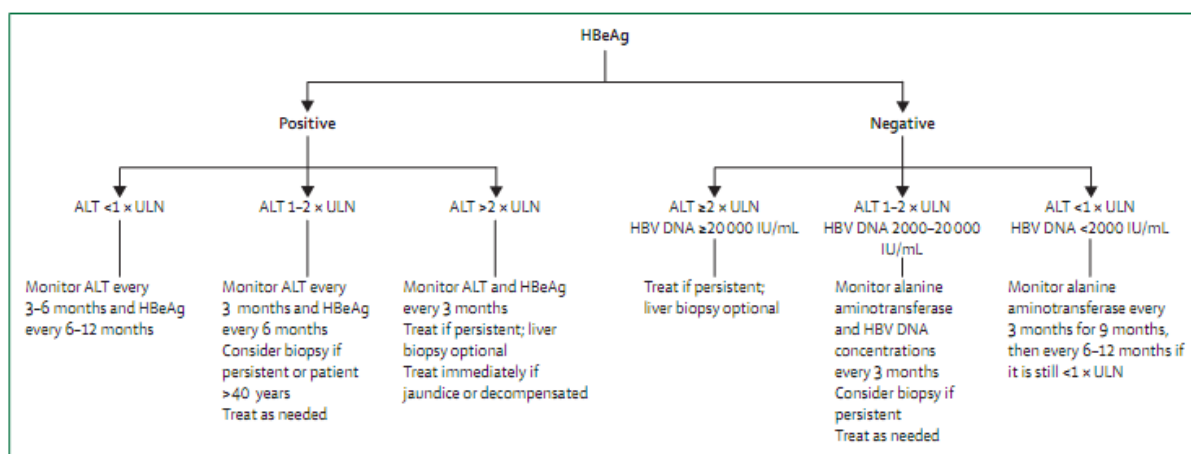


Figure 4: Indications for treatment of patients with chronic HBV who have not progressed to cirrhosis and monitoring of those in whom treatment is not indicated at presentation

Adapted from American Association for the Study of Liver Diseases guidelines.⁷¹ HCC surveillance should be done if indicated.⁷² HBV=hepatitis B virus. ULN=upper limit of normal. ALT=alanine aminotransferase.

这些指南对 2000–20000 IU/mL HBV DNA 浓度和谷丙转氨酶浓度有一次或两次超过正常上限患者的建议有所不同。所有的指南建议，患者的年龄（对于那些 40 岁以上患者的低限）、HBeAg 状态、肝癌家族史、职业要求（例如，从事易暴露操作的卫生保健提供者）、计划生育和喜好应该在做治疗决策时加以考虑。一些研究表明，正常谷丙转氨酶浓度的患者可出现严重肝纤维化，尤其是当谷丙转氨酶浓度处于正常范围的高值和 HBV DNA 含量较高（>10000 IU/mL），或他们超过 40 岁。指南建议这些患者进行肝脏活检和中等至严重炎

症或纤维化患者进行抗病毒治疗。为防止可导致肝炎和肝功能衰竭得 HBV 复制重新激活，指南还建议对将接受免疫抑制剂治疗的 HBsAg 阳性患者进行预防性抗病毒治疗。对于 HBsAg 阴性和抗-HBc 阳性的患者，也建议患者进行预防性抗病毒治疗，指南建议这些患者考虑低耐药和数据安全的核苷（酸）类似物治疗，如替诺福韦，在怀孕期间减少母亲对婴儿传播的风险。然而，推荐抗病毒治疗和何时进行抗病毒治疗的 HBV DNA 浓度临界值尚没有一致意见。

第一线治疗的选择应根据药物的安全性和有效性、耐药性风险、成本和病人的偏好。

干扰素的主要优点是治疗时间精确和更高的 HBeAg 和 HbsAg 消失率,特别是在 HBeAg 阳性、基因型 A 的患者。然而,注射干扰素与许多副作用有关系。核苷(酸)类似物是口服药,耐受性好,但多数患者需要终身治疗。指南推荐聚乙二醇干扰素、恩替卡韦或替诺福韦作为一线治疗。

所有的指南推荐 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者均应用聚乙二醇干扰素治疗 48-52 周。对于核苷(酸)类似物,指南建议当 HBeAg 阳性患者在 HBeAg 血清转换后已完成 6-12 个月的巩固治疗时,可以停止。根据美国肝病研究协会和欧洲肝脏指南研究协会,当 HBeAg 阴性患者已经清除 HBsAg,可以停止治疗。出于成本方面的考虑,亚太肝脏研究协会建议经两年治疗后检测不到 HBV-DNA 的患者可考虑停止治疗;然而,在 2013 年的研究中,45%符合这一标准的患者出现临床复发,另外 13%的患者在停止治疗 1 年内出现病毒学复发。

所有的指南建议,在治疗前即是肝硬化的

(摘自: http://news.medlive.cn/liver/info-progress/show-64100_35.html)

患者应终生应用核苷(酸)类似物。不考虑潜在肝脏疾病和所用治疗,患者需要在治疗停止时进行密切监测,这样与病毒学复发相关的谷丙转氨酶浓度重新开始增加的患者,可以及时再次启动治疗。

尽管疫苗接种和治疗在进步,HBV 的全球负担仍然很高,因为在一些国家疫苗接种覆盖率低,许多感染者没有被确诊。旨在提高公众和卫生保健提供者警惕的教育项目,和旨在克服诊断、护理和治疗障碍的创新战略,应随着新疗法的发展齐头并进,达到 HBV 的持续控制。WHO 重新关注病毒性肝炎,为不成比例 HBV 感染的低收入国家提供了希望。抗击艾滋病、结核病和疟疾全球基金支持的成功项目的经验,应该延伸到 HBV 感染。提高 HBsAg 消失率、达到病毒学治愈新治疗方法的发展,将极大地增加治疗应用方法,如抗 CD20 或造血干细胞移植前骨髓肃清,以防止 HBsAg 的再现。因为高 HBV DNA 浓度母亲所生的婴儿,尽管有被动主动免疫预防,仍存在巨大的感染风险。

替诺福韦治疗 HIV、HBV 共感染患者再添新证

根据研究数据,大多数共感染 HIV 和乙型肝炎病毒的患者经长期替诺福韦治疗获得了稳定病毒学应答。

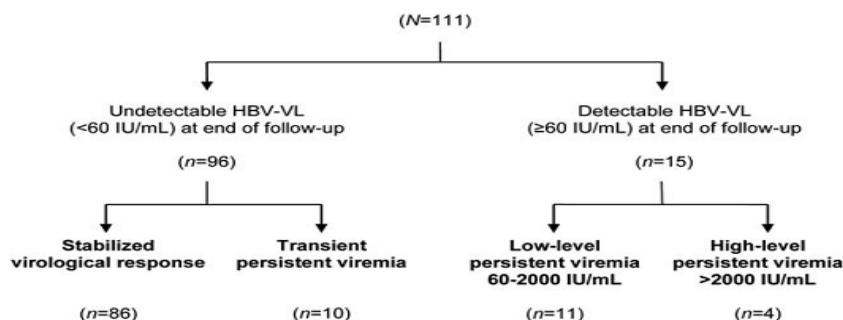


Fig. 1. Flow chart of HBV replication profiles.

研究者对法国 HIV-HBV 队列研究中 111 例共感染 HIV 和 HBV 的患者进行了随访,监测替诺福韦(TDF)治疗的长期效果。每个病人接受含 TDF 的抗病毒治疗,研究者每 6 至 12 个

月检查血清 HBV DNA 病毒负荷、乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝 e 抗原(HBeAg)的状态。平均随访时间为 74.7 个月。

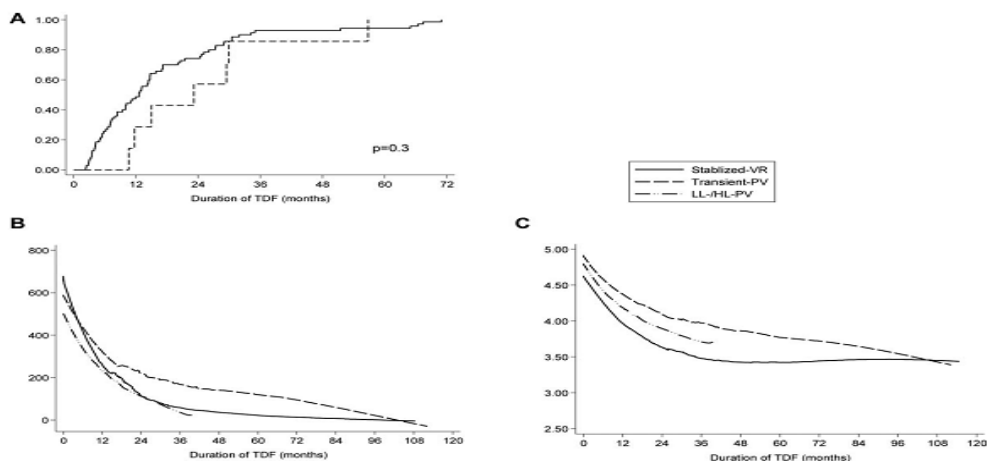


Fig. 2. Time to undetectable HBV-DNA, qHBsAg, and qHBsAg levels between HBV replication profiles. Cumulative probability of time to undetectable HBV-DNA is compared between patients with stabilized VR versus transient PV using a log-rank test (A). LOWESS plots are also given by HBV replication profile group for qHBsAg (PEIU/mL) in HBeAg-positive patients (B) and qHBsAg (\log_{10} IU/mL) in all patients (C). For the two latter plots, follow-up was truncated at 48 months in the combined LL-/HL-PV group. The low number of patients after this time point resulted in substantial variability, thus highly skewing the plot.

在随访中，86.5%的患者达到了稳定病毒学应答(VR)和未检测出HBV病毒负荷(VL)。在这些患者中，89.6%在剩下的整个治疗中仍然检测不到VL。这些患者在平均90%的研究随访中也未检测出HIV RNA，剩下的随访中能零星地检测到HBV DNA。

10位患者中有9位能够提供研究人员在其中检测血浆TDF的标本。在所有患者中发现9.9%存在低水平持续病毒血症(PV)，观察到3.6%的患者存在高水平PV，这与不依从性相关。高水平PV患者没有观察到肝脏相关死(编译自: Tenofovir therapy led to virologic response in patients with HIV, HBV. Healio, June 25, 2014.)

亡率或发病率。HBsAg和HBeAg消失，以及HBeAg血清学转换，发生在达到稳定VR的患者身上。低水平PV患者有两例死亡，其中一例与肝脏病因相关。

“对连续TDF治疗、不用恩替卡韦或[聚乙二醇干扰素]强化、平均治疗7年的患者进行的大规模、前瞻性研究中，我们证实了77.5%的患者达到最佳的HBV抑制，”研究者得出结论。“我们的数据表明，大约一半存在PV的患者可能是依从性差的原因。其他宿主因素，特别是免疫调节，值得进一步调查。”

改善抗生素治疗管理，抗击细菌耐药

2014年5月29日至6月1日，“平·治天下”国外专家巡讲第10季分别在长沙、上海、沈阳和北京举行，中南大学湘雅医院李小刚教授和中南大学湘雅二医院陈平教授、复旦大学附属中山医院胡必杰教授和复旦大学附属华山医院张文宏教授、中国医科大学附属第一医院康健教授和沈阳军区总医院马壮教授、北京医院孙铁英教授和北京大学人民医院安友仲教授分别担任各会场主席。

围绕抗感染治疗中抗生素的选择与剂量调整，土耳其海斯特普大学医学院穆拉特·阿科瓦(Murat Akova)教授做了精彩报告，中南大学湘雅医院艾宇航教授、上海交通大学医学院附属瑞金医院瞿洪平教授、中国医科大学附属第一医院王玮教授和首都医科大学附属北京朝阳医院李文雄教授亦分别在4个会场进行了深入交流。现整理巡讲活动主要内容呈现。

细菌耐药严重威胁人类健康 Akova 教授指出, 抗生素的广泛使用导致细菌耐药率升高, 并造成健康维护成本增加。根据 2014 年世界卫生组织 (WHO) 公布的《抗微生物耐药全球监测报告》, 大肠杆菌对第三代头孢菌素耐药率为 8%~71%, 对喹诺酮类耐药率为 2%~65%; 肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素耐药率为 27%~35%, 对碳青霉烯类耐药率为 0%~11%。针对这一威胁, 需要在细菌耐药监测、抗感染治疗和改善抗生素治疗管理等方面持续开展抗击细菌耐药行动。

抗击细菌耐药之耐药菌监测 产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL) 肠杆菌科细菌是非常重要的耐药菌, 应根据耐药监测结果选择敏感抗生素。一项在大理市开展的监测结果显示, 71 株 MTX-M 型 ESBL 阳性大肠杆菌对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类和硝基咪唑类抗生素均具有一定耐药率, 但对碳青霉烯类耐药率为 0%。

另一项在上海市开展的监测结果显示, 在重症监护室 (ICU) 获得的肠杆菌科细菌对美罗培南的敏感率高于头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林/他唑巴坦。上述监测结果均提示, 碳青霉烯类是治疗产 ESBL 肠杆菌科

细菌感染的适当选择。

细菌主要通过质粒转移而传播对多种抗生素的耐药性, 使用碳青霉烯类并不是诱导产碳青霉烯酶细菌的先决条件。法拉加斯 (Falagas) 等的一项研究结果显示, 使用抗假单胞菌青霉素、喹诺酮类、糖肽类和碳青霉烯类均为导致耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的危险因素, 从而提示使用上述抗生素均可能选择出产碳青霉烯酶的原病菌。

抗击细菌耐药之抗感染治疗 碳青霉烯类可有效治疗产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌感染。一项分析纳入 301 例感染患者, 使用不同方案进行治疗。结果显示, 碳青霉烯类联合其他药物治疗的失败率最低 (8.3%), 优于不含碳青霉烯类联合治疗、替加环素单药治疗和多黏菌素单药治疗 (P 均 < 0.05 , Clin Microbiol Rev 2012, 25:682)。

另一项研究使用碳青霉烯类治疗产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌引起的血流感染。结果显示, 碳青霉烯类联合替加环素、氨基糖苷类或多黏菌素治疗, 患者死亡率 (19.3%) 低于其他治疗方案 (表 1), 且联合治疗的患者生存率显著高于单药治疗。

抗感染治疗方案	患者例数			
	总计	生存	死亡	死亡率 (%)
联合治疗	103	75	28	27.2
含碳青霉烯的联合治疗	31	25	6	19.3
碳青霉烯+替加环素 +氨基糖苷/多黏菌素		11	0	
碳青霉烯+替加环素		2	2	
碳青霉烯+氨基糖苷		8	1	
碳青霉烯+多黏菌素		4	3	
不含碳青霉烯的联合治疗	72	50	22	30.6
单药治疗	72	40	32	44.4

表 1 含碳青霉烯的联合治疗, 患者死亡率低于其他治疗方案

当使用碳青霉烯类时, 应根据药代动力学/药效动力学 (PK/PD) 参数调整剂量, 以保证抗生素充分暴露。DALI 研究表明, 使用包括美罗培南在内的 β -内酰胺类治疗重症感染患

者, 阳性治疗结果与血药浓度大于最低抑菌浓度 (MIC) 的时间占给药间隔时间的百分比 ($f T > MIC$) 达到 50% 相关。一项研究模拟了 3 种美罗培南给药方案以使 $f T > MIC$ 达到 50%, 增

加美罗培南剂量至2gq8h并将输注时间延长至 3h 可获得最优的目标达成概率（图1）。

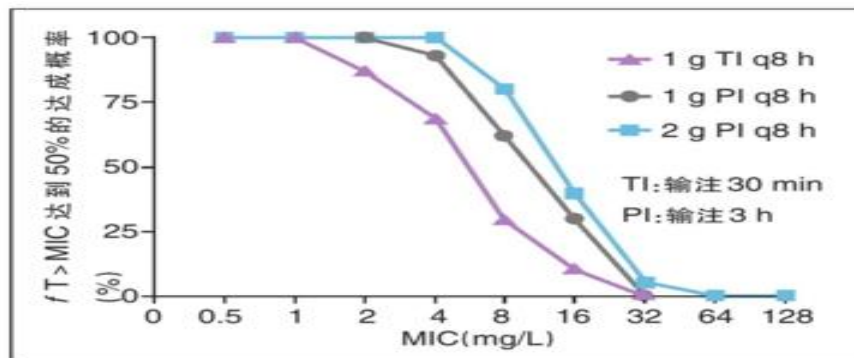


图1 美罗培南模拟目标达成概率

抗击细菌耐药之改善抗生素治疗管理

为抵御细菌耐药威胁，当前急需改善抗生素治疗管理，包括：①建立管理团队；②根据本地区细菌耐药监测结果调整用药指南，减少使用广谱抗生素进行经验治疗，以降低抗生素选择性压力；③在使用抗生素时应遵循早期、足剂量、短疗程的原则，并在治疗重症感染时应采用降阶梯策略以提高患者存活率；④建立抗生素处方检查制度。

碳青霉烯类是耐药出现的帮凶，还是对抗耐药的同盟？针对这一开篇问题，Akova教授最后引用了中国古代哲学中阴与阳的概念给出了回答：“阴中有阳，阳中亦有阴，任何事物都有其对立面，对立面中又有其对立成分。碳青霉烯类既是耐药出现的敌人，也是对抗耐药的朋友，这是一个对立统一的整体。”这一回答令人击节称赞，而如何通过改善抗生素治疗管理以抗击细菌耐药，则更引人深思。

针对危重感染患者，如何优化抗生素治疗以降低死亡率？

关于急性肾损伤（AKI）和接受持续性肾脏替代治疗（CRRT）期间抗生素剂量的使用原则，艾宇航教授指出，感染是AKI患者的主要死亡原因，应在达到有效浓度以保证最大杀菌效果的同时，尽可能使药物副作用最小化。为此，需要根据PK/PD目标和可能病原菌的MIC值，优化抗生素给药剂量。例如，对于接受高

通量CRRT的患者，如PK/PD目标确定为药物谷浓度（C_{min}）>4mg/L，则美罗培南给药剂量可从常规的0.5g q6~8h增至1.0g q4~6h。

关于ICU危重患者接受抗感染治疗时的抗生素剂量调整，瞿洪平教授指出，对于危重患者，常规剂量抗生素治疗难以达到合适的血药浓度，需要根据抗生素PK/PD特性调整给药剂量以改善预后。危重患者常因第三间隙体液分布增加、接受液体复苏治疗或肥胖等而导致表现分布容积（V_d）增大，需增加初始剂量；同时，危重患者常伴有细菌耐药性增加、持续体液丢失，并因出现AKI而启动CRRT，出现这些因素时均需考虑增加维持剂量。

关于治疗重症肺炎时的抗生素选择，王玮教授指出：①给予患者充分的起始治疗：通过评估可能的病原菌、分析病原菌耐药的可能性以选择合适的起始抗菌药物，并根据患者特点、感染部位和危险性评估以确定剂量、用法和疗程；②及时评估起始治疗的效果，如72h后症状仍无改善，应分析可能的原因并调整治疗方案；③考虑降阶梯治疗以降低死亡率，并根据病原学结果或临床治疗反应确定降阶梯转换时机。

关于危重患者基于PK/PD的抗生素应用，李文雄教授指出，早期恰当应用抗生素可降低患者死亡率，为此需确定PK/PD目标。对于时间依赖型抗生素，需通过增加剂量、增加给药

频率、延长输注时间以保证 $fT > MIC$ 达标。在确定抗生素治疗剂量时，应评估不同的 PK/PD 目标，并根据病原菌的 MIC 值、药物 Vd 和清

除率选择起始剂量和维持剂量，必要时应实施治疗性药物监测（TDM）以及及时调整用药剂量。

（摘自：http://news.medlive.cn/infect/info-progress/show-63673_171.html）

器官移植患者中丙型肝炎病毒感染的意想不到的效应

病毒常常不会因为它们所做的好事而闻名，但据一项新的研究报告，在肝移植病人中，有罹患丙型肝炎的病史实际上却能抑制某些病人会经历的移植排斥反应，并可促进对异体器官的耐受性。

病毒感染的器官移植受者常常被排除在试图改善移植器官耐受性的临床试验之外（这一决定是基于先前的动物研究，这些研究显示感染常常会阻止耐受性）。这些新的发现与动物模型中所显示的情况相反并提供证据显示，有慢性病毒感染的器官移植病人（他们占了移植人群中的几乎 40%）不久或能摆脱用于抑制人体排斥某移植器官能力的药物。

在一项对 34 名感染丙型肝炎病毒的移植

（摘自：http://news.medlive.cn/liver/info-progress/show-64108_35.html）

器官接受者的研究中，Felix Bohne 及其同事表示，大约有一半的病人能够成功地不再继续接受免疫抑制疗法。在进行更仔细的观察时，研究人员发现，一种病毒常常用来避开被免疫系统发现的花招，即对免疫细胞进行重新连线从而使它们成为免疫抑制性的细胞，而这创造了一个促使对移植器官耐受的免疫环境。实质上，这些病毒所起到的是免疫抑制药物所具有的某些抑制免疫的作用。

研究人员还不确定这一效应是否也会发生在身体其它部位的移植器官上；但这些结果为慢性病毒感染对移植器官耐受性所施加的意外影响提供了线索，且它们还能影响对未来试图诱导器官耐受性的临床试验的设计。

APRI 可预测慢性乙肝相关肝细胞癌风险

APRI（天门冬氨酸氨基转移酶[AST]与血小板比值指数）被广泛用来评估肝纤维化和肝硬化风险，尤其是在 HCV 感染患者。很少有研究来评估 APRI 和 HBV 相关性肝细胞癌（HCC）风险。需要前瞻性证据来评估 APRI 是否可预测 HBV 患者的 HCC 风险。

研究方法

在 855 例 HBV 患者为期 1 年排除窗口（随访 > 1 年且 1 年之内没有发展成 HCC）的前瞻性招募的研究队列中，通过 Cox 比例风险回归模型应用单因素分析、多因素分析和纵向分析来评估 APRI 对 HCC 风险的预测值。

研究结果

（摘自：http://news.medlive.cn/liver/info-progress/show-64476_35.html）

在单因素分析中，APRI 越高则越能前瞻性认为 HCC 的风险显著增加。校正常见宿主特征后这种效应仍然非常显著，但不包括肝硬化（P 趋势值 = 7.1×10^{-5} ），当校正肝硬化时效应减弱（P 趋势值 = 0.021）。当分析仅限于更严格 2 年排除窗口的患者时，效应依然显著（校正包括肝硬化在内所有特性的四分位分析，P 趋势值 = 0.008），表明这种相关性不是由于在队列中包括未被发现的 HCC 患者，因此将大多数回顾性研究中反向因果关系的局限性最大限度地减少。纵向比较表明，在随访过程中发展成为 HCC 的 HBV 患者，比仍未患癌症的 HBV 患者，有一个持续升高 APRI 值。