

常用降压药物的相互作用

郭韶洁, 赵秀丽

高血压发病机制复杂, 各种抗高血压药物主要是针对不同的发病机制。传统的降压药物选择主要是有效且不良反应较小的降压药物, 并倾向选择具有延缓心脑血管终点事件的长期效益的降压药物, 大多数临床治疗主要为不同种单药序贯治疗。流行病学研究和临床试验也一直致力于评估个体风险和确定合适的血压目标值。近年来, 国内外学者一致认为高血压治疗的益处首先来自降压本身, 而且一些临床试验和资料表明通常仅用一种单药治疗不可能达到血压目标值, 降压药物的联合应用(包括单药联用和固定复方制剂)越来越引起重视。此外, 以下介绍常见降压药物的联合应用以及相互作用。

1 如何联用降压药物

降压药物的联用一方面根据药理学特点选择作用机制不同或具有互补性的药物, 优选对于具有延缓心脑血管终点事件的长期效益的降压药物。联合用药时在作用效果上体现为疗效的协同或增强, 剂量相关性不良反应减少或不良反应相互抵消, 这样既减少单药的剂量, 又增加了安全性。另一方面主要是为了提高依从性, 长期治疗的依从性对控制血压很重要, 通常体现在减少服药次数或服药数量, 近年来研究发现服药的依从性和服药数量成负相关。但是一些联合用药如一些固定复方制剂, 通常价格相对较高, 有时反而会影响患者的依从性, 而如利尿剂和其他降压药的联用在临床应用中被广泛接受, 因此选择联合用药时也应考虑到患者的经济因素。

2 常用降压药物联合应用

目前我国最常应用于临床的 5 种降压药物为利尿剂(主要为噻嗪类利尿剂), 钙拮抗剂(CCB), β 肾上腺素受体阻滞剂, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI); 血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)。临床实践中降压联合治疗方案推荐 ACEI、

ARB、CCB 三类药物为主角, 辅以利尿药为配角联合治疗, 认为 ACEI/ARB+利尿药是目前最常用的较强效降压组合方案, 而 ACEI/ARB+CCB 则是最强效的降压和抗动脉粥样硬化方案; 而不常推荐或有争议的联合治疗方案为利尿剂+ β 受体阻滞剂, ACEI+ARB, ACEI/ARB+ β 受体阻滞剂。美国高血压协会(ASH)推荐的组合分三类: 优选联合: ACEI/ARB+利尿剂; ACEI/ARB+CCB; 尚可联合: β 受体阻滞剂+利尿剂; CCB(二氢吡啶类)+ β 受体阻滞剂; CCB+利尿剂; 肾素抑制剂+利尿剂; 肾素抑制剂+ARB; 噻嗪类利尿剂+保钾利尿剂; 不推荐常规应用的联合: ACEI+ARB; ACEI+ β 受体阻滞剂; CCB+ β 受体阻滞剂; 中枢降压药+ β 受体阻滞剂。下面就分别简述临床常用 5 种降压药物的相互作用。

3 利尿剂

临床上常用噻嗪类利尿剂(氢氯噻嗪)和类噻嗪利尿剂(呋塞米), 此外还可使用保钾利尿剂(螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)和强效利尿剂(呋塞米)。目前证实利尿剂降低收缩压的幅度比舒张压更为明显, 不过大剂量($\geq 50\text{mg}$)或长期使用易导致电解质紊乱、尿酸升高、血脂紊乱以及糖耐量降低等代谢紊乱以及性欲减退等不良反应。但由于价廉、疗效较好等特点, 仍是临床上一线降压药物。

3.1 利尿剂和其它类降压药物相互作用

3.1.1 与 ACEI 或 ARB 合用可拮抗噻嗪类利尿剂引起的低血钾、高尿酸以及继发性肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋, 而噻嗪类利尿剂也拮抗 ACEI 的代偿性抗降压机制。目前两类药物联用或制成长效固定复方降压制剂既提高了疗效, 也降低了不良反应, 但肾功能不全患者应监测肾功能。美国高血压预防、监测、评估和治疗委员会(JNC)公布的最新指南(JNC7)和中国高血压防治

指南 2005 年修订版都推荐噻嗪类利尿剂与 ACEI 联合应用。目前 ACEI 或 ARB 和氢氯噻嗪的固定复方制剂在我国临床上已广泛应用。ACEI 或 ARB 和保钾利尿剂可协同升高血钾，合用时应监测血钾。MACAHON 等研究显示培哚普利加吲达帕胺在降压幅度和降低卒中风险方面都显著优于培哚普利单药治疗。近来 HYVET 研究表明吲达帕胺加培哚普利治疗高血压，具有协同降压作用，还可减少骨折发生率。BECKETT 等采用吲达帕胺缓释片作为基础药物，必要时加用培哚普利的研究结果表明：与安慰剂相比，治疗组血压显著下降，全因病死率、致死性脑卒中和心力衰竭均显著降低，而且治疗组的严重不良事件发生率显著低于安慰剂组。国内病例研究表明氯沙坦与吲达帕胺联合应用不仅具有协同降压作用，而且能降低高尿酸血症、低钾血症等不良反应。

3.1.2 与 β 肾上腺素受体阻滞剂 合用时可拮抗利尿剂引起的交感神经兴奋和继发性肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋，但是两者都可引起血脂或血糖或高尿酸血症等代谢紊乱，因此两者不适合用于上述代谢紊乱的患者。DAHLOF 等发现，氯沙坦加氢氯噻嗪与阿替洛尔加氢氯噻嗪两组降压幅度相同，但前者对降低终点事件、脑卒中、新发糖尿病以及改善左心室肥厚的益处更多，而不良反应较少。小剂量利尿剂的联合不良反应较少，目前已有比索洛尔加小剂量氢氯噻嗪固定复方制剂上市，如“诺释”(比索洛尔 2.5mg，氢氯噻嗪 6.25mg)。

3.1.3 与 CCB CCB 与利尿剂两者都可通过降低容量负荷而降低血压。如 FEVER 研究发现非洛地平与氢氯噻嗪联合应用比单用氢氯噻嗪降压效果要好；JULUS 研究发现氨氯地平加利尿剂较缬沙坦加利尿剂的血压控制更好。但是 CCB 类不能拮抗和改善利尿剂的代谢性不良反应。

3.2 利尿剂和其他非降压类药物相互作用

(1)洋地黄类药物、胺碘酮等：与排钾利尿剂合用时，应慎防因低钾血症引起洋地黄中毒。另有报道螺内酯可使地高辛血药浓度升高

25%~30%，呋塞米可使地高辛的半衰期延长，引起血药浓度升高，发生中毒；(2)肾上腺皮质激素：和利尿剂合用时能降低后者的利尿作用，增加发生电解质紊乱的机会，尤其会加重排钾利尿剂的低钾血症，但可拮抗螺内酯的潴钾作用；(3)非甾体抗炎药：此类药物尤其是吲哚美辛合用利尿剂时，能降低后者的利尿作用，且合用时肾毒性增加，可能与抑制前列腺素合成，而减少肾血流量有关；(4)降糖药：利尿剂降低糖耐量，升高血糖，故合用时应监测血糖，调整降糖药的用量；吲达帕胺和二甲双胍合用会增加乳酸性酸中毒；(5)抗痛风药：利尿剂可升高血尿酸，故合用时应调整抗痛风药的剂量；(6)抗菌药物：氨基糖苷类、两性霉素等与具有一定耳、肾毒性的药物和呋塞米合用时会加重上述毒性；(7)抗凝药：利尿剂能降低抗凝药物的作用，因为其减少血容量，使血中凝血因子水平升高，另外利尿使肝脏血液供应改善，合成凝血因子增多；(8)锂制剂：利尿剂可减少肾脏对锂的清除，增加锂的肾毒性；(9)多巴胺：多巴胺能加强利尿作用；(10)碳酸氢钠：与利尿剂合用时发生低氯性碱中毒机会增多。

4 CCB

临床上推荐使用 CCB 中的长效制剂如苯磺酸氨氯地平、硝苯地平控释片等，以及近年新上市的具有 N 型和 L 型双重阻滞的西尼地平。CCB 类可引起反射性心率加快、头痛、面部潮红、踝部水肿等不良反应。长效二氢吡啶类 CCB 能平稳降压，尤其是收缩压，目前未有资料显示对糖、脂和电解质代谢有影响。在体内药物代谢中，大多数 CCB 如硝苯地平、尼莫地平、尼群地平、非洛地平等为 CYP3A4 酶底物药物，而维拉帕米、地尔硫卓为 CYP3A4 酶抑制剂，任何影响该酶代谢药物都会影响血药浓度；此外钙拮抗剂为 P 糖蛋白酶抑制剂，会影响一些药物外排，从而影响合用药物的生物利用度。目前资料未见氨氯地平与噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张转换酶抑制剂、一些抗生素和口服降糖药合用有不良相互作用的报道。

4.1 CCB 类和其他类降压药物相互作用:

4.1.1 与 ACEI 或 ARB CCB 和这两类药物的作用途径有互补性,它们都能作用于血管,尤其在微循环方面可以发挥相互补充的作用,CCB 不能有效扩张小静脉,可能带来不良反应如踝部水肿,通过联合使用 ACEI 或 ARB 可以有效扩张小静脉,缓解患者的不良反应,因此认为作用于容量的 CCB 与作用于 RAAS 系统的 ACEI 或 ARB 药物联合是有效的。国内外一些研究认为 ARB 加 CCB 可能成为最为广泛接受和应用的高血压联合用药方案,因为 ARB 加 CCB 联用对延迟、逆转动脉硬化,改善内皮功能和血管顺应性有更好作用,可用于不同年龄、不同阶段的高血压患者,且禁忌症少,不良反应小,长期应用不影响血糖、血脂、心率等。

4.1.2 与 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂能抑制 CCB 降压所引起的反射性交感神经活动亢进和 RAAS 系统的兴奋,不仅增强降压效果,还能拮抗由此引起的心动过速和心悸,但是 CCB 不能拮抗 β 受体阻滞剂引起的糖、脂等代谢紊乱。MANCA 等认为两者合用有一定的靶器官保护作用,适用于高血压合并心动过速、冠心病等。此外 CCB 与非二氢吡啶类钙拮抗剂维拉帕米和地尔硫卓合用会加重引起心动过缓,甚至窦性停搏,应禁用于窦房综合征患者。

4.2 CCB 类和其他类非降压药物相互作用

(1)洋地黄类:维拉帕米能升高地高辛血药浓度 60%~90%,主要是由于维拉帕米抑制肝药酶,减少了地高辛的代谢;同时维拉帕米抑制了 P 糖蛋白的活性,降低了肾小管对地高辛的消除。硝苯地平和地尔硫卓也可增加地高辛的浓度,若两者必须合用则应减少地高辛的剂量;(2)西咪替丁,咪唑类抗真菌药(酮康唑、氟康唑、伊曲康唑),大环内酯类(红霉素、克拉霉素、罗红霉素),HIV 蛋白酶抑制剂等 CYP3A4 肝药酶抑制剂:可增加 CCB(氨氯地平除外)血药浓度,同时增加本身血药浓度。如最近有研究表明:CCB 与红霉素或克拉霉素等大环内酯类等抗生素

联合应用时,低血压和休克风险增加,但阿奇霉素例外;(3)洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀:维拉帕米、地尔硫卓通过抑制 CYP3A4 和/或 P 糖蛋白酶,增加了此类药物的生物利用度,从而增加了肌病和横纹肌溶解的危险。因此在联合应用期间应监测肝肾功能以及肌酸激酶。例如 2010 年 11 月由 SFDA 发布的第 34 期《药品不良信息通报》中明确指出:辛伐他汀与维拉帕米联用剂量不应超过 20mg;与地尔硫卓联用,辛伐他汀不应超过 40mg;(4)利福平:是 CYP3A4 诱导剂,可以加快二氢吡啶类(氨氯地平除外)药物的代谢,合用时降低此类药物的降压疗效;(5)卡马西平:地尔硫卓可抑制卡马西平的代谢使其血药浓度升高。合用时应监测卡马西平血药浓度;(6)非甾体类抗炎药、口服抗凝药:合用可增加胃肠出血的几率,但氨氯地平对血浆蛋白结合率无影响,可与华法林安全合用;(7)免疫抑制剂(环孢素)、抗肿瘤药:钙拮抗剂通过抑制 P 糖蛋白和/或肝药酶,从而升高此类药物的血药浓度。

5 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂可分为非选择性(β_1 , β_2):普萘洛尔;选择性(β_1):阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔; α_1 , β 双重阻断:卡维地洛、拉贝洛尔;高度 β_1 受体阻滞:如奈必洛尔,阻滞 β_1 的强度是 β_2 的 290 倍。 β 受体阻滞剂可引起心动过缓及传导阻滞、支气管痉挛、血糖和血脂代谢紊乱以及撤药综合征等不良反应。具有内源性拟交感活性的 β 受体阻滞剂美托洛尔和阿替洛尔比无内源性拟交感活性的普萘洛尔在心动过缓和传导阻滞方面的不良反应较轻些,但窦缓、心脏传导阻滞、病窦、心力衰竭患者禁用。具有高选择性的 β 受体阻滞剂美托洛尔和比索洛尔比非选择性受体阻滞剂引起支气管痉挛反应较轻些,但呼吸道阻塞疾病的患者应慎用;老年人对 β 受体阻滞剂多数敏感,且长期服用该类药突然停药可反射性引起交感神经兴奋,加重心绞痛或引起心梗或猝死,应小剂量开始服用,逐渐调整剂量,停药时逐渐减量。此外 β 受体阻滞剂的使用剂量由于

在药代动力学和药效学方面存在着种族与个体差异，有人认为国人应用剂量可能低于欧美人群，而一些研究表明几乎不存在这种差异。近年来 β 受体阻滞剂的一线用药地位颇受争议，如ASCOTCAFE研究表明此类药物对中心动脉血压控制不良和增加脉压等因素可能增加靶器官损害的风险。

5.1 β 受体阻滞剂和其它类降压药物相互作用
 β 受体阻滞剂和利尿剂联合应用上文已提及。与ACEI或ARB联合用于心衰患者的治疗，或和ACEI加利尿剂(醛固酮拮抗剂)用于心衰患者的联合治疗。

5.2 β 受体阻滞剂和其它非降压类药物相互作用
(1)利福平：可诱导肝药酶，与普萘洛尔、美托洛尔和比索洛尔合用时，加快其药物代谢，降低疗效；(2)地高辛：与 β 受体阻滞剂合用可导致房室传导时间延长，出现心动过缓和窦性停搏；(3)非甾体类抗炎药：吲哚美辛和水杨酸盐因抑制前列腺素合成而降低 β 受体阻滞剂的降压作用，合用时可使患者血压升高；(4)降糖药：非选择性 β 受体阻滞剂能延长降糖药对胰岛素的作用，故合用时须调整剂量，并注意监测血糖或换用选择性 β 受体阻滞剂；(5)西咪替丁：可增加普萘洛尔、美托洛尔血药浓度；(6)环丙沙星：可增加普萘洛尔、美托洛尔血药浓度，引起低血压和心动过缓；(7)氟苄西林：可降低阿替洛尔的血药浓度，如合用应监测血压，必要时调整剂量；(8)巴比妥类：通过酶诱导作用增加普萘洛尔、美托洛尔代谢，降低血药浓度、生物利用度和疗效；(9)氟哌啶醇：合用可导致低血压和心脏停搏；(10)氯丙嗪：通过抑制普萘洛尔的代谢使肝内清除减少，增加血药浓度，引起低血压；(11)普罗帕酮：可增加普萘洛尔、美托洛尔血药浓度，引起卧位性血压明显降低。

6 ACEI

ACEI主要通过抑制ACE而阻断血管紧张素I转化为血管紧张素II，阻断RAAS系统而有效降压，此外对心脑肾等靶器官具有保护作用。美国高血压指南提出ACEI是适用于心力衰

竭、心肌梗死后高危冠心病、糖尿病、慢性肾病、预防卒中中再发六种适应证的惟一降压药物。ACEI的肾脏保护作用独立于降压之外，但肾功能不全伴妊娠、高血钾或双侧肾动脉狭窄者应禁用。ACEI常见的不良反应为干咳，此外尚有血管神经性水肿、血钾升高等不良反应。

6.1 ACEI和其它类降压药物的相互作用

ACEI作为第一线有效降压药，单用降低高血压的有效率为60%~70%。加用利尿剂或CCB对95%的患者有效。ACEI和ARB联合应用仍存争议。有些研究表明ARB和ACEI合用可减少蛋白尿，可有效延缓肾病的进展，具有肾脏保护作用，而在ONTARGET研究中，ARB中的替米沙坦和ACEI的雷米普利联合治疗组中恶性肿瘤风险确实略有增高，因此两类药物合用的利弊仍需进一步循证研究证实。

6.2 ACEI和其它非降压药物的相互作用

(1)非甾体类抗炎药：阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛等与ACEI无药代动力学相互影响，但能降低甚至消除ACEI的降压效果，机制很可能是前者通过抑制COX-1受体而起作用。目前一项研究选择性COX-2抑制剂塞来昔布与ACEI联用，对后者的降压作用没有影响；(2)抗凝药：已有很多证据表明，心肌梗死患者长期使用ACEI能减少心血管性死亡、心肌梗死复发的危险性，认为ACEI具有抗凝特性；(3)西咪替丁：影响卡托普利、依那普利、福辛普利等药理作用，这些作用是否有临床意义还有争议，有必要进一步研究；(4)干扰素：同时使用ACEI和干扰素可引起严重的粒细胞减少，可能是自身免疫反应所致；(5)别嘌醇：与ACEI合用无药代动力学的变化，但因别嘌醇和卡托普利均能引起过敏反应，在合并使用时更需注意过敏反应的发生；(6)白细胞介素-3：使用ACEI的癌症患者，在首次静脉滴注IL-3后，发生严重血压下降，继续使用IL-3而停用ACEI，血压恢复正常，但当停止使用IL-3，仍需ACEI来控制血压。这两类药物都可以在血管壁产生大量的一氧化氮，松弛血管平滑肌而协同降低血压；(7)硫唑嘌呤：

由于 ACEI 本身可导致一定程度的贫血, 这可能是 ACEI 影响肾脏分泌促红细胞生成素的结果, 当与硫唑嘌呤合用时, 可能导致血细胞比容和血红蛋白下降, 并由于累加的骨髓抑制作用, 还可出现白细胞减少; (8)麻黄制剂: 麻黄中的麻黄碱和伪麻黄碱可拮抗本药的降压作用, 低本药的降压疗效, 故接受本药治疗的高血压患者应避免使用含麻黄的制剂; (9)氯丙嗪: 与卡托普利合用, 呈相互协同作用, 可导致低血压, 两者应谨慎联用; (10)锂盐: ACEI 可引起血锂浓度升高, 导致中毒; (11)环孢素: 与 ACEI 合用可导致肾功能下降。

7 ARB

ARB 通过阻断血管紧张素 II 受体而发挥降压作用, 是继 ACEI 后又一类作用于 RAAS 系统的降压药物。ARB 目前主要分二苯四咪唑类 (包括氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦和恩布沙坦等); 非二苯四咪唑类 (包括依普罗沙坦和替米沙坦等); 非杂环类 (以缬沙坦为代表)。ARB 的临床适应证和禁忌证与 ACEI 类似。2007 年更新的欧洲高血压诊疗指南中拓展了 ARB 的适应证, 推荐为高血压伴左心室肥厚、微量白蛋白尿/蛋白尿、肾功能不全/终末期肾病、代谢综合征、糖尿病、脑卒中病史、心肌梗死病史、心力衰竭、预防房颤复发以及不能耐受 ACEI 者应用 ARB 降压治疗。JNC7 也指出 ARB 可有效延缓糖尿病肾病和非糖尿病肾病的进展。缬沙坦对轻到中度肾功能损伤患者或非胆管性及非胆汁淤积型肝功能不全患者无需调整剂量, 老年患者无需调整剂量。氯沙坦对有肝功能损害病史的患者应考虑使用较低剂量, 老年患者或肾损害患者包括做血液透析的患者, 不必调整起始剂量。而替米沙坦应慎用, 如替米沙坦在轻、中度肝功能损害患

者中剂量不应超过每日 40 mg。ARB 不良反应较少且发生率低, 老年人均能耐受, 主要不良反应为轻微头痛、头晕及水肿, 偶有血钾明显增高, 极少有轻度干咳, 因此特别适用于服用 ACEI 出现不能耐受的干咳副作用的患者。

7.1 ARB 与其它类降压药物的相互作用 已在上文提及。

7.2 ARB 与其它非降压类药物的相互作用 (1)保钾利尿药, 含钾药或含钾的替代物: 可致血钾水平升高, 合用时应谨慎, 并监测血钾水平; (2)利福平: 对氯沙坦及其代谢产物 E3174 均有明显诱导作用, 使本药的 AUC 及血药浓度降低, 疗效下降; (3)地高辛: 替米沙坦可升高地高辛的血药浓度而致地高辛中毒, 两者合用时应监测地高辛的血药浓度; (4)麻黄制剂: 通过麻黄中的麻黄碱和伪麻黄碱的拟交感神经而产生拮抗效应, 两药合用会降低血管紧张素受体拮抗剂降压作用; (5)吡哌美辛: 可降低氯沙坦疗效, 机制尚不明确; (6)锂剂: 本药可增加锂剂的毒性反应, 机制可能是增加锂在肾脏近曲小管的重吸收所致; (7)抗抑郁药: 可增强替米沙坦的直立性低血压效应。

8 总结

药物临床应用和国内外研究等再次肯定了联合降压治疗的益处, 但仍存药物不良相互作用的隐患, 此外由于患者对长期服药的依从性差和经济因素限制, 以及医疗工作者对患者的特殊情况 (妊娠者、肝肾功能不全者, 老年患者, 合并用药等) 仍有评估不全等因素, 制约了高血压控制率的提高, 并给联合用药带来潜在的安全性问题。近年来药物相互作用越来越引起关注和重视。如何安全有效的联合使用降压药物仍是医疗工作者思考和探讨的问题。(摘自《药品评价》2012 年第 9 卷 02 期)

影响他克莫司体内药动力学参数、临床疗效的因素

李馥伶 林美钦 宋洪涛 周欣

他克莫司 (Tacrolimus, FK506) 是从链霉菌属中分离出的发酵产物, 属大环内酯类抗生素, 为一种钙调磷酸酶抑制剂, 作用机制与环孢素 A (CsA) 相似, 主要通过特异性抑制神经钙调磷酸酶活性, 阻滞 T 淋巴细胞激活, 生成 T 淋巴细胞依赖性抗体, 阻滞细胞因子转录, 呈现双重免疫抑制。FK506 药效强度为 CsA 的 10~100 倍。其作为肝、肾移植的一线用药, 已在美国、日本等 14 个国家上市, 在心、肺、肠、骨髓等移植中有很好的疗效; 但 FK506 存在治疗范围窄、毒副作用多、生物利用度低等缺陷。为促进临床合理使用 FK506, 本文拟对影响 FK506 体内药动力学参数、临床疗效的因素进行归纳和总结。

1 作用机制

FK506 通过肝脏和小肠黏膜的细胞色素 P450 (CYP) 3A 同工酶 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢, 也是 P 糖蛋白 (P-gp) 的底物。口服 0.155 mg/kg 后, 0.5~0.8 h 达血药峰浓度 (c_{max}) 0.4~5.6 ng/ml。肝移植患者持续静脉滴注 0.1 mg/(kg·d), 稳态浓度为 4.5~14.5 ng/ml, 生物利用度为 5%~67%; 口服给药 0.15 mg/kg, bid, 3 d 后可达稳态浓度。药-时曲线下面积 (AUC) 与稳态血药谷浓度有良好的相关性, 故监测血药谷浓度即可评估患者全身的吸收状况。FK506 与红细胞结合力强, 全血与血浆药物浓度的分布比为 20:1, 与血浆蛋白高度结合 (>98.8%)。FK506 在体内广泛分布, 分布容积为 0.85~1.91 L/kg, 健康受试者的全身清除率约为 2.43 L/h, 成年肝移植患者为 4.1 L/h, 肝移植患儿约为成年患者的 2 倍, 肾移植患者约为 6.7 L/h。FK506 半衰期长且不恒定, 健康受试者的半衰期约为 43 h, 患儿与成年肝移植者的平均半衰期分别为 12.4、11.7 h, 成年肾移植患者的平均半衰期为 15.6 h。FK506 主要随粪便排出, 约 2% 随尿液排出。欧洲共识会议对 FK506 的剂量最优化规定为移植后 1~3 个月的药物全血浓度范围为

10~15 ng/ml, 第二阶段 (移植后 3~12 个月) 为 8~12 ng/ml, 之后为 5~10 ng/ml。FK506 血药浓度在 5~20 ng/ml 安全有效, >20 ng/ml 则易产生剂量依赖性的药品不良反应。FK506 主要在肝脏经 CYP3A4 酶代谢, 全身用药可产生肾毒性、神经毒性, 常见不良反应包括震颤、头痛、感觉异常、恶心、腹泻、高血压, 也常发生血清电解质紊乱致高钾血症, 其他不良反应包括情绪改变、肝功能异常、凝血功能异常、心电图变化、心动过速、肥厚性心肌病 (儿童易发) 与神经系统、消化系统、呼吸系统、内分泌系统反应。

2 基因多态性

FK506 血药浓度在个体间差异较大, 主要与肝酶 CYP 超家族中 CYP3A 代谢酶和药物转运体 P-gp 相关。肝、小肠、结肠和胰腺的 CYP3A4 与小肠和胃的 CYP3A5 均参与 FK506 代谢, P-gp 主要参与 FK506 的生物跨膜转运。

2.1 CYP3A5

CYP3A5 6869A→G 是研究较广泛的一个等位基因, 通常将 A 规定为 *1, G 规定为 *3, CYP3A5*1/*1 即野生型纯合子 (AA) 型, CYP3A5*3/*3 即为突变型纯合子 (GG) 型。CYP3A5*1/*1 谷浓度明显小于 *1/*3 型和 *3/*3 型, 差异均有统计学意义 ($P<0.001$); *1/*1 型的剂量需求高于 *1/*3 型和 *3/*3 型, 差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。Chakkeria HA 等的研究发现, 携带 CYP3A5*3 纯合子的肝/肾移植患者比携带其他类型等位基因患者的清除率低, 达到治疗浓度范围所需剂量也较小。Cheung CY 等的研究指出, CYP3A5*3/*3-C3435TCC 型较 CYP3A5*3/*3-C2677T GG 型的患者对 FK506 的有效剂量需求低。

2.2 CYP3A4

ShiY 等的研究显示, 高加索人群的 CYP3A4*22 基因多态性能显著影响 FK506 的代谢, 导致其浓度超出治疗范围。我国肝移植患者

的 CYP3A4*22 只有 CC 型一种基因型,不存在基因多态性,故无法判断 CYP3A4 的单核苷酸多态性 (SNP) 对我国移植受者的 FK506 血药浓度是否有影响。

2.3 ABCB1 (MDR1)

MDR1 2677T→A 突变型的患者中, FK506 的血药浓度比野生型个体高 44.7%。MDR1 1236C→T 与个体对 FK506 的剂量需求和浓度变化相关性仍存在争议。Cheung CY 等的研究发现, MDR1 1236C→T 突变型患者 FK506 的血药浓度比野生型的个体高 44.4%。MDR1 3435 C→T 的基因多态性对浓度剂量无明显影响。

2.4 ABCC2 (MRP2)

单倍体分析方法可将 MRP2 的等位基因分成 H2 (1249G→A)、H9 (3972C→T)、H12 (24C→T 和 3972C→T) 与 H1 (野生型) 4 组, 由此区分 MRP2 高活性组 (H2/H2 和 H2/H12)、低活性组 (H9/H9、H12/H12、H1/H9 和 H1/H12) 和参照组 (H1/H1、H2/H9 和 H2/H12), 发现 MRP2 高活性组的 FK506 血药浓度与剂量比是低活性组和参照组的近 2 倍, 由此可见 MRP2 高活性组能独立影响 FK506 的清除率。Ogasawara K 等研究 MRP2 各单倍体组和 CYP3A5 基因多态性的联合作用, 结果显示 CYP3A5 表达组较 CYP3A5 不表达组 FK506 血药浓度降低了 69.7%, 清除率升高了 2 倍。

3 与钙拮抗药联用

移植后高血压 (PTAH) 是移植患者的常见并发症, 其发病率约为 60%~85%。因此, PTAH 患者在接受免疫抑制剂治疗的同时, 还需服用降压药控制血压, 以保护移植器官功能和减少心血管疾病发生, 从而提高移植器官的存活率和移植受者的生存率。FK506 治疗窗窄, 关注钙拮抗药对 FK506 血药浓度的影响具有重要意义。

3.1 地尔硫卓

地尔硫卓为钙离子通道阻滞药, 可使血管平滑肌松弛, 降低血压, 可抑制代谢 FK506 的代谢酶 CYP3A4 和 CYP3A5 的活性。Kothari J 等的研究发现, 地尔硫卓与 FK506 联用时, 需将 FK506 剂量减少 66% 来降低肾毒性, 联用所致的药品

不良反应发生率与单用 FK506 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。部分国家从药效学和经济学的角度考虑, 推荐地尔硫卓与 FK506 联用作为 PTAH 患者的一线用药。

3.2 硝苯地平

硝苯地平具有抑制钙离子内流作用, 松弛血管平滑肌, 扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量, 提高心肌对缺血的耐受性, 同时扩张周围小动脉, 降低外周血管阻力, 对各期高血压均有效, 可在 24h 内平稳降压, 也是 CYP3A4 的底物。硝苯地平和其他钙拮抗药与 FK506 联用的代谢途径类似, 均可达到减小 FK506 剂量和治疗高血压的目的。Hooper DK 等的研究发现, FK506 联用硝苯地平的不良反应发生率为单用 FK506 的 2 倍, 为 FK506 联用其他抗高血压药物的 3 倍。FK506 在 CYP3A5 不表达的患者体内主要通过 CYP3A4 代谢, 易致 FK506 暴露量大而致肾毒性; FK506 在 CYP3A5 表达的患者体内可能处于未达到治疗浓度的状态。因此, FK506 联用硝苯地平的临床安全性应引起警惕。

3.3 维拉帕米

维拉帕米是肝/肾细胞 CYP 酶的抑制剂, 可抑制钙离子内流降低心脏舒张期自动去极化速率, 扩张外周血管, 降低血压。张治国等的研究发现, 维拉帕米联用 FK506 的患者的血药浓度较单用 FK506 患者平均高 54.9%, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 术后第 30、45、60 天和术后 1 年减少服用 FK506 的剂量分别为 27.1%、30.0%、37.5% 和 50%。另一组肾移植 3 个月单用 FK506 维持血药浓度较稳定的患者加用维拉帕米, 5d 后血药浓度的测量值平均升高 53.3%, 为维持有效治疗浓度, FK506 给药剂量由 (0.06 ± 0.02) mg/kg 下降了 (0.02 ± 0.01) mg/kg, 降幅达 33.3%。结果提示, 移植后服用维拉帕米能提高 FK506 的血药浓度, 且呈渐进性作用。

4 与中成药联用

FK506 在使用过程中常涉及与中成药的联

用,如部分移植受者由于存在肝功能不全或术后恢复期肝功能减退,需合并保肝的中成药如五味子;再如患者在治疗过程中可能发生病理生理改变,如腹泻需要服用盐酸小檗碱。中成药药性温和,但作用与代谢途径广泛,需关注中成药与FK506的联用对FK506的血药浓度的影响。

4.1 五味子

五味子有抗自由基的效果,能稳定肝细胞膜,抑制线粒体中转氨酶释放,进而促进肝细胞修复和再生,是常用的降酶保肝药物。五酯片的主要成分为五味子提取物,肾移植患者服用五酯片后的FK506血药谷浓度升高。Qin XL等的研究发现,FK506联用五酯片后FK506的 c_{max} 和离解常数(k_a 值)均明显升高,而在人克隆结肠腺癌细胞(caco-2)中的转运率下降,P-gp受到抑制,CL/F降低,半衰期延长,说明五酯片抑制CYP3A和P-gp而使FK506的代谢和外排作用减弱,且首关效应的降低导致FK506的暴露量增大。FK506联用五酯片能使FK506血药浓度增大,对组织中的药物浓度影响不大,不会因为组织浓度略有升高而影响机体的肝/肾功能,为临床联合用药的安全性提供了依据。五味子可作为等位基因CYP3A5*1/*1患者FK506安全有效的“节约剂”,减轻患者经济负担。

4.2 小檗碱

小檗碱是常用的治疗腹泻的药物,也是CYP3A4的抑制剂。小檗碱可升高成年肾移植患者环孢素的血药浓度,可作为环孢素的增益剂。FK506和环孢素均为CYP3A4、CYP3A5和P-gp的底物,小檗碱亦可升高FK506血药浓度。Guo Y等的研究中,1例16岁的肾病综合征患者将泼尼松龙60 mg/($m_2 \cdot d$)作为免疫抑制剂1个月后,加用FK506 0.2 mg/($kg \cdot d$),同时将泼尼松龙的剂量调整为40 mg/($m_2 \cdot d$),监测FK506血药谷浓度介于5~15 ng/ml,因患者腹泻服用小檗碱0.2 g, tid后,FK506血药谷浓度由8 ng/ml上升至22 ng/ml,血肌酐由62 μ mol/L上升至109 μ mol/L,测得该患者CYP3A5的基因型为不表达型,FK506主要由CYP3A4代谢,故降

低FK506剂量为3 mg/d,5d后血药谷浓度降至12 ng/ml,血肌酐为84 μ mol/L。因此,FK506联用小檗碱时应注意监测血药浓度并及时调整FK506的剂量。

5 相关机体成分参数

FK506的给药剂量和调整均根据患者的体质量或者体质量指数(BMI)进行,45%的患者FK506血药浓度在靶浓度范围内,>50%的患者的血药谷浓度高于或低于治疗范围致药品不良反应或急性免疫排斥,说明FK506血药浓度与用体质量来预测的剂量间不存在显著相关性。临床对FK506的血药浓度监测的数据分析结果发现,部分患者在移植后的不同时间发生药品不良反应或急性免疫排斥,其中肥胖患者的发生率较高。激素和钙拮抗药的使用也可使患者的代谢改变而致药品不良反应或急性免疫排斥的发生。移植受者在移植术后早期的FK506初始剂量的确定受体成分的影响较体质量或BMI更显著,体成分的相关参数有非脂肪组织(去脂体质量)、脂肪组织(脂肪体质量)、腰围、臀围、臂肌肉围和腰臀围比等。Han SS等的研究旨在比较FK506在体成分各参数的高、低水平组间的AUC与体成分参数的相关性,发现FK506的AUC与BMI、脂肪体质量、腰围、臀围、腰臀比、臂围和臂肌围无相关性,差异均无统计学意义(P 值分别为0.200、0.122、0.453、0.237、0.691、0.070、0.200);与去脂体质量比较,差异有统计学意义($P=0.015$),提示FK506的生物利用度与去脂体质量显著相关,而与以往作为给药依据的BMI无关。

Størset E等的研究显示,体质量相差4倍的患者在FK506的剂量需求上相差2倍,而目前所采用的初始剂量计算方法会使肥胖患者处于过度治疗的风险。Rodrigo E等的研究显示,FK506的高初始血药浓度与肾毒性、移植后糖尿病(PTDM)有关,年龄较大(52 ± 13 岁)和超重[BMI(27 ± 4) kg/m^2]患者更易发生PTDM。尽管BMI是判断肥胖的关键指标,但未将去脂体质量从脂肪体质量中区分出来,去脂体质量与

BMI 间相关性弱, 由 BMI 替代去脂体质量作为药物初始剂量的计算依据并不准确。免疫抑制剂的使用也会影响移植受者的体成分, 因此 BMI 不能替代脂肪体质量或其他体成分参数。

6 红细胞压积 (Hct)

FK506 的生物利用度低, 治疗窗窄, 蛋白结合率高, 入血后与红细胞大量结合, 通常将 Hct 作为常规的全血浓度变化的预测指标。Hebert MF 等的研究指出, 若只根据全血浓度来调整 FK506 的剂量存在潜在危险, 原因是红细胞对结合型 FK506 的浓度影响较大而与具有治疗作用的游离型的浓度无关。肾移植术完成时 Hct 较低, 移植术后 1 个月患者肾功能恢复, 红细胞增殖正常化, Hct 也逐渐升高, FK506 和红细胞的结合呈浓度依赖性。Hct 随着移植术后时间的推移而升高, 如果为维持全血浓度而进行的剂量调整将导致游离药物浓度降低, 故推荐将全血浓度标准化为 Hct 的 45%, 即 FK506 标准化浓度 = FK506 全血浓度 $\times$ 45% / Hct, 使 Hct 的监测结果能够近似反应游离药物的浓度。Hct 在移植术后的变化是导致全血血药浓度改变的关键因素之一, 应引起足够重视。

7 其他因素

7.1 性别

周金生等的研究发现, CYP 酶系的表达在性别上存在明显差异, 女性的表达大于男性, 男性患者使用 FK506 时更易出现药品不良反应, 首次给予 FK506 后女性患者的 AUC 值明显低于男性患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。一项包括 18 例男性和 12 例女性肾移植患者的 FK506 血药浓度的研究测得, 女性患者 AUC_{0-12 h} 为 58.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 低于男性患者 94.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 。Wolbold R 等的研究显示, 女性患者的 CYP3A4 表达量是

男性患者的 2 倍。

7.2 年龄

新生儿体内 CYP3A4 水平低, 出生后 CYP3A4 的表达迅速增加, 在 1 岁时为成人 CYP3A4 水平的 1.2 倍, 而后随年龄增长又逐渐回落; CYP3A5 的表达在幼儿体内也明显高于成人, 儿童的年龄与 FK506 的清除速率呈负相关趋势。

7.3 丙肝合并移植

移植患有丙肝的肝移植受者主要面临丙型肝炎病毒对受体肝脏的复染。丙肝的标准治疗方案 α -干扰素联合利巴韦林在大部分的丙肝患者中获得了实质性的成功, 治愈率约为 50%。然而, 肝移植受者丙肝复发的实质治疗有效率却降低, 仅为 20%。Pan Q 等的研究认为, 没有证据显示 FK506 妨碍 α -干扰素诱导的基因表达和 α -干扰素介导的抗病毒活性的效应, 打破 FK506 在移植术后抗病毒治疗中的争议。因此, FK506 仍是临床肝移植患者和丙肝感染的肝移植患者的首选免疫抑制剂。

8 结语

器官移植是临床治疗严重实质器官功能衰竭所采用的医疗手段, FK506 作为免疫抑制剂在避免移植术后的机体排斥反应方面发挥着重要作用, 基因多态性、联用钙拮抗药、联用中成药、机体成分参数、Hct 等对 FK506 的临床疗效均有影响, 但各影响因素对 FK506 在不同移植患者、不同时期的血药浓度和给药剂量调整方面的临床指导作用仍需研究和探索, 当与其他药物存在相互作用时如何应用 FK506 来提高疗效、避免潜在的毒副作用仍需进一步讨论。临床使用 FK506 时, 应关注个体的病理生理状态、遗传差异和药物相互作用, 确保 FK506 的合理应用。(摘自《中国药房》2016 年第 27 卷第 2 期)



我院 2015 年 ADR 上报情况汇总分析

药学部 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。现将我

院 2015 年收集上报的 104 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

2015 年我院共上报 ADR 报告 104 例。ADR 报告来源详见表 1。

表 1 ADR 报告来源分布

科室	上报(例)	科室	上报(例)
肝病内分泌科	18	肝病肾病科	3
中毒性肝病科	12	感染一科	3
重症肝病科	10	外一科	2
肝病综合科	7	介入二科	2
感染二科	7	感染三科	2
中西医结合科	7	消化一科	1
人工肝科	7	耳鼻喉科	1
肝病免疫科	6	介入一科	1
消化二科	5	泌尿外科	1
门诊部	4	产科	1
肿瘤生物科	3	药学中心	1

二、患者性别与年龄分布

2015 年收集的 ADR 报告中,男性 62 例(占 59.62%),女性 42 例(占 40.38%)。其中患者

年龄最小为 1 岁,最大为 83 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	2	20	59	23
构成比/%	1.92	19.23	56.73	22.12

三、发生 ADR 的给药途径分布

104 例 ADR 报告中,静脉给药途径最多(占

78.64%),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	82	78.84
口服给药	14	13.59
皮下注射	7	6.80
肌肉注射	1	0.97
合计	104	100.00

四、报告中可疑药物及例数

在上报的 104 份报表中, 涉及药品主要为抗感染药物 (46 例)、消化系统用药 (19 例)、抗病毒药物 (10 例)、中药制剂 (8 例) 等。其中

以抗感染药物 ADR 发生率最高, 占 45.10%, 其次为肝胆用药、抗病毒药物和中药制剂, 分别占 16.67%、9.80% 和 7.84%。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
抗菌药物		
46	盐酸莫西沙星氯化钠注射液 (8) 盐酸莫西沙星注射液 (1)	恶心、胸闷 (1); 恶心 (1); 谵妄、幻听、幻视、神志不清 (1); 皮疹 (3); 皮肤瘙痒 (1); 幻觉、胡言乱语 (1); 心悸、心跳加快 (1)
	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (7)	皮肤瘙痒 (4); 静脉炎 (3)
	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 (7)	胸闷, 双上肢皮疹 (1); 皮疹 (1); 发热、畏寒 (1)
	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 (3)	面部皮疹 (1); 皮肤瘙痒 (1); 皮疹 (1)
	复方磺胺甲噁唑片 (3)	白细胞减少 (1); 皮疹, 发热 (1); 皮疹 (1)
	甲磺酸左氧氟沙星注射液 (2)	恶心、皮肤瘙痒 (1); 肝功异常 (1)
	伏立康唑片 (2)	肌无力、肌痛 (1); 皮疹 (1)
	注射用拉氧头孢钠 (2)	过敏性休克 (1); 高热、寒战、恶心、呕吐、皮疹 (1)
	注射用亚胺培南西司他丁钠 (1)	幻觉 (1)
	氟康唑注射液 (1)	皮疹 (1)
	注射用盐酸万古霉素 (1)	皮疹 (1)
	注射用头孢曲松钠 (1)	皮疹、发热 (1)
	注射用头孢唑肟钠 (2)	皮疹 (1); 心慌、胸闷 (1)
	注射用美罗培南 (1)	腹泻 (1)
	注射用两性霉素 B (1)	发热 (1)
	注射用头孢他啶 (1)	双耳瘙痒、鼻痒、喷嚏 (1)
	注射用比阿培南 (1)	腹泻 (1)
	注射用头孢美唑 (1)	皮疹 (1)
	注射用醋酸卡泊芬净 (1)	恶心、呕吐、嗜睡 (1)
	注射用头孢吡肟 (1)	皮肤瘙痒 (1)

	甲磺酸左氧氟沙星+盐酸莫西沙星（1）	静脉炎（1）
	利奈唑胺注射液、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（1）	皮疹（1）
	注射用头孢唑肟钠、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液（1）	皮肤瘙痒（1）
消化系统用药		
19	注射用特利加压素（6）	腹痛（2）
	注射用门冬氨酸鸟氨酸（3）	畏寒、寒战（1）；恶心、呕吐（2）
	复方甘草酸苷片（1）	肌肉疼痛（1）
	多烯磷脂酰胆碱注射液（2）	皮疹（1）；皮疹伴瘙痒（1）
	异甘草酸镁注射液（1）	憋气、呼吸困难、血压一过性升高（1）
	注射用复方甘草酸苷（2）	皮疹（1）；皮疹伴瘙痒（1）
	多潘立酮片（1）	皮疹（1）
	注射用复合辅酶（1）	皮疹伴瘙痒（1）
	脱氧核苷酸钠注射液（1）	头晕（1）
	甘草酸二铵肠溶胶囊（1）	浮肿（1）
	双环醇片（1）	皮肤瘙痒（1）
	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸（2）	皮疹、面部潮红（1）；恶心、呕吐（1）
	注射用复合辅酶+注射用还原型谷胱甘肽（1）	心慌、血压升高（1）
抗病毒药物		
10	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液（佩乐能）（3）	发热（3）
	聚乙二醇干扰素 α -2a注射液（派罗欣）（1）	发热、全身酸痛（1）
	重组人干扰素 α -1b注射液（1）	发热、头痛、关节痛、乏力（1）
	注射用更昔洛韦（2）	心悸、乏力（1）；血小板减少（1）
	恩替卡韦分散片（2）	恶心（1）；心慌、下肢乏力（1）
	聚乙二醇干扰素 α -2b+利巴韦林（1）	发热、白细胞减少（1）
中药制剂		
8	苦黄注射液（7）	心律失常（1）；皮疹（1）；腰痛（1）；恶心、呕吐（1）；血小板减少（1）；头晕、面部发红、双眼结膜充血（1）；皮肤瘙痒（1）
	喜炎平注射液（1）	皮疹（1）
血液系统用药		
7	前列地尔注射液（4）	皮疹（2）；心慌、烦躁（1）；心慌（1）
	注射用重组人白介素-11（1）	发热（1）
	维生素K1注射液（1）	皮肤瘙痒（1）
	利可君片（1）	皮疹（1）
营养药		
4	中/长链脂肪乳注射液（C6-24）（1）	皮疹（1）

	脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液（1）	高热、寒战（1）
	复方氨基酸注射液（6AA）（1）	高热、寒战、发热（1）
	支链氨基酸注射液（3AA）+盐酸精氨酸注射液+注射用复方甘草酸苷（1）	皮疹（1）
抗肿瘤药		
3	甲磺酸索拉非尼片（2）	腹泻（1）；血压升高（1）
	注射用奥沙利铂（1）	血小板减少（1）
麻醉药与麻醉辅助用药		
2	硫酸阿托品注射液（1）	皮疹（1）
	盐酸曲马多注射液（1）	心悸、出汗、全身无力（1）
激素类药		
1	甲泼尼龙注射液（1）	呃逆（1）
糖类、盐类与酸碱平衡调节药		
1	托伐普坦片（1）	恶心（1）
共计	104	

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。

104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22.12%。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。

104例ADR所涉及的药物10类，其中以抗菌药最多。引发ADR第二、三位的分别是抗病毒药和消化系统用药。抗菌药物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。中药制剂的不良反应全部由中药注射剂造成。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。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。

澳大利亚警示聚乙二醇干扰素 α -2a 与面神经麻痹的风险

澳大利亚卫生保健专业人员已获悉聚乙二醇干扰素 α -2a 的产品信息已更新，这个更新主要涉及聚乙二醇干扰素 α -2a 在上市后阶段有面神经麻痹的报告。

聚乙二醇干扰素 α -2a 是一种与单支链聚乙二醇链结合的重组干扰素 α -2a，在澳大利亚以 Pegasys 以及和利巴韦林组合以 Pegasys-RBV 上市，适用于在特殊情形下治疗慢性丙型肝炎和慢性乙型肝炎。

澳大利亚医疗产品管理局（TGA）根据上市后监测和国际不良事件报告确定了聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗与第 VII 神经麻痹（也称为贝尔

麻痹）之间有潜在关联。截至 2015 年 8 月 19 日，TGA 已收到了 5 份此类报告，包括在 3 例病例中聚乙二醇干扰素 α -2a 为唯一可疑药物。

根据确定的安全性问题，同时为了与其他国际管辖区域内这些药物的信息一致，TGA 与申报者联合更新了聚乙二醇干扰素 α -2a 的产品信息，以声明在上市后阶段内有面神经麻痹报道，并将面神经麻痹作为上市后观察到的不良反应收载于聚乙二醇干扰素 α -2a 产品信息中。

目前，澳大利亚尚未获得 Pegasys-RBV 或其他 6 种聚乙二醇和非聚乙二醇干扰素产品的面神经麻痹报告。TGA 将继续对该问题进行监测。（TGA 网站）

用药分析

2015 年第四季度我院抗菌药物应用情况分析

药学部 王霞

抗菌药物是我国临床上应用最广泛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，规范医院抗菌药物合理应用。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 2015 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 2015 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),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), $DDDs = \frac{\text{该药销售总量}}{\text{该药 DDD 值}}$,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,DDDs 可以消除药品价格和治疗剂量的偏性影响,明确表征各种药物的用药频率;药品限定日费用(DDD_c)= $\frac{\text{该药消耗总金额}}{\text{该药 DDDs 值}}$,表示患者应用该药每天的治疗费用, DDD_c 越大,说明患者经济负担越重,使药品价格具有可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2015 年第四季度抗菌药物金额总计为 1121.41 万元,占全院西药销售额的 9.27%;抗

菌药物应用以住院患者用药为主,占 93.70%,其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者,分别占 1.51%、3.57%和 1.22%。

2.2 抗菌药物分级管理使用分布情况

根据我院抗菌药物分级目录规定,在 2015 年第四季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 28 个品规,用药金额为 83.03 万元(7.40%);限制使用级抗菌药物为 28 个品规,用药金额为 549.19 万元(48.97%);特殊使用级抗菌药物为 15 个品规,用药金额为 489.19 万元(43.62%),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、糖肽类和甘氨酸环素类。其中β-内酰胺类药物使用中,使用金额比例排序依次为碳青霉烯类、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、青霉烯类和单酰胺类。具体情况详见图 1、图 2。

图1 2015年第四季度我院抗菌药物使用类别分布图

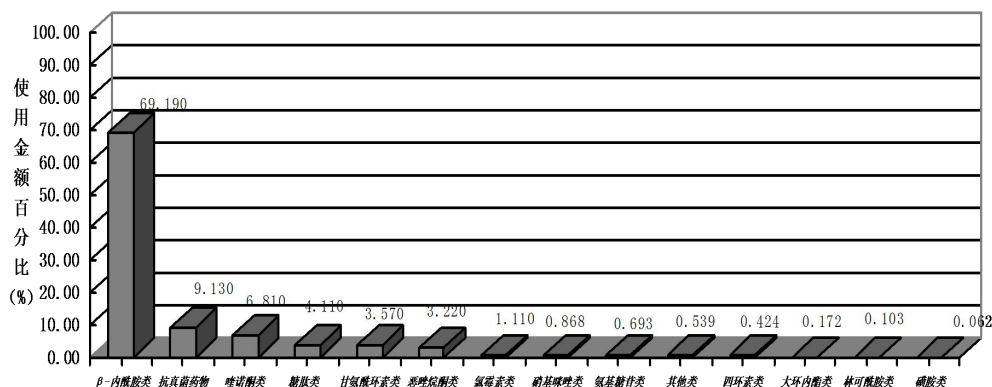
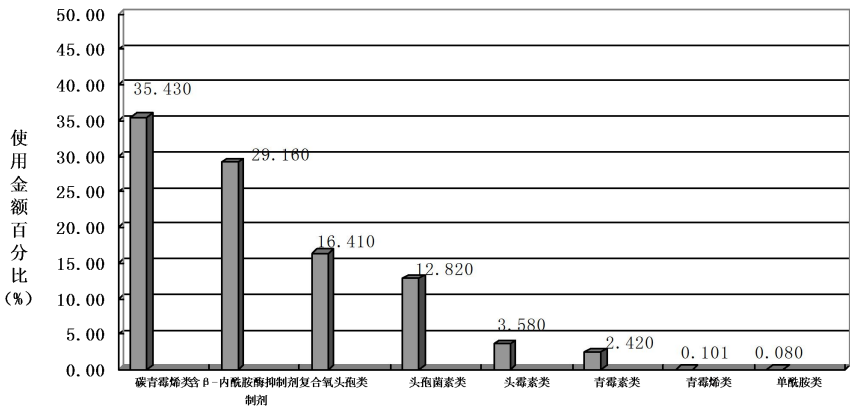


图2 2015年第四季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2015 年第四季度抗菌药物使用共计 50 个品种，77 个品规。其中以注射剂使用为主，品规数为 52 个，占抗菌药物品规数的 67.53%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的

94.93%；口服抗菌药物品规数为 25 个，占抗菌药物品规数的 32.47%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 5.07%。我院 2015 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 2015 年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	DDDC
1	注射用头孢噻肟舒巴坦	126.51	12.04	注射用头孢噻肟舒巴坦	3216.67	393.30
2	注射用拉氧头孢钠	122.46	11.65	乳酸左氧氟沙星注射液	2715.00	70.84
3	注射用亚胺培南西司他丁	112.02	10.66	注射用头孢唑肟	2512.13	171.66
4	注射用比阿培南	100.25	9.54	注射用拉氧头孢钠	2256.13	542.80
5	注射用美罗培南	62.58	5.96	氟康唑注射液	1769.00	92.09
6	注射用哌拉西林他唑巴坦	58.91	5.61	莫西沙星注射液	1667.00	283.83
7	注射用醋酸卡泊芬净	50.62	4.82	注射用亚胺培南西司他丁	1538.75	728.00
8	莫西沙星注射液	47.31	4.50	注射用比阿培南	1278.75	784.00
9	注射用头孢唑肟	43.12	4.10	注射用头孢哌酮舒巴坦	1230.25	316.92
10	注射用替加环素	39.98	3.80	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1040.00	54.34

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 0.5g 规格；注射用哌拉西林他唑巴坦合并计算 2.5g 和 4.5g 规格；莫西沙星注射液合并计算 250ml 和 20ml 规格；注射用卡泊芬净合并计算 50mg 和 70mg 规格；注射用头孢唑肟合并计算 1g 和 0.5g 规格；氟康唑合并计算两个厂家规格。

表 2 我院 2015 年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	构成比	品名	DDDs	DDDC

		(万元)	(%)			
1	注射用头孢曲松	19.70	27.90	多西环素胶囊	9678.00	4.96
2	注射用甲磺霉素苄氨酯	10.99	15.56	头孢克肟（胶囊+颗粒）	2878.50	23.21
3	头孢克肟（胶囊+颗粒）	6.78	9.60	阿莫西林（胶囊+片剂）	2640.00	3.18
4	磷霉素氨氯三醇散	4.93	6.98	头孢呋辛酯片	1824.00	5.61
5	注射用拉氧头孢钠	4.84	6.85	注射用苄星青霉素	1774.33	17.61
6	多西环素胶囊	4.60	6.51	注射用头孢曲松	1499.50	131.38
7	注射用头孢唑肟	3.65	5.17	氟康唑片	1419.00	13.33
8	注射用苄星青霉素	3.12	4.42	甲磺酸左氧氟沙星片	1326.00	3.03
9	氟康唑（片剂+胶囊）	1.89	2.68	阿奇霉素（片剂+干糖浆）	1288.00	4.03
10	甲磺霉素颗粒	1.44	2.04	克拉霉素（片剂+缓释片）	1140.00	4.36

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、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 2015 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 9.27%，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 个品种，77 个品规，品规个数也依据方案要求进行了严格把关，合理控制在规定范围内。门诊抗菌药物品种以非限制使用品种居多（24/39），占 61.54%，药品配备能够遵循门诊抗菌药物使用应尽量以经过长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响较小而价格相对较低的非限制使用级抗菌药物为主的原则。从本季度抗菌药物使用统计结果可见，我院抗菌药物应用仍以住院患者为主，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 93.70%，门诊抗菌使用金额比例仅为 6.30%。从抗菌药物品种分布来看，品种剂型主要以注射剂为主，其品规数占抗菌药物品种规的 67.53%，使用金额占抗菌药物总金额的 94.93%。其中住院患者使用抗菌药物品种占 69.12%（47/68），门诊患者使用抗菌药物品种占 48.72%（19/39），可见住院患者抗菌药物使用以注射品种为主，门诊患者则以口服剂型居多，这与门诊患者多为轻中度感染，处方

开具品种多以口服剂型有关。针对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，根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 年版）中给药途径的基本原则，对于轻、中度感染的大多数患者，应予以口服治疗，选取口服吸收良好的抗菌药物品种，不必采用静脉或肌肉注射给药。从抗菌药物分级使用管理来看，我院能够严格遵循抗菌药物分级制度，实行分级管理，根据本季度抗菌药物应用情况可见，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 48.97% 和 43.62%。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相对较少，这与患者多存在中重度感染及合并耐药菌感染，需要常规使用广谱高效抗菌药物以及耐药率相对较低且抗菌疗效较高的特殊使用级抗菌药物有关。门诊患者则因病情相对较轻，则以非限制使用级和限制使用级抗菌药物使用为主，未发现为门急诊患者开具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2015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69.19%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物（9.13%）、喹诺酮类（6.81%）、糖肽类（4.11%）

和甘氨酸环素类(3.57%)。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(35.43%)、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(29.16%)、氧头孢烯类(16.41%)、头孢菌素类(12.82%)和头霉素类(3.58%)。 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,因其抗菌药物品种多、抗菌活性强、毒性反应小及临床疗效理想等特点,在临床抗感染治疗中发挥着重要作用。我院抗菌药物品种结构中该类药物品种为23个,品规数为32个,是我院使用品种数量和金额最多的一类药物;近年来随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、器官移植后免疫抑制剂、抗肿瘤药物和侵袭性诊疗操作的大量应用导致机体菌群失调,机体对真菌的抵抗力下降,使机体浅表部位和深部真菌感染的发病率逐渐升高,成为抗真菌药物使用始终保持在我院抗菌药物金额排序第二位的主要原因;喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱宽、组织分布广、无需皮试、价格低廉且给药方便等特点,特别是在呼吸系统和泌尿系统感染具有较高抗菌疗效,一直深受临床医生青睐。由于目前喹诺酮类耐药率较高,《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,逐步实现参照致病药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药品,希望临床医师引起关注;糖肽类和甘氨酸环素类抗菌药物分列金额排序第四位和第五位,糖肽类抗生素属于窄谱抗菌药物,它对几乎所有的革兰阳性细菌有活性,尤其对甲氧西林耐药葡萄球菌、肺炎链球菌和肠球菌有较强的抗菌活性;甘氨酸环素类药物是近年来新开发的一类抗菌药物,该类药品与四环素类抗菌药物作用机制相似,不仅具有早期四环素类药物的抗菌活性,并且对因外排机制和核糖体保护机制对四环素类耐药的病原菌也具抗菌活性。主要用于治疗复杂性皮肤软组织感染与复杂性腹腔感染,也可用于社区和医院获得性肺炎、VRE、MRSA感染及耐

药革兰阴性菌感染的治疗。从 β 内酰胺类抗菌药物使用情况可见,碳青霉烯类抗菌药物使用金额仍位于首位,该类药品因具有高效、广谱的抗菌疗效,对于G⁺菌、G⁻菌及厌氧菌具有较好的抗菌活性,且对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌具有较高敏感性,现广泛应用于临床重度感染的治疗,同时该类药品多数为特殊使用级抗菌药物,价格较昂贵,也是位列首位的主要原因;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,但随着耐药率增长,应用数量有所减少;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,从我院抗菌药物使用统计数据来看该类药品使用呈现下降趋势,可能与规范抗菌药物预防应用,临床使用二代头霉素类药物用于厌氧菌感染的围术期预防用药有所降低有关。

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舒巴坦、注射用拉氧头孢钠、注射用亚胺培南西司他丁、注射用比阿培南和注射用美罗培南。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舒巴坦、乳酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟、注射用拉氧头孢钠和氟康唑注射液。从住院患者抗菌药物使用情况来看,本季度注射用头孢噻肟

舒巴坦和拉氧头孢钠均位于用药金额和用药频度前五位。头孢噻肟舒巴坦是 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,对G⁺菌和G⁻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。在本季度抗菌药物使用金额排序前五位中碳青霉烯类药物有三种,分别是比阿培南、亚胺培南西司他丁和美罗培南,三者均为特殊使用级抗菌药物,具有高效广谱抗菌活性,对G⁺菌、G⁻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。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;从住院患者抗菌药物用药频度排序可见,乳酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟和氟康唑注射液位于前五位,乳酸左氧氟沙星注射液为氟喹诺酮类药物,注射用头孢唑肟钠为第三代头孢菌素,氟康唑注射液属于三唑类抗真菌药物,三者抗菌疗效肯定,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、注射用甲磺霉素苄氨酯、头孢克肟口服制剂、磷霉素氨氯三醇散和注射用拉氧头孢钠。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、头孢克肟口服制剂、阿莫西林口服制剂、头孢呋辛酯片和注射用苄星青霉素。从门诊患者抗菌药物使用情况可见,注射用头孢曲松和注射用甲磺霉素苄氨酯位列使用金额前两位,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;口服制剂头孢克肟和磷霉素氨氯三醇散分别位列用药金额第三位和第四位,头孢克肟为第三代头孢菌素,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;磷霉素氨氯三醇散属于磷霉素的氨丁三醇盐,是磷霉素的一种新型口服制剂。其保留了磷霉素的优良药理特点,如抗菌谱广、耐药率低、与多种抗菌药物联合有体内协同作用等,且生物利用度大大提高。本品单剂顿服,快速吸收,主要分布于肾、膀胱壁、前列腺、精囊、心、肝、肺等组织中,尤其在尿药浓度极高,且持续时间可达48小时,目前被国内外泌尿外科疾病诊疗指南列为治疗单纯性尿路感染的一线首选用药,临床主要用于呼吸道感染,下尿路感染(如膀胱炎、尿道炎)和肠道感染以及皮肤软组织感染等;注射用拉氧头孢钠位于第五位,该药为氧头孢烯类抗菌药物,抗菌谱较广,多用于门急诊患者轻中度感染的治疗。从门诊患者用药频度排序可见,本季度门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型,前四位均为口服制剂,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、阿莫西林和头孢呋辛酯分别排在第二至四位,头孢克肟口服制剂为第三代头孢菌素,分为胶囊剂和颗粒剂,抗菌谱广,主要用于门急诊成人和儿童抗感染治疗的选择药物;阿莫西林为青霉素类抗菌药物,除用于轻度感染外,门诊常用于幽门螺杆菌感染的联合治疗;头孢呋辛酯片属于第二代头孢菌素,具有良好的抗菌作用且价格低廉,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；注射用苄星青霉素位于用药频度第五位，该药属于长效青霉素类，为青霉素的二苄基乙二胺盐，广泛用于梅毒的治疗，主要集中在我院性防所药房使用。

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，卫生部相继出台《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，建议临床用药时应严格掌握适应症，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。同时应加大监管力度，促进临床持续规范应用抗菌药物，提高我院合理应用水平。

我院 2015 年第四季度围手术期出院病历点评汇总

药学部 王霞

我院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2015年10~12月监测网要求上报的围手术期出院病历抗菌药物应用的点评结果汇总如下。

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15份，本季度共计抽取45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》（2015年版）、《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）、《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。

2. 点评结果

本季度45份围手术期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，点评中不合理现象分布情况详见表3。

表1 我院 2015 年第四季度卫生部抗菌药物监测网围手术期抽取病历科室分布

序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	20
2	外科中心	10
3	泌尿外科	8
5	耳鼻喉科	4
6	感染一科	2
7	眼科	1
合计		45

表 2 我院 2015 年第四季度抽取手术病历点评结果汇总表

项目	10 月	11 月	12 月
抗菌药物使用率	73.33%	100.00%	73.33%
平均住院天数	4.60	11.20	9.00
平均西药费用	8805.90	5771.56	5622.39
抗菌药物平均费用	317.22	964.18	1197.21
不合理病历比例	40.00%	93.33%	66.67%

表 3 我院 2015 年第四季度围手术期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	20	剖宫产术前选择克林霉素，术后选择头孢美唑（2） 腹腔镜下胆囊切除术选择甲磺酸左氧氟沙星（2） 剖宫产选择哌拉西林舒巴坦（1） 剖宫产术选择青霉素（1） 剖宫产术选择克林霉素（1） 腹腔镜胆囊切除术选择乳酸左氧氟沙星（1） 腹股沟疝无张力修补术选择拉氧头孢钠（1） 腹壁切口疝修补术+肝活检术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 内镜下双侧甲状腺切除术选择乳酸左氧氟沙星（1） 腹腔镜下子直肠癌根治术选择拉氧头孢+甲硝唑（1） 腹腔镜下子宫切除术后选择哌拉西林舒巴坦+替硝唑（1） 鼻内镜下左侧上颌窦、筛窦开放式术选择头孢他啶（1） 脾切除术选择哌拉西林舒巴坦（1） 腹腔镜下胆囊切除术选择乳酸左氧氟沙星（1） 腹腔镜下胆囊切除术术前选择哌拉西林舒巴坦，术后选择甲硝唑（1） 子宫全切除术选择哌拉西林舒巴坦（1） 子宫全切术选择哌拉西林舒巴坦+依替米星（1） 左侧睾丸切除术选择头孢噻肟舒巴坦（1）	41.67
预防用药时间过长	20	剖宫产术预防用药 3d（7） 剖宫产术预防用药 2d（3） 子宫全切除术预防用药 7d（2） 剖宫产术预防用药 6d（1） 左侧睾丸切除术预防用药 7d（1） 鼻内镜下左侧上颌窦、筛窦开放式术预防用药 6d（1） 内镜下双侧甲状腺切除术预防用药 6d（1）	41.67

预防给药时机不当	8	腹腔镜下子直肠癌根治术预防用药 11d (1)	16.67
		腹腔镜下子宫切除术预防用药 6d (1)	
		腹腔镜下胆囊切除术预防用药 3d (1)	
		乙状结肠根治术预防用药 10d (1)	
		剖宫产术术前或脐带结扎后未预防用药 (3)	
		腹腔镜下胆囊切除术术前 15min 预防用药 (2)	
		剖宫产术术前 1d 预防用药 (1)	
		腹腔镜下子宫切除术术前未预防用药 (1)	
		右半肝切除术术中未追加一次预防用药 (1)	

(注：同一病历出现多种不合理用药项目分别统计)

由表 1 可见，点评抽取的病历涉及 7 个临床科室，主要以妇产科、外科、泌尿外科和耳鼻喉科为主。由表 2 和表 3 可见，我院本季度抗菌药物应用仍存在不合理用药现象，主要表现在预防用药选择不适宜、预防用药时间过长和预防用药给药时机不当，分别占 41.67%、41.67% 和 16.67%，以下为本季度出院病历不合理用药具体表现，希望临床广泛关注，旨在提高围术期抗菌药物应用的合理性，减少不合理用药现象的发生。

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》(2015 年版) 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。此次病历点评中，发现多例围手术期预防用药选择存在不适宜现象，具体实例如下。

3.1.1 剖宫产围手术期预防用药选择克林霉素

(无 β 内酰胺类药物过敏)、青霉素、哌拉西林舒巴坦作为预防用药，根据《抗菌药物临床应用指

导原则》(2015 年版) 中剖宫产术可能污染菌为革兰阴性杆菌、肠球菌属、B 组链球菌和厌氧菌，推荐预防使用抗菌药物品种为第一、二代头孢菌素±甲硝唑，若患者对 β 内酰胺类抗菌药物过敏，可选用克林霉素+氨基糖苷类，或氨基糖苷类+甲硝唑。因克林霉素具有神经肌肉阻滞作用，且手术时均应用镇静药、麻醉药与肌松药，因此，除因对 β 内酰胺类过敏患者外，一般不宜使用克林霉素，以避免发生呼吸抑制等不良反应；青霉素因抗菌谱窄、半衰期短、耐药严重以及过敏反应发生率高等原因，不推荐作为围术期预防用药使用；哌拉西林舒巴坦属于含 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂类抗菌药物，其抗菌谱广，抗菌疗效强，不宜作为剖宫产预防用药。另外，在剖宫产围术期预防用药时，还出现个别病例术前和术后预防用药品种不一致，无指征更换抗菌药物，这样不仅会导致耐药率增加，还容易破坏人体正常菌群平衡，增加其他感染的机会。

3.1.2 部分 I 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如患者行内镜下双侧甲状腺切除术给予乳酸左氧氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星预防感染；腹股沟疝无张力修补术给予拉氧头孢钠、哌拉西林他唑巴坦预防感染；腹腔镜下胆囊切除术给予乳酸左氧氟沙星、哌拉西林舒巴坦联合甲硝唑预防感染；脾切除术给予哌拉西林舒巴坦预防感染。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版) 规定：对于 I 类切口手术，应选择第一、二代头孢菌素作为预防用药。乳酸左氧氟沙星和甲磺酸左氧氟沙星为氟喹诺酮类药物，根据卫生

部 38 号文件规定, 应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围术期预防性用药, 除泌尿外科手术可选用外, 其他手术不应选择该类药物。拉氧头孢为氧头孢烯类抗菌药物, 抗菌疗效与第三代头孢菌素相当, 且兼具抗厌氧菌作用, 不宜作为预防用药使用。哌拉西林他唑巴坦和哌拉西林舒巴坦属于 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂, 两者抗菌谱广, 抗菌疗效强, 预防级别过高。

3.1.3 部分 II 类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如腹腔镜下直肠癌根治术给予拉氧头孢钠联合甲硝唑预防感染; 腹腔镜下子宫切除术给予哌拉西林舒巴坦联合替硝唑预防感染; 子宫全切除术给予哌拉西林舒巴坦、哌拉西林舒巴坦联合依替米星预防感染; 鼻内镜下左侧上颌窦、筛窦开放式术给予头孢他啶预防感染; 左侧睾丸切除术给予头孢噻肟舒巴坦预防感染。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版) 中抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择中规定, 对于 II 类切口手术预防用药主要以第一、二代头孢菌素为主, 哌拉西林舒巴坦和头孢噻肟舒巴坦为 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, 不宜作为围术期预防用药。头孢他啶为第三代头孢菌素类抗菌药物, 为广谱抗菌药物, 且对革兰阳性菌作用不及第一、二代头孢菌素, 对于革兰阴性菌作用较强, 尤其是铜绿假单胞菌有较好疗效, II 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; 依替米星为氨基糖苷类药物, 由于该类药物具有神经肌肉阻滞作用, 且具有耳肾毒性, 因此不宜作为预防用药使用, 仅限于泌尿系统手术的预防用药使用。另外, 抗菌药物预防用药应尽量选择单一抗菌药物预防用药, 避免不必要的联合使用, 联合用药主要针对单一抗菌药物不能控制的病原菌感染。如点评中发现, 预防用药方案为拉氧头孢联合甲硝唑, 拉氧头孢钠为氧头孢烯类抗菌药物, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌有较好疗效, 甲硝唑为硝基咪唑类抗菌药

物, 主要用于厌氧菌感染治疗, 两者联用, 抗菌谱重叠, 属于重复用药, 不宜联合使用。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版) 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亦为 24 h, III 类切口手术必要时可延长至 48h 为合理。新版原则与 2004 年版原则规定的接受清洁-污染手术 (II 类切口手术) 患者预防用药时间亦为 24h, 必要时延长至 48 小时相比, 新版预防时间缩短, 统一制定为 24h。预防性应用抗菌药物的目标是为手术时间窗内提供血和组织中有效的抗菌药物浓度, 充分覆盖手术造成的高危污染期, 保证手术部位的血液和组织液有强大的杀菌活性, 把造成污染的细菌杀灭。从本季度点评的病历中, 出现多例预防用药时间超过 48h, 最长预防时间达到 11d, 如腹腔镜下直肠癌根治术预防用药 11d、乙状结肠根治术预防用药 10d 和子宫全切除术预防用药 7d 等, 另外, 此次点评中剖宫产术预防用药时间 48h 均计入本季度不合理用药病历。根据文献报道, 过度延长预防性用药时间, 并不能提高预防感染疗效, 反而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, 根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版) 中对于预防给药时机规定, 预防用药应在皮肤、黏膜切开前 0.5~1 小时内或麻醉开始时给药, 对于输注时间较长的药物如万古霉素或喹诺酮类药物应在手术前 1~2 小时开始给药, 保证手术部位暴露时局部组织中抗菌药物已达到足以杀灭手术过程中沾染细菌的药物浓度。用药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, 术中可追加一次用量, 以保证组织内药物浓度的维持, 使抗菌药物的有效覆盖时间包括整个手术过程和手术结束后 4 小时, 达到最佳预防感染效果。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，如剖宫产术、腹腔镜下子宫切除术。手术前未预防用药，术后预防性给药由于错过了细菌发生污染或定植的时间，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，如右半肝切除术，手术时间超过 3 小时，在术前给予一次预防药物后，术中未追加剂量，这样会由于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。氟喹诺

酮类药物作为预防用药时，需要慢速输注，以减少不良反应发生，建议应于术前 1~2 小时预防使用。点评中发现，个别病历使用该类药物预防时，于术前 15 分钟开始应用，这样会因滴注速度过快易导致不良反应发生，建议应规范使用。

通过本季度出院病历点评，可以看出我院随着抗菌药物专项整治工作的不断深入，围术期预防用药情况已逐步得到改善，但个别方面与规范标准仍有差距，还需要进一步持续改进。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，促进抗菌药物应用更加规范合理。

2015 年第四季度门诊处方点评汇总结果

药学部 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）》等相关法律、法规的规范要求，药学部门诊药房对门诊处方进行点评。为了保障点评处方规范化，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，北京市医管局也于 2015 年 5 月份开始加大了处方合格率的绩效考核管理。自 2015 年 6 月 1 日起，药学部门诊药房对我院每日门诊处方逐一审核点评，现将 2015 年第 4 季度处方点评结果汇总如下：

1. 资料与方法

1.1 资料来源与点评方法

本次分析的处方来源于我院 2015 年 10 月 1 日至 12 月 31 日的全部处方，药学部门诊药房对每日门诊处方逐一审核点评，对不合格处方填写医师、药师沟通条，连同不合格处方进行更正。

如医师拒不更正或更正不完全（包括 HIS 系统未改正），则判定不合理处方并登记上报。

1.2 点评依据

不合格处方点评依据为药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》（2010 年版）、《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》等。

1.3 点评内容

根据《医院处方点评管理规范（试行）》将不合理处方分为三部分：不规范处方、不适宜处方、超常处方，且对其中的药物临床使用的适应症、药物选择、用法用量、重复用药、药物相互作用、配伍禁忌等进行审核。

2. 点评结果

门诊第四季度点评处方共涉及 31 个出诊科室，处方数为 85350 张，错误处方数为 326 张，平均合格率为 99.62%，具体内容见表 1：

表 1 门诊各科室第四季度处方合格率表

序号	科室	处方数	错误处方数	不合格率	合格率
----	----	-----	-------	------	-----

1	丙肝与中毒性肝病科	2714	14	0.52%	99.48%
2	耳鼻咽喉头颈外科	1092	0	0.00%	100.00%
3	妇幼中心产科	1683	8	0.48%	99.52%
4	妇幼中心妇科	1214	9	0.74%	99.26%
5	肝病免疫科	2413	25	1.04%	98.96%
6	肝病内分泌科	2916	28	0.96%	99.04%
7	肝病消化中心二病区	3988	22	0.55%	99.45%
8	肝病消化中心一病区	3840	21	0.55%	99.45%
9	肝病与肿瘤生物治疗科	3334	14	0.42%	99.58%
10	肝病肿瘤介入治疗中心二病区	378	5	1.32%	98.68%
11	肝病肿瘤介入治疗中心一病区	809	8	0.99%	99.01%
12	肝病重症医学科病区	3542	9	0.25%	99.75%
13	肝病综合科	4486	10	0.22%	99.78%
14	感染与普通传染病门诊	1910	19	0.99%	99.01%
15	感染中心皮肤性病科	3808	20	0.53%	99.47%
16	感染中心性病艾滋病门诊	16872	7	0.04%	99.96%
17	国家药物临床试验机构	2	0	0.00%	100.00%
18	口腔与颌底外科	728	1	0.14%	99.86%
19	慢病管理中心离退休专家组	1001	6	0.10%	99.90%
20	慢病管理中心慢病随访门诊	3894	5	0.13%	99.87%
21	泌尿中心肝病肾病科	1121	11	0.98%	99.02%
22	泌尿中心泌尿外科	326	3	0.92%	99.08%
23	泌尿中心血液透析室	1095	9	0.82%	99.18%
24	普通外科中心	2926	12	0.41%	99.59%
25	普通外科中心二病区	3	0	0.00%	100.00%
26	人工肝中心病区	3794	19	0.50%	99.50%
27	日间医疗中心门诊	11337	16	0.14%	99.86%
28	眼科	761	2	0.26%	99.74%
29	脂肪性肝病诊疗中心	305	2	0.33%	99.67%

30	中西医结合中心病区	2031	21	1.03%	98.97%
31	中西医结合中心生物物理治疗科	1027	0	0.00%	100.00%

3. 点评结果分析

10月份不合格处方共计110张，11月份不合格处方共计111张，12月份不合格处方共计105张，不合格处方总量比较全处方点评前明显下降，主要原因：院领导制定的政策与措施起到决定性因素；各个临床科室高度重视非常重要，例如耳鼻咽喉头颈外科和中西医结合中心生物物理治疗科对点评工作高度重视，10月份、11月份和12月份连续三个月处方合格率为100%；药学部也做出重大贡献，药学部全体药师对经手的处方逐一进行点评，对有问题的处方及时以沟通条的形式与处方医生进行沟通，如还不能及时解决问题，药师会与医生进行电话沟通。对当日未能及时改正的问题处方，门诊药房进行汇总，一起交与医生改正，再汇总交与网络中心在HIS系统修改，并且多次召开药学部与临床医生的沟通会，以此提高处方的合格率。现有的处方点评干预措施仍存在不足，应加强制度宣传、促进点评信息透明并建立质量控制体系，提高处方点评水平。

不合格处方中仍以无适应症用药、给药途径错误和用法用量不正确居多。无适应症用药举例：1) 葡萄糖粉诊断应为糖耐量试验或孕期糖筛，医生处方经常无此诊断；2) 利多卡因胶浆诊断处应注明胃镜检查用药等；3) 复方磺胺甲恶唑片诊断应注明感染或艾滋病预防用药；4) 拉米夫定处方诊断为活动性肝炎，说明书提示诊断应为乙肝病毒感染，此类错误处方还包括其他核苷类药物，如替比夫定、阿德福韦等。药品剂型或给药途径不适宜常见的药物为乙型肝炎疫苗，乙型肝炎疫苗的用法应为立即皮下注射，医生经常把用法写成皮下注射/PRN。用法用量不适宜，主要常见于外用的乳膏剂和软膏剂，水杨酸

软膏，处方单次用量开成一支，单次剂量过大，此类处方还有夫西地酸乳膏、硝酸咪康唑乳膏。另外，也有部分无正当理由超说明书用药的处方，如核苷类抗乙肝病毒药，以恩替卡韦分散片和恩替卡韦片居多，用法应为一天一次，一次一片，如果出现乙肝病毒耐药的情况下才可以按照一天一次，一次两片服用，但医生经常超量用药且未注明耐药。

以上几类问题在上季度报告中已明确指出但仍无改进，望各区能加强学习培训，避免此类错误的发生。另外，根据医管局对我院第四季度处方抽查结果的反馈，我院被抽查西药电子处方错误主要集中在用法用量和重复用药上，其中超剂量使用的药物主要有核苷类抗病毒药，如恩替卡韦片、阿德福韦酯胶囊，治疗胆汁淤积性肝病药物，如熊去氧胆酸胶囊，降压药如苯磺酸氨氯地平片，冠心病用药如单硝酸异山梨酯缓释片。重复用药主要集中在降压药上，如开具两种同类的降压药，例如贝那普利和卡托普利联用，两者属于作用机制相同的降压药物，错误问题比较明显。

总之，通过不断地探索和实践，形成制度化、规范化且卓有成效的处方点评工作模式，对不合理用药进行了主动干预，减少药疗缺陷和医疗纠纷的发生，提高医院合理用药水平。通过处方点评制度对药物合理使用的持续督查，净化药物合理使用环境，引导临床医师合理、安全、有效地使用药物；从而有效控制医院的药品费用，提高医院社会效益，不断提高医师在处方规范化、合理用药意识，有效地保证用药安全，为医院的可持续发展奠定坚实的基础。

2015年第四季度住院药房口服药医嘱点评汇总结果

药学部 张雯

为促进住院患者合理用药,保障临床用药安全,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,我院药学部住院药房对住院患者口服药医嘱进行点评分析,旨在发现医嘱中不合理现象,及时纠正,保障患者用药安全、有效、经济。现将2015年10月至12月住院药房口服药医嘱干预

结果进行分析汇总:

1. 点评方法:

药师通过对2015年第四季度23个病区住院患者口服药医嘱逐条审核,并逐一记录医嘱中不合理现象。

2. 点评结果:

2.1 医嘱情况汇总情况见表1:

表1 第四季度口服医嘱点评情况汇总表

	中成药医嘱 条数	西药医嘱条 数	总医嘱条数	问题医嘱条 数	医嘱合格率	干预成功率
十月	9813	63615	73428	28	99.96%	75%
十一月	16111	66484	82595	39	99.95%	71.79%
十二月	17617	74441	92058	39	99.96%	89.74%
小结	43541	204540	248081	106	99.96%	79.25%

从点评结果显示,我院2015年第四季度共发生248081条住院患者口服用药医嘱,其中不合理医嘱106条,医嘱不合理率为0.043%。干预被采纳医嘱84条,干预成功率为79.25%。

2.2 问题医嘱情况:

本阶段医嘱审核过程中,共发现问题医嘱106条,占医嘱总条数的0.043%。其中重复用药共70条,占问题医嘱的66.04%。

3. 分析:

我院第四季度住院病人口服医嘱合格率为99.96%。其中不合格医嘱出现的问题,主要集中在三个方面,现将此次医嘱审核中问题进行逐一举例分析。

3.1 重复用药

此次医嘱审核中共发现80条重复用药的医嘱,如:医嘱:螺内酯片 20mg 60mg QD / 100mg QD;医嘱:枸橼酸莫沙必利片 5mg 5mg TID / 10mg TID。

以上两份医嘱经与主管医生沟通后,发现第二条为已停用医嘱,医生已在医生工作站进行处理,但网络仍然进行了重复传送。故此类问题医嘱可能与停用医嘱时间或网络技术原因有关。

医嘱:左西替利嗪分散片 5mg QN
氯雷他定片 10mg QN

此类医嘱多为皮肤科会诊医嘱,由于病人过敏严重,故皮肤科医嘱为两种过敏药联合用药。但说明书建议其分开早晚给药,并不推荐同时服用。经过与皮肤科医生的反复沟通,此类医嘱多数已进行更改。

医嘱:百令胶囊 0.5g 2g TID
金水宝胶囊 0.33g 0.99g TID

百令胶囊与金水宝胶囊功能主治均为补肺肾、益精气,建议在治疗过程中选择其中一种药物即可。

3.2 药物相互作用

医嘱:康力欣胶囊 0.5g 1g TID
肝复乐胶囊 0.5g 3g TID

康力欣胶囊中含有丁香,肝复乐胶囊中含有郁金,这两味药材合用属于十九畏,故不宜联合应用。本月问题医嘱中,此医嘱出现较多次,望能引起病区医生关注。

3.3 用法用量不适宜

抗菌药物是医嘱审核的重点,第四季度审核中,抗菌药物的用法方面存在诸多问题:

医嘱:头孢呋辛片 0.25g 0.25g TID

医嘱:阿奇霉素分散片 0.25g 0.5g TID

头孢呋辛片应为 BID,阿奇霉素分散片应为 QD。这些属于时间依耐性的药物都必须长时间维持在一定的浓度才能起到杀灭细菌的作用,给药

剂量的确定是要保证在规定的给药次数条件下,能够长时间维持在最低杀菌、抑菌浓度以上。

4. 结论

综合以上结果,我院住院病人口服药医嘱第四季度合格率为 99.96%, 相比上一季度合格率 99.94%略有提高。这说明我院严格执行 JCI 处方审核制度后,医嘱质量在逐步提升,对于问题医嘱的更改,大部分医生愿意配合或给予合理的解释。医嘱审核不仅体现了药师的价值,更进一步加强了药师与临床医生的沟通,了解了临床需求,希望在各方的共同努力下,提高医嘱质量,促进合理用药,为患者安全用药保驾护航。

2015 第四季度急诊西药处方点评汇总结果

药学部 赵铎

为加强我院药品管理,提高处方质量,促进医院合理化用药,根据国家卫生部《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》等相关法律,法规的要求,急诊药房对急诊处方进行点评,旨在发现处方中的不合理现象,及时纠正,保障急诊患者用药安全、有效、经济。现将我院 2015 年第四季度急诊西药处方点评结果汇总如下:

1. 资料与方法

本次分析的处方来源于我院 2015 年 10 月 1 日至 12 月 31 日的全部急诊处方,药学部急诊药房对每日急诊处方逐一审核点评,对不合格处方登记不合格原因,患者信息,医生姓名和点评药师姓名及点评意见,并且及时与医生沟通及时改正,具体点评情况见表 1:

表 1 2015 年第四季度急诊不合理处方分类

月份	急诊处方(张)	不合理处方(张)	占调查处方百分率(%)
10 月	1348	47	3.48%
11 月	1345	48	3.56%
12 月	1374	27	1.96%
总数	4067	122	2.99%

第四季度前两月相对于第三季度不合格处方率略有增长,但 12 月份较上几个月有明显减少,且总体来数较第三季度不合格处方也有明显减少。

2. 不合格处方类型

2.1. 诊断书写不全

诊断书写不全的处方共有共 51 张。举例如下:1)临床诊断:肝硬化腹水,腹腔感染,危

重病人较长时间不能进食,食管静脉出血,呕吐,胃溃疡,慢性肝炎,肝损伤;用药:盐酸肾上腺素注射液。根据说明书显示,盐酸肾上腺素注射液主要适用于因支气管痉挛所致严重呼吸困难,可迅速缓解药物等引起的过敏性休克,亦可用于延长浸润麻醉用药的作用时间。各种原因引起的心脏骤停进行心肺复苏的主要抢救用药,诊断书写不全。2)诊断:儿童感染,用药:头孢克洛

干混悬剂,根据说明书显示本品主要适用于敏感菌所致的呼吸系统、泌尿系统、耳鼻喉科及皮肤、软组织感染等,无抗生素使用的相应诊断。

2. 用法用量不适宜

第四季度用法用量不适宜的处方共 39 张。例如:注射用门冬氨酸鸟氨酸配制浓度不超过 2%,而处方浓度为 4%,根据说明书提示,门冬氨酸鸟氨酸的浓度不超过 2%,超过 2%引起不良反应几率增加,对血管壁的刺激也会相应增加;处方医嘱为:酚麻美敏片,用法:一日多次(注:口服,12 岁以上儿童及成人,一次 1~2 片,每 6 小时服 1 次,24 小时内不超过 4 次);临床诊断:手足口病,口腔炎,发热,支气管炎,用药:布洛芬混悬液,单次剂量 100ml,患者年龄 3 岁,说明书提示 2~3 岁儿童患者,体重在 12-14 公斤,推荐剂量为按体重一次 3ml,可每隔 4-6 小时重复一次,24 小时不超过 4 次。

3. 重复用药

第四季度重复用药的处方共有 2 张。例如:临床诊断:急性扁桃体炎,用药:阿莫西林胶囊,

甲磺酸左氧氟沙星片。因急性细菌性扁桃体炎主要致病菌为 A 组溶血性链球菌,少数为 C 组或 G 组溶血性链球菌,首选青霉素,当青霉素过敏时可选择四环素或对溶血链球菌敏感的付喹诺酮类,因此选用阿莫西林和甲磺酸左氧氟沙星重复用药。

4. 不规范处方

部分处方出现医生未签字,已及时与医生沟通并更改。

3. 总结

总的来说第四季度较第三季度各项不合格指标均有所下降,但病情诊断书写不全和用法用量不正确居多。希望在今后的工作中可以通过不断地探索和实践,形成制度化、规范化且卓有成效的处方点评工作模式,对不合理用药进行主动干预,尽量减少药疗缺陷和医疗纠纷的发生,提高医院合理用药水平,引导临床医师合理、安全、有效地使用药物,为医院的可持续发展奠定坚实的基础。

2015 年第四季度门诊中成药处方点评汇总分析

药学部 刘伟 谢芳

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)》等相关法律、法规的规范要求,为配合北京市医管局 2015 年 5 月份开始对处方合格率的绩效考核管理,自 2015 年 6 月 1 日起,药学部门门诊中药房对我院每日门诊中成药处方逐一审核点评,对不合格处方进行干预,连同不合格处方进行更正。现将 2015 年第 4 季度处方点评结果汇总如下:

1 资料来源与分析方法

1.1 资料来源 药学部中药房对四季度每日门诊中成药处方(2015 年 10 月、11 月、12 月)逐一审

核点评,对不合格处方填写点评意见表格并记录。

1.2 点评依据 不合格处方点评依据为药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》(2010 年版)、《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范(试行)》等。

1.3 点评内容 对中成药的临床使用的适应症、药物选择、用法用量、重复用药、药物相互作用、配伍禁忌等进行审核。

1.4 点评结果 三个月点评结果数据以表格形式列出,具体见表 1:

表 1: 2015 年 10-12 月门诊中成药处方不合格率

序号	科室	处方总数	不合格处方数	不合格率%
1	妇幼中心产科	706	11	1.55%
2	妇幼中心妇科	641	11	1.71%

3	耳鼻喉科	576	4	0.69%
4	肝病免疫科	980	28	2.85%
5	肝病内分泌	1179	17	1.44%
6	丙肝中毒肝病	1532	20	1.31%
7	肝病重症	1651	25	1.51%
8	肝病综合	711	19	2.67%
9	感染与普通感染	647	24	3.71%
10	消化二	1553	30	1.93%
11	消化一	1486	13	0.87%
12	普外	1093	34	3.11%
13	介入二	151	4	2.64%
14	口腔与颅底外科	195	1	0.51%
15	国家药物临床试验	0	0	0%
16	慢病离退	607	9	1.48%
17	泌尿外科	85	4	4.70%
18	日间中心门诊	3315	58	1.74%
19	感染皮肤性病	902	12	1.33%
20	人工肝	1540	20	1.29%
21	慢病随访门诊	1391	21	1.51%
22	中西医结合治疗	840	14	1.67%
23	泌尿血透	231	9	3.90%
24	眼科	37	7	18.91%
25	脂肪肝	180	9	5%
26	泌尿肾科	775	8	1.03%
27	介入一	315	14	4.44%
28	中西医	1227	35	2.85%
29	肝病肿瘤	1274	22	1.73%
30	性病防治所	0	0	0
	总计	25820	483	1.87%

第 4 季度处方共计 25820 张，其中 10 月份 7758 张处方、11 月份处方共计 8180 张，12 月份处方共计 9882 张，第 4 季度不合格处方共有 483 张，占有所有处方的 1.87%。

2. 不合格处方情况分析举例

2.1 用法用量不适宜

其中问题最集中的是扶正化瘀胶囊、熊胆胶囊超量，百令胶囊用于肾功能不全超量。

2.2 无适应症及适应症不全

复方鲜竹沥液、肺力咳以及急支糖浆适应症中均无咳嗽症状。

2.3 重复用药

常见的有百令胶囊和金水宝胶囊合并用药，因两者功能主治均为补肺肾、益精气，建议在治疗过程中选择其中一种药物即可。

2.4 药物相互作用

补益药与清热药同服降低疗效。感冒清热颗粒、连花清瘟胶囊、板蓝根冲剂、退热清咽颗

粒与六味地黄丸（补益药）同用不适宜。

3. 结论

从以上处方点评结果可以看出，我院2015年第四季度门诊中成药处方不合理的现象依然不减。这说明我院门诊医生对于《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》等相关法律、法规的规范要求理解得还不够透彻。处方点评工作需要多方来配合，我院相关部门应采取措施，加强学习和管理。另外，也反映出药师审核

处方工作不到位。作为药师，应充分体现药师在药学服务中的作用，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”工作，加大处方审核力度。发现不合理处方及时与开方医生沟通，必要时拒绝调配，对不合理用药进行有效干预。定期对不合理问题处方及存在问题进行汇总学习，避免相同问题重复出现。同时应该倡导事后点评改为事前预警，以利于尽快提高我院的合理用药水平。

药物与临床

浅谈肿瘤精准医疗的研究进展

支沛轩

精准医疗是通过基因组、蛋白质组等组学技术和其他前沿科技，依据患者内在生物学信息及临床特点，在分子学水平为疾病提供更加精细的分类及诊断，从而对患者进行个性化精准治疗的一种新型医疗模式。2011年美国相关学者首次提出精准医疗的概念。2015年美国总统奥巴马在国情咨文中谈到“人类基因组计划”，并宣布实施精准医疗计划将这一研究推向新的高潮。恶性肿瘤已成为目前全球主要的死亡原因之一，其是一类基因性疾病，大多具有自己独特的基因印记和变异类型，基因组发生的突变，可以影响细胞信号、染色体、表观调节及代谢等过程。这些研究成果很早已利用在肿瘤的治疗中，许多针对这些特异基因改变及表观遗传学改变的靶向药物已经上市或正在研发。肿瘤的精准医疗通常分为3个步骤：基因及表观遗传学检测、大数据分析和临床药物应用。

1 基因及表观遗传学检测

基因是指携带有遗传信息的DNA或RNA序列，是控制性状的基本遗传单位。基因通过指导蛋白质的合成来表达自己的遗传信息，从而控制生物个体的性状表现。基因检测是通过对血液、其他体液或细胞的DNA检测，获得肿瘤单核

苷酸有义突变、拷贝数变异、融合基因等基因变异的信息。弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)曾一度认为是一类性质单一的疾病，但近年发现DLBCL中具有不同的基因表达亚型，如GGCB(germinal-center B-cell-like)、ABC(activatedB-cell-like)，其起源于B细胞分化的不同阶段，具有不同的生物学特性，ABC亚型中的基因变异可以引起NF- κ B的活性改变，导致预后不良，这已被临床实践所证实。表观遗传学就是研究基因表达的学科，是指基因表达的改变不依赖于基因信息的改变，而是依赖于DNA甲基化和组蛋白的化学修饰。这些异常改变在一定条件下可以向正常逆转。肿瘤发生过程最常见的表观遗传学改变为抑癌基因启动子区CpG岛的甲基化，其引起的表达沉默可以影响肿瘤相关信号通路。DNA甲基化是真核细胞的表观遗传修饰之一，甲基化程度愈高，基因的表达则降低。骨髓异常增生综合征存在p15、p16、降钙素基因等一系列抑癌基因的过度甲基化，使抑癌基因表达受抑制，细胞易于形成恶性克隆。其他表观遗传学改变如组蛋白的乙酰化、磷酸化等也均可影响基因的转录活性。随着二代基因测序技术及大规模多水平组学生物学技术的兴起，

肿瘤精准医疗有了越来越强的技术基础。

2 大数据分析

目前已经知道人类各种正常组织的基因及基因表达,患者的基因及基因表达都有了参考标准,基因表达数据的分析与建模已成为生物信息学研究领域中的重要课题。人类的基因数目很大,基因及其表达的变异信息数据库也十分庞大,从海量的组学数据中提取有价值的信息,就要祛除大量的“无关信息”,这需要具有极高精确性的分析模型与分析方法,全球很多学者均致力于该领域的研究。如人类肿瘤基因组图谱计划(TCGA),就是应用基因组分析技术,特别是采用大规模的基因组测序方法,将人类全部癌症(近期目标为50种包括亚型在内的肿瘤)的基因组变异图谱绘制出来,并进行系统分析,旨在找到所有致癌和抑癌基因的微小变异,其中包含体细胞突变、拷贝数变异、mRNA表达、蛋白质表达等各类信息。这一计划整合了约7000种人类肿瘤的复杂分子网络。2012年,国际千人基因组计划团队发表了1092个人类基因数据,绘制了人类基因组遗传多态性图谱。这些均表明人群中存在大量的遗传变异,从而造成肿瘤细胞生物学行为和药物疗效等方面的差异。

3 临床药物应用

肿瘤的精准医疗就是以大数据分析结果作为参考,给予患者个体化的药物治疗方案,再根据治疗结果进行反馈,确认更多有价值的基因及蛋白组靶点,开发更多的药物,保证精准医疗的不断完善。在应用这些药物治疗肿瘤之前,必须明确肿瘤中是否包含这些药物所靶向的改变,也只有这一部分患者才会对上述治疗敏感。而对于无特异性基因改变或表观遗传学改变的肿瘤患

者,上述治疗除了无效,还会带来一定的毒副反应。

1997年11月上市的利妥昔单抗是抗CD20人鼠嵌合抗体,是第1个应用于临床肿瘤的靶向治疗药物,已成为治疗弥漫大B细胞淋巴瘤及滤泡淋巴瘤等CD20阳性的淋巴瘤的一线药物。伊马替尼通过抑制bcr/abl融合基因的酪氨酸激酶活性、PDGFR和干细胞因子受体c-kit的活性,治疗慢性粒细胞白血病、Ph染色体阳性的急性淋巴细胞白血病和胃肠间质瘤。曲妥珠单抗仅适用于HER2基因阳性的乳腺癌患者。而阿扎胞苷则是首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准的去甲基化的表观遗传药物,用于骨髓增生异常综合征的治疗。均显示出了显著的疗效,堪称精准医疗的典范。可以看出,可供选择的药物的多少直接关系到治疗的成败。研究表明,这些靶向药物除了单用,还能相互或与化疗药物联用,以进一步提高临床疗效。例如利妥昔单抗联合CHOP方案治疗DLBCL,可以提高缓解率,延长患者的生存时间,是目前国际上治疗DLBCL的一线方案。

4 小结

当前的肿瘤治疗正逐渐从宏观层面对“病”用药向更微观的对“基因、表观遗传”用药转变,精准医疗可以实现“同病异治”或“异病同治”,已成为肿瘤治疗的一个趋势。但目前该治疗模式仍需进一步完善,需要发现更多的目标靶点,建立更完善的疾病知识网络和新分类系统,建立更精确、可靠的组学数据标准化整合模型,研发更多有效、低毒的靶向药物。肿瘤的精准医疗之路任重道远。摘自《中国实用医药》2016年第11卷第4期)