某院 1 435 例单唾液酸四己糖神经节苷脂钠应用合理性分析

陈沈珏　刘丽华　何鑫　张明香　李昕
（长沙市第三医院药学部　长沙 410015）

摘　要　目的：了解某院单唾液酸四己糖神经节苷脂钠（GM1）的使用情况，分析其使用合理性，为临床合理用药提供参考。**方法：**采用回顾性分析方法，统计某院 2018 年 1 ~ 6 月住院患者的 GM1 使用情况，参照说明书及相关指南、共识进行合理性分析。**结果：**某院 GM1 平均药物利用指数（DUI）为1.22，使用量最多的为老年病科；1 435 例患者中，适应证不合理 242 例（16.86%），给药剂量不合理 150 例（10.45%），用药疗程不合理 206 例（14.35%），溶媒选择不合理 52 例（3.62%），配伍不合理 4 例（0.28%），联合用药不合理 16 例（1.65%）。**结论：**GM1 的使用存在不合理现象，其中适应证、给药剂量、用药疗程不合理问题较为突出，应提高 GM1 使用的合理性。

关键词　单唾液酸四己糖神经节苷脂钠；合理用药；药物利用
中图分类号：R971　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1005-0698（2019）03-0181-05

Rationality Analysis of 1 435 Cases of Mono Sialic Acid Fourhexose Ganglioside Sodium in A Hospital

Chen Shenjue, Liu Lihua, He Xin, Zhang Mingxiang, Li Xin
Department of Pharmacy, the Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China

ABSTRACT　Objective: To investigate the use of monosialotetrahexosyl ganglioside sodium (GM1) in a hospital and analyze the rationality of GM1 use, and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** A retrospective analysis method was adopted to count the use of GM1 by inpatients in a hospital from January to June, 2018, then the use of GM1 was analyzed reasonably based on manuals, related guidelines and consensus. **Results:** The average drug utilization index (DUI) of GM1 was 1.22, Geriatrics was the most frequently used department, with unreasonable dosage involved 150 cases (10.45%), with unreasonable selection and compatibility involved 53 cases (3.62%), with unreasonable compatibility involved 206 cases (14.35%), with unreasonable compatibility involved 4 cases (0.28%), with unreasonable combination medication 16 cases (1.65%). **Conclusion:** There are unreasonable phenomena in the use of GM1, among which the problems of unreasonable indications and irrational dosage are more prominent. Therefore, the use of GM1 should be pay more attention to improve the rationality of GM1 usage.

KEY WORDS　Mono sialic acid fourhexose ganglioside sodium; Rational drug use; Drug utilization

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠（GM1）为神经保护药物，具有神经元保护作用和修复再生的双重作用[1]，用于血管性或外伤性中枢神经系统损伤及帕金森病的治疗。GM1 在临床应用广泛，临床过度使用现象明显，已有多家医院将 GM1 列为辅助用药品种，对其实施重点监控。近年来，某院药事管理与药物治疗委员会通过用药监管发现，GM1 临床应用不合理现象较为突出。本文对该院 2018 年 1 ~ 6 月的 GM1 使用情况进行回顾性调查，并分析和评价其使用合理性，以期促进 GM1 在临床的合理应用。报道如下。

1　资料与方法

1.1　资料来源

利用医院 HIS 系统，调取某院 2018 年 1 ~ 6 月使用 GM1 的出院患者病历，记录患者基本情况、疾病诊断、GM1 的给药剂量、给药频次、溶媒、疗程、联合用药、不良反应等用药情况。

1.2　评价方法与指标

依据 GM1 说明书，以及《安徽省颈椎病分级诊疗指南》[2]、《中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊治指南》[3]、《单唾液酸四己糖神经节苷脂钠盐注射液-

基金项目：湖南省药学会科研项目（编号：hn2017011）；长沙市第三医院优秀学科带头人项目（编号：CSYX2015-13-01）
通讯作者：李昕　Tel：（0731）85171337　E-mail：naloxone@163.com

治疗脑、脊髓损伤患者的专家共识》[4],从适应证、用法用量、疗程等方面评价 GM1 使用的合理性,评价标准见表 1。

表 1　GM1 合理性评价标准

评价内容	说明书要求	合理	不合理
适应证	血管性或外伤性中枢神经系统损伤;帕金森病;颈椎病[1];中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变[2]	符合规定	不符合规定
用药途径	静脉滴注、皮下注射、肌内注射	符合规定	不符合规定
用法用量	①血管性或外伤中枢神经系统损伤:肌内注射 20 ~ 40mg · d^{-1};静脉滴注 20 ~ 40mg · d^{-1},急性期 100mg · d^{-1},2 ~ 3 周后改为 20 ~ 40mg ②帕金森病:皮下注射、肌内注射 首剂静滴 500 ~ 1000mg 后改为 200mg · d^{-1};静脉滴注 首剂 500 ~ 1000mg, 第二日起 200mg · d^{-1}	符合规定	不符合规定
溶媒	0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液	符合规定	不符合规定
疗程	血管性或外伤性中枢神经系统损伤急性期 100mg · d^{-1},2 ~ 3 周后改为维持剂量,20 ~ 40mg · d^{-1},疗程 6 ~ 10 周[3];帕金森病 18 周	符合规定	不符合规定
禁忌证	对 GM1 过敏、遗传性糖脂代谢异常、吉兰-巴雷综合征患者	符合规定	不符合规定
联合用药	不存在重复用药	符合规定	不符合规定

采用药品限定日剂量(DDD)分析法评价 GM1 在临床的总体应用情况,参照表 1 确定 GM1 的 DDD 为 40 mg,计算用药频度(DDDs)和药物利用指数(DUI),DDDs = 药品销售总量/该药的 DDD 值;DUI = DDDs/实际用药天数,DUI ≤ 1.0 表明用药剂量合理。

1.3　药品不良反应(ADR)/事件(ADE)收集方法

查阅使用 GM1 患者的电子病历,记录电子病历中记载的 GM1 导致的 ADR/ADE,同时调阅该院 2018 年 1 ~ 6 月 ADR 监测报告,汇总其中 GM1 的 ADR。

2　结果

2.1　患者一般情况

1 435 例患者中,男 777 例,女 658 例;患者年龄最小的 1 d,最大的 98 岁;按年龄段统计,<2 岁者 90 例,10 ~ 19 岁者 3 例,20 ~ 29 岁者 9 例,30 ~ 39 岁者 11 例,40 ~ 49 岁者 38 例,50 ~ 59 岁者 113 例,60 ~ 69 岁者 209 例,70 ~ 79 岁者 285 例,80 ~ 89 岁者 556 例,90 ~ 98 岁者 121 例。

2.2　GM1 使用情况

2018 年 1 ~ 6 月某院共消耗 GM1 31 740 支,用药金额约为 257 万元,平均每个用药患者住院期间使用 GM1 22 支,平均使用 9.07 d,平均 DUI 为 1.22,GM1 使用量前 10 名科室及其使用频度见表 2。该调查时间段内,全院出院患者 19 152 例,使用 GM1 注射液的患者 1 435 例,该药使用率为 7.5%,使用率最高的科室为老年病科。

表 2　GM1 使用前 10 名科室及使用情况

使用科室	总用量(支)	DDDs	使用人数	平均用药量(支)	平均用药疗程(d)	平均 DUI	各科室患者使用率(%)
老年病科	15985	7992.5	684	23	9.74	1.20	38.21
神经内科	3972	1986.0	173	23	8.75	1.31	10.52
心血管内科	2460	1230.0	136	18	9.36	0.97	4.98
儿科	400	200.0	91	4	4.40	0.50	16.52
呼吸内科	2788	1394.0	87	32	9.94	1.61	5.42
神经外科	1534	767.0	63	24	8.08	1.51	51.22
眼科	583	291.5	43	14	7.26	0.93	25.00
骨科	645	322.5	37	17	7.95	1.10	3.06
血液肿瘤科	569	284.5	28	20	10.29	0.99	4.59
介入血管外科	1158	579.0	27	43	11.56	1.86	5.42

2.3　适应证

1 435 例患者中,符合说明书适应证的有 1 193 例(83.14%),不符合说明书适应证的共 242 例(16.86%)。见表 3。

表 3　原发性疾病分布

说明书及指南适应证	病种	例数(n)	百分比(%)
符合	脑梗死	1017	70.87
	脑出血	113	7.87
	帕金森病	37	2.58
	缺血缺氧性脑病	55	3.83
	合计	1193	83.14
不符合	糖尿病周围神经病变	32	2.23
	继发性癫痫	9	0.63
	带状疱疹后神经痛	4	0.28
	高血压	42	2.93
	新生儿高胆红素血症	34	2.37
	糖尿病	21	1.46
	感染性疾病	9	0.63
	下肢动脉硬化闭塞症	6	0.42
	其他疾病	56	3.90
	合计	242	16.86

2.4　用法用量及疗程

1 435 例次中,给药途径均为静脉滴注,用药频率均为一日 1 次,用药剂量范围为 20 ~ 120 mg。见表 4。1 435 例次中,疗程 ≤ 14 d 的有 1 215 例次(84.67%),14 ~ 21 d 有 181 例次(12.61%),22 ~ 42 d 的 39 例次(2.72%)。

表 4　GM1 用量分布

用药剂量	例次	构成比(%)
20mg	150	10.45
40mg	973	67.80
60mg	7	0.49
80mg	294	20.49
100mg	10	0.70
120mg	1	0.07
合计	1435	100.00

2.5　溶媒及配伍情况

1 435 例使用 GM1 的患者中,使用0.9% 氯化钠注射液(888 例)和 5% 葡萄糖注射液(495 例)为溶媒的共 1 383 例(96.38%),使用其他溶媒(10% 葡萄糖注射液 4 例,木糖醇注射液 43 例,果糖注射液 5 例)共 52 例(3.62%)。1 435 例中,1 429 例为单独输注,有 4 例(2.79%)为与其他药物同瓶输注,其中,与胰岛素同瓶输注 2 例,与氯化钾同瓶输注 2 例。

2.6　联合用药情况

1 435 例中,有 971 例同时联用了其他护脑药物,与 GM1 联用的药物有 25 种,GM1 联合用药总体情况及 GM1 联用频次排名前 10 名的药物见表 5、表 6。联用药物中,有 706 例联用了某院重点监控的药品,涉及重点监控药品 10 种,联用 1 种重点监控药品的 706 例,联用 2 种重点监控药品的 56 例。

表 5　GM1 联用频次排名前 10 名的药品

药物	例数	药物	例数
小牛血清去蛋白	235	银杏内酯	78
丹红注射液	139	血栓通	75
疏血通	181	奥拉西坦	70
舒血宁	125	天麻素	57
乙酰谷酰胺	92	依达拉奉	44

表 6　GM1 联合用药总体情况

联合用药	例数	合理	不合理
联用 1 种改善脑部功能的药物	808	808	0
联用 2 种改善脑部功能的药物	152	140	12
联用 3 种改善脑部功能的药物	11	7	4
合计	971	955	16

2.7　结果评价

某院 GM1 使用情况合理性评价结果见表 7。

表 7　GM1 评价结果汇总[n(%)]

评价类别	合理	不合理
适应证	1193(83.14)	242(16.86)
给药剂量	1285(89.55)	150(10.45)
用药疗程	1229(85.65)	206(14.35)
溶媒选择	1383(96.37)	52(36.23)
配伍	1431(99.72)	4(0.28)
禁忌证	1435(100.00)	0(0)
联合用药	955(98.35)	16(1.65)

2.8　发生 ADR/ADE 情况

2018 年 1 ~ 6 月,临床未上报 GM1 导致的 ADR/ADE,病志中也未记录 GM1 相关的 ADR/ADE。

3　讨论

3.1　GM1 适应证分析

本次调查发现,1 193 例患者符合说明书适应证,242 例为超说明书适应证用药。超说明书适应证用药包括糖尿病周围神经病变、视神经病变、继发性癫痫、带状疱疹后神经痛、高血压、糖尿病、新生儿高胆红素血症等,其中糖尿病周围神经病变、继发性癫痫、带状疱疹后神经痛有专家共识推荐相或关文献报道,其他无相关证据证实。糖尿病周围神经病变主要病理变化为神经细胞鞘膜水肿、轴突纤维化等。糖尿病周围神经病变诊疗规范指出可以使用神经节苷酯等营养神经的药物增强神经细胞内磷脂合成,刺激轴突再生、从而促进神经修复[5]。脑外伤癫痫的发生与神经胶质元损伤、胶质增生以及大脑组织瘢痕等机械影响和轴突侧支对系统产生抑制破坏等有关。孙茂林等[6]认为 GM1 联合高压氧可以提高治疗脑外伤癫痫的疗效;李兵等[7]研究结果显示 GM1 可改善患者脑电图,恢复受损的神经功能,可用于治疗脑外伤癫痫。带状疱疹后神经痛是周围神经损伤的结果,并且与中枢神经系统信号处理的变化有关。Koju 等[8]研究表明,带状疱疹后神经痛患者在使用抗病毒药、止痛药的基础上加用 GM1,可以有效的减轻疼痛的强度,故认为 GM1 可以作为带状疱疹后神经痛的辅助治疗。目前,GM1 用于 DPN 治疗的证据充足可以用于 DPN 的治疗,但 GM1 治疗脑外伤癫痫及带状疱疹后神经痛的的疗效及安全性尚缺乏大规模的临床试验验证,暂不建议使用 GM1 治疗这些疾病。其他适应证如高血压、新生儿高胆红素血症、糖尿病等,目前并无相关依据证实 GM1 可以用于这些疾病治疗,不应使用 GM1 治疗。

3.2　GM1 用法用量

GM1 可以采取皮下注射、肌内注射及静脉滴注方式给药。1 435 例病例均采取静脉滴注方式给药,符合说明书要求。有研究者对 3 种给药途径进行了比较,证实皮下注射血药浓度高于肌内注射约 50%[9],静脉输注血药浓度高于肌内注射,且静脉输注达峰时间早于肌内注射[10],建议优先选择静脉输注或皮下注射的方式给药。除给药方式外,给药剂量对 GM1 的疗效也有显著影响。治疗神经系统损伤急性病变期及帕金森病的时,应给予负荷剂量,原因与 GM1 的药动学特点有关。GM1 半衰期约 24h,GM1 达稳态血药浓度约需 6 d 左右[10]。李达[11]、左茂廷等[12]的研究提示脊髓损伤急性期、脑出血、颅脑损伤急性期,大剂量的 GM1 疗效优于低剂量的 GM1。Schneider 等[13]的研究提示在治疗帕金森病时,给予负荷剂量的患者疗效优于未给负荷剂量者。本次调查病例中有 113 例为脑出血急性期,37 例为帕金森病患者,脑梗死患者中也包括急性病变患者,

仅 10 例患者采用了负荷剂量,140 例患者未采用负荷剂量,其原因可能与临床医生不了解 GM1 药动学特点及 GM1 较为昂贵,长期大量使用会导致患者经济负担沉重有关。尽管如此,基于 GM1 的药动学特点,建议临床使用时按说明书给予合适剂量以保证取得最佳疗效。

3.3　GM1 使用疗程

说明书规定了血管性或外伤性中枢神经系统 8 ~9 周(100 mg · d^{-1} 2 ~3 周,20 ~40 mg · d^{-1} 6 周),帕金森病 18 周,共识规定,对于脑、脊髓神经功能仍处于恢复过程的患者,可以适当延长使用时间。由于说明书及共识规定的疗程较长,大部分患者住院时长未达到,因此,本文在进行疗程判定时,结合了患者住院时长,如住院时长较说明书规定的疗程短,患者在住院期间均使用了 GM1,判定疗程为合理。调查结果显示,共 206 例使用不合理,均为疗程偏短(14.35%),可能与临床医生认为随着治疗进行,患者病情好转可以停用 GM1,以及为患者节省医疗费用有关,但用药偏短可能造成用药疗效不佳,建议对于需要使用 GM1 的患者,应足疗程应用 GM1,以达最佳疗效。

3.4　GM1 溶媒使用及配伍分析

说明书推荐溶媒为 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液。1 435 例中有 52 使用其他溶媒(10% 葡萄糖注射液、木糖醇注射液、果糖注射液)进行配置。此外有 2 例使用 GM1 与胰岛素同瓶输注,有 2 例使用 GM1 与氯化钾同瓶输注。目前并无相关文献证实 GM1 在 10% 葡萄糖注射液、木糖醇注射液及果糖注射液中的稳定性情况,以及 GM1 与胰岛素,与氯化钾配伍的稳定性及安全性情况,但有 GM1 与氯化钾配伍导致过敏性休克的报道[14]。鉴于目前暂无证据证实 GM1 与其他溶媒及其他药物配伍的稳定性及安全性,应使用说明书推荐的溶媒配置,不应以木糖醇注射液或果糖注射液为溶媒,也不应使用 GM1 与其他药物同瓶输注,以避免因溶媒不适宜或配伍问题可能带来的风险。

3.5　联合用药分析

GM1 与其他药物联用现象较为普遍,有 971 例联用了其他改善脑部功能的药物。其中 16 例联用不合理,6 例同时联合血塞通或疏血通、舒血宁,5 例联用丹参多酚酸盐、疏血通,5 例联用银杏内酯、血塞通,这些药物的药理作用相似,均为活血化瘀,可用于脑梗死的治疗,均属于重复用药。重复用药可能诱发药源性疾病、导致治疗失败、更容易发生不良反应、造成医疗资源浪费等危害,临床应引起重视,杜绝不必要的重复用药。此外,联合用药中,重点监控的辅助用药较多。一方面,GM1 本身就属于辅助用药,在其基础上联用 1 种或 2 种其他的辅助用药,其效果是否相加尚待商榷。另一方面,不必要的联合用药增加了患者的经济负担及发生不良反应的风险。目前,国家提倡对辅助用药实施重点监控,临床应严格把握适应证,不可盲目联合使用多种辅助药物。

3.6　安全性分析

本次调查中,无因使用 GM1 导致的 ADR 上报,可能与临床对 GM1 的用药风险认识不足,对注射液上报工作未予充分重视,存在漏记漏报有关。GM1 说明书提示其不良反应包括皮疹、过敏、恶心、呕吐等。文献提示,GM1 导致的 ADR 中,儿童(≤9 岁)及老年(≥60 岁)患者居多,ADR 表现为发热、寒战较多,最严重的 ADR 为格林-巴利综合征及过敏性休克。因此,临床应用 GM1 时,需对使用 GM1 的患者予以关注,警惕不良反应的发生,保证临床用药安全。同时需加强 GM1 不良反应的上报,为临床安全用药提供参考。

3.7　合理使用 GM1 的建议

GM1 作为医院的重点监控药品,医院已制定了相关政策,但本次调查显示,GM1 的使用仍存在诸多不合理现象。主要包括适应证不合理、给药剂量不合理、用药疗程不合理、溶媒选择不合理、配伍不合理、联合用药不合理。可能与以下原因有关:①临床医师对 GM1 的药动学,药理作用,用法用量,联合用药等认识不足,对 GM1 的用药风险认识不足。②医院虽制订了相关政策,但存在落实不到位的情况。③临床药师缺乏与临床的沟通,未普及用药知识,发现问题未及时干预;缺乏与医院管理部门的沟通,发现问题未及时上报,引起重视。

3.8　小结

综上所述,首先,临床医师应加强对 GM1 的认识,遵说明书用药,提高对 GM1 用药的风险认识,忌盲目联用其他药品,在用药过程中发生的 ADR,如实记录并上报 ADR。其次,医院应落实相关政策,定期公布 GM1 等重点监控药品的使用情况,对用药不合理的科室及医生实行相应的惩罚。最后,作为临床药师,一方面需加强与临床的沟通,定期在临床开展临床合理用药知识培训,从药动学药效学特征,从适应证、用法用量等方面进行有针对性的指导,规范医生处方行为;临床药师应在日常医嘱审核、查房等工作中对发现的 GM1 使用不合理现象,应进行实

时干预;定期对 GM1 的使用进行点评,发现问题及时与临床沟通,并对其持续改进情况进行追踪。另一方面,临床药师需加强与医院管理部门的联系,发现问题及时向药事管理与治疗委员会、医务科等部门汇报,共同促进临床合理用药。

参 考 文 献

1 中国神经科学学会神经损伤与修复分会. 脑损伤神经功能与修复专家共识[J]. 中华神经创伤外科杂志,2016,2(2):100-104

2 安徽省颈椎病分级诊疗指南[J]. 安徽医学,2017,?(9):1087-1094

3 戚晓昆,刘建国. 中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊治指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(5):305-317

4 中华医学会创伤学分会神经损伤专业组. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠盐注射液——治疗脑、脊髓损伤患者的专家共识[J]. 中华创伤杂志,2010,26(1):6-8

5 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志,2009,17(8):638-640

6 孙茂林,张杰. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗脑外伤癫痫疗效分析[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(10):734-736

7 李兵,胡世颉,王冰,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗脑外伤癫痫 250 例疗效观察[J]. 陕西医学杂志,2016,17(2):228-229, 242

8 Koju RP, Lei TC. Efficacy of Ganglioside GM1 in the Treatment of Postherpetic Neuralgia[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2016,26(7):633-634

9 Svennerholm L, Gottfries CG, Blennow K, et al. Parenteral administration of GM1 ganglioside to presenile Alzheimer patients[J]. Acta Neurol Scand,1990,81(1):48-53

10 Rost KL, Jürgen Brockmöller WWM, Jver RM,et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ganglioside GM1 after intravenous and intramuscular administration to healthy volunteers[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics,1991,50(2):141-149

11 李达,郑季南,林淑瑜,等. 不同剂量的神经节苷酯钠对急性脊髓损伤的疗效比较[J]. 创伤外科杂志,2014,16(1):17-20

12 左茂廷. 不同剂量单唾液酸四己糖神经节苷脂钠的临床评估研究[D]. 重庆:重庆理工大学硕士学位论文,2017

13 Schneider JS, Gollomp SM, Sendek S, et al. A Randomized, Controlled, Delayed Start Trial of GM1 Ganglioside in Treated Parkinson's Disease Patients[J]. Journal of the Neurological Sciences,2013,324(1-2):140-148

14 朱昆,严明兰,李忻. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠配伍氯化钾溶液致严重过敏反应两例[J]. 药学服务与研究,2018,18(1):25-32

(2018-10-15 收稿 2018-12-24 修回)