

罗红霉素与氨溴索联合用于呼吸道感染的研究进展

罗梦林*, 顾鹏, 张恩娟[#](第三军医大学新桥医院, 重庆 400037)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3447-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.27

摘要 目的:为临床治疗呼吸道感染提供参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、维普中文数据库,收集罗红霉素与氨溴索联合用于呼吸道感染的相关文献资料并进行分类综述。结果与结论:罗红霉素与氨溴索的药动学特点较为一致,有联合使用的药动学基础,两药联合使用在下呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病患者中有显著优势。由于目前研究纳入患者数较少、研究设计有方法学缺陷,还需要高质量的试验来进一步提高临床可信度。

关键词 罗红霉素;氨溴索;呼吸道感染;慢性阻塞性肺疾病;细菌感染;罗红霉素氨溴索分散片

罗红霉素^[1]为半合成的14元环大环内酯类抗菌药物,其抗菌活性与红霉素相似,对革兰阳性菌的作用较红霉素略差,对嗜肺军团菌的作用较红霉素强,对肺炎衣原体、肺炎支原体、溶脲支原体的抗微生物作用与红霉素相仿或略强^[2-3]。氨溴索^[4]作为黏液溶解剂,能增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌,减少黏液腺分泌,从而降低痰液黏度,还可促进肺表面活性物质的分泌,增加支气管纤毛运动,使痰液易于咳出^[5]。近年来,临床常将两药联合用于呼吸道感染的治疗。笔者查阅了PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、维普中文数据库中的相关文献,就两药联合应用的研究进展作一综述^[6],以为临床治疗呼吸道感染提供参考。

1 罗红霉素氨溴索片组方依据

罗红霉素氨溴索片属于复方制剂,临床常用于治疗细菌性慢性支气管炎急性发作、支气管肺炎、典型性病原体肺炎及伴有痰液黏稠等。该药品在国外上市的规格为:每片180 mg,含有罗红霉素150 mg、盐酸氨溴索30 mg。目前,国内临床试验与国外上市的规格相同。氨溴索具有对肺部多重保护作用的专属特点^[7-8],罗红霉素与氨溴索制成复方制剂,在药理药效上具有协同作用,氨溴索可以增加肺中药物浓度。为了了解两者是否存在药动学的相互作用,反映药物间的相互作用(通过单用与合用比较)和药剂学(如辅料)的影响而产生的相互作用(通过复方与合用的比较),笔者检索国内外数据库,发现目前尚无有关罗红霉素与氨溴索体内相互作用的报道,但大鼠实验中发现氨溴索可增加其肺中罗红霉素的浓度^[9],在人体中是否也有此现象,需要进一步试验来证实。

2 罗红霉素联合氨溴索在呼吸道感染性疾病中的应用研究

2.1 罗红霉素氨溴索片治疗下呼吸道感染的临床研究

呼吸道感染的治疗原则通常为在充分排出痰液基础上进行抗感染治疗,这样抗感染治疗才会更加有效。国内一些研究也尝试探究罗红霉素氨溴索片两药联合的复方制剂治疗呼吸道感染是否在有效性及安全性上有所优势。某对照试验设计使用罗红霉素氨溴索分散片治疗急性下呼吸道感染细菌性感

染。结果显示,两药联用祛痰疗效的临床控制率为82.5%,而罗红霉素单药使用的临床控制率为68.3%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)^[10],提示两药联合使用祛痰疗效显著优于罗红霉素单药;咳嗽相关症状的消失时间分别为 (6 ± 3) d以及 (7 ± 2) d,两组比较差异有统计学意义($P = 0.022$),提示两药联合使用明显优于罗红霉素单药;两组临床综合疗效分别为65.8%和59.2%,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示两药联用疗效与罗红霉素单药相当;全部病例均未发生严重不良反应,轻度的不良反应考虑来自于罗红霉素,表现为恶心、纳差。两药联合组不良反应发生率为5.0%,而罗红霉素单药组为8.3%,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明两药联合使用安全性与罗红霉素单药相当。

2.2 罗红霉素联合氨溴索用于慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重期的治疗

COPD是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展。其加重期的治疗方案多采用机械通气,但有部分患者仍得不到缓解。COPD急性加重期病因多种多样,包括炎症反应、抗蛋白酶失衡、氧化/抗氧化失衡等。其中,致病菌引起的急性炎症反应占据重要环节^[11]。罗红霉素是第二代大环内酯类抗菌药物,在红霉素的基础上增强了抗菌活性,减小了毒副作用;同时,它还具有除抗菌活性以外的抗炎及免疫调节作用^[12]。氨溴索为溴己新在人体的代谢产物,能促进呼吸道黏膜浆液腺的分泌,断裂痰中黏多糖纤维,使痰液稀薄易于咳出;此外,还可以增加纤毛摆动,改善纤毛与无纤毛区的黏液在呼吸道中的运输;激活Ⅱ型细胞合成表面活性物;与抗菌药物合用时可以提高抗菌药物在肺组织的浓度。有研究以罗红霉素联合氨溴索治疗COPD加重期患者,结果临床有效率:治疗组(90.8%)vs对照组(77.3%, $P < 0.01$);细菌清除率:治疗组(93.9%)vs对照组(57.5%, $P < 0.01$),差异均有统计学意义。说明罗红霉素联合氨溴索治疗COPD加重期患者在临床有效率、病原菌清除率等方面疗效显著。此外,两药价格均较低廉,不会给患者带来严重的经济负担,成本-效果比也较好^[13]。

2.3 罗红霉素联合氨溴索用于COPD稳定期的治疗

COPD是一种常见的、难以治疗的慢性呼吸系统疾病,发病率逐年上升。目前,很多医师较重视其急性期治疗却忽略

*药师。研究方向:临床药学。E-mail:10878953@qq.com

[#]通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。E-mail:enjuan@sohu.com

了稳定期治疗,探讨一种切实可行的治疗方法已成为该病稳定期治疗的迫切需要。有临床研究使用罗红霉素联合氨溴索口服液治疗 COPD 稳定期患者,取得了较好的疗效。试验证实,罗红霉素联合氨溴索口服液治疗 COPD 稳定期,两组患者的肺功能、痰涂片、6 min 步行试验结果显著优于治疗前,且联用组疗效显著优于单用组,两组比较差异有统计学意义。说明罗红霉素联合氨溴索口服液治疗 COPD 稳定期患者,可以改善患者病情,有较好疗效^[14]。两药联合不仅可以减少炎症反应,还能祛痰、平喘、镇咳,减少有害刺激物的产生,明显的改善肺功能^[15]。

3 罗红霉素联合氨溴索的药动学相关研究

由于罗红霉素为大环内酯类抗菌药物,为较典型时间依赖性抗菌药物,给药次数与氨溴索药动学应相似,以使两药联用达到更好疗效。罗红霉素/盐酸氨溴索在处方、工艺、稳定性方面各不相同,将两单药组成复方后,由于采用了相同的处方与工艺,与两单药相比,该复方中两主药的溶出度、体内吸收程度、吸收速度等都有可能不同。因此,有必要进行本复方与同时服用两单药的药动学比较研究,以证实组方后主要的吸收程度与速度不劣于两单药;同时,还应进行与仅服用一种单药的药动学的比较研究,以提供两主药在体内相互影响与否的药动学数据。Hang TJ^[16]等于 2007 年发表在《Clinica Chimica Acta》上的一篇文章报道了使用液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)快速测定罗红霉素/盐酸氨溴索复方制剂在 12 位健康的成年男性的药动学特点,对两种药物的峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、时间曲线下面积(AUC)等数据进行方差分析。结果,上述各指均无显著性差异($P>0.05$),说明两药联合制剂不会影响口服吸收和生物等效性,两种药物在药动学上无明显的相互作用。由于该研究报道两药复合制剂的人体药动学数据全来自男性,并无女性相关的药动学特点,且仅能从说明书上发现两药给药次数相似,因此复合制剂药动学是否优于两药单方制剂还值得进一步研究。

4 结语

本文综述了罗红霉素联合氨溴索在呼吸道感染以及 COPD 稳定期和急性加重期的治疗进展,结果国内外研究证实联合治疗优于单药治疗,特别是对于需要口服多种药物治疗的患者,复方制剂能明显的降低服药的数量,提高患者用药依从性。除外呼吸道感染和 COPD 外,也有文献报道了两药联合用于支气管扩张稳定期的治疗^[17],发现两药联合使用能有效改善患者生活质量评分、呼吸困难评分及胸部 CT 影像学相关评分。同时,本文也回顾了复方制剂中两药的药效及药动学的相互作用,特别是对呼吸道感染合并痰多的患者,在药效学上两药不仅能充分的发挥自身的药理学作用,而且能从多种机制相互作用,提高抗菌药物的肺组织浓度,从而达到增加疗效的目的;在药动学上,目前人体药动学数据仍然较局限,但仅有的数据结果显示,两药药动学数据一致性很强,药动学上无明显的相互作用^[18-20]。

现有针对罗红霉素与氨溴索联合应用的研究还存在一些不足^[21],如各研究纳入患者数还较少,缺乏大样本、多中心研究,且各种研究设计存在着很多方法学上的缺陷。另外,研究所选对照组往往采用的是罗红霉素分散片,由于国内生产该药的厂商较多,产品质量参差不齐,因此临床有效性横向对比缺乏统一性。

对于未来两药复方或联合用药临床研究的期望首先应该有统一的药剂学的设计,规范复合制剂的剂型;其次,应该规范研究设计,最好做到多中心、随机、盲法至少为双盲的严格的临床研究,以提高临床研究可信度;此外,最好做到大样本数据分析,以便达到统计学差异和提高结果信服力。

参考文献

- [1] Laurence L, Keith L, Donald K, et al. 药理学和治疗学手册[M].北京:科学出版社,2009:748-752.
- [2] Markham A, Faulds D. Roxithromycin: An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use[J]. *Drugs*, 1994,48(2):297.
- [3] Young RA, Gonzalez JP, Sorkin EM. Roxithromycin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy[J]. *Drugs*, 1989,37(1):8.
- [4] 朱依淳,殷明,邹莉波,等.药理学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:305-306.
- [5] 董亮,肖伟,薛玉文,等.注射用氨溴索黏痰溶解与祛痰的疗效和安全性[J].中国新药与临床杂志,2005,25(8):637.
- [6] 刘江华,孙田江,陆宏国,等.一种呼吸道感染咳嗽的复方制剂[J].中国医药导报,2010,7(31):11.
- [7] 邢志嵩.盐酸氨溴索治疗急性肺损伤的临床观察[J].医药论坛杂志,2013,34(8):115.
- [8] 张洁旻,张纬建.盐酸氨溴索防治早期放射性肺损伤的实验研究[J].中国现代药物应用,2013,7(19):1.
- [9] Wang P, Qi M, Jin XJ. Determination of roxithromycin in rat lung tissue by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Pharm Biomed Anal*, 2005,39(3/4):618.
- [10] 修清玉,方正,唐昊,等.罗红霉素氨溴索分散片治疗急性下呼吸道细菌性感染的疗效与安全性[J].中国新药与临床杂志,2010,12(29):885.
- [11] 段争,刘树卿,马俊义,等.肺炎衣原体感染慢性阻塞性肺疾病[J].国外医学:呼吸系统分册,2001,21(4):181.
- [12] 沈慧,沈策.大环内酯类药物对免疫调节作用的研究进展[J].国外医学:呼吸系统分册,2005,25(11):818.
- [13] 杨荆玉,胡章良.罗红霉素联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺病急性加重期 120 例疗效观察[J].长江大学学报,2008,5(1):8.
- [14] 孙明明,杨建新.罗红霉素联合氨溴索口服液治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 80 例[J].中国药业,2011,20(5):76.
- [15] 徐红容,汪红,陈伟力,等.氨溴索分散片在健康志愿者的药代动力学和生物等效性[J].中国临床药理学杂志,2006,8(22):180.
- [16] Hang TJ, Zhang M, Song M, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of roxithromycin and ambroxol hydrochloride in human plasma by LC-MS/MS [J]. *Clin Chim Acta*, 2007,382(1/2):20.
- [17] 颜素华,彭文兴.罗红霉素与氨溴索药动学相互作用研究[J].中国药学杂志,2009,44(22):1727.
- [18] 任秀华,申玲玲.复方罗红霉素片在健康志愿者体内的药动学[J].中国药学杂志,2011,46(7):537.
- [19] 钟小斌,黎渊弘.氨溴索对罗红霉素血药浓度及药动学参

血栓通注射剂在骨科的临床应用研究进展

何广宏*, 董 然(河南省洛阳正骨医院, 河南 洛阳 471002)

中图分类号 R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3449-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.28

摘要 目的:为促进血栓通注射剂在骨科的临床合理应用提供参考。方法:收集2004—2014年国内有关血栓通注射剂在骨科的临床应用研究文献,进行归纳和综述。结果:血栓通注射剂在骨科临床可用于抑制术后下肢深静脉血栓形成、股骨头缺血性坏死介入治疗、骨外伤、椎-基底动脉供血不足、腰椎间盘突出、强直性脊柱炎、急性痛风性关节炎等。结论:血栓通注射剂用于骨科辅助治疗多数仍处于试验阶段,其临床效果有待进一步探索。

关键词 血栓通注射剂;骨科;临床应用;研究进展

中药注射剂血栓通的成分为三七总皂苷,主要含人参皂苷R_{g1}、人参皂苷R_{b1}、三七皂苷R₁等,可活血祛瘀、通脉活络,具有抗血小板聚集、抗血栓形成、保护脑神经、消炎、止痛等作用^[1],临床常用于治疗瘀血阻络、中风偏瘫、胸痹心痛及视网膜中央静脉阻塞症等病症^[2]。随着其药理研究和临床研究的持续深入,血栓通注射剂在临床上的应用愈加广泛,已不仅限于心脑血管及眼底疾病的治疗,对骨科疾病的治疗效果也得到越来越多的认可。例如,在骨科术后使用血栓通注射剂作为抗栓药物,用以抑制下肢深静脉血栓的形成;作为辅助治疗药物,用于股骨头坏死介入治疗、骨外伤、椎-基底动脉供血不足、腰椎间盘突出、强直性脊柱炎、急性痛风性关节炎等,可以促进供血,改善微循环,促进炎症吸收,加速疾病痊愈。现将血栓通注射剂在骨科的临床应用研究进展综述如下。

1 抑制术后下肢深静脉血栓形成

下肢深静脉血栓指患者下肢深静脉内出现血凝块进而阻塞血管的一类疾病,主要表现为患肢局部出现肿胀和疼痛症状,股静脉可触及索状物,有压痛、浅表静脉曲张等。当血管内血流缓慢或形成涡流时,血小板会在血管内膜沉积,进而形成血栓;高龄、女性患者以及伴有肥胖、糖尿病等多种基础疾病的患者,是术后罹患下肢深静脉血栓的高危人群^[3]。将血栓通注射剂用于骨科手术后需长期卧床患者,可以有效改善患者血液高凝状态,防止血栓形成。

蔡桦等^[4]筛选出112例全髋关节置换术后符合研究标准的患者,随机分为血栓通注射剂组(58例)和低分子肝素钠组(54例),在机械预防措施的基础上分别加用两种药物,发现术后下肢深静脉血栓发生率分别为27.58%(血栓通注射剂组)和24.07%(低分子肝素钠组),差异无统计学意义。术前及术后7、14 d时,检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、血小板计数(PLT)等凝血指标,发现血栓通注射剂产生的影响低于低分子肝素钠。两组引流量差异无统计学意义。总体而言,髋关节置换术后,单用血栓通注射剂防治下肢深静脉血栓,与低分子肝素钠疗效、

安全性相近。李军等^[5]选取骨科手术患者62例,随机均分为对照组和治疗组,在常规术后治疗基础上,治疗组患者加用血栓通注射剂400 mg/d。术前及术后1、3、7 d检测PT、APTT和测定凝血因子I(FIB)、血浆D-二聚体(D-D)含量,且术后7 d检查下肢深静脉血栓发生情况。结果发现,术后7 d时,治疗组患者PT时间缩短较少,D-D含量下降较多,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);术后7 d时,下肢深静脉血栓发生率治疗组患者显著低于对照组,提示血栓通注射剂改善骨科术后血液高凝状态疗效显著。

2 股骨头缺血性坏死介入治疗

股骨头缺血性坏死是中老年人的常见病,病因多样,包括创伤、长期使用激素类药物、长期过量饮酒等,各种因素作用导致股骨头的供血被破坏,进而引发股骨头缺血、塌陷以至坏死,产生严重髋关节功能障碍,包括关节僵硬、活动受限;发生持续或间歇性疼痛,活动后疼痛加剧;X线可见骨纹理细小或中断,股骨头扁平、囊肿、塌陷或硬化;早期可出现间歇性跛行^[6]。股骨头缺血性坏死病因虽各不相同,但病理表现相同,即股骨头缺血。介入治疗通过局部灌注扩血管和溶栓药物,首先扩张供应股骨头的血管,进而溶解微血管中栓子,增加软骨下区血管数目,扩张血管内径,改善供血,促进坏死骨质吸收及新生骨形成,疗程短但疗效好^[7]。

董剑群等^[8]选取股骨头缺血性坏死病例40例进行介入治疗研究,在股骨头的外侧动脉内灌注低分子右旋糖酐、罂粟碱、尿激酶及血栓通注射剂,术后5 d,每日静脉滴注低分子肝素钠、低分子右旋糖酐及血栓通注射剂。治疗后随访6~12个月,发现患者的关节活动、关节功能、疼痛有明显改善,髋关节活动功能评分(Harris)相比治疗前均有显著上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明血栓通注射剂联合低分子肝素钠及低分子右旋糖酐用于股骨头缺血性坏死,效果较好。

3 治疗骨外伤

骨外伤多数是由暴力所致,患者可出现软组织损伤,局部瘀血、肿胀,活动受限。血栓通注射剂作为辅助治疗药物用于

数的影响[J].中国药房,2010,21(26):2448.
[20] 单爱莲,权菊香.罗红霉素/盐酸氨溴索复方片剂的药代动力学试验设计和4种II期临床试验方案的比较[J].中

*副主任药师。研究方向:中药制剂研发、静脉药物配置中心建设与管理、临床合理用药。E-mail:83831414@qq.com

国临床药理学杂志,2007,5(23):380.
[21] 胡国荣.长期小剂量服用罗红霉素对支气管扩张症稳定期患者胸部CT影像学及临床症状改变的影响[J].重庆医学,2014,43(1):124.

(收稿日期:2014-08-10 修回日期:2014-08-26)