

爱维治的临床新用

潘晓锋,林聪丽,叶潇雨(温州医学院附属第一医院药剂科,浙江温州 325000)

中图分类号:R977.8

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2006)05-0339-03

爱维治(Actovegin)是新生6个月以内小牛的血经膜过滤技术制成的分子量小于6kD的去蛋白血液提取物,含多种生理性成分,即各种电解质以及寡糖、核酸衍生物、低分子多肽等有机物质。临床前研究显示爱维治有胰岛素样活性和使肝匀浆氧消耗量增多的作用。其作用的分子机制为:爱维治含有的肌醇磷酸寡糖(inositol-phosphate-oligosaccharides, IPOs)激活细胞膜上的I型葡萄糖载体(GLUT1)促进细胞外的葡萄糖进入细胞内,并且IPOs通过载体进入细胞激活丙酮酸脱氢酶(此酶在缺氧的状态下往往是受抑制的),从而活化糖的有氧氧化通路,经三羧酸循环和呼吸链产生大量ATP。因而爱维治能促进细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用,以往临床多用于治疗脑血管病、痴呆或颅脑外伤等脑细胞代谢障碍性疾病。笔者就爱维治的其他适应证作如下综述。

1 慢性外周血管闭塞性疾病

因血流减少,组织氧供求比例失调,无氧酵解增加,使得酸性物质堆积、能量缺乏,导致细胞功能紊乱最终坏死。爱维治可提高细胞摄氧、摄葡萄糖的能力,活化有氧氧化通路使局部病理性增高的乳酸和丙酮酸降低,纠正组织酸中毒,改善细胞能量状态,从而改善其功能和合成代谢。在一组随机单盲对比研究中^[1],58例Fontaine III期外周动脉阻塞性疾病,治疗组28例予20%爱维治动脉内注射,对照组30例予Bencyclan(苯环烷,商品名Fludilat,一种血管扩张剂,用于外周循环障碍性疾病)250mg溶于250mL生理盐水中静滴,持续4周(双周日除外)共20次。结果两组均可提高无痛性行走距离,但治疗组静息痛明显缓解,疼痛持续时间和疼痛程度明显降低,镇痛药的消耗明显减少($P < 0.05$)。治疗外周动脉阻塞性疾病,动脉给药比静脉给药更有效^[2]。

2 糖尿病及其并发症

2.1 改善2型糖尿病患者葡萄糖耐量 爱维治的胰岛素样作用能改善2型糖尿病患者葡萄糖耐量而不影响血胰岛素水平。Jacob等^[3]研究了爱维治对2型糖尿病病人的糖代谢改善作用,10例2型糖尿病患者接受10d的爱维治治疗,每天2.0g溶于500mL液体静脉滴注,结果显示能显著增加葡萄糖处置能力,糖耐量显著改善,OGTT示葡萄糖的AUC(曲线下面积)下降而胰岛素的AUC不变。此作用不是通过胰岛素或其受体发挥的,也不能用胰岛素抗体来抑制,故对胰岛素抵抗有一定应用价值。

2.2 糖尿病神经病变 由于微血管病变及山梨醇旁路代谢增强以致山梨醇增多等所致,周围神经组织代谢紊乱和神经对微血管的调节障碍,病理可见节段性脱髓鞘和轴索变性。爱维治能通过改善微血管病而间接或直接地改善髓鞘细胞的代谢,使神经组织病变有所恢复,从而改善感觉障碍、肌萎缩等临床症状和神经传导功能。崔丽英等^[4]观察了30例静滴爱维治对糖尿病性周围神经病病人的疗效,结果显示可不同程度地减轻病人的肢体麻木、疼痛及发凉等临床症状,正中、尺、腓总神经传导速度也有明显的改善,尤以运动神经为著。也有爱维治治疗糖尿病自主神经病变的报道,如治疗糖尿病胃轻瘫^[5]和糖尿病神经源性膀胱^[6]。

2.3 糖尿病足 与下肢远端神经异常及微血管病变相关,患者下肢动脉狭窄、缺血,足部感染、溃疡、坏死是截肢、致残主要原因。爱维治能改善溃疡周围可逆性坏死组织的代谢状态,使得黏稠、覆盖有坏死组织的慢性溃疡快速得以清理,促使肉芽组织萌生,溃疡的总愈合时间因此缩短。Tsang等^[7]用5%爱维治霜(含0.04%重组人表皮生长因子)治疗糖尿病足溃疡取得了95%的治愈率。陈丹等^[8]则采用沿溃疡面周边组织分点多处注射爱维治的方法,取得了90.2%的总有效率,其效果明显优于单纯使用抗菌素治疗(62.7%, $P < 0.01$)。

作者简介:潘晓锋(1976-),男,药师。

Tel:(0577)88069553, E-mail:sufengp@yahoo.com.cn

3 创伤科应用

创伤应激后,血糖升高,但受伤组织由于胰岛素抵抗的产生对葡萄糖的转运和利用下降,且创伤区域早期血运差供氧少,致葡萄糖无氧酵解增加,pH值下降出现酸中毒。这种矛盾影响创伤的愈合,爱维治通过促进细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用,改善细胞的能量代谢状态,并可促进成纤维细胞和血管内皮细胞的游走和增殖,因而加快愈合过程。Pfister等^[9]对103例伤后3d内的急性肌肉损伤患者(包括扭伤、肌纤维断裂和部分断裂)的随机双盲研究中,治疗组68例予伤处肌肉三点法注射爱维治,1周2次,安慰组35例,通过3个月以上的随访发现,治疗组完全恢复运动的时间为5.5周,明显少于安慰组的8.3周。爱维治也可应用于肌肉、肌腱的慢性劳损如腰肌劳损、跟腱炎等,以及创伤性滑膜炎、软组织损伤、复合性骨折伤口愈合障碍、各种创面伤口等创伤性疾病。

4 皮肤科应用

4.1 皮肤溃疡或褥疮 爱维治促进肉芽组织形成,刺激胶原合成,增加局部血运,加速修复过程。可外涂换药,严重溃疡可静滴,用于糖尿病足溃疡前已述及,遼文巧的报道^[10]用爱维治外涂患处治疗褥疮33例,结果治愈31例,好转2例,病程最长者为24d,最短4d。

4.2 放射防护 放射治疗后可能出现组织反应(例如放射性皮炎、渗出性表皮松解),而这些损伤性反应经常使放射治疗终止。Beetz等^[11]观察到表皮暴露于单剂量6Gy的x射线,70%的细胞死亡,但若同时给予爱维治则不引起死亡而代之以轻度的细胞数目增多,6d后达5倍之多。作者认为该生物效应的分子机制与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达相关,发现放射可明显诱导EGFR的表达,而同时应用爱维治2d后则强烈地下调EGFR,如此对抗辐射引起的效应。

4.3 带状疱疹后遗神经痛(PHN) PHN的原因是神经损伤难以修复,爱维治可以改善神经组织周围循环,促进髓鞘的代谢与再生。严月华等^[12]报道,静滴爱维治和口服赛乐特联用治疗带状疱疹后遗神经痛,2周后疼痛明显缓解,总有效率达95%,治愈率和有效率明显优于对照组(口服消炎痛、甲氧咪胍),且安全性好,依从性高。

4.4 顽固性阴囊湿疹 爱维治能促进上皮细胞的修复,加速糜烂面的愈合。杨毅等^[13]用爱维治治疗

顽固性阴囊湿疹,用法为静滴同时稀释后涂患处,结果显示痊愈率为100%,平均痊愈时间为 (6.58 ± 1.54) d,比对照组(静滴复方丹参同时用利凡诺溶液湿敷患处)平均痊愈时间明显缩短,并且避免了利凡诺湿敷阴囊后造成的干裂性疼痛,从而增强了患者依从性增加。

4.5 痤疮 Bias^[14] 应用爱维治治疗88例寻常痤疮患者,治愈54例,好转28例,余下6例好转但需持续治疗。并总结出静滴效果较口服好,任何类型的痤疮可先静滴爱维治以提高疗效,依疗效调整为口服给药,且剂量宜个体化。

此外,爱维治还用于白塞病的治疗^[15]。

5 消化性溃疡

爱维治改善胃-十二指肠黏膜能量缺乏,减少炎症细胞浸润,促进黏膜的血液供应,可用于消化性溃疡辅助治疗。Smolianinov应用爱维治辅助治疗194例十二指肠溃疡合并缺血性心脏病或糖尿病,显示爱维治能促进溃疡的愈合,延长无复发间期^[16]。我国学者观察了国产的小牛血去蛋白提取物灌胃对乙酸诱导的SD大鼠胃溃疡模型的作用,发现能缩小溃疡面积,该作用与降低组织的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性、减少白细胞数等相关,而不影响胃酸及胃蛋白酶的活性。说明药物可以避免由于大量白细胞浸润释放氧自由基对胃组织的破坏,使胃组织能够在相对稳定的内环境里得到修复与再生,而对胃酸及胃蛋白酶等攻击因子无减弱作用^[17]。

6 视神经损伤

视神经损伤致视力完全丧失后,对药物治疗的效果较差,难以恢复视力。王秀娟等^[18]报道7例因车祸或击打导致的视神经损伤、视力完全丧失患者,每日1次静滴爱维治治疗,20~30d为一疗程,有5例恢复部分视力,取得一定疗效。Krasnov等^[19]将爱维治通过载体做成热敏缓释系统,植入眶周浅表动脉分支内靶向定位释放,用于球后视神经炎和视神经萎缩取得较好疗效。

7 冠心病

周培毅等^[20]报道78例冠心病伴心绞痛患者在常规治疗基础上加用爱维治1200mg+生理盐水100mL静脉点滴,每日1次,与常规治疗组78例进行比较。结果爱维治组胸痛缓解($P < 0.01$)、心电图心肌缺血改善($P < 0.05$)显著。认为爱维治治疗冠心病心绞痛的主要作用机制除了改善细胞的能量

代谢外,还有阻断血小板合成 TXA₂ 和促进 PGI₂ 合成,从而抑制血小板聚集、抗血栓形成和扩张冠状动脉改善心肌供血。

8 其他适应证

运动医学采用爱维治提高运动能力、促进疲劳恢复^[21]。尚有爱维治治疗支气管哮喘的报道^[22]。动物实验显示其有保护肝细胞结构和功能作用^[23]。总之,爱维治可在各种原因引起的组织细胞能量绝对或相对不足的情况下应用,安全范围广,不良反应为偶见过敏。

参考文献:

[1] Angelkort B, Ruhlmann KU, de la Haye R, et al. Influence of deproteinized hemodialysate on rest pain and walking distance in the presence of peripheral chronic arterial occlusive disease[J]. *Angiology*, 1992,43(1):47.

[2] Streminski JA, de la Haye R, Rettig K, et al. Comparison of the effectiveness of physical training with parenteral drug therapy in Fontaine stage IIb peripheral arterial occlusive disease[J]. *Vasa*, 1992,21(4):392.

[3] Jacob S, Dietze GJ, Machicao F, et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate[J]. *Arzneimittelforschung*, 1996,46(3):269.

[4] 崔丽英,汤晓芙,李本红,等.爱维治静脉注射治疗糖尿病周围神经病的临床及电生理观察[J]. *中国新药杂志*,1998,7(2):121.

[5] 管仁莲,殷玉峰.贝络纳联合爱维治治疗糖尿病胃轻瘫临床探讨[J]. *山东大学学报(医学版)*,2002,40(6):508.

[6] 张清贵,崔卫玲,李江涛,等.爱维治治疗糖尿病神经源性膀胱的临床观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*,2001,4(2):139.

[7] Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(6):1856.

[8] 陈丹,刘衬连,莫桂英,等.爱维治治疗糖尿病足的临床体会[J]. *河北医学*, 2005,11(7):628.

[9] Pfister A, Koller W. Treatment of fresh muscle injury[J].

Sportverletz Sportschaden,1990,4(1):41.

[10] 逯文巧.小牛血去蛋白提取物注射液外用治疗褥疮33例[J]. *护理研究*,2005,19(4B):730.

[11] Beetz A, Machicao F, Ried C, et al. Radioprotective effects of a protein-free hemodialysate in human epidermis[J]. *Skin Pharmacol*, 1996,9(3):197.

[12] 严月华,翟晓翔,吴伟伟,等.爱维治和赛乐特联用治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005,21(4):277.

[13] 杨毅,蔡剑峰,李秉煦.爱维治治疗顽固性阴囊湿疹初步观察[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005,21(6):487.

[14] Bias K. Successful treatment of acne with Actovegin[J]. *Fortschr Med*, 1980,98(3):108.

[15] 陈建钢,吴小燕,李辉攀.中西医结合治疗白塞综合征[J]. *实用口腔医学杂志*,1999,15(3):218.

[16] Smolianinov AB. Actovegin treatment of duodenal ulcer associated with ischemic heart disease and diabetes mellitus[J]. *Klin Med (Mosk)*, 2000,78(6):24.

[17] 才宁,王洪新,李淑媛,等.小牛血去蛋白提取物对大鼠实验性胃溃疡的疗效观察[J]. *中国药理学通报*, 2003,19(8):903.

[18] 王秀娟,胡东燕,刘洋,等.爱维治在治疗严重视神经损伤中的应用[J]. *眼外伤职业眼病杂志*,2001,23(4):456.

[19] Krasnov MM, Baiandin DL, Vorob'eva OK, et al. Tactics in choosing a vascular collector and drug administration method in intra-arterial infusion therapy of organs of vision[J]. *Vestn Oftalmol*, 1995,111(1):23.

[20] 周培毅,黄翠瑶.爱维治治疗冠心病心绞痛的疗效分析[J]. *实用医学杂志*,2002,18(9):946.

[21] 文立,金亚虹,李年红,等.补充爱维治对古典式摔跤运动员部分心理生理指标影响观察[J]. *中国运动医学杂志*, 2003,22(6):634.

[22] Shafer AM, Abdusalamov AB, Komarin AS. An evaluation of actovegin efficacy in bronchial asthma[J]. *Klin Med (Mosk)*, 1995,73(1):64.

[23] 陈欣,孙永华,陈忠,等.大鼠烧伤早期肝功能及超微结构改变和药物保护作用的观察[J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1997,13(6):424.

收稿日期:2006-02-22

围手术期抗菌药物应用情况的调查分析

姚远兵^{1,2},蔡和平¹,王卓¹,胡晋红¹(1.第二军医大学长海医院药学部,上海200433;2.宜昌市第一人民医院药剂科,江西宜昌443000)

摘要 目的:观察某三级医院外科手术病人抗菌药物应用的现状及合理性。方法:根据事先设计好的调查表,按统一的填表要求收集5个科室97例手术病人的出院病例,依据《抗菌药物指导原则》对病例作回顾性调查分析。结果:97例外科出院手术病人中,使用抗菌药物合理的56例,不合理的41例。不合理联合用药发生的频率最高,有17例,其次为药物选择与适应证、用

作者简介:姚远兵(1970-)男(汉族),主管药师。
E-mail:yaoyuanbing@126.com