

合理用药

浅谈常用抗菌药物的给药时间以及临床合理用药分析

范金刚

随着药理学发展,已证实随着患者体内激素分泌程度及酶活性的节律性变化,体内药物利用程度、血药浓度、药物代谢周期等均会发生有规律的改变,根据患者自身情况,合理选择用药剂量和间隔时间能够保证药物疗效,同时降低药物副作用。抗菌药物根据抗菌后效应(PAE)和药动与药效参数分为时间依赖型、浓度依赖型、长效抑菌型三类。本文对不同类型抗菌药物的使用进行区别分析,并结合临床实际情况对抗菌药物的给药时间及间隔时间进行分析。

1 常用抗菌药物的临床合理用药

1.1 大环内酯类抗菌药 此类药物在体内代谢过程有很大差异,多为时间依赖型,故疗效评价不可选取单一指标。该类药物应用时应保证药物在组织内最低浓度至少达到药物最低抑菌浓度(MIC),用药间隔时间应充分考虑 PAE 及血药浓度高于 MIC 的时间来确定。常用药物如乙酰螺旋霉素、红霉素等的 PAE 及半衰期较短,应按照推荐药物间隔时间给药,如 3-4 次/d,以保证血药浓度高于 MIC,而罗红霉素、阿奇霉素等 PAE 及半衰期较长的药物,血药浓度在体内下降时可产生附加效应,一般方案为 1 次/d 即可保证疗效。

1.2 氨基糖苷类抗菌药 该类药物为浓度依赖型抗菌药物,首次用药接触效应显著,对革兰阳性球菌 PAE 较短,对革兰阴性球菌 PAE 较长。每日用量较稳定条件下,单次给药较多次给药更能够获得较高的药物浓度峰值,能够在体内产生高浓度药效,降低发生药物首过效应,降低病菌耐药性的出现。研究显示,肾皮质对此类药物摄取具有饱和性,并未随体内血药浓度过高影响而升高,多次用药或者持续静脉滴注则易造成肾皮质摄取药物较多,产生

积蓄中毒情况。因此该类药物可行 1 次/d 给药,既能充分抗菌又具有较高安全性。

1.3 氟喹诺酮类抗菌药 氟喹诺酮类抗菌药属于浓度依赖型,抗菌效果与血药浓度成正比,血药浓度越高,抗菌效果越强,此类药物大多 PAE 长,且能抑制耐药菌种产生。但该类药物大剂量使用时,对机体产生的毒副作用也随之增加,因此不能大剂量使用。临床应用应依药物 PAE、半衰期及 MIC 严格控制给药间隔时间,如依诺沙星、诺氟沙星等,治疗单纯性肠胃炎为 1 次/d,而由敏感菌导致的肺部及呼吸道感染多为 2 次/d,氧氟沙星、司帕沙星治疗结核病为 1 次/d。

1.4 β -内酰胺类抗菌药给药时间及合理用药时间分析 该类药物属于时间依赖型药物,血药浓度为 MIC 的 5-6 倍时,药物就处于饱和抗菌状态,因此药物浓度高于最低抑菌浓度的时间就是药物发挥抗菌作用的有效时间。半衰期较短的该类药物如青霉素、多数头孢菌素类,给药间隔为 6-8 h, 3-4 次/d,以确保有效的血药浓度,保证持续抗菌功效。半衰期及 PAE 较长的药物如头孢曲松及头孢尼西,可以降低给药频率,1 次/d 即可满足抗菌功效。碳青霉烯类中的某些特殊药物,虽然药物半衰期较短,但对繁殖期、静止期细胞有较强杀菌活性,给药间隔可适当延长,1-2 次/d 为宜。

2 抗真菌类抗菌药给药时间及合理用药时间分析

唑类、多烯类及氟胞嘧啶是常见的抗真菌类药物,两性霉素 B 为浓度依赖型且 PAE 较长,静脉给药应 1 次/d 或间隔 1 d,唑类及氟胞嘧啶类药物属时间依赖型药物,PAE 较长,如氟康唑半衰期为 27-37 h,同时最低抑菌浓

度与药物血药浓度比值应 >20 ，口服氟康唑吸收完全，因此可采用口服 1 次/d 或静脉给药 1 次/d，氟胞嘧啶静脉用药应定为 2-3 次 /d，口服用药应定为 4 次/d。

3 联合用药合理用药时间分析

联合用药应根据药敏试验选择配伍药物，结合 PAE 进行药效评估。联合用药恰当，PAE 较单一用药时间长，由于两药联用后 PAE 具有协同性增加，因此在联合使用抗菌药物时，应减少药物的给药剂量，适当放宽给药间隔时间。如磷霉素属浓度依赖型药物，对于致病性金葡萄菌 PAE 显著，与环丙沙星联合用药，血药浓度在 4 倍于致病菌 MIC 时，已有显著抗菌效果，呈现明显的相加作用，能够显著提高抗菌效果，因此可适当延长给药间隔时间或减少药

物用量。临床在使用氨基糖苷类药物和氟喹诺酮类药物联合应用时，抗菌效果显著但毒副作用大，可减少两者药物剂量，延长给药间隔，在发挥抗菌功效的同时，最大限度降低药物毒副作用。在使用氨基糖苷类药物与 β - 内酰胺类联合应用时，应考虑减少氨基糖苷类药物的剂量，并单独给药。

综上所述，抗菌药物在临床治疗中广泛应用，但仍存在一些用药误区，在临床用药过程中要严格确保用药合理性，保证给药时间及间隔时间的合理性，优化给药方案，最大程度减少错误用药，提高疗效，减少不良反应。（摘自《中国现代药物应用》2014 年 9 月第 17 期）

不良反应

药品不良反应信息通报（第 62 期）

限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险

编者按：本期通报的品种是曲美他嗪，属于心血管系统药物。根据国家药品不良反应监测数据信息评价情况，结合欧盟药品管理局发布的监管措施，国家食品药品监督管理总局建议曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗；帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用。为使广大医务人员和患者了解该药品的使用风险，国家食品药品监督管理总局特发布此期药品不良反应信息通报。

曲美他嗪属于心血管系统药物。根据国家药品不良反应监测数据信息评价情况，结合欧盟药品管理局发布的监管措施，国家食品药品监督管理总局建议曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗；帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用。为使广大医务人员和患者了解该药品的使用风险，国家食品药品监督管理总局特对曲美他嗪的安全性问题进行通报。

一、产品基本情况

曲美他嗪作为抗心绞痛药物，具有对抗肾上腺素、去甲肾上腺素及加压素的作用，能降

低血管阻力，增加冠脉及循环血流量，促进心肌代谢及心肌能量的产生，同时能降低心肌耗氧量，从而改善心肌氧的供需平衡。适应症有（1）临床用于心绞痛发作的预防性治疗；（2）眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗。国外适应症还包括血管原因导致的视力下降和视野障碍的辅助性治疗。

1978 年，法国施维雅药厂研制的曲美他嗪在法国获得上市许可，目前曲美他嗪在全球 90 多个国家上市。2000 年，曲美他嗪在我国上市，目前有片剂（20 mg）和缓释片剂（35 mg）两种剂型，涉及生产企业 11 家。

二、欧盟对曲美他嗪的风险评估以及采取的监管措施

(一) 有效性评估证据

欧盟于 2011 年 4 月启动了 2001/83/EC 指令第 31 条项, 对曲美他嗪风险/获益进行再评价, 目前已完成了对现有安全性和有效性的数据评价, 具体如下:

1. 用于心绞痛的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪治疗心绞痛的所有研究项目: TRIMPOL-II 研究 1、Sellier 的研究 2 以及来自 VASCO 研究 3, 这些数据都支持曲美他嗪在治疗心绞痛患者中具有疗效, 在 β -受体阻断剂的基础上附加使用曲美他嗪时也具有疗效。此外, Manchanda 展开的两项研究和其他四项小样本研究 4-5 结果显示, 在钙通道阻滞剂 (CCB) 的基础上附加使用曲美他嗪时同样具有疗效。CHMP 认为曲美他嗪可以作为一种附加治疗药与一线抗心绞痛药物联合使用, 特别是那些因为血流动力学不耐受性或心率变时性功能不全而无法使用其他抗心绞痛药物单独治疗的患者。

2. 用于耳、鼻、喉科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在耳鼻喉科适应症方面的九项临床研究 (Wayoff, 1984 年 6; Sterkers, 2001 年; Vitte, 2002 年 7; Haguenaue, 1980 年 8; Kluyskens, 1990 年 9; Martini, 1990 年 10; Morgon, 1990 年 11; Coyas, 1990 年 12; 法国耳蜗研究), 纳入这些研究的大部分患者都存在多种严重程度不同的疾病, 且未对这些疾病进行病理学分层, 治疗时间非常有限 (2 至 3 个月), 不符合这些疾病必需长期治疗的要求。这些数据无法支持曲美他嗪对患有耳鸣、眩晕或听力下降症状的患者的临床治疗中获益。CHMP 认为应该删除曲美他嗪在耳鼻喉科方面的适应症。

3. 用于眼科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在眼科适应症方面的九项临床研究 (Guillaumat, 1982 年 13; Millara, 1988 年 14; Nowak, 2007 年 15;

Couderc, 1984 年; Aron-Rosa, 1988 年; 法国 ARMD 2, 2008 年; Cornand, 1982 年 16; Cordella, 1982 年 17; Perdriel, 1988 年 18), 其中八项研究纳入的患者存在多种复杂的严重程度不同的疾病, 且未对这些疾病进行病理学分层, 治疗时间短 (2 至 6 个月之间), 不符合这些疾病需要长期治疗的要求。CHMP 认为这些数据不足以支持曲美他嗪在辅助治疗血管原因所致的视力下降和视野障碍方面的临床有效性, 建议删除。

(二) 安全性的评估证据

此外, 欧盟还对曲美他嗪的安全性进行了评估, 结果如下:

CHMP 认为含曲美他嗪类药物应禁用于帕金森综合征、震颤、不安腿综合征以及其他相关运动障碍的患者, 并对说明书进行修改, 添加曲美他嗪可能引起帕金森综合征的警告事项。

已有的文献中报道: 曲美他嗪撤药之后, 帕金森症状呈去激发阳性 (撤除曲美他嗪后症状减轻或消失) 和再激发阳性 (再次使用曲美他嗪后症状再次出现); 曲美他嗪组与抗帕金森氏病药物联合使用时不良反应率明显高于对照组; 与对照组相比, 服用曲美他嗪之后, 开始服用抗帕金森氏病药物的患者人数明显增多。

老年患者可能由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加, 具有较高曲美他嗪血浆药物浓度, 发生严重不良事件的频率更高 (Emeriau PK 研究), CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者 (肌酐清除率 <30 ml/min), 对于中度肾功能损害 (肌酐清除率 **【30-60】** ml/min) 的患者应降低日剂量。此外风险管理计划还纳入了新的、罕见的不良反应, 包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病, 并添加到说明书的**【不良反应】**中。CHMP 还要求开展上市后安全性研究, 监测所有重要的、潜在的已识别风险, 特别是帕金森氏病。

(三) 采取的监管措施

对全部现有数据进行评估后, 欧盟药品管理局发布消息, 建议限制曲美他嗪适应症的使用, 仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗。对于该药的其他适应症(眩晕、耳鸣和视觉障碍), CHMP 认为临床有效性证据不足, 建议删除这些适应症。

欧盟还对与曲美他嗪有关的运动障碍进行了评估, 包括帕金森综合征、不安腿、震颤和走路不稳等, CHMP 建议在产品说明书中增加新的禁忌症和警告以降低使用该药可能引起的运动障碍的风险, 医生不应将曲美他嗪处方给有帕金森氏症状、不安腿、震颤和走路不稳等运动功能障碍的患者。老年患者可能由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加, 具有较高曲美他嗪血浆药物浓度, 发生严重不良事件的频率更高, CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者(肌酐清除率 <30 ml/min), 对于中度肾功能损害(肌酐清除率【30-60】ml/min)的患者应降低日剂量。此外, CHMP 建议在说明书中纳入了新的、罕见的不良反应, 包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病。

三、国内药品不良反应监测情况

(一) 总体情况

截至 2013 年 12 月 31 日, 国家药品不良反应数据库中收到曲美他嗪不良反应/事件报告 1609 例, 其中严重报告 21 例, 占报告总数的 1.3%, 无死亡病例。

(二) 用药原因分析

1609 例不良反应/事件报告中, 用于治疗心脑血管疾病的有 1367 例, 占所有病例报告的 84.9%, 其中用于治疗心绞痛的 645 例, 用于治疗其他心脑血管疾病(包括高血压、冠心病、心功能不全、脑梗塞等)的 722 例; 用于治疗耳鸣、眩晕的有 143 例, 占所有病例报告的 8.88%。

(三) 不良反应表现分析

曲美他嗪的不良反应表现共计 2270 例次,

主要累及系统-器官为胃肠系统损害(65.24%)、皮肤及其附件损害(12.60%)、中枢及外周神经系统损害(8.19%)、全身性损害(4.41%)、心血管系统损害(1.98%)。

不良反应主要表现为恶心、呕吐、皮疹、胃肠道不适、瘙痒、头晕、头痛、心悸等。其中有 20 例运动功能障碍, 表现为震颤(14 例次)、步幅减小(3 例次)、运动障碍(2 例次)和舌麻痹(1 例次); 2 例次肝功能异常; 未收到血小板减少症、粒细胞缺乏症的不良反应/事件报告。

四、WHO 药品不良反应监测情况

截至 2013 年 12 月 31 日, WHO 共收到曲美他嗪的不良反应报告 1193 例, 涉及 1642 例次, 主要累及系统-器官为皮肤及其附件损害(17.05%)、中枢及外周神经系统损害(16.14%)、胃肠系统损害(13.21%)等。其中运动功能障碍 45 例次, 占 2.74%; 血液淋巴系统损害 97 例, 占 5.91%; 肝胆系统损害 61 例, 占 3.71%。

五、建议

(一) 曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗, 不再用于耳鸣、眩晕的治疗。

(二) 帕金森病、帕金森综合征、震颤、不安腿综合征、以及其他相关的运动障碍禁用和严重肾功能损害(肌酐清除率 <30 ml/min)者禁止使用曲美他嗪。

(三) 使用曲美他嗪治疗, 应密切关注曲美他嗪导致的帕金森综合征(震颤、运动不能、张力亢进), 步态不稳, 不安腿综合征, 其他相关运动障碍以及粒细胞减少症、血小板减少症、血小板减少性紫癜、肝炎等不良反应。

(四) 中度肾功能损害(肌酐清除率 30-60 ml/min)患者和老年患者, 用药剂量需适度调整。

(五) 相关药品生产企业应将用药风险及时告知医务人员和患者, 加强药品不良反应监

测工作,采取有效措施最大限度地保障患者的 用药安全。

药品不良反应信息通报 (第 63 期)

警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应

编者按:本期通报品种为丙硫氧嘧啶。丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺类抗甲状腺药物,能够抑制甲状腺过氧化物酶,从而阻断甲状腺激素生成,主要用于治疗成人甲状腺功能亢进,其疗效确切,使用方便,价格低廉,因而在甲状腺功能亢进的治疗领域发挥重要作用。国家药品不良反应监测数据库分析提示,近期丙硫氧嘧啶的不良反应报告有所增加,严重不良反应报告中最常见的三个系统分别是肝胆系统损害、白细胞和网状内皮系统异常以及皮肤及其附件损害,此外还发现未在说明书中提示的抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎的报告。

丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺类药物,能抑制甲状腺过氧化物酶,从而阻断甲状腺激素生成,主要用于治疗成人甲状腺功能亢进。目前,我国批准的丙硫氧嘧啶均为片剂。

2013 年国家药品不良反应监测数据库共收到丙硫氧嘧啶不良反应报告 432 例,其中严重不良反应报告 99 例,严重不良反应按系统分类排名前两位的依次是肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常,合计占总例次数的 71.5%。此外,还收到 5 例抗中性粒细胞抗体 (ANCA) 相关性血管炎的报告。

一、丙硫氧嘧啶的严重不良反应

(一)肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常

在严重不良反应中,肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常所占比例最高,主要表现为肝功能异常、肝细胞损害、肝炎、胆红素升高、白细胞减少以及粒细胞缺乏等,大部分出现在用药的前三个月内,通过血常规及肝生化检查可以诊断这类不良反应。

(二)抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎

ANCA 相关性血管炎是一种以中小血管炎症和坏死为标志的疾病,起病隐匿,可以累及全身多个器官和系统,如肾脏、肺脏和关节等。累及肾脏常表现为血尿、蛋白尿、肾功能不全甚至肾衰竭等;累及肺脏常表现为咳嗽、

咯血及肺内阴影等;累及关节可以表现为关节疼痛、肿胀等。丙硫氧嘧啶引起的 ANCA 相关性小血管炎主要出现在长期服药的患者中。

【典型病例 1】患者,男,18 岁,确诊“甲亢”7-8 年,长期服用丙硫氧嘧啶 100mg,3 次/日,期间偶有白细胞减少、肝功能异常等现象,但经对症治疗都能纠正。近 6 个月来自觉手臂酸痛不适,4 月 21 日在无明确诱因的情况下出现膝关节、踝关节、肘关节酸痛,非对称性,但无发热、无皮疹、无咯血等其他不适。21 日门诊查尿常规:BLD 3+、RBC 2022.50/ul、CAST 0.67/ul、PCAST 1/ul、SRC 3.9/ul,白细胞镜检 14.0/ul,且肺部 CT 示双肺多发浅薄云絮样高密度影,示有肺部感染及出血可能,查 ANCA、MPO 均为阳性。27 日收住院请肾内科会诊,怀疑为 ANCA 相关性血管炎。予头孢哌酮舒巴坦钠 1.0g,日 2 次,抗感染;甲强龙 60mg,日 1 次冲击治疗;丙种球蛋白封闭抗体。至 5 月 3 日肺部 CT 示双肺感染较前明显吸收好转,尿常规检查值有所改善,于 5 月 5 日出院。出院后嘱其继续服用甲泼尼龙 40mg,日 1 次;雷贝拉唑 10mg,日 1 次;碳酸钙 D3 片 0.6g,日 1 次;氯化钾缓释片 0.5g,日 3 次。

【典型病例 2】患者,女,48 岁,1999 年曾诊断为“甲状腺功能亢进”,经治疗后好转。

2012 年 3 月甲亢复发，遵医嘱，口服丙硫氧嘧啶 100mg，日 3 次。2013 年 3 月曾因发热就诊，诊断为“抗甲状腺药物致 ANCA 相关性血管炎”，经口服甲泼尼龙 30mg，日 1 次，治疗后好转出院。2013 年 5 月 16 日开始减少丙硫氧嘧啶的剂量，每半月减少 50mg。2013 年 9 月 15 日发现肉眼血尿就诊；尿沉渣示：尿蛋白 3+，隐血 3+；血管炎相关检查：pANCA (2+)、cANCA (—)、MPO (2+)、PR3 (±)；提示 ANCA 相关性血管炎。B 超示双肾实质回声稍增高。予以酚磺乙胺 1.5g + 氨甲苯酸 200mg + 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉注射止血治疗及其它对症支持治疗，患者上述病情好转，无肉眼血尿。

二、相关建议

医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应，患者服用丙硫氧嘧啶时需定期检查血常规、尿常规、肝生化指标及肾功能，若出现不良反应及时就医。

问答：

1、丙硫氧嘧啶是什么药品，主要用于治疗何种疾病？

丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺药物，作用机制与甲巯咪唑类似，能抑制甲状腺过氧化物酶，从而阻断甲状腺激素生成，主要用于治疗成人甲状腺功能亢进。

2、丙硫氧嘧啶引起的严重不良反应主要有哪些？

丙硫氧嘧啶引起的严重不良反应包括肝

功能异常、肝细胞损害、肝炎、胆红素升高、白细胞减少，粒细胞缺乏等，多出现在用药的前三个月内。

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎，表现为急进性肾小球肾炎，甚至急性肾衰竭，以及肺浸润或肺泡出血、皮肤溃疡和关节疼痛等，多出现在长期用药的患者中。

3、什么是抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎？

ANCA 相关性血管炎是一种以中小血管炎症和坏死为标志的自身免疫性疾病，以抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 为重要的血清学诊断依据。主要累及小血管丰富的器官和组织，如肾脏、肺、关节、肌肉、皮肤等，表现为蛋白尿、血尿、肾功能不全和肾衰竭；咳嗽、咯血、胸闷，肺内阴影；关节，肌肉疼痛以及皮疹、紫癜、斑丘疹甚至皮肤溃疡、坏死等。临床诊断主要依靠血清学检查结果和组织病理检查结果。

4、使用丙硫氧嘧啶时需要注意些什么？

医生应告知患者在服用丙硫氧嘧啶时可能出现的不良反应，嘱其定期检查血常规、尿常规、肝生化指标及肾功能等，并注意身体变化，如出现发热、头痛、食欲不振、恶心、呕吐、疲劳、瘙痒、腹部右上区疼痛或压痛、深色（茶色）尿，皮肤或眼白变黄、浅色肠道排泄物、肌肉关节疼痛、水肿等症状，应及时就医。

重组人粒细胞集落刺激因子所致不良反应临床分析

刘纯一，孔 雁，徐丽霞，胡新彦，刘风玲，吕雅蕾

重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF) 是一种多肽链的细胞生长因子，可特异性调节粒系祖细胞的增殖与分化，并能增强成熟中性粒细胞的功能，对机体应激

防御系统有重要意义。近年随着细胞生物学、分子生物学、循证医学、移植技术的高速发展及临床应用经验的积累，rhG-CSF 已不仅局限于治疗肿瘤放化疗后的粒细胞减少，而且在造血干细胞移植、急性白血病治疗、器官移植免

疫调节等方面也发挥了重要作用。但随着该药物应用的增多,不良反应亦相应增多。本文通过对本院及数据库中应用 rhG-CSF 致药物不良反应的资料进行分析,旨在为临床安全用药提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与方法

我院 2010—2013 年共 500 例应用 rhG-CSF, 32 例 (6.4%) 发生药物不良反应。以“重组人粒细胞集落刺激因子”为关键词,检索 1990—2013 年中国期刊全文数据库和中国生物医学文献数据库,筛选关于 rhG-CSF 引发的药物不良反应报道,得到符合标准的文献 35 篇共 44 例。对这些资料进行分析比对,找出可能引起不良反应的原因并进行分析。

1.2 不良反应诊断标准

药物不良反应是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。严重药品不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导致显著的或永久的人体伤残或器官功能损伤;⑤导致住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件。局部不良反应程度:局部红肿<1cm、5~7d 消退为轻度;局部红肿 1~2cm、7~10d 消退为中度;局部红肿>2cm 伴低热及荨麻疹,>10d 消退为重度。

2 结果

2.1 一般资料

我院 32 例,男 15 例,女 17 例;年龄 21~78 岁,平均 56 岁。32 例均为癌症术后化疗期患者,其中肺癌、乳腺癌各 8 例,胃癌、肠癌各 5 例,其他 6 例。对某些药物和食品无过敏史者 25 例,不详者 7 例。数据库检索出的 44

例中,男 23 例,女 21 例;年龄 1~81 岁,平均 52 岁;实体肿瘤 21 例,血液系统疾病 11 例,外周血干细胞健康捐赠者 6 例,脊髓发育不良 2 例,自体干细胞移植治疗心肌梗死、肝硬化各 1 例,治疗甲状腺功能亢进药物致发热伴粒细胞减少、肺囊性纤维化并粒细胞减少各 1 例。无过敏史 31 例,13 例不详。

2.2 方法

我院 32 例均采用传统的上臂三角肌肌肉注射法或腹部皮下注射法,药物在 2~8℃冰箱中冷藏,注射前在室温下放置 30 min 左右,注射时统一操作规程,所用药物质量、剂量均符合《中国药典》(2010 版)的相关要求,注射器、针头、注射速度等均相同。数据库检索出的 44 例中,药物储存方式不详,采用皮下注射方法 31 例,静脉给药 4 例,不详 9 例,每日使用剂量不同,但均符合产品说明及《中国药典》(2010 版)的相关规定。

2.3 临床表现

我院 32 例发生药物不良反应时间是在用药后的 24h 内,表现为局部皮肤红肿、疼痛、瘙痒,其中 26 例为上臂三角肌外缘注射,不良反应程度轻度 10 例,中度 9 例,重度 7 例;6 例为腹部脐周皮下注射,不良反应程度轻度 5 例,中度 1 例,无重度反应者。数据库检索到的 44 例中局部皮下注射(部位不详)31 例,静脉注射 4 例,注射方式不详 9 例。临床表现为注射 2h 后突发心前区阵发性疼痛、腰骶部疼痛、全身骨骼针刺样痛等,严重药物不良反应 8 例,其中死亡 2 例,休克 1 例;较严重局部反应 17 例,表现为全身皮疹、皮炎、Sweet 综合征;发生器官或系统严重损害 19 例,表现为恶心、呕吐、头痛、失眠、肾功能损伤、颅内出血等。见表 1。

表 1 44 例应用重组人粒细胞集落刺激因子发生药物不良反应的临床表现

累及器官或系统	例数	构成比 (%)	临床表现
全身反应	8	18.18	死亡、发热、寒战各 2 例,全身过敏反应、休克各 1 例
皮肤	17	38.64	Sweet 综合征 7 例,药物性皮炎、皮疹各 5 例

中枢神经系统	6	13.64	失眠 4 例, 突发性神经异常、间断性头痛各 1 例
血管系统	2	4.55	颅内出血、视网膜出血各 1 例
血液系统	2	4.55	外周血出现一过性原始细胞
呼吸系统	1	2.27	急性肺损伤
消化系统	1	2.27	恶心、呕吐
泌尿系统	2	4.55	肾功能损害、膜性增生性肾小球肾炎各 1 例
其他	5	11.36	视力减退、肛周脓肿、脊柱活动受限、严重的掌跖脓疱病, 牙龈根尖脓肿需手术切除各 1 例

2.4 治疗及转归

我院 32 例发生药物不良反应后及时停药或应用抗过敏药物, 一般在 5~10d 自行消退。数据库检索到的 44 例中, 4 例停药后自然痊愈; 30 例对症治疗痊愈, 肛周脓肿和根尖脓肿病人手术治疗后痊愈, 严重的掌跖脓疱病者手术治疗后痊愈; 2 例实施白细胞单采术后痊愈, 1 例留有后遗症, 2 例发生不可逆性的器官损害经治疗后病情稳定, 2 例死亡, 3 例不详。

3 讨论

rhG-CSF 为利用基因重组技术生产的调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一, 选择性作用于粒系造血祖细胞, 促进其增殖、分化, 并可增加粒系中未分化细胞的功能。该药的生物活性在体内、外基本一致, 引起的罕见反应有变态反应、支气管痉挛、心力衰竭等。而致敏物质可能是药物本身的代谢物或制剂中的杂质, 也是造成不良反应的重要原因之一。另外, 因生物制剂的特殊性, 本品的安全性与剂量及给药途径有关。我院应用 rhG-CSF 的病人, 大多是恶性肿瘤化疗期患者; 数据库检索到的 44 例中, 除放化疗患者应用 rhG-CSF 外, 还有用于造血干细胞移植、急性白血病治疗、器官移植免疫调节的辅助治疗。化疗药物的大剂量应用, 虽然可提高对肿瘤的治疗效果, 尤其是对化学药品敏感的肿瘤根治性治疗更有意义, 但对骨髓造血系统、黏膜上皮等细胞增殖活跃组织的严重损伤, 会造成骨髓抑制, 使患者抵抗功能下降、免疫力低下, 也是此类患者易发生感染的重要原因。虽然 rhG-CSF 是化

疗患者辅助治疗中不可缺少的药物之一, 但通常化疗后应用 rhG-CSF 时间不宜超过 14d。刘乐宇等报道, 约 20%~30% 的患者应用 rhG-CSF 后可产生抗体, 呈一过性, 维持 3 个月左右, 可显著抑制 rhG-CSF 的功能, 导致中性粒细胞数恢复延迟。考虑临床部分患者白细胞恢复正常值耗时较长的原因可能与此有关。数据库中检索到的 44 例, 应用 rhG-CSF 时间不详, 而发生视力减退、肛周脓肿、脊柱活动受限、严重的掌跖脓疱病、牙龈根尖脓肿等感染的患者, 不能排除与注射 rhG-CSF 有关。我院患者当白细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 时, 即进入层流病房, 同时应用 rhG-CSF, 选用皮下注射特别是腹部皮下注射给药, 用药时间一般为 5~7d, 无严重药物不良反应发生, 实践证明其不良反应症状轻微。数据库检索到的 44 例中, 9 例给药方式不详, 给药时间不详, 是否进入层流病房不详, 这也是不能排除造成患者应用 rhG-CSF 后发生严重药物不良反应的原因。但不可否认的是, 由于患者的个体差异和注射部位及注射方式的不同, 也是导致个体对此药物反应不一致的因素之一。另外, 该药的储存和运输也应引起临床重视。已有文献报道, 蛋白质长期保存中的不稳定性的主要原因是脱酰胺作用、氧化作用和蛋白质聚集。蛋白质氨基酸组成中的天冬酰胺和谷氨酰胺都会发生脱酰胺作用, 且天冬酰胺较谷氨酰胺更容易发生脱酰胺作用, 故 rhG-CSF 的储存及运输方式一定要严格遵守相关规定, 应在 2~8℃ 温度下运输并保存, 本文分析部分药物不良反应的发生可能与用药方式及贮存方式有关。因此, 临床应用 rhG-CSF

时,应选用皮下注射特别是腹部皮下注射等不易引起药物不良反应的方式,尽可能使药物不良反应发生率降至最低,用药前一定要详细询问患者有无药物过敏史及家族过敏史,严格遵

守药物使用规定,用药期间密切观察患者的临床表现,做好相应的处理预案,避免应用 rhG-CSF 后严重不良事件的发生。(摘自《临床误诊误治》2014 年 4 月第 27 卷第 4 期)

用药分析

2014 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 2014 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 2014 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 年第二季度抗菌药物金额总计为 1080.01 万元,占全院西药销售额的 8.62%;抗菌药物应用以住院患者用药为主,占 92.06%,其次为性防所门诊患者、普通门诊患者和急诊患者,分别占 4.35%、2.13%和 1.46%。

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 年第二季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 33 个品规,用药金额为 80.37 万元(7.44%);限制使用级抗菌药物为 26 个品规,用药金额为 589.69 万元(54.60%);特殊使用级抗菌药物为 14 个品规,用药金额为 409.95 万元(37.96%),可见我院抗菌药物主要以限制使用级和特殊使用级抗菌药物的使用为主。

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 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢类、头孢菌素类、头霉素类、青霉素类和单酰胺类。具体情况详见图 1、图 2。

图1 2014年第二季度我院抗菌药物使用类别分布图

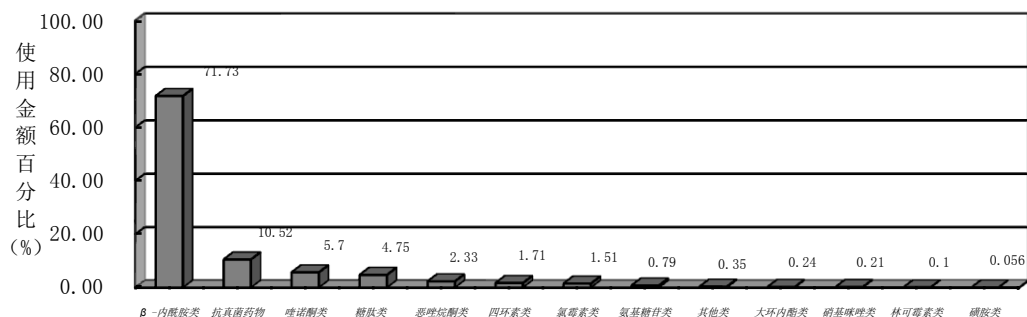
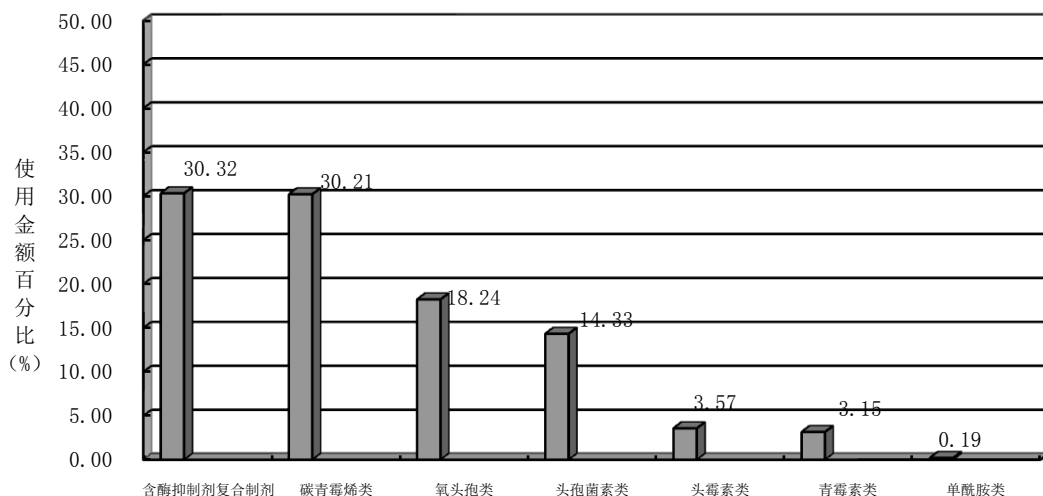


图2 2014年第二季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2014 年第二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 49 个，占抗菌药物品规数的 67.12%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 92.19%；口服抗菌药物品规数为 24 个，占抗

菌药物品规数的 32.88%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 7.81%。我院 2014 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 2014 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	注射用拉氧头孢钠	141.26	14.21	注射用头孢曲松	22.46	26.19
2	注射用头孢噻肟钠 舒巴坦钠	115.35	11.60	注射用甲磺霉素苄氨酯	14.92	17.40
3	注射用比阿培南	109.15	10.98	注射用头孢唑肟	9.20	10.73
4	注射用哌拉西林他唑巴坦	68.65	6.90	头孢克肟胶囊	8.35	9.74
5	注射亚胺培南西司他丁	65.79	6.62	伏立康唑片	6.63	7.73
6	注射用美罗培南	58.98	5.93	注射用苄星青霉素	3.68	4.29
7	注射用醋酸卡泊芬净	42.18	4.24	磷霉素氨氯三醇散	3.36	3.92
8	注射用万古霉素	41.47	4.17	多西环素胶囊	2.67	3.11
9	注射用头孢哌酮舒巴坦	36.92	3.71	头孢呋辛酯片	1.58	1.84
10	注射用头孢唑肟	35.30	3.55	甲磺霉素颗粒	1.39	1.62

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

表 2 我院 2014 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	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	3252.38	354.67	多西环素胶囊	5382.00	4.96
2	注射用拉氧头孢钠	2596.63	544.00	头孢克肟胶囊	2932.50	28.47
3	氟康唑注射液	2536.00	76.35	头孢呋辛酯片	2808.00	5.61
4	乳酸左氧氟沙星注射液	2433.00	78.82	甲磺酸左氧氟沙星片	2175.00	3.03
5	注射用头孢唑肟	2286.00	154.40	SMZ 片	2139.47	1.58
6	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1478.00	59.69	注射用苄星青霉素	2087.00	17.61
7	SMZ 片	1406.37	1.58	注射用头孢曲松	1709.50	131.38
8	注射用比阿培南	1392.25	784.00	阿莫西林分散片	1476.00	4.05
9	头孢呋辛酯片	1359.00	2.81	阿莫西林胶囊	1432.00	1.88
10	注射用美罗培南	1348.13	437.47	盐酸特比萘芬片	1365.00	9.73

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

3 分析讨论

3.1 根据我院 2014 年第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 8.62%, 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 个, 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, 住院患者抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 92.06%, 门诊患者抗菌药物使用金额比例仅为 7.94%, 这与我患者人群较单一, 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,其注射剂品规数占抗菌药物品规的 67.12%,使用金额占抗菌药物总金额的 92.19%,其中住院患者使用抗菌药物注射剂品规占 66.15% (43/65),门诊患者使用注射剂抗菌药物品规占 53.33% (24/45)。鉴于近期国家卫生计生委发布的合理用药十大核心信息中提到,应遵循能不用就不用、能少用就不多用,能口服不肌注、能肌注不输液的原则。另根据卫生部抗菌药物专项整治方案工作部署,要求医疗机构定期将门诊和急诊抗菌药物注射处方的使用率进行上报,以控制和监测抗菌药物注射剂的使用。针对我国注射剂应用过多的治疗现状,建议临床在治疗中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,降低注射给药比例,减少患者经济负担。我院在抗菌药物应用中能够遵循抗菌药物分级管理,从本季度抗菌药物应用情况来看,抗菌药物使用主要集中在限制使用级和特殊使用级的使用,分别占 54.60%和 37.96%,未发现在门急诊使用特殊使用级抗菌药物现象。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图

(图 1)可见,我院 2014 年第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 71.73%,比上季度略低。排在第二至第五位的依次为抗真菌药物 (10.52%)、喹诺酮类 (5.70%)、糖肽类 (4.75%) 和恶唑烷酮类 (2.33%)。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 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂 (30.32%)、碳青霉烯类 (30.21%)、氧头孢烯类 (8.24%)、头孢菌素类 (14.33%) 和头霉素类 (3.57%)。 β -内酰胺类抗菌药物因毒性低、抗菌谱广和种类多等特点,一直深受临床医生的青睐。其中 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。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菌具有很高的敏感性,特别是对于 ESBL 菌株的治疗已作为目前首选药物,现广泛应用于临床重度感染的治疗。氧头孢烯类抗菌药物,化学结构类似头孢菌素,它对革兰阳性和阴性菌及厌氧菌,尤其是脆弱拟杆菌的作用强。对部分 ESBLs 酶很稳定,稳定性优于大多数头孢菌素,因此可用于产酶菌、耐药菌感染。但其在用药期间容易引起严重凝血功能障碍和出血,建议临床医师在应用该药过程中予以关注。头孢菌素类药物因药物品种多、抗菌谱广、抗菌疗效强、耐酸、耐酶以及毒性低等特点,一直深受临床医师青睐。但随着使用量的增多,耐药发生率逐渐增加,特别是产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL) 细菌感染抗菌疗效不佳,限制了其临床使用。

3.3 由表 1 可见,本季度住院患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用拉氧头孢钠、注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠、注射用比阿培南、注射用哌拉西林他唑巴坦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头孢曲松、注射用甲磺霉素苄氨酯、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注射用头孢噻肟舒巴坦钠、注射用拉氧头孢、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多西环素胶囊、头孢克肟胶囊、头孢呋辛酯片、甲磺酸左氧氟沙星片和 SMZ 片。

从住院患者抗菌药物使用情况来看,本季度注射用拉氧头孢钠使用金额与上季度相比出现明显增长,增长率近 50%,注射用拉氧头

孢钠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,对部分 ESBLs 酶很稳定,可用于产酶菌和耐药菌感染。因其在用药期间容易引起严重凝血功能障碍和出血,且我院肝病患者中常存在凝血功能降低并发症,建议临床医师在应用该药过程中应权衡利弊合理选择药物。注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠使用金额与上季度相比略有降低,它是 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。注射用比阿培南和注射用亚胺培南西司他丁分列使用金额排序的第三位和第五位,两者均属于碳青霉烯类抗菌药物,可见此类药物已作为目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。氟康唑注射液位于住院患者 DDDs 排序第三位,氟康唑注射液是吡咯类抗真菌药物,具有广谱抗真菌作用,主要用于念珠菌、隐球菌、皮肤真菌病以及真菌感染的预防治疗等,且价格低廉,广泛用于临床的一线治疗。住院患者 DDDs 排序第四位和第五位的分别是乳酸左氧氟沙星注射液和注射用头孢唑肟,乳酸左氧氟沙星属于氟喹诺酮类抗菌药物,其因抗菌谱广、无需皮试、价格低廉,此剂型只需每日给药一次,在临床广泛应用。由于氟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。头孢唑肟为第三代头孢菌素,抗菌谱广,对革兰阴性杆菌产生的 β 内酰胺酶高度稳定,

对革兰阴性菌抗菌作用强,主要用于革兰阴性菌感染治疗。

从门诊患者金额排序可见,注射用头孢曲松和注射用甲磺霉素苄氨酯本季度仍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。注射用头孢唑肟位于使用金额排序的第三位,主要集中在急诊患者使用。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,符合卫计委规定的能口服不肌注的合理用药原则。其中以多西环素胶囊居首位,盐酸多西环素胶囊为半合成四环素类抗生素,具有强效长效特点,我院主要在普通门诊和性防所门诊使用,用于治疗敏感菌所致呼吸道、尿路和皮肤软组织感染等。头孢克肟胶囊和头孢呋辛酯片分列第二位和第三位,头孢克肟为第三代头孢菌素,头孢呋辛酯为第二代头孢菌素,具有良好的抗菌作用,适用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等,在我院普通门诊、性防所门诊和急诊中应用很广泛。

抗菌药物应用涉及临床各个科室,正确合理应用抗菌药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及减少或减缓细菌耐药性发生的关键。随着卫生部抗菌药物专项整治工作的推进,我院抗菌药物使用也呈现良好改观,在抗菌药物品种结构、抗菌药物使用率和门诊抗菌药物处方比例、微生物送检率以及 I 类切口的预防使用比例方面基本达到卫生部要求,但抗菌药物使用强度仍存在一定差距,略高于卫生部要求。希望临床医师在抗菌药物使用中能严格掌握用药适应症,严格把握治疗疗程和联合用药指征,除按照药物的药代动力学及抗菌谱不同选择药物外,还应根据细菌培养结果,并结合我

院最新细菌耐药情况，合理选用抗菌药物，在有效治疗的基础上，最大限度降低我院抗菌药物使用强度，达到临床最佳治疗效果。

我院 2014 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 2014 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 2014 年第二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	27	9	肝肾科	4
2	外科	15	10	介入科	2
3	感染科	9	11	肝病中毒科	2
4	重症肝病科	5	12	综合科	2
5	内分泌科	5	13	消化一科	2
6	消化二科	5	14	人工肝科	2
7	耳鼻喉科	5	15	眼科	1
8	泌尿外科	4			
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剖宫产手术为主，其次为外科、耳鼻喉科、泌尿外科和眼科手术。

表 2 我院 2014 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%	20.00%	46.67%	100.00%	93.33%	73.33%
平均住院天数	11.73	17.53	12.47	19.73	10.80	11.93
平均西药费用	9268.34	6893.05	5738.48	22547.76	5700.51	4337.61
抗菌药物平均费用	1146.92	1814.45	250.59	5903.31	527.73	617.53
治疗用药病原学送检率	80.00%	100.00%	25.00%	/	/	/

不合理病历比例	0.00%	0.00%	0.00%	53.33%	53.33%	53.33%
---------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

由表 2 可见, 我院非手术组抗菌药物使用率项目可以看出, 本季度在 6 月份治疗用使用率在本季度均符合卫生部规定的不得高于 60% 抗菌药物病历的病原学送检率未达到卫生部标准, 使用基本合理。从治疗用药病原学送检规定应不低于 30% 的要求, 希望引起临床关注。

表 3 我院 2014 年第二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	18	剖宫产术选择克林霉素 (对 β 内酰胺类药物无过敏) 剖宫产术选择磺苄西林 扁桃体摘除术选择头孢他啶 肝血管瘤切除术选择头孢噻肟舒巴坦 胆管癌根治术选择哌拉西林他唑巴坦 剖宫产术选择青霉素 剖宫产术选择阿奇霉素 肝肿瘤切除术患者无感染选择头孢哌酮舒巴坦 乳腺肿物切除活检+右侧乳腺癌切除术选择莫西沙星 乳腺肿物切除活检+右侧乳腺癌根治术选择哌拉西林他唑巴坦 左前臂动静脉人工血管搭桥术选择头孢噻肟舒巴坦 剖宫产术选择哌拉西林他唑巴坦 鼻内镜下低温等离子腺样体切除术+扁桃体切除术选择头孢他啶	48.65
预防用药时间过长	12	腹腔镜下单侧输卵管切除术预防用药 6d 腹腔镜下子宫病损切除术预防用药 4d 腹腔镜下肝癌切除术预防用药 3d 颌下腺肿物并颌下腺部分切除术预防用药 7d 鼻内镜下支撑喉镜下低温等离子刀双侧声带肿物切除术预防用药 7d 鼻内镜下低温等离子腺样体切除术+扁桃体切除术预防用药 7d 剖宫产预防用药超过 48h 肝血管瘤切除术预防用药 4d 扁桃体摘除术预防用药 5d 胆管癌根治术预防用药 6d	32.43
预防给药时机不当	6	前臂动静脉内瘘成形术术前未预防用药 乳腺肿物切除活检+右侧乳腺癌切除术术前未预防用药 左前臂动静脉人工血管搭桥术术前未预防用药 剖宫产术前或脐带结扎时未预防用药	16.22
无指征更换药物	1	剖宫产预防用药克林霉素先后更换为阿奇霉素和哌拉西林他唑巴坦	2.70

(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, 4-6 月不合理病历占比均为 53.33%, 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

给药时机不当和无指征更换药物。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 预防用药选择不适宜

根据《抗菌药物临床应用指导原则》中国术期预防用药原则,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,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)中,对围术期预防用药选择品种给予推荐。此次病历点评中,发现多例围术期预防用药选择不适宜现象,具体实例如下。

3.1.1 剖宫产术围术期选择克林霉素(无 β -内酰胺类药物过敏)、阿奇霉素、磺苄西林、青霉素和哌拉西林他唑巴坦作为预防用药使用。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堵塞的剖宫产手术;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。点评病历中发现,患者无 β -内酰胺类过敏,选择克林霉素作为预防用药。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。青霉素和磺苄西林属于青霉素类抗菌药物,由于青霉素半衰期太短,且过敏发生率高,不宜作为预防用药使用。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。阿奇霉素为大环内酯类抗菌药物,属于抑菌剂,并不是杀菌剂,在各种指南和文件中均未记载作为围术期预防用药使用,且胃肠道反应发生率较高,不宜作为预防性用药。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 类切口手术围术期预防用药选择 β -内酰胺类与酶抑制剂复合制剂或第三代头孢菌素。如肝血管瘤切除术、胆管癌根治术和肝肿瘤切除术围术期预防药物分别选择头孢噻肟舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦和头孢哌酮舒巴坦。根据卫生部第38号文件中《常用手术预防用抗菌药物表》中推荐肝胆系统手术,应选择第二代头孢菌素,有反复感染史者可选头孢曲松或头吧哌酮舒巴坦作为预防用药,几例手术患者均无感染史存在,选择头孢哌酮舒巴坦、头孢噻肟舒巴坦和哌拉西林他唑巴坦作为预防用药,属于预防用药起点偏高,应首选第二代头孢菌素头孢呋辛。另外,扁挑体摘除术围术期选择头孢他啶作为预防用药,根据《抗菌药物临床应用指导原则2014版(征求意见稿)》和《慢性扁挑体炎临床路径》(县级医院2012年版)相关内容,扁挑体切除术为 II 类

切口手术，可能的污染菌为金黄色葡萄球菌、链球菌属、口咽部厌氧菌，推荐的预防用药是第一、二代头孢菌素单用或加甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素。头孢他啶为第三代头孢菌素，抗菌效果对革兰阴性菌，尤其是铜绿假单胞菌作用强，对革兰阳性菌不如第一、二代头孢菌素，不宜作为此手术的首选预防用药使用。

3.1.3 部分 I 类切口手术围术期预防用药选择莫西沙星或哌拉西林他唑巴坦或头孢噻肟舒巴坦。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。莫西沙星为氟喹诺酮类抗菌药物，因目前国内大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高，在 38 号文件中明确规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物作为外科手术预防用药。哌拉西林他唑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，此类药物对各种革兰阴性菌作用强，对革兰阳性菌作用相对较弱，对于清洁手术术后切口感染的最常见病原菌为革兰阳性菌，因此不宜用于 I 类切口手术的预防用药。

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 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 7d。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 1-2 小时或麻醉开始时应用，应一次给予足量有效的抗菌药，如果手术时间超过 3 小时，术中可追加 1 次，以保证组织内药物浓度的维持。点评病历中发现，个别手术在术前未进行预防用药，采用术后给药。术后预防性用药错失了预防的最佳时间，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。

3.4 无指征更换药物

抗菌药物的更换使用要有实验室或临床上的依据，在病历点评中发现，一例剖宫产术前 1h 给予克林霉素预防感染，术后给予阿奇霉素 1d 后，又改用哌拉西林他唑巴坦继续预防感染 1d。此患者在药物选择不适宜基础上，频繁更换抗菌药物，且无任何需要更换抗菌药物指征，这样不仅会导致疗效降低和增加不良反应，还易导致耐药性的产生及增加药品资源的浪费，从而加重患者的经济负担。

通过本季度出院病历点评，我院抗菌药物应用总体情况较好，如治疗用抗菌药物使用率、治疗用药选择、给药途径以及溶媒选择等方面能够基本达到卫生部要求，但围术期预防用药在预防给药时机、预防药物选择和预防用药使用疗程等方面还需要进一步改进，建议医院应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 年第二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 2014 年第二季度处方调查分析结果汇总如下:

一、抽样方法

2014 年第二季度门诊西药处方,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,2014 年第二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 4 月 8 日—11 日和 14 日,5 月 5 日—9 日,6 月 9 日—13 日门诊西药处方及性防所门诊西药处方,逐一记录处方中药品剂型、药品报销类别、单张处方药品剂数、药品剂型种类、抗菌药物处方、处方金额及处方书写不合格情况等进行统计和分析。

二、调查结果

1、我院公费药品与自费药品使用分布情况

表 1 处方中公费药品与自费药品比例分布

项目	公费药品	自费药品
药品剂数	2432	334
构成比 (%)	87.9	12.1

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 2314 剂(83.7%)、注射药品 268 剂(9.7%)和外用药品 184 剂(6.6%)。调查处方以单药为主,占 63.1%。

处方金额多集中在 100~500 元及 500~1000 元,分别占调查处方的 34.8%和 32.6%,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)	1136	460	129	52	23	395	626	587	190	2
构成比 (%)	63.1	25.5	7.2	2.9	1.3	21.9	34.8	32.6	10.6	0.1
平均数	1.54 种/单张处方					537.4 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 112 张,仅占 6.2%。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。

4、不合格处方情况

本次所调查的处方中,不合格处方共 143 张,占调查处方的 7.9%。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。

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	37	25.9	2.1
无诊断用药	13	9.1	0.7
新生儿未标明日、月龄	2	1.4	0.1
用药时间不合理	11	7.7	0.6
医师未签字	1	0.7	0.1
用法用量与说明书不符	26	18.2	1.4
给药途径不合理	11	7.7	0.6
给药次数不合理	11	7.7	0.6
未注明单次剂量及用药部位	31	21.6	1.7
合计	143	100.0	7.9

三、结果分析

1、从此次调查结果可以看出,第二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 537.4 元。处方金额多集中在 100~500 元和 500~1000 元,分别占调查处方的 34.8%和 32.6%,其中单张金额>5000 元的仅有 2 张,最高单张处方金额为 8924.66 元,没有单张金额超过万元的处方。单张处方金额与处方平均金额大幅度下降,分析原因:1.我院医务科对大处方坚决制止。2.采用“优化药占比”等措施。

2、我院门诊用药仍以口服剂型为主,占 83.7%;单张处方剂数也主要以单品种为主,占 63.1%,单张处方平均品种数为 1.54 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 112 张,仅占西药调查处方的 6.2%。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用法用量使用,特殊情况需要超剂量使用时,应当注明原因并再次签名。典型实例见表 4。

表 4 处方用法用量与说明书不符典型实例

药品名称	处方用法用量	说明书规定用法用量	不合格原因
硝呋太尔制霉菌素阴道用软胶囊	单次用量无	一日一次,一次一粒	未注明单次剂量
替比夫定片	每日 1 次,每次两片	每日一次,每次一片	超剂量用药,未注明原因
瑞舒伐他汀钙片	早晚饭后 30 分钟服用	每日 1 次	给药次数不合理
螺内酯片	早饭后 30 分钟服用	分 2-4 次服用	给药次数不合理

注射用白介素-2	每日一次	隔日一次	给药次数不合理
利可君片	单次剂量 60mg	一次 20mg	超剂量用药, 未注明原因
注射用苄星青霉素	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是否相符进行审查。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“雷贝拉唑钠肠溶片”;

② 诊断为“慢性乙肝”; 处方开具“西地碘含片”;

③ 诊断为“肝功异常”; 处方开具“瑞巴派特片”;

④ 诊断为“慢性乙型肝炎”; 处方开具“瑞舒伐他汀钙片”;

⑤ 诊断为“梅毒”; 处方开具“氯雷他定片”;

⑥ 诊断为“慢性乙型病毒性肝炎”; 处方开具“苯磺酸氨氯地平片”;

⑦ 诊断为“失眠”; 处方开具“舍曲林片”;

⑧ 诊断为“原发性肝癌”; 处方开具“阿司匹林片”

⑨ 诊断为“肝炎肝硬化”; 处方开具“琥珀酸亚铁片”;

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地特胰岛素注射液; 处方用法: IM。

说明书要求用法: sc (皮下)

②聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液; 处方用法: IM。

说明书用法: sc

(4) 给药时间不合理

①甲巯咪唑片: 处方用法: 早, 晚饭后 30 分钟服用;

说明书用法: 早饭后, 一次顿服。

②二甲硅油片: 处方用法: 早饭后服用

说明书用法: 一日 3-4 次, 餐前或临睡前

(5) 无诊断用药

①诊断: 家属咨询

②诊断: 代人开药

(6) 未写患者年龄

《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。经调查和分析原因, 计算机系统缺陷有关。医师应当手写修改。

(7) 处方医师未签字

医师开具处方, 应当签字, 方可生效, 否则为无效处方。

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。

我院 2013 年门诊处方分析与点评

刘辉 苏爱国

处方是指由注册的执业医师和执业助理医师在诊疗活动中为患者开具的, 由取得药学专业技术职务资格的药学专业技术人员审核、

调配、核对, 并作为患者用药凭证的医疗文书。它具有法律、技术和经济意义。处方点评是根据相关法规、技术规范, 对处方书写的规范性

及药物临床使用的适宜性（用药适应症、药物选择、给药途径、用法与用量、药物相互作用、配伍禁忌等）进行评价，发现存在或潜在的问题，制定并实施干预和改进措施，促进临床药物合理应用的过程。处方点评是医院持续医疗质量改进和药品临床应用管理的重要组成部分，是提高临床药物治疗学水平的重要手段。

1 资料与方法

1.1 资料来源 每月随机抽取门诊处方 600 张（不包含麻醉、精神药品处方），然后汇总 1-12 月处方共 7200 张。

1.2 点评方法 根据《医院处方点评管理规范（试行）》、《药品说明书》、《处方管理办法》、《抗菌药物临床应用指导原则》、《临床用药须

知》进行回顾性处方点评并进行汇总分析。

2 结果

2.1 处方点评的基本指标：药品品种数量：1-5 种，平均每张处方用药品种数为 1.6 种/张；抗菌药物处方 434 张，使用百分率为 6%，注射剂共使用 1525 剂，使用百分率为 13.4%；处方金额：0.2-11722.04 元，平均金额为 577.04 元/张。根据 WHO 制定的发展中国家医疗机构门诊药品合理利用指标（平均用药数 1.6-2.8 种、抗菌药使用率 20.0%-26.8%、注射剂的使用率 13.4%-24.1%），我院平均用药数、抗菌药物使用率、注射剂使用率均在 WHO 标准范围内。具体情况见表 1 所述。

表 1. 2013 年我院门诊处方点评基本指标

时间	平均处方用药品种	抗菌药使用百分率	注射剂使用%	处方平均金额（元）	处方通用名%	合格处方百分率	不合格处方百分率
2013.1	1.56	6.5	15.6	486.72	100	91.5	8.5
2013.2	1.16	2.7	10.63	425.82	100	94	6
2013.3	1.65	6.3	14.66	715.16	100	92.7	7.3
2013.4	1.64	5.7	14.34	439.68	100	88	12
2013.5	1.64	6.0	20.2	640.89	100	94	6
2013.6	1.62	4.5	11.9	536	100	87.2	12.8
2013.7	1.28	2.5	6.5	465.13	100	88	12
2013.8	1.55	6.7	10.3	663.77	100	88.7	11.3
2013.9	1.59	1.5	14.2	498.75	100	90.2	9.8
2013.10	1.72	11.3	15.1	780.14	100	92	8
2013.11	1.58	8.7	9.6	507.84	100	89.5	10.5
2013.12	1.62	10	18.1	764.62	100	94.5	5.5
全年平均	1.6	6.0	13.4	577.04	100	90.9	9.1

表 2. 2013 年我院门诊不合格处方统计

项目	不合理处方的主要表现	处方数(张)	构成比 (%)	占总处方比 (%)
不规范处方	医师未签字	7	1.1	0.09
	新生儿未注明日、月龄	2	0.3	0.03
用药不适宜处方	诊断与用药不符	320	48.5	4.4
	用药时间不合理	21	3.2	0.3
	用法用量与说明书不符	142	21.5	2.0
	给药途径不合理	36	5.5	0.5
	给药次数不合理	38	5.8	0.5
	未注明单次计量及用药部位	78	11.8	1.1
	重复给药	2	0.3	0.03
超常处方	无适应症用药	13	2.0	0.2
合计		659	100	9.1

2.2 在抽取的 7200 张门诊普通处方中, 有 659 张处方存在不合理现象, 占处方总数的 9.1%, 其中处方书写不规范共计 9 张, 处方用药不适宜 637 张, 超常处方 13 张, 且部分处方同时存在多处不规范或错误, 具体情况见表 2 所述。

3 典型处方分析

从表 2 中可以看出, 用药不适宜处方共 637 张, 占不合格处方的 96.6%, 由于用药不适宜处方在我院不合格方中占绝大多数, 故针对此类型不合格处方情况进行点评分析。

3.1 诊断与用药不符 如: 患者, 男, 43 岁, 诊断: 病毒性肝炎乙型慢性轻度, 肝纤维化伴有肝硬化。处方: 复方乳酸菌胶囊 0.33g×12 粒, 口服 0.33g/次, 每日三次; 雷贝拉唑钠肠溶片 20mg×10 片, 口服 20mg/次, 早晚饭后 30 分钟服用; 阿德福韦酯片 10mg×14 片, 口服 10mg/次, 一日一次。处方中复方乳酸菌胶囊为调节胃肠道功能紊乱的药品; 雷贝拉唑钠肠溶片为治疗胃溃疡、十二指肠溃疡的药品, 不适宜用于病毒性肝炎。

3.2 用药时间不合理 如: 患者, 女, 57 岁, 诊断: 慢性乙型肝炎。处方: 恩替卡韦分散片 0.5mg×7 片, 口服 0.5mg/次, 早饭后服用。说明书中规定用法: 空腹服用(餐前或餐后至少 2 个小时)。

3.3 用法用量与说明书不符 如: 患者, 女,

45 岁, 诊断: 原发性高血压。处方: 缬沙坦胶囊 80mg×7 粒, 口服 160mg/次, 早饭后 30 分钟服用。说明书中规定 80mg/次, 一日一次。

3.4 给药途径不合理 如: 患者: 女, 19 岁, 诊断: 慢性丙型肝炎。处方: 聚乙二醇干扰素 α -2a 180ug: 0.5ml, 单次剂量 180ug, 用法 im/(1/w)。正确用法为 sc/(1/w)。

3.5 给药次数不合理 如: 患者: 女, 61 岁, 诊断: 原发性胆汁性肝硬化。处方: 熊去氧胆酸胶囊 250mg×25 粒, 口服 250mg 一次, 一日一次。正确用法: 原发性胆汁性肝硬化应该是一次一粒, 每日两次。

3.6 未注明单次剂量及用药部位 如: 患者: 男, 27 岁, 诊断: 尖锐湿疣, 获得性免疫缺陷综合症。处方: 重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊, 每日一次给药。说明书规定: 一次一粒, 每晚一粒阴道给药。处方中男性患者如病情需要, 临床医师可以注明原因并签字, 药师才可调配发放药品。

3.7 重复给药 如: 患者: 男, 46 岁, 诊断: 慢性丙型肝炎, 白细胞减少症。处方: 重组人干扰素 α -1b 注射液 50ug:1ml, 单次 50ug, sc/QOD, 盐酸小檗胺 28mg×48 片, 一次 4 片, 一日 3 次, 利可君片 20mg×48 片, 一次 1 片, 一日三次。处方中盐酸小檗胺片和利可君片均为升白细胞的药品, 所以属于重复给药。

4 讨论

从本次的处方点评结果可以看出,我院处方基本符合《处方管理办法》的相关规定,各项指标如平均用药数、抗菌药物使用率、注射剂使用率均在《医院处方点评管理规范》标准范围下线,这与我院为传染病专科医院密不可分,我院以治疗肝炎疾病为主,目前病毒性肝炎最主要的治疗方法是抗病毒治疗,其中主要手段是口服 1 到 2 种核苷类抗病毒药物。但随着我院不断扩大,科室不断增加,药物品种逐渐增加,希望临床医师及时学习《处方管理办法》高度重视药师总结反馈的处方问题,并及时改正,对存在的问题与药师相互沟通;药学中心应组织相关内容的培训,由药学知识丰富

的药师定期开展合理用药、《处方管理办法》等方面的培训,门诊药师应提高专业知识,改掉只是调配发药的固有模式,对医师开具的处方要从专业的角度直接给予审查并及时反馈问题。只有这样才能保证患者用药安全,提高我院的医疗服务水平。

处方点评的目的是纠正医师在开具处方时的不合理用药的行为,从而提高处方质量,促进合理用药,保障用药安全。处方点评是及时发现不合理用药的重要手段,定期进行处方点评分析,发现问题及时纠正,对存在的问题针对性地对医护人员进行适当的培训,制定合理的干预措施,对促进临床医生的合理用药将产生深远的影响。

急诊药房第二季度处方发现的几点问题

药学中心 王瑞君

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,我院药学中心急诊药房每月随机抽取 100 张急诊西药处方,二季度共计 300 张处方进行评价分析,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 年第二季度处方调查分析结果汇总如下:

一、抽样方法:

随机抽取 2014 年 4 月、5 月、6 月急诊处方各 100 张,就处方中发现的不合理现象逐一记录分析。

二、调查结果

1、抗菌药物使用情况

所调查的处方中,抗菌药物处方 44 张,仅占 14.67%。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。

2、不合格处方情况举例

2.1 给药途径不适宜

例 1:注射用胸腺五肽(10mg),说明书用法是肌内注射或皮下注射,医师处方:静脉滴注/一日一次。

例 2:重组人干扰素 α 1b 注射液(运德素)(10ug: 0.5ml),说明书用法:肌肉、皮下注射或病灶注射。医师处方:雾化、冲洗、涂抹等。

2.2 用法用量不适宜

例 1:利巴韦林注射液(100mg: 1ml)说明书提示:本品 14 岁以下患者静脉滴注单日常规用药次数 2 次,医师处方:1 岁患儿,IVgtt/QD。

例 2:注射用头孢唑肟钠(1g),说明书提示:本品 6 月-18 岁患者静脉滴注单日常规用药次数为 3-4 次,医师处方:IVgtt/QD。

例 3:注射用赖氨匹林(0.9g),说明书提示:本品 18 岁以上患者静脉注射(推注)单日常规用药次数 2 次,医师处方:IVgtt/QD。

例 4:注射用拉氧头孢钠(0.5g),说明书提示:本品 14 岁以下患者静脉滴注单日常规用药次数 2-4 次,医师处方: IVgtt/QD。

2.3 溶媒选择不适宜

例：喜炎平注射液（5ml：125mg）1 支溶于 10%葡萄糖注射液 100ml 中静脉滴注。说明书用法：本品应溶于 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液静脉滴注。

2.4 配液浓度不适宜

例：利巴韦林注射液（100mg：1ml）说明书提示：用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释成每 1ml 含 1mg 的溶液后静脉缓慢滴注，医师处方：利巴韦林注射液（100mg：1ml）5 支溶于 0.9%氯化钠注射液 100ml。

2.5 用法用量含糊不清

例：布洛芬混悬液（100ml：2g），0.02 瓶/必要时服用。准确的用法用量是患者安全用药的前提，使用“必要时服用”等含糊不清的语句给药师审方发药及指导患者用药造成困难，同时可能会留下医疗纠纷的隐患。

三、讨论及建议

近些年来，由中药注射剂引发的安全性问题受到了社会广泛的关注。由于中药注射液的成分复杂，与输液及其他药物配伍不当，会产生溶液的 pH 改变、澄明度变化、絮状物或沉淀出现、颜色改变等一系列变化。

喜炎平注射液说明书用法：本品应溶于 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液静脉滴注，10%的葡萄糖为高渗溶媒，可能加速不良反应和过敏现象的发生，应引起临床医师的注意。

布洛芬混悬液是世界卫生组织推荐给儿童用的退热药之一。用量：口服 5-10mg/公斤体重·次，6-8 小时 1 次。其特点退热平稳且持久，退热持续时间可达 8 小时。而且它对于高热（39℃ 以上）的退烧效果比对乙酰氨基酚要强，持续时间长。但因其有轻度胃肠道反应，

转氨酶增高，偶可影响凝血功能等副作用，过量服用可能有中枢神经系统抑制、癫痫发作等。所以，临床医师在开具处方时应明确服药的剂量及服药时间，以便药师能够正确指导患儿服药。

鉴于急诊病人就诊的特殊性，许多时间依赖型的注射剂不能按照说明书上的用法使用，多数医师采用序贯疗法，以应对疾病治疗的需要。鉴于这种情况，医师可以在处方用法中使用“st.”，而不是“qd.”，这样既满足了临床治疗的需要，又有效避免了“用法用量不适宜”的错误发生。

重组人干扰素 α 1b 注射液（运德素）（10ug：0.5ml），说明书用法：肌肉、皮下注射或病灶注射。而一些医生为手足口患儿开具的用法是“雾化、冲洗、涂抹”等，这种超说明书用法缺乏理论依据和循证医学的数据支持。鉴于这种现象，医院有关部门应该出台相应的管理措施，来规范这种超说明书用药的操作流程，有效规避超说明书用药带来的风险。

处方点评是一项持久的工作，高质量的处方点评一方面可以促进用药的规范性，防范用药失误，另一方面可以提高药物治疗的安全性、有效性和经济性。通过处方点评不断发现和总结不合理用药现象，及时把存在的问题反馈临床和相关部门，并提出相应改进措施，对于我院处方管理、合理用药水平和药学服务水平的提升有着重要作用。伴随我院大通软件的上马，对不合理用药进行实时监控，相信对问题处方的拦截和提示，会对保障患者用药安全，提高医疗服务水平有一定促进作用。

智能毒麻药管理柜在我院住院西药房的应用与评价

药学中心 王瑞君 朱晓虹 王咏梅

随着药房自动化建设，麻醉药品的储存、管理已从传统保险柜模式升级为智能药物管控系统，并在美国等国家得到普及。减少用药差错，降低医疗事故和医患纠纷，是医院持续

质量改进的永恒主题。提高服务质量和工作效率，降低运营成本，全面推进医院信息化建设是医院发展的必由之路。我院自 2012 年起与某物联网技术研究院共同研制开发智能药物

管控系统,通过药品条码和定位管理,实现从药品申领入库到患者应用全程监控,将药品管理延伸至患者用药的最终环节。

住院西药房自 2013 年 6 月采用智能毒麻药管理柜管理住院患者的所有麻醉、精神、毒性药品,为医院麻醉药品和精神药品的规范化管理提供一种全新的模式,提高麻醉药品和精神药品监管水平。从调剂的安全性和药品管理的严谨性都有了实质性的进步。

1 智能毒麻药管理柜硬件设备

1.1 硬件设备由智能毒麻药管理柜和计算机系统、触摸屏、指纹扫描仪、扫描枪、打印机、热敏打印机组成。

智能毒麻药管理柜:金属材质,双侧对开 7 个门及一个电脑触摸屏,内部安装有软件控制的不同规格的抽屉,可容纳 30 个以上的药盒,药盒的大小和数量可通过调整隔板的位置

自由组合,适于存放不同规格、数量的药品,可满足我住院药房毒麻药品的存放。

计算机系统:与 HIS 信息系统对接,实现药品收发、分类、分级、养护、监控等管理功能。

指纹扫描仪:确保操作人员识别、准确登录系统。

扫描枪:可扫描药品的条形码,实现药品使用的全程跟踪。

打印机:用于打印各种单据等。

热敏打印机:随时打印小清单,例如:空安瓿回收清单。

安全锁:配两把钥匙双人管理,柜门紧急开启方式分电子和机械两种,可以应对各种紧急情况。

1.2 智能毒麻药管理柜外观和操作面板

智能毒麻药管理柜外观和操作面板如图 1 所示。



图 1 智能毒麻药管理柜外观和操作面板

Figure 1 appearance and operation panel of Intelligent toxic anesthetic management cabinet

2 主要功能

智能毒麻药管理柜通过自身的软件系统与医院信息系统实现了基础信息的对接。依托医院信息系统实现药品的入库、发药、清点、养护、监控、查询、记录等环节的工作,并可根据实际需要设计制作打印各种统计表格,使药品调剂实现信息化、自动化和安全性的理念。

扫描枪、触摸屏使取药更准确,取药时有药品效期、库存及病人药物过敏信息、用药史以及配伍禁忌等预警提示,保证患者用药安全。

2.1 登录设置

登录方式有用户名和密码登录或者指纹登陆两种方式。通过登录设置可以设定使用者



的权限，不同的用户有不同的授权级别，便于药品的分级管理和信息追踪。

2.2 药品信息管理

智能毒麻药管理柜可读取医院信息系统的药品信息，包括药品名称、规格、厂家、批号，有效期、数量等，然后根据需要设定药品在药柜中存放的药盒位置、上下限报警、有效期预警等，便于药品养护监控。

2.3 智能毒麻药管理柜的基本操作流程

2.3.1 智能毒麻药管理柜药品入库操作流程：

点击触摸屏“登录”按钮，自动接收到 HIS 系统药品入库单→选择调拨入库单（单号与 HIS 确定的入库单号相同）→批量入库→柜门自动弹开，药品库位 LED 指示灯亮起，显示药品数量，药师核对药品信息后进行填充，点击“OK”键，其他需要填充的药品柜门依次弹开。电脑信息屏信息与 LED 显示器信息同步，药师可在任意界面进行操作。

2.3.2 智能毒麻药管理柜药品发放操作流程：

自动接收 HIS 系统的发药单，“登录”后进入调拨出库→选择调拨出库单（单号与 HIS 确定的出库单号相同）→点击批量出库，药柜根据信息提示依次弹开柜门，药品库位 LED 指示灯显示药品数量，药师取药进行确认，完成药品发放过程。

2.3.3 智能毒麻药管理柜病区退药操作流程：

自动接收 HIS 确定的退药单，“登录”后选择退药单号→输入批号→填充药品，退药入库操作完成的同时实现药品批号管理。

2.3.4 智能毒麻药管理柜药品清点操作流程：

智能毒麻药管理柜可以实现即时清点、定时清点和建立班班交接制度。登录系统→库存清点→打印库存清单→核对药师登录→柜门依次打开→完成双人清点过程。如在清点过程中有任何药品信息修改，系统会自动记录并提示。

2.4 智能毒麻药管理柜远程监控功能

在病区配备的智能药柜及智能药车，通过网络与药房智能药柜链接，药师可通过登陆系统浏览病区药柜的药品信息，实现病区药品的终端管理。护士可在智能药柜上接受 HIS 系统传输的取药信息进行操作，保证患者及时用药。智能药车的可移动性，适合手术室及 ICU 的药品取用。另外，特别设置麻醉药品存储单元及空安瓿回收装置，采用触点式麻醉药品单支管理模式，每支麻醉药品均绑定唯一点位，如采用任何方式变动药品，系统均可自动记录。系统默认取用麻醉药品及空安瓿回放为一个完整取药过程，若空安瓿没有及时送回，信息屏上会提示还有未完成的医嘱。

图 2 为麻醉药品存储药盒和空安瓿回收箱。



✓ 空安瓿和打印的安瓿清单放入单向回收箱，双人双锁。

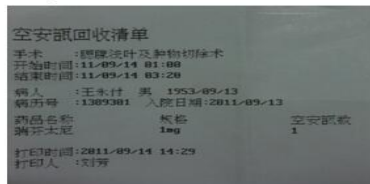


图 2 麻醉药品存储药盒和空安瓿回收箱

Figure 2 Narcotic drugs storage kit and Empty bins ampoule

2.5 智能毒麻药管理柜报表功能

可查询打印库存报表、库存清点报表、空安瓿核对报表、用户登录报表、药品操作记录报表（查看所有药品收费项目、存取情况）、库存位置报表、发药历史报表（查看发药详细情况，追踪每一支药品去向）、药品入库清单、药品发放清单、红处方登记报表等。

3 智能毒麻药管理柜的应用评价与体会

智能毒麻药管理柜实现药品的全程可追溯。从药品的采购、入库、请领、调剂、发放、配置、使用的闭环管理，可对单支药品进行批号、效期记录及条码验证，当药品出现质量问题时，可以追溯到该批次的药品发到了哪个科室、哪个患者，并及时纠正，保证临床用药安全。药师通过设定病房智能药柜的药品种类、基数、上下限报警，使药师在药房内对病房药柜进行动态监控；并通过周期性到病区药柜填补基数，进行药品养护，以保证临床药品供应。病房智能药柜从一定程度上实现了药品的药库、药房、病房的三级智能化管理，减少了药品发药的频次，使药师更多时间投入到药事服务当中去。

目前，智能药柜在运行中还存在一些不足之处，如硬件方面，柜门只能打开 90°，药师取药时视野受限，且抽屉式药品库位无法自动弹出。智能药柜无冷藏药品的存储单元及密闭遮光药盒，使药品存储品种受限。软件方面，某些操作界面还不够简洁等。

麻醉药品的管理是药品安全管理重中之重。法律规定下的“五专制度”带来管理严谨的同时，也使药师的工作量日趋繁重。智能毒麻药管理柜的报表功能，可将药师原来一天完成的麻醉药品处方抄录、核对工作缩减为 1 小时。极大地简化了药师日常工作的繁琐步骤，并且减少了手工抄录处方可能出现的错误，提高了工作效率和正确率。医疗体制改革对药事管理提出更高的要求，药师必须持续寻找信息化和自动化与药房实践结合的新方式，提高药学职业的社会价值。智能毒麻药管理柜的出现，为医院毒麻药品的科学管理开拓了新的发展方向，相信在不久的将来，这种智能药物管控系统会在医院药物管理工作中发挥不可小觑的作用。

研究进展

胃食管反流病相关研究进展

随着肥胖造成的问题呈指数性的增长，世界范围内胃肠反流性疾病及其并发症的发病率也明显增加。其中人们特别关注的是中心性肥胖和包括食管腺癌在内的胃肠反流性疾病相关并发症之间的关系。

因对胃肠反流性疾病的流行病学和病理生理学了解的深入，早期认为胃食管反流是因为一个主要机制引起的发病率增加，但目前人们越来越接受胃肠反流病是一个多因素疾病。其诱发因素例如肥胖、年龄、遗传因素、妊娠以及创伤等同样可能在胃食管连接处受损导致病理性反流中发挥作用，并引发相应症状。

一些持续存在的因素如肥胖、神经肌肉功能不全以及食管纤维化导致疾病恶化进展，并最终共同导致明显的食管裂孔疝形成。

而食管裂孔疝目前被认为能够影响大多数可以引起胃食管反流的机制，包括括约肌压力降低、一过性食管括约肌松弛、食管排空能力以及酸袋的位置等，成为导致胃食管反流发生的主要参与者，这就解释了为何食管裂孔疝与疾病的严重程度以及粘膜的损伤相关。

随着质子泵抑制剂的应用，胃肠反流疾病在治疗管理上也发生了显著的变化，目前治疗的主要挑战由促进粘膜愈合演变为减少质子泵抑制剂抵抗的症状。

与此同时人们也逐步认识到反流的症状同样存在弱酸性反流和无酸性反流，所以寻找新的复合物或是微创治疗方法以减少各种类型的反流成为必要。

总之，与过去相比较，我们对胃肠反流疾病的认识存在巨大的演变，毋庸置疑，这将影响未来应该采用何种方法治疗胃肠反流性疾病。

在过去的 40 年里，反流性疾病逐渐从一个大家都不甚了解的疾病发展为消化病学主要的临床问题。但反流性疾病发病的机制了解还甚少，实际上我们对于胃食管反流病的发病机理、临床表现以及流行病学的了解也在不断更新。

最初，反流被认为是食管炎和食管裂孔疝的同义词，后来认为其实是一种动力异常，是食管括约肌或食管蠕动异常所致，再来有人提出，反流是一种酸相关的消化性功能障碍。目前认为反流是一系列异质性疾病的集合，包括所有上述涉及的内容。

每一个时期胃食管反流病概念上的进展都会带来诊断和治疗方法的飞跃。吞钡造影首先发现了食管裂孔疝的存在并第一次可视性发现了反流。测压法及后续改进的检测方法可以对之前难以评估的食管下段括约肌功能进行检测。内镜检查可以对糜烂性食管炎进行分级。实时食管 pH 值监测可以对非糜烂性反流性疾病检测。

然而，随着我们对胃食管反流病理解的加深，一个关键的进展是在临床上广泛的使用质子泵抑制剂。但人们显然过高估计了质子泵抑制剂的应用，现在正是一个新的对胃食管反流疾病的定义、流行病学、病理过程以及治疗进行反思的好时机。

一、胃食管反流病定义

蒙特利尔会议将胃食管反流病（GORD）的概念定义为：“当胃内容物反流引起一系列症状和/或并发症的状态。”这是首次从何种因素引起胃食管反流病对其进行定义。

蒙特利尔定义的创新之处在于开始探索糜烂性和非糜烂性疾病之间、食管和食管外表现之间的相关性。定义中并未对症状的严重程度进行衡量，即只要是存在胃内容物的反流，即便不存在例如烧心等反流症状，也将其归为胃食管反流病。

而难治性胃食管反流病的定义也由“持续存在的粘膜病变”变更为“潜在的胃食管反流症状并未因使用质子泵抑制剂治疗而改善”。

二、胃食管反流病的流行病学

全球胃食管反流病的发病率在增加。而食管腺癌的发病率和死亡率也有所增加。胃食管反流病引起的相关并发症、反流症状、巴瑞特食管、食管腺癌因性别、地理位置、种族而有所不同（图 1）

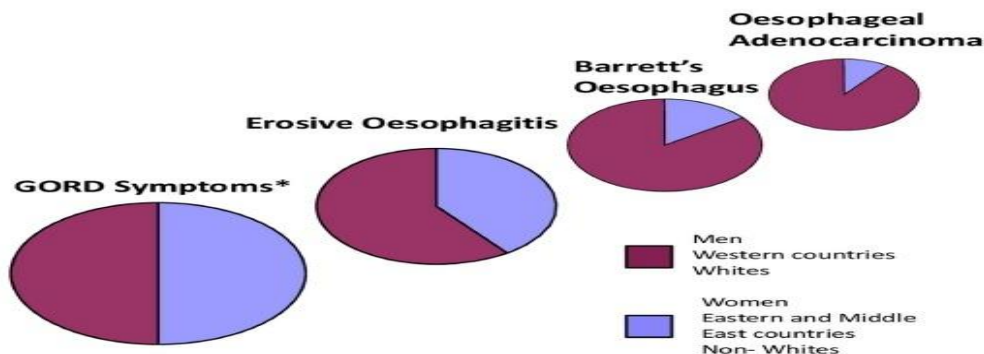


图 1. 胃食管反流病及相关并发症流行病学特征示意图。

肥胖的发生率上升和幽门螺杆菌感染率下降与早发作胃食管反流病增加有关。这直接导致了大规模人群长期存在慢性胃食管反流,继而引起巴瑞特食管和食管腺癌发生率增加。腹型肥胖同样是巴瑞特食管和食管腺癌发生率增加的独立危险因素。

中央型肥胖会导致腹压增加,促进胃食管反流及食管裂孔疝的形成。而且肥胖诱发巴瑞特食管和食管腺癌还要除外引起胃食管反流的其他机制,如诱发炎症反应,释放各种代谢产物、细胞因子、趋化因子等,导致不典型增生的发生。

儿童胃食管反流病的发病率也有所增加,直接导致慢性胃食管反流病发生率增加。胃食管反流症状持续时间长,导致巴瑞特食管、食管腺癌发病率上升。在美国,婴幼儿出现胃食管反流病的发生率在 2000 年至 2005 年期间上升了 3 倍,而其中无症状的患者中 40%-50%在诊断 10 年后,开始需要进行药物治疗。

虽然在存在或治疗幽门螺杆菌和胃食管反流病症状之间无一致的相关性,但一项综合数据显示,幽门螺杆菌可能是糜烂性食管炎、巴瑞特食管和食管腺癌的预防性因素。一项 meta 分析结果显示幽门螺杆菌特别是 *cag-A* 型菌株是巴瑞特食管的保护性因素。

这可能是因为幽门螺杆菌造成的胃炎或胃上皮细胞萎缩,导致产酸减少,食管暴露于低 pH 的环境中风险降低,进而使得巴瑞特食管及食管腺癌发生风险降低。

幽门螺杆菌感染同时也可以部分解释胃食管反流病的流行病学特征,在低巴瑞特食管和食管腺癌发生率的地区幽门螺杆菌的感染

很常见,但是目前并没有证据证实幽门螺杆菌或其相关胃炎的发病在男性和女性中存在差异。

三、胃食管反流病发病机制的相关理论学说

最初人们对胃食管反流病的理解是等同于食管裂孔疝,继而发现食管下段括约肌功能的影响,再来提出一过性食管下段括约肌松弛学说,现在人们逐渐认识到胃食管反流病实际是所有上述因素均可参与且存在相互作用的多因素疾病。

近年来关于胃食管反流病的发病机理认识的重大发展主要有以下几个方面(图 2):

(1) 认识到胃食管交界处是食管下括约肌复合体的重要组成部分,而膈脚是防止张力诱导反流发生的主要结构。

(2) 一过性食管下括约肌松弛而非食管下括约肌松弛是导致胃食管反流发生的主要机制。

(3) 食管内酸清除时间延长而非频繁的胃酸反流事件是引起食管炎症及相关后遗症的主因。

(4) 食管胃交界处依从性下降导致每次反流发生进入食管的胃内容量增加、限制气体反流能力下降以及出现症状性胃食管反流病几率上升。

(5) 再次发现餐后酸分泌高峰分泌的胃酸在近端胃与食糜混合很少。

(6) 认识到食管肌层固有层中的纵行肌肉对于控制食管下括约肌的开放以及诱发反流症状至关重要。

(7) 证实食管裂孔疝可以影响或者加重上述所涉及的所有因素。

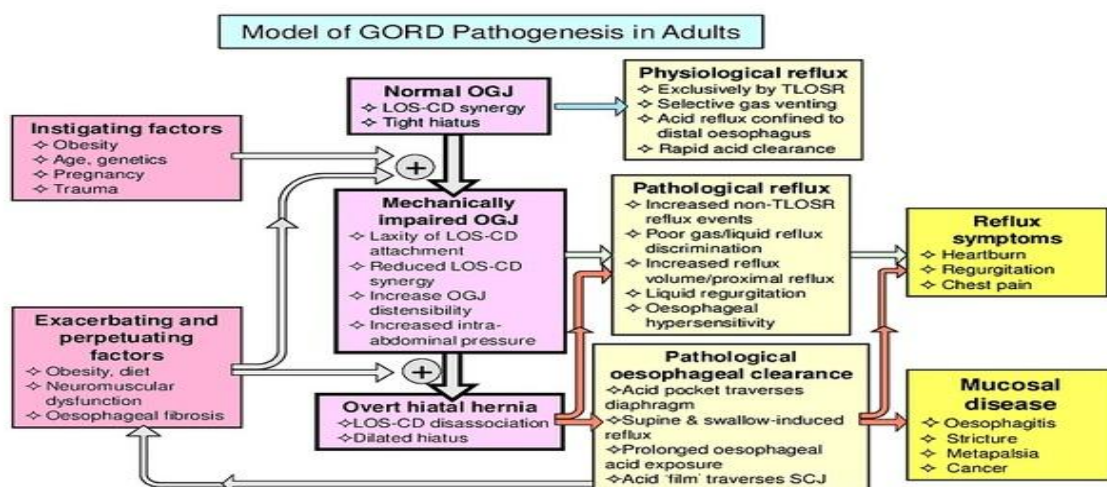


图 2. 胃食管反流病发病机制模式图

四、有症状胃食管反流病的处理方案

最初，人们是将胃食管反流病与食管炎等同起来的，这时的治疗目标即是促进损伤的食管粘膜愈合。随着对胃食管反流病了解的深入，持续的反流症状或当无食管炎存在时的反流症状如何进行治疗越来越引起人们的重视。

质子泵抑制剂可以有效减少食管炎进展以及出现烧心、反刍、胸痛、咳嗽、喉炎和哮喘的情况。但是现在发展既能有效抑制反流又可同时治疗影响疾病发生的相关因素的替代性治疗方案十分必要，因为无酸性或弱酸性的反流同样可以引起反流症状，而这类患者可能对质子泵抑制剂方案反应较差。

（一）生活习惯的改善及控制体重

因肥胖特别是腹部肥胖是胃食管反流病的重要发病机制，所以进行合理的饮食/避免进食会引起或加重反流的食物对于降低胃食管反流的发生有效。研究表明，即使在 BMI 正常的女性人群中，当 BMI 降低 $3.5\text{kg}/\text{m}^2$ 时，胃食管反流病发生的风险降低 40%。

但若要通过减肥手术达到控制体重的目的，则需要注意不同的手术术式对胃食管反流存在不同的影响。胃束带手术、胃袖切除术均

可导致胃食管反流及食管炎的发病率上升，只有 R-en-Y 型胃旁路手术具有减少反流发生控制反流症状的作用。

（二）降低胃内酸度

虽然在胃食管反流病患者中胃酸的分泌量与无症状的对照组比较无显著差异，但对于有症状的胃食管反流病最广泛应用的治疗方案仍是减少胃酸的分泌。一般的抗酸药物可用于治疗有轻微症状的胃食管反流病，其特点是起效快，但效力持续时间短。

H₂ 受体拮抗剂可用于按需应变的症状发作治疗。

质子泵抑制剂是一线的控制中到重度胃食管反流患者的治疗方法。现在市面上常见的不同质子泵抑制剂药物的疗效基本一致。但是若使用一种常规剂量的质子泵抑制剂治疗效果不佳时，改用另一种可能有效。或者加大用药剂量也可使患者获益。

（三）对制酸治疗无应答的反流症状

制酸治疗减少胃酸分泌对于潜在胃食管反流症状的效果并不稳定。可能因为胃酸分泌过多并不是胃食管反流病的主要发病机制，而且很大一部分反流症状并不是由酸反流引起

的。所以这部分患者很可能是质子泵抑制剂治疗无效的患者。

对于质子泵抑制剂治疗无效的患者，有必要进行食管动态 pH 值监测，只有当动态 pH 值始终在正常范围内，停用质子泵抑制剂才是合理的，而只有管腔内 pH 电阻监测仪测定 pH 值才是准确的。

根据监测的 pH 值，可以将对质子泵抑制剂治疗反应差的患者分为 4 类（图 3）。每个类型都有独特的治疗注意事项。其中第 4 类是最好处理的。该类患者为生理性反流，可以排除胃食管反流病的诊断，对于该类患者任何抗反流治疗效果都不佳，应该寻找新的替代治疗方法。

较为复杂的是 3 型，该类型患者反流量大，但在反流发生和症状出现之间无明显时间关

联性。学术上讲，这类患者患有胃食管反流病。具有肺部和耳鼻喉症状的患者是此类的典型代表，其治疗尤其棘手，因缺乏任何抗反流治疗方案对此有效的高质量证据。

2 型患者治疗也十分具有挑战性。此型患者具有胃食管反流病存在的生理依据，但因存在食管高敏感性，情况相对复杂，可能会降低传统抗反流治疗方案的效果。同样，缺乏任何抗反流治疗方案对此类型治疗有效的高质量证据。坊间数据提出使用感知调节器可能有效。1 型患者有反流存在的生理证据，并有大量反流存在的临床表现，反流和症状之间存在明显的相关性。此类型患者可以从替代性疗法，如更换药物、加大质子泵抑制剂剂量或手术治疗中获益。

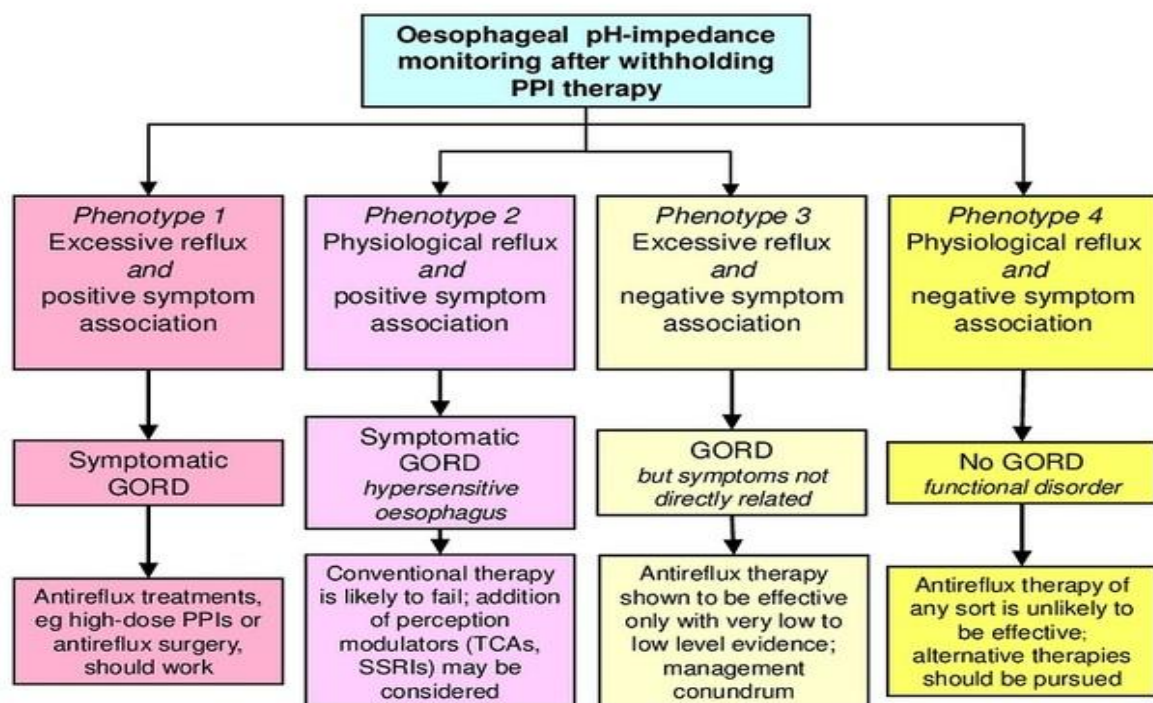


图 3. 根据食管动态 pH 值监测对质子泵抑制剂治疗无效的反流患者进行分类

虽然上图将对质子泵抑制剂治疗效果差的反流患者进行了分类，但实际上该类人群所占比例非常小。

（四）除制酸药物之外的其他治疗选择

促动力药物加速胃排空、增加食管下括约肌张力并加速食管反流物的清除，看似可以使

胃食管反流病患者获益。然而使用胃复安、多潘立酮和西沙比利治疗并未获得理想的减轻反流症状的效果。

另一种替代治疗策略是靶向一过性食管下括约肌松弛。如 GABA-B 受体拮抗剂巴氯芬可部分抑制反流,但该药物因其有明显的神经系统副作用,并不适用于胃食管反流病的治疗。同时也有巴氯芬类似物和其他一过性食管下括约肌松弛拮抗剂,但都因明显副作用限制了使用。

靶向治疗食管高敏感性是另一种可选的替代治疗方式。如 TRPV1 拮抗剂,但有关研究尚未取得成功。有数据显示三环类抗抑郁药物和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对降低食管高敏感性有效,但缺乏对照研究数据的支持。

近期提出的一个关于反流性食管炎发病机制比较新的概念是酸袋的形成。是指某些情况下餐后在近端胃会选择性的出现高酸状态。近期的研究证据表明,酸袋形成是餐后反流及有症状的反流形成的主要机制,并提出以此为靶点进行治疗。其中的一种治疗方法是开发药物联合应用藻朊酸盐和抗酸剂。藻朊酸盐是一种提取自海藻的多糖,结合水之后可以形成粘性胶悬浮于近端胃部。盖胃平即为藻朊酸盐和保护胃黏膜药物的联合制剂。

研究证实盖胃平可以显著增加形成的酸袋与胃食管交界处之间的距离,甚至可以使酸袋消失。一项安慰剂对照研究指出,在 110 名有症状的胃食管反流患者中,使用盖胃平与安慰剂组相比较可以有效减轻反流症状。

(五) 非药物治疗的选择

腹腔镜下胃底折叠术被证实可以有效减少所有酸性、弱酸性或非酸性的反流症状。但一项 5 年的随机对照研究结果显示,与使用埃索美拉唑相比较,该术式对症状缓解并无显著优势。就残留症状而言,质子泵抑制剂组患者更多存在持续性的反刍,进行胃底折叠术的患者持续症状多为吞咽困难、腹胀和嗝气。

近年,学者们对是否可以在内镜下模拟腹腔镜手术治疗进行了大量研究。但结果不尽如人意。研究显示利用内镜下缝合技术和内镜下射频消融技术进行治疗的胃食管反流患者与进行假手术治疗的患者比较,症状改善并无差别。因此对于内镜下抗反流治疗方法并不推荐临床应用。

一项为期 2 年的非对照研究结果提出,在不存在食管裂孔疝的患者中,一种经口的折叠设备 EsophyX 可以促进胃食管反流症状缓解并减少对质子泵抑制剂的应用。

另一种可选择的腹腔镜下抗反流技术是在胃食管交界处放置一条磁珠组成的可动性束带,研究证实可以有效减少食管的酸暴露情况(由 10.9%下降至 3.3%),可以有效改善症状并减少质子泵抑制剂的使用。但该研究缺乏假手术对照组且随访时间只有 1 年。

第三种技术是利用腹腔镜植入电极对食管下括约肌进行电刺激,通过刺激食管下括约肌收缩来增加括约肌张力、减少反流、减轻症状,同样该研究缺乏假手术的对照组进行比较。

总结

世界范围内胃食管反流病及其并发症(糜烂性食管炎、巴瑞特食管和食管腺癌)的发生率明显增加。近期中央型肥胖和胃食管反流病之间的相关性的发现解释了为何白种男性患者更容易出现并发症。

同时人们逐渐认识到,胃食管反流病并非单一机制引起,而是一个多因素疾病。质子泵抑制剂的应用使得胃食管反流症状得到了明显改善。治疗的难点也由“促进粘膜愈合”转变为“减轻质子泵抑制剂抵抗症状”。

同时,人们进一步认识到弱酸及无酸暴露均可引起反流,由此引申出需要寻找新的复合物靶向非酸性反流产生的机制进行治疗以减轻所有类型的反流症状(包括对质子泵抑制剂治疗反应差的类型)。这是治疗胃食管反流病面临的新的挑战。(摘自:丁香园网站)