

核苷酸类抗乙肝病毒药：小心范可尼综合征

边赛男 刘晓清 侍效春 夏维波

口服抗乙肝病毒核苷（酸）类似物主要包括核苷类似物（拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定等）及核苷酸类似物（阿德福韦酯、替诺福韦等）。其中，核苷酸类药物由肾小球滤过后以原形由肾小管主动分泌排出体外，易在近端肾小管上皮细胞内蓄积，从而产生肾毒性。阿德福韦酯（ADV）于 2002 年被批准用于治疗慢性乙型肝炎（CHB），2005 年在中国上市，至 2008 年，全世界服用 ADV 的人数约 41 万人/年。替诺福韦（TFV）用于治疗成人 CHB 目前正在中国进行Ⅲ期临床试验，不久将在中国批准使用。通常认为 ADV 10 mg/d 的剂量较安全，但近年来有文献报道治疗 CHB 时 10 mg/d 也可以引起肾毒性，主要为近端肾小管损害，可表现为范可尼综合征。TFV 肾脏损害也有报道。

因此核苷酸类药物肾毒性已成为不容忽视的问题，临床医师需提高对该类药物肾毒性的认识，以早期发现，早期治疗。

据文献报道，ADV 肾毒性主要与下列因素有关：（1）剂量及服药时间；（2）既往有肾损伤病史；（3）合并用肾毒性药物；（4）儿童、老年人或低体重者；（5）遗传因素。

核苷酸类药物肾损害机制

该类药主要经肾小管主动分泌排出体外，易对肾小管造成损害。ADV 引起的近端肾小管病变被认为是直接肾毒性和线粒体毒性所致。其肾毒性主要与人近端肾小管的有机阴离子转运蛋白 1（HOAT-1）对药物的富集作用和多药耐药相关蛋白 2（Mrp2）排泄药物受阻有关。

HOAT-1 对核苷酸类似物有较强的亲和力，可主动摄取 ADV，使其在近端肾小管有较高浓度。Mrp2 为定位于近端肾小管顶膜侧

的依赖于 ATP 的药物外排泵，主要介导 ADV 的主动分泌排出体外，药物相互竞争作用可以减少 ADV 的排出，使近端肾小管内药物浓度升高，增加肾毒性。TFV 肾损害机制与 ADV 类似。

核苷酸类药物致范可尼综合征临床表现

1. 症状及体征：所有患者均有骨痛，5 例伴肌力下降。

2. 范可尼综合征是一种肾小管功能障碍性疾病，主要是近端肾小管上皮细胞损伤引起的复合性转运功能障碍，以尿葡萄糖、氨基酸、磷酸盐、尿酸丢失较突出，亦可有小分子量蛋白及电解质丢失等，由此可引起低磷血症、低钾血症、低钙血症和骨质疏松等。成年人获得性范可尼综合征往往以骨质疏松为突出表现。

核苷酸类药物致范可尼综合征的诊断与鉴别诊断

1. 有核苷酸类药物服用史。

2. 临床表现：起病隐匿，早期可无明显症状，后期骨痛较为突出，可有肌力下降。

3. 辅助检查：近端肾小管功能受损表现如氨基酸尿、磷酸盐尿、肾性糖尿、肾小管性蛋白尿、低磷血症、低尿酸血症、低钾血症等，一般以氨基酸尿、肾性糖尿、磷酸盐尿为基本诊断指标。

4. 需与下列疾病相鉴别：先天遗传因素如胱氨酸贮积症、糖原贮积病、Lowe 综合征等引起的范可尼综合征及其他药物、毒物所致的近端肾小管损伤。停药后肾损害恢复亦支持该诊断。

核苷酸类药物致范可尼综合征的治疗

目前尚无文献报道统一治疗原则，关键是停用核苷酸类药物，改为其他种类抗病毒药物。

有研究推荐，严重低血磷的患者应予补磷治疗，一般使用磷酸钾或磷酸钠口服或静脉治疗，轻度低血磷（0.8-0.96 mmol/L）可口服补磷 1000

mg/d，中度低血磷 0.3-0.8 mmol/L 可口服 1000 mg/d 或静脉补磷 2-6 h (2.5-5.0 mg/kg)，严重低血磷 (<0.3 mmol/L) 静脉补磷 2-6 h (2.5-5.0 mg/kg)。合并骨病者可同时使用维生素 D₃400-1000 U/d。

核苷酸类药物致范可尼综合征的预后

药物所致的范可尼综合征在去除病因后病情多可以逆转，预后较好。也有研究报道停用 ADV 及补充钙、磷治疗后仍有低磷血症，并有蛋白尿及肾功能损害。

核苷酸类药物致范可尼综合征的预防

1. 鉴于上述核苷酸类药物的肾损害，临床上拟使用该类药物的患者，使用之前应进行肾功能基线评估，计算肾小球滤过率 (GFR)，对于已有慢性肾功能不全患者药物应减量；英国 HIV 协会推荐开始使用 TFX 的患者在第 1 年应每 4 周监测 GFR，血清磷，尿试纸检测（尿糖）和尿聚合酶链式反应 (PCR)。

2. 此外，应用药物转运体抑制剂也是预防核苷酸类药物肾损害的另一种方法（摘自《中华医学杂志》2014 年 12 月 23 日第 94 卷第 47 期）。

中药注射剂安全性浅析

刘伟

中药注射剂是指以中医药理论为指导，采用现代科学技术和方法，从中药或天然药物的单方或复方中提取的有效物质制成的无菌溶液、混悬液或临用前配成溶液的灭菌粉末供注入体内的制剂。

从 1940 年生产出第一个品种，中药注射剂已经有 70 多年的历史，被广泛应用于各种疾病的治疗当中，成为现代中药剂型的重要发展方向之一，是我国制药产业进军国际市场的潜在优势项目。有资料显示，近年来，中药注射剂产品已经覆盖了全国 21 个省市的 1400 多家医院，使用普及率较高，主要应用在心脑血管疾病治疗、抗肿瘤、呼吸系统疾病治疗等领域。2009 年 7 月 21 日，国家食品药品监督管理局副局长吴浈在中药注射剂安全性再评价电视电话会议上的讲话中指出：1999~2006 年，中药注射剂年均增长率超 30%，2008 年销量排名前十的中成药品种中，中药注射剂占 6 种。目前中药注射剂年销售额已超过 200 亿元，年使用 4 亿人次，已成为临床疾病治疗的独特手段，特别是心脑血管疾病、抗肿瘤、抗病毒以及一些急症的治疗领域，正在发挥着重要的甚至是不可替代的作用。笔者主要从以下几个方面来分析中药注射剂的安全性。

1 中药注射剂的优势

中药注射剂目前在心血管系统，抗肿瘤，抗细菌、抗病毒感染三方面有明显长处。心血管系统疾病多有综合性的特点，中药注射剂通过多靶点、多路径起作用，许多中药注射剂还有细胞营养剂和组织修复剂的功能，在综合作用上更胜一筹。在抗病毒方面，中药注射剂有特殊的长处。因为病毒具有易变性的特点，而易使单一结构的化学药物很快失效。中药注射剂对于克服病原微生物的抗药性的产生方面有特殊功用。病原微生物的抗药性本质上是生物生存竞争、通过基因改变、依适者生存的自然法则演化的结果。单一结构的化学合成药物从开始使用到因抗药性的普遍产生而大半失效，一般仅需要 20~30 年的时间。如：曾经是高效率的抗疟药氯喹不到 20 年就下降到仅对极少疟疾还有效；而中国发明的青蒿素类药物使用很多年了，至今有效率保持在 90%以上(青蒿素类药物，是植物提纯，在药物管理上归化学药物类，但它是植物药源的，多用其注射剂)，对于变型更快的感冒病毒，单一结构的化学合成药物有效性保留时间更短，常常是 2~5 年。而双黄连注射剂却能一直保持稳定的有效率。由此可见，中药注射剂有其不可比拟的优越性。

2 重视中药注射剂的安全性

近十几年来,接连发生的中药注射剂不良反应事件,让一些人对中药注射剂的安全性产生了怀疑。新华社医药咨询中心调查显示:10 座城市、37 家医院、66 位医生对清热解毒中药注射剂的评价:近 6 成医生认为中药注射剂比抗生素更不安全,近 7 成医生认为清热解毒中药注射剂疗效不如抗生素。而且持这种观点多为西医和大医院医生。通过这些数据我们可以看到,中药注射剂在临床应用时首先是对于安全性的担忧,其次是对于疗效的不信任。

2.1 中药注射剂的研发

由于中药里面含有的成分相当复杂,我们的中药注射剂在工艺上,在质量的均一性上还缺乏一个可靠的质量控制的办法。2007 年 12 月 6 日,国家食品药品监督管理局即颁布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》。中药注射剂制备工艺落后、质量标准欠缺、临床疗效不确定等问题得到很大程度的解决。

我国中药注射剂上市前的临床试验存在较大的局限性,临床试验病例量较少、试验过程短(观察期相应较短)、受试者遴选面窄、用药条件控制相对严格等,这使得许多药品发生的不良反应难以被察觉。不良反应即使被发现,人们对其了解也极不深入。中药注射剂上市之后,面对的是用药病例数增加、患者和疾病呈多样化等情况,一些隐藏着的不良反应将会因不可控因素(如年龄差异、性别差异、体质差异、用药方法和用药剂量、药物间相互作用等)的影响骤然增加而逐渐显现。加强中药注射剂上市前的临床研究,对中药注射剂上市前的临床研究提出更高的要求,中药注射剂新药临床研究中不良反应监测模式的建立,明确不良反应发生率、过敏发应发生率,对注射剂过敏发应发生的预防措施,评价皮试预防作用等,是我们克服中药注射剂上市前的临床试验存在较大的局限性的有效方法。企业一定要按照 GMP 标准认真地执行,每一个环节都不能疏忽大意,尤其是最后的消毒灭菌环节,最为

重要。

2.2 中药注射剂的安全合理使用

中医治病讲究辨证施治,采用现代制剂方法研制的中药注射剂仍保留了传统中药的特点。因此临床应用时亦应遵循辨证论治的原则,否则也会引发中药注射剂不良反应。针对临床医生开展宣传教育,指导医生正确规范地使用中药注射剂。在规范中药注射剂临床使用方面,企业应重视药品说明书的规范化,规范制作说明书则可提醒使用者防范不良反应的发生临床医护人员的素质对中药注射剂的科学合理使用也格外重要。经临床对复方丹参注射液、鱼腥草注射液、双黄连注射液等 5 种中药注射剂不良反应进行观察,发现使用当中的一些误区是导致不良反应发生的原因。静脉的中药注射剂的不良反应,比肌肉注射的高出 9 倍。由于中药成分复杂,提纯工艺有待提高,某些中药注射剂性质不稳定,在贮藏过程中会产生浑浊甚至沉淀。医护人员在取药时,如不注意观察,立即给患者输入,极易引起有害反应。

关注中药注射剂配伍禁忌的问题,有个最简单的法则——就是单独使用,不与任何药物配伍。2008 年 12 月发布的《中药注射剂临床使用基本原则》指出:严禁混合配伍,谨慎联合用药。中药注射剂应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用。谨慎联合用药,如确需联合使用其他药品时,应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。

3 结语

中药注射剂在某些疾病治疗领域,具有西药不可替代的优势,且发展中药注射剂是国家中药现代化战略的重要组成部分,未来市场仍将保持高速增长趋势。作为我国独创的现代化中药新剂型,推行中药注射剂本身并没有错。关键要对中药注射剂从研发、质量标准的制定与执行、药品的审批、临床试验、安全合理使用、上市后客观的再评价体系等各个环节进行有效监控;国家相关部门、药品生产企业、医师、药师对中药的质量问题应该给予足够重视,共同来解决所存在的

问题，这样中药注射剂才有前途。

不良反应

长期服用阿司匹林应关注胃肠道副作用

2005 年中国规范使用阿司匹林专家共识推荐：对于 10 年缺血性心脏病风险 $\geq 10\%$ 的人群，长期使用阿司匹林小剂量（75-100 毫克/日）作为一级预防用药。2006 年美国心脏协会和美国外科协会（AHA/ASA）一级预防指南推荐：对于 10 年冠心病风险 $\geq 6\%$ -10%的患者，应长期服用阿司匹林（75-160 毫克/日）作为一级预防用药。

阿司匹林不良反应中最常见的为胃肠道刺激症状和轻度胃肠道出血。尽管这些不良反应并不严重，但当长期应用时，不良反应日积月累也就变得不容忽视了。

如何预防阿司匹林的胃肠道副作用：

（1）识别高危人群。危险因素包括：年龄、胃肠道病史、Hp 感染，任何程度的吸烟和饮酒，合并应用非甾体抗炎药（NSAIDs）或皮质类固醇，联合多种抗血小板或抗凝药，联合应用螺内酯、抗抑郁药物、钙拮抗剂。对于 65 岁以上的老年人，尤其应用双重抗血小板治疗时，建议长期使用阿司匹林的剂量不要超过 100 毫克/日，急性期抗血小板药物的首次负荷剂量应该酌情降低。

（2）合理联合应用抗凝和抗血小板聚集药物。阿司匹林与抗凝治疗（包括普通肝素、低分子肝素和华法林）联合应用明显增加严重出血的危险，主要以消化道出血为主。氯吡格雷与华法林联合应用也会明显增加严重出血的发生率。因此，抗凝药物的联合应用必须有

明确的适应证，且应该同时给予质子泵抑制剂（PPI）。尤其是长期联合口服抗凝药物华法林与抗血小板药物阿司匹林和（或）氯吡格雷，应严格掌握适应证，阿司匹林 < 100 毫克/日，氯吡格雷 < 75 毫克/日，国际标准化比率（INR）应控制在 2.0~2.5。

（3）预防性应用质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）。服用阿司匹林的患者进行预防性治疗以减少胃肠道并发症时，需评估患者的危险因素和合并疾病。合并 1 项以上

危险因素（年龄 > 65 岁、合用类固醇、消化不良或反流性食管炎症状）、双重抗血小板治疗、抗血小板联合抗凝治疗、溃疡并发症或溃疡性疾病病史的患者，应考虑给予预防性治疗。PPI 如奥美拉唑是预防阿司匹林相关的胃肠道损伤的首选药物，优于米索前列醇、H₂ 受体拮抗剂。内镜研究和流行病学研究均发现，PPI 能明显降低服用阿司匹林（300 毫克/日）或氯吡格雷患者胃肠道病变和并发症的发生率。

高危人群 PPI 治疗的疗程：鉴于在长期应用低剂量的阿司匹林前 3 个月内胃肠道副作用的发生率最高，故建议在此期间联合应用质子泵抑制剂；此后应注意随访，按需服用。

（4）使用肠溶型制剂。在制订临床药物治疗学方面的解决方案的同时，药物制剂的革新也带来了相应的解决途径。比如制备成肠溶制剂，避免药物在胃内溶出。（摘自《中国医药报》2015-02-04 A06 版）

我院 2014 年 ADR 上报情况汇总

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。药学中心临床药理学室承担每年 ADR 汇总及网络上报工作。现将我院 2014 年收集上报的 106 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

2014 年我院共上报 ADR 报告 106 例。ADR 报告来源详见表 1。

表 1 ADR 报告来源分布

科室	上报 ADR 例数	科室	上报 ADR 例数
重症肝病科	14	肝病肾病科	4
中西医结合科	12	肝病综合科	3
人工肝科	10	肝病内分泌科	3
中毒性肝病科	9	感染二科	3
肝病免疫科	9	肿瘤生物科	3
感染一科	5	外一科	2
感染三科	5	介入一科	2
消化二科	5	介入二科	2
放射科	4	新生儿科	1
消化一科	4	门诊*	6
总计	106		

注: *为门诊退药患者填报

二、患者性别与年龄分布

2014 年收集的 ADR 报告中,男性 68 例(占 64.15%),女性 38 例(占 35.85%)。其中患者年龄最小为 1 天,最大为 81 岁; 41~

60 岁 ADR 发生率最高,占 47.17%。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	7	24	50	25
构成比/%	6.60	22.64	47.17	23.58

三、发生 ADR 的给药途径分布

106 例 ADR 报告中,静脉给药途径最多(占 59.43%),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	69	65.09
口服给药	20	18.87
皮下注射	15	14.15
肌肉注射	1	0.94
外用	1	0.94
合计	106	100.00

四、报告中可疑药物及例数

在上报的 106 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		
35	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 (7)	皮疹 (4); 面部潮红, 皮肤瘙痒 (1); 全身瘙痒、针刺样疼痛 (1); 恶心、呕吐 (1)
	注射用盐酸万古霉素 (4)	面部潮红, 皮疹 (1); 头皮发红、发胀 (1); 皮疹 (1); 面部潮红 (1)
	盐酸莫西沙星氯化钠注射液 (3)	胸闷、喘憋、寒战、发热 (1); 腹泻 (1); 皮肤瘙痒 (1)
	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 (3)	胸痛、背痛 (1); 头痛 (1); 皮疹 (1)
	注射用盐酸头孢吡肟 (2)	皮疹 (2)
	注射用亚胺培南西司他丁钠 (2)	精神症状、癫痫 (1); 呕吐 (1)
	注射用拉氧头孢钠 (2)	胸闷气短、心悸 (1); 皮疹 (1)
	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (1)	皮肤瘙痒、疼痛 (1)
	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (1)	皮疹、憋气 (1)
	复方磺胺甲噁唑片 (1)	恶心、呕吐 (1)
	注射用美罗培南 (1)	皮疹 (1)
	注射用头孢曲松钠 (1)	颈部红斑、伴瘙痒, 胸闷 (1)
	利奈唑胺注射液 (1)	眼眶疼、头痛 (1)
	甲磺酸左氧氟沙星注射液 (1)	皮疹伴瘙痒 (1)
	注射用两性霉素 B (1)	畏寒、寒战、发热 (1)
	红霉素眼膏 (1)	皮疹 (1)
	氟康唑注射液+甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (1)	皮肤瘙痒 (1)

	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠+注射用兰索拉唑（1）	皮疹、面部水肿、瘙痒（1）
	注射用美罗培南+苦黄注射液（1）	皮疹（1）
中药制剂		
17	苦黄注射液（10）	皮疹、伴瘙痒（6）；腹胀、恶心（1）；腹痛（1）；皮肤瘙痒（1）；头晕（1）
	复方鳖甲软肝片（1）	腹胀、烧心（1）
	喜炎平注射液（1）	气短（1）
	艾迪注射液（1）	胸闷、憋气（1）
	茵栀黄颗粒（1）	皮疹（1）
	消银颗粒（1）	药物性肝损伤（1）
	茵芪肝复颗粒（1）	恶心（1）
	参芪肝康胶囊（1）	头晕、头痛（1）
消化系统用药		
17	注射用特利加压素（6）	腹泻（6）
	门冬氨酸鸟氨酸注射液（2）	恶心、呕吐（2）
	多烯磷脂酰胆碱注射液（1）	皮疹（1）
	硫普罗宁注射液（1）	手麻、颈部僵硬、皮肤瘙痒（1）
	熊去氧胆酸胶囊（1）	皮疹（1）
	熊去氧胆酸软胶囊（1）	头晕（1）
	复方甘草酸苷胶囊（1）	血压升高、头痛（1）
	甘草酸二铵肠溶胶囊（1）	皮疹、口干（1）
	苦参素葡萄糖注射液（1）	心悸、出汗、头晕、一过性黑朦（1）
	注射用还原型谷胱甘肽+复方甘草酸苷注射液+苦黄注射液（1）	皮疹、瘙痒（1）
	脱氧核苷酸钠注射液+注射用还原型谷胱甘肽+苦黄注射液（1）	皮疹、瘙痒（1）
抗病毒药物		
11	聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（佩乐能）聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液（派罗欣）（5）	肌肉疼痛、头痛（1）；发热、肌肉酸痛、腹痛（1）；发热，全身酸痛（1）；发热、全身酸痛、血小板减少（1）；发热（1）
	聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液（派罗欣）（3）	发热（2）；肢端麻木（1）
	重组人干扰素 α -1b 注射液（3）	发热（2）；发热、皮疹（1）
	伐昔洛韦缓释片+香菇菌多糖片（1）	皮疹（1）
血液系统用药		
8	前列地尔注射液（2）	胸闷、气短（1）；注射部位肿胀疼痛（1）
	注射用重组人白介素-11（2）	结膜充血、发热（2）
	维生素 K1 注射液（1）	头痛、发热（1）

	重组人血小板生成素注射液（1）	全身发红、瘙痒（1）
	人血白蛋白（1）	全身皮肤瘙痒（1）
	注射用腺苷钴胺（1）	皮疹（1）
造影剂		
5	碘普罗胺注射液（4）	皮疹、瘙痒（1）；面颈部皮疹、双眼球结膜充血、咽部发痒、发紧、呼吸不畅（1）；面部发痒、闭眼障碍、球结膜充血、右下眼睑肿胀（1）；面部皮疹、恶心、寒战（1）
	碘海醇注射液（1）	过敏性休克（1）
泌尿系统用药		
3	螺内酯片（4）	双乳胀痛（4）
	注射用托拉塞米（1）	皮疹（1）
	甘露醇注射液（1）	皮疹（1）
抗肿瘤药		
2	甲磺酸索拉非尼片（1）	手足综合征（1）
	注射用环磷酰胺（1）	胃肠道反应（1）
麻醉药与麻醉辅助用药		
2	氨酚羟考酮片（2）	恶心、头晕、大便干燥（1）；恶心、呕吐（1）
营养药		
1	复方氨基酸注射液（18AA）（1）	畏寒、心悸、胸闷（1）
免疫调节药		
1	西罗莫司口服液+他克莫司胶囊（1）	肾功能损伤（1）
糖类、盐类与酸碱平衡调节药		
1	托伐普坦片（1）	口渴（1）
共计	106	

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。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。

102 例 ADR 病例中，男性患者比例高于女性，在 40~59 岁之间的发生率最高。这可能与我院就诊人群有关。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患者。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。老年患者的 ADR 发生率也较高，占 23.58%。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。

106 例 ADR 所涉及的药物 12 类，其中以抗感染药最多。引发 ADR 第二、三位的分别是中药制剂和消化系统用药。中药制剂的不良反应中，由中药注射剂造成的比例高达 70.59%。中药注射剂致不良反应的原因是多方面的，既有药物本身基础研究不充分等缺陷，也有临床不合理使用的因素。临床使用时首先注重适应证的选择，如非临床急重症需要，对于普通疾病的治疗应慎用中药注射剂。

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。

CFDA:苯溴马隆肝损害风险突出

苯溴马隆临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗，目前主要在德国和日本、新加坡等一些亚洲国家使用。国家药品不良反应监测数据库分析显示，苯溴马隆的严重不良反应中肝损害问题比较突出。根据国内药品不良反应监测及国外监管措施情况，食品药品监管总局组织开展了苯溴马隆的风险效益评估，认为苯溴马隆在我国治疗痛风或高尿酸血症的获益仍大于风险。

国家食品药品监督管理总局建议如下：

1、医护人员在使用苯溴马隆时，应从低剂量开始；治疗期间定期进行肝功能检查；避免同其他具有肝毒性的药物合用，减少严重不良反应的发生。

2、患者用药期间，应注意肝损害的症状和体征，如出现食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠感、腹痛、腹泻、发热、尿浓染、眼球结

膜黄染等，应及时就诊，必要时检查肝功能并进行相应治疗。

3、药品生产企业加强药品不良反应监测和临床安全用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生。

小贴士：

一、苯溴马隆是什么药品，主要用于治疗什么疾病？

苯溴马隆是苯骈呋喃衍生物，它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收，以利于尿酸排泄，从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期。

二、苯溴马隆有哪些不良反应？

苯溴马隆的不良反应主要有：腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状；风团、斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症；肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高。

三、使用苯溴马隆时有哪些禁忌？

使用苯溴马隆的禁忌有：中度至重度肝功能损害者(肾小球滤过率低于 20ml/min)以及患有肾结石的患者，孕妇或有妊娠可能的妇女以及哺乳期妇女。

四、使用苯溴马隆有哪些注意事项？

1. 出现持续性腹泻应停药。

2. 不能在痛风急性发作期服用，因为开始治疗阶段，随着组织中尿酸溶出，有可能加重病症。

3. 为了避免治疗初期痛风急性发作，建议

在给药初期合用秋水仙碱或抗炎药。

4. 治疗期间需大量饮水以增加尿量(治疗初期饮水量不得少于 1.5~2 升)，以免在排泄的尿中由于尿酸过多导致尿酸结晶。定期测量尿液的酸碱度，为促进尿液碱化，可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂，并注意酸碱平衡，病人尿液 PH 应调节在 6.2~6.8 之间。

5. 在开始治疗时有大量尿酸随尿排出，因此在此时的用药剂量要小(起始剂量)。

6. 长期用药时，应定期检查肝功能。

7. 应避免与其他肝损害药物同时使用。(摘自《中国药学会全国医药经济信息网快讯》2015 年第 1 期)

我院 2014 年第四季度出院病历点评汇总

王霞

我院现为卫生部抗菌药物临床应用监测网会员单位，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

1 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》

2 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

价分析，现将我院 2014 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。

(2014 版征求意见稿)、《抗菌药物临床应用管理办法》、《卫生部 38 号文件》、《普通外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)、《临床用药须知》(2010 年版)以及药品说明书等内容进行抗菌药物用药合理性评价。

抽取例数分布详见表 1，抗菌药物应用总体情况汇总详见表 2。

表 1 我院 2014 年第四季度卫生部抗菌药物监测网抽取病历科室分布

序号	科室名称	病历份数	序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	30	9	感染科	4
2	外科	9	10	介入科	3
3	重症肝病科	7	11	肝病免疫科	3
4	中毒肝病科	6	12	肿瘤生物科	2
5	泌尿外科	6	13	综合科	2

6	内分泌科	5	14	人工肝科	2
7	消化科	5	15	耳鼻喉科	1
8	肝肾科	4	16	中医医科	1
合计				90	

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

表 2 我院 2014 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	13.33%	26.67%	46.67%	80.00%	73.33%	93.33%
平均住院天数	17.40	10.40	11.67	11.40	9.13	7.47
平均西药费用	6704.36	7339.02	10125.52	20022.34	4914.93	4282.03
抗菌药物平均费用	1317.97	133.61	2475.13	1445.93	624.72	638.25
治疗用药病原学送检率	50.00 %	66.67%	75.00%	/	/	/
不合理病历比例	6.67%	13.33%	0.00%	26.67%	66.67%	73.33%

由表 2 可见，我院非手术组抗菌药物使用率在本季度均符合卫生部规定的不得高于 60% 标准，使用基本合理。从治疗用药病原学送检率项目可以看出，本季度在治疗用使用抗菌药物的病原学送检率也符合卫生部规定应

不低于 30% 的规定。在不合理病历比例方面，手术组不合理用药现象多于非手术组，希望引起临床关注，进一步加强围手术期预防使用抗菌药物的规范使用。

表 3 我院 2014 年第四季度病历点评不合理用药分布情况

不合理用药项目	例数	实例	占不合理用药百分比 (%)
预防用药选择不适宜	21	剖宫产术选择克林霉素(对β内酰胺类药物无过敏)(7) 剖宫产术选择哌拉西林他唑巴坦(2) 食管静脉曲张硬化剂治疗术后选择甲磺酸左氧氟沙星(1) 剖宫产术选择头孢美唑(无高危因素)(3) 肝切除术+胆道镜探查+T 管引流术术前给予氨曲南，术中追加莫西沙星(1) 肝癌局部切除术选择氨曲南(1) 颈部肿物+纵膈肿物切除术选择头孢他啶(1) 剖宫产术选择磺苄西林(1) 腹腔镜肾癌根治术选择头孢他啶(1) 剖宫产术选用拉氧头孢钠(1)	53.85

		腹腔镜胆囊切除术+肝癌切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1）	
		剖宫产术选择依替米星（1）	
预防用药时间过长	9	食管静脉曲张硬化剂治疗后使用甲磺酸左氧氟沙星 72h（1）	23.08
		剖宫产术预防用药 3d（3）	
		剖宫产术预防用药 4d（1）	
		肝切除术+胆道镜探查+T 管引流术预防用药 8d（1）	
		肝癌局部切除术预防用药 6d（1）	
		颈部肿物+纵膈肿物切除术预防用药 7d（1）	
		腹腔镜肾癌根治术预防用药 8d（1）	
预防给药时机不当	7	剖宫产术前或脐带结扎时未预防用药（6）	17.95
		肝移植术中未追加预防用药（1）	
无指征用药	1	无适应症使用磷霉素氨丁三醇（1）	2.56
重复用药	1	牙龈炎给予替硝唑片+替硝唑注射液（1）	2.56

（注：同一病历出现多种不合理用药项目分别统计）

由表 3 可见，我院本季度抗菌药物应用仍存在不合理用药现象，不合理用药主要表现在预防用药选择不适宜、预防用药时间过长、预防用药给药时机不当、无指征用药和重复用药

3 不合理用药具体表现

3.1 预防用药选择不适宜

根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2014 版征求意见稿）中围手术期预防用药原则，应根据手术切口类别、手术创伤程度、手术部位细菌污染机会和程度、可能的污染细菌种类、手术持续时间、感染发生机会和后果严重程度、抗菌药物预防效果的循证医学证据、对细菌耐药性的影响和经济学评估等因素，综合考虑决定是否预防用抗菌药物。对抗菌药物品种选择上，应根据手术切口类别、可能的污染菌种类及其对抗菌药物敏感性、药物能否在手术部位达到有效浓度等综合考虑。选用对可能的污染菌针对性强、有充分的预防有效的循证医学证据、安全、使用方便及价格适当的品种。另外，国家出台的一些指南和文件如《卫生部 38 号文件》、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿），对围手术期预防用药选择品种给予推荐。此次病历点

等方面，以下为本季度出院病历不合理用药具体表现，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。

评中，发现多例围手术期预防用药选择不适宜现象，具体实例如下。

3.1.1 剖宫产围手术期预防用药选择克林霉素（无 β 内酰胺类药物过敏）、磺苄西林、拉氧头孢、头孢美唑、依替米星和哌拉西林他唑巴坦作为预防用药使用，其中以无 β 内酰胺类药物过敏预防使用克林霉素和无高危因素患者预防使用头孢美唑较多见。根据《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）中对于预防用药选择中规定，剖宫产手术主要感染病原菌：切口表面以革兰阳性球菌（葡萄球菌）为主，深部以革兰阴性杆菌（如大肠埃希菌）、肠球菌及厌氧菌为主。择期剖宫产手术应首选第一代头孢菌素作为预防用药，若存在感染高危因素时，如胎膜早破、产前出血（如前置胎盘）等妊娠并发症、临产后的剖宫产手术、产前多次阴道检查以及存在易发生感染的妊娠合并症；术中如手术时间较长及进行宫腔纱条填塞的剖宫产手术；产

后出血等,可选择第一代或第二代头孢菌素加用甲硝唑或单用头孢西丁。若患者对 β -内酰胺类过敏,可选用克林霉素预防葡萄球菌感染。因克林霉素具有神经肌肉阻滞作用,可增强麻醉药的神经肌肉阻断现象,若患者无 β -内酰胺类过敏,无需首选克林霉素作为预防用药使用;头孢美唑为头霉素类抗菌药物,抗菌疗效相当于第二代头孢菌素,兼具抗厌氧菌疗效,可用作存在高危因素患者剖宫产围术期预防用药,对一般剖宫产患者应首选第一、二代头孢菌素;磺苄西林为广谱青霉素类,主要对革兰阴性菌作用强,在抗菌药物分级管理目录中属于限制使用级抗菌药物,不宜作为预防用药;拉氧头孢为广谱抗菌药物,作用疗效相当于第三代头孢菌素,作为预防用药起点偏高;依替米星为氨基糖苷类抗菌药物,因具有神经肌肉阻滞和耳肾毒性,不推荐作为围术期预防用药使用;哌拉西林他唑巴坦为 β 内酰胺类与酶抑制剂复合制剂,具有高效广谱抗菌疗效,有研究表明使用加 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂作为预防性用药与常用药物相比,手术切口感染发生率并无明显差异,不宜作为剖宫产围术期预防用药。

3.1.2 部分 II 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如腹腔镜胆囊切除术+肝癌切除术围术期选择哌拉西林他唑巴坦,肝癌局部切除术选择氨曲南作为预防用药。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2014 版征求意见稿)中记载抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择中规定,对于肝胆系统手术推荐使用第一、二代头孢菌素或头霉素类作为预防用药。哌拉西林他唑巴坦属于广谱高效抗菌药物,预防用药起点偏高;氨曲南为单酰胺类抗菌药物,抗菌谱窄,仅对革兰阴性菌有效,对切口革兰阳性致病菌感染无效,且根据抗菌药物分级管理,其属于特殊使用级药物,因此不宜单独作为预防用药使用。

3.1.3 部分 I 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如患者行颈部肿物+纵膈肿物切除

术和腹腔镜肾癌根治术预防用药选择头孢他啶;根据《普通外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)内容,一般说来, I 类切口不主张使用抗菌药物,但对于创面大、手术时间长、渗血多或一旦感染后果严重者可考虑使用。根据卫生部第 38 号文件中《常用手术预防用抗菌药物表》中推荐, I 类切口预防用药应选择第一代头孢菌素。头孢他啶为第三代头孢菌素类抗菌药物,对革兰阴性菌特别是铜绿假单胞菌疗效较好,对革兰阳性菌作用不及第一、二代头孢菌素, I 类切口手术病原菌主要为革兰阳性菌,应首选第一、二代头孢菌素,头孢他啶不宜作为 I 类切口手术预防用药。

3.1.4 食管静脉曲张硬化剂治疗后给予甲磺酸左氧氟沙星预防感染,根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2014 版征求意见稿)规定,食管静脉曲张硬化剂治疗可预防使用抗菌药物,推荐药物为第一、二代头孢菌素,过敏患者可考虑喹诺酮类,该患者无药物过敏史,不宜首选喹诺酮类作为预防药物使用。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2014 版征求意见稿)规定,对于 I 类切口手术,原则上不预防用药,若存在高危因素患者,可预防应用,但预防用药时间不超过 24h; II 类切口手术预防用药时间则不超过 48h 为合理。从本季度点评的病历中,出现多例预防用药时间过长,均超过 48h,最长预防时间达到 8d,如肝切除术+胆道镜探查+T 管引流术、腹腔镜肾癌根治术、颈部肿物+纵膈肿物切除术和肝癌局部切除术等预防用药时间均在 6~8d。根据文献报道,抗菌药物预防性用药疗程为 24~48h 与疗程超过 48h 比较,两者术后感染率无显著差异。预防性用药疗程过长易造成患者菌群失调,诱导耐药菌产生,导致二重感染,同时加重患者的经济负担。

3.3 预防给药时机不当

预防性使用抗菌药物时间以能覆盖整个感染危险期为宜,最佳时间应在术前 0.5-1 小时或麻醉开始时应用,应一次给予足量有效的抗菌药

物,如果手术时间超过 3 小时,术中可追加 1 次用量,以保证组织内药物浓度的维持。点评病历中发现,个别手术在手术前未进行预防用药,术后开始预防给药,如剖宫产手术。术后预防性用药容易错失预防感染的最佳时机,不能在切口暴露期间保证有效的药物浓度,增加患者感染风险,不利于切口感染的预防,难以达到预期效果。另外,个别术程长(超过 3 小时)的手术,如长达 9 小时的肝移植手术,在术前给予一次预防药物后,术中未追加剂量,这样预防感染作用时间不足,容易导致抗菌药物因有效浓度逐渐下降,不能达到最佳预防效果,容易导致感染发生率增加。

3.4 无指征用药

抗菌药物使用应有明确的适应症,根据病原菌种类、感染部位和抗菌药物特点等综合考虑制定治疗方案。在病历点评中发现,一例肝移植术后患者因腰部皮疹伴腰痛考虑带状疱疹

疹入院,无任何感染指征,给予磷霉素氨丁三醇抗感染治疗,磷霉素氨丁三醇适用于致病菌所致的下尿路感染如膀胱炎和尿道炎等,药物适应症与该患者治疗目标不相符,属于无指征用药。

3.5 重复用药

患者因牙龈炎给予替硝唑片口服抗感染治疗,用药 4d 后加用替硝唑注射液静滴联合抗感染治疗,两药为同一药品的不同剂型,不宜联用,因会使药物剂量叠加,导致药物过量而引起药物的不良反应。

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、病原学送检率、给药途径以及溶媒选择等方面能够基本达到卫生部要求,但在围手术期预防用药方面与规范标准仍有差距,还需要进一步改进,建议医院应强化抗菌药物知识培训,加强抗菌药物监管力度,提高抗菌药物合理应用水平。

2014 年第四季度我院抗菌药物应用情况分析

王霞

抗菌药物是我国临床上应用最广和品种最多的药物之一,它是治疗各种细菌感染必不可少的一类药物。为有效控制抗菌药物滥用,遏制细菌耐药性增长,我国开展了抗菌药物临床应用专项整治活动,随着工作的进一步开展,各医疗机构纷纷加强对医院抗菌药物合理应用的监管力度,以促进抗菌药物应用的合理性,降低不合理使用发生率。为了促进我院抗菌药物的合理应用与规范管理,我院药学中心定期对抗菌药物应用情况进行统计分析,便于了解和掌握我院抗菌药物的应用现状和变化趋势。现将我院 2014 年第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 2014 年 10~12 月全院药房(住院西药房、门诊西药房、性防所门诊西药房和急诊西药房)抗菌药物使用数据(抗菌药物外用制剂、植物类抗感染制剂和抗结核药物未列入统计分析范围),数据包括药品名称、包装规格、单位、零售价格、消耗数量及用药金额等内容。

1.2 方法

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

均金额 (DDC) = 抗菌药物消耗金额数 / 该药 DDDs 值, 使药品价格有了可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2014 年第四季度抗菌药物金额总计为 1054.59 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 92.16%, 其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者, 分别占 1.94%、4.16% 和 1.73%。

2.2 抗菌药物分级使用分布情况

根据我院抗菌药物分级目录规定, 在 2014 年第四季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 30 个品规, 用药金额为 79.99 万元

(7.58%); 限制使用级抗菌药物为 28 个品规, 用药金额为 533.54 万元 (50.59%); 特殊使用级抗菌药物为 15 个品规, 用药金额为 441.06 万元 (41.82%), 提示我院抗菌药物主要集中在限制使用级和特殊使用级抗菌药物的使用。

2.3 抗菌药物使用类别分布情况

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

图1 2014年第四季度我院抗菌药物使用类别分布图

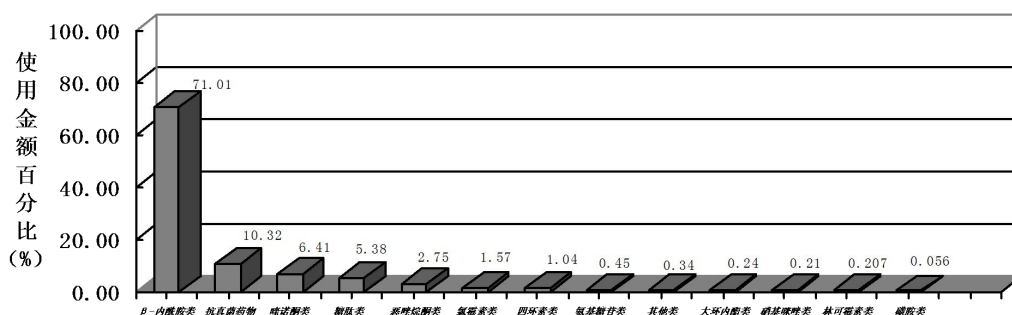
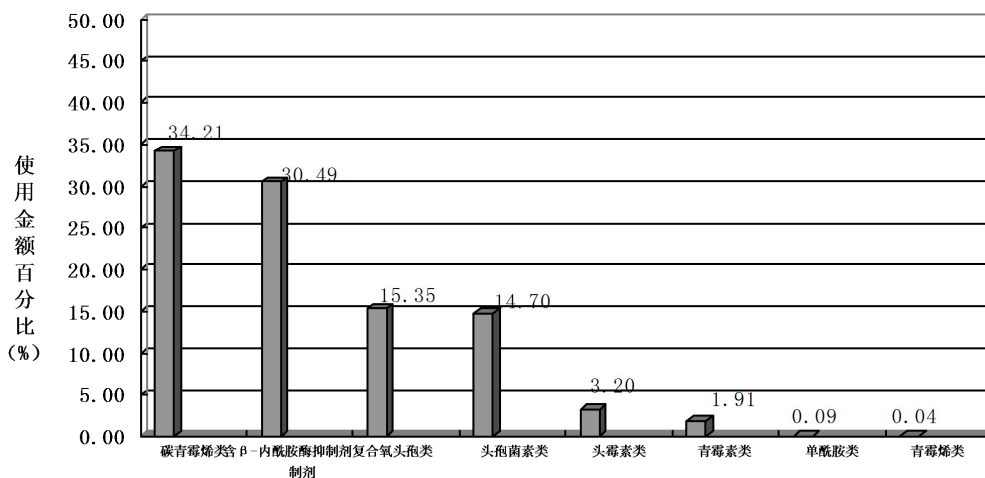


图2 2014年第四季度我院 β -内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2014 年第四季度抗菌药物使用共计 48 个品种，73 个品规。其中以注射剂使用为主，品规为 47 个，占抗菌药物品规数的 64.38%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额

的 94.74%；口服抗菌药物品规数为 26 个，占抗菌药物品种数的 35.62%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 5.26%。我院 2014 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 2014 第四季度住院患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDC
1	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	119.99	12.35	注射用头孢噻肟舒巴坦	3007.33	399.00
2	注射用美罗培南	111.36	11.46	注射用头孢唑肟	2449.75	178.58
3	注射用拉氧头孢钠	109.70	11.29	注射用美罗培南	2431.75	457.96
4	注射用亚胺培南西司他丁	74.51	7.67	乳酸左氧氟沙星注射液	2116.00	78.82
5	注射用比阿培南	70.36	7.24	注射用拉氧头孢钠	2016.50	544.00
6	注射用哌拉西林他唑巴坦	68.05	7.00	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1925.00	59.69
7	注射用头孢唑肟	43.75	4.50	氟康唑注射液	1352.00	113.27
8	注射用盐酸万古霉素	38.46	3.96	注射用亚胺培南西司他丁	1021.25	729.60
9	注射用卡泊芬净	38.32	3.94	注射用头孢吡肟	992.50	171.62
10	注射用伏立康唑	34.80	3.58	注射用头孢哌酮舒巴坦	985.25	318.80

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，注射用美罗培南合并计算 0.25g 和 1g 规格；注射用哌拉西林他唑巴坦合并计算 2.5g 和 4.5g 规格；注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 1g 规格；注射用卡泊芬净合并计算 50mg 和 70mg 规格；氟康唑注射液合并计算氟康唑注射液和氟康唑氯化钠注射液。

表 2 我院 2014 第四季度门诊患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	用药金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDC
1	注射用头孢曲松	20.55	24.86	多西环素胶囊	6384.00	4.96
2	注射用甲磺霉素甘氨酸酯	14.74	17.84	头孢克肟（胶囊+颗粒）	3483.00	25.68
3	头孢克肟（胶囊+颗粒）	8.94	10.81	阿莫西林（片剂+胶囊）	3236.00	3.06
4	注射用拉氧头孢钠	5.25	6.35	头孢呋辛酯片	3024.00	5.61
5	注射用头孢唑肟	4.90	5.93	SMZ 片	2723.68	1.58
6	多西环素胶囊	3.17	3.84	甲磺酸左氧氟沙星片	1932.00	3.03
7	伏立康唑片	3.12	3.78	阿奇霉素（片剂+干糖浆）	1694.00	4.21
8	磷霉素氨氯三醇散	2.98	3.61	克拉霉素（片剂+缓释片）	1617.00	3.63
9	莫西沙星氯化钠注射液	2.11	2.55	注射用头孢曲松	1581.00	130.23

10	甲磺霉素颗粒	1.80	2.18	注射用苄星青霉素	1361.67	8.61
----	--------	------	------	----------	---------	------

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，头孢克肟、阿莫西林、阿奇霉素和克拉霉素分别为两种口服剂型合并计算；注射用头孢曲松合并计算 0.25g 和 1g 规格；注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 0.1g 规格。

3 分析讨论

3.1 根据我院 2014 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 8.56%，符合 WHO 调查的医院内抗菌药物消耗经费低于占药品费用 30% 的标准。按照卫生部抗菌药物临床应用专项整治工作方案中对于三级医院抗菌药物使用品种不得超过 50 种的规定，我院目前抗菌药物品种为 48 种，品规数也依据方案要求进行了严格把关，能够控制在规定范围内。由统计结果可见，我院抗菌药物应用主要以住院患者为主，住院西药房抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 92.16%，门诊抗菌药物使用金额比例仅为 7.84%。抗菌药物使用品种剂型主要以注射剂为主，其注射剂品规数占抗菌药物品规的 64.38%，使用金额占抗菌药物总金额的 94.74%。其中住院患者使用抗菌药物品规占 68.66% (46/67)，门诊患者使用抗菌药物品规占 45.45% (20/44)，住院患者抗菌药物使用以注射品种为主，门诊患者抗菌药物使用则以口服剂型偏多，这与门诊患者多为轻中度感染，多开具口服剂型有关。鉴于国家卫生计生委发布的合理用药十大核心信息中提到，应遵循能不用就不用、能少用就不多用，能口服不肌注、能肌注不输液的原则。针对我国注射剂应用过多的治疗现状，建议临床应合理选择给药途径，根据抗菌药物临床应用指导原则中给药途径的用药原则，对于轻症感染可接受口服给药者，应选用口服吸收完全的抗菌药物，不必采用静脉或肌肉注射给药。重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药，以确保药效，病情好转能口服时应及早转为口服给药。另外，对于生物利用度较高的口服剂型抗菌药物，如喹诺酮类、恶唑烷酮类和三唑类抗真菌药物等，因其口服后可达到与注射治

疗同样的治疗效果，可选择口服给药，以降低注射用药比例，同时减少患者经济负担。我院在抗菌药物应用中严格遵循抗菌药物分级制度，实行分级管理，从本季度抗菌药物应用情况来看，抗菌药物使用主要集中在二线用药（限制使用级）和三线用药（特殊使用级），分别占 50.59% 和 41.82%。其中住院患者使用以限制使用级和特殊使用级为主，非限制使用级抗菌药物使用较少，与患者多为中重度感染和合并耐药菌感染，需常规使用广谱高效抗菌药物以及耐药率相对较低抗菌疗效强度特殊使用级抗菌药物有关。门诊患者则因病情相对较轻，非限制使用级和限制使用级抗菌药物使用比例基本相近，未发现在门急诊使用特殊使用级抗菌药物现象，符合卫生部抗菌药物专项整治方案中规定不得在门急诊使用特殊使用级抗菌药物的要求。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图（图 1）可见，我院 2014 年第四季度全院抗菌药物应用仍以 β -内酰胺类抗菌药物使用居首位，占 71.01%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物（10.32%）、喹诺酮类（6.41%）、糖肽类（5.38%）和恶唑烷酮类（2.75%）。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（34.21%）、 β -含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（30.49%）、氧头孢烯类（15.35%）、头孢菌素类（14.70%）和头霉素类（3.20%）。 β -内酰胺类抗菌药物是化学结构中含有 β 内酰胺环的一类抗菌药物，由于抗菌药物品种多、抗菌活性强、毒性反应小以及临床疗效理想等特点，是目前应用最广泛的药物，在临床抗感染治疗中发挥着重要作用；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呈现上升趋势，抗真菌药物使用始终保持在抗菌药物使

用金额排序的第二位的主要原因；喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱广、无需皮试、价格低廉且给药方便等特点，深受临床医生青睐，特别是在呼吸系统和泌尿系统感染具有较高抗菌疗效。由于喹诺酮类目前耐药率较高，在卫生部38号文件中规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物的应用，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；糖肽类和恶唑烷酮类抗菌药物属于窄谱抗菌药物，主要用于革兰阳性菌感染，恶唑烷酮类抗菌药物可用于耐万古霉素肠球菌的感染治疗，多用于单一革兰阳性菌感染和覆盖革兰阳性菌重度感染的联合治疗；在 β 内酰胺类抗菌药物使用中，碳青霉烯类抗菌药物因具有高效、广谱的抗菌疗效，对于革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌具有较好的抗菌活性，且对大肠埃希菌和肺炎克雷伯具有很高的敏感性，现广泛应用于临床重度感染的治疗；含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂是临床应用很广泛的一类抗菌药物，由于酶抑制剂的加入，从而拓展了 β -内酰胺类抗菌药物抗菌谱，提高抗菌疗效，降低耐药性，可以覆盖ESBLs的细菌和厌氧菌，适用于中重度感染的经验治疗，包括需氧菌和厌氧菌的混合感染；氧头孢烯类抗菌药物抗菌疗效相当于第三代头孢菌素，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；头孢菌素类是分子中含有头孢烯的半合成抗菌药物，具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐青霉素酶和过敏反应较青霉素少见等特点，根据抗菌谱、抗菌活性、对 β 内酰胺酶的稳定性以及肾毒性的不同分成四代，广泛用于临床；头霉素类抗菌疗效相当于第二、三代头孢菌素，对 β 内酰胺酶高度稳定，可用于产酶革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌

感染的治疗。

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、注射用美罗培南、注射用拉氧头孢钠、注射用亚胺培南西司他丁和注射用比阿培南。住院患者抗菌药物用药频度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、注射用头孢唑肟、注射用美罗培南、乳酸左氧氟沙星注射液和注射用拉氧头孢钠。从住院患者抗菌药物使用情况来看，注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠分列金额排序和用药频度排序第一位。注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，头孢噻肟为第三代头孢菌素，对肠杆菌科细菌作用好，优于头孢哌酮、头孢曲松等其他三代头孢菌素，而且约40%的药物自肝胆系统排泄，对肾功能影响小。与酶抑制剂舒巴坦制成的复合制剂，可以保护头孢噻肟不受 β -内酰胺酶水解，具有明显的增效作用，特别适用于产ESBL菌的感染。但随着抗菌药物长期广泛应用，会导致细菌耐药性产生，降低抗菌疗效，希望能引起临床关注，不宜过度应用抗菌药物；美罗培南分别位列用药金额第二位和用药频度第三位，属于碳青霉烯类抗菌药物，具有高效广谱抗菌活性，对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌具有较高抗菌疗效，且对ESBL具有较高敏感性，是目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。另外，亚胺培南西司他丁和注射用比阿培南用药金额分别为第四位和第五位，两者均属于碳青霉烯类药物，我院在临床抗感染治疗中应用很广泛，据文献报道抗菌药物使用与细菌耐药性有一定相关性，随着药物大量应用，应防止细菌耐药的产生，特别是特殊使用级抗菌药物的使用，应严格把握适应症，合理选择抗菌药物；注射用拉氧头孢钠分列用药金额第三位和用药频度第五位，为氧头孢烯类抗菌药物，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。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；注射用头孢唑肟和乳酸左氧氟沙星注射液

分列用药频度第二位和第五位,注射用头孢唑肟钠为第三代头孢菌素,乳酸左氧氟沙星注射液为喹诺酮类药物,两者抗菌疗效肯定,价格相对较低,常作为临床轻中度感染的选择用药。

3.4 由表 2 可见,本季度门诊患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用头孢曲松、注射用甲磺霉素苄胺酯、头孢克肟胶囊、注射用拉氧头孢和注射用头孢唑肟。门诊患者抗菌药物用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是多西环素胶囊、头孢克肟口服剂型(胶囊+颗粒)、阿莫西林口服剂型(片剂+胶囊)、头孢呋辛酯片和 SMZ 片。从门诊患者抗菌药物使用情况可见,金额排序前五位中注射剂型有四种,这与注射剂品种单价较口服药物偏高有关。注射用头孢曲松和注射用甲磺霉素苄胺酯位于使用金额前两位,注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素,门诊使用多集中在性防所患者,主要用于淋病的治疗。甲磺霉素苄胺酯是酰胺醇类抗菌药物,主要用于敏感菌如流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属所致的呼吸道、尿路和肠道感染等,我院性防所门诊常用于非淋菌性尿道炎患者的治疗。从门诊患者用药频度排序可见,门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型,前五位全部为口服制剂,其中以多西环素胶囊居首位,多西环素为半合成四环素类抗生素,具有强效长效特点,我院主要在普通门诊和性防所门诊使用,用于治疗敏感菌所致呼吸道、尿路和皮肤软组织感染等;头孢克肟分别位列用药金额第三位和 DDDs 排序第五

位,头孢克肟为口服用第三代头孢菌素,药物吸收后组织穿透力强,体内分布广泛,可在各组织、体腔液和体液中达到有效抗菌浓度,主要用于呼吸系统、泌尿系统、胆道感染及中耳炎、鼻窦炎、猩红热等的治疗;阿莫西林和头孢呋辛酯片分列用药频度第三位和第四位,阿莫西林为半合成的广谱青霉素,头孢呋辛酯片属于第二代头孢菌素,两者均具有良好的抗菌作用且价格低廉,主要用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等;SMZ 片位于用药频度第五位,使用多集中在性防所门诊,主要用于艾滋病患者合并卡氏肺孢子菌肺炎的治疗和一般细菌感染。

抗菌药物的合理使用是控制细菌耐药菌产生和扩大的一个重要因素,随着全国抗菌药物临床应用专项整治活动的开展,为了提高临床使用抗菌药物的合理水平,降低细菌耐药的发生率,卫生部继出台《抗菌药物临床应用指导原则》和卫生部 38 号文件等相关法规文件外,还开展了抗菌药物临床应用专项整治活动,集中治理和规范抗菌药物临床应用。通过集中治理,收到了很好的效果,各医疗机构抗菌药物使用情况都有了较大的改善,各项合理用药监测指标也逐渐符合要求,我院抗菌药物使用监测指标大多已达标,但个别还存在一定差距,特别是抗菌药物使用强度,它是住院患者抗菌药物使用情况的绝对指标,可以较好地反映出药物的使用频度,其数值与抗菌药物用药剂量、联合用药和平均住院日等相关,严格掌握适应症,避免无指征使用抗菌药物,减少不必要的联合用药,制定抗感染合理治疗疗程,以降低抗菌药物使用强度,促进抗菌药物合理应用水平。

2014 年第四季度门诊处方点评汇总

苏爱国

为加强医院处方管理,提高处方质量,促进合理用药,根据国家卫生部第 53 号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》的相关规定,为了保障点评处方正规化、规范化,提高处方点评质量,我院引进安装了大通公司研发的临床用药决策支持软件。药学中心门诊药房利用该软件随机抽取 2014 年第四季度门诊西药及性防所门诊西药处方进行评价分析,旨在发现处方书写和用药中存在的合理现象,及时纠错,提高临床医师处方书写质量

和普及合理用药知识。现将 2014 年第四季度处方调查分析结果汇总如下:

1 抽样方法

随机抽取 2014 年第四季度 10 月, 11 月, 12 月门诊药房及性防所药房西药处方每月 600 张, 共计 1800 张。逐一记录处方中科室, 医生, 药品剂型、药品报销类别、单张处方药品剂数、药品剂型种类、抗菌药物处方、处方金额及处方书写不合格情况等进行统计和分析。

2 调查结果

2.1 我院国家基本药物与非国家基本药物使用分布情况

表 1 基本药物与非基本药物比例分布

项目	国家基本药物	非国家基本药物
药品剂数	530	2360
构成比 (%)	18.3	81.7

2.2 我院药品使用分布情况

从调查结果显示,我院用药主要以口服药为主。调查处方以单药为主, 共计 1090 张处方, 占调查处方的 60.5%。处方金额多集中

在 100~500 元及 500~1000 元, 分别占调查处方的 27.6%和 30.4%, 具体分布情况详见表 2。

表 2 联合用药状况及处方金额构成表

类别	联合用药 (种) /单张处方					金额构成 (元) /单张处方				
	单药	二药	三药	四药	五药	≤100	101~500	501~1000	1001~5000	>5000
处方数(张)	1090	471	138	61	40	412	496	548	333	11
构成比 (%)	60.5	26.2	7.7	3.4	2.2	22.9	27.6	30.4	18.5	0.6
平均数	1. 61 种/单张处方					698.72 元/单张处方				

2.3 抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中, 抗菌药物处方 81 张, 仅占 4.5%。抗菌药物处方符合医院管理局规定。分析原因, 根据卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》, 我院医务部高度重视, 加大医院抗菌

药物合理应用。

2.4 不合格处方情况

本次所调查的处方中, 不合理用药例数为 222 个, 不合格处方共 220 张, 占调查处方的 12.3%。其中不合格项目主要表现为不规范处

方, 用药不适宜处方, 超常处方三个方面。具体详情见表 3。

表 3 不合格处方统计构成比

项目	处方不合理数 (个)	占处方不合理数百分比 (%)	占调查处方百分比 (%)
不规范处方	61	27.5	3.4
用药不适宜	117	52.7	6.5
超常处方	44	19.5	2.4
合计	222	100	12.3

3 结果分析

3.1 从此次调查结果可以看出, 第四季度我院使用药品中国家基本药物所占比例为 18.3%, 非国家基本药物所占比例为 81.7%, 国家基本药物保证基本医疗, 但是医保范围内药品所占比例远高于自费药品。这可能与 2011 年 7 月 1 日起施行新的《北京市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》有关。调查的处方平均金额为 698.72 元。处方金额多集中在 100~500 元和 500~1000 元, 分别占调查处方的 27.6% 和 30.4%。其中单张金额 >5000 元的有 11 张, 单张金额超过万元的处方有 1 张, 最高单张处方金额为 13565.7 元。单张处方金额与处方平均金额大幅度下降。分析原因: 1 我院医务处对大处方坚决制止的政策与措施; 2 采用“优化药占比”有很大关系。

3.2 我院门诊用药仍以口服剂型为主; 单张处方剂数也主要以单品种为主, 占 60.5%, 单张处方平均品种数为 1.61 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。

3.3 所调查处方中, 抗菌药物处方为 81 张, 仅占西药调查处方的 4.5%。符合我国卫生部 2010 年施行的《全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定门诊抗菌药物使用率不得高于 20% 的标准。

3.4 不合格处方具体情况:

3.4.1 不规范处方 根据处方管理办法规定, 医生应当开具完整, 规范处方。此次调查中发现我院门诊处方存在不完整, 不规范现象。主要集中在开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全。经过分析主要原因是医生开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的。具体例子如下:

①诊断: 慢性乙型肝炎; 用药: 替比夫定片, 左甲状腺素钠片。

分析: 左甲状腺素钠片未写该药的诊断。

②诊断: 慢性乙型肝炎; 用药: 恩替卡韦片、精蛋白生物合成人胰岛素。

分析: 未写精蛋白生物合成人胰岛素的诊断。

③诊断: 慢性乙型肝炎; 用药: 恩替卡韦片、碳酸钙 D3 片。

分析: 碳酸钙 D3 片未写该药的诊断。

④诊断: 2 型糖尿病、肝性脑病、肝硬化腹水; 用药: 阿卡波糖片、布洛芬缓释胶囊、格列齐特缓释片、螺内酯片。

分析: 未写布洛芬缓释胶囊的诊断。

3.4.2 用药不适宜处方

(1) 药品剂型或给药途径不适宜的

① 用药: 钆贝葡胺注射液 (莫迪司)(15ml:7.935g); 用法: 肌肉注射/QD/AM8h。

分析: 药品说明书未指出本品可肌肉注射。

②用药: 注射用胸腺五肽(10mg); 用法: 静脉滴注/QN/PM8h。

分析: 药品说明书未指出本品可静脉滴注。

(2) 用法、用量不适宜的

①用药：玻璃酸钠滴眼液，用法：每次3支。

分析：系统缺陷，说明书用法：每次1滴。

②用药：苯磺酸氨氯地平片，用法：每日2次。

分析：说明书用法：每日1次。

③用药：甲硝唑氯己定洗剂，用法：每次4瓶。

分析：系统缺陷，说明书：每次50ml。

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

分析：说明书用法：每次1粒。

⑤用药：克拉霉素缓释片(诺邦)(0.5g*3片)，用法：一日2次。

分析：说明书指出本品12岁以上患者吞服单日常规用药次数为1次。

⑥用药：布地奈德鼻喷雾剂，用法：每次1支

分析：系统缺陷，说明书：每次2喷。

(3) 有配伍禁忌或者不良相互作用的

①替硝唑片500mg*8片+头孢克肟胶囊(世福素)(100mg*6粒)+双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)(0.21g*36粒)存在相互作用。

分析：双歧三联活菌的产品资料说明：抗菌药与双歧三联活菌合用可减弱其疗效，应分开服用。

②琥珀酸亚铁片(速力菲)(0.1g*20片)+奥美拉唑镁肠溶片(洛赛克)(20mg*7片)存在相互作用。

分析：奥美拉唑的抑酸作用影响铁剂吸收。

(4) 适应症不适宜

①诊断：颈腰肌劳损；用药：氨酚伪麻美芬片II/氨麻苯美片(白加黑)(复方15片)。

分析：氨酚伪麻美芬片II/氨麻苯美片(白加黑)(复方15片)虽然具有解热镇痛药，但是止痛效果不佳，应当选用布洛芬等药物。

3.4.3 超常处方

(1) 无适应症用药

①诊断：肝功异常；用药：米曲菌胰酶片。

②诊断：产后复查、母婴阻断；用药：替比夫定片。

③诊断：妊娠孕检、停经查因；用药：替比夫定片。

④诊断：病毒性肝炎；用药：雷贝拉唑钠肠溶片。

⑤诊断：高血压；用药：重组乙型肝炎疫苗。

⑥诊断：带药；用药：盐酸伐昔洛韦分散片。

⑦诊断：取药；用药：还原型谷胱甘肽片，熊去氧胆酸软胶囊。

⑧诊断：限生育险；用药：乳果糖口服溶液。

(2) 无正当理由超说明书用药的用药：恩替卡韦分散片，用法：一次2片。

分析：说明书用法：一次1片，如果一次2片，需注明耐药。

(3) 用药时间过长

我院患者多为慢性肝病患者，且外省市门诊患者较多，门诊处方用药时间多在半个月到一个月左右。但在此次调查处方中发现部分处方用药时间过长(60日到90日)，无用药超过90日的处方，这与我院医务处对大处方坚决制止的政策与措施有很大关系。

处方用药不合理，不仅影响到医院医疗服务质量的提高，而且威胁着患者的用药安全，希望门诊医生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。作为药师，我们也要与时俱进，加强学习，把握正确的药物应用知识，不断提高自身的业务水平，不仅做好药品的发放工作，还应该做好处方审核以及其他药学服务，药师在审核处方时，应严格执行《处方管理办法》的相关规定，按照“四查十对”对处方内容进行逐一审查，发现不合理处方及时干预，及时和医生沟通，提高处方审核质量，在处方审核和合理用药方面更好地发挥作用，确保患者用药安全。

2014 年第四季度急诊处方调查汇总

高爱苹

为加强医院处方管理，提高处方质量，促进合理用药，根据卫生部第 53 号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定，我院药学中心急诊药房根据大通临床用药决策支持软件每月随机抽取 100 张处方，第四季度共计 300 张处方进行分析，旨在发现处方中存在的合理现象，及时纠正，提高临床医生处方书写质量和合理用药知识。现将 2014 年第四季度处方调查分析结果进行汇总如下：

1 资料来源与分析方法

1.1 资料来源 随机抽取我院急诊 2014 年 10 月、11 月、12 月急诊处方各 100 张，逐一记录处方中不合理现象。

1.2 分析方法 采取回顾性调查的方法，按照《医疗机构处方点评实施细则》、《医院处方点评管理规范（试行）》、《抗菌药物临床应用指导原则》中的规定，依据药品说明书及相关文献，以《处方管理办法》的要求作为判定标准，对不合理用药处方进行统计和分析。

2 调查结果

2.1 抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中，抗菌药物处方 65 张，占 21.67%，符合卫生部《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定急诊抗菌药物使用率不得高于 40% 的标准。但是较上个季度的抗菌药物使用率高，这可能是因为第四季度是一年之中最寒冷的季节，是各种疾病的高发季节，导致了一些突发疾病的发生，如肝病、呼吸道疾病等。

2.2 不合格处方情况举例及分析

2.2.1 处方书写不规范

开具的处方没有写临床诊断或临床诊断书写不全。

例 1、诊断：发热、肝恶性肿瘤；用药：注

射用泮托拉唑钠。

分析：该处方应增加“食道静脉出血”的诊断。

例 2、诊断：低钾血症、猩红热；用药：氯化钾注射液、葡萄糖氯化钠注射液(5%*500ml)、盐酸氨溴索注射液(沐舒坦)。

分析：该处方应增加“肺炎”的诊断。

例 3、诊断：细菌感染、急性胃粘膜损伤、醉酒；用药：注射用尖吻蝮蛇血凝酶。

分析：应增加“呕血”的诊断。

临床诊断为用药的依据，缺少临床诊断会降低处方用药的合理性，降低处方合格率，建议医生一定把处方诊断书写完整，使处方更加完善。

2.2.2 用法用量不适宜

例 1、处方：盐酸氨溴索注射液，IVgtt/QD。
分析：说明书提示成人及 2 岁以上儿童每天 2-3 次，2 岁以下儿童每天 2 次。

例 2、处方：利巴韦林注射液，IVgtt/QD。
分析：说明书提示成人及儿童均应分 2 次给药。

例 3、处方：喷昔洛韦乳膏，单次用量一支，外用每天 4 次。

分析：说明书提示：外用，涂于患处，每天 4-5 次。

药品说明书上提供的用法用量是根据每个药物的半衰期计算得出的，建议医生按照药品说明书上提供的用法用量来使用，使药物达到有效浓度发挥最大疗效。

2.2.3 给药途径不适宜

例 1、处方：注射用胸腺五肽（10mg），IVgtt/QD。

分析：说明书提示肌肉注射或皮下注射，未提及可静脉滴注。

例 2、处方：重组人干扰素 α 1b 注射液，冲洗、雾化。

分析：说明书提示可以直接肌肉、皮下注射和

病灶注射，没有雾化使用方式。

例 3、处方：注射用尖吻蝮蛇血凝酶，IM/QD。

分析：说明书提示本品为单次静脉注射给药。

此类使用说明书以外的给药途径的处方属于超说明书用药，此类超说明书用法缺乏理论依据和询证医学的数据支持，会带来一定的医疗风险。

2.2.4 配液浓度不适宜

例 1、处方：注射用门冬氨酸鸟氨酸(2.5g)4 瓶溶于 5%葡萄糖注射液 250ml 中。

分析：注射用门冬氨酸鸟氨酸(2.5g)说明书提示：最终门冬氨酸鸟氨酸的浓度不超过 2%。

例 2、处方：注射用复方甘草酸苷 (20mg) 4 瓶溶于 5%葡萄糖注射液 250ml 中。

分析：注射用复方甘草酸苷 (20mg)说明书提示：注射用复方甘草酸苷的给药浓度以 40mg/20ml 为宜。

分析：药物浓度过高可能造成对静脉的刺激性，甚至造成溶血。药物浓度偏低则不能使药物发挥最大药效。

2.2.5 配伍禁忌

例：医师处方：酚麻美敏片

甲磺酸左氧氟沙星片

分析：在甲磺酸左氧氟沙星片的说明书中提示同时使用非甾体类抗炎药物和包括左氧氟沙星在内的喹诺酮类抗生素可以增加发生 CNS 刺激和抽搐发作的危险。其中酚麻美敏片中含有非甾体抗炎药对乙酰氨基酚。建议医生选择其他类抗生素。

2.2.6 无适应证用药

例 1、诊断：水痘，用药：注射用泮托拉唑钠。

例 2、诊断：手足口病；用药：注射用头孢唑肟钠和头孢克肟胶囊，手足口病是由多种肠道病毒引起的传染病，不应开具抗生素。

例 3、诊断：肝硬化肝性脑病；用药：注射用拉氧头孢钠。

例 4、诊断：发热；用药：利巴韦林注射液。

例 5、诊断：咳嗽；用药：头孢克肟胶囊。
分析：从以上无适应证用药处方举例可以看出抗菌药物无适应证用药的占比比较大，抗菌药物合理使用中指出必须有相应指征才可以使用抗菌药物。

3 结论

从以上处方点评结果可以看出，我院 2014 年第四季度急诊处方的不合理现象依然表现多样化，这说明我院急诊医生对《处方管理办法》的学习还不够，我院应采取有针对性的措施，继续做好处方管理办法的学习和培训，将《处方管理办法》的各项规定落到实处。同时，也反映了药师审核处方的工作不到位，作为药师，应该充分发挥自己在处方审核和提供药学服务方面的作用，加强业务知识的学习，积极提高自身业务素质，认真做好审核处方的“四查十对”的工作，严格按照规定加强处方的审核，发现不合理处方及时与开方医生沟通，必要时可拒绝调配，对不合理用药进行有效干预，并定期对不合理处方及存在问题进行分类汇总学习，避免同类问题重复出现，努力提高本院合理用药的水平。

脂肪肝的药物治疗

卢书伟, 蔡皓东, 崔振宇

肝脏是脂肪代谢的重要场所。当肝脏对脂肪合成能力增加和 / 或转运入血的能力下降时, 脂类物质 (主要为三酰甘油) 在肝内蓄积过多, 超过肝脏重量的 5%, 或在组织学上 50% 以上的肝实质脂肪化时, 即为脂肪肝。脂肪肝不是一个独立的疾病, 而是由多种疾病和原因引起的肝脏脂肪性变。最常见原因为肥胖、酒精中毒、糖尿病; 其次为营养失调、药物中毒、妊娠、遗传等。

随着我国人民物质生活的不断改善, 我国脂肪肝的发病率逐年升高, 已占到平均人口的 10%, 在肥胖、嗜酒和糖尿病人群中可高达 50%-60%, 其中约 25% 的患者发生肝纤维化, 1.5%-8% 的患者发展为肝硬化。因此, 脂肪肝的防治对阻止慢性肝病进展和改善预后是十分重要的。

1 脂肪肝的发病机制至今尚未明确, 下列因素可能起一定的作用。

1.1 脂肪代谢异常①游离脂肪酸输送入肝增多。②肝合成游离脂肪酸或由糖类合成三酰甘油增加。③脂肪酸在肝线粒体中的 β 氧化减少。④极低密度脂蛋白合成分泌减少, 三酰甘油转运障碍。

1.2 激素的影响 雌激素、氢化可的松、生长激素、胰高糖素、胰岛素及胰岛素样生长因子等, 可能通过改变能量代谢来源而诱发脂肪肝形成。

1.3 环境因素 饮食、营养状态、食物污染及肝炎病毒感染 (主要是 HCV) 等因素与脂肪肝及其并发脂肪性肝炎、肝硬化有关。

1.4 遗传因素 无论是酒精性或非酒精性, 都存在一定的遗传发病因素。酒精性肝病 (ALD) 是多基因遗传性疾病, 乙醇脱氢酶 (ADH)、细胞色素 P4502E1 (CYP2E1) 或称微粒体乙

醇氧化系 (MEOS)、醛脱氢酶 (ALDH) 均有遗传多态性, 当存在高活性 ADH 同功酶、高活性 CYP2E1 或低活性 ALDH 时, 可致乙醇产生率增加而氧化率减退。

1.5 氧应激及脂质过氧化损伤 促氧化物增多和抗氧化物减少的氧应激, 可致来自分子氧的自由基或反应性氧产生增加, 反应性氧与多价不饱和脂肪酸起脂质过氧化反应生成过氧化脂质。

1.6 免疫反应新抗原表达、淋巴细胞表型改变、体液抗体及细胞因子出现与免疫反应有关。

1.7 肝筛改变 肝窦内皮细胞层呈筛孔状结构 (即肝筛), 其对脂质代谢具有选择性, 以维持肝脏结构的正常; 肝筛结构和功能的变化可引起脂质代谢障碍导致脂肪肝、肝纤维化和肝硬化。

1.8 游离脂肪酸的作用 肝脏脂肪氧化磷酸化和脂肪酸的 β -氧化受损在脂肪性肝疾患的形成过程中起着关键作用。

1.9 缺氧和肝微循环障碍 长期严重的脂肪肝可因肝内代谢严重紊乱或者脂变的肝细胞压迫肝窦, 引起肝细胞缺血坏死, 从而诱发肝纤维化肝硬化。酒精性和非酒精性脂肪肝发生肝硬化的进程和几率不同, 可能与二者引起肝微循环障碍及缺氧的程度不同有关。

2 脂肪肝的临床表现

脂肪肝患者, 有一部分除体重增加外无明显症状。大部分患者有乏力、食欲不振、腹胀、腹泻等症状。有的因肝体积增大、肝包膜被牵拉而感肝区胀痛。如有肝炎病史的患者, 往往自认为肝病加重而更加限制活动、增加营养; 由于体重日增, 脂肪肝加重, 肝区疼痛加剧, 形成恶性循环。个别患者因小胆管受压可有轻度黄疸, 还有一部分患者只表现为长期轻、中度转氨酶升高, 而无任何不适感, 只是在体检时发现转氨酶升高、血脂升高尤其是三酰甘油升高。超声检查有

助于发现脂肪肝。B超检查常表现为肝实质反射波呈前部增强而底部减弱。CT扫描,可见肝实质密度减低(CT值低),尤其与脾脏对比更加清晰易辨。肝穿刺活检有助于确诊。

3 脂肪肝的药物治

治疗脂肪肝的药物很多,主要分为:降脂性药物、护肝去脂药和中医中药。但需说明的是,目前脂肪肝的治疗仍以去除病因、积极治疗原发病和坚持合理饮食制度为主,药物仅起辅助治疗作用,应根据脂肪肝的病因和病情合理选用。

3.1 降脂性药物

3.1.1 氯贝丁酯类

包括氯贝丁酯、苯扎贝特、非诺贝特等。具有降低血浆三酰甘油和抑制其合成、抑制肝胆固醇的合成,同时尚可降低低密度脂蛋白和血尿酸。因此,最适合于血浆三酰甘油明显增高和糖尿病伴高脂血症的患者。近年来开发的微粒化非诺贝特使药物吸收率增加30%,并且降低了血浆活性成分的变异性,吸收均匀,血药浓度稳定,因此被认为是最优秀的第3代苯氧芳酸类制剂。常用口服量为200mg, qd, 2-3个月为1疗程。本品安全可靠,短期(<年)和长期(6个月-6年)应用不良反应发生率分别为6.3%和11.3%,主要表现为上腹部不适、饱胀烧灼感、食欲下降或轻度腹泻等。

3.1.2 胆碱、蛋氨酸胆碱为构成磷脂酰胆碱的成分之一,参与体内甲基移换作用及脂蛋白代谢,不仅能去脂,而且对肝中脂肪酸的氧化也起重要作用。蛋氨酸是一种必需氨基酸,在体内提供甲基合成胆碱,可影响机体的磷脂代谢及维持生物膜结构和功能完整性。据研究,大鼠饮食中缺乏胆碱或蛋氨酸均可发生脂肪肝和肝纤维化,而补充胆碱及蛋氨酸可防止或减轻胆碱缺乏性和酒精性肝损伤的发生,使肝脏病理学改变逆转。二者常配伍用于治疗高脂血症。近年来发现,人类胆碱缺乏仅见于恶性营养不良和长期接受静脉高能营养治疗者。因此认为这种药物仅适用于恶性营养不良和长期

接受静脉高营养治疗所致的脂肪肝。常用的制剂有:氯化胆碱,0.3-1.0g, po, tid。复方胆碱,每支2ml, qd 或 bid, 肌注。蛋氨酸:1-2g, tid。目前国内市场上常用的东宝肝泰片也属该类药物,其主要成分为:蛋氨酸、重酒石酸胆碱、维生素B₁₂等9种药物,用法为1次3片, tid。李俊等用东宝肝泰加脂必妥治疗脂肪肝149例,取得肝脏影像学明显改善的良好疗效。由于慢性肝病患者肝脏S-腺苷蛋氨酸合成酶和磷脂酰醇胺-N-甲基转移酶的活性下降,血浆蛋氨酸的清除率下降,因此长期或大量口服蛋氨酸治疗,有诱发肝性脑病的危险。故近年来这2类药物已很少应用。

3.1.3 烟酸类为B族维生素类。

烟酸有抑制脂肪组织中脂肪的分解,降低血浆中脂肪酸的水平,从而影响肝内三酰甘油的合成;烟酸还可阻断儿茶酚胺、促肾上腺皮质激素、糖皮质激素等对脂肪的分解,并抑制3-羟-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶活性,使胆固醇的合成减少。此外,还有较强的周围血管扩张作用。该药具有降低血浆三酰甘油、极低密度脂蛋白和胆固醇的作用,其降低三酰甘油的作用比降低胆固醇的作用更为明显,因此可用于治疗脂肪肝。目前常用的烟酸类降脂药有:维生素E烟酸酯,0.1-0.3g, tid; 戊四烟酯,1-2g, tid。尽管目前新一代的烟酸类药物的不良反应比以前明显减少,但由于其降血脂的疗效远不如氯贝丁酯类确切,因此有人主张不用此类药物。

3.1.4 其他降血脂药

HMG-CoA还原酶抑制剂辛伐他汀可抑制肝Ito细胞的增殖,且可显著改善酒精性脂肪肝患者的肝功能及血脂代谢紊乱,其降脂疗效与患者是否合并HCV感染无关。普伐他汀可显著降低高脂饮食引起的高脂血症和脂肪肝家兔的血脂水平,使肝内的脂肪沉积得到改善。抗氧化剂中的还原型谷胱甘肽、牛磺酸、β胡萝卜素、维生素E等有利于减轻肝脏脂肪沉积所造成的脂质过氧化性损害,防止肝纤维化形成。

对于上述降脂药物在脂肪肝治疗中的地位,目前仍有异议。因为,许多降脂药可能驱使血脂

更集中于肝脏进行代谢,反而促进脂质在肝内的蓄积,并损害肝功能。因此,在无明显高脂血症的患者中,不应长期盲目服用降脂药物。

3.2 护肝去脂药

3.2.1 不饱和脂肪酸及磷脂类

该类药物是生物膜和肝脏合成极低密度脂蛋白的重要组分,对机体的脂肪吸收、转运和多价不饱和脂肪酸的储存起着重要作用,肝脏合成磷脂非常活跃,长期酗酒者生物膜中不饱和脂肪酸和磷脂类减少,从而影响膜的结构和功能,导致脂质代谢异常和肝脏脂肪沉积。Gumderman 用多价不饱和和磷脂酰胆碱(肝得健)治疗 56 例伴有脂肪肝的糖尿病患者,用药 6 个月后,在肝肿大消失、肝功能指标改善、肝细胞脂肪沉积减少等方面明显优于对照组;且患者对该药耐受性好,提示可用于治疗脂肪肝。临床常用剂量为:1-2 粒, tid, po; 针剂通常每次 5ml, qd, 静脉注射, 严重病例可用至 10-20ml/d。

3.2.2 S-腺苷蛋氨酸 (SAmE)

SAmE 是存在于人体所有组织和体液中的一种生理活性分子,主要由肝脏 S-腺苷蛋氨酸合成酶催化底物蛋氨酸和 ATP 而合成。它作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体参与体内许多重要生化反应。它可通过质膜磷脂和蛋白质的甲基化影响其流动性和微粘性,通过转巯基化增加肝内谷胱甘肽、硫酸根及牛磺酸水平,增加半胱氨酸和辅酶 A 等的合成,因而在维持肝细胞线粒体结构和功能完整性方面起关键作用。临床上, SAmE 主要用于治疗胆汁淤积性肝病。目前的主要制剂是腺苷蛋氨酸(思美泰),初始治疗: 500-1000mg/d, 肌内或静脉注射, 共 2 周; 维持治疗: 1000-2000mg/d, po。在小规模的临床研究发现,因长期酗酒可使体内 SAmE 合成酶的活性下降, SAmE 及其代谢产物生成减少,肝细胞清除自由基抗脂质过氧化能力减弱, SAmE 治疗酒精性脂肪肝患者的 ALT 和 GGT 水平明显下降。但因思美泰的昂贵,近期内很

难在临床上广泛使用。

3.2.3 保肝降酶药

以往认为脂肪肝对肝功能的影响很小,无需服用护肝降酶药物。近年来,随着脂肪肝发病率的不断增高,发现有 30% 以上的脂肪肝患者血清转氨酶水平可增高至正常上限的 2-3 倍,酒精性脂肪肝的患者 ALT 和 AST 的水平有时可升高至正常上限的 5-10 倍, AST/ALT>2, GGT 的水平明显高于正常,且被认为是酒精性肝损害的诊断依据之一。因此,对有肝功能异常的患者应给予护肝降酶药物治疗。可选用垂盆草冲剂 10mg, tid; 护肝片每次 4 片, tid。但这些降酶类药物突然停药后,可出现转氨酶的反跳。因此,在肝功能正常后应逐渐减量至停用。甘草酸类制剂也可选用,但由于该药有类固醇样作用,长期服用可升高血糖及血压,不利于脂肪肝的治疗。由于脂肪肝属于一种慢性肝损害,尤其是酒精性脂肪肝常表现为 AST>ALT,因此不主张选用联苯双酯类降酶药物。

3.2.4 其他保肝药

熊去氧胆酸(ursodexycolic acid)有类似胆固醇树脂考来烯胺的作用,可降低血脂,并可稳定肝细胞膜和抑制单核细胞产生细胞因子。Laurin 等用熊去氧胆酸或氯贝丁酯治疗非酒精性脂肪肝 40 例。结果表明,氯贝丁酯治疗非酒精性脂肪肝未见临床效果,而熊去氧胆酸治疗 36 个月后患者的 ALP, ALT, GGT 和肝脏脂肪性变均获得明显改善。硫普罗宁(凯西莱)为一种新型巯基类药物,在参与系列化代谢等方面有重要作用。可防治化学物质所致的肝损伤,加速酒精在体内的排泄,防止三酰甘油的堆积,用于治疗脂肪肝;水飞蓟类药物可对酒精性和药物中毒性肝损害有较好的疗效;葡醛内酯可抑制肝糖原的分解,使肝糖原增加,脂肪贮量减少,降低血清转氨酶;维丙胺可促进肝细胞再生,降低血脂;肌苷和肌苷酸钠可提高辅酶 A 和丙酮酸氧化酶的活性,改善肝功能,预防脂肪肝。

3.3 中医中药

许多中草药具有降血脂的作用,如何首乌、

丹参、泽泻、川芎、决明子、山楂等；一些中药方剂，如小柴胡汤、四逆散、六味地黄丸对治疗脂肪肝和高脂血症均有一定的疗效。目前治疗脂肪肝较常用的中成药和中药提取物有茶色素、血脂康和脂必妥。茶色素是从绿茶中提取的天然有效成分，有较好调节血脂紊乱的作用，可降低血清胆固醇和三酰甘油，还有显著抗脂质过氧化和清除自由基作用，适用于治疗高脂血症和脂肪肝。用法：1-2 粒，tid。血脂康以大米制砗红曲为原料，利用现代生物技术和现代医学手段，选育出能调节血脂的优良菌种制成的中药。能有效防治动脉粥样硬化及由此引发的冠心病、脑血栓等心血管疾病。用法为：0.6g，bid。脂必妥中的主要成分为：山楂、白术、红曲等，用法为：1.05g，tid。肖超烈等用以上二药治疗高胆固醇血症，均取得较好的疗效。中医把脂肪肝分为肝郁气滞、气滞血瘀和痰浊内阻等不同的类型，因此，用中医中药治疗脂肪肝应进行辨证。

4 各种类型脂肪肝治疗的要点

4.1 病毒性肝炎合并脂肪肝

病毒性肝炎患者发生脂肪肝，与肝脏利用脂肪的能力下降有关，同时因趋脂因子的减少而使脂肪外移减少，加之过分限制体力活动、长期高热量高糖饮食而逐渐形成脂肪肝。由于病毒性肝炎患者肝脏对药物的解毒能力下降，在服用氯贝丁酯类药物时，易引起肝功能损害。

因此，应选用护肝去脂类药物。肝功能不正常者，可服用降酶药物治疗。病毒性肝炎合并脂肪肝，其预后主要取决于肝炎本身的进程。因此，使用抗病毒药物治疗病毒性肝炎有利于脂肪肝的好转，并可减轻由于长期的肝内脂肪沉积引起的肝纤维化。

4.2 营养过剩性脂肪肝的治疗

在脂肪肝的治疗中，对作为脂肪肝基础的肥胖、营养过剩、糖尿病等病态，必须通过合理饮食、适当运动和积极治疗进行全面治疗。不能仅期望服用一些药物，在短期内达到治愈脂肪肝的目的，也不应盲目服用降脂药，以免加重肝脏负担，从而加重脂肪肝所致的肝损伤。

4.3 酒精性脂肪肝的治疗

酒精性脂肪肝的治疗关键在于戒酒。如果在早期戒酒，肝内脂肪变性可完全恢复，中晚期戒酒，已形成的脂肪肝和肝硬化的病变均可有明显的逆转。

4.4 如何对待血脂正常的脂肪肝患者

血脂正常的脂肪肝患者主要是因为肝脏对脂肪代谢的能力减退，或进食的脂肪超出了肝脏对其的代谢能力。因此，其主要治疗措施是加强肝脏对脂肪的代谢能力，同时减少饮食中脂肪的摄入量。治疗可选用硫普罗宁、水飞蓟类药物等药物治疗。降脂药物促进肝脏内的脂肪代谢，反而可加重肝脏负担。(摘自《中国新药杂志》2001 第 10 卷 12 期)

抗逆转录病毒药物的基因组学研究进展

任 欢，彭 娟，李 智

自从 20 世纪 80 年代人们认识艾滋病以来，便不断与 HIV 作斗争，至今已有多种药物用于艾滋病的临床治疗。尽管仍未找到完全治愈艾滋病的方法和药物，但越来越多患者接受抗逆转录治疗（antiretroviral therapy, ART），特别是把高效抗逆转录病毒治疗（highly active antiretroviral therapy, HAART）作为艾滋病防

治的首选方案后，艾滋病的发病率及死亡率明显下降。目前国际上共有 6 大类 30 多种药物（包括复合制剂），分为核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）、非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）、蛋白酶抑制剂（PIs）、整合酶抑制剂（raltegravir）、融合酶抑制剂（FIs）和 CCR 5 抑制剂。国内现有抗逆转录病毒治疗药物有

NRTIs、NNRTIs、PIs、整合酶抑制剂 4 类，共 12 种。

安全、有效是抗艾滋病药物应用的重要条件，但个体间基因型差异导致的药物代谢和药物转运过程的改变，使 ART 疗效和毒性反应存在明显个体差异。部分患者使用抗艾滋病药物可有效控制病情，但部分患者出现严重不良反应，尤其是使用核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂后，这严重影响了抗逆转录药物的广泛使用。近年来，由基因多态性引起的艾滋病治疗药物疗效、毒性和药代动力学的改变引起了全世界艾滋病相关工作者的注意。查询国内、外相关文献，综述近年来药物基因组学在抗艾滋病药物领域所做的研究，旨在为艾滋病患者临床合理用药提供理论基础。

1 艾滋病的药物基因组学

服用抗逆转录病毒药物，特别是服用 NNRTIs 和 PIs 后，不同个体药物反应存在明显差异。此类药物的吸收（A）、分布（D）、代谢（M）、排泄（E）可受药物代谢酶、药物转运酶和药物受体基因多态性的影响，与药物基因组学联系最密切。尽管有些抗病毒药物已建立药代动力学和药物基因组学的联系，但影响药物 A、D、M、E 的基因多态性与药效、不良反应不一定存在相关性。目前，通过检测基因多态性来指导临床用药的抗逆转录病毒药物仅 NRTIs 阿巴卡韦。通过筛查 HLA-B*5701 预测超敏反应的发生，这是抗艾滋病药物个体化用药的里程碑事件，也是药物基因组学研究应用于临床的成功事例。

1.1 核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）

NRTIs 化学结构与天然核苷相似，在细胞内磷酸化后生成活性代谢产物，通过竞争性抑制天然核苷与 HIV-1 反转录酶结合，阻碍 HIV cDNA 生成，从而抑制 HIV 复制。国内现有的 NRTIs 有齐多夫定、拉米夫定、去羟肌苷、司他夫定、阿巴卡韦、替诺福韦、恩曲他滨。

1.1.1 阿巴卡韦

自 1989 年，阿巴卡韦就和其他抗逆转录药

物一起用于艾滋病防治，大约 5% 的初用患者在使用 2 周后会产生超敏反应，引起发热、全身乏力、胃肠道不适，然后出现皮疹，部分患者若再次给予阿巴卡韦将很容易产生致命性不良反应。2002 年，Mallal 等发现 HLA-B*5701、HLA-DR7、HLA-DQ3 是阿巴卡韦超敏反应的强预测因子，在出现超敏反应的患者中 78% 携带 HLA-B*5701。随后又有两个大型临床试验证明了 HLA-B*5701 对阿巴卡韦超敏反应的强预测性。2008 年，美国 FDA 将阿巴卡韦使用前 HLA-B*5701 筛查列入药品说明书。尽管 HLA-B*5701 对阿巴卡韦超敏反应有较好的预测性，但由于实验人群的地域局限，该结果还不能推广到全部种族。Hughes 等对黑种人的研究并未发现 HLA-B*5701 与阿巴卡韦的超敏反应有明显联系（ $P=0.27$ ）。2011 版中国艾滋病诊疗指南指出，在有条件的情况下，国内艾滋病患者使用阿巴卡韦前可以进行 HLA-B*5701 筛查。

1.1.2 司他夫定

司他夫定（d4T）在体内被代谢成三磷酸司他夫定（d4T-TP）产生抗病毒活性，细胞内的 d4T-TP 水平的改变可能导致司他夫定疗效和毒性的改变。研究表明，胸苷酸合酶（TS）基因多态性可影响 d4T-TP 细胞内浓度，TS 低表达患者服用司他夫定后，外周血单核细胞内 d4T-TP 明显升高，同时，脂质异常危险性增加。Wangsomboonsiri 等研究了泰国人群中 HLA 基因多态性与脂质异常的联系，通过测定 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1、HLA-DQB1 和 HLA-DPB1 基因多态性，发现 HLA-B*4001 对司他夫定引起的脂质异常有高特异性和预测性，推测 HLA-B*4001 可当做基因标志来预测司他夫定引起的脂质异常，建议 HLA-B*4001 携带者缩短或避免司他夫定的使用。司他夫定还有引发神经系统疾病的风险，TNFA-1031*2 携带者服用司他夫定可能会增加该病的患病率。

1.2 非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）

NNRTIs类药物通过非竞争性与HIV-1反转录酶结合,阻碍病毒复制,从而产生抗病毒作用。这类药物主要由肝脏和肠壁的细胞色素酶P450酶系生物转化,因此,NNRTIs与其他药物合用时易产生药物相互作用。国内现有NNRTIs有奈韦拉平、依法韦伦、依曲韦林。

1.2.1 依法韦伦

依法韦伦是世界范围内应用最广泛的NNRTIs之一,常与另两种NRTIs合用来治疗艾滋病。CYP2B6是依法韦伦羟基化的主要代谢酶,参与77%~92%的依法韦伦代谢。有研究表明,CYP3A4、CYP3A5、CYP2A6和UGT2B7也参与部分依法韦伦的代谢。其他一些细胞色素酶也可能参与依法韦伦的代谢,包括CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19和CYP2C8,但这些酶的作用还没完全明确。代谢酶的基因多态性可能导致依法韦伦药代动力学参数在个体间的较大差异。目前,对CYP2B6基因多态性引起的依法韦伦血药浓度改变的研究最为深入,现已发现30多个CYP2B6的等位基因,一些等位基因可引起CYP2B6功能的减弱或丧失。被广泛研究的单核苷酸多态性位点(SNP)为CYP2B6 516G>T,该突变可引起依法韦伦和奈韦拉平慢代谢,增加其血药浓度水平,加强抗病毒能力,同时,也可能导致不良反应发生。另外,CYP2B6 983C>T、785A>G、136A>G、1172T>A、499C>G、593T>C、1132C>T也可能引起依法韦伦的慢代谢,而CYP2B6 18492T>C与依法韦伦的快代谢有关。Kwara等发现,尽管CYP2A6突变与依法韦伦血药浓度无明显关联,但当存在CYP2A6*9B和(或)CYP2A6*17两个等位基因时依法韦伦血药浓度可提高1.8倍。但在其他地区重复该实验发现只有存在CYP2B6慢代谢基因时,CYP2A6*9B和(或)CYP2A6*17才增加依法韦伦血药浓度。UGT2B7*1a是依法韦伦葡萄糖醛酸化的主要酶,UGT2B7*1a携带者依法韦伦血药浓度可明显增加。转运体ABCB1基因多态性对依法韦伦药代动力学参数的影响尚未有一致

结论,Mukonzo等发现ABCB1 193A>G(rs3842)突变纯合子可使依法韦伦生物利用度提高26%。关于ABCB1基因多态性对依法韦伦代谢的影响还有待进一步阐明。另外,肝脏中CYP2B6和CYP2A6表达量受到孕烷X受体(PXR)、组成性雄烷受体(CAR)调节,从PXR、CAR的基因多态性下手,发现CAR 540C>T(rs2307424)突变患者依法韦伦血药浓度明显增加。

1.2.2 奈韦拉平

奈韦拉平主要由CYP2B6和CYP3A4代谢,大量研究表明,CYP2B6 516G>T突变与奈韦拉平血药浓度升高相关,但是这种影响存在一定种族差异。Vard hanabhut等对不同种族临产妇女给予单剂量奈韦拉平后,检测第1天、第1周、第3周、第5周奈韦拉平血药浓度,发现非洲妇女中CYP2B6 983T>C(P=0.004)突变与奈韦拉平代谢减慢有关,但与CYP2B6 516G>T(P=0.8)无关,而在印度妇女中CYP2B6 516G>T(P=0.04)突变可引起奈韦拉平清除率降低。5%的患者服用奈韦拉平后的前几周可引起过敏反应,表现为皮疹、肝损伤、过敏等,特别是首次使用奈韦拉平且CD4+T细胞>250/mm³的女性患者。研究发现,免疫系统参与过敏反应的发生,人类白细胞抗原(HLA)基因多态性可作为奈韦拉平不良反应预测因子。Yuan等对非洲、亚洲和欧洲不同人群的大型回顾性研究发现,HLA-Cw*04和HLA-B*35与奈韦拉平引起的皮疹有关,HLA-DRB*01携带者发生奈韦拉平肝损伤的概率较高,而影响奈韦拉平A、D、E、M的基因突变中仅发现CYP2B6 516G>T与皮疹有关。此外,HLAB1402、HLACw8和HLAB3505也是奈韦拉平的致敏突变,可引起过敏反应率增加。研究发现奈韦拉平在中国汉族人群中的致敏基因为HLA-Cw*04(P=0.030,OR=3.611),最新研究发现,在南非人群中HLA-DRB1*0102和HLA-B*5801可能是奈韦拉平肝损伤的危险因素。尽管存在种族差异,但在易感人群中鉴别HLA表型将为最佳

治疗方法的制定奠定基础。Ciccacci 和 Haas 在不同人群中均发现 ABCB1 3435C>T 突变为奈韦拉平肝损伤的保护性突变,可以降低肝损伤发生率和发生程度,这可能与 ABCB1 突变引起的奈韦拉平药代动力学改变有关。

1.3 蛋白酶抑制剂 (PIs)

PIs 竞争性阻断 HIV 蛋白酶与其天然底物的结合,抑制 HIV-1 后期复制。国内现有 PIs 有茚地那韦、利托那韦、洛匹那韦、替拉那韦、地瑞拉韦。洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 是常用的 PIs 类抗逆转录病毒药物,常作为一线抗艾滋病药物应用于临床。受细胞色素 P450 和药物转运体 P-糖蛋白首过效应的影响,洛匹那韦口服生物利用度低,临床上常与加强剂利托那韦合用。CYP3A4 是蛋白酶抑制剂 (PIs) 主要代谢酶,同时,PIs 又是 CYP3A4 的竞争性抑制剂。低剂量利托那韦竞争性与小肠和肝脏部位 CYP450、P-糖蛋白结合,可以降低洛匹那韦的首过效应,增加其血药浓度。有机阴离子转运多肽 (OATP/SLCO) 是特异性分布于肝细胞基底膜上的一种转运蛋白,与体内诸多内源性或外源性物质的肝脏摄取作用关系密切。Hartkoorn 等通过卵母细胞体外实验,证实 PIs 是 OATP1A1、OATP1B2 和 OATP1B3 的转运底物,同时,证实了 OATP1A1 基因突变可使 OATP1A1 转运能力下降,如 521T>CTT 型个体洛匹那韦浓度明显高于野生型。研究发现,ABCC2 基因突变可以解释部分洛匹那韦血药浓度个体差异,例如 ABCC2 4544G>A 可使外周单核细胞洛匹那韦浓度明显增加。代谢综合征是使用 PIs 药物常见的不良反应,包括血脂异常和形态学上的改变,载脂蛋白 E (APOE) 和载脂蛋白 A (APOA) 基因多态性与该不良反应发生有关。Tarr 等发现携带 APOE 突变基因的患者服用利托那韦更易发生血脂异常,特别是同时携带 APOC3 突变基因时。在台湾人群中发现携带 APOA5 553G>T 突变基因患者比野生型患者血脂异常发生率高。尽管很多学者进行了 PIs 相关的药物基因组学研究,但是研究结果

往往相互矛盾,重复性不佳,要建立遗传药理学相关的疗效、毒性关系还有待进一步研究。

1.4 整合酶抑制剂 (raltegravir)

国内现有整合酶抑制剂仅有拉替拉韦。拉替拉韦是第一个被 FDA 批准可应用于临床的整合酶抑制剂,通过抑制病毒 DNA 共价结合到宿主基因组而发挥抗病毒作用。拉替拉韦的主要代谢酶为 UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1),因此人们推测 UGT1A1 基因多态性可能会影响拉替拉韦药代动力学参数。已经证实 UGT1A1*28 等位基因可以降低 UGT1A1 活性,但两个以健康人群为研究对象探索 UGT1A1 基因多态性与拉替拉韦血药浓度关系的研究并没有发现其对拉替拉韦血药浓度的影响。而 Arab-Alameddine 等在患者和健康受试者中的研究发现,UGT1A9*3 也许可以解释部分拉替拉韦个体间血药浓度差异。

2 抗逆转录治疗的个体化用药

目前,多种艾滋病给药方案可供选择,由于药物疗效和毒性反应的个体差异,不同艾滋病患者需要选择合适的给药方案,这也使得个体化用药成为可行而且必须的趋势。HLA-B*5701 与阿巴卡韦超敏反应相关性的发现和 HLA-B*5701 筛查在临床中的应用,是药物基因组学研究成果应用于临床的成功案例,也是应用基因组学指导抗艾滋病药物个体化用药的重大突破。目前,一些欧美国家已经将 HLA-B*5701 等位基因筛查列入临床常规检测项目,但是针对亚洲人的相关研究较少。除遗传因素外,艾滋病患者自身身体状况也是影响治疗方案选择的重要因素,合并患有心血管疾病的艾滋病患者不推荐使用 NRTIs,需用 PIs 代替;体重和年龄的增加会加大司他夫定引起的神经系统疾病发病率,肥胖和年长患者需谨慎使用司他夫定;肝功能不全患者不推荐使用奈韦拉平,可用依法韦伦或 PIs 代替。

3 结语与展望

药物不良反应和个体化差异等问题逐渐成为艾滋病药物治疗的大障碍。HLA-B*5701 与阿

巴卡韦超敏反应关系的发现为艾滋病药物基因组学研究提供了动力。我国是艾滋病大国，有多种抗逆转录病毒药物用于艾滋病的预防和治疗，但是，国内药物基因组学研究起步较晚，艾滋病相关的药物基因组学研究更是少见。为推动国内艾滋病患者用药更具针对性和安全

性，就需要通过药物基因组学对抗艾滋病药物疗效和不良反应相关的基因进行检测，并结合患者生理特征合理选择治疗方案，实现个体化用药，才能获得最佳治疗效果。（摘自《中国药理学通报》2014 年第 30 卷第 7 期）

乙肝疫苗和免疫球蛋白应该先打哪个？

蔡皓东

主动+被动联合免疫（乙肝疫苗+乙肝免疫球蛋白）是目前公认为阻断乙型肝炎母婴传播最主要且有效的措施，被我国的《慢性乙型肝炎防治指南》推荐。但是，乙肝免疫球蛋白使用的时间还较混乱。我曾收到一位乙肝妈妈的来信，向我反映她生育宝宝的医院由于周末保管乙肝免疫球蛋白的工作人员休息，无法按时注射乙肝免疫球蛋白，所以先给宝宝接种了乙肝疫苗，第二天才注射了乙肝免疫球蛋白。乙肝免疫球蛋白应该在宝宝出生后什么时间注射？应该是先接种乙肝疫苗，还是先注射乙肝免疫球蛋白？

为了更好地发挥乙肝免疫球蛋白的免疫效果，避免其与乙肝疫苗相互作用造成抗原抗体中和反应而影响各自的效果，目前公认应该

是在宝宝出生后 12 小时内先注射乙肝免疫球蛋白，然后再在不同的部位接种乙肝疫苗。大多数专家对乙肝免疫球蛋白的注射时间都给予了特别的强调，建议不要超过出生后 12 小时。如果超过出生后 48 小时再用，免疫效果则明显降低。但在乙肝免疫球蛋白注射后多长时间接种乙肝疫苗并没有特别的强调。乙肝免疫球蛋白和第一针乙肝疫苗注射的间隔时间从当日至 3 个月不等。我国的《慢性乙型肝炎防治指南》推荐两种方案，一种是当日同时使用，另一种是间隔 1 个月。为了避免乙肝疫苗的漏种，大多数医院采用前者。但当日同时使用也应该乙肝免疫球蛋白在先，乙肝疫苗在后，并且注意在不同部位注射，两药最好间隔数小时。（摘自《中国医药报》2015-01-09 A02 版）