

药 讯

(第一百八十四期)

梅州市第二中医医院药剂科主办

2024年3月5日

药事动态

集采药品质量真实世界研究：6分钱一片的集采二甲双胍质量
好吗？好！2

药物科普

临床常见不宜与氯化钠配伍的药物5

临床用药

本院抗菌药物使用指导—多西环素8

【药事动态】

集采药品质量真实世界研究：

6 分钱一片的集采二甲双胍质量好吗？好！

来源：国家医保局

二甲双胍是治疗糖尿病的一线用药，于 2020 年 8 月纳入第三批国家组织药品集采，口服常释和缓释 2 个剂型各有 8 家国内仿制药企业中选。

一、集采中选二甲双胍年用量达 114 亿片，为患者主流选择

集采后，价格降到几分钱 1 片的二甲双胍有没有人敢用？2023 年全国医疗机构使用二甲双胍集采中选药品 114 亿片，其中 0.25g 规格的用量为 46 亿片，0.5g 规格的用量为 68 亿片，中选二甲双胍用量占该药品总用量的 84%，使用二甲双胍的患者中绝大部分均在使用中选产品并受益。根据说明书推荐日剂量计算，可供 800 多万患者长期规范使用，中选的二甲双胍已经是医生和患者的主流选择。

二、中选药品价格降低，患者用药负担明显减轻

二甲双胍口服常释剂型（0.5g 规格）的价格从集采前的每片 0.4 元降至 6 分钱左右，日均费用从 1.6 元降至 0.24 元；缓释剂型的价格从每片 0.7 元降至 0.1 元左右，日均费用从 2.8 元降至 0.4 元，对于长期服用二甲双胍的糖尿病患者，费用负担明显减轻。

三、中选药品与原研药在临床真实场景中的疗效和安全性一致

几分钱 1 片的药质量如何？国内 2 家知名三甲医院对集采中选的二甲双胍开展了临床真实世界研究，以原研药为对照，评价其疗效与安全性。该研究纳入 435 例使用原研药的患者、336 例使用中选仿制药的患者，两组患者规范用药 3 个月后进行评价。反映血糖控制有效性的 4 个关键评价指标如下：

糖化血红蛋白水平，原研组和仿制组均从 7.0%左右降到 6.4%；空腹血糖浓度，原研组从 8.6mmol/L 降到 7.2mmol/L、仿制组从 8.8mmol/L 降到 7.2mmol/L。降糖效果仿制药与原研药相当。

糖化血红蛋白（<7%）的达标率，原研组 78.9%、仿制组 83.4%；空腹血糖（<8mmol/L）的达标率，原研组 87.6%、仿制组 83.8%。以上 2 个血糖达标率指标值互有高下，但根据规范的统计学方法分析显示，血糖达标率仿制药组与原研药组无差异。

以上 4 个指标的统计分析结果显示，二甲双胍中选仿制药的疗效与原研药等效。患者使用原研药与仿制药的血糖达标率均在 80%左右，这反过来也说明无论是原研药还是仿制药，在个体治疗中都有约 20%的概率是疗效不佳的，患者需采用其他治疗手段或药物。单纯从仿制药的 20%概率中选取“经验”式个例来“证明”仿制药疗效不佳是不准确的。

同时，上述临床真实世界评价关注了肝功能、肾功能指标以及胃肠道不良反应情况，两组患者治疗前后肝、肾功能指标无差异，且均未出现明显不良反应，未发生因不良反应影响用药的情况。

四、严格中选产品质量要求，确保降价不降质

为保证患者用上高质量的仿制药，医保部门把通过一致性评价作为集采仿制药入围的门槛。一致性评价的品种一般以原研药作为参比制剂，仿制药

应符合药监部门发布的技术指导原则，符合中国药典要求的质量标准，还需满足人用药品注册技术要求国际理事会（ICH）的指导原则。

对通过一致性评价的药品，监管部门仍会持续进行生产、流通和使用全链条质量监管。对国家组织药品集采中选企业开展全覆盖检查、对中选药品实施全覆盖抽检，同时持续做好药品不良反应监测。督促企业持续合规，压实企业药品质量安全主体责任。对于检查、检验发现问题的，药品监管部门均依法采取严厉的处罚，并会同医保部门实施联合惩戒。

严格的质量保障体系、临床真实世界评价结果以及大规模患者人群的广泛使用都表明，集采中选仿制药不是劣药，而是更多患者用得起的好药。

【药物科普】

临床常见不宜与氯化钠配伍的药物

来源：药有可为

预防配伍禁忌的发生，首先要求医药护人员了解药物配伍禁忌知识，避免诱发配伍禁忌的情况发生，在临床通常用葡萄糖或者氯化钠为溶媒。

0.9%氯化钠注射液的 pH 为 4.5~7, 含氯离子的中性电解质溶液, 与药物的配伍禁忌可能与氯离子作用、pH 变化等因素有关。

临床常见不适宜与 0.9%氯化钠注射液配伍的药物有以下品种：

1. 培氟沙星、氟罗沙星、依诺沙星等喹诺酮类药物为大分子化合物, 遇强电解质如氯化钠、氯化钾会发生同离子效应析出沉淀, 因而禁与含氯离子的 0.9%氯化钠注射液或其他含氯离子的溶液配伍。

2. 乳糖酸红霉素：忌直接配伍, 直接加入到 0.9%氯化钠注射液中, 可形成溶解度小的红霉素盐酸盐, 产生胶状不溶物。因此, 应先用注射用水将乳糖酸红霉素溶解, 再加入到 0.9%氯化钠注射液中。

3. 促皮质素：不宜与中性及偏碱性的注射液如氯化钠、谷氨酸钠、氨茶碱等配伍, 以免产生混浊。

4. 两性霉素 B：注射用粉针、脂质体及两性霉素 B 胆固醇酰硫酸钠复合物用氯化钠注射液均可产生沉淀, 忌配伍。应先用灭菌注射用水溶解, 然后用 5%葡萄糖注射液稀释。

5. 地西洋：是一种几乎不溶于水的有机弱碱, 制备注射液时常加入能与水任意混合的丙二醇以助溶, 与 0.9%氯化钠注射液配伍产生浑浊和沉淀。

6. 奥沙利铂：与氯化物、碱性药物、碱性制剂等存在配伍禁忌, 也不能

用含铝的静脉注射器具,应用 5%葡萄糖注射液稀释。

7. 吡柔比星: 只能用 5%葡萄糖注射液或注射用水,不能用 0.9%氯化钠注射液稀释,以免 pH 的原因影响效价或浑浊。

8. 安吡啶: 不能与氯化钠及其他含氯溶液配伍,主要是由于其盐酸盐溶解度小,易产生沉淀。

9. 多烯磷脂酰胆碱: 与电解质溶液合用产生沉淀,因此严禁用电解质溶液稀释,只可用不含电解质的葡萄糖溶液稀释(如 5%葡萄糖溶液、10%葡萄糖溶液;5%木糖醇溶液)。若用其他溶液配制,混合液 pH 不得低于 7.5。

10. 雌莫司汀磷酸钠: 禁止配伍,应用专用溶媒溶解。

11. 硫酸普拉睾酮钠: 系硫酸盐,用 0.9%氯化钠注射液溶解可出现混浊,应采用注射用水或 5%葡萄糖注射液溶解,充分震荡使其完全溶解后立即使用。

12. 硝普钠: 在酸性溶液中比在碱性溶液中稳定。

13. 胺碘酮: 稀释液时只能用 5%葡萄糖注射液,禁用 0.9%氯化钠注射液。

14. 双嘧达莫: 与葡萄糖注射液以外的其他注射液可发生配伍变化,不宜混合。

15. 去甲肾上腺素: 为酸性注射液,宜用 5%葡萄糖注射液或 5%葡萄糖氯化钠注射液稀释,而不宜用氯化钠注射液稀释。

16. 丙泊酚: 除了可与 5%葡萄糖注射液在聚氯乙烯(PVC)输液袋或玻璃输液瓶中混合、与利多卡因及阿芬太尼注射液在塑料针筒中混合外,本品在使用前不应与其他注射液混合。

17. 甘露醇: 避免与无机盐类药物配伍,以免引起甘露醇结晶析出。

18. 中草药注射剂: 丹参酮、刺五加、银杏叶、黄芪、参麦、生脉、冠

心宁、丹红、丹参、七叶皂苷钠、葛根素等均不宜与 0.9%氯化钠注射液配伍；茵栀黄注射液配伍后药液颜色加深，药效下降、微粒增加。

【临床用药】

本院抗菌药物使用指导—多西环素

多西环素

分类：四环素类抗生素。

成分

本品主要成分是盐酸多西环素。

性状

- (1) 盐酸多西环素片：淡黄色片或薄膜衣片，除去包衣后显淡黄色。
- (2) 盐酸多西环素分散片：淡黄色片。
- (3) 盐酸多西环素胶丸：深棕色长椭圆形胶丸，内容物为黄色稠厚液体。
- (4) 盐酸多西环素肠溶胶囊：硬胶囊，内容物为淡黄色至黄色微丸。
- (5) 注射用盐酸多西环素：淡黄色疏松块状物或粉末。

规格

按多西环素计，（1）0.1g；（2）0.2g。

适应症

1、本品作为选用药物之一可用于下列疾病：

- (1) 立克次体病，如流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、洛矶山热、恙虫病和 Q 热。
- (2) 支原体属感染。

(3) 衣原体属感染，包括鹦鹉热、性病、淋巴肉牙肿、非特异性尿道炎、输卵管炎、宫颈炎及沙眼。

(4) 回归热。

(5) 布鲁菌病。

(6) 霍乱。

(7) 兔热病。

(8) 鼠疫。

(9) 软下疳。

治疗布鲁菌病和鼠疫时需与氨基糖苷类联合应用。

2、由于目前常见致病菌对四环素类耐药现象严重，仅在病原菌对本品敏感时，方有应用指征。葡萄球菌属大多对本品耐药。

3、本品可用于对青霉素类过敏患者的破伤风、气性坏疽、雅司、梅毒、淋病和钩端螺旋体病以及放线菌属、李斯特菌感染。

4、可用于中、重度痤疮患者作为辅助治疗。。

用法用量

盐酸多西环素片、盐酸多西环素分散片、盐酸多西环素胶丸、盐酸多西环素肠溶胶囊：

1、分散片可直接口服/吞服，或加入适量水中，振摇分散后服用。

2、抗菌及抗寄生虫感染：成人，第一日 100mg，每 12 小时 1 次，继以 100-200mg，一日 1 次，或 50-100mg，每 12 小时 1 次。

3、淋病奈瑟菌性尿道炎和宫颈炎：一次 100mg，每 12 小时 1 次。共 7 日。

4、非淋病奈瑟菌性尿道炎，由沙眼衣原体或解脲脲原体引起者，以及沙眼衣原体所致的单纯性尿道炎、宫颈炎或直肠感染：均为一次 100mg，一日 2 次，疗程至少 7 日。

5、梅毒：一次 150mg，每 12 小时 1 次，疗程至少 10 日。

6、8 岁以上小儿：第一日按体重 2.2mg/kg，每 12 小时 1 次，继以按体重 2.2-4.4mg/kg，一日 1 次，或按体重 2.2mg/kg，每 12 小时 1 次。

7、体重超过 45kg 的小儿用量同成人。

注射用盐酸多西环素：

1、缓慢静脉滴注，应避免快速给药。

2、成人：常用量为首日，200mg，分一次或两次静脉滴注；以后根据感染的程度每日给药 100-200mg，分一次或两次静脉滴注。

3、梅毒一期、二期治疗，建议每日给药 300mg，疗程至少 10 天。

4、8 岁以上儿童：45kg 或 45kg 以下儿童首日，4.4mg/kg，一次或两次静脉滴注；以后根据感染的程度每日给药 2.2-4.4mg/kg。体重超过 45kg 的儿童按成人剂量给药。

5、吸入性炭疽：一次 100mg，一日 2 次。注射给药仅在口服给药没有应用指征时方可应用，且连续注射一段时间后需改用口服药物，疗程至少持续 2 个月。体重不超过 45kg 的儿童推荐剂量为 2.2mg/kg，一日 2 次。

6、按缓慢滴注要求，输液时间一般为 2-4 小时，100mg 剂量为 0.4-0.5mg/ml 的浓度注射给药，建议滴注时间不少于 2 小时，增加剂量则增加输液时间。治疗维持到发热症状结束 24-48 小时后。

7、溶液的制备：将本品 0.1g 瓶中内容物用 10ml 灭菌注射用水或下列

任何一种静脉注射用溶剂溶解成 10mg/ml 的溶液，每 100mg 多西环素用 200-250ml 氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、林格式注射液稀释，这样就得到了浓度为 0.4-0.5mg/ml 的溶液。其他浓度的溶液制备方法可将 10mg/ml 的溶液按比例稀释，但浓度低于 0.1mg/ml 或高于 1mg/ml 的溶液不宜使用。

注意事项

1、在牙齿生长发育期（怀孕后期、婴儿期以及 8 岁前儿童）使用四环素类药物，会造成永久性牙齿变色（黄—灰—褐）。

2、这种不良反应常见于长期使用本类药物的患者，但短期内多次给药的患者也发现此类不良反应。牙釉质发育不全也见报道。因此，除非其他药物无效或禁用，该年龄段患者不适宜使用四环素类药物。

3、表现为强度晒斑的光敏性反应已在服用四环素类药物的人群中发现。易暴露于太阳光照和紫外灯照射的患者应注意服用四环素类药物会发生该类反应，当皮肤有出现红斑的症状时应马上停止治疗。

4、四环素类的抗代谢作用可以导致 BUN 的升高，但迄今为止的研究表明肾功能不全的患者使用多西环素不会发生此类反应。

5、同其他抗菌药一样，使用该药会造成非敏感菌（包括真菌）的过度增长。如果发生二次感染，应停止使用，用合适的治疗方法取代。

6、当怀疑性病与梅毒共存时，用药前应进行暗视野检查，并每月进行血清检查，至少持续四个月。

7、由于四环素类能降低血浆凝血酶的活性，进行抗凝治疗的患者应降低抗凝剂的用量。

8、在长期使用过程中，应定期进行各器官功能的检查，如造血功能、

肾功能和肝功能检查。

9、所在 A 型 β -溶血性链球菌引起的感染应至少治疗 10 天。

10、由于抗菌药会妨碍青霉素的抗菌作用，应避免与青霉素合用。

11、孕妇及哺乳期妇女用药：

(1) 孕妇静脉注射多西环素的研究还未进行。在无医嘱的情况下，不得给孕妇使用。

(2) 动物实验表明，四环素类药物能通过胎盘，在胎儿组织中发现药物，对胎儿的发育有毒性（妨碍骨骼的生长）。在动物怀孕初期用药产生的胚胎毒性已有记载。

(3) 哺乳期妇女服用该类药物后乳汁中发现药物存在。

12、儿童用药：因为未证实使用的安全性，8 岁以下儿童应避免使用多西环素。同其他四环素类药物一样，多西环素在成骨组织与钙紧密结合。已发现，以 25mg/kg 的剂量口服给药（每六小时一次），幼儿的腓骨生长率降低，停药后可恢复。

13、老年用药：本品长期使用对肝有损伤，应慎用。

14、药物过量：如果一旦过量使用了本品，应立即停药，并积极采取对症治疗措施。需要注意的是血液透析并不能改变本品的半衰期，并且不能给患者带来益处。

禁忌

对任何一种四环素类药物有过敏史的患者禁用。

不良反应

1、消化系统：本品口服可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应。

偶有食管炎和食管溃疡的报道，多发生于服药后立即卧床的患者。

2、肝毒性：脂肪肝变性患者和妊娠期妇女容易发生，亦可发生于并无上述情况的患者。偶可发生胰腺炎，本品所致胰腺炎也可与肝毒性同时发生，患者并不伴有原发肝病。

3、过敏反应：多为斑丘疹和红斑，少数病人可有荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性紫癜、心包炎以及系统性红斑狼疮皮损加重，表皮剥脱性皮炎并不常见。偶有过敏性休克和哮喘发生。某些用本品的患者日晒可有光敏现象。所以，建议患者服用本品期间不要直接暴露于阳光或紫外线下，一旦皮肤有红斑应立即停药。

4、血液系统：偶可引起溶血性贫血、血小板减少、中性粒细胞减少和嗜酸粒细胞减少。

5、中枢神经系统：偶可致良性颅内压增高，可表现为头痛、呕吐、视神经乳头水肿等，停药后可缓解。

6、二重感染：长期应用本品可发生耐药金黄色葡萄球菌、革兰阴性菌和真菌等引起的消化道、呼吸道和尿路感染，严重者可致败血症。

7、四环素类的应用可使人体内正常菌群减少，并致维生素缺乏、真菌繁殖，出现口干、咽炎、口角炎和舌炎等。

贮藏方法

(1) 盐酸多西环素片、盐酸多西环素分散片、盐酸多西环素胶丸：遮光，密封，在干燥处保存。

(2) 盐酸多西环素肠溶胶囊、注射用盐酸多西环素：密封，在阴凉（不超过 20℃）干燥处保存。

临床药师建议：

口服剂型多西环素属于非限制使用级抗菌药物，这类抗菌药物经过长期证明是安全有效的，对细菌的耐药性影响相对较小，不会大程度破坏身体的免疫力，也不会使身体产生很大的耐药性，一般对于轻度和局部感染患者，应首先选择非限制性抗菌药物治疗，医生可以根据诊断和病人的情况，开非限制性抗菌药物处方。

注射用盐酸多西环素属于限制使用级抗菌药物，这类抗菌药物疗效好但价格昂贵或毒副作用和细菌耐药性都具有一定局限性，使用必须严格遵循抗菌药物临床应用指导原则，不得用于手术预防感染；并经主治及以上医师同意并签字方可使用。治疗性使用此类抗菌药物微生物检测率需 $\geq 50\%$ 。