

## 浅谈中药、化学药联用与临床药学

李国辉, 江漫

饮片与中成药(中药)和化学药(西药)虽属于两种不同的治疗和理论体系,但其追寻的目的和结果是同样的。一种疾病常非一药可治,随着中西医结合工作的开展,中医用化学药、西医用中成药,乃至中、化学药联合应用,已为广大患者所接受。

若追溯历史,远自16世纪中叶,西方医学传入中国,与中国传统医学开始相互接触,相互影响,渐渐产生了中西结合医学。自晚清著名医家张锡纯提出“衷中参西”思想,并创立石膏阿司匹林汤开始,中西药联合应用在我国开辟了先河。随着中西结合医学的不断发展,中西药联用在临床上也越来越普遍。合理的中西药联用可相互为用,取长补短,提高疗效,降低毒副作用等;但是如果不合理联用,则可能降低疗效,产生毒副作用,甚至导致药源性疾病或中毒身亡。据北京市某中医院的统计,该院应用汤剂为主并用西药的患者,占用汤剂患者的13.63%;用中成药为主并用西药的患者,占用中成药患者的24.7%;用西药为主并用中成药的患者,占用西药患者57.34%。针对如此大量的中西药联用,如何更好地发挥中西药联用的优势,规避中西药的不合理联用带来的风险,保证临床用药安全、有效,在目前情况下做好临床药学工作尤为重要。

### 1 中西药联合应用的优势

西药为人工或化学合成物,大多成分单一,作用的靶点明确,针对性强、力专效宏、见效快且效果确切,但不良反应较多,也易使机体产生耐药性;中药为天然或人工栽培、养殖的动植物,经加工炮制或提取精制而成,大多成分复杂,多靶点作用于人体,疗效稳定持久,但由于剂型及给药途径的单一性,对于某些疾

病,单纯中药治疗见效较慢,难以达到西药的高效、速效的效果,确切性也难以把握。而中西药联用则能取得单独使用中药或西药所不能取得的疗效,两者可互相取长补短,增效减毒,标本兼治,轻重皆宜,有效提高疗效,扩大治疗适应症范围,减小用药量,缩短疗程,降低毒副作用,降低复发率,改善远期预后等。因此,合理的中西药联用是获得理想治疗效果的有效途径之一。如黄连、黄柏与四环素、呋喃唑酮、磺胺甲基异恶唑治疗痢疾、细菌性腹泻有协同作用,使疗效倍增。在抗癌化疗过程中,灵芝、鸡血藤、刺五加、人参、生黄芪、女贞子等与环磷酰胺、氟尿嘧啶等抗肿瘤药联用均能缓解或消除白细胞计数减少等不良反应,起到减毒增效作用。同时甘草(粉或浸膏)与氢化可的松在抗变态、抗炎反应时多同用。其协同机理是甘草中含三萜皂苷类成分甘草甜素(glycyrrhizin),其能抑制PGE<sub>2</sub>生成,阻止过敏活性物质释放以及抑制抗体生成等原因;而甘草甜素在体内又能进一步水解生成甘草次酸(glycyrrhetic acid),而甘草次酸在结构上与皮质激素相似,能竞争性抑制糖皮质激素在肝内的代谢失活,从而间接提高糖皮质激素的血药浓度,增强疗效。

又如治疗感染性休克时,以前主要依靠西药抢救,而近年来运用中成药参脉注射液、参附注射液等,不但同样有较好的升压、扩张血管和强心等作用,若与化学药同用,还可延长其升压的作用时间。

### 2 中西药的不合理联用

中西药的不合理联用会导致:(1)疗效降低,例如“藿香正气水”不宜与“甲氧氯普胺”同用,因为“藿香正气水”是抑制胃肠平滑肌

的活动,而甲氧氯普胺则加强胃窦部收缩的强度和频率,促进胃排空,两药合用产生药理性拮抗,使药效降低。(2)增加毒副作用,如六神丸不宜与普罗帕酮、奎尼丁同服,因可导致心脏骤停。麻黄及其提取物麻黄素不宜与氨茶碱、复方氨茶碱同用,因前者能激活细胞膜腺苷酸环化酶,催化三磷酸腺苷(ATP),形成环磷酸腺苷(cAMP),后者抑制细胞分解cAMP,两者同用可使毒性增加,因此治疗慢性支气管炎时应单独使用。(3)重复用药,中西药复方制剂以其方便、有效、价廉等优势在临床上应用广泛,但有些复方制剂未标明西药成分含量,如消渴丸中含格列本脲,与西药合用时应注意成分重复问题。(4)产生拮抗作用,如含甘草、鹿茸的中药与苯乙双胍片等降糖药合用,由于前者具有糖皮质激素样作用,使血糖上升,降低后者的降血糖效果。(5)影响药物的吸收、排泄,例如含鞣质的中药如地榆、儿茶、五倍子、虎杖、金樱子等,和含金属离子的石膏、龙骨、牡蛎、珍珠母、磁石等,均不宜与四环素类、卡那霉素、新霉素等联用,因相互间可发生化学反应,生成螯合剂而减少吸收,失去治疗作用。(6)部分中药注射剂与一些西药注射剂配伍可引起沉淀、含量下降、pH 值变化、颜色加深或微粒数量增加等。有报道丹参酮ⅡA磺酸钠与氯化钾联合应用会出现絮状物;双黄连粉针与氨苄西林钠配伍出现含量下降;清开灵注射液与青霉素、维生素C、盐酸林可霉素配伍时pH 值、含量均下降,而与丁胺卡那霉素、维生素B6配伍时可立即出现沉淀;不同稀释度的复方丹参注射液与10%葡萄糖注射液配伍后混合液的微粒数比原输液显著增加等等。

### 3 中西药不合理联用的原因

纵观中西药的不合理联用,其主要原因是:(1)部分医生缺乏药物合理配伍应用的知识或者是对中西药联用有利方面注意较多,而对不利方面考虑较少;另外由于中医药在临床上的良好治疗效果,中药不仅中医医师在使用,

而且西医医师也在使用,部分医生未能在辨证施治基础上使用,更加剧了其不合理联用。(2)部分药剂人员的专业知识匮乏,或更新较慢,对继续教育不够重视,加之工作繁忙,自身的专业素质未能得到及时提高,对常用中西药联用相互作用了解不够,临床药学工作的开展留于形式。(3)个别护士执行医嘱不够严谨,导致中西药联用使用方法不当,影响疗效。(4)患者自身的原因,有些患者,治病心切,看完中医看西医,看完这家医院再看另外一家医院,盲目联用很多药品,导致中西药的不合理配伍应用。(5)药品研发单位对于中西药联用的研究欠缺。

为减少或避免中西药不合理联用带来的风险,促进临床合理用药,确保临床用药安全、有效,积极开展临床药学工作是当务之急。针对中西药不合理联用的原因,临床药学应从以下几方面入手:(1)除行政部门应对医生进行相关知识培训,强化合理用药观念,提高临床医生的思想道德素质,增强职业道德修养外,临床药师应积极为医生、护士提供相关的药品信息,使其对常见配伍使用的中西药的主要成分、药理作用、功能主治以及毒副作用、禁忌证等有比较全面的了解,掌握常见的中西药不合理配伍应用的实例,杜绝盲目用药现象。(2)药剂人员加强自身教育,提高专业素质是做好临床药学工作的基础,尤其要掌握中西药合理配伍使用的相关知识,真正发挥配合临床合理、正确用药,监督药物使用情况的作用。(3)积极开展中西药的配伍研究,做好临床用药指导和监测工作,研究中西药配伍变化规律,为临床提供及时、准确的用药知识,从而保证合理用药,使中西药配伍后更加合理、安全、经济、有效。由于中药成分复杂,在不了解中西药配伍后的变化情况时,最好分开使用,尤其是注射剂,应分开或中间隔液输注,不能轻易混合使用。(4)规范药师审方,提倡中西药房合并,统一审方,规范交代用法用量及用药顺序,不仅方便患者取药,同时还能避免不合理的中西

药联用。(5)逐步建立和完善门诊药历,对患者提高患者用药的依从性。(6)加强医、药、护之间的沟通,确保临床用药安全、有效。总之,做好临床药学工作,是保障中西药合理联用的

者用药进行随访,加强中西药联用的用药指导,重要途径之一。(摘自《中国医院用药评价与分析》2010年第10卷第8期)

## 感冒用中成药浅析

药学中心中药房

目前感冒药品种繁多,其组方成分、剂量存在差异,因此作用有很大差别。有调查显示,患者对感冒药品的了解很少。对于自己服用的药物成分、适应症、禁忌症、药物是否在有效期知之甚少。这无疑给安全用药带来隐患,尤其是家庭储备感冒药品,患者更要引起高度重视。

现在零售感冒药种类繁多,名称各异。可

是对于患者来说,由于急于摆脱病痛,往往会重复应用不同品种的感冒药品。有些感冒药品中含有相同成分,以至于服用剂量过大,超出人体正常承受量易引发不良反应。某些中药中明确含有对乙酰氨基酚和马来酸氯苯那敏等成分,若同时服用类似的西药感冒药时,应注意避免重复用药!以下简单介绍几种国药准字为中药但其中含有西药成分的药品:

| 药品名称      | 解热镇痛药  | 抗组胺药 | 缩血管药 | 镇咳祛痰药 | 中枢兴奋药 | 抗病毒药 | 其他   |
|-----------|--------|------|------|-------|-------|------|------|
| 维 C 银翘片   | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏 |      |       |       | 金银花  | 金银花等 |
| 999 感冒灵冲剂 | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏 |      |       | 咖啡因   |      | 野菊花等 |
| 复方感冒灵     | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏 |      |       | 咖啡因   |      | 金银花等 |
| 小儿感冒退热冲剂  | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏 |      |       | 咖啡因   |      | 人工牛黄 |
| 感冒通       | 双氯酚酸钠  | 氯苯那敏 |      |       |       |      | 人工牛黄 |

以上这几种中药里面均含有解热镇痛成分对乙酰氨基酚和抗组织胺成分氯苯那敏,所以在与西药合用时一定要考虑此类成分超剂

量问题。另外总结一下市售常见的西药感冒药品。

| 药品名称  | 解热镇痛药  | 抗组胺药   | 缩血管药 | 镇咳祛痰药 | 中枢兴奋药 | 抗病毒药 | 其他   |
|-------|--------|--------|------|-------|-------|------|------|
| 新康泰克  |        | 氯苯那敏   | 伪麻黄碱 |       |       |      |      |
| 达诺    | 白片     | 对乙酰氨基酚 | 伪麻黄碱 | 右美沙芬  |       |      |      |
|       | 夜片     | 对乙酰氨基酚 | 苯海拉明 | 伪麻黄碱  | 右美沙芬  |      |      |
| 白加黑   | 白片     | 对乙酰氨基酚 | 伪麻黄碱 | 右美沙芬  |       |      |      |
|       | 夜片     | 对乙酰氨基酚 | 苯海拉明 | 伪麻黄碱  | 右美沙芬  |      |      |
| 百服宁   | 夜片     | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏 | 伪麻黄碱  | 右美沙芬  |      |      |
|       | 白片     | 对乙酰氨基酚 |      | 伪麻黄碱  | 右美沙芬  |      |      |
| 加合百服宁 | 对乙酰氨基酚 |        |      |       | 咖啡因   |      |      |
| 泰克胶囊  | 对乙酰氨基酚 |        |      |       |       | 金刚烷胺 | 人工牛黄 |
| 泰诺    | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏   | 伪麻黄碱 | 右美沙芬  |       |      |      |
| 快克    | 对乙酰氨基酚 | 氯苯那敏   | 伪麻黄碱 |       | 咖啡因   | 金刚烷胺 |      |

|        |                  |      |      |                      |     |      |                |
|--------|------------------|------|------|----------------------|-----|------|----------------|
|        |                  | 特非那丁 |      |                      |     |      |                |
| 力克舒    | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 | 伪麻黄碱 | 咳平                   |     |      | 消炎酶            |
| 非斯特    | 对乙酰氨基酚           |      | 伪麻黄碱 |                      | 咖啡因 |      |                |
| 银得菲    | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 | 伪麻黄碱 |                      |     |      |                |
| 康必得    | 对乙酰氨基酚           |      |      |                      |     | 板蓝根  | 葡萄糖酸锌二<br>氧异丙嗪 |
| 感立克    | 对乙酰氨基酚           |      |      |                      | 咖啡因 | 金刚烷胺 | 人工牛黄           |
| 感冒清    | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 |      |                      |     | 吗啉胍  | 大青叶            |
| 感清     | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 |      |                      |     | 吗啉胍  |                |
| 感康     | 对乙酰氨基酚           |      |      |                      | 咖啡因 | 金刚烷胺 | 人工牛黄           |
| 速效伤风胶囊 | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 |      |                      | 咖啡因 |      | 人工牛黄           |
| 海王感冒片  | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 |      |                      | 咖啡因 |      | 人工牛黄           |
| 雷蒙欣    | 对乙酰氨基酚           | 氯苯那敏 | 伪麻黄碱 | 右美沙芬                 |     |      |                |
| 联邦菲迪乐  | 对乙酰氨基酚<br>水杨酰胺   |      | 伪麻黄碱 |                      | 咖啡因 |      |                |
| 扑感敏    | 对乙酰氨基酚<br>氨基比林   | 氯苯那敏 |      |                      | 咖啡因 |      |                |
| 克感敏    | 氨基比林             | 氯苯那敏 |      |                      | 咖啡因 |      |                |
| 丽珠感乐   | 氨基比林             | 特非拉丁 | 伪麻黄碱 |                      |     |      |                |
| 诺合     | 布洛芬              |      | 伪麻黄碱 |                      |     |      |                |
| 散利痛    | 对乙酰氨基酚<br>异丙安替比林 |      |      |                      | 咖啡因 |      |                |
| 雷登泰    |                  |      | 伪麻黄碱 | 右美沙芬、愈<br>创木酚甘油<br>醚 |     |      |                |

以上西药表格可以看出，西药中有的含人工牛黄成分，其用量 0.15—0.35 克，在与中药合用时尤其注意不要叠加超量，否则易引起

腹泻等不良反应！下面就我院治疗感冒的中成药做一介绍。

|      | 药名             | 规格          | 功能主治                    | 用法用量   | 成分                                                                         | 注意事项                               |
|------|----------------|-------------|-------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 风热感冒 | 板蓝根冲剂          | 5g×<br>10 袋 | 清热解毒<br>凉血利咽            | 5g tid | 板蓝根                                                                        | 脾胃虚寒的人不宜长期单<br>味服用板蓝根，不宜与注<br>射剂同用 |
|      | 莲花清瘟颗粒<br>(胶囊) | 6g          | 清瘟解毒，<br>宣肺泄热<br>(风热感冒) | 6g tid | 连翘、金银花、麻黄<br>(炙)、苦杏仁(炒)、<br>石膏、板蓝根、绵马、<br>贯众、鱼腥草、广藿<br>香、大黄、红景天、<br>薄荷、脑甘草 | 运动员慎用                              |

|        |                        |               |                                      |                               |                                                               |                                                                                                                                     |
|--------|------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 清开灵<br>口服液             | 10ml*<br>10 支 | 清热解毒，<br>镇静安（风<br>热感冒（热<br>入心包）      | 20ml bid                      | 胆酸、珍珠母、猪去<br>氧胆酸、栀子、水牛<br>角、板蓝根、黄芩苷、<br>金银花                   | 忌烟酒及辛辣生冷油腻食<br>物，不宜在服药期间同时<br>服用滋补性中药风寒感冒<br>者不适用                                                                                   |
|        | 金莲清<br>热颗粒<br>（胶<br>囊） | 5g×<br>10 袋   | 清热解毒，<br>生津利咽，<br>止咳祛痰<br>（风热感<br>冒） | 5g，4 次，高<br>烧时每 4 小<br>时 1 次； | 金莲花、大青叶、生<br>石膏、知母、生地黄、<br>玄参、苦杏仁（炒）                          | 孕妇禁用                                                                                                                                |
| 清热化痰止咳 | 退热清<br>咽颗粒             | 5g×<br>10 袋   | 清解表里，<br>利咽消肿                        | 5g bid                        | 虎杖、板蓝根、黄芩、<br>连翘、北寒水石、羚<br>羊角                                 | 忌烟酒辛辣鱼腥及过咸食<br>物不宜在服药期间同时服<br>用滋补性中药                                                                                                |
|        | 复方鲜<br>竹沥口<br>服液       | 20ml*<br>6 支  | 清热化痰<br>止咳（痰热<br>咳嗽）                 | 20ml bid                      | 鲜竹沥、鱼腥草、生<br>半夏、生姜、杷叶、<br>桔梗、薄荷油                              | 偶有腹泻，孕妇禁用                                                                                                                           |
|        | 强力枇<br>杷露              | 15ml*<br>10 支 | 养阴敛肺，<br>止咳<br>祛痰（燥邪<br>犯肺）          | 15ml tid                      | 枇杷叶、罂粟壳、百<br>部、白前、桑白皮、<br>桔梗、薄荷脑                              | 儿童、孕妇、哺乳期妇女<br>禁用；糖尿病患者<br>者禁服。                                                                                                     |
|        | 金花清<br>感颗粒             | 6g×6<br>袋     | 疏风宣肺，<br>清热解毒<br>（外感时<br>邪各类流<br>感）  | 1 袋 bid                       | 金银花、石膏、麻黄<br>（蜜炙）、苦杏仁、<br>黄芩、连翘、浙贝母、<br>知母、牛蒡子、青蒿、<br>薄荷、甘草等。 | 妊娠妇女禁用，对本品或<br>处方中成份过敏者禁用忌<br>辛辣、生冷、油腻食物，<br>饮食宜清淡。高血压、心<br>功能不全、青光眼、免疫<br>缺陷者慎用                                                    |
|        | 急支糖<br>浆               | 200ml         | 清热化痰，<br>宣肺止咳<br>（热邪肺<br>壅）          | 一次 20~30<br>毫升，一日<br>3~4 次    | 鱼腥草、金荞麦、四<br>季青、麻黄、前胡、<br>枳壳、甘草                               | 忌烟酒及辛辣生冷油腻食<br>物宜在服药期间同时服用<br>滋补性中药支气管扩张肺<br>脓疡肺心病肺结核患者出<br>现咳嗽时应去医院就诊高<br>血压心脏病患者慎用糖尿<br>病患者及有肝病肾病等慢<br>性病严重者应在医师指导<br>下服用儿童、孕妇、哺乳 |

|      |            |       |                 |         |                                                |                                                                                                       |
|------|------------|-------|-----------------|---------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |            |       |                 |         |                                                | 期妇女、年老体弱者应在医师指导下服用                                                                                    |
|      | 一清胶囊       | 0.5 克 | 清热泻火解毒，化瘀凉血止血   | 1g tid  | 黄连、大黄、黄芩                                       | 偶见皮疹，恶心，腹泻，腹痛。1. 忌烟、酒及辛辣食物。2. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药。3. 糖尿病患者及有高血压、心脏病、肝病、肾病等慢性病严重者应在医师指导下服用。4. 出现腹泻时可酌情减量。 |
| 风寒感冒 | 感冒清热颗粒（无糖） | 6g    | 疏风散寒解表清热（风寒感冒）  | 6g bid  | 荆芥穗、薄荷、防风、柴胡、紫苏叶、葛根、桔梗、苦杏仁、白芷、苦地丁、芦根           | 忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物。不宜在服药期间同时服用温补性中药。                                                                     |
|      | 感冒清热颗粒     | 12g   | 同上              | 12g bid | 辅料有蔗糖，其余同上                                     | 同上                                                                                                    |
| 暑湿   | 藿香正气胶囊（水）  | 48 粒  | 解表化湿，理气和中（暑湿证）  | 2g bid  | 白芷、苍术、陈皮、大腹皮、大枣、茯苓、甘草浸膏、广藿香油、厚朴、桔梗、生半夏、生姜、紫苏叶油 | 饮食宜清淡不宜在服药期间同时服用滋补性中成药有高血压心脏病肝病糖尿病肾病等慢性病严重者孕妇或正在接受其它治疗的患者均应在医师指导下服用                                   |
| 少阳   | 大柴胡颗粒      | 8g*6  | 和解少阳，内泻热结（少阳证）  | 8g tid  | 柴胡、大黄、枳实（炒）、黄芩、半夏（姜）、芍药、大枣、生姜。                 | 忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物。不宜在服药期间同时服用温补性中药。                                                                     |
| 卫气相兼 | 清热解毒颗粒     | 6g    | 清肝利胆解毒逐瘟（卫气相兼证） | 6g tid  |                                                | 忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物。不宜在服药期间同时服用温补性中药。                                                                     |

综上，对于感冒药的选择亦须引起重视，避免不合理用药现象的发生，达到安全用药的目的！

## 抗感冒药的选择及注意事项

住院西药房

感冒为临床常见疾病之一，是急性上呼吸道感染的俗称。市面上销售的抗感冒药种类繁多，并且每一种抗感冒药对缓解症状都有一定的疗效。因为大多数品种都是复方制剂，为了减少重复用药和用药过度的情况，本文将市面上常用的抗感冒药品种做了归纳整理，以期临床合理选用抗感冒药提供参考。

### 1 抗感冒药的处方组成

#### 1.1 解热镇痛药

主要成分是对乙酰氨基酚，它是一种非甾体抗炎药，适用于缓解发热、头痛、四肢酸痛等症状。是 WHO 推荐的首选解热镇痛药。其优点是胃肠道刺激小，并可以安全有效地与抗过敏药及止咳药配伍。

#### 1.2 抗组胺药

伪麻黄碱和马来酸氯苯那敏（扑尔敏）等。可以缓解鼻塞、打喷嚏、流泪、瘙痒等过敏症状，并可有效改善睡眠。但这类药物不能作为抗感冒药的首选，只适用于缓解感冒期间的过敏症状。因其可能导致瞌睡，要强调特殊行业人员，如驾驶员、高空作业人员等慎服。并且这类药可能使部分患者心率加快，还有可能升高血压，所以血压过高的人应禁用。

#### 1.3 抗病毒药

主要有金刚烷胺、利巴韦林等。可用于流行性感冒。金刚烷胺通过阻止甲型流感病毒穿入呼吸道上皮细胞，能有效地预防不同株的甲型流感病毒所引起的感染。对已发病的患者，只要治疗及时，也能加快症状消失。一般用药 24 小时内可使体温明显下降，36 小时内其他症状也显著改善。并可有效减少并发症的发生。

#### 1.4 镇咳药

常用的有右美沙芬和可待因。右美沙芬是各种复方制剂中常见的止咳药成分，镇咳作用强大，但无祛痰作用。可待因属于麻醉药品，只推荐剧烈干咳患者。

#### 1.5 祛痰药

盐酸氨溴索片，每片 30mg，适用于痰液粘稠不宜咳出者。需要强调的是，此药妊娠头三个月禁服。

### 2 抗感冒药的选用原则

对于鼻粘膜充血应选用含伪麻黄碱的制剂，例如白加黑等。

对以打喷嚏、流鼻涕为主的感冒症状，应选用含氯苯那敏的制剂，如泰诺、新康泰克等。

伴随发热的感冒症状，应选用含对乙酰氨基酚的制剂，如泰诺林片等。

而伴随咳嗽、咽痛的患者则应服用含右美沙芬的制剂，如泰诺、日夜百服宁等。

对伴有咳嗽，发热，鼻塞等重感冒症状的患者，泰诺，日夜百服宁将是不错的选择。

对于病毒性感冒，要配合抗病毒治疗。如单纯服用抗病毒制剂或者服用感康、快克等复合抗感冒制剂。

感冒时补充锌制剂也是经验有效的自然疗法，可以缓解咽喉痛。但要注意锌摄入过多可能减弱免疫功能。

### 3 选用抗感冒药的注意事项

引起普通感冒和流行性感冒的病原体主要是病毒，因此一般不需要服用抗生素。感冒后要注意加强休息，多喝水，必要时配合抗病毒治疗。若感冒后期并发细菌感染，则应在医师的指导下服用抗生素治疗。

退热药连续应用不超过 3 天，镇痛药不应超过 5 天。如连续服抗感冒药超过一周症状仍未得到有效缓解或消失，应考虑换药治疗。

阿司匹林能增加出血的危险，有消化道溃疡的患者应慎用。并且阿司匹林能诱发过敏性哮喘，有哮喘史的患者应谨慎。

对于儿童感冒患者，应严格选用儿童专用的抗感冒药，注意儿童不是缩小版的成人，剂量方面要严格控制。另附：《常见抗感冒药的

品种及成分》。

常见抗感冒药的品种及成分

| 药名           | 盐酸<br>金刚<br>烷胺 | 对乙<br>酰氨<br>基酚 | 马来<br>酸氯<br>苯那<br>敏 | 咖<br>啡<br>因 | 盐酸<br>伪麻<br>黄碱 | 氢溴<br>酸右<br>美沙<br>芬 | 布洛<br>芬 | 盐酸<br>苯海<br>拉明 | 盐酸<br>麻黄<br>碱 | 葡萄<br>糖酸<br>锌 | 盐酸<br>二氧<br>丙嗪 | 特<br>非<br>那<br>定 |
|--------------|----------------|----------------|---------------------|-------------|----------------|---------------------|---------|----------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| 速效伤风<br>胶囊   |                | √              | √                   | √           | √              |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 雷蒙欣          |                | √              | √                   |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 新康泰克         |                |                | √                   |             | √              |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 康得           |                | √              | √                   |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 泰诺           |                | √              | √                   |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 日夜百服<br>宁片白片 |                | √              |                     |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 日夜百服<br>宁片夜片 |                | √              | √                   |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 快克           | √              | √              | √                   |             |                |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 咳喘感冒<br>片    |                | √              |                     | √           |                |                     |         | √              | √             |               |                |                  |
| 扑风清          |                |                |                     |             | √              |                     | √       |                |               |               |                |                  |
| 泰诺林片         |                | √              | √                   |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 永龙新速<br>效感冒丸 |                | √              | √                   | √           |                |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 速效感冒<br>片    |                | √              | √                   |             |                |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 灵诺           |                | √              |                     |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 斯卫尔          |                |                | √                   |             | √              |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 诺合布洛<br>伪麻片  |                |                |                     |             | √              |                     | √       |                |               |               |                |                  |
| 白加黑日<br>用    |                | √              |                     |             | √              | √                   |         |                |               |               |                |                  |
| 白加黑夜<br>用    |                | √              |                     |             | √              | √                   |         | √              |               |               |                |                  |
| 新康泰克         |                |                | √                   |             | √              |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 感叹号          | √              | √              | √                   |             |                |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 感康           | √              | √              | √                   | √           |                |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 海王银得<br>菲    |                | √              | √                   |             | √              |                     |         |                |               |               |                |                  |
| 康必得          |                | √              |                     |             |                |                     |         |                |               | √             | √              |                  |

|                       |  |   |   |  |   |   |   |  |  |   |  |   |
|-----------------------|--|---|---|--|---|---|---|--|--|---|--|---|
| 艾畅（伪麻<br>美沙芬滴<br>剂）   |  |   |   |  | √ | √ |   |  |  |   |  |   |
| 艾清（伪麻<br>滴剂）（婴<br>幼儿） |  |   |   |  | √ |   |   |  |  |   |  |   |
| 臣功再欣                  |  |   | √ |  |   |   | √ |  |  | √ |  |   |
| 惠飞宁                   |  |   | √ |  | √ | √ |   |  |  |   |  |   |
| 丽珠惠乐                  |  | √ |   |  | √ |   |   |  |  |   |  | √ |
| 康利诺                   |  | √ | √ |  | √ |   |   |  |  |   |  |   |

休斯顿博士说：“注意不要服用两种含有相同成分的药物，如果你吃的药是复方药，可就不该再用别的药了。

## 不良反应

### 药品不良反应信息通报（第52期）

编者按：本期通报品种为碘普罗胺注射液，存在严重不良反应问题，主要不良反应表现以严重过敏反应为主。本通报旨在提醒广大医务人员在选择用药时，仔细询问患者过敏史，并进行充分的风险/效益评估，告知患者可能存在的用药风险；采取有效措施，减少严重药品不良反应的发生，保障公众的用药安全。

#### 关注碘普罗胺注射液的严重过敏反应

碘普罗胺注射液是一种非离子型低渗性造影剂，适用于血管造影、脑和腹部CT扫描以及尿道造影。我国上市品种的碘普罗胺浓度分别为300mgI / ml和370mgI / ml，依据药物浓度不同适应症略有不同。

2012年，国家药品不良反应监测数据库共收到怀疑药品为碘普罗胺注射液的不良反应/事件报告709例，其中严重报告157例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统损害。

#### （一）、碘普罗胺注射液的严重过敏反应

碘普罗胺注射液严重病例中，严重过敏反应突出，主要表现为过敏性休克（39.49%）、喉水肿（5.15%）、过敏样反应（4.72%）和呼吸困难（4.72%）等。

典型病例：患者，女，53岁，因“肝胆占位”行CT增强造影检查，静脉注射碘普罗胺70毫升约8分钟后突然出现意识短暂丧失、皮肤潮红、全身湿冷。查体见患者皮肤湿汗、神志淡漠，血压80/50mmHg、心率53次/分、血氧饱和度94%，立即给予吸氧，给予肾上腺素0.5mg皮下注射。急查心电图示窦性心动过缓，ST-T波改变，5分钟后再次测血压56/36mmHg、心率57次/分，给予0.9%氯化钠注射液250ml+多巴胺60mg+地塞米松10mg静脉滴注，非那根25mg肌注，肾上腺素0.5mg皮下注射，5分钟后测血压74/44mmHg，予肾上腺素0.5mg皮下注射，地塞米松5mg静推。5分钟后再次测血压88/46mmHg、心率105次/分、血氧饱和度100%，5分钟后再次测血压116/60mmHg，送入CCU监护

病房继续治疗。

## （二）、碘普罗胺注射液严重过敏反应的发生特点

国家药品不良反应监测数据库资料显示，碘普罗胺注射液的严重过敏反应具有一定的特点，具体表现如下：

1. 发生不良反应与用药时间间隔较短：157例严重报告中，94.27%的病例用药与不良反应发生间隔在1小时以内。提示碘普罗胺注射液严重不良反应的发生比较迅速。

典型病例：患者，男，50岁，因“肝脏多发性病变”行CT增强扫描，静脉推注碘普罗胺后约5分钟出现血压下降，肢端及口唇紫绀，立即予肌注地塞米松10mg，皮下注射肾上腺素0.5mg及肌注25mg非那根后血压回升，肢端及口唇紫绀消失。

2. 碘过敏试验假阴性：157例严重报告中，有9.74%的病例明确标注碘过敏试验阴性后用药发生严重不良反应，提示部分患者存在碘过敏试验假阴性的情况。

典型病例：患者，男，48岁，因“胸部肿瘤”行CT检查。行碘过敏试验阴性后静脉注射碘普罗胺，2分钟后出现头皮瘙痒，约3分钟后出现神志不清，立即给予平卧，并保暖吸氧。查血压60/28mmHg，脉搏微弱，呼吸10次/分。

给予地塞米松10mg静脉注射、肾上腺素0.5mg皮下注射连续2次、0.9%生理盐水100ml+多巴胺20mg快速滴注，其后心脏停搏2次，喉头水肿，先后给予胸外心脏按压、电击除颤、气管插管等一系列治疗后，患者逐渐恢复窦性心率，气道畅通，人工呼吸辅助通气，待病情好转后送至ICU病房监护继续治疗。

## （三）、相关建议

1. 鉴于碘普罗胺注射液易发生严重过敏反应，建议医务人员在用药前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。在给药期间应对患者密切观察，一旦出现过敏症状，则应立即停药并进行救治。

2. 医务人员应严格掌握碘普罗胺注射液的适应症、禁忌症及使用注意事项，权衡利弊，谨慎用药；应加强发生不良反应后的快速抢救技能、抢救流程的培训，配备抢救设备及药品，争取抢救时间，避免严重后果的发生。

3. 建议生产企业更新产品说明书，完善[禁忌]、[警告]、[注意事项]等安全性内容，强调使用风险。

4. 建议生产企业加强相关医疗机构关于碘普罗胺注射液安全性问题以及针对严重过敏反应抢救技能的宣传和培训，减少严重后果的发生。

# 我院 2012 年 ADR 上报情况汇总

药学中心 尼富苓

药品不良反应（ADR）监测是药品上市后再研究工作的重要组成部分，它对药品安全性评价、保障患者用药安全等方面具有重大意义。

《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第81号）和《北京市药品不良反应报告和监测管理办法实施细则》（京药监发〔2012〕8号）中对医疗机构的职责作了具体的规定，强调报告药品不良反应是医务人员应尽的法律义务。我院自2012年10月起将药品不良反

应上报工作纳入科室绩效考核。药学中心临床药学区承担每年ADR汇总及网络上报工作。现将我院2012年收集上报的112份ADR报告情况进行统计、分析，让医护人员了解我院ADR发生的特点及相关因素，提高临床合理用药水平，减少ADR的发生率，保障患者用药安全。

## 一、报告来源

2012年我院共上报ADR报告112例，其中各临床科室主动上报8例，其余104例均为临

床药学室人员查病例补充上报。ADR 报告来源 详见表 1。

表 1 ADR 报告来源分布

| 序号 | 科室     | 上报 ADR 例数 |
|----|--------|-----------|
| 1  | 药学中心   | 104       |
| 2  | 门诊*    | 4         |
| 3  | 产科     | 1         |
| 4  | 肝病免疫科  | 1         |
| 5  | 肿瘤生物科  | 1         |
| 6  | 肝病内分泌科 | 1         |
| 总计 |        | 112       |

注：\*为门诊退药患者填报

## 二、患者性别与年龄分布

2012 年收集的 ADR 报告中,男性 73 例(占 65.18%), 女性 39 例 (占 34.82%)。其中患者年龄最小为 9 岁, 最大为 90 岁; 41~60 岁 ADR 发生率最高, 占 52.29%。发生 ADR 的患者年龄分布详见表 2。

表 2 ADR 患者的年龄分布

| 年龄/岁  | 0~19 | 20~39 | 40~59 | ≥60   |
|-------|------|-------|-------|-------|
| 例数/n  | 3    | 24    | 56    | 28    |
| 构成比/% | 2.68 | 22.43 | 50.00 | 25.00 |

## 三、发生 ADR 的给药途径分布

112 例 ADR 报告中, 静脉给药最多 (占 64.91%), 引发 ADR 的不同给药途径分布详见表 3。

表 3 ADR 的给药途径分布

| 给药途径 | 例数/n | 构成比/%  |
|------|------|--------|
| 静脉给药 | 74   | 64.91  |
| 皮下注射 | 20   | 17.54  |
| 口服给药 | 16   | 14.04  |
| 肌肉注射 | 3    | 3.63   |
| 动脉给药 | 1    | 0.88   |
| 合计   | 114  | 100.00 |

## 四、报告中可疑药物及例数

在上报的 112 份报表中, 涉及药品主要为抗感染药物 (38 例)、肝胆用药 (24 例)、抗病毒药物 (13 例)、中药制剂 (11 例) 等。其

中以抗感染药物 ADR 发生率最高, 占 29.36%, 其次为肝胆用药、抗感染药物和中药制剂, 分别占 22.02%、11.93%和 10.09%。具体情况见表 4。

表 4 ADR 报告中可疑药物及例数汇总表

| 发生例数  | 可疑药物及例数                                              | ADR 名称及例数                                                                          |
|-------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗感染药物 |                                                      |                                                                                    |
| 38    | 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (8)                                    | 皮肤瘙痒 (3); 皮肤潮红 (1); 皮疹, 伴瘙痒 (1); 皮疹 (1); 心悸、肢体发凉 (1); 心悸、恶心 (1)                    |
|       | 注射用头孢米诺钠 (5)                                         | 皮疹 (3); 头晕 (1); 腹泻 (1)                                                             |
|       | 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 (4)                                     | 皮疹 (2); 心慌、大汗、心动过速 (1); 皮肤瘙痒、上肢发凉 (1)                                              |
|       | 注射用头孢唑肟 (3)                                          | 皮疹伴瘙痒 (1); 发热、瘙痒、面部皮肤潮红 (1); 急性喉水肿 (1)                                             |
|       | 甲磺酸左氧氟沙星注射液 (2)                                      | 恶心 (1); 恶心, 下颌部肿胀 (1)                                                              |
|       | 注射用拉氧头孢钠 (2)                                         | 皮疹 (2)                                                                             |
|       | 注射用美罗培南 (1)                                          | 皮疹 (1)                                                                             |
|       | 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 (1)                                     | 皮疹 (1)                                                                             |
|       | 注射用头孢曲松钠 (1)                                         | 皮疹、瘙痒 (1)                                                                          |
|       | 注射用盐酸万古霉素 (1)                                        | 皮疹 (1)                                                                             |
|       | 奥硝唑氯化钠注射液 (1)                                        | 头晕、恶心、呕吐 (1)                                                                       |
|       | 注射用两性霉素 B (1)                                        | 食欲不振 (1)                                                                           |
|       | 注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 (1)                                     | 皮疹 (1)                                                                             |
|       | 注射用亚胺培南西司他丁钠 (1)                                     | 腹泻 (1)                                                                             |
|       | 利奈唑胺注射液 (1)                                          | 头痛 (1)                                                                             |
|       | 注射用头孢米诺钠+注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 (1)                            | 真菌感染 (1)                                                                           |
|       | 替硝唑氯化钠注射液+盐酸莫西沙星氯化钠注射液 (1)                           | 皮疹 (1)                                                                             |
|       | 甲硝唑氯化钠注射液+注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (1)                           | 皮疹, 伴瘙痒 (1)                                                                        |
|       | 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液+注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠+注射用头孢曲松钠+注射用亚胺培南西司他丁钠 (1) | 肺部真菌感染 (1)                                                                         |
|       | 伏立康唑片 (1)                                            | 视物模糊 (1)                                                                           |
| 抗病毒药物 |                                                      |                                                                                    |
| 26    | 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液 (佩乐能) (7)                   | 皮疹 (2); 白细胞、中性粒细胞减少 (1); 发热, 白细胞、中性粒细胞减少 (1); 发热 (1); 胃寒、发热、中性粒细胞减少 (1); 抑郁、失眠 (1) |
|       | 重组人干扰素 $\alpha$ -2b 注射液 (安达芬) (5)                    | 发热, 肌肉酸痛 (2); 发热 (1); 发热, 头痛白细胞、中性粒细胞减少 (1); 腹痛 (1)                                |

|        |                                                     |                                                |
|--------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|        | 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a 注射液（派罗欣）（4）                    | 发热（1）；白细胞、中性粒细胞减少（1）；胸闷、手抖、头痛（1）；发热、周身酸痛、皮疹（1） |
|        | 重组人干扰素 $\alpha$ -2b 注射液（凯因益生）（1）                    | 全身肌肉酸痛、头痛、失眠、中性粒细胞减少（1）                        |
|        | 重组人干扰素 $\alpha$ -2a 注射液（因特芬）（1）                     | 发热，白细胞、中性粒细胞减少（1）                              |
|        | 重组人干扰素 $\alpha$ -1b 注射液（1）                          | 白细胞、中性粒细胞减少（1）                                 |
|        | 利巴韦林片（1）                                            | 皮肤瘙痒（1）                                        |
|        | 恩替卡韦片（4）                                            | 皮疹（2）；眩晕、嗜睡、头痛（1）；腹泻、恶心（1）                     |
|        | 膦甲酸钠注射液（1）                                          | 低钾血症（1）                                        |
|        | 重组人干扰素 $\alpha$ -2a 注射液+聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a 注射液（1） | 注射部位皮疹（1）                                      |
| 消化系统用药 |                                                     |                                                |
| 20     | 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸（4）                                     | 皮疹（3）；面部发红（1）                                  |
|        | 门冬氨酸鸟氨酸注射液（2）                                       | 呕吐（1）；周身不适、纳差、恶心（1）                            |
|        | 硫普罗宁注射液（2）                                          | 皮疹（1）；血管炎（1）                                   |
|        | 双环醇片（1）                                             | 恶心、食欲减退（1）                                     |
|        | 注射用门冬氨酸鸟氨酸（1）                                       | 心悸、胸闷、头晕（1）                                    |
|        | 丹参酮 II A 磺酸钠注射液（1）                                  | 皮疹（1）                                          |
|        | 注射用核糖核酸 I（1）                                        | 皮疹（1）                                          |
|        | 注射用还原性谷胱甘肽（1）                                       | 皮疹（1）                                          |
|        | 注射用复方甘草酸苷+注射用还原性谷胱甘肽（1）                             | 皮疹（1）                                          |
|        | 注射用特利加压素（3）                                         | 腹痛、腹泻（1）；燥热、出汗、周身不适（1）；血压升高（1）                 |
|        | 醋酸奥曲肽注射液（1）                                         | 头晕、心慌、恶心（1）                                    |
|        | 熊去氧胆酸软胶囊+当飞利肝宁胶囊+硫普罗宁肠溶片（1）                         | 皮疹（1）                                          |
|        | 壳脂胶囊+复方益肝灵胶囊+双环醇片（1）                                | 胃痛、恶心、呕吐（1）                                    |
| 血液系统用药 |                                                     |                                                |
| 10     | 前列地尔注射液（6）                                          | 血管炎（2）；皮肤瘙痒（1）；面部发红（1）；皮疹（1）；右上肢关节疼痛（1）        |
|        | 凝血酶冻干粉（1）                                           | 腹部不适（1）                                        |
|        | 维生素 K1 注射液（1）                                       | 过敏性休克（1）                                       |
|        | 注射用重组人白介素-2（1）                                      | 发热（1）                                          |
|        | 注射用重组人白介素-II（1）                                     | 周身不适（1）                                        |
| 中药制剂   |                                                     |                                                |
| 9      | 苦黄注射液（4）                                            | 皮疹（3）；寒战、发热（1）                                 |
|        | 槐耳颗粒（2）                                             | 腹胀、腹泻（2）                                       |
|        | 艾迪注射液（1）                                            | 皮疹（1）                                          |
|        | 熊去氧胆酸软胶囊+当飞利肝宁胶囊+硫普罗宁肠                              | 皮疹（1）                                          |

|       |                          |              |
|-------|--------------------------|--------------|
|       | 溶片 (1)                   |              |
|       | 壳脂胶囊+复方益肝灵胶囊+双环醇片 (1)    | 胃痛、恶心、呕吐 (1) |
| 营养药   |                          |              |
| 2     | 中/长链脂肪乳注射液 (C8-24Ve) (1) | 寒战、发热 (1)    |
|       | 复方氨基酸注射液 (20AA) (1)      | 恶心 (1)       |
| 镇痛剂   |                          |              |
| 2     | 盐酸曲马多注射液 (1)             | 头晕、恶心 (1)    |
|       | 盐酸布桂嗪注射液 (1)             | 头晕 (1)       |
| 免疫调节药 |                          |              |
| 2     | 注射用胸腺五肽 (1)              | 面部潮红 (1)     |
|       | 他克莫司胶囊 (1)               | 血肌酐升高 (1)    |
| 造影剂   |                          |              |
| 1     | 注射用吡啶青绿 (1)              | 皮疹 (1)       |
| 妇产科用药 |                          |              |
| 1     | 米索前列醇片 (1)               | 发热 (1)       |
| 抗风湿药  |                          |              |
| 1     | 青霉胺片 (1)                 | 恶心、呕吐 (1)    |
| 抗肿瘤药  |                          |              |
| 1     | 重组人 P53 腺病毒注射液 (1)       | 发热 (1)       |
| 矿物质药  |                          |              |
| 1     | 碳酸钙 D3 片 (1)             | 恶心 (1)       |
| 共计    | 112                      |              |

## 五、讨论

据世界卫生组织数据统计, 各国住院患者中 ADR 发生率大约为 10%~20%。从我院 ADR 报告的数量来看还远远不够; 从来源看, 各临床科室上报的 ADR 病例仅占总例数的 7.14%。这说明大部分医师对 ADR 监测报告工作重视不够, 存在明显的漏报现象。因此要进一步向临床医师宣传 ADR 监测工作对提高医疗水平的重要性, 以更好的推动 ADR 监测和报告工作在我院的开展。

112 例 ADR 病例中, 以男性患者比例高于女性。由于我院是一家专科医院, 约 95% 的患者为病毒性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎等肝病。近年来由于不良饮食习惯、工作压力、社交应酬、缺乏锻炼等因素导致酒精性肝病、脂肪肝的发生率呈上升趋势, 而男性比女性更易受上述因素影响。从统计结果来看, ADR

在 40~59 岁之间的发生率最高。这可能与我院就诊患者的年龄分布有关。其次是老年患者的发生率, 占 25.00%。可能是因为老年患者肝肾功能衰退, 药物代谢速度减慢; 且常患有多种疾病、需要联合用药。这些因素均增加了 ADR 发生的概率。因此应根据老年患者的生理、病理特点, 采取用药简单、调整剂量、用药个体化等原则, 以减少 ADR 发生。

由表 3 可知, ADR 的发生与给药途径密切相关, 其中静脉给药引发的 ADR 发生率最高。静脉给药时, 药物直接进入血液中, 作用迅速, 但 ADR 的发生亦较其他给药途径快而强烈。因此建议临床医师根据患者病情正确选择给药途径, 能口服给药者勿静脉给药。同时静脉给药时, 应注意溶媒的选择, 避免药物浓度过高、配伍不当、滴速过快、输血量过大等因素引起

ADR。

112 例 ADR 所涉及的药物 13 类,其中以抗感染药最多。在抗感染药中以喹诺酮类药物引发的 ADR 最多,喹诺酮类药物因其抗菌谱广、在组织体液中浓度高、消除半衰期长等特点,且无需皮试,临床使用方便,在我院得到广泛使用。引发 ADR 第二、三位的分别是抗病毒药和消化系统用药。

ADR 所累及的器官、系统损害主要为皮肤及附件损害,临床表现以各种皮疹和皮肤瘙痒为主。主要原因是皮肤反应的临床表现易于观察和诊断,不易与其他疾病相混淆。其次为消化系统,及全身性损害。由于口服药物经消化道吸收,故消化系统症状是该种剂型常见的不

良反应。而且由于抗感染药使用时间长导致的肠道菌群失调及腹泻等不良反应在我院也较为常见。由于我院病毒性肝病患者比例高,致使抗病毒药使用率高。发热、肌肉关节酸痛等全身性损害及血细胞计数减少等血液系统损害是干扰素常见的不良反应。

ADR 的发生与多种因素相关,包括药物本身因素、患者自身体质及药物临床应用(药物配制操作、滴注速度、相互作用等)等。提示临床医护人员诊疗时要了解清楚患者的既往药物过敏史,使用药物时应严格遵守说明书的相关规定,减少 ADR 的发生率,提高我院用药水平。

## 用药分析

### 2012 年第四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 2012 年第四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 2012 年 10~12 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 2012 年第四季度抗菌药物金额总计为 925.92 万元，占全院西药销售额的 8.94%；抗菌药物应用以住院患者用药为主，占 93.80%，其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者，分别占 2.43%、3.19%和 0.58%。

## 2.2 抗菌药物分级使用分布情况

实施抗菌药物分级管理是加强临床用药监控和促进合理用药的有效手段，根据我院抗菌药物分级目录，在 2012 年第四季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 31 个品规，用药金额为 79.86 万元（8.62%）；限制使用级抗菌药物为 26 个品规，用药金额为 453.81 万

元（49.01%）；特殊使用级抗菌药物为 15 个品种，用药金额为 392.25 万元（42.36%），说明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  $\beta$ -内酰胺类、抗真菌药物、喹诺酮类、糖肽类和恶唑烷酮类。其中  $\beta$ -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、 $\beta$ -内酰胺类与  $\beta$ -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 2012年第四季度我院抗菌药物使用类别分布图

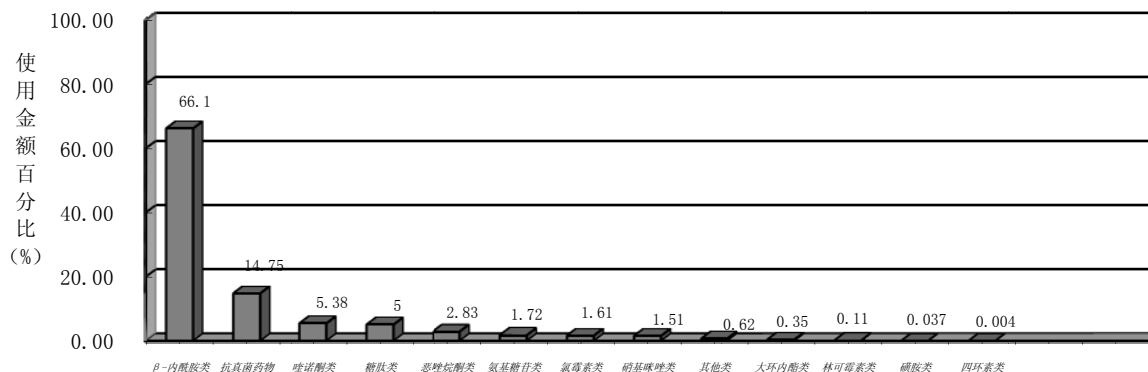
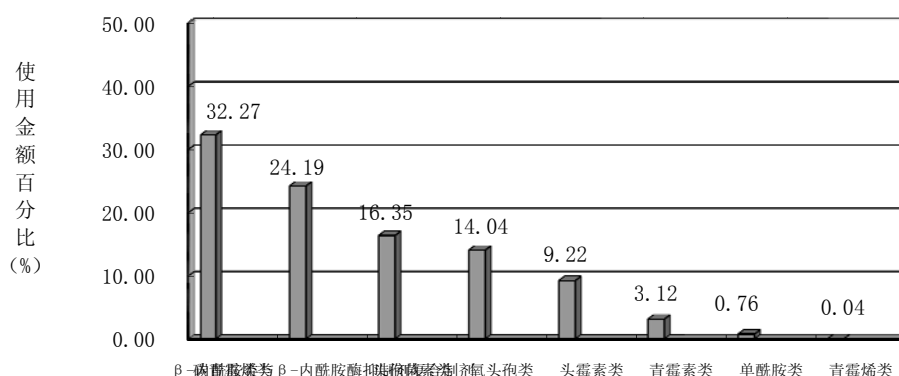


图2 2012年第四季度我院  $\beta$ -内酰胺类药物使用分布图



## 2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2012 年第四季度抗菌药物使用共计 50 个品种, 72 个品规。其中以注射剂使用为主, 品规为 46 个, 占抗菌药物品规数的 63.89%, 注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 94.35%; 口服抗菌药物品规数为 26 个, 占抗

菌药物品种数的 36.11%, 口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 5.65%。我院 2012 年第四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 2012 第四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<br>排序 | 住院患者             |            |            | 门诊患者       |            |            |
|----------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|          | 品名               | 金额<br>(万元) | 构成比<br>(%) | 品名         | 金额<br>(万元) | 构成比<br>(%) |
| 1        | 注射用拉氧头孢钠         | 85.91      | 9.89       | 注射用甲磺霉素苄氨酯 | 12.36      | 21.54      |
| 2        | 注射用比阿培南          | 83.13      | 9.57       | 注射用头孢曲松    | 7.09       | 12.36      |
| 3        | 注射用头孢噻肟钠<br>舒巴坦钠 | 76.53      | 8.81       | 头孢克肟胶囊     | 7.05       | 12.29      |
| 4        | 注射亚胺培南西司他丁       | 57.82      | 6.66       | 伏立康唑片      | 4.89       | 8.52       |
| 5        | 注射用美罗培南          | 56.55      | 6.51       | 硝呋太尔胶囊     | 4.09       | 7.13       |
| 6        | 注射用头孢米诺          | 50.76      | 5.84       | 注射用苄星青霉素   | 2.85       | 4.97       |
| 7        | 注射用醋酸卡泊芬净        | 42.07      | 4.84       | 注射用头孢唑肟    | 2.73       | 4.76       |
| 8        | 注射用头孢唑肟          | 35.03      | 4.03       | 头孢呋辛酯片     | 2.59       | 4.51       |
| 9        | 注射用万古霉素          | 31.94      | 3.68       | 甲磺霉素颗粒     | 2.55       | 4.44       |
| 10       | 注射用头孢吡肟          | 29.49      | 3.40       | 克拉霉素分散片    | 1.40       | 2.43       |

注: 同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

表 2 我院 2012 第四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 <sub>s</sub><br>排序 | 住院患者          |                  |              | 门诊患者      |                  |             |
|------------------------|---------------|------------------|--------------|-----------|------------------|-------------|
|                        | 品名            | DDD <sub>s</sub> | 日均药<br>费 (元) | 品名        | DDD <sub>s</sub> | 日均药费<br>(元) |
| 1                      | 注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠  | 2877.00          | 266.00       | 注射用苄星青霉素  | 4855.00          | 5.87        |
| 2                      | 甲磺酸左氧氟沙星注射液   | 2540.00          | 59.69        | 头孢呋辛酯片    | 4326.00          | 6.00        |
| 3                      | 注射用头孢唑肟       | 1933.00          | 154.40       | 多西环素片     | 3300.00          | 0.09        |
| 4                      | 注射用比阿培南       | 1825.50          | 455.40       | 头孢克肟胶囊    | 2478.00          | 28.47       |
| 5                      | 注射用头孢吡肟       | 1718.50          | 171.62       | SMZ 片     | 1944.76          | 1.33        |
| 6                      | 注射用拉氧头孢钠      | 1579.25          | 544.00       | 甲磺酸左氧氟沙星片 | 1347.00          | 3.66        |
| 7                      | 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 | 1474.50          | 78.82        | 克拉霉素分散片   | 1344.00          | 10.45       |
| 8                      | 注射用美罗培南       | 1092.50          | 424.00       | 甲磺霉素颗粒    | 1273.33          | 20.05       |
| 9                      | 头孢克肟胶囊        | 1034.75          | 28.47        | 盐酸特比萘芬片   | 1253.00          | 9.73        |
| 10                     | 制霉菌片          | 1031.33          | 0.85         | 阿奇霉素分散片   | 1179.00          | 6.05        |

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 2012 年第四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 8.94%, 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 50 种, 品规数也依据方案要求进行严格把关, 能够控制在规定范围内。

由统计结果显示, 我院抗菌药物使用仍以注射剂为主, 其注射剂品种数占抗菌药物品种的 63.89%, 使用金额占抗菌药物总金额的 94.35%。鉴于我国注射剂应用过多的现状, 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, 可达到与注射治疗同样的治疗效果, 可选择口服给药, 以降低注射给药比例。

我国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 93.80%, 门诊抗菌使用金额比例仅为 6.20%, 这与我院为肝病专科有关, 患者人群较单一, 门诊患者多为保肝及抗病毒治疗。

在抗菌药物分级使用管理中, 我院抗菌药物应用主要以二线用药(限制使用级)和三线用药(特殊使用级)为主, 分别占 49.01% 和 42.36%, 与上季度相比, 本季度特殊使用级抗菌药物应用比例有所增长。根据《抗菌药物临床应用管理办法》中第二十七条规定, 应严格控制特殊使用级抗菌药物使用, 特殊使用级抗菌药物不得在门诊和急诊使用, 但在统计中发现, 急诊患者有使用特殊使用级抗菌药物如氨曲南现象。氨曲南属于  $\beta$ -内酰胺类中的单酰胺类抗菌药物, 抗菌谱窄, 只对革兰阴性菌有效, 对需氧革兰阳性菌和厌氧菌无抗菌活性。因本品使用时无需皮试, 且与青霉素类和头孢菌素类等其他  $\beta$ -内酰胺类药物交叉过敏发生率低, 成为临床医师青睐的抗菌药物, 但由于近年来

在临床用量很大, 导致该药物的敏感性下降, 耐药率增高较快, 被列入北京市抗菌药物分级管理目录中作为特殊使用级抗菌药物进行管理, 以控制该药的过度使用, 希望能够引起临床医师关注。

**3.2** 根据抗菌药物使用类别分布情况图表可见, 我院 2012 年第四季度全院抗菌药物应用仍以  $\beta$ -内酰胺类抗生素使用居首位, 占 66.10%。其次为抗真菌药物 (14.75%)、喹诺酮类 (5.38%)、糖肽类 (5.00%) 和恶唑烷酮类 (2.83%)。在  $\beta$ -内酰胺类抗生素使用中, 排在前三位的是碳青霉烯类、 $\beta$ -内酰胺类与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂和头孢菌素类, 分别占 32.27%、24.19% 和 16.35%, 碳青霉烯类抗菌药物仍为目前  $\beta$ -内酰胺类抗生素应用最多的药物种类, 且使用金额有所增长, 因其具有高效、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, 已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, 也是导致抗真菌药物使用始终处于第二位的主要原因。喹诺酮类药物因具有抗菌谱广, 生物利用度高, 组织渗透性好, 无需皮试以及与其他抗菌药很少交叉耐药的特点, 广泛用于革兰阳性和革兰阴性敏感菌株引起的各系统感染, 但随着近年细菌耐药率的增长, 使用量逐渐降低, 本季度使用金额有所减少。糖肽类和恶唑烷酮类抗菌药物为目前治疗革兰阳性菌的最佳治疗药物, 但随着使用量的不断增加, 应警惕细菌耐药性的增长, 合理选择抗菌药物。

**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拉氧头孢钠、注射用比阿培南、注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠、注射用亚胺培南西司他丁和注射美罗培南。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甲磺霉素苄氨酯、头孢克肟胶囊、注射用头孢曲松、伏立康唑片和硝呋太尔胶囊。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、甲磺酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟、注射用比阿培南和注射用头孢吡肟。门诊患者抗菌药物用药频度排序前五位的分别是注射用苄星青霉素、头孢呋辛酯片、多西环素片、头孢克肟胶囊和硝呋太尔胶囊。

从本季度抗菌药物使用情况来看,注射用拉氧头孢钠和注射用比阿培南仍位于住院患者使用金额前两位。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。比阿培南为碳青霉烯类合成抗菌药物,对革兰阳性、革兰阴性的需氧和厌氧菌有广谱抗菌活性,抗绿脓杆菌的活性比亚胺培南强,对需氧性革兰阳性菌的抗菌活性稍低于亚胺培南,抗厌氧菌的活性与亚胺培南相同,且价格上比同类药物低廉,在临床应用较广泛。在本季度抗菌药物应用中,住院患者用药频度排在前两位的是注射用头孢噻肟钠舒巴坦和甲磺酸左氧氟沙星注射液。头孢噻肟钠舒巴坦在本季度呈现用量增长趋势,它是  $\beta$ -内酰胺类与  $\beta$ -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  $\beta$ -内酰胺酶水解,具有明显的增效作用。甲磺酸左氧氟沙星为氟喹诺酮类药物,我院应用剂型为一日一次给药,且无需皮试,

价格低廉,在临床广泛应用。但抗菌药物的过度使用,也会诱发细菌耐药,降低抗菌疗效,因此不应过度集中使用,以防耐药菌出现。

从门诊患者金额排序可见,注射用甲磺霉素苄氨酯位于门诊患者使用金额首位,它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,苄星青霉素居于首位,它属于长效青霉素类,为青霉素的二苄基乙二胺盐,广泛用于梅毒的治疗,该药多集中在性防所门诊患者的使用。从统计数据结果可见,我院抗菌药物住院患者使用用药频度较高的多集中在注射剂型,以高效广谱抗菌药物为主。门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型,如头孢呋辛酯片、头孢克肟胶囊和硝呋太尔胶囊等,其中以头孢克肟胶囊使用最多,头孢克肟为第三代头孢菌素,具有良好的抗菌作用,适用于呼吸系统感染、泌尿系统感染以及胆道感染等,在我院普通门诊、性防所门诊和急诊中应用很广泛。硝呋太尔为硝基呋喃类衍生物,具有广谱抗微生物作用,主要应用于细菌性阴道病、滴虫阴道炎、念珠菌性外阴阴道炎、阴道混合感染,多在我院妇产科门诊和性防所门诊应用。

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,医疗机构要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%。建议临床选择抗菌药物时,除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。

## 我院 2012 年第四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 2012 年 10~12 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，本季度共计抽取 90 份出院病历，按照监测网系统的内容进行逐项填报，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、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》、《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 2012 年第四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  | 29   | 11 | 外二科  | 3    |
| 2  | 外一科  | 9    | 12 | 中毒科  | 3    |
| 3  | 肝肾科  | 6    | 13 | 介入一科 | 3    |
| 4  | 内分泌科 | 5    | 14 | 感染一科 | 2    |
| 5  | 免疫科  | 4    | 15 | 肿瘤科  | 2    |
| 6  | 感染三科 | 4    | 16 | 中西医科 | 2    |
| 7  | 消化一科 | 4    | 17 | 泌尿外科 | 1    |
| 8  | 介入二科 | 4    | 18 | 耳鼻喉科 | 1    |
| 9  | 综合科  | 3    | 19 | 眼科   | 1    |
| 10 | 消化二科 | 3    | 20 | 重肝科  | 1    |
| 合计 |      | 90   |    |      |      |

表 2 我院 2012 年第四季度病历点评结果汇总表

| 项目         | 非手术组    |          |         | 手术组      |         |         |
|------------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|
|            | 10 月    | 11 月     | 12 月    | 10 月     | 11 月    | 12 月    |
| 抗菌药物使用率    | 40.00%  | 13.33%   | 53.33%  | 93.33%   | 78.57%  | 93.33%  |
| 平均住院天数     | 16.53   | 20.07    | 12.00   | 14.27    | 10.40   | 11.33   |
| 平均西药费用     | 9599.76 | 13958.02 | 7341.31 | 11187.48 | 5138.20 | 6073.36 |
| 抗菌药物平均费用   | 820.51  | 1057.31  | 1480.83 | 2758.21  | 573.20  | 1129.26 |
| 治疗用药病原学送检率 | 60.00%  | 50.00%   | 100.00% | 0.00%    | 0.00%   | 0.00%   |
| 不合理病历比例    | 6.67%   | 6.67%    | 13.33%  | 80.00%   | 66.67%  | 60.00%  |

由表 1 可见，抽取的病历涉及大部分临床

科室，覆盖面较广，手术组病历则主要以妇产

科和外科为主。

由表 2 可见,非手术组抗菌药物使用率均低于卫生部规定的不得高于 60%标准,治疗用药病原学送检率较高,超过不应低于 30%的要求,说明我院在抗菌药物应用中能够重视病原学培养。从不合理病历比例来看,我院非手术组不合理现象较少,手术组不合理用药现象偏高,多集中在围术期预防用药,如预防用药给药时机不当、预防用药时间过长、预防用药起点过高、预防用药选择不当和预防用药联合应用比例增高等,希望能够引起临床医师广泛关注。

### 三、不合理用药具体表现

#### 3.1 预防用药给药时机不当

3.1.1 剖宫产术的预防给药时机应在术前 0.5~2h 内给予抗菌药物或脐带夹闭后立即给予,由于术前应用抗菌药物对胎儿会造成一定的影响,可掩盖新生儿败血症的症状,产生新生儿耐药等现象,故推荐在剖宫产术中脐带夹闭以后应用抗菌药物为最佳预防给药时机。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。从我院的病历可见,剖宫产术预防用药均在术后进行,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。

3.1.2 手术患者预防性应用抗菌药物的目的是使手术期间的血清和组织的药物浓度超过手术中可能污染病原菌的 MIC,因此应在手术前 0.5~2 小时内给药,或麻醉诱导时给药。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。从我院的病历可见,部分手术如动静脉瘘修补术和宫颈锥切术,预防用药均在术后进行,术前未预防用药,建议应严格遵守预防给药时间,以保证预防用药的目的。

#### 3.1.3 根据《抗菌药物临床应用指导原则》

和《卫生部围手术期病人预防使用抗菌药物合理性评价标准》的规定:对于手术时间 $\geq 3h$ ,术中出血大于 1500ml,术中应追加一次预防用药。而个别手术病历,如脾切除+门奇静脉断流术+肝活检术+门静脉测压术,手术时间长达 5h,预防用药仅在术前 30 分钟预防用药,术中未追加用药,这样会导致抗菌药物有效浓度降低,不能达到抗菌疗效。

#### 3.2 预防用药时间过长

多数研究结果显示,在手术切口缝合后继续预防性使用抗菌药物并无必要,而且延长预防性使用抗菌药物应用与耐药菌的出现密切相关。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。从我院出院病历可见,我院手术病历如剖宫产术预防用药时间均超过 48h,肝动脉化疗栓塞术预防用药时间也超过 24h。

#### 3.3 预防用药起点过高

手术后预防用药主要目的是预防切口感染,应主要针对革兰阳性菌,第一代头孢菌素对革兰阳性菌具有较好疗效,可作为首选药物。我院部分手术病历,预防用药多选择拉氧头孢、哌拉西林钠舒巴坦钠和头孢噻肟钠舒巴坦钠等,这些抗菌药物抗菌谱广,抗菌疗效强,不宜作为预防用药,以防止因过度应用导致耐药菌增长。

#### 3.4 预防用药选择不当

氨基糖苷类抗菌药物因具有耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞作用,副作用较大,不推荐作为预防用药应用,我院妇产科部分剖宫产手术病历,应用依替米星作为预防用药,应引起重视。另一例患者围术期应用氨曲南作为预防用药,氨曲南为窄谱抗菌药物,主要用于革兰阴性菌治疗,由于切口感染的病原菌主要为革兰阳性菌,因此药物选择不合理,另外氨曲南已被列为北京市抗菌药物分级管理目录中作为特殊使用级抗菌药物管理,应严格控制使

用，以防止耐药菌的过度增长。

### 3.5 预防用药联合应用不合理

从调查病历发现，我院妇产科子宫下段剖宫产术后患者多数采用联合用药预防术后感染，根据《卫生部围手术期病人预防使用抗菌药物合理性评价标准》中参考的预防用药方案，对于剖宫产手术预防用药推荐使用一代头孢菌素，无需联合用药。对于存在高危因素的患者，才考虑使用一、二代头孢菌素联合抗厌氧菌药物进行预防。

### 3.6 治疗用药联合应用不合理

抗菌药物的联合应用要有明确指征：单一一片联合治疗。根据社区获得性肺炎推荐的治疗方案为呼吸喹诺酮类或  $\beta$ -内酰胺抗生素+大环内酯类； $\beta$ -内酰胺抗生素+阿奇霉素或呼吸喹诺酮类。该患者抗感染治疗采用四种抗菌药物联合应用，属于用药过度。

### 3.7 给药次数不合理

患者因腹腔镜下全子宫切除术，术后给予头孢曲松 1g，每日 2 次，静滴预防感染。头孢曲松半衰期长，每日一次给药即可维持血药浓度而不降低疗效，虽然药品说明书中记载也可每日两次给药，但每日一次用药将会提高患者依从性，并降低患者的治疗次数，可作为最佳的治疗方案。

### 3.8 重复用药

患者因感染给予甲磺酸左氧氟沙星注射液 0.5g，每日一次静滴联合应用乳酸左氧氟沙星注射液 0.3g，每晚一次静滴进行抗感染治疗，两者均属于氟喹诺酮类抗菌药物，不宜联用，

药物可有效治疗的感染，不需联合用药，有指征联合用药的情况有病原菌尚未查明的严重感染，包括免疫缺陷者的严重感染；单一抗菌药物不能控制的需氧菌及厌氧菌混合感染，2 种或 2 种以上病原菌感染；单一抗菌药物不能有效控制的感染性心内膜炎或败血症等重症感染；需长程治疗，但病原菌易对某些抗菌药物产生耐药性的感染，如结核病、深部真菌病。由于药物协同抗菌作用，联合用药时应将毒性大的抗菌药物剂量减少。调查中发现一例患者因社区获得性肺炎，给予哌拉西林舒巴坦+甲磺酸左氧氟沙星+乳酸左氧氟沙星+阿奇霉素容易导致药物过量而引起药物的不良反应。另一患者因阿米巴肝脓肿，行腹腔穿刺冲洗术，术后给予奥硝唑氯化钠注射液 0.5g，ivgtt,q12h 及替硝唑片 2g，po,qd，同时给予甲硝唑注射液腹腔冲洗治疗。奥硝唑、替硝唑及甲硝唑同属硝基咪唑类抗生素，对阿米巴病原虫均有效，三药联用属重复用药，不但增加患者经济负担，而且也会导致药物叠加引起不良反应增多。

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、治疗用药病原学送检率、治疗用抗菌药物用药选择、用法用量、给药途径以及溶媒选择等方面能够基本达到卫生部要求，但针对围术期抗菌药物预防用药仍需要进一步改进，应规范预防用药给药时机、预防用药选择以及预防用药疗程等，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，真正提高抗菌药物合理应用水平。

## 2013 年第一季度处方调查汇总结果

药学中心 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》和新出台的《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定，我院药学中心门

诊药房每月随机抽取一周（周一至周五）门诊西药处方进行评价，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

2013 年第一季度处方调查分析结果汇总如下：

### 一、抽样方法

2013 年第一季度门诊西药处方，每日处方随机抽取 100 张，每月共计抽取处方 500 张，2013 年第一季度性防所门诊西药处方，每日处方随机抽取 20 张，每月共计抽取处方 100 张。现已抽取 1 月 7 日—11 日，2 月 4

日—8 日，3 月 4 日—8 日门诊西药处方及性防所门诊西药处方，逐一记录处方中药品剂型、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。

### 二、调查结果

#### 1、我院公费药品与自费药品使用分布情况

表 1 处方中公费药品与自费药品比例分布

| 项目      | 公费药品  | 自费药品  |
|---------|-------|-------|
| 药品剂数    | 2238  | 382   |
| 构成比 (%) | 85.42 | 14.58 |

#### 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。西药处方中口服药品 2060 剂(78.63%)、注射药品 365 剂(13.93%)和外用药品 195 剂(7.44%)。调查处方以单药为主，占 69%。处

方金额多集中在 100~500 元及 500~1000 元，分别占调查处方的 41.11%和 34.94%，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            | 100~500 | 500~1000 | 1000~5000 | >5000 |
| 处方数(张)  | 1242            | 374   | 123  | 44   | 17   | 282             | 740     | 629      | 147       | 2     |
| 构成比 (%) | 69              | 20.78 | 6.83 | 2.45 | 0.94 | 15.67           | 41.11   | 34.94    | 8.17      | 0.11  |
| 平均数     | 1.46 种/单张处方     |       |      |      |      | 542.57 元/单张处方   |         |          |           |       |

#### 3、抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中，抗菌药物处方 93 张，仅占 5.17%。抗菌药物处方大幅度下降。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，不合格处方共 131 张，占调查处方的 7.28%。其中不合格项目主要反映在诊断与用药不符、用法用量与说明书不符、用药次数不合理、未注明单次剂量、给药途径不合理、给药时间不合理、选药不当等方面。具体详情见表 3。

#### 4、不合格处方情况

表 3 不合格处方统计构成比

| 项目         | 处方张数 (张) | 占不合格处方百分比 (%) | 占调查处方百分比 (%) |
|------------|----------|---------------|--------------|
| 诊断与用药不符    | 43       | 32.82         | 2.39         |
| 用药时间不合理    | 5        | 3.82          | 0.28         |
| 用法用量与说明书不符 | 70       | 53.43         | 3.89         |
| 给药途径不合理    | 10       | 7.64          | 0.56         |

|             |     |       |      |
|-------------|-----|-------|------|
| 重复用药        | 2   | 1.53  | 0.11 |
| 新生儿未注明日, 月龄 | 1   | 0.76  | 0.05 |
| 合计          | 131 | 100.0 | 7.28 |

### 三、结果分析

1、从此次调查结果可以看出, 第四季度我院公费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 542.57 元。处方金额多集中在 100~500 元和 500~1000 元, 分别占调查处方的 41.11% 和 34.94%, 其中单张金额 >5000 元的仅有 2 张, 单张金额超过万元的处方有 0 张, 最高单张处方金额为 7696 元。单张处方金额与处方平均金额大幅度下降, 这与我院医务科对大处方坚决制止的政策与措施, 以及近期“优化药占比”等措施有很大关系。

2、我院门诊用药仍以口服剂型为主, 占 78.63%; 单张处方剂数也主要以单品种为主, 占 69%, 单张处方平均品种数为 1.46 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。

3、所调查处方中, 抗菌药物处方为 93 张, 仅占西药调查处方的 5.17%。符合我国卫生部 2010 年 11 月施行的《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。

#### 4、不合格处方具体情况

##### (1) 用法用量与说明书不符

此次调查中我院处方存在用法用量与说明书不符现象。主要包括: 给药次数不合理、超剂量给药、给药途径不当和给药时间不合理等。根据《处方管理办法》规定, 药品用法用量应当按照药品说明书规定的常规用法用量使用, 特殊情况需要超剂量使用时, 应当注明原因并再次签名。典型实例见表 4。

表 4 处方用法用量与说明书不符典型实例

| 药品名称         | 处方用法用量        | 说明书规定用法用量              | 不合格原因         |
|--------------|---------------|------------------------|---------------|
| 硝呋太尔制霉素阴道软胶囊 | 单次用量无, 数量 4 盒 | 一日一次, 一次一粒             | 数量过多, 未注明单次剂量 |
| 银杏叶提取物滴剂     | 单次剂量: 一次 3ml  | 说明书用法: (一次 1-2 毫升)     | 超剂量使用         |
| 苯磺酸氨氯地平片     | 早晚饭后 30 分钟服用  | 每日 1 次, 最大量 10mg       | 给药次数不合理       |
| 门冬胰岛素注射液     | 单次剂量 10 支     | 每日每公斤体重 0.5-1.0 国际单位之间 | 给药剂量不当        |
| 茴三硫胶囊        | 单次剂量: 50mg    | 单次剂量: 25mg             | 超剂量给药         |
| 托拉塞米片        | 早晚饭后 30 分钟服用  | 说明书用法: 每日一次            | 给药次数不合理       |

##### (2) 诊断与用药不符

根据处方管理办法规定, 药师应对临床诊断与用药的符合性进行审查。此次调查中发现我院门诊处方诊断与用药存在不符现象。如: ①诊断为“慢性乙肝”; 处方开具“枸橼酸莫沙必利片”;

②诊断为“早孕”; 处方开具“替比夫定片”; ③诊断为“慢性丙型肝炎”; 处方开具“布洛芬缓释胶囊”; ④诊断为“围产保健”; 处方开具“头孢呋辛酯片”;

- ⑤诊断为“体格检查”； 处方开具“乙肝疫苗”；  
⑥诊断为“早孕”； 处方开具“硝呋太尔胶囊”；  
⑦诊断为“妇检”； 处方开具“戊酸雌二醇片”；  
⑧诊断为“产后随诊”； 处方开具“甲硝唑氯己定洗剂”  
⑨诊断为“慢性乙型病毒性肝炎，肝纤维化”；  
处方开具“硒酵母片，玻璃酸钠滴眼液”；

在所调查的妇产科处方中，多张处方中临床诊断均为“产科检查”、“产前检查”、“早孕”等。建议产科医师在开具处方中应将诊断进一步明确，与处方用药相符合。

#### （3）给药途径不适宜

聚乙二醇干扰素  $\alpha-2b$  注射液；用法：IM/QD。说明书要求用法 sc（皮下）

#### （4）给药时间不合理

- ①雷贝拉唑钠肠溶片； 用法：早、晚饭后

30 分钟服用

说明书用法：一日一次，晨服

- ②盐酸伐昔洛韦分散片；用法：早饭后 30 分钟服用

说明书用法：一日二次，饭前空腹服用

（5）另外，调查中还发现未写患者年龄等现象。《处方管理办法》规定患者年龄应当填写实足年龄，新生儿、婴幼儿不能写 0 岁，应当写日、月龄，必要时注明体重。

#### （6）重复用药

硝苯地平控释片；硝苯地平片

两个药为同一种药。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。

## 药物与临床

# 他克莫司与抗真菌药物的联合抗真菌作用与机制

刘萍，陈旭，侯应龙，孙淑娟

近年来，深部真菌感染的发病率呈明显上升趋势，并且药物选择方面存在着品种有限、不良反应大、价格过高、治疗效率低等问题。同时由于某些抗真菌药物如氟康唑（fluconazole）的长期使用，其耐药性不断增加，这为临床治疗带来了新的压力和挑战。联合用药能够缩短疗程、减少药物不良反应、扩大药物抗菌谱、避免耐药性的出现，是治疗真菌感染的一个方向。由于抗真菌药物数量有限，且价格相对昂贵，联合用药的范围不仅仅局限于抗真菌药物之间，对于非抗菌药物与抗真菌药物的联合抗真菌作用已有许多研究报

道。其中，免疫抑制药他克莫司（tacrolimus，FK506）与抗真菌药物的联合抗真菌作用得到了国内外学者的关注。本文对FK506 与各类抗真菌药物的体外联合抗真菌作用及机制作一综述。

## FK506 与唑类药物的联合抗真菌作用与机制

1 FK506 与唑类药物的联合抗真菌作用  
唑类药物是一类通过抑制麦角固醇合成而起作用的抗真菌药物，其品种包括氟康唑、伊曲康唑（itraconazole）、伏立康唑（voriconazole）、酮康唑（ketoconazole）

等。此类药物品种繁多，因其治疗效果较好、价格相对较低、不良反应较小而被广泛应用。

氟康唑作为唑类中最常用的抗真菌药物，其与FK506的合用效果也是研究关注的焦点。很多实验结果表明，FK506与氟康唑的协同作用主要表现为增强氟康唑抗真菌作用和扩大抗菌谱。SUN等报道，FK506与氟康唑合用对唑类耐药的白色念珠菌有协同抗真菌作用；UPPULURI等的研究结果表明FK506与氟康唑联用在体外及体内均对形成生物膜的白色念珠菌有协同抗真菌的作用（产生生物膜是白色念珠菌产生耐药的机制之一）。KONTOYIANNIS等采用棋盘微量稀释法研究了FK506和氟康唑合用对新生隐球菌的作用，测得其对于新生隐球菌的FIC指数为0.25（0.03~1），表明FK506与氟康唑合用对新生隐球菌有效。由此可见，FK506与氟康唑合用，扩大了氟康唑的抗菌谱，提高了耐药真菌对氟康唑的敏感性，并对生物膜内的白色念珠菌也有效。

伊曲康唑是上市较早的唑类抗真菌药之一。有研究报道，唑类耐药的白色念珠菌对FK506与伊曲康唑联用敏感。OZAWA等研究了FK506与伊曲康唑对5株须疮癣菌属真菌的联合抗真菌作用，结果其FIC值分别为0.178、0.375、0.313、0.753、0.999。通常研究中常用FIC指数（FICindex）作为判断2种药物联合作用的标准：协同（FIC index $\leq$ 0.5），相加（FIC index：0.5~1），无关（FIC index：1~2），拮抗（FIC index $>$ 2），按照此标准FK506与伊曲康唑合用对3株须疮癣菌真菌产生了协同抗真菌作用，对2株产生了相加抗真菌作用。

伏立康唑为新型唑类抗真菌药物。STEINBACH等采用棋盘微量稀释法测定了FK506与伏立康唑合用对12株临床分离的烟曲霉（*Aspergillus fumigatus*）的联合抗真菌效果，结果表明FK506与伏立康唑有协同作用，且对来源不同的菌株（器官移植与非器官移植患者）作用无明显差异。

酮康唑是唑类药物使用较早的一个药物，由于不良反应较大目前常用于真菌感染的局部用药。MAESAKI等报道，FK506与酮康唑合用对唑类耐药的白色念珠菌的抗真菌效果优于酮康唑单用。SUGITA等研究了FK506与酮康唑合用对11种125株马拉色霉菌属真菌的联合作用，结果显示合用可产生协同作用，其FIC值小于0.25。

## 2 FK506 与唑类联合抗真菌作用机制

免疫抑制药FK506是钙调蛋白磷酸酶（calcineurin, CaN）的特异性抑制药。在人体细胞中，FK506能与T细胞上的受体FK506结合蛋白（FKBFs）结合，形成FK-FKBFs复合物，此复合物与CaN结合并抑制其活性进而起到抑制细胞免疫的作用。在真菌细胞内也存在FKBFs CaN，并且CaN是钙信号传导途径的重要组成部分。有研究认为，在真菌细胞膜受损的情况下，CaN的作用对菌株的存活极为重要，在白色念珠菌细胞中CaN在感受外界刺激、信号传导及致病性等方面均起关键作用。另外，MAESAKI等通过采用同位素 $^3\text{H}$ 标记法测定了伊曲康唑、氟康唑、酮康唑与FK506合用前后唑类在真菌细胞内含量的变化，发现与FK506合用后，进入细胞内的唑类药量增加，由此推测FK506是通过增加唑类在细胞内的含量而与唑类产生协同抗真菌作用。

综上，FK506与唑类药物合用时，FK506通过抑制真菌细胞内CaN，进而在唑类药物作用于真菌细胞膜后，抑制真菌细胞膜损伤应激反应，进一步杀死真菌细胞；另外，合用也可使原本不敏感菌的药敏活性增加。两者合用增加唑类药物作用的敏感性，扩大唑类抗菌谱，而产生协同抗真菌作用。

**FK506 与多烯类抗生素的联合抗真菌作用与机制** 多烯类抗生素是以选择性的与真菌细胞膜的麦角固醇结合破坏真菌细胞膜为机制的一类抗真菌药物。两性霉素B（amphotericin B）是多烯类抗生素的代表药物之一。

KONTOYIANNIS 等采用棋盘微量稀释法研究了FK506 与两性霉素B合用对74 株新生隐球菌的作用, 结果表明2 药合用对其中67 株菌有协同抗真菌作用, 其平均FIC为0.25 (0.03~2), 并且发现新生隐球菌感染的患者服用他克莫司或钙通道相关的其他免疫抑制药90d 的存活率比不服用的患者高(91vs. 61.5%,  $P=0.020$ )。STEINBACH 等采用棋盘微量稀释法研究了两性霉素B与FK506合用抗临床分离曲霉的作用, 结果也显示两者具有协同抗真菌作用。

有关FK506和多烯类合用的机制尚未明确, 相关的报道较少。作用机制可能为多烯类药物与麦角甾醇结合后, 细胞膜通透性改变; FK506与FKBFs 结合形成结合物, 该复合物结合并抑制CaN, 使得细胞膜应激反应消失, 进一步加快细胞内物质的外漏, 因而与多烯类存在协同抗真菌作用。

**FK506 与棘白菌素类药物的联合抗真菌作用与机制** 棘白菌素类药物是干扰真菌细胞壁 $\beta$ -葡聚糖合成的一类抗真菌药物。卡泊芬净(caspofungin)是棘白菌素类中上市较早的一个药物。KONTOYIANNIS等采用药敏纸片法检测卡泊芬净与FK506合用对于临床分离的10株曲霉的作用, 结果表明合用时比单用卡泊芬净产生的抑菌圈明显增大; POETA 等采用棋盘微量稀释法研究了FK506 与卡泊芬净对新生隐球菌的联合作用, 测得平均FIC值为0.25; STEINBACH 等报道FK506 与卡泊芬净合用在体外对曲霉的平均FIC值为0.27, 即存在协同作用。

相关机制研究表明, 棘白菌素类药物抗真菌作用是通过抑制真菌1, 3- $\beta$ -D-葡聚糖合成酶, 引起细胞壁结构破坏而使菌体破裂、死亡。在真菌细胞中CaN 能够调节编码1, 3- $\beta$ -D-葡聚糖合成酶的基因FKS1 和FKS2 的转录。酵母菌和念珠菌分离株中的FKS1 和FKS2 基因的突变与卡泊芬净耐药性有关研究发现, FK506作为钙调磷酸酶抑制药, 会影响到真菌1, 3- $\beta$

-D-葡聚糖合成酶的活性, 继而与棘白菌素产生药物相互作用。

**FK506 与丙烯胺类药物的联合抗真菌作用及机制** 丙烯胺类是以阻断真菌细胞膜麦角固醇合成为机制的一类抗真菌药物。特比萘芬(terbinafine)是丙烯胺类药物的代表药物之一。ONYEWU 等研究了特比萘芬与FK506的联合作用及分子机制, 实验采用了特殊的基因缺陷菌株: 野生白色念珠菌、编码CaN 基因表达缺失和编码CaN 基因重组的白色念珠菌株(cnb1/cnb1, cnb1 / cnb1CNB1)、2 种编码FKBFs基因表达改变的白色念珠菌(CNB1-1 / CNB1, rbp1 / rbp1)、对Ca<sup>2+</sup>浓度变化不敏感的白色念珠菌(erg24 / erg24)、对FK506 敏感的白色念珠菌(erg6 / erg6)、克柔念珠菌和光滑念珠菌等9 株真菌。结果显示FK506 与特比萘芬合用对野生型的白色念珠菌有明显的协同抗真菌作用(FIC=0.03), 而对于CaN和FKBFs 表达缺陷的白色念珠菌则无协同作用(FIC=2.0)。从而证实CaN 和FKBFs 是FK506 发挥作用的关键因素。由此推测FK506与丙烯胺类合用协同抗真菌作用的机制: 后者使真菌细胞膜合成受阻后改变细胞膜的通透性, FK506 进入细胞并与FKBFs结合形成复合物, 此复合物与CaN 结合并抑制其活性, 使得细胞膜应激反应消失, 进一步加快细胞内物质的外漏。

**小结** FK506作为免疫抑制药而应用于临床, 近年来随着钙离子拮抗药的联合抗真菌作用的发现与研究, FK506的协同抗真菌作用才逐渐被人们所发现。研究报道FK506 在单独使用时, 抗真菌作用较弱或无效, 但当与各类抗真菌药物联合使用时, 对白色念珠菌、新生隐球菌、曲霉菌、须疮癣菌属真菌等表现出协同抗真菌作用, 其作用表现为增加抗真菌药物的敏感性与抗真菌谱<sup>2</sup> 方面, 并对真菌生物膜有一定的抑制作用。

机制研究发现, FK506与抗真菌药物协同作用的分子基础是真菌细胞中存在CaN 和

FKBFs。一方面,对于唑类、多烯类、丙烯胺类等作用于真菌细胞膜的抗真菌药物来说,FK506抑制CaN介导的细胞膜损伤应激反应,使得真菌在麦角甾醇合成或作用受阻后其细胞膜的通透性进一步改变,进入细胞内的抗真菌药物增加,扩大了杀菌作用。另一方面,对于棘白菌素类这一作用于真菌细胞壁的抗真菌药物来说,FK506与之合用产生协同作用的机制可能与CaN 调控细胞壁合成相关基因有关。FK506 抑制CaN,影响基因FKS1和FKS2 在内的多种基因的表达,进而对真菌细胞壁的合成等过程产生影响,有利于抗真菌药物的作用。然而FK506 单用时并不存在体外抗真菌的活性,由此可知FK506发挥抗真菌作用的一个重要条件就是与抗真菌药物合用——药物首先破坏真菌的生物学屏障,FK506 才可进一步的发挥

生物学效应。可见,FK506 与抗真菌药物的协同作用是通过两者的相互作用来实现的。

目前临床存在FK506与抗真菌药物合用的用药机会。器官移植的患者常使用抗真菌药物预防或治疗真菌感染,而免疫抑制药FK506是器官移植患者的常规用药。近年来国内外许多研究报道FK506与抗真菌药物合用以后,FK506血药浓度升高,容易发生不良反应。临床用药时应注意调整抗真菌药物的剂量,并监测FK506 的血药浓度, 避免不良反应的发生。

综上所述,目前对FK506与抗真菌药物合用的协同抗真菌作用研究较多,但相互作用的机制研究还处在较基础的阶段,有待进一步的研究。(摘自中国新药与临床杂志,2010年9月,第29卷,第9期)

## 慢性乙型肝炎抗病毒药物的临床应用

药学中心 王晴

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国最常见的慢性传染病之一,是由乙型肝炎病毒—HBV 感染引起严重危害人类健康的疾病。抗病毒治疗是慢性乙型肝炎最常用的方法也是最重要的治疗手段。根据临床经验和医学研究结果,对抗病毒药作一总结,为临床应用提供参考。

目前国内外公认有效的抗HBV 药物包括干扰素类和核苷类似物(NA)。干扰素有普通干扰素(interferon, IFN)、聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)。NA 已经批准上市的有拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LDT)。

### 1、干扰素(interferon, IFN)

因其具有干扰病毒感染和复制的能力故称干扰素,是目前公认的抗乙肝病毒的主要药物。1992年美国FDA 批准干扰素应用于临床。IFN与与细胞特异性受体结合,在细胞内产生

抗病毒蛋白,激活核苷酸内切酶,使病毒单链RNA和DNA降解,从而达到抑制病毒合成的目的。其作用位点是HBV-DNA。此外,IFN还可增强如NK细胞的细胞活性。

#### 1.1 IFN- $\alpha$

IFN- $\alpha$ 是目前国内、外公认治疗病毒性肝炎的有效药物,其HBeAg血清转换率高,疗程相对固定,停药后持续应答率高,变异率低,不良反应较大。但IFN- $\alpha$ 的抗HBV作用主要为抑制病毒复制,难以清除病毒,复发率较高。

#### 1.2 PEG-IFN

为IFN结构修饰后通过聚乙二醇技术获得。通过聚乙二醇支链结合到基础的IFN $\alpha$ -2a分子上,使药物的 $T_{1/2}$ 由原来的7-10h延长至77h,与普通的IFN 隔日一次相比只需每周一次给药,同时也保证了相对稳定有效的血药浓度。治疗HbeAg(+)或(-)乙肝患者疗效均优于普通IFN- $\alpha$ ,且毒性并未增加。临床试验表明,

PEG-IFN  $\alpha$ -2a 6个月较传统的IFN  $\alpha$ -2a抗病毒治疗近提高了1倍。4个月疗程的PEG-IFN  $\alpha$ -2a治疗HBeAg(+)的慢性乙型肝炎取得33%的HBeAg和HBV-DNA转阴。而对照组仅有12%。

HBeAg(+)慢性乙肝患者,普通IFN  $\alpha$ 一般疗程为6个月,为提高疗效可延长疗程至1年或更长。PEG-IFN  $\alpha$ : 疗程1年。HBeAg阴性慢性乙肝患者,不论普通IFN  $\alpha$ 和PEG-IFN  $\alpha$ 疗程至少为1年,治疗应答率是40%-90%,停止治疗1年后复发率是80%<sup>[3]</sup>。

## 2、核苷类似物 (NA)

具有抑制病毒DNA聚合酶的作用,药物进入体内后首先磷酸化为三磷酸盐或二磷酸盐形式,然后取代HBV复制过程中聚合酶链延长所需的结构相似的核苷,从而终止链的延长,达到抑制HBV-DNA复制的目的。

### 2.1 拉米夫定 (LAM)

表1 LAM用药1至5年血清转换率和耐药率变化表

|                        | 用药 1 年  | 2 年 | 3 年 | 4 年 | 5 年 |
|------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|
| CHB 患者 HBeAg (+) 血清转换率 | 16%-22% | 29% | 40% | 47% | 50% |
| 耐药率                    | 24%     | 38% | 50% | 67% | 70% |

### 2.2 阿德福韦酯 (ADV)

通过竞争病毒多聚酶而进入HBV DNA合成,由于ADV并无3-羟基,其后的核苷酸不能继续连接,迫使病毒DNA链合成终止。阿德福韦还可以诱导内生性 $\alpha$ -干扰素,增加自然杀伤细胞(NK)的活力和刺激机体的免疫反应。

临床研究显示,在HBeAg(+)或(-)患者,10mg/QD口服,治疗48周后,体内cccDNA和HBsAg的水平都会下降,均示了良好的抗病毒效果,延长治疗至144周能有更好的抗病毒效果。

在ADV单药或联合LAM治疗LAM耐药的59例CHB HBeAg(+)患者的随机临床试验结果表明,

是第一个被批准抗乙型肝炎病毒的核苷类似物,其作用位点是HBV-DNA聚合酶,竞争抑制聚合酶的活性造成HBV-DNA的合成终止,从而抑制病毒复制,减缓肝脏炎症恢复肝功能。此外,还能有效减少星状细胞的激活及胶原纤维的合成,阻止肝纤维化的发生发展。

许多临床随机对照试验表明,对于HBeAg(+)慢性乙肝患者,10mg/QD,口服能够迅速抑制HBV-DNA水平,HBeAg血清转换率随治疗时间延长而升高。LAM用于长期治疗时,HBV-DNA聚合酶C段的酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)基序变异可导致耐药的发生,YMDD变异一般发生于治疗后6个月,并随治疗时间延长而迅速升高(见表1)。变异发生后往往伴随血清HBV-DNA、ALT升高、肝组织病变的进展。

治疗48周后,ADV单药或联合LAM治疗患者都取得了病毒学和生化学应答,优于继续LAM治疗患者,其中ADV单药或联合LAM血清HBV-DNA中位数水平较基线分别下降了4.04、3.59(log10copies/ml),ALT较基线水平的下降了47%、53%,ADV单药或联合LAM治疗的结果相似。而ADV在治疗CHB HBeAg(+)之中较少产生耐药,且耐药率增长缓慢。而在CHB HBeAg(-)中耐药显著增高(见表2)。而根据两药不同特点,LAM相较ADV耐药比例高出数倍,而ADV可抑制LAM耐药的HBV,且ADV与其他核苷类似物无交叉耐药,故ADV患者产生耐药可换用LAM或ETV。

表2 ADV用药1至5年耐药率变化表

| 耐药率              | 用药 1 年 | 2 年  | 3 年  | 4 年 | 5 年   |
|------------------|--------|------|------|-----|-------|
| CHB 患者 HBeAg (+) | 0%     | 1.6% | 3.1% | --  | --    |
| CHB 患者 HBeAg (-) | 0%     | 3%   | 11%  | 18% | 28.6% |

### 2.3 恩替卡韦 (ETV)

对HBV-DNA 复制的起始、逆转录和DNA 正链合成等3 个阶段具有抑制作用。体外应用HBV 转染细胞的药敏试验显示, 恩替卡韦的抗病毒活性是其他核苷类似物的300倍以上, 是目前上市的核苷酸类似物中抗病毒作用最强、耐药是最低的药物<sup>[7]</sup>。

在715 例HBeAg 阳性和648 例HBeAg 阴性慢性乙肝的核苷类似物初治患者中, 与拉米夫定组对比, 恩替卡韦组显示了更加明显的组织

学改善, 同时降低了患者病毒血症 (包括HBV DNA含量和HBeAg 血清转换率), 使患者ALT 水平恢复正常<sup>[8,9]</sup>。单独使用ETV初治: 0.5mg/QD, 口服, 1 年后的临床耐药发生率不到1%, 5 年后为1.2%<sup>[10]</sup>, 而对比单独使用ETV的患者, LAM耐药的患者换用ETV治疗1~5年 后的临床耐药率增长迅速, 在这些患者中推荐口服恩替卡韦1mg/QD。可见ETV在LAM失效患者中的耐药发生率会明显增加 (见表3), 因此对于初治患者ETV可作为首选药物使用。

表3 ETV用药1至5年耐药率变化表

| 耐药率            | 用药1年 | 2年  | 3年  | 4年  | 5年   |
|----------------|------|-----|-----|-----|------|
| 单独使用ETV初治      | 1%   | —   | —   | —   | 1.2% |
| ETV用于LAM耐药后的治疗 | 6%   | 15% | 36% | 46% | 51%  |

### 2.4 替比夫定 (LDT)

具有很强的抑制HBV 复制的活性, 对HBeAg (+) 患者可以加速HBeAg 血清转换, 停药后持久应答率较高, 安全性良好, 是FDA 唯一认可的妊娠B 类药物, 我院也用于临床CHB的妊娠期患者的母婴阻断。

LDT 能够选择性地使YMDD位点变异, 但变异率低, CHB患者HBeAg (+) 1年变异率为3%, CHB患者HBeAg (-) 患者为2%。与常用核苷类药物相较, 使用LDT对中国CHB患者治疗一年后, 其显出更出色的抗病毒能力及临床疗效。而目前发现LDT关键的耐药类型为rtM204I。LAM耐药的患者对一些左旋核苷类似物 (左旋脱氧胸腺嘧啶-替比夫定、左旋脱氧胞嘧啶-克来夫定、恩曲他滨) 发生交叉耐药, 因此LDT不能用于对LAM耐药的患者。

关于LDT单独治疗发生周围神经病变的报道, 2008 欧洲药品管理局 ( EMEA) 发布一则信息, 警示医生CHB患者使用LDT存在发生周围神经病变的风险, 并观察到使用替比夫定与聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 联用有周围神经病变增加的风险。

### 2.5 新药替诺福韦酯 (TDF)

为FDA批准上市HIV抗感染用药。已批准的剂量300mg/QD 比ADV10mg/QD高得多。因此,

研究中显示比ADV 有更强的抗病毒作用。也被应用于CHB的抗感染治疗中, 临床实验表明TDF的疗效优于ADV。目前对TDF在肾功能不全、肝功能不全患者以及肝移植患者中的疗效及安全性均有很少量的报告, 但仍需进一步大规模的临床观察和研究, 其仍是一个有治疗前景的新药物 (核苷类似物)。

同样具有CHB抗感染治疗作用的恩曲他滨和克来夫定也在临床试验中。

### 3 前景与展望

CHB抗病毒治疗的重要性逐渐被医生及患者所接受, 广泛应用于临床患者。针对抗病毒初始治疗, 宜选择兼具高效和高耐药基因屏障低耐药发生率的抗病毒药物。目前CHB的抗病毒治疗仍是一个长期的治疗过程, 而核苷类药物的抗HBV功效在临床已获得证实并推广, 但耐药变异的问题仍很严峻。然而序贯治疗这一方法的出现, 或将有效地缓解或延缓耐药变异的产生。序贯治疗是把有效的抗HBV药连续、交替和顺序的治疗; 由于在未产生病毒耐药突变前更替换药, 既可以长期、有效的抗HBV, 又可防止病毒耐药突变和减少药物不良反应; 尤其是新的强效、速效的抗HBV药物不断研制和临床应用, 为序贯治疗创造更多可供选择的

有效药物。但应选择哪些有效的抗HBV药物，如何进行有效的序贯治疗等，还需进一步研究。而CHB的单一药物治疗仍然具有局限性，所以

联合用药势必将成为抗CHB药物治疗新的学术热点和趋势。

## 医药前沿

### 每天低剂量利巴韦林有望治疗丙肝

接受三联疗法的丙型肝炎患者，每日一次的利巴韦林不增加胃肠道副作用，且多数患者倾向于每日一次剂量。这个发现来自于2013在纽约市举办的病毒性肝炎国际会议（ICVH）上展示的研究。

利巴韦林被批准为每日两次或分次给药，但许多新的丙型肝炎抗病毒药物是每日服用一次。“利巴韦林的半衰期是2周，”主要研究者Kian Bichoupan指出，“所以没有理由怀疑，一天一次或一天两次之间有任何的差异。”

Bichoupan及其同事进行了一项研究，以评估每日一次和两次利巴韦林相关的副作用。他们使用了结构化访谈和分析病人医疗记录的方法，检查利巴韦林的剂量，随着时间推移剂量的改变，胃肠道（GI）不良反应如恶心，腹泻，呕吐。“我们选择了胃肠道副作用是因为他们被认为与利巴韦林更相关，”Bichoupan解释。

研究对象包括58例接受telaprevir为

基础的三联疗法和16例接受boceprevir为基础的三联疗法。平均年龄为59岁，治疗时间为25周。不良事件是相当普遍的，主要是贫血的相关问题。

然而，每日一次和每日两次的利巴韦林的病人在胃肠道不良反应的频率和百分比之间无统计学差异，调查报告显示。每日一次组没有比每日两次组患者胃肠道症状更差，大多数患者更倾向服用利巴韦林每天一次。

每天服用两次转换到每日一次较低的剂量的患者，恶心，呕吐，腹泻的患病率较低。此外，本试验证实了其他试验已经发现的结果——利巴韦林的剂量减少不影响持续病毒学应答。

“这些结果是有希望的。患者有可能每天只需要服用一次利巴韦林，获得较少的副作用和更好的依从性，”bichoupan说。这是一个小的观察研究，还需要随机对照试验来证实。

（资料来源：medlive.cn 发布时间：2013.03.29）

### 经典止痛老药的新用途

根据发表在《自然》（Nature）杂志上的一项最新研究，阿司匹林类药物可以提高血液或骨髓疾病患者的干细胞移植成功率。这些化合物诱导骨髓中的干细胞进入到了血流，研究人员可以从血流中采集这些干细胞用于移植。

相比于目前使用的药物，它们的副作用更小。

对于患有如白血病、多发性骨髓瘤或非霍奇金淋巴瘤等血液疾病的患者而言，造血干细胞（一类定位在骨髓的前体细胞，能够生成所有血细胞类型）移植可能是一种有效的治疗。

以往的研究表明，前列腺素E2（PGE2），一种已知调控疼痛、发烧和炎症等多种身体反应的脂质，也在维持骨髓干细胞动态平衡中发挥了作用。研究人员近期证实在小鼠、人类和狒狒中，用非甾体抗炎药（NSAIDs）抑制PGE2可引起干细胞迁出骨髓。

#### 释放干细胞

研究小组给予了狒狒及人类一种称作美洛昔康（meloxicam）的非甾体抗炎药。他们看到血流中的造血干细胞数随后增加。

研究人员认为，干细胞迁出是由于一群成骨细胞失调所引起。这些细胞分泌的一种称作骨桥蛋白（osteopontin）的蛋白质，可将干细胞关在骨髓之中。抑制PGE2可以破坏骨桥蛋白生成。

目前，医生们利用一种称作非格司亭（filgrastim）的药物来动员捐献者或是接受自体移植的患者体内的造血干细胞。然而对于多发性骨髓瘤或是非霍奇金淋巴瘤的患者，以及一部分的捐献者而言，用非格司亭以及同类的其他药物无法很好地动员干细胞。论文的主要作者、印第安那大学医学院 Louis Pelus 说，使用如美洛昔康等非甾体抗炎药可以提高非

格司亭的效力。

Pelus 说，美洛昔康也具有相对较少的副作用。他和同事们发现，包括阿司匹林和布洛芬在内的其他非甾体抗炎药也能够动员造血干细胞，但这些药物会引起患者的胃肠不适。

“PGE2 控制胃中的胃酸分泌，当你阻断它时，你也降低了你控制胃酸分泌的能力。美洛昔康的影响没有许多其他药物那样严重。”

英国伊丽莎白女王医院（Queen Elizabeth Hospital）血液和骨髓移植部主任 Charles Craddock 认为，从这些结果还有可能得知接受移植后使得细胞返回骨髓这一错综复杂过程的一些线索。“如果你正开始了解是什么介导了细胞迁出，你或许也能了解是什么介导了细胞迁入。如果你能够使得骨髓更加‘具有粘性’，当你将细胞放回原处时，你或许能够将它们留在那里。”

研究人员现正计划在印第安那大学的一项临床试验中联合测试非格司亭和美洛昔康。由于两种药物都已经获得美国食品和药物管理局（FDA）批准，“这只需开展这项实验而已，” Pelus 说。（资料来源：生物通 发布时间：2013.03.15）

## 小故事大启发

美国知名主持人林克莱特有一天访问一名小朋友，问他说：“你长大后想要当做什么呀？”小朋友天真地回答：“嗯……我要当飞机的驾驶员！”林克莱特接着问：“如果有一天，你的飞机飞到太平洋上空所有引擎都熄火了，你会怎么办？”小朋友想了想：“我会先告诉坐在飞机上的人绑好安全带，然后我挂上我的降落伞跳出去。”当在场的观众笑得东倒西歪时，林克莱特继续注视着这孩子，想看他是不是自作聪明的家伙。没想到，接着孩子的两行热泪夺眶而出，这才使得林克莱特发觉这孩子的悲悯之心远非笔墨所能形容。于是林克莱特问他说：为什么你要这么做？”小孩的答案透露了这个孩子真挚的想法：“我要去拿燃料，我还要回来！！！”

**启示：**这就是“听的艺术”。一是听话不要听一半。二是不要把自己的意思，投射到别人所说的话上头。要学会聆听，用心听，虚心听。