

关于乌司他丁临床使用问题的研讨 ——重症医学专家座谈纪要

李银平 《中国危重病急救医学》杂志编辑部

抗炎药物乌司他丁使用日益广泛,同时也面临日趋严重的挑战:药品说明书已经远远不能指导临床实际操作,超推荐剂量和超适应症使用乌司他丁的现象在当下已经十分普遍,使得相关各方都面临日趋增加的风险。就此,2011年8月21日在广州召开了有国内12名重症医学专家参加的座谈会(名单见文后),就最被关注的几个问题进行了讨论:药品说明书推荐剂量是否有效,超剂量使用是否必要;超剂量用药是否安全;超适应症用药的理论依据和临床效果;如何应对当前复杂局面,能否给出一致建议。对这些问题的讨论和解决将对今后药物使用过程中的规范化提供借鉴和依据。

问题1:专家普遍认为,说明书所推荐的成人每日30万单位的药物剂量在临床上确实难以见到疗效,尤其是针对重症医学科内的重症患者。尽管说明书中也有“可根据病情需要适当增加剂量”的表述,但临床实际需要远不止“适当”般温柔。

就此,解放军总医院宋青教授报告了1例重症胰腺炎发生在足月妊娠妇女的救治经历。该患者相继出现腹腔脓肿、肠痿、急性肺损伤、消化道大出血、结肠穿孔、腹腔间隙综合征、脓毒性休克等多种并发症,在进行胃肠减压、穿刺引流、手术清创、持续血液滤过等治疗的同时,还使用了乌司他丁。治疗过程中可以看到,伴随每一次全身情况恶化,在增加乌司他丁剂量后均可得到较明显缓解,使得乌司他丁使用剂量从最初的每日80万单位逐步被调高到每日1000万单位,该患者(包括其胎儿)最终获救。当然这不仅是乌司他丁的功绩,但超大剂量乌司他丁功不可没。

浙江医科大学一附院方强教授介绍了由其主持的3项乌司他丁治疗脓毒症的临床研究情况,其中剂量对照的研究证实:每日每公斤体重2万单位组较1万单位组患者的急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分下降更快,抑制脂质过氧化物的作用更强,更有利于病情的改善。

海南省人民医院何振扬主任提供了200多例急性循环衰竭患者的临床使用经验。乌司他丁的给药方式为静脉推注每6h60万单位或者首剂静脉推注10万单位后继以每1h10万单位持续微泵注射24h。两组均可有效阻止全身炎症反应综合征(SIRS)向多器官功能障碍综合征(MODS)的发展,进而缩短患者在重症监护病房(ICU)停留时间,降低住ICU期间的病死率,对近期临床预后有明显改善。

解放军总医院第一附属医院林洪远教授回顾了2003年所进行的一项全国多中心治疗脓毒症临床研究的过程。按照最初设计的乌司他丁每日30万单位给药方案,在对已完成近百例治疗的分析中未发现与对照组有任何差异。但调整剂量至每日60万单位后,包括28d和90d病死率在内的多项观察指标均明显优于对照组。林洪远教授还介绍了证实乌司他丁疗效具有明显剂量依赖性的部分文献。例如,Erdene证实乌司他丁抑制单核细胞接受内毒素刺激后释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平与乌司他丁剂量成正比。Yano对脑梗死模型研究显示,乌司他丁的保护作用仅在较大剂量组(每公斤体重30万单位)出现,而低剂量组(每公斤体重10万单位)效果不明显。

综上所述,乌司他丁确实存在着明显疗效剂量依赖性,对于较严重的病例,说明书所推荐的剂量不能满足治疗需要。

问题2:迄今,对乌司他丁安全性的评价仅见日本早年的1篇报告,即对8710例用药患者的观察显示,有74例(0.8%)出现胃肠道不适、皮疹等不良反应,无过敏、肝肾损害等严重事件。但目前还没有专门就使用超大剂量乌司他丁安全性进行研究的报告。现在掌握的情况是,乌司他丁在中国上市10年来,累计治疗大约150万患者(其中含有大量超剂量用药的病例),根据文献和公司掌握的资料,迄今有109例不良事件报告,主要表现为轻微的胃肠道症状,也无导致死亡或其他严重损害的报告。如今,国内的乌司他丁产品已作为原料药向日本和韩国大量提供,也未收到严重不良反应的报告。上述情况表明乌司他丁确实具有较可靠的安全性,此与乌司他丁系人体天然成分,且制造工艺良好有关。即使如此,也亟待进行超大剂量使用乌司他丁安全性的专项研究取得更确切的循证医学证据。

问题3:乌司他丁的说明书只提及该药用于“急性胰腺炎”和“循环衰竭”,所反映的仅是该药上市时有限的研究资料,但其后已在多个领域的研究中展现了其治疗的实力和潜力。就此,方强教授首先介绍了乌司他

丁用于脓毒症治疗的情况,他的研究小组已经完成并发表的 3 项研究结果都证明了乌司他丁对改善脓毒症预后具有积极作用,包括改善患者预后、APACHE 评分,以及多项临床观察指标。

宋清教授则介绍了乌司他丁用于治疗重症热射病的情况。既往该科曾收治过多例热射病患者,但仅靠对症、支持等常规治疗预后极差,重症患者几乎全部因为迅速发生的脑水肿、弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能衰竭而死亡。首个成功治疗的病例是针对一名在训练中发生严重中暑的战士。与其他重症热射病一样,该患者病情发展非常迅猛,很快出现肝肾损害以及 DIC,并引发鼻腔及消化道大出血,使用纱布填塞、止血剂等措施收效甚微。作为最后手段,该科果断使用超大剂量乌司他丁(每日 1 000 万单位)持续注射,患者病情奇迹般地迅速得到控制,15 d 后转入普通病房。此后,又对 18 例发生热射病的战士进行同样的治疗,无一例死亡或留下后遗症,均返回连队。

林洪远教授介绍说,根据 2007 年美国学者 Pugia 的综述,目前已显示乌司他丁至少有益于以下几方面的治疗:先兆流产、急性炎症、慢性炎症、感染、肾脏疾病、肿瘤等,而且各方面包括多种疾病,如肿瘤 9 种、急性炎症 9 种、慢性炎症 7 种、感染 6 种。目前天普研究基金所涉及的研究领域也十分广泛,包括创伤性脑损伤(TBI)、体外循环、器官移植、心肺复苏、脓毒症等,初步结果也均显示了乌司他丁对这些疾病均具有良好的疗效或潜力。就此,林洪远教授解释说,炎症反应是所有疾病的基本病理反应,几乎无所不在,由此也决定了乌司他丁治疗的适应证可能十分广泛,就此而言,乌司他丁确实是个很特殊的药物。不过,临床需要决定:哪些炎症反应是需要干预的,哪些炎症反应是不需要干预甚至需要保护的,以及炎症损害参与发病过程的程度,这是准确把握适应证的核心问题。目前我们还不清楚,如果干预炎症反应不恰当,是否会造成不良结果,这个可能性在理论上也是存在的,但我们缺乏这方面的研究。在乌司他丁使用日趋广泛的形势下,这方面的研究应该跟上。

问题 4:专家们一致认为,尽管临床超剂量或超适应证使用乌司他丁的目的都是为了取得更好的疗效,而且大部分治疗也确实显示有效,但在当前严峻的医疗氛围下,医方却承担着很大的压力和风险,所以专家们强烈要求厂家对用药说明书进行修改。

方强教授认为,目前存在过于强调循证医学而忽视临床经验的倾向,这并不符合患者的根本利益,也不利于医学的发展。

解放军总参总医院马朋林教授排除了在当前形势下提出“专家共识”的可能性。无论反对或鼓励都有问题,相当程度取决于病情需要、医方对问题的理解和医患间的沟通。

林洪远教授认为,尽管存在的证据级别较低,但仍在循证医学范围内,所以经验治疗与滥用药物有本质的区别。事实即使“治疗指南”也并非都是成熟方法和按照说明书用药,属于低级别证据或经验性的推荐意见也不少。在法制健全的发达国家,超说明书或超适应证用药的情况并不鲜见,如用降脂药物他汀类治疗脓毒症的研究;人重组因子 VIIa 治疗血友病以外的严重出血的研究;当然也包括前述的乌司他丁在多个领域的治疗探索等都是如此。重要的是把好关,医院伦理委员会能够就此发挥作用。任何超常规治疗都要接受该委员会从学术、伦理和法律上的严格审核,而一旦获其批准和患者同意,治疗就应具合法性,行政和法律部门也应该给予支持。乌司他丁的问题实际反映了在医疗改革中,制度和法规建设与医学发展间的矛盾和冲突。解决好对医患双方都有益,而患者绝对是最大的受益者。

林洪远教授还介绍了天普研究基金为解决上述问题迄今所做的工作。目前,天普基金正在支持数十项乌司他丁的研究,其中多中心临床研究 2 项;单中心研究 64 项。2 项临床研究分别为急性胰腺炎和烧伤休克复苏(急性循环衰竭),它们同时观察药物的疗效和安全性,符合四期临床研究的要求。此外,基金还将很快启动乌司他丁安全性的全国调查。该研究不鼓励超剂量使用乌司他丁,但凡超剂量使用的均要求其给出安全性报告。相信在上述研究完成后,会有助于为修改乌司他丁使用剂量提出较成熟和可靠的依据。对于其他适应证,目前基金正在支持基础性的研究,这是进入临床研究前必须完成的功课。

该座谈会话题较敏感,但专家们发言热烈、畅所欲言,反映了对患者高度负责和对促进我国医学发展高度热情的态度。专家们表示,所有意见都只是个人的看法,不代表其所在医院和任何学术团体,谨希望藉此促使医学界同道和相关方面对当前临床面临的问题进行深入思考和探索解决之道。

参会专家名单(按姓氏排列,不分先后):方强(浙江大学附属第一医院)、顾勤(南京鼓楼医院)、管向东(中山大学附属第一医院)、何振扬(海南省人民医院)、黄青青(昆明医学院附属第二医院)、李文雄(北京朝阳医院)、李银平(《中国危重病急救医学》杂志)、林洪远(解放军总医院第一附属医院)、马朋林(解放军总参总医院)、宋青(解放军总医院)、汤耀卿(上海交通大学附属瑞金医院)、王春亭(山东省立医院)、王雪(西安交通大学第一附属医院)