

阿普唑仑渐进式加量治疗慢性耳鸣的疗效与安全性观察[△]

樊国强*, 宋 谨, 杜 娟, 赖海燕(深圳市第七人民医院, 广东深圳 518081)

中图分类号 R395.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2899-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.07

摘要 目的:观察阿普唑仑渐进式加量治疗慢性耳鸣的临床疗效与安全性。方法:50例慢性耳鸣患者于第1、2周给予阿普唑仑片0.4 mg,口服,每晚睡前服用1次;第3、4周给予阿普唑仑片0.4 mg,口服,每日早晚各1次;第5、6周给予阿普唑仑片0.4 mg,口服,每日3次。耳鸣无效者,逐渐停药,停药以0.4 mg,每日2次,连用3 d;后改为0.4 mg,每日1次,连用3 d,后停药。有效者继续维持用药12周,随后逐渐停药,停药后随访3个月。观察所有患者的临床疗效,治疗前后耳鸣致残量表(THI)评分、视觉模拟量表(VAS)评分、耳鸣响度(TI)及不良反应发生情况。结果:总有效率为66.67%;所有患者治疗后THI评分、VAS评分、TI均显著低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:阿普唑仑渐进式加量治疗慢性耳鸣疗效显著,且安全性较好。

关键词 阿普唑仑;慢性耳鸣;渐进式;加量治疗;疗效;安全性

Observation on the Efficacy and Safety of Alprazolam by Progressive Dose Increasing in the Treatment of Chronic Tinnitus

FAN Guo-qiang, SONG Jin, DU Juan, LAI Hai-yan (The Seventh People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of alprazolam by progressive dose increasing in the treatment of chronic tinnitus. METHODS: Totally 50 patients with chronic tinnitus were included. They were orally treated with Alprazolam tablet 0.4 mg in the first 1 and 2 week(s), once every night at bedtime; 0.4 mg in 3 and 4 weeks, once in the morning and once in the evening; 0.4 mg in 5 and 6 weeks, three times a day. If the treatment of tinnitus was invalid, then the gradual withdrawal was conducted by twice a day for continuous 3 d, 0.4 mg each time; then once a day, 0.4 mg each time, for continuous 3 d. The responders were maintained 12 weeks, and gradual withdrawal was conducted, and followed by follow-up for 3 months. The clinic data was observed, including the clinical efficacy, tinnitus disability scale (THI) score, visual analogue scale (VAS) score, tinnitus loudness (TI) and incidence of adverse reactions before and after treatment. RESULTS: The effective rate was 66.67%; after treatment, the scores of THI and VAS, and TI were significantly lower than before, with significant differences ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: The alprazolam by progressive dose increasing has obvious efficacy in the treatment of chronic tinnitus, with good safety.

KEYWORDS Alprazolam; Chronic tinnitus; Progressive; Dose increasing treatment; Efficacy; Safety

耳鸣为临床较为常见症状,由于病因复杂、机制不明,至今尚无特效药物和特殊治疗方法。患者可出现睡眠障碍、注意力差、记忆力减退等,甚至失眠、焦虑症、抑郁症等,生活质量受到严重影响。根据2000年德国耳鼻咽喉头颈外科学会耳鸣诊疗纲要^[1],耳鸣可分为急性耳鸣(<3个月)、亚急性耳鸣(3个月~1年)和慢性耳鸣(>1年)。明确原发病并进行病因治疗是耳鸣治疗的关键。慢性耳鸣患者常伴有焦虑症状,两者临床表现常相互交织并形成恶性循环,给患者带来的心理问题比机体自身的病理损伤更为严重,因此减轻患者焦虑程度可能会有助于改善耳鸣。镇静剂类药物被认为可能会抑制与耳鸣及其相关症状有关的中枢神经活动紊乱,从而达到治疗耳鸣的目的。为此,在本研究中笔者采用渐进式加量的给药方式给予阿普唑仑治疗慢性耳鸣,以为临床治疗提供参考。

[△]基金项目:2011年盐田区第三批产业发展资料项目——阿普唑仑治疗耳鸣给药方案设计及其疗效观察

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0755-25218280。E-mail:1731972217@qq.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012—2013年我院耳鼻喉科门诊诊治的50例慢性耳鸣患者,其中男性28例,女性22例,平均年龄(44.7±13.9)岁。所有患者均根据病史、体格检查、纯音测听、CT等确诊为慢性耳鸣。纳入标准:(1)成年患者,单侧或双侧耳鸣,病史超过1年以上;(2)能完成各种自评量表;(3)无精神病史;(4)愿配合治疗,且能完成计划治疗周期。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女及其他系统有重大疾病;(2)急慢性中耳炎、耳硬化症、耳部占位性病变、神经系统疾病等引起的耳鸣。剔除标准:(1)依从性差,不能配合检查、测试及中断治疗者;(2)治疗期间出现严重的不良反应者;(3)失访或资料不全者。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均于第1、2周给予阿普唑仑片(江苏恩华药业股份有限公司,规格:0.4 mg/片)0.4 mg,口服,每晚睡前服用1

次;第3、4周给予阿普唑仑片0.4 mg,口服,每日早晚各1次;第5、6周给予阿普唑仑片0.4 mg,口服,每日3次;治疗有效者继续维持用药12周,随后逐渐停药;停药后随访3个月。维持用药期间,采用渐进式减小剂量:第1次减量0.4 mg,维持用药1~2周;如耳鸣可缓解,进一步减量0.4 mg,维持用药3~4周,至出现新的缓解耳鸣的药物剂量。对耳鸣无效者,逐渐停药,停药以0.4 mg,每日2次,连用3 d;后改为0.4 mg,每日1次,连用3 d,后停药。所有患者均给予血管扩张药、神经营养药等常规治疗。

1.3 观察指标^[2-4]

观察所有患者治疗前后耳鸣致残量表(THI)评分、视觉模拟量表(VAS)评分、耳鸣响度(TI)及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

好转:耳鸣消失或明显减轻,情绪、睡眠和工作不受任何影响;改善不明显:耳鸣有所减轻或虽减轻但不明显,情绪、睡眠和工作基本不受影响或仅部分受影响;无效:未达上述标准。总有效率=好转例数/总例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床疗效

有14例患者未按计划完成周期治疗或失访。其余患者好转24例,改善不明显9例,无效3例,总有效率为66.67%。

2.2 患者治疗前后THI评分、VAS评分、TI比较

所有患者治疗后THI评分、VAS评分、TI均显著低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 患者治疗前后THI评分、VAS评分、TI比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of scores of THI and VAS, and TI before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

时间	n	THI评分,分	VAS评分,分	TI, dB
治疗前	36	64.25 \pm 21.26	7.68 \pm 1.53	5.21 \pm 3.28
治疗后	36	5.21 \pm 3.28*	2.33 \pm 1.16*	2.16 \pm 4.33*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 不良反应

所有患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

耳鸣是指无外界声源刺激时耳内主观上有声音感觉,是一种症状而非一种疾病。耳鸣不包括幻听和体声,但包括不同程度的精神疾病症状,如抑郁、忧虑、烦躁、情绪波动及睡眠紊乱等。对于病史较长的慢性耳鸣患者,症状可能更为典型。有研究表明,持续存在的耳鸣除与听觉传导通路病理改变有关外,还受患者心理状态的影响^[5],心理因素既是耳鸣的原因,也是耳鸣的结果。耳鸣患者焦虑水平显著高于正常人,精神焦虑对自觉性耳鸣的发展可能有促进作用^[6-7]。因此,慢性耳鸣的治疗,除常规治疗外,还应包括心理因素的干预。常规治疗药物有血管扩张药、神经营养药等。因慢性耳鸣发生的原因不明确,需要进行综合性治疗,抗焦虑治疗可作为辅助治疗措施,缓解患者心理障碍。

阿普唑仑为苯二氮草类药物,具有抗焦虑、抗抑郁、镇静、催眠等作用^[8],是临床治疗耳鸣的辅助药物。该药可通过作用

于中枢神经系统的苯二氮草受体,抑制听觉系统异常亢进的神经过度活动,增加 γ -氨基丁酸对蜗神经核的抑制效应,改变神经元放电活动,降低神经敏感性,缓解患者耳鸣症状。此外,该药还可作用于自主神经系统和边缘系统,减少患者厌烦、焦虑等不良情绪,改善睡眠质量,提高患者生活质量。

目前,耳鸣疗程多自行设置,且长短不一,可以周或月为单位,多在1周~3个月之间^[9]。国外有报道,耳鸣习惯疗法的疗程可达18个月^[10-11]。在患者积极配合治疗的前提下,一般治疗15 d以上才可显现疗效,多数患者在治疗20 d甚至3个月后才可感觉到症状的显著改善^[10]。因此,在给予阿普唑仑时应考虑给药方案,既要配合整体治疗,又要充分考虑患者的耐受性、药效动力学、不良反应等。小剂量苯二氮草类药物治疗耳鸣的安全较好,剂量一般不超过1.5 mg/d,且低于治疗焦虑症的常用剂量,疗程小于3个月。苯二氮草类药物主要作用于中枢神经系统的苯二氮草受体,常见不良反应有困倦、注意力不集中等,长期使用后停药时可能会引发戒断症状。此外,苯二氮草类药物为第二类精神药物,应用时需结合实际及考虑用药耐受性。

本研究中,笔者将疗程定为18周,采用渐进式加量给药,结果显示,总有效率为66.67%;所有患者治疗后THI评分、VAS评分、TI均显著低于治疗前,差异均有统计学意义;治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,阿普唑仑渐进式加量治疗慢性耳鸣疗效显著、安全性较好,但对长期使用该类药物的慢性耳鸣患者应注意随访。由于本研究纳入的样本量较小,研究方法较单一,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Reyes SA, Salvi RJ, Burkard RF, et al. Brain imaging of the effects of lidocaine on tinnitus[J]. *Hear Res*, 2002, 171(1/2):43.
- [2] 石秋兰,卜行宽,王俊国,等.耳鸣致残量表中文版的研译与临床应用[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2007, 27(5):476.
- [3] 王培,邱泽恒,陈玲,等.突发性聋伴耳鸣患者治疗前后耳鸣残疾量表和视觉模拟量表比较及相关性[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2014, 21(6):294.
- [4] 杨静,周慧芳,杨东.耳鸣响度、听力下降与耳鸣严重程度的关系研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(10):458.
- [5] Langguth B, Elgoyhen AB. Current pharmacological treatments for tinnitus[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(17):2495.
- [6] Thong JF, Ibrahim JB, Wong MC, et al. Habituation following tinnitus retraining therapy in tinnitus sufferers[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2013, 42(12):681.
- [7] 徐建乐,郑芸,孟莉莉,等.耳鸣严重程度与焦虑的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(16):729.
- [8] Beriat GK, Ezerarslan H, Akmansu SH, et al. Comparison of efficacy of different treatment methods in the treatment of idiopathic tinnitus[J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2011, 21(3):145.
- [9] Park SN, Bae SC, Kim DK, et al. Small-group counsel-

我院202例新生儿败血症病例细菌耐药性及万古霉素应用情况分析[△]

赵静^{1*},冯锐²,杜杰³(1.沧州市中心医院药学部,河北沧州 061001;2.河北医科大学第四医院药学部,石家庄 051011;3.邢台市人民医院药剂科,河北邢台 054001)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2901-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.08

摘要 目的:为促进万古霉素在新生儿败血症治疗领域的合理应用提供参考。方法:回顾性调查我院2011年9月1日—2012年9月1日期间新生儿科收治的新生儿败血症病例,就其病原学检查结果、细菌耐药情况及万古霉素的使用情况进行分析。结果:202例病例共检出病原菌317株,其中革兰阳性菌147株(占46.4%),真菌88株(占27.7%),革兰阴性菌82株(占25.9%),其中凝固酶阴性葡萄球菌为主要致病菌。万古霉素的使用率达47.0%(95例),均根据药敏试验结果选用,以二联用药最多(68例)。未发现耐万古霉素菌株及相关严重不良反应的发生。结论:我院新生儿败血症病例中凝固酶阴性葡萄球菌的耐药情况严重且为多重耐药,而万古霉素应用基本合理。但临床还应更为谨慎地使用万古霉素,以防耐万古霉素菌株的产生。

关键词 新生儿败血症;细菌耐药性;万古霉素

Analysis of the Bacterial Resistance and Use of Vancomycin in 202 Cases of Neonatal Sepsis in Our Hospital
ZHAO Jing¹, FENG Rui², DU Jie³ (1.Dept. of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2.Dept. of Pharmacy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 051011, China; 3.Dept. of Pharmacy, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the rational use of vancomycin in neonatal sepsis. METHODS: A retrospective survey was performed for newborns with neonatal sepsis in our hospital from Sept. 1st in 2011 to Sept. 1st in 2012, and the pathogenic examination results, bacterial resistance and use of vancomycin were analyzed and summarized. RESULTS: Totally 317 strains of pathogens were detected in 202 cases, including 147 strains of G⁺ bacteria (46.4%), 88 strains of fungus (27.7%) and 82 strains of G⁻ bacteria (25.9%). Coagulase-negative staphylococcus was the main pathogens. The use rate of vancomycin was 47.0% (95 cases), and the drug selections were all based on susceptibility, with most of two-drug combination (68 cases). No severe adverse reactions were found. CONCLUSIONS: Coagulase-negative staphylococcus is severe and has multi-drug resistance in the cases of neonatal sepsis in our hospital. While, the use of vancomycin is basically rational. However, the clinical use of vancomycin should be more cautious to prevent the generation of vancomycin-resistant strains.

KEYWORDS Neonatal sepsis; Bacterial resistance; Vancomycin

新生儿败血症是威胁新生儿生命的危重急症,延迟诊断或不适当治疗可致预后不良甚至死亡,而目前葡萄球菌属尤其是凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)已成为新生儿败血症的主要致病菌^[1-3]。此类致病菌的耐药率高且往往呈多重耐药。糖肽类抗菌药物万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)感染的主要药物,尽管目前耐万古霉素的菌株少见,但是国内已有相

关报道^[4-5]。为了解我院(沧州市中心医院)新生儿败血症病例的致病菌分布特点及各类细菌的耐药情况,尤其是对万古霉素的耐药情况,并了解万古霉素的使用情况,从而为促进万古霉素在该领域的合理使用提供参考,笔者对我院2011年9月1日—2012年9月1日期间确诊为新生儿败血症的病例进行了回顾性分析。

1 资料与方法

ing in a modified tinnitus retraining therapy for chronic tinnitus[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2013, 6(4):214.

[10] Seydel C, Haupt H, Szczepek AJ, et al. Three years later: report on the state of well-being of patients with

chronic-tinnitus-who underwent modified-tinnitus-retraining therapy[J]. *Audiol Neurootol*, 2015, 20(1):26.

[11] Kim BJ, Chung SW, Jung JY, et al. Effect of different sounds on the treatment outcome of tinnitus retraining therapy[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2014, 7(2):87.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-05-26)

(编辑:陈宏)

△基金项目:沧州市科技计划项目(No.131302041)

*主管药师,硕士。研究方向:抗感染药物及合理用药。电话:0317-2075729。E-mail:zhaojing19821105@163.com