

癌痛药物治疗的现状与思考

付辛芳, 冯琴琴, 薛梅苓, 刘泳, 刘晓红

癌痛严重影响癌症患者的休息、睡眠和生活, 重视疼痛治疗引起了普遍关注。药物治疗方法具有治痛好、显效快、作用确切, 安全而又经济的优点。

1 癌痛治疗的现状及影响因素

癌痛不仅折磨患者本人的身心健康, 同时也给周围人带来心理上的巨大痛苦。痛占癌症患者的85%~90%。在心理、生理、精神及社会等各个方面严重影响患者的生活质量。

1.1 不重视癌痛的治疗 临床医学的各个专业学科里, 认为疼痛是太常见、太普通的症状, 难以引起足够的重视。对于恶性肿瘤的治疗, 许多医务工作者重视根治, 而不重视消除疼痛的治疗以提高患者的生命质量; 也存在医务人员甚至包括患者本人及其家属都认为, 疼痛是癌症的必然, 能忍就忍, 只有到了难以忍受时才予以治疗。这些认识上的误区, 妨碍癌痛的有效治疗。

1.2 过分担心阿片类成瘾性的心理 由于阿片类镇痛药的滥用, 常常是导致成瘾性的主要原因。医务人员、患者及其家属把这种经验“移植”到癌痛患者身上, 过分担心阿片类镇痛药的精神依赖性, 甚至把增加阿片类镇痛药剂量误认为是药物滥用。临床实践证明, 阿片类镇痛药用以治痛, 出现精神依赖现象极为罕见。因为癌痛患者体内生成特殊的阿片受体, 能分散进入体内的阿片类镇痛药, 而没有疼痛的个体无这些特殊受体。可见, 过分担心阿片类成瘾性是大可不必的。

1.3 医务人员应用药物治疗的知识、技术不全面 曾对上海市115名医生对癌痛药物治疗认识的现状, 调查结果表明, 临床实践中遵守三阶梯方案的比例为各科医生的43.8%, 肿瘤科医生为72.5%; 知道吗啡治疗疼痛没有

剂量限制的占51.9%。一项对128位护士的问卷调查发现, 92%的护士仍认为止痛不能长期服药, 96%认为杜冷丁为首选药。

1.4 注射杜冷丁作为治疗癌痛的不合理处方习惯 是阿片类镇痛药, 但只适合于急性疼痛, 而不宜作为需要长期治疗慢性癌痛患者。因为杜冷丁注射的极易成瘾, 早已被人们所公认和熟知; 其治疗效果并不理想; 不良反应大; 杜冷丁注射属于有创治疗, 其弊病是明显的。因此, 药物治疗癌痛选用杜冷丁是不合理的, 应属禁忌。

2 推行三阶梯止痛方案, 有效治疗癌痛

WHO的三阶梯止痛原则是慢性癌痛治疗实用和有效手段, 在国际上已被广泛接受。临床存在药物治疗的认识上和技术上的误区, 究其根源是贯彻实施三阶梯止痛方案不到位, 所以临床药师有责任向临床医护人员宣教其内容和原则, 监护癌痛药物的全过程; 医生应全面掌握药物治疗知识和技能 and 癌痛患者个体化给药方案, 护士有责任向患者及其家属进行癌痛知识的宣教, 讲解有关癌痛治疗知识, 将有关疼痛、疼痛评价、药物使用常识告知患者及其家属, 消除其对疼痛治疗的主要障碍, 使其参与治痛计划制定, 并学会自我评价疼痛分级, 学会正确描述疼痛的程度、用药效果和和不良反应等、通过临床药师、医师、护士及其家属共同参与, 以取得更好的治痛效果。

2.1 首选无创给药 无创给药途径, 适应癌痛需长期用药的需要, 绝大多数患者均可通过口服给药途径, 使癌痛得到90%以上的有效缓解。对于口服困难和依从性差的患者, 也可采用经皮肤贴敷或肛塞、阴道用药阿片类制剂等无创措施, 都可收到很好的治疗效果。目前, 临床无创给药制剂主要为: 吗啡缓控释制剂

和芬太尼透皮贴剂。

2.2 一定要按时给药 一般性疾病的药物治疗多是按需给药，而癌痛药物治疗不同，一定要按时给药。即在癌痛过程中，不管时轻时重，甚或暂时无痛，都要按时给药，包括夜间也要按时给予镇痛药物。因为癌痛治疗的目的是全日夜无疼痛，使患者达到良好的生活品质，而不是仅让其疼痛减轻或有点疼痛忍一忍。这就要求按一定的时间，不管当时疼与不疼，都要按时给药，而不能等疼痛爆发时再给药；疼痛出现后再给药，即便肌肉注射与静脉注射也难以立即止痛，且治痛效果会显著减弱。所以应在药效終了前给药，达到有效治痛。

2.3 正确解读按阶梯给药 一般情况下，应视癌痛的程度和病情需要，按阶梯逐步提升投药档次。是否从第一阶梯考试给药，一定要明确患者疼痛的程度，对于中度疼痛、重度疼痛，可以直接进入第二、第三阶梯，而不必机械地先从第一阶梯药物开始。

2.4 个体化给药剂量 癌痛是主观的，由于癌痛的程度、部位、性质和个体差异等方面的原因，用药剂量应个体化，对癌痛的药物治疗，除非阿片类药物(非甾体抗炎药)外，无

论是弱阿片类药物，还是强阿片类药物，临床上个体需要量差异较大，如：吗啡个体化剂量无“天花板效应”，孙燕报告，目前多数专家应用吗啡的剂量是60~3000mg/d分次口服，起效尚无最大限制剂量的报告。长期以来，由于对阿片类药物的耐受现象认识不足，严重影响治痛效果。因此，当癌痛控制不完全，就可以逐渐增加剂量，直到消除疼痛，达到完全无痛。因为耐受性的产生，吗啡的不良反并不随剂量的增加而增加。应特别强调，其用量不得突然加大剂量，否则，会产生呼吸抑制而致死。

WHO的三阶梯止痛方案是临床癌痛的重要指南，药物治疗是基础。在美国800万癌痛患者中，近90%的癌痛都可以通过简单的方法得到有效治疗；在我国大约1000万以上的癌症患者中，相当多的患者还难以得到有效治痛。因而在我国普及癌痛治疗的药物和技术是十分急切而又是长期的任务。治痛的意义远远超出疼痛减轻消除本身，更能提高患者的生命质量，工作能力，享受娱乐，使其在家庭和社会中发挥正常职能。(摘自《临床合理用药》2013年3月第6卷3c期)

常用抗菌药物合理用药分析

杨玲玲

抗菌药物的滥用是当前临床较常见的一种现象，种类繁多、适用证不同、半衰期及达峰时间不同等因素均导致多数抗菌药物在临床使用上具有随意性，并未严格遵守药物的用药时间、剂量及用药方式，给临床疗效及用药安全带来极大威胁。笔者在此结合抗菌药物的临床应用实际及现有研究的梳理分析，对β-内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类抗菌药物的用药时间进行详细分析，以为临床用药提供可行参考。

1 β-内酰胺类

据抗菌药物的PK/PD参数及抗菌后效应

(PAE)，β-内酰胺类药物是时间依赖性药物，当该类药的药物浓度是最低抑菌浓度(MIC)的3~5倍时，其杀灭细菌作用呈饱和状态，此时药物浓度>病原菌MIC时间便是其发挥杀菌、抑菌作用的关键，即此段时间的药效更为显著，效果更佳。据研究，该类药物用药1d后体内血药浓度>病原菌MIC的时间占50%以上时，抗菌活性最佳。PAE长或半衰期>2h的头孢类药物(如头孢替坦、头孢曲松等)每天只需给药1次即可保证患者体内足够的血药浓度，且不影响疗效，因此无需多次给药。美罗培南等半衰期<2h但PAE较长的碳青霉烯类药物，对

静止期和繁殖期的致病菌细胞杀菌作用非常明显,因此给药时间间隔要长,每天给药1~2次即可。

2 氟喹诺酮类

该类药物是浓度依赖性药物的典型代表,其抗菌作用特点为病原菌的清除与药物浓度呈正比,细菌不易耐药。该类药物的PAE 较长,且PAE 值与药物浓度及药物和细菌接触的时长呈正比,但该类药物的药物浓度越大,用药不良反应就越明显,因此临床多不能进行大剂量治疗。临床给药要结合药物半衰期、药时曲线下面积(AUC)/MIC、PAE 而定,一般情况下每天给药1~2次。如环丙沙星、诺氟沙星治疗膀胱炎时每天用药1次,治疗敏感菌引起的呼吸道感染则每天1天给药2次;第四代药物莫西沙星临床应用上则多采用每天1次的给药方案。因此,使用此类药物要求医师具有丰富的用药经验,针对具体疾病辨证给药。

3 氨基糖苷类

该类药同为浓度依赖性药物,对革兰阴性杆菌的PAE 较大,对革兰阳性球菌的PAE 则较小,具有显著的剂量依赖性和首次接触效应,即药效发挥与用药次数和剂量呈正比。其疗效评价参数为AUC₀₋₂₄/MIC、峰浓度(C_{max})/M。日剂量一定的情况下,一次给药比多次给药的药物峰值和药物浓度更高,因此能有效避免首过效应,还能通过减少药物与致病菌的接触时间来降低钝化酶转化的可能性,避免细菌产生耐药性,提高抗菌活性,取得显著的临床疗效。

此外,肾皮质对氨基糖苷类药物的摄取具有饱和性,多次给药或静脉持续滴注时,虽然血药浓度低但能维持较长时间,相比于一次给药方式,肾皮质能吸收更多药物从而导致蓄积中毒。因此该类药物每天1次的给药方式在临床应用上更具有安全性和高效性。《临床用药须知》(2005年版)确定该类药物可每天1次给药。

4 大环内酯类

该类为时间依赖性药物,但药物间的药效

学特征和体内情况差异非常大,其最佳治疗方案应由组织中维持药物浓度高于MIC 的时间及PAE 持续时间共同确定。一般情况下,半衰期长且PAE 短的药物,如琥乙红霉素、红霉素等,应根据其半衰期的推荐给药时间给药,即每天3~4次,以保证其药物浓度>MIC,使药物发挥更好药效。阿奇霉素等新型药物在人体代谢的过程中,会随着浓度高低的变化叠加PAE,因此,此类药物可采用每天1~2次的给药方式。

5 抗真菌药物

氟胞嘧啶、唑类、多烯类是临床常用的高效抗真菌药,该类药物多为时间依赖性且半衰期长或PAE 长的药物,如氟康唑半衰期即为27~37h,根据《临床用药须知》(2005年版),该药治疗真菌感染时,当AUC/MIC >20时,氟康唑可用药1次。此外,该药肌内注射和口服均能被完全吸收,因此用药剂量相同。一般情况下,氟胞嘧啶静脉滴注时每天2~3次,口服时则需每天4次。

6 其他抗菌药物

临床常用其他抗菌药物的临床用药时间及方法主要如下(1)克林霉素:属时间依赖性药物,半衰期短(2~3h),PAE 短,临床用药每天3~4次;(2)万古霉素:时间依赖性药物,对金黄色葡萄球菌的最佳抑菌、灭菌浓度为MIC 的5倍左右,半衰期相对较长(5~11h),PAE 长,故给药间隔时间较长,多每隔6h、12h 静脉滴注1次;(3)甲硝唑:浓度依赖性,体内PAE 小,需多次给药,口服时每天3次,静脉滴注每次持续1h 以上,静脉给药时8~12h /次。

7 联合用药

联合用药时应首先通过试敏反应确定用药的安全性,主要应用联合PAE 法进行用药评价,具体为,联用时PAE 呈相加或协同作用时,应减少所用药物的单剂剂量,延长用药时间间隔。例如,磷霉素对金黄色葡萄球菌(致病性)的PAE 长,对大肠埃希菌则表现为浓度依赖与

环丙沙星合用时，相加作用明显，能有效杀灭金黄色葡萄球菌，此时可相对延长用药间隔。对与不良反应大的剂量依赖性药物，可联合与有PAE 相加效应的药物，从而通过减少其所需剂量，延长用药间隔来最大程度的降低其不良反应。

8 小结

随着抗菌药物临床应用的增多、新药物的

不断出现和患者自主用药现象的不断蔓延，规范抗菌药物的临床使用，明确其用药时间和合理用药方式刻不容缓。因此广大临床医学工作者要切实认识到抗菌药规范应用的重要性，遏止抗菌药物的滥用现象，保证抗菌药物临床应用的治疗高效性和安全性，促进患者康复。（摘自《临床合理用药》2013年7月6卷）

抗菌药物合理应用对医院感染病原菌耐药性的影响研究

周新，王晓燕，杨炯，张超

基层医院临床科室抗菌药物使用不规范，医院感染发生率不断升高，行政监管部门与药房联动管理机制，是否能有效规范医院抗菌药物使用，减少因抗菌药物使用引起的病原菌耐药。为此，我院在2011年初实施了多科室联动监管抗菌药物合理用药，初步显示了联动机制在基层医疗单位的作用。

1 资料与方法

1.1 病例收集 筛选出2010年1月1日-12月31日符合医院感染的病例179例，收集2011年1月1日-12月31日医院感染病例214例。医院感染的标准参照文献

1.2 抗菌药物使用规范的制定 根据法律、法规和规章，制定适合我院的抗菌药物使用规范，并根据国家出台的相关政策及管理办法随时修订。

1.3 抗菌药物使用规范实施细则的制定与实施 根据抗菌药物使用规范，制定适合我院奖惩办法。该细则的实施包括：感染控制科负责宣讲医院感染控制的相关知识，对临床医师进行抗菌药物合理使用的课程培训，监管初次抗菌药物使用情况，医院感染病例的搜集，对于违规科室通报并告知药房。药房负责监管抗菌药物使用强度，并将相关数据呈报予感染控制科，对于反复违规科室医师记名，必要时申请

收回抗菌药物处方权，且达到规定次数者不予发药。检验科负责医院感染病例病原菌的鉴定及病原菌耐药监测，并及时呈报予临床医师，由临床医师在规定时间内呈报感染控制科。临床药师负责与临床医师制定医院感染病例的抗菌药物治疗方案。奖惩方案直接与相关科室及临床医师的劳务费及年终评奖挂钩，对于执行好的科室及个人给予劳务费及荣誉奖励，对不达标的科室给予通报批评并扣除相应劳务费。抗菌药物使用强度根据院内药房、经管中心、核算室提供的数据计算得出。

1.4 统计处理 计数资料使用率表示，组间比较使用卡方检验，数据处理采用SPSS17.0软件包统计。

2 结果

2.1 两年病原菌分布及耐药性比较 执行联动管理机制前医院感染179例，检出病原菌117株，其中耐药菌43株，占36.75%；抗菌药物使用强度为39.26，使用率为57.87%。执行联动管理机制后医院感染187例，检出病原菌221株，其中耐药菌55株，占24.89%；抗菌药物使用强度为26.38，使用率为50.97%。执行联动管理机制前后病原菌的耐药菌株及抗菌药物使用强度差异有统计学意义($P < 0.05$)。医院感染的病原菌构成见表1。

表1 两年医院感染送检标本检出的病原菌构成比(%)

Table 1 Impact of the linkage mechanism on the constituent ratios (%) of etiology of the submitted specimens

病原菌	2010		2011	
	株数	构成比	株数	构成比
革兰阴性菌	57	48.72	94	42.53
革兰阳性菌	29	24.79	84	38.01
真菌	31	26.49	43	19.46
合计	117	100.00	221	100.00

2.2 医院感染病原菌构成变化 通过联动监管机制加强院内抗菌药物的监管, 医院感染病原菌的构成比改变, 经统计其差异有统计学意

义($P < 0.05$), 其中真菌耐药率明显降低, 非发酵菌的耐药菌株构成比明显升高。见表2。

表2 联动监管机制前后对医院感染病原菌的构成比(%)比较

Table 2 The impact of the linkage mechanism on the constituent ratios (%) of the drug resistant strains

病原菌	2010		2011	
	株数	构成比	株数	构成比
非发酵菌	8	18.60	21	38.18
铜绿假单胞菌	6	13.95	16	29.09
鲍氏不动杆菌	1	2.33	4	7.27
嗜麦芽寡养单胞菌	1	2.33	1	1.82
凝固酶阴性葡萄球菌	2	4.65	2	3.64
表皮葡萄球菌	1	2.33	1	1.82
溶血葡萄球菌	1	2.33	1	1.82
真菌	14	32.56	6	10.91
白色假丝酵母菌	11	25.58	4	7.27
光滑假丝酵母菌	2	4.65	1	1.82
热带假丝酵母菌	1	2.33	1	1.82
其他	19	44.19	26	47.27
肺炎克雷伯菌	9	20.93	13	23.64
大肠埃希菌	7	16.28	9	16.36
屎肠球菌	1	2.33	1	1.82
金黄色葡萄球菌	2	4.65	3	5.45
合计	43	100.00	55	100.00

3 讨论

随着抗菌药物越来越多的使用,医院感染病原菌的耐药性越来越严重,而基层医院出现多药耐药菌加大了抗感染的难度。众多研究认为,抗菌药物使用不规范可以增加病原菌的耐药性,通过核查我院2010年抗菌药物使用的情况,我们发现抗菌药物使用规范程度不够,如首次使用抗菌药物的适应证把握不够,用药依据不足,预防性使用抗菌药物的剂量、频率、疗程存在问题,这与基层医院临床医师的抗菌药物应用知识欠缺,基层医院对抗菌药物处方管理缺陷,缺少有效的管理机制有关。

由于基层医院分科不细致,为严格监管抗菌药物合理用药,需要多部门联合监管,不但要制定符合我院院情的抗菌药物使用规则,同时管理部门还需要制定有效可行的奖惩方案,在普及抗菌药物合理使用的同时加强了多部门的有效合作,称之为多部门联动监管。通过联动机制的实施,发现实施联动监管后提高了我院临床科室对医院感染的监控力度,2011年抗菌药物使用强度较2010年有所降低,但差异无统计学意义,但可以看到2011年临床科室抗菌药物使用率明显低于2010年,且2011年医院感染菌株的耐药率较2010年明显降低。院内分层培训及考核制度在减少医院感染中起到重要作用。院内临床药师,感染控制部门联合开设院内知识讲座,采用分级培训住院医师,主治医师及高年资医师,并采用闭卷考试的形式计入个人考评及科室考评中。这一举措既提高了院内临床医师的感染控制意识,强化了抗菌药物合理应用知识,还更进一步规范了各级医师的抗菌药物处方。

进一步数据分析发现我院送检的标本病原学构成也出现了显著地改变,革兰阴性菌仍然是医院感染的主要病原菌,而真菌感染较2010年减少。这一结果可能是通过我们的联动监管机制加强了对碳青霉烯类抗菌药物的监管力度,从碳青霉烯类抗菌药物使用的适应证,使用方法,使用频率及使用疗程方面层层把关,特别是我们经过进修的临床药师对临床医师的监管和抗感染治疗方案的联合制定中发挥了重要作用。在耐药菌株中的分析进一步得出,耐药菌仍以革兰阴性菌为主,而耐药的非发酵菌比例逐渐上升,可能与我院ICU建科、医院患者逐渐增加、住院日逐渐延长、非发酵菌的感染发生率逐渐增加有关。

有效的机制还需机关管理部门制定有效的奖惩措施。在我们的联动机制出现后先后完善了与联动机制配套的奖罚方案,而奖罚方案是与劳务费及科室荣誉挂钩的。通过核定各科室抗菌药物使用强度标准,在每月每科室达标后给予适当的奖励,同时还给予未达标科室的通报批评,并且逐渐对相应科室给予抗菌药物限用或审批使用抗菌药物,抬高未达标科室使用抗菌药物的门槛,加强规范这些科室的抗菌药物使用。临床药师在下临床指导抗菌药物使用时注意用药个体化原则,而不是把抗菌药物使用强度监管处罚作为目的。

综上所述,制定适合基层医院的抗菌药物监管管理模式可以规范抗菌药物使用,可以有效降低医院感染发生率,减少医院感染病原菌的耐药性。(摘自《中华医院感染学杂志》2013年第23卷7期)

不良反应

药品不良反应信息通报 (第 57 期)

编者按:

别嘌醇为次黄嘌呤的异构体,是黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制剂,可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而

减少尿酸的生成,是目前唯一能抑制尿酸合成的药物,在高尿酸血症等症的治疗领域发挥着重要作用。然而,随着药品的大量应用,其不良反应也日益凸显,尤其是与用药相关的重症药疹情况。

本通报旨在提醒广大医务人员充分了解可能产生严重不良反应的风险,严格掌握适应症,加强合理用药和用药监护;相关企业应加强药品上市后不良反应监测并积极开展质量方面的研究,尽快完善药品说明书的相关安全性信息,同时做好别嘌醇片安全用药宣传和培训,指导临床合理用药,保障公众用药安全。

警惕别嘌醇片引起的重症药疹

别嘌醇(Allopurinol)为次黄嘌呤的异构体,是黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制剂,可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸的生成,是目前唯一能抑制尿酸合成的药物。临床主要用于:①原发性和继发性高尿酸血症,尤其是尿酸生成过多而引起的高尿酸血症;②反复发作或慢性痛风者;③痛风石;④尿酸性肾结石和(或)尿酸性肾病;⑤有肾功能不全的高尿酸血症。剂型为片剂。

2012年1月1日至12月31日,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到别嘌醇片不良反应/事件病例报告485例,严重不良反应/事件病例报告140例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为:皮肤及其附件损害、胃肠道损害、全身性损害,三者合计占总例次的81.11%。

一、别嘌醇片的严重皮肤及其附件损害

别嘌醇片严重皮肤及其附件损害主要表现为重症药疹,如:剥脱性皮炎(24例)、重症多形红斑型药疹(6例)、中毒性表皮坏死松解症(1例)。

【典型病例1】

患者,男,34岁,因“高尿酸血症”口服“别嘌醇片”0.2g,日3次。连续服用20天后,全身初见皮疹,类似麻疹,并开始发热38℃,后升高至40.7℃。患者在外院一直以“病毒疹”治疗,后出现全身皮肤脱落,尤以面部为重,并有红肿。经检查发现患者谷丙转氨酶为285IU/L,肝功能异常,诊断为:剥脱性皮炎。停用“别嘌醇片”,予“葡萄糖酸钙注射液”、“地塞米松磷酸钠注射液”、“复方倍他米松注射液”

抗过敏,“多烯磷脂酰胆碱胶囊”护肝治疗。7天后症状明显改善,14天后全身(特别面部)不再脱皮,红肿消退,皮肤仅有少许发红,体温恢复正常。

【典型病例2】

患者,男,57岁,10月20日因“痛风”口服“别嘌醇”0.1g日1次。11月9日面部出现红斑肿胀,疼痛明显,皮疹逐渐增多,渐累及躯干及四肢;11月11日开始皮疹迅速加剧,全身红肿,躯干部似烫伤样改变,自行停药;11月15日出现发热,最高体温38.5℃。11月18日就诊,诊断“重症多形红斑型药疹”,予“地塞米松”10mg静滴;11月19日住院治疗。入院查体:面部、躯干及四肢见大小不等的红斑、肿胀;躯干部似烫伤样改变,丘疹,部分融合,未见水疱;口腔、外阴部粘膜糜烂、破溃。入院后予皮质激素静滴抗过敏,相应补钾补钙及保护胃黏膜等支持治疗。至12月12日,患者一般情况良好,体温正常,无不适主诉,四肢及面部皮疹已脱落,无痒感、痛感等不适,口腔外阴粘膜修复完整,予出院。

【典型病例3】

患者,男,45岁,4月20日患者因“尿酸高”就诊,给予口服“别嘌醇片”。4月29日患者出现乏力,畏寒,双眼不适等症状。自服退烧药及局部用滴眼剂,症状未见缓解,并于4月30日起前胸开始出现红斑,双手心出现红斑基础上的松弛性水疱,伴高热,体温最高达40℃。5月3日尿常规:尿胆原3+,蛋白质微量;血生化:ALT 120IU/L,AST 101IU/L,ALB 32g/L;5月4日皮肤科查体:患者全身弥漫

暗红色斑疹，红斑基础上可见樱桃至核桃大水疱，最大直径达7cm，疱壁薄，松弛，疱液呈黄色，部分水疱破溃，以躯干部为主的皮疹大面积融合，表皮松解。躯干、耳后、上肢可见散在糜烂面，口、眼、生殖器粘膜糜烂，双眼睑水肿，唇可见糜烂、结痂，双手肿胀，尼氏征(+)，诊断为：中毒性表皮坏死松解症。5月5日血生化：ALT 171IU/L，AST 80IU/L，ALP 98U/L，GGT 123umol/L，TbIL 20.7umol/L，DBiL 11.2 umol/L，TBA 7.2umol/L；停用别嘌醇片，给予甲强龙、美罗培南静滴，血浆1400ml分4天静滴，外用莫匹罗星软膏、炉甘石洗剂、红霉素眼膏、氯霉素眼水。5月19日病情好转，复查血生化：ALT 100IU/L，AST 26IU/L，ALP 84IU/L，GGT 62umol/L，TbIL 6.7umol/L，DBiL 3.3umol/L，TBA 4umol/L，各项指标均有好转。

二、不合理用药问题

国家药品不良反应监测中心病例报告数据库病例报告分析显示，该产品存在临床不合理使用现象，而不合理用药增加了用药风险。不合理用药主要表现为：

1、禁忌症用药

部分说明书中指出“对本品过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者禁用。”数据分析显示，有“对本品过敏、严重肝肾功能不全的患者”使用别嘌醇片的病例。

【典型病例】

患者，女性，75岁，有青霉素类、头孢类、磺胺类药物、抗痛风药过敏史。因“右肱骨外科颈骨折、高血压病、痛风性肾病”入院。入院后患者应用舒血宁注射液、参附注射液、依那普利片、仙灵骨葆胶囊等对症治疗。患者于10月17日开始口服别嘌醇片0.2g，日3次。10月18日开始出现红色斑疹，有痒感；予左西替利嗪片2.5mg，口服，日1次；地塞米松10mg，肌注，日2次以及炉甘石洗剂外用对症治疗。至10月20日，患者皮肤呈大片紫红色斑，其上出现大小不等松弛型水疱，以颈部

皮肤和大腿内侧皮肤为著，尼氏征(+)，伴颜面部浮肿。口腔粘膜糜烂及眼睑粘膜浅表糜烂，有黄白色分泌物。全身皮肤有触痛感，体温在38-39℃之间，伴胸闷、气紧，诊断为“中毒性表皮坏死松解症”。立即停用所有可疑药品，予地塞米松10mg，静点，日1次；西米替丁0.2g，静推，日1次；左西替利嗪片5mg，口服，日1次；莫匹罗星软膏外涂以及生理盐水洗眼等。至10月22日患者诉皮肤痛感减轻。

2、存在药物相互作用

老年人的基础疾病相对较多，从而联合用药、合并用药比率较高，发生药物相互作用的情况也较常见。从别嘌醇片病例分析中可以看出，别嘌醇片合并用药的现象较多。合并使用的药品主要有抗高血压药、血脂调节药、利尿药、降糖药、抗感染药物等，具体品种有秋水仙碱片、阿司匹林肠溶片、吡嗪酰胺片、卡托普利片、辛伐他汀片等。其中还有一些病例使用了说明书明确提示与别嘌醇片存在相互作用的药物：如氨苄西林、华法林。

【典型病例】

患者，男，76岁，因“腹痛、发热1周”入院，入院诊断“急性胆囊炎，深静脉血栓形成后(病史3年)”，术后一直服用华法林抗凝，既往“慢性肾功能不全”病史1年余。近期因尿酸高给予别嘌醇片0.2g，口服，日1次；碳酸氢钠片0.5g，口服，日1次治疗。入院后因“急性胆囊炎”给予0.9%氯化钠注射液40ml+头孢地嗪钠针2.0g，静点，日2次；奥硝唑针0.5g，静点，日2次抗感染治疗。入院2天后，查房时发现患者全身出现大片风团，躯干为主，无瘙痒，予停用可疑过敏药物头孢地嗪钠、别嘌醇片等，予氯雷他定片、10%葡萄糖酸钙针静推、氯苯那敏针肌注抗过敏治疗。入院治疗10天后患者全身有多发脱屑性红斑，颜面水肿，眼裂缩小，考虑为“剥脱性皮炎”，继续予抗过敏对症治疗。

3、不适当的用药时机和用药剂量

(1) 在别嘌醇片药品说明书和2010年版

《临床用药须知》均提示：①别嘌醇片不能控制痛风性关节炎的急性炎症症状，不能作为抗炎药使用。②必须在痛风性关节炎的急性炎症症状消失后（一般发作后两周左右）方开始应用。数据分析显示有部分病例报告中患者是在痛风性关节炎急性炎症发作期使用了别嘌醇片。

【典型病例】

患者，男，55岁，10月13日体检发现尿酸507 $\mu\text{mol/L}$ ，伴时有膝关节疼痛，给予别嘌醇片0.1g，口服，日3次。10月20日开始出现头痛、无皮疹，10月24日开始出现头痛、双睑红肿，于眼科就诊后，给予口服阿莫西林，及滴眼药水（利巴韦林、氧氟沙星）。10月29日出现全身皮疹，双睑红肿加重，口腔粘膜糜烂、发炎，考虑阿莫西林过敏，予停药阿莫西林及别嘌醇片，给予激素治疗后症状于11月28日完全缓解。继续按医嘱服别嘌醇片，服用1片后出现双睑不适反应，自行服第二片，第三片后症状明显加重，并出现全身潮红、皮疹、双睑红肿。

(2) 别嘌醇片说明书【注意事项】指出“有肾、肝功能损害者及老年人应谨慎用药，并应减少一日用量。”从死亡病例和严重病例分析中显示有些老年人并未减量使用药物。

【典型病例】

患者，男，83岁。于2011年12月21日始规律服用别嘌醇片0.1g，日3次，于2012年1月7日始双下肢出现皮肤瘙痒，淡红色皮疹，并开始逐渐蔓延全身。于2012年1月15日始出现发烧，自服维C银翘片、阿莫西林等药物3天，以及门诊予“头孢泊肟酯、克感利

咽口服液”等药物后，症状仍没改善。2012年1月19日予停药别嘌醇片，于2012年1月26日入院治疗，查体：T:39.7 $^{\circ}\text{C}$ ，Bp:134/74mmHg，全身皮肤可见暗红色充血性皮疹，无水疱及脓疱，双侧呼吸音正常。实验室检查：白细胞:21.17 $\times 10^9/\text{L}$ ，降钙素原检测4.33ng/ml，谷丙转氨酶:166IU/L，谷草转氨酶:74IU/L，血清总胆红素:21.7 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素测定:8.6 $\mu\text{mol/L}$ ，肌酐:152.8 $\mu\text{mol/L}$ 。体温呈弛张热或双峰热，偶咳嗽，痰少。经初始治疗方案后症状仍没有改善，于2012年1月29日，医嘱予地塞米松5mg静推，体温能逐渐降至正常，皮疹颜色较前减退。于2012年2月3日始，医嘱予泼尼松片10mg，口服，日3次，后体温一直维持正常，全身皮疹逐渐消退，于2012年2月10日出院。

三、相关建议

1、鉴于别嘌醇片的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不当配伍用药、给药时机等有关，建议临床医生在使用别嘌醇片时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌证用药；过敏体质患者、高敏状态患者慎用；注意合并用药，防止发生药物相互作用；服用后，如果出现任何皮肤反应或其他超敏反应体征应当立即停药，及时到皮肤科诊治。

2、药品生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品上市后不良反应监测并积极开展质量和工艺方面的研究，同时做好别嘌醇片安全用药宣传和培训，指导临床合理用药，保障公众用药安全。

美国建议早产孕妇不能长时间使用硫酸镁

2013年05月30日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，建议早产孕妇使用硫酸镁注射液治疗不可超过5-7天。孕妇使用硫酸镁注射液治疗超过5-7天可能导致发育中胎儿出现低血钙和骨骼问题，包括骨质发育不良和骨

折。可能会造成胎儿受损的最短治疗时间目前尚不清楚。

硫酸镁用于早产为说明书外用药，并非FDA批准的适应症。硫酸镁已批准用于预防先兆子痫（即孕妇出现高血压和蛋白尿的疾病）

和控制子痫的发作。先兆子痫和子痫是妊娠期间可能发生的致命疾患，先兆子痫可引起子痫、癫痫发作、中风、多器官功能衰竭及母体和婴儿死亡。

为了强调关于发育中胎儿存在低血钙及骨骼问题的新安全性信息，硫酸镁注射液（USP，50%）在美国的说明书中将作以下修订：

● 增加一项新“警告”，即持续使用硫酸镁注射液治疗早产超过5-7天，可能会导致胎儿低血钙和骨质改变。

● “致畸作用”项下，将怀孕药物分级从A级变更为D级，以提示对发育中的胎儿存在潜在

危害。妊娠分级D级指具有危害人类胎儿的风险阳性证据，但在某些情况下，尽管存在风险，孕妇使用此类药物所带来的潜在获益是可以接受的。

● 增加“分娩”项（Labor and Delivery），强调持续使用硫酸镁注射液治疗早产尚未获得批准，其用于此项适应症的安全性和疗效也尚未确立。如果孕妇使用硫酸镁注射液治疗适应症以外疾病，只能由医院中训练有素的产科人员给药，且要在备有适当的产科护理设施的医院中进行。（信息来源：美国FDA网站）

美国警告羟乙基淀粉重度肾损伤等风险

2013年6月24日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，警告在成人重症患者中使用羟乙基淀粉类药品的死亡率、肾损伤风险和出血风险增高。羟乙基淀粉溶液用于低血容量患者的血浆扩容治疗。

2012年9月6-7日，美国FDA召集了一次公开的研讨会，讨论羟乙基淀粉的风险和效益。专家组成员展示了来自随机对照试验、荟萃分析和观察性研究的数据，FDA已完成了对这些数据的分析。数据显示，当羟乙基淀粉用于成人重症患者，包括败血症和收入重症监护病房的患者时，死亡率或需要肾脏替代治疗（RRT）的肾损伤（即重度肾损伤）发生率增高。FDA的结论认为，不应将羟乙基淀粉溶液用于这些患者，并需要修订说明书，增加死亡和重度肾损伤风险的黑框警告。此外，FDA对在接受心肺旁路心脏手术患者中进行的研究的荟萃分析进行了回顾，确定需要在说明书的“警告”与“注意事项”部分补充关于出血增加的警告。

FDA对医疗卫生人员的建议：

● 对成人重症患者（包括败血症和收入重症监护病房的患者）禁用羟乙基淀粉溶液。

● 避免将羟乙基淀粉用于已有肾功能不全的患者。

● 在首次发生肾脏损害时，停用羟乙基淀粉。

● 曾报告在使用羟乙基淀粉后最长90天需要肾脏替代治疗。对于所有患者，持续监测肾功能至少90天。

● 因可能发生出血增加，避免在接受心肺旁路心脏手术患者中使用羟乙基淀粉。

● 在首次出现凝血异常征象时，停用羟乙基淀粉。

FDA对患者的建议：

● 患者应了解与使用羟乙基淀粉溶液相关的风险，并与其主管医护人员讨论这些风险。

● 了解与使用羟乙基淀粉溶液相关的重度肾损伤风险。

● 保证按照要求与医护人员联系，并遵照所有指导。如发生任何异常症状，应立即报告。

● 肾损伤症状可能包括：排尿频率、数量和尿液颜色变化、尿血；排尿困难；下肢、踝部、双足、面部或双手肿胀；异常虚弱或疲倦；恶心和呕吐；气促。（美国FDA网站）

用药分析

我院 2013 年第二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 2013 年 4~6 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 2013 年第二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	32	9	消化二科	3
2	外科	12	10	综合科	3
3	感染一科	7	11	感染二科	3
4	泌尿外科	6	12	重肝科	2
5	肝肾科	6	13	内分泌科	2
6	消化一科	4	14	肿瘤科	2
7	介入一科	4	15	人工肝	1
8	中西医科	3			
合计		90			

由表 1 可见，抽取的病历涉及 15 个临床科室，覆盖面较广，手术组病历则主要以妇产科和外科为主。

表 2 我院 2013 年第二季度病历点评结果汇总表

项目	非手术组			手术组		
	4 月	5 月	6 月	4 月	5 月	6 月
抗菌药物使用率	46.67%	53.33%	40.00%	60.00%	93.33%	80.00%
平均住院天数	11.67	15.53	10.13	20.33	8.33	9.67
平均西药费用	11822.95	9092.41	6075.60	18752.11	4150.59	7514.19
抗菌药物平均费用	3300.77	4681.71	1546.35	1424.79	667.18	1660.25
治疗用药病原学送检率	85.71%	40.00%	60.00%	/	/	/

不合理病历比例	13.33%	20.00%	6.67%	53.33%	60.00%	80.00%
---------	--------	--------	-------	--------	--------	--------

由表 2 可见, 我院非手术组抗菌药物使用率符合卫生部规定的不得高于 60% 标准, 使用合理。从治疗用药病原学送检率项目可以看出, 本季度治疗用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。从不合理病历比例来看, 我院非手术组不合理现象相对较少, 手术组不合理用药现象偏多, 主要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用药不合理等。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主要集中在剖宫产术的术前给药, 根据《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, 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。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, 个别手术时间超过 3 小时的手术病历, 在术前应用一次剂量后, 未在术中追加一次剂量, 这样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; 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, 如 II 类切口剖宫产术的预防用药时间均超过 48h。又如患者行经尿道前列腺电切术, 术后应用抗菌药物总预防用药时间长达 16d, 期间患者术后未出现体温升高, 血象未检测, 病程中未记录患者任何不适症状。根据多数研究结果显示, 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。

3.3 预防用药起点过高

(1) 剖宫术为 II 类切口手术, 根据卫生部 38 号文件推荐的预防用药为第一代头孢菌素。哌拉西林舒巴坦为 β -内酰胺与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂, 属于高效广谱抗菌药物, 不宜作为剖宫产术预防用药。

(2) 患者行腹腔镜下胆囊切除术, 给予哌拉西林舒巴坦预防用药。根据普通外科 I 类(清洁)切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则(征求意见稿) 中规定, 将腹腔镜下胆囊切除术预防用药纳入普外科 I 类(清洁)切口手术管理。在 I 类(清洁)切口手术预防用药的选择中规定, 对于腹腔镜下胆囊切除术主要感染病原菌是革兰阴性肠杆菌, 建议使用第二代头孢菌素, 推荐使用的抗菌药物品种为头孢唑啉 1~2 克或头孢拉定 1~2 克或头孢呋辛 1.5 克静脉给药。哌拉西林舒巴坦为 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂, 具有广谱高校抗菌疗效, 不宜作为预防用药使用。

(3) 患者行经尿道前列腺电切术, 围术期应用头孢噻肟舒巴坦预防用药。根据卫生部 38 号文件中《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，不宜作为预防用药。

3.4 预防用药选择不当

(1) 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，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。根据依替米星说明书中记载，依替米星可用于术后感染治疗，但对于围术期预防用药，不提倡依替米星进行预防，应引起重视。

(2) 肝胆手术的推荐预防用药为第二代头孢菌素，有反复感染史者可选头孢曲松或头孢哌酮或头孢哌酮/舒巴坦。哌拉西林他唑巴坦为β内酰胺与β内酰胺酶抑制剂复合制剂，属于高效广谱抗菌药物，适用于产β内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和拟杆菌属等厌氧菌所致的各种严重感染。头孢曲松及头孢哌酮为三代头孢菌素，在胆汁中的浓度高于血液中的浓度，更适合作为肝胆手术的预防用药。

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，如奥硝唑+依替米星；奥硝唑：哌拉西林舒巴坦；奥硝唑+头孢米诺；头孢米诺+替硝唑；磺苄西林+奥硝唑；拉氧头孢+奥硝唑；依替米星+替硝唑；左氧氟沙星+奥硝唑等。根据《卫生部围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。不合理的联合用药非但不能提高抗菌疗效，还会增加患者经济负担同时，增大抗菌药物使用强度。

3.6 重复用药

(1) 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，容易导致药物过量而引起药物的不良反应。

(2) 奥硝唑、头孢米诺和拉氧头孢钠均具抗厌氧菌疗效，在我院剖宫产术预防用药时，常采用两两联合给药方案，属于重复用药，无需联合使用。

3.7 抗菌药物治疗方案不尽合理

患者发热 7 天，病因不明，肝功能异常 3 天来我院治疗。来院前先后给予克林霉素、氨曲南、依替米星、消炎痛栓和赖氨匹林治疗，白细胞、中性粒细胞不高，用药 4 天后肝功异常。入院后先后给予比阿培南、替考拉宁、阿奇霉素、美罗培南、万古霉素、利奈唑胺高效抗菌药物或联合应用 18d，患者仍旧发热，期间真菌 D-葡聚糖监测结果分别为 117.1 和 192.6 远远高于参考值 60pg/ml，但未尝试加用抗真菌药物。对于感染使用抗菌药物时，应密切观察抗菌药物的治疗效果，更改抗菌药物不宜过频过快，一般感染观察 72 小时，重症感染一般观察 48 小时。要依据临床治疗效果和病原体检查与药敏结果调整抗菌药物，同时需对病原体检查结果和药物敏感试验结果进行分析。对于抗感染治疗效果不好的病例，要分析具体原因，如诊断是否正确，选药是否合适，是否细菌已产生耐药性，病人是否存在免疫功能低下的情况，是否存在真菌感染或需要外科引流等，旨在合理使用抗菌药物。

3.8 更换抗菌药物不合理

患者行同种异体原位肝移植术，术前 30 分钟和术中追加一次应用哌拉西林他唑巴坦预防感染，术后则改用头孢哌酮舒巴坦继续预防用药。分析认为哌拉西林他唑巴坦与头孢哌酮舒巴坦均为β内酰胺类与β内酰胺酶抑制剂复合制剂，无更换必要。抗菌药物的更换需有临床指征或有更换药物的实验室诊断，不宜无指征随意更换，尤其是同类药品间的更换。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,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年第二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2013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 2013 年第二季度抗菌药物金额总计为 977.62 万元,占全院西药销售额的 8.56%;抗菌药物应用以住院患者用药为主,占 93.57%,其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者,分别占 1.83%、3.05%和 1.55%。

年第二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 2013 年 4~6 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

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 2013 年第二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 83.17 万元(8.51%);限制使用级抗菌药物为 26 个品规,用药金额为 504.74 万元(51.63%);特殊使用级抗菌药物为 17 个品种,用药金额为 389.71 万元(39.86%),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,但从本季度用药数据可见,特殊使用级抗菌药物使用呈现下降趋势。

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 2013年第二季度我院抗菌药物使用类别分布图

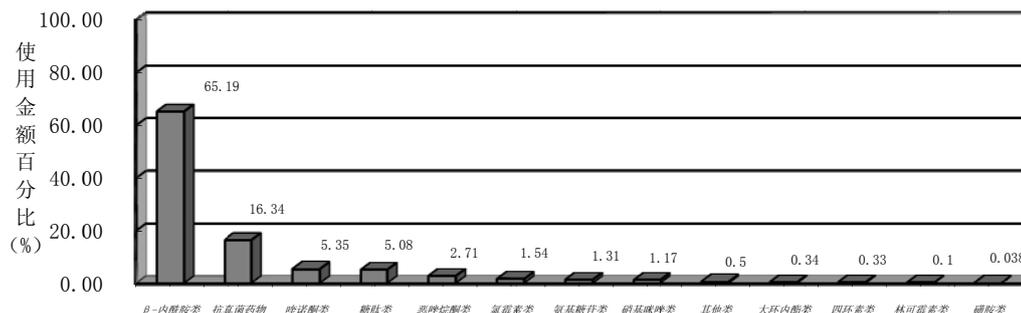
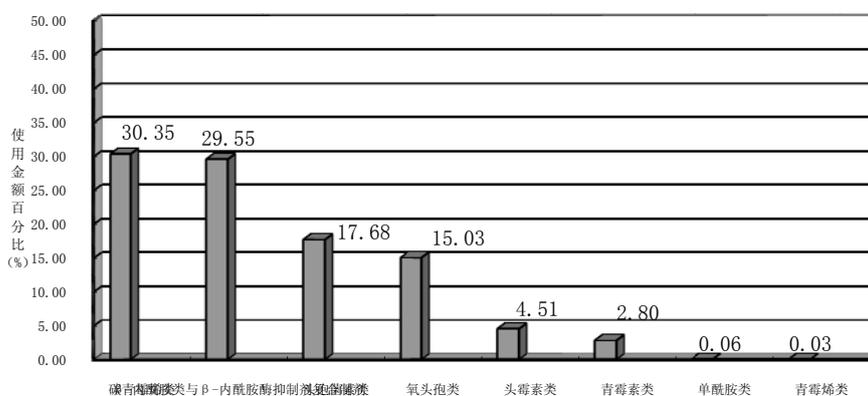


图2 2013年第二季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2013 年第二季度抗菌药物使用共计 49 个品种，74 个品规。其中以注射剂使用为主，品规为 48 个，占抗菌药物品规数的 64.86%，使用金额占抗菌药物使用金额的 93.85%；口

服抗菌药物品种数为 26 个，占抗菌药物品种数的 35.14%，使用金额占抗菌药物使用金额的 6.15%。我院 2013 年第二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 2013 第二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	106.15	10.86	注射用甲砒霉素苷氨酯	11.94	18.99
2	注射用拉氧头孢钠	94.93	9.71	注射用头孢曲松	9.24	14.70
3	注射用比阿培南	88.98	9.10	注射用头孢唑肟	8.22	13.07
4	注射用美罗培南	52.44	5.36	头孢克肟胶囊	6.68	10.63

5	注射亚胺培南西司他丁	52.00	5.32	伏立康唑片	3.51	5.58
6	注射用醋酸卡泊芬净	51.09	5.23	甲磺霉素颗粒	3.11	4.95
7	注射用头孢唑肟	48.73	4.98	注射用苄星青霉素	3.06	4.87
8	注射用头孢哌酮舒巴坦	40.74	4.17	磷霉素氨氯三醇散	3.01	4.79
9	注射用伏立康唑	38.58	3.95	氟康唑片	2.02	3.21
10	氟康唑注射液	37.71	3.86	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1.78	2.83

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

表2 我院2013年第二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	甲磺酸左氧氟沙星注射液	2998.00	59.69	头孢克肟胶囊	2346.00	28.47
2	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	2992.88	354.67	阿奇霉素分散片	2175.00	3.63
3	氟康唑注射液	2848.00	134.95	SMZ片	2084.21	0.42
4	乳酸左氧氟沙星注射液	2387.40	65.68	头孢呋辛酯片	1866.00	6.88
5	注射用头孢唑肟	2344.50	154.40	注射用苄星青霉素	1738.67	17.61
6	注射用拉氧头孢钠	1745.13	544.00	甲磺霉素颗粒	1553.33	20.05
7	注射用头孢吡肟	1434.00	171.62	氟康唑片	1518.00	13.33
8	注射用头孢哌酮舒巴坦	1278.00	318.80	多西环素片	1400.00	0.09
9	注射用比阿培南	1135.00	784.00	甲磺酸左氧氟沙星片	1176.00	4.58
10	奥硝唑注射液	1044.00	88.33	盐酸特比萘芬片	1120.00	9.73

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

2.5 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药情况

表3 我院2013年第二季度常见主要革兰阳性菌的耐药率(%)

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌(%)	金黄色葡萄球菌(%)	屎肠球菌(%)	粪肠球菌(%)
	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%
氨苄青霉素	—	—	81.40	6.90
环丙沙星	67.75	—	—	—
利奈唑胺	0.00	0.00	23.26	0.00
替考拉宁	—	—	2.33	0.00
四环素	25.00	4.35	—	—
庆大霉素	61.3	39.13	—	—
青霉素	95.0	69.57	100.00	100.00
万古霉素	8.75	0.0	0.00	0.00
复方磺胺	47.5	34.78	—	—
苯唑西林	96.3	21.74	—	—

2.6 革兰阴性菌对抗菌药物的耐药情况

表4 我院2013年第二季度常见主要革兰阴性菌的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(%)	肺炎克雷伯菌(%)	铜绿假单胞菌(%)	阴沟肠杆菌(%)	鲍曼不动杆菌(%)
	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%
阿米卡星	5.66	0.00	13.79	0.0	81.90
头孢吡肟	57.69	50.00	58.62	—	86.67
氨曲南	45.19	48.33	51.72	14.29	—
头孢噻肟	57.69	50.00	—	14.29	86.67
头孢他啶	—	—	—	—	86.67
庆大霉素	39.42	48.33	51.42	14.29	80.95
亚胺培南	4.81	0.00	48.28	0.00	81.90
左氧氟沙星	65.38	15.00	17.24	14.29	88.57
哌拉西林	7.69	43.33	44.83	14.29	90.48
他唑巴坦	—	—	—	—	—
头孢唑啉	57.02	43.33	—	100.00	—
环丙沙星	65.38	15.00	17.24	14.29	89.52
美罗培南	2.88	0.00	37.93	0.00	81.90

3 分析讨论

3.1 根据我院2013年第二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8.56%,略低于上季度我院抗菌药物使用金额比例,而且符合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49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93.57%,门诊抗菌使用金额比例仅为6.43%,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64.86%,使用金额占抗菌药物总金额的93.85%。鉴于目前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,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51.63%和39.86%,特殊使用级抗菌药物比例呈现下降趋势,可见我院在特殊使用级抗菌药物应用中加强管理,起到一定效果。另根据《抗菌药物临床应用管理办法》中第二十七条规定,医疗机构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,急诊患者仍有使用特殊使用级抗菌药物如头孢吡肟现象,希望能够引起临床医师关注,应严格遵守抗菌药物临床应用管理规范。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图(图1)可见,我院2013年第二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65.19%,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(16.34%)、喹诺酮类(5.35%)、糖肽类(5.08%)和恶唑烷酮类

(2.71%)，且抗真菌药物和恶唑烷酮类呈现明显下降趋势。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、 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类、氧头孢类和头霉素类，且 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类和氧头孢类抗菌药物有所增加，可能与特殊使用级抗菌药物严格管理，使得这三类药物的使用率增加有关。根据统计结果可见，碳青霉烯类抗菌药物仍为目前 β -内酰胺类抗生素应用最多的药物种类，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。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。

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、注射用拉氧头孢钠、注射用比阿培南、注射用美罗培南和注射用亚胺培南西司他丁。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、注射用头孢曲松、注射用头孢唑肟、头孢克肟胶囊和伏立康唑片。由表2可见，住院患者抗菌药物用药频度(DDDs)排序前五位的分别为甲磺酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢噻肟舒巴坦钠、氟康唑注射液、乳酸左氧氟沙星注射液和注射用头孢唑肟。门诊患者抗菌药物用药频度排序前五位的分别是头孢克肟胶囊、阿奇霉素分散片、SMZ片、头孢呋辛酯片和注射用苄星青霉素。

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和注射用拉氧头孢钠位于使用金额前两位。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。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。住院患者用药频度排在前五位中，甲磺酸左氧氟沙星和乳酸左氧氟沙星分别为第一位和第四位，氟喹诺酮类药物因抗菌谱广、无需皮试且价格低廉，在临床广泛应用，深受临床医生青睐，但随着药物的过度使用，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。另外，根据我国卫生部监测网耐药情况显示，喹诺酮类目前耐药率较高，在卫生部38号文件中规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物的应用。氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染，其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下，逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药物，希望临床医师引起关注。

从门诊患者抗菌药物使用情况可见，注射用甲磺霉素苄氨酯和注射用头孢曲松本季度仍位于使用金额前两位，甲磺霉素苄氨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。注射用头孢曲松使用集中在性防所患者，主要用于淋病的治疗。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，前五位中有四种为口服制剂，如头孢克肟胶囊、阿奇霉素分散片、SMZ片和头孢呋辛酯片，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。

3.4 由表3革兰阳性菌耐药结果可见，对革兰阳性菌敏感率较高的抗菌药物分别为万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺，对粪肠球菌和金黄色葡萄球菌敏感率为100%，但也存在一定的耐药现象，如万古霉素对凝固酶阴性葡萄球菌的耐药率达到8.75%，替考拉宁对屎肠球菌耐药率达到2.33%，特别是利奈唑胺对屎肠球菌耐药率达到23.26%，其耐药机制可能与细菌在抗菌药物选择压力下，通过同源重组方式，野生株的基因被突变株基因所取代，以增强该细菌的耐药性。利奈唑胺是目前治疗耐万古霉素肠球菌（VRE）和控制VRE医院感染暴发流行的唯一药物，希望引起临床关注，严格控制高效抗菌药物的使用范围，杜绝滥用。

由表4革兰阴性菌耐药结果显示，目前对大肠埃希菌较敏感的抗菌药物分别为阿米卡星、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南和美罗培南，耐药率低于10%，对环丙沙星、左氧氟沙星和第四代头孢菌素头孢吡肟，耐药率在60%左右；对肺炎克雷伯菌较敏感的抗菌药物有阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星和左氧氟

沙星；对铜绿假单胞菌目前较敏感的有阿米卡星、左氧氟沙星和环丙沙星，而亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟和哌拉西林他唑巴坦的耐药率达到50%左右；对于阴沟肠杆菌敏感率，除对头孢唑林达到100%的耐药率外，对大多数抗菌药物敏感率较高；而鲍曼不动杆菌的耐药率最高，对抗菌药物普遍耐药，耐药率均达到80%以上，且随着抗菌药物广泛应用，耐药率也在不断增长。

由于细菌对任何药物的耐药性增长与该类药物的临床应用都有着密切的关系，因此合理应用抗菌药物是避免细菌耐药迅速发展的主要办法，因此应加大抗菌药物监管力度，防止药物过度应用。建议临床选择应用抗菌药物时，除了按照药物的药代动力学及抗菌谱不同选择药物外，还应加强微生物送检培养，根据细菌培养结果，并结合我院最新细菌耐药情况，合理选用抗菌药物，达到临床治疗效果。根据《抗菌药物临床应用管理办法》的规定，医疗机构应根据临床微生物标本检测结果合理选用抗菌药物，对于接受限制使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物检验样本送检率不低于50%，接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率不低于80%。临床用药时对目标细菌耐药率超过40%的抗菌药物应慎重经验用药；超过50%的应参照药敏结果用药；超过75%的应暂停使用，并根据追踪结果决定是否恢复其临床应用，这样才能减少抗菌药物的滥用及耐药菌株的产生。

2013年第三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分析，旨在发现处方中存在的合理现象，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

第三季度处方调查分析结果汇总如下：

一、抽样方法

2013年第三季度门诊西药处方，每月随机抽取一周（周一至周五），每日随机抽取100张，每月共计抽取处方500张，2013年第三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7月1日—5日，8月5日—9日，9月2日—6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等情况进行统计和分析。

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	2401	252
构成比 (%)	90.5	9.5

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2144剂(80.8%)、注射药品282剂(10.6%)和外用药品227剂

(8.6%)。调查处方以单药为主，占66.4%。处方金额多集中在100~500元及500~1000元，分别占调查处方的37%和34.9%，具体分布情况详见表2。

表2 联合用药状况及处方金额构成表

类别	联合用药(种)/单张处方					金额构成(元)/单张处方				
	单药	二药	三药	四药	五药	≤100	100~500	500~1000	1000~5000	>5000
处方数(张)	1196	442	104	29	29	357	666	628	142	7
构成比 (%)	66.4	24.6	5.8	1.6	1.6	19.8	37	34.9	7.9	0.4
平均数	1.47种/单张处方					542.55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64张，仅占3.6%。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199张，占调查处方的11.1%。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，无诊断用药，未注明单次剂量及用药部位，医师未签字等方面。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	97	48.8	5.4
用药时间不合理	3	1.5	0.2
用法用量与说明书不符	16	8	0.9
给药途径不合理	9	4.5	0.5
医师未签字	4	2	0.2
给药次数不合理	19	9.6	1.1
无诊断用药	5	2.5	0.3
未注明单次剂量及用药部位	46	23.1	2.5
合计	199	100.0	11.1

三、结果分析

1、从此次调查结果可以看出，第三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542.55元。处方金额多集中在100~500元和500~1000元，分别占调查处方的37%和34.9%，其中单张金额>5000元的仅有7张，单张金额超过万元的处方有0张，最高单张处方金额为5679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80.8%；单张处方剂数也主要以单品种为主，占66.4%，单张处方平均品种数为1.47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64张，仅占西药调查处方的3.6%。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，未注明单次剂量及用药部位等。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
硝咪太尔制霉菌素阴道用软胶囊	单次用量无	一日一次，一次一粒	未注明单次剂量
替硝唑片	每日两次	每日一次	给药次数不合理
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
精蛋白生物合成人胰岛素注射液	单次剂量：一次1支	每日每公斤体重0.3-1.0国际单位之间	给药剂量不当
托拉塞米片	每日两次	每日一次	给药次数不合理
聚乙二醇干扰素 α -2b注射液	每日一次	每周一次	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“盐酸左西替利嗪片”；

② 诊断为“孕检”；处方开具“替比夫定片”；

③ 诊断为“慢性乙型肝炎”；处方开具“黄体酮软胶囊”；

④ 诊断为“感冒”；处方开具“恩替卡韦片”；

⑤ 诊断为“上感”；处方开具“玻璃酸钠滴眼液”；

⑥ 诊断为“慢性丙型肝炎”；处方开具“福辛普利钠片”；

⑦ 诊断为“母婴阻断”；处方开具“替比夫定片”；

⑧ 诊断为“妊娠合并溴抗阳性”；处方开具“克霉唑阴道片”

⑨ 诊断为“肝功异常”；处方开具“甲巯咪唑片”；

⑩ 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

① 门冬胰岛素注射液；处方用法：IM。说明书要求用法sc（皮下）

② 重组乙肝疫苗；处方用法：iv。说明书用法：im

(4) 给药时间不合理

格列美脲片；处方用法：早饭后30分钟服用；

说明书用法：早饭前立即服用。

(5) 无诊断用药

① 诊断：代取药；用药：茵三硫胶囊

② 诊断：咨询；用药：叶酸片

(6) 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。

(7) 在此次调查处方中，发现“医师未签名”4例。根据《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定：医师签名、签章不规范或者与签名、签章的留样不一致的视为不规范处方。

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。

质子泵抑制剂过度使用常见不良事件的循证评价

王国建, 陈建

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是苯并咪唑衍生物,是强有力的抑酸药。自二十世纪80年代后期泮托拉唑被批准为处方药物后,质子泵抑制剂成为了临床最广泛使用的药物之一。临床使用经验表明PPI不良反应发生率较低,且程度也较轻,是相对安全的药物。因此不断有研究报告PPI正被过度使用,尤其是无适应证使用。事实上,PPI过度使用仍可能会导致潜在不良反应及药物相互作用,同时增加医疗负担。

PPI潜在的临床不良反应及相互作用有:

(1)与氯吡格雷联用增加心血管事件风险;(2)骨质疏松、骨折;(3)肺炎;(4)艰难梭菌感染及其他肠道感染;(5)孕期使用的不良后果;(6)维生素B₁₂缺失;(7)低血镁症;(8)抑制铁吸收;(9)瘤形成。循证医学是遵循现代最佳医学研究的证据,将其应用于临床对患者进行科学诊治决策的科学,它与传统临床医学最重要的区别在于其所应用的都是采用科学的标准进行严格分析评价后的临床实践证据,有重要的临床意义,并适用于临床实践。本分析以“质子泵抑制剂”、“不良反应”、“临床试验”、“Meta分析”等为关键词,在Pubmed和CNKI数据库中检索了目前有关PPI不良反应的循证依据,共纳入相关文献53篇,选用其中48篇对PPI过度使用的引起的不良事件及其风险进行循证评价。

1 PPI和氯吡格雷的相互作用

氯吡格雷是噁吩并吡啶衍生物,经肝脏细胞色素酶CYP2C19转化为活性代谢物,与血小板表面P2Y₁₂受体发生不可逆性结合,抑制血小板聚集。而PPI也在肝脏通过CYP2C19代谢。因此,PPI和氯吡格雷可能在细胞色素P450酶水平发生竞争性相互作用。两项小样本试验发

现PPI会影响氯吡格雷对血小板的聚集作用:Gilard等通过检测血管扩张刺激磷蛋白磷酸化(VASP)指数评估氯吡格雷与PPI的相互作用,结果发现服用PPI的患者VASP指数明显高于未服用PPI的患者(VASP指数高表明氯吡格雷对血小板的作用减弱)。随后,一项随机、双盲、对照临床试验开展,入组患者随机接受奥美拉唑20mg·d⁻¹或安慰剂治疗7d,以氯吡格雷抑制血小板P2Y₁₂的磷酸化指数作为研究终点,结果同样显示PPI组血小板聚集率显著高于安慰剂组。

COGENT试验是目前有关PPI和氯吡格雷相互作用入组患者最多的临床证据。该试验初始拟纳入5000例接受抗血小板治疗的急性冠状动脉综合征或支架植入术患者,但由于赞助商财政问题,该试验被提前终止,最终只纳入3873例有效病例。患者随机接受奥美拉唑或安慰剂。试验第一终点是胃肠道(复合显性或隐性出血、胃溃疡或糜烂、阻塞或穿孔)和心血管(复合心血管死亡、非致死性心肌梗死,心肌血运重建或中风)事件。结果显示:奥美拉唑组的胃肠道事件比安慰剂组明显少,但心血管事件发生率两组相似。作者认为,预防性使用PPI可以减少阿司匹林或氯吡格雷治疗患者上消化道出血风险。虽没有观察到心血管事件,仍不能排除PPI对临床心血管事件发生的不利影响。

有学者对PPI—氯吡格雷的临床试验进行了综述。该系统综述共纳入18个研究,其中10个研究报告伴随使用质子泵抑制剂和氯吡格雷增加血栓事件/不良心血管事件风险,但这10个研究质量评分不够高,影响了结论可靠性。5个高质量研究却认为两者联用与不良临床结果没有关系。而另一个有关PPI对氯吡格

雷治疗临床结果影响Meta分析,共纳入25个研究159138例患者,结果显示同时使用PPI与氯吡格雷会导致增加不良心血管事件,但没有影响死亡率。该Meta分析纳入的研究有明显异质性,因此结论仍不可靠。

值得注意的是,不同的PPI与氯吡格雷的相互作用不一样。有研究对不同PPI对氯吡格雷对血小板聚集的影响进行考察,结果发现只有奥美拉唑减弱了氯吡格雷对血小板聚集的作用,泮托拉唑和埃索美拉唑没有影响。而另一项体外测定血小板聚集研究发现,快代谢型CYP2C19作用下奥美拉唑和兰索拉唑会显著减小氯吡格雷的抗血小板作用,而雷贝拉唑不会。但在慢代谢型下,这3个药物均不会影响氯吡格雷的作用。

综上所述,虽有体外和小样本临床试验支持PPI和氯吡格雷间的相互作用,但尚未有高质量临床证据明确支持该结论。临床同时使用PPI和氯吡格雷仍应谨慎,必须同时使用的患者建议检测CYP2C19基因型以明确对PPI的代谢类型。

2 PPI与骨健康

胃、小肠上部酸性环境可以溶解不溶性钙盐,促进钙离子释放和吸收。钙吸收存若有障碍,机体生理性代偿会导致甲状旁腺功能亢进,增加破骨细胞吸收,提高骨转换率,减少骨量,最终增加骨折风险。目前缺乏PPI对钙吸收影响的长期跟踪研究,但有短期研究发现胃酸抑制剂会影响钙吸收和骨转换。体外试验发现高浓度奥美拉唑会与啮齿动物破骨细胞内三磷酸腺苷相互作用,抑制骨吸收,降低骨密度。

有关PPI使用与骨质疏松症、骨折风险报道目前多为病例-对照研究、队列研究,没有随机、对照试验发表。有学者基于目前的临床数据进行Meta分析,研究了有关抑酸药物与骨折风险的关系。Kwok等报道使用PPI会显著增加脊柱骨折(OR 1.50, 95% CI 1.32-1.72),髌部骨折(OR 1.23, 95% CI 1.11-1.36)和其他部位骨折(OR 1.20, 95% CI 1.11-1.30)

的风险,但大部分数据存在异质性。Yu等报道使用PPI后脊柱骨折(OR 1.56, 95% CI 1.31-1.85),髌部骨折(OR 1.30, 95% CI 1.19-1.43)和其他部位骨折(OR 1.16, 95% CI 1.04-1.30)风险增加,但同时作者也承认有可能的偏倚风险。

因此,目前现有证据支持使用PPI有增加骨折风险,因此临床使用长期PPI应尽量避免剧烈运动,并定期检查骨密度。鉴于数据均来源于质量不高的研究,未来需设计更为严谨的前瞻性随机对照试验来验证PPI使用与骨疾病之间的关系。

3 PPI和肺炎

胃酸可以杀死细菌,防止细菌(除幽门螺杆菌)定植在消化道。抑酸后胃内细菌会过度生长。倘若发生胃食管反流,可能会进一步导致呼吸道感染与肺炎。

Laheij等首次对抑制药物与社区获得性肺炎之间关系进行大规模队列研究,并发现抑酸药物(包括PPI和H₂受体拮抗剂)服用的患者肺炎发病率约为对照组的4.5倍。随后有Meta分析研究了PPI使用与社区获得性肺炎风险的关系,发现使用PPI会使社区获得性肺炎风险稍稍增加(OR 1.36, 95% CI 1.12-1.65)。但在亚组分析中却发现短期使用PPI比长期使用PPI得社区获得性肺炎的几率更大(短期使用,OR 1.92, 95% CI 1.40-2.63;长期使用OR 1.11, 95% CI 0.90-1.38)。这样的结果令人困惑,似乎与PPI引起胃肠道细菌定植,进而导致肺炎的理论相违背。

医院获得性肺炎方面,有研究报告使用PPI的患者比未服用的发病率更高(4.6% v s 2%, OR 1.3, 95% CI 1.1-1.4),但这项研究主要针对通气功能障碍患者,目前缺乏正常人群中的数据。

综上,生物学理论支持使用PPI引发肺炎的可能,目前证据提示使用PPI确实有肺炎风险略微增加,但证据质量不高。临床使用仍应警惕用药后有关肺部感染的主诉及症状,以便

及时处理。

4 PPI和肠道感染

艰难梭菌是一种革兰阳性厌氧菌，是医院获得性腹泻最常见的致病菌。现在越来越多的在社区获得致病菌中也发现了艰难梭菌。传统认为艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）的危险因素有使用抗生素、潜在相关疾病，高龄、免疫抑制和长期住院。

有研究认为PPI使用与医院获得性或社区获得性CDAD相关，但一些研究却认为没有这样的相关性。最近的一项纳入12个研究、2948例艰难梭菌感染患者的Meta分析表明，PPI使用和艰难梭菌感染存在相关性，两组的风险比为1.96（95%CI 1.28-3）。Howell等对抑酸与CDAD的关系进行了队列研究，发现CDAD的发病率与抑酸剂的使用存在明显的剂量正比关系。这一证据支持了PPI会引发医院获得性CDAD的观点。

除CDAD，PPI可能还和其他肠道感染存在相关性。一篇纳入6个研究、11280例患者的Meta分析评估了PPI与肠道感染的关系。肠道感染诊断定义为有明确分离微生物病原体（包括沙门菌、弯曲杆菌、大肠杆菌、梭状芽胞杆菌、痢疾杆菌）的急性腹泻。所有6个研究均报告了使用PPI会增加相关急性细菌性肠道感染的风险（合并OR 3.33，95%CI 1.84-6.02）。

PPI引起肠道感染的机制并不明确。虽然目前普遍认为胃内酸性环境可以杀死梭状芽胞杆菌，而PPI会降低这种作用。但有报道却否认了这一假设：Nerandzic等发现在酸性胃内环境下艰难梭菌仍然可以生存。这提示目前所发现的PPI使用与CDAD存在相关性是否由于其他一些复杂因素引起，或者甚至说PPI和CDAD之间是否真的存在相互作用关系还有待解答。

5 PPI和妊娠

FDA妊娠等级中，奥美拉唑是B级，其他PPI均是C级。有Meta分析研究了PPI与妊娠风险之间的关系。该Meta分析纳入了7个研究共134940例患者，其中1530例暴露于PPI，其余的均未使用，结果没有发现PPI与先天性出生

缺陷（OR 1.12，95%CI 0.86-1.45）、流产（OR 1.09，95%CI 0.84-1.97）、早产（OR 1.13，95%CI 0.96-1.33）有相关性。随后，Pasternak开展了一项长达13年的随访新生儿的队列研究，以评估怀孕期间服用PPI与出生缺陷风险的关系。结果显示，在怀孕的前三个月使用PPI与出生缺陷没有相关性（OR 1.10，95%CI 0.91-1.34）。不同PPI的亚组分析仍然得到类似的结果。难以解释的是，他们发现在孕前4周服用少量PPI（孕期中体内PPI已消除），婴儿出生缺陷的风险却明显增加（OR 1.53，95%CI 1.22-1.92）。但在孕前4周服用大量PPI（孕期前三个月体内仍会存在PPI）却与出生缺陷没有相关性（OR 1.12，95%CI 0.94-1.35）。鉴于上述结果，作者认为在孕前4周服用PPI导致出生缺陷可能是其他不可控混杂因素引起，或可能只是偶然。没有证据表明PPI会对妊娠带来重大的不良影响，孕妇服用PPI是安全的。

6 PPI和维生素B₁₂

缺乏胃酸对维生素B₁₂吸收非常重要，含有胃蛋白酶的胃酸有利于膳食中维生素B₁₂从结合蛋白质上释放。PPI会提高胃粘膜PH值，进而干扰这一过程。目前多数研究均证明PPI会阻碍结合蛋白中维生素B₁₂的吸收，但仍有少数报道不同的结果。而有关长期使用PPI会不会导致机体缺乏维生素B₁₂的研究结论更是不一致。

Valuck采用病例对照的方法研究了抑酸和老年人（65岁以上）维生素B₁₂缺乏的关系。他们发现，正在长期使用PPI的人群维生素B₁₂缺乏的风险比短期使用H₂受体阻断剂或PPI的大大增加（OR 4.45；95%CI 1.47-13.34）。

Termanini等进行了一项前瞻性队列研究，131例患者接受了长期PPI/H₂受体阻滞剂治疗卓-艾综合征。研究数据表明长期使用奥美拉唑的患者（平均治疗时间为4.5年）血清中维生素B₁₂水平有所下降。而另一个前瞻性研究，由125例年龄在65岁以上，接受PPI治疗超过3

老年患者组成，结果却显示不管是否长期使用PPI，患者血清维生素B₁₂水平没有差别。

7 PPIs和低镁血症

镁是人体细胞内的主要阳离子，对各种生理活动起着重要的作用，如维持生物膜稳定、保持神经肌肉兴奋性、参与氧化磷酸化和核酸合成等。它在肠道通过被动扩散和主动转运两种机制吸收，经肾排泄。PPI似乎与低血镁症发生有时间相关性，研究报告显示低血镁症一般在停止使用相应的PPI后能迅速纠正，低血镁症的复发一般也是发生在重新使用PPI后。目前还没有研究系统考察PPI治疗中低镁血症的发生率，故无法结论PPI是否真的有诱导低镁血症的风险。轻度镁缺乏通常无症状，即使有症状也无特异性，如食欲减退、恶心、震颤、冷漠、抑郁、焦躁、神志错乱等，所以难以察觉。在PPI使用期间若出现难以纠正（解释）的低血钾及低血钙等电解质紊乱，应警惕同时有无低镁血症。

8 PPIs和铁吸收

目前膳食铁分为血红素铁和非血红素铁，后者约占日常膳食铁的2/3。非血红素铁是三价铁，大多需要经过胃酸还原成可溶性亚铁达到最佳吸收，因此胃酸对铁吸收发挥了重要的作用。研究证明膳食铁的释放能力会直接影响铁吸收。不论是对正常人还是对卓-艾综合症患者来说，长时间使用PPI会对体内铁元素水平造成影响。在遗传性色素沉着患者中研究发现，服用PPI亦可显著减少非血红蛋白铁的吸收。因此，临床应充分警惕长期服用PPI引起的铁缺失及其相关症状。

9 PPIs和成瘤风险

PPI会减少胃酸分泌，通过生理负反馈作用导致高胃泌素血症。在动物和肿瘤细胞系上研究发现胃泌素会促进胃上皮细胞、结肠和胰腺的增生，但临床还未证实PPI所致高胃泌素

血症会增加癌症的风险，亦未有使用PPI后形成肿瘤的病例报告，只有10%30%长期服用PPI的患者被发现有弥漫性、线性、或结节性增生的肠细胞，特别是在幽门螺旋杆菌(HP)阳性、胃泌素明显水平升高、并患有中重度萎缩性胃炎的患者。

有学者通过社区健康记录研究PPI使用和胃癌风险的关系，结果报告使用PPI一年后略微增加胃癌的风险。但在另一个前瞻性队列研究中，PPI使用者的胃癌风险指数和未使用PPI群体相当接近。因此PPI的使用和胃癌发病之间的关系并不清晰。对于大肠癌，有病例对照研究报告高胃泌素血症会增加患病风险，但随后几个具有一定人口基数的研究表明，长期使用PPI和增加大肠癌风险并没有任何关系。因此目前还未有明确证据提示长期使用PPI与胃癌和肠癌的发病相关。

PPI是安全、强大的胃酸抑制药物，鲜有严重不良事件发生，但过度使用仍会有不良反应。PPI理论上可能与氯吡格雷有相互作用，可导致潜在血栓形成风险，但还未在高质量的临床研究中得到证实。使用PPI确实会适度增加骨质疏松和骨折的危险，增加感染的风险，如肠道感染和肺炎，以及影响铁的吸收。在孕妇中使用PPI是安全的。PPI是否会影响到维生素B₁₂的研究结果还不一致，与低镁血症关系的研究报道还很少，因此无法得到明确结论。PPI导致的高胃泌素已证明与良性胃底息肉发生相关，但未明确提示与胃癌及结肠癌的发生有关。基于此，笔者认为临床首先应纠正PPI安全无毒的认识误区，掌握药物适应证，避免过度使用。对某些需要长疗程使用PPI的患者，应给予用药教育，对可能的毒性定期监测尽早发现，将药物相关不良事件的风险降至最低。

（摘自《中国医院药学》2013年33卷11期）

中药注射剂安全性问题探析

李秀明 姚峥嵘

中药注射剂因其生物利用度高、作用迅速等特点,在心脑血管、抗肿瘤、呼吸系统等领域被广泛使用且疗效显著。然而,随着中药注射剂的发展,其不良事件也伴随而来,使得其安全性问题引起社会各界广泛关注。笔者通过对近几年文献综述进行梳理分析,得出中药注射剂安全性问题分别存在于其产业链上的“研发环节”“生产环节”“流通环节”“使用环节”以及“监管环节”的结论。由于这五个环节共同影响中药注射剂的安全性,本文试图从这五个环节入手,逐一进行分析,找出问题所在,以期突破瓶颈,不断促进中药注射剂的发展。

1 中药注射剂安全性问题

1.1 研发环节 综合近几年的文献,中药注射剂研发阶段问题大致体现在以下几个方面:中药注射剂的质量标准较低,主要包括研制前准备不充分,如未规定含量测定、可控指标少,可测成分含量低、标准不完善,缺乏原料标准等;研制中复方制剂多、非药典法定品种作为原料使用多致敏原不明,对中药注射剂过敏反应研究不足,缺少循证医学、临床上大样本考查,早期研发的中药注射剂上市前基础研究较为薄弱,主要表现为临床研究病例少;中药注射剂本身成分复杂,其药理活性也各不相同,造就了多靶点、多路径起效的作用特点;研制后缺乏严格的药理学、毒理学评价;由于现代工业化进程决定其不能随证加减导致存在对于组方研究不足、辨证论治的特色淡化,新药上市前试验研究及安全性评价不足等问题。

1.2 生产环节 鉴于中药注射剂早期研究的局限性,导致其生产过程中缺乏明确的安全控制技术与环节;生产工艺落后,我国目前中药注射液的制备工艺大约不到10类,且大部分工艺都停留在20世纪70年代的水煎醇沉法;中药炮制及制备工艺不稳定,药物投料方式有待

转变。当然,除制备工艺外,原料问题当属此环节的重中之重,包括注射用水的质量、中药材及辅料的质量不稳定;外源性残留物及工艺残留物的影响导致注射剂澄明度出现问题,澄明度的保证需要依靠先进的测定方法;另外,有些企业对于药品说明书的描写过于简单、含糊,不够完善,存在内容缺项、有效成分不明确、主治范围过窄等缺点,另外,安全性信息在说明书中详略不一,有的中药注射剂品种产品说明书中ADR、禁忌与注意事项等项都是“尚不明确”,也为日后中药注射剂的使用留下安全隐患。

1.3 流通环节 此阶段存在主要问题就是运输和贮藏条件差,达不到贮藏药品的专有标准;另外,由于贮藏运输过程不当导致容器破损;容器密闭不严易导致微生物滋生,药液遭到污染,如果中药注射剂含糖则更易发生霉变;储存、运输过程中,中药注射剂成分可能发生氧化、聚合、降解等,致使质量发生改变。

1.4 使用环节

1.4.1 临床使用 临床使用中导致中药注射剂安全性问题的发生,主要是由于医生不了解中药注射剂的属性,不能合理地辨别其所含成分的配伍禁忌,缺乏中药注射剂相关不良反应知识,辨证用药不当,不能很好把握中药的寒热温凉四性,进而存在不合理用药情况,如不能按照用法用量规定使用、使用操作不规范的现象;对中药注射剂存在认识误区,有认为是纯天然制品,无毒副作用,还有过度夸大注射剂带来的危害,不能正确认识与对待;常把中药注射剂与其他药物合用,多药合用的结果往往导致ADR发生率上升,多种药物联合使用还会导致其热原量的累加;若确实需要合用时,应在输液过程中注意用药间隔,配液过程中应注意避免因操作不当造成污染;另外,对药品说明书研读不仔细而导致药害事件发生的情

况也屡见不鲜。

1.4.2 个体因素 由于人的个体差异性,不同的人对于相同的药物耐受度及敏感性是不同的,有些医者忽视了患者体质的差异,只懂“辨病”不懂“辨证”,同时,对于特异体质人群出现的问题没能充分注意,是中药注射剂不良反应发生的常见原因。因此,在使用中药注射剂之前,必须先询问患者有无药物过敏史,如曾经有过药物过敏现象,用药时应当慎重;不同人群不同对待,尤其是老年人与小孩。老年人器官功能减退,代谢能力下降,对药物的耐受性差,易发生不良反应;儿童各器官尚未发育完全,对药物的敏感性亦与成人不同,个别过敏体质人群也应重点对待。同时,患者个人的用药行为也应当被正确引导,最大限度地减少可控不良事件发生。

1.5 监管环节 此环节出现问题主要体现在两个方面:一是药物上市后再评价不足,目前含动物或植物蛋白的中药注射剂仅进行一般的过敏试验,多数研究未进行皮肤被动过敏试验;另外,绝大多数研究没有根据药物的作用特点选择其他过敏反应的试验进行评价。我国中药新药上市前临床过敏试验存在不足,过敏试验受试者仅500例,而一些发达国家新药上市前过敏试验受试者能达5000例,是我国规定的10倍。药物上市后再评价不足是中药注射剂安全性的一大硬伤。二是对于中药注射剂不良反应监测力度不足。目前,对于中药注射剂的不良反应监测多是通过各医院发现,监测工作主要通过医疗机构来填写药品不良反应监测表进行上报,属于被动应对。

2 对策建议

2.1 研发阶段 对于中药注射剂质量标准较低的问题,建议在完善测量指标的基础上,逐步制定科学合理的质量标准,提高质量可控水平;对于存在不同致敏原的情况下,可通过改进致敏试验方法,提高准确率,逐渐建立起致敏原数据库;对于中药注射剂研发时处方药物选择,应谨慎选用作为中药注射剂的原料药材,

并对注射剂组方进行安全性研究,科学筛选中药注射剂品种及其组方,重点扶持疗效确切的中药注射剂。更为重要的是,要加大基础研究力量,进一步完善药理、毒理学评价,为中药注射剂的研发奠定扎实基础。

2.2 生产阶段

2.2.1 对于生产原料问题 应从源头抓起,集中力量建成若干大型固定的中药原料药生产基地,尽量做到道地药材地道种,并实行严格的GAP管理;通过严格控制中药材残留量等相关检测技术,并在质量标准理化分析的基础上增加与主要药效相关的“生物活性试验”项目,可进一步完善质量标准、保证原料药质量,提高中药注射剂安全性。

2.2.2 对于生产技术问题 应从硬件入手,更新设备、合理布局、优化厂房结构,正确选用内装修材料,从节能观点出发确定合理的空调净化级别与换气次数,在保证药品质量的同时应加强技术管理、生产工艺和质量标准等研究。

2.2.3 对于药品说明书的制定 药品说明书不仅是指导临床合理用药的依据,更是具有法律效力的文件,因此,无论是出于对公众负责的角度,还是对企业自身负责的立场,都应尽可能完善,如提供说明书“功能主治”的确定依据,有效性及安全剂量,与常用药物的配伍研究等;若目前缺乏相关安全性研究数据,也应如实注明相关说明字样等,从而使中药注射剂的安全使用有保障。

2.3 流通环节 严格遵循GSP有关条款规定,控制贮藏运输标准,准确设定贮藏运输条件及参数,升级药品运输与贮存条件;另外,可提供贮藏运输的操作指南及对工作人员的正式培训等,以期降低影响药品质量的风险程度。

2.4 使用环节

2.4.1 临床使用 首先医生必须在用药前尽告知义务,充分尊重患方的知情同意权;其次必须按照正确的用法用量使用,并在使用过程中做好相应的观察、诊疗和记录,及时处理发

生的中药注射剂不良反应及不良事件,以减少对患者造成的危害;使用过程中的细节对待也应尤为慎重,以溶媒的选择为例,因0.9%氯化钠溶液(Ns)易产生盐析作用,增加输液中不溶性微粒的数量,进而更有可能引发不良反应,故中药注射剂选用葡萄糖溶液(Gs)作为溶媒更为适宜。对临床使用的各种条件及应急处理措施应制定明确的要求,印制成册,加强对医护人员和患者合理用药的知识宣传培训,尽量单独给药、减少多药配伍;除急、重症用药外,应慎重使用中药注射剂。

2.4.2 充分体现药品说明书的作用 使用时一定要认真阅读药品说明书,并按照规定的功能主治、用法用量处方用药,不得超出药品说明书的主治中医证候内容,避免扩大治疗范围,以规避法律风险。

2.4.3 个别体质辨证对待 慎重使用、加强监测,在用药前仔细询问患者家族过敏史及既往ADR史等,输液时尽量选用单品种中药注射剂,若确实需要多药并用的情况,也应注意不同药品之间的输液间隔,对于老人、儿童及过敏体质的人应尤为注意。

2.5 监管环节 对以上环节加大监管力度,生产、销售和使用过程中都应加强中药注射剂严重不良反应的监测和报告工作,特别是医疗机构以及药品企业应做到及时发现、记录、分析、治疗及报告临床出现的中药注射剂的严重

不良反应,各级ADR监测中心也应对已收到的中药注射剂不良反应报告,及时做出分析和评价并加强对某些中药注射剂的重点监测。有条件的话,可以在各大医院设立中药注射剂不良反应监测员制度,加大监督力度。同时,对上市后药品安全性进行再评价,严格中药注射剂注册审批制度并实施再注册制度;重视中药注射剂类过敏反应非临床评价方法,建立和完善、可靠的评价体系,对于中药注射剂质量的监管将具有十分深远的意义。

3 明确中药注射剂的发展方向

研究监管为主,中药文化传播及服务基层为辅,普及用药知识与中药注射剂创新相结合,着重在安全用药方面狠下功夫。据统计,全球死亡患者中,1/3死于不合理用药,而非死于自然疾病本身,故中药注射剂安全用药知识的普及尤为重要,要明确的是应注意结合中药注射剂自身特色,辨证施治。

4 小结

社会的进步不在于问题出现,就要对其全面否定,而要学会如何在否定之否定中发展、前进,不能完全因为中药注射剂所产生的不良反应就要对其封杀,更要看其所带来的有益效果是否远大于其所导致的不良反应。只有合理地定位中药注射剂,理性地认识,才能最大限度地发挥其作用,造福于人类。(摘自《世界中医药》2013年4月第8卷第4期)

检查病区药品养护存在的问题及改进措施

王瑞君 郝言 张雯

病区药品养护工作是药品质量管理的一个重要组成部分,是保证临床用药安全有效的重要环节。医院病区药品是医院住院药房的延伸,其主要功能是为临床一线储备一定品种和数量的急救药品,抢救药品,毒麻药品,高危药品,冷藏药品及避光药品,为抢救危重病人赢得时间。目前对这些药品的管理普遍由各病房对医院23个临床科室的重点药品进行大

区护理人员兼任,缺乏专人管理,特别是缺乏掌握药品管理知识的人员管理药品,这就容易造成病区药柜管理不到位,药品贮存、养护方法失当等情况发生。所以,每月住院药房要对全院病区药柜进行全面检查。

1. 目的和方法

为了配合护理部对病房药品的管理,住院检查。

2. 结果

表中胺代表胺碘酮，尼代表尼可刹米，肾代表肾上腺素，氨代表氨茶碱，氢代表氢化可

的松，阿代表阿托品，硝代表硝酸甘油，多代表多巴胺，东代表东莨菪碱，苯代表苯巴比妥。

表一

C楼病区 检查项目	感一	感二	感三	五官	外二	肿 瘤	肝肾	外一	外科 ICU
抢救药品									
清单	有	有	有	有	有	有	有	有	有
近效期药品数	3	0	1	3	3	1	0	2	1
药品	尼、胺、肾	无	氨	尼、胺、 肾	阿、胺、 尼	胺	无	尼、肾	胺
毒麻精神高危 药品									
存放区域	有	有	有	有	有	有	有	有	有
警示标志	无	无	有	无	有	有	有	有	有
专用账册	有	有	有	有	有	有	有	有	有
冰箱温度计	无	无	无	无	无	无	无	无	无
原盒保存	是	是	是	是	是	是	是	是	是

表二

B楼病区 检查 项目	重 肝	特 需	内 分 泌	中 西 医	人 工 肝	免 疫	中 毒	消 一	消 二	介 一	介 二	妇科	产科	手麻
抢救药品														
清单	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有
近效期药品 数	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	2	3	15

药品	胺	胺	胺	胺	尼 肾	胺	硝	胺	无	无	无	尼、胺	尼、肾、 多	
毒麻精神高 危药品														
存放区域	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有
警示标志	有	有	有	有	无	有	有	有	有	有	有	有	有	有
专用账册	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有
冰箱温度计	无	有	无	有	无	无	无	无	无	无	无	有	无	无
原盒保存	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是

表三

其他科室 检查项目	核磁室	计划 生育	婴儿室	肿瘤介入	CT	血液透析
抢救药品						
清单	有	有	有	有	有	有
近效期药品数	0	1	3	3	1	0
药品	无	氢	6542、东、苯	尼、胺、肾	多	无
毒麻精神高危药品						
存放区域	有	有	有	有	有	有
警示标志	有	无	有	无	有	有
专用账册	有	有	有	有	有	有
冰箱温度计	有	无	有	无	无	有
原盒保存	是	是	是	是	是	是

3. 结论

我院各病区抢救药品实行基数管理方法。病区配备少量常用和急用的治疗药品，药品基数由临床科室根据医疗需要由科室负责人、医务处、护理部、药学中心协商后初步确定备用药品目录、数量。病区备用药品由护士负责药

品基数的请领、消耗药品的补充和药品的储存养护工作。定期清点药品数量、检查药品质量、药品批号及其使用情况，防止药品积压、变质，如发现沉淀、变色、过期、标签模糊等药品时，应查找原因并停止使用，报住院药房处理。实行这种管理方法。一方面为病房医师、护士

抢救危重患者直得了时间；另一方面也为医师、护士、药师的工作提供了方便。病区药品质量管理的好坏直接影响到药物使用的安全性。

3.1 病区药品有效期管理存在的问题

3.1.1 药品批号混杂 病区药柜基数药品批号较多。由于基数药品周转时间慢，补充药品少量而多次，造成批号多，产地各异，且易造成积压。例如：几乎所有病区的胺碘酮的效期都非常近（2013年10月），分析胺碘酮是治疗心律失常的药物，我院这类的患者非常少，所以使用的频率很低。

3.1.2 药品包装不统一 非原包装的药品混放或标签涂改，易导致药品错发和过期失效。

3.2 措施

3.2.1 合理使用药品，确保药品的合理使用，使用药品时要严格执行先进先出，近期先用的原则，药品应按批号及有效期的先后排列存放，以防止消耗少、周转慢的药品积压。近效期的药品摆放于易于先用的位置。使用时按批号顺序以近期先发的原则使用。

3.2.2 建立对抢救基数药品进行定期数量、质量检查制度 每周要有专职护士负责对近期药品实行重点检查，并建立药品有效期登记本，做到勤查看、勤登记、勤补充。在检查中要注意观察药品的外观及质量的变化，包括药品包装、标签、生产批号、有效期等。发现问题及时上报护士长，对某些近效药品应及时到住院药房进行更换。更换原则：①各

病区常用的抢救药有效期在半年之内要及时更换；②如果抢救药品只有某个病区使用，可以快到有效期结束时再过来更换。

3.2.3 各病区应对高危药品应严格保管，固定位置，统一摆放，采取醒目标识。对高危药品进行科学管理，促进高危药品的合理使用，降低高危药品用药差错的发生。目前各病房的高危药品包括以下品种：氯化钾注射液、高张钠、葡萄糖酸钙注射液、硫酸镁注射液、葡萄糖注射液，氟尿嘧啶等。

3.2.4 药品的保管与储存应与规定的条件相符合 基数中某些需低温储藏的生物制剂，如前列地尔，垂体后叶素、缩宫素、破伤风抗毒素、等应放置在2℃~10℃的低温处；需避光储存的注射剂，如肾上腺素、酚磺乙胺、氨茶碱、西地兰、甲氧氯普胺、阿托品、氢化可的松、普鲁卡因、氯丙嗪、维生素C等应放在避光的纸盒内，不可随意存放。药品的有效期不等于保险期，储存温度和有效期有密切关系，温度超过规定或保管不当，即使在有效期内也可能效价已降低或变质。总之，存贮条件是影响药品质量的一个重要因素，应引起重视。

3.2.5 药剂师每月定期去病区检查，对病区需要协调的药品及时帮助解决，确保药品的安全、有效，以减少医院卫生资源的浪费。由于坚持严格有效的管理制度和措施，使有效期药品的管理逐步达到了规范化，从而保证了患者的药品安全使用。