

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.026

某院过敏性紫癜临床用药合理性循证分析

林航羽, 杨秀娟, 葛浩楠, 蒋潇潇, 马俊, 徐霞, 曾树燕, 吴晖[△]

(昆明医科大学第一附属医院药剂科, 云南昆明 650000)

摘要:目的 分析某三甲医院过敏性紫癜(HSP)临床用药的合理性。方法 收集医院2018年3月过敏性紫癜处方153张, 对处方用药情况进行统计, 对用药合理性进行循证分析。结果 该院HSP临床治疗药物60种, 包括抗过敏药物、糖皮质激素等10大类, 其中复方甘草酸苷是该疾病门诊处方中被开具最多的药物。结论 该院HSP临床用药基本合理, 个别药物使用的适宜性仍有待进一步研究。

关键词:过敏性紫癜; 循证分析; 合理用药

中图分类号: R969.3; R986; R975

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)21-0083-04

Rationality of Clinical Medication of Henoch-Schönlein Purpura in a Hospital: An Evidence-Based Analysis

LIN Hangyu, YANG Xiujuan, GE Haonan, JIANG Xiaoxiao, MA Jun, XU Xia, ZENG Shuyan, WU Hui

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650000)

Abstract: Objective To analyze the rationality of clinical medication for Henoch-Schönlein purpura(HSP) in a 3A hospital. **Methods** Totally 153 prescriptions of HSP in March 2018 in our hospital were collected, the situation of prescription medication was statistically analyzed, and the evidence-based analysis of the rationality of medication was carried out. **Results** There were 60 kinds of clinical drugs used in the treatment of HSP, including 10 categories such as antiallergic drugs and glucocorticoids. Among them, compound glycyrrhizin was the most prescribed drug for this disease in outpatient prescriptions. **Conclusion** The clinical medication of HSP in our hospital is reasonable, but the suitability of individual drugs remains to be further studied.

Key words: Henoch-Schönlein purpura; evidence-based analysis; rational drug use

过敏性紫癜(HSP)是主要以小血管炎为病理改变的全身综合征, 临床表现为非血小板减少性可触性皮肤紫癜, 伴或不伴腹痛、胃肠出血、关节痛、肾脏损害等症状, 多数呈良性自限性过程, 但也可出现严重的胃肠道、肾脏及其他器官损伤, 其病因可能涉及感染、免疫紊乱、遗传等因素^[1]。HSP发病机制以IgA介导的体液免疫异常为主, IgA沉积于小血管壁引起的自身炎症反应和组织损伤在发病中起重要作用^[1]。HSP病因涉及广泛, 临床用药类型繁多, 涉及范围较广。本研究中对我院HSP门诊处方用药情况进行了统计, 并对用药合理性进行循证分析, 以期HSP药物治疗和医疗机构药师处方审

核提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

收集我院皮肤科门诊2018年3月处方共15233份, 其中HSP处方153份(约占1.00%)。统计153份处方的用药情况, 包括药物种类、药名、药物处方占比等。根据HSP国内外诊疗指南、药品说明书、公开发表的国内外文献等资料进行循证分析。药物处方占比(%) = 该药出现的处方数/总处方数 × 100%。

2 结果与分析

2.1 门诊处方药物使用情况

153张HSP处方中, 用药60种。用药处方量占比排

第一作者: 林航羽, 女, 硕士研究生, 初级药师, 研究方向为临床药学及药代动力学, (电子信箱)304372391@qq.com。

[△]通信作者: 吴晖, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学与药理学, (电子信箱)649800315@qq.com。

- 硫仑样不良反应的文献分析[J]. 中国执业药师, 2016, 13(11):39-43.
- [15] 吴友娥. 2例双硫仑样反应分析[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(5):250-251.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 关于修订头孢曲松钠说明书中警示语和注意事项的通知[EB/OL]. (2007-2-15). [2018-03-15] <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1706/10663.html>.
- [17] 王虹, 王彤. 头孢曲松钠为何不能与含钙注射液合用[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(9):138.
- [18] 吴小艳. FDA更新头孢曲松钠与含钙产品联用的信息[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4):301.
- [19] UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case

- causality assessment[EB/OL]. (2014-04-02) [2018-03-15]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf?ua=1.
- [20] 王芳, 李永辉, 郭瑞峰, 等. 从用药安全的视角分析国内外注射用头孢曲松钠说明书差异[J]. 中国医药导报, 2018, 15(29):157-160.
- [21] 刘爽, 乔艳, 刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析[J]. 中南药学, 2016, 14(11):1177-1182.
- [22] 徐厚明, 刘晓锐, 孙骏, 等. 217例儿科头孢曲松与其他药物联合使用不良反应报告分析[J]. 徐州医学院学报, 2008, 28(11):764-767.

(收稿日期:2019-04-11)

前10的药品为复方甘草酸苷、枸地氯雷他定、双嘧达莫、甲泼尼龙、灯盏生脉胶囊、氯化钾、拉呋替丁、碳酸钙、清热消炎宁片、地奈德乳膏。复方甘草酸苷用药处方量最高(24.84%)。详见表1。

表1 2018年3月HSP处方用药情况

药品类别	药品名称	占比(%)	药品类别	药品名称	占比(%)
抗过敏药物	枸地氯雷他定	15.69	维生素及微量	维生素B ₁₂	0.65
	咪唑斯汀	0.65	元素类	地奈德乳膏	5.88
	依巴斯汀	5.23		5%复方硫磺	1.31
	氯苯那敏	1.31	外用制剂	甲硝唑	3.27
	西替利嗪	1.31		青鹏软膏	1.96
糖皮质激素	甲泼尼龙	13.07		夫西地酸	1.96
	甲泼尼龙琥珀酸钠	1.96		肝素钠软膏	1.31
	醋酸泼尼松	1.31		过氧苯甲酰	0.65
	复方倍他米松	1.31		除湿止痒洗剂	0.65
免疫调节药物	卡介菌多糖核酸	2.61		白色洗剂	0.65
	胸腺肽	2.61		灯盏生脉胶囊	13.07
	环孢素	1.31		四妙丸	3.27
			中成药	云南红药胶囊	1.96
抗血小板制剂	双嘧达莫	13.73		清热消炎宁片	6.54
抗感染药物	甲硝唑	2.61		白芍总苷	3.92
	五水头孢唑林	0.65		雷公藤多苷	3.27
	头孢克洛	0.65		玉屏风胶囊	2.61
	阿奇霉素	0.65		裸花紫珠片	2.61
抑(抗)酸药	拉呋替丁	7.19		蓝芩口服液	1.96
	硫糖铝	1.96		复方地龙	1.96
	兰索拉唑	1.96		龙灯胶囊	1.31
	泮托拉唑	1.96		复方甘草酸苷	24.84
	铝镁加	1.31		甲钴胺	1.96
	奥美拉唑	0.65	其他药物	沙利度胺	4.58
维生素及微量	氯化钾	7.84		贝飞达	1.96
元素	维参锌	1.31		谷胱甘肽	1.96
	碳酸钙	6.54		硝苯地平	1.96
	维生素C	3.92		加巴喷丁	1.96
	葡萄糖酸钙	3.27		利多卡因	1.96
	维D ₂ 磷酸钙	1.31		鼠神经生长因子	1.96
	赖氨酸锌	0.65			

2.2 用药合理性循证分析

2.2.1 主要用药

抗过敏药物及抑酸药物:抗过敏治疗及抑酸治疗是HSP治疗的常用方法。国内外有大量文献将其作为基础治疗方法,但总体文献质量偏低,缺乏高质量的临床试验依据证实^[1]。也有研究表示,西咪替丁能阻滞组织胺激活小血管H₂受体,降低小血管通透性,减轻皮下组织、黏膜及内脏器官水肿和出血,并能减少组织胺、胃泌素及乙酰胆碱诱导胃酸分泌,保护胃黏膜,防止胃肠道出血^[2]。由于胃肠道反应是HSP的常见症状(发生率为50%~75%),在一定程度上使用抑酸抗酸药也具有一定的合理性。

糖皮质激素:可改善HSP患者胃肠道症状、关节症状

(关节炎)、血管神经性水肿,也可用于肾损害较重及表现为其他器官损害的急性血管炎患者。早期应用激素可有效缓解腹部及关节症状,明显减轻腹痛,可有效改善HSP肾脏症状,但多个随机对照试验证明,其并不能阻止HSP患者肾病的发生,也无证据证明其能预防HSP的复发^[1]。

免疫调节药物:临床指南显示,糖皮质激素治疗HSP反应不佳或依赖者可加用或改用免疫抑制剂。HSP常用免疫抑制剂为吗替麦考酚酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤、咪唑立宾、环孢霉素A、他克莫司等,但目前尚无较高质量的研究证明其对HSP肾脏以外症状治疗的有效性^[1]。该院除了使用指南推荐免疫抑制剂环孢素外,还使用了免疫调节剂卡介菌多糖核酸及胸腺肽。HSP患者机体免疫功能紊乱,细胞免疫功能低下,体液免疫处于高反应状态^[3]。卡介菌多糖核酸作为一种双向免疫调节剂,可从以下环节发挥作用^[4]:刺激单核-巨噬细胞系统,致敏T淋巴细胞,分泌和释放系列细胞因子(如白细胞介素2等),增强机体的细胞免疫功能^[5];提高Th₁/Th₂的比值,减少B细胞的产生及活化,进一步减少免疫球蛋白IgE的产生,达到稳定肥大细胞和抗过敏作用;调节体液免疫,使毛细血管的通透性降低,减少沉积在血管壁的免疫复合物,从而抑制血管壁的渗出,减轻渗出性出血和水肿^[6]。有研究显示,采用卡介菌多糖核酸治疗HSP疗效良好,疾病复发次数明显减少^[4]。同时,卡介菌多糖核酸还表现出较好的缓解腹痛及便血的效果^[4]。胸腺肽具有调节免疫、改善微循环、减少免疫复合物形成、抗感染作用,有保护肾功能作用,其主要作用是促进T细胞不同程度分化成熟为具有各种特殊功能的T细胞亚群,对HSP有一定效果^[7]。

抗血小板制剂:该院使用的抗血小板制剂有双嘧达莫及肝素钠软膏。有对照试验研究证实,肝素有预防肾损害作用^[1],但肝素钠外用制剂的作用并未提及。小样本研究未证实双嘧达莫有预防肾损害的作用,但不能完全否认双嘧达莫的肾损害预防作用。

抗感染药物:上呼吸道感染是HSP的常见触发因素,HSP感染病原菌可有溶血性链球菌、幽门螺杆菌、金黄色葡萄球菌、病毒、肺炎支原体等,该院使用头孢类及阿奇霉素预防或治疗急性感染用药合理。甲硝唑的使用可引起HSP发生^[8],同时并无相关文献证明可使用甲硝唑治疗过敏性紫癜,故其使用的合理性有待进一步证实。

维生素及微量元素类:HSP患儿全血铜、锌、钴含量均低于正常儿童,以血锌降低明显^[9]。因此,维参锌、赖氨酸锌的使用存在一定的合理性。葡萄糖酸钙可减少毛细血管通透性,提升致密度,同时钙离子具有保持心、肾、肺等重要器官的稳定性,调节人体的神经功能和抗过敏等作用,可用于HSP的治疗^[10]。张娜^[11]发现,用西咪替丁联合葡萄糖酸钙治疗小儿过敏性紫癜时,患者消

化道症状、泌尿系统症状、皮肤症状及关节症状消失用时均较常规治疗组少。维生素 C 可增强毛细血管的抗力,降低毛细血管通透性及脆性,减少炎性渗出^[12]。由于伴胃肠道出血的患者多需禁食,会伴有钙磷钾元素及部分维生素的缺乏,因此也可给予相应补充。

外用制剂:该院外用制剂中,大部分为杀菌、收敛、祛湿止痒、活血化瘀等药物,针对 HSP 出现的皮肤症状进行的对症治疗,用药基本合理。但甲硝唑、夫西地酸、过氧苯甲酰使用的合理性有待进一步证实,也不排除其用于其他合并症状。

中成药:HSP 中医辨证分多种类型,治疗早期当祛邪,迁延期应顾护气阴,消除紫癜。实证以清热凉血为主,随证配用祛风通络、缓急和中;虚证以滋阴降火、益气摄血为主,活血化瘀贯穿始终^[13]。灯盏生脉胶囊、玉屏风胶囊等属益气养阴类;清热消炎宁、四妙丸、裸花紫珠片、蓝芩口服液等具有清热解毒、消炎止痛、利湿、收敛、止血等作用^[14-15]。白芍总苷、雷公藤多苷等具有抗炎、调节免疫、祛风解毒、除湿消肿等作用,可针对 HSP 常见的关节症状进行治疗。同时,雷公藤多苷可用于过敏性紫癜性肾炎的治疗^[16]。云南红药胶囊、复方地龙、龙灯胶囊等具有止血镇痛、祛风除湿、活血散瘀、舒经通络等作用,均可用于 HSP 的治疗。

复方甘草酸苷^[17]:复方甘草酸苷具有抗炎、抗变态反应、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等多种药理作用,可选择性抑制磷脂酶 A₂ 与脂加氧酶的活性,降低前列腺素、白三烯等炎性介质的分泌及释放,发挥抗炎作用;其代谢产物可抑制 11-β 羟甾醇活性,发挥类糖皮质激素效应,降低或清除免疫复合物,减轻免疫反应,降低肾损伤。其联合西药治疗过敏性紫癜,可能通过抑制 T 细胞活化,调节 Th₁/Th₂ 失衡,进一步减轻炎性反应,改善免疫功能。

沙利度胺:沙利度胺由于其致畸性,临床应用存在争议,但其在免疫、抗炎、抗血管生成方面作用好,在多种难治性皮肤病中具有良好的治疗效果^[18]。其可通过抑制多种白细胞介素的释放,抑制中性粒细胞趋化,抗组胺及抗 5-羟色胺等作用机制发挥抗炎、中枢神经镇静、免疫调节等作用^[19]。

2.2.2 其他

儿童肠道菌群失调可能是引起过敏性疾病的主要原因^[20]。HSP 患儿急性期肠黏膜屏障功能受损,肠道菌群结构可能存在失调情况,尤其是伴有消化道症状的患儿,主要以双歧杆菌、乳酸杆菌含量下降为主,恢复期仍较正常菌群明显偏少,肠道菌群仍处于紊乱状态,一定程度地阻碍肠道黏膜恢复及炎性反应的抑制,从而影响疾病的发生及转归,口服双歧杆菌可明显降低儿童腹型 HSP 的复发,安全性较高^[21]。

部分 HSP 患者存在神经系统受累现象,甲钴胺可

用于周围神经病变等的对症治疗,鼠神经生长因子可通过促进神经损伤恢复发挥作用,加巴喷丁目前已成为治疗神经病理性疼痛的一线用药,除了可治疗 HSP 神经受累现象外,还可改善皮肤瘙痒症状^[22]。

硝苯地平作为钙离子拮抗剂,可通过阻断钙离子跨膜内流,拮抗内皮素,减轻血管炎及血管痉挛,同时减少氧自由基的产生,改善肾血流动力,具有肾脏保护作用,可用于紫癜性肾炎^[23]。另外,还具有抑制血小板聚集作用,可延缓 HSP 免疫性毛细血管炎损害。

HSP 患儿急性期血清脂质过氧化物显著增高,全血超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽降低。同时,紫癜性肾炎可产生大量氧自由基,极为活跃的活性氧和血清脂质过氧化物可通过放大炎性反应、血栓形成、形成变态反应和直接作用造成局部和全身组织的成分破坏。还原型谷胱甘肽在体内起活性氧化还原作用,通过氧化巯基分解体内的超氧基团,中和氧自由基组织的损害,可使巯基和体内其他自由基结合,进而使其失活并转化成容易代谢的酸类物质,排出体外^[24]。冯杰等^[25]发现,使用还原型谷胱甘肽联合复方丹参注射液治疗过敏性紫癜性肾炎,在减轻肾脏损害、改善肾脏功能和缩短疗程等方面均优于单用复方丹参注射液治疗。

使用利多卡因保留灌肠佐治小儿腹型 HSP,利多卡因可与细胞内 Ca²⁺ 竞争结合部位,或与 Ca²⁺ 形成聚合体,使 Ca²⁺ 丧失活动能力,减少细胞内 Ca²⁺ 的积聚,从而减轻肠黏膜充血水肿,延缓肠蠕动,促进肠上皮细胞修复,缓解胃肠道症状^[26],但文献质量较低且试验例数较少。文献[27-28]报道,利多卡因使用会导致过敏性紫癜的发生,故治疗 HSP 的合理性有待进一步证实。

3 讨论

我院 HSP 治疗药物以抗过敏药物、糖皮质激素、抗血小板药物、复方甘草酸苷等为主,中成药以灯盏生脉胶囊为主,配合使用抑(抗)酸剂、抗感染药物、外用制剂及微量元素等,经循证分析,使用基本合理,有助于 HSP 患者的功能改善及症状消失。甲硝唑、夫西地酸、过氧苯甲酰、利多卡因等药物使用的合理性有待进一步证实,药师进行处方前置审核时,应注意上述药物的适宜性审核,进一步提高该病临床用药的合理性。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(7):502-508.
- [2] 马卫东. 西咪替丁加硝苯地平治疗过敏性紫癜临床观察[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(22):5345-5346.
- [3] 马玉宏,刘向萍,田蓉. 过敏性紫癜患者 T 细胞亚群和体液免疫功能检测[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2002,18(6):641-642.
- [4] 潘菽浪,苏青弟. 卡介菌多糖核酸注射液治疗过敏性紫癜疗效观察[J]. 浙江医学,2009,31(11):1606-1638.