

# 某院羟乙基淀粉临床应用合理性分析

胡霓霓\*, 陈琳#, 王柯静(重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 400013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1623-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.14

**摘要** 目的:为临床合理应用羟乙基淀粉(HES)及防范相关不良反应发生提供参考。方法:回顾性分析某院2014年7月住院患者使用HES的情况,考察其用法用量、适应证等情况及用药前后肾功能、凝血功能等监测指标变化,并评价其使用合理性。结果:该院所用HES为HES 200/0.5氯化钠注射液,为第二代HES。347例患者中,295例在用药前监测了肾功能指标,结果正常,21例在用药后监测了肾功能指标,结果正常;同时,326例在用药前后监测了凝血功能指标,结果均正常。该院HES未用于有严重脓毒症、肾功能不全及有凝血功能障碍的患者。结论:使用HES存在肾损害和引起凝血功能障碍的风险,故用药前后应密切监测相关指标,防范不良反应的发生;并且在临床应用时需严格掌握适应证、用法用量和注意事项。另外,建议改用安全性较高的第三代HES替换第二代HES。

**关键词** 羟乙基淀粉;不良反应;肾功能损害;凝血功能障碍;用药监测

## Rationality Analysis of Hydroxyethyl Starch Clinical Application in A Hospital

HU Nini, CHEN Lin, WANG Kejing (Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the clinical rational application and preventing the adverse reactions of hydroxyethyl starch (HES). METHODS: The HES application of inpatients in a hospital in Jul. 2014 were retrospectively analyzed, the usage and dosage, indications, and the changes of renal functions and blood coagulation function before and after HES treatment were detected, and the application rationality was evaluated. RESULTS: The usage of HES in the hospital was hydroxyethyl starch 200/0.5 and Sodium chloride injection, which was the second generation of HES. In the 347 patients, 295 patients had monitored the renal functions before the HES treatment, the result was normal; and 21 patients had monitored the renal functions after HES treatment, the result was normal. Meanwhile, 326 patients had monitored the blood coagulation functions before and after HES treatment, the results were normal. HES was not used for the patient of severe sepsis, renal dysfunctions and coagulopathy in this hospital. CONCLUSIONS: The application of HES can induce renal damage and coagulation disorder, so relevant indicators should be closely monitored before and after treatment to prevent the incidence of adverse reactions; further more, clinicians should strictly handle indications, usage and dosage and precautions during the clinical application; in addition, it is suggested to replace the second generation of HES by the third generation, which is more safer.

**KEYWORDS** Hydroxyethyl starch; Adverse reaction; Renal function damage; Coagulation disorder; Medication monitoring

察不同用药方案对患者生活质量的影响。

### 参考文献

- [1] 周吕蒙.气管切开后下呼吸道感染病原菌及耐药性分析[J].齐鲁医学杂志,2014,29(2):154.
- [2] 张卫莲,张云霞.麻杏石甘汤加味治疗急性病毒性上呼吸道感染43例[J].河南中医,2014,34(9):1160.
- [3] 葛兰.双黄连口服液治疗细菌性呼吸道感染的疗效观察[J].中国中医药现代远程教育,2012(24):21.
- [4] 黄文祥,邓蕙,刘成伟,等.法罗培南与头孢呋辛酯治疗细菌感染随机双盲多中心临床试验[J].中国新药与临床杂志,2006,25(11):835.
- [5] 唐国传,林海,黄宁芳,等.头孢呋辛酯缓释片递减方案治疗再发性尿路感染的研究[J].中国感染控制杂志,2015,

14(1):38.

- [6] 谢文锋,邓锦兴,李雪萍,等.急性细菌性呼吸道感染应用阿奇霉素治疗的疗效及安全性分析[J].北方药学,2015,12(4):58.
- [7] 贾静.双黄连口服液的临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(2):43.
- [8] 中华医学会.抗菌药物临床应用指导原则[J].中国实用眼科杂志,2008,12(7):487.
- [9] 潘华杰.左氧氟沙星联合阿奇霉素治疗难治性呼吸道感染的效果观察[J].北方药学,2014,11(12):49.
- [10] 刘惠侠,何艳.注射用头孢呋辛钠治疗细菌性感染的临床疗效及安全性[J].世界临床药物,2006,27(6):364.
- [11] 刘亚红.双黄连注射剂联合法罗培南治疗细菌性呼吸道感染的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(29):3237.

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-63315255。  
E-mail: hnnlily@163.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:023-63840746

(收稿日期:2016-01-03 修回日期:2016-03-09)

(编辑:刘明伟)

羟乙基淀粉(Hydroxyethyl starch, HES)是支链淀粉经部分水解后,在其葡萄糖分子环的C2、C3、C6位点进行羟乙基化后的产物,体外平均分子量(70~450 kDa)、羟乙基取代水平(羟乙基化残基的克分子/葡萄糖亚基克分子)和羟乙基化的模式(C2/C6比率)决定其容量效能、作用时间和副作用。由于HES渗透压较高,能汲取组织间隙的水分,从而达到扩容效果,故可用于治疗和预防血容量不足或休克,用于急性等容性血液稀释。然而,输注HES可降低凝血因子Ⅲ水平,引起血液稀释,并增加纤溶活性,从而可引起血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等延长,导致凝血功能障碍,有引起出血的风险;同时,由于HES主要经肾脏排泄,给药后于血中存留时间较长,24 h后体内存留50%,48 h后存留30%,连续应用可产生蓄积作用,可使肾小管内渗透压增高,分子积聚而阻塞肾小管,反射性引起肾小动脉痉挛,肾脏缺血,肾小管坏死,由此可能引起重症患者特别是脓毒症患者肾脏损害甚至导致其死亡。本文中,笔者对某院2014年7月住院患者使用HES的情况进行回顾性分析,并对其临床应用的合理性进行评价,以为临床合理应用HES及防范相关不良反应发生提供参考。

## 1 资料与方法

通过医院信息系统(HIS)抽取某院2014年7月使用HES的住院患者病历资料,统计和考察患者用法用量、适应证等情况及用药前后肾功能(血清尿素氮、肌酐)、凝血功能等监测指标变化,并评价其使用合理性。

## 2 结果

### 2.1 用药情况

2014年7月1—31日,该院使用HES的住院患者为347例。其品种均为HES 200/0.5氯化钠注射液(商品名:代斯),共计354袋,用量为500~1 000 ml(药品说明书推荐最大日剂量为33 ml/kg),使用科室为手术室,用于预防手术患者血容量不足,其中妇科和生殖内分泌手术312例,产科剖宫产手术35例,详见表1。

表1 HES使用情况

Tab 1 Application of HES medication

排名	科室	诊断	手术名称	用药目的	用药例数	总用量,袋	人均用药量,ml
1	妇科	输卵管系膜囊肿、输卵管妊娠、盆腔粘连、子宫肌瘤	腹腔镜术	预防手术引起的血容量不足	212	217	512
2	生殖内分泌科	输卵管积液、盆腔粘连、试管婴儿(IVF)术前	腹腔镜术	预防手术引起的血容量不足	100	102	510
3	产科	剖宫产	剖宫产术	预防手术引起的血容量不足	35	35	500
合计					347	354	510

### 2.2 用药监测及使用合理性

2.2.1 用药前后对肾功能的监测 由于HES主要经肾脏排泄,给药后于血中存留时间较长,连续应用可因蓄积作用而阻塞肾小管,引起肾小动脉痉挛,使肾小管坏死,由此可能引起重症患者特别是脓毒症患者肾脏损害甚至致其死亡,因此,需在使用HES前后对肾功能指标进行监测。分析本次纳入的

347例患者检验报告,发现在用药前监测肾功能指标的患者为295例,用药后监测肾功能指标的患者仅21例,详见表2。

表2 HES用药前后肾功能监测情况

Tab 2 Monitoring of renal function before and after HES treatment

科室	用药例数	用药前		用药后	
		监测例数	监测结果	监测例数	监测结果
妇科	212	170	正常	21	正常
生殖内分泌科	100	90	正常	0	
产科	35	35	正常	0	

2.2.2 用药前后对凝血功能的监测 输注HES可降低凝血因子Ⅲ水平,并增加纤溶活性,从而引起PT、APTT等延长,可能导致凝血功能障碍而引起出血。因此,需在用药前后对凝血功能进行监测。分析本次纳入的347例患者检验报告,发现在用药前后监测凝血功能的患者均为326例,详见表3。

表3 HES用药前后凝血功能监测情况

Tab 3 Monitoring of blood coagulation function before and after HES treatment

科室	用药例数	用药前		用药后	
		监测例数	监测结果	监测例数	监测结果
妇科	212	191	正常	191	正常
生殖内分泌科	100	100	正常	100	正常
产科	35	35	正常	35	正常

2.2.3 使用合理性评价 由表1可知,该院HES主要用于预防手术患者血容量不足。对于非严重脓毒症患者或非严重肾功能损害患者,麻醉期间采用HES、琥珀酰明胶等人工胶体是合理/有益的(证据水平:B)<sup>[1]</sup>。而由表2、表3可知,该院多数患者在用药前进行了肾功能及凝血功能的监测,发现并未用于有严重脓毒症、肾功能不全及有凝血功能障碍的患者。

但该院临床所用为第二代HES,是中分子量中取代基的HES,其安全性不如当前国际国内研究较多的第三代HES(中分子量低取代基的HES,如HES 130/0.4氯化钠注射液)<sup>[2]</sup>。其次,应用HES的患者比应用0.9%氯化钠注射液的患者更多地需要肾脏替代治疗<sup>[3]</sup>。

## 3 讨论与建议

### 3.1 国外关于HES临床应用的有效性和安全性的探讨

HES通常用于低血容量患者进行扩容治疗,加拿大专家于2013年2月22日发表了一项对38个涉及HES和晶体液、白蛋白及明胶对比研究的荟萃分析<sup>[4]</sup>,包括10 880例重症患者。结果显示,与其他液体相比,静脉内使用HES与死亡率下降没有关系;此外,在剔除了由某位研究人员所做的7项不符合标准的试验后,对剩余研究的分析表明,HES与死亡及急性肾损伤风险的显著增加有关。

2013年6月14日,欧洲药物警戒评估委员会(PRAC)基于近期发表的VISEP<sup>[5]</sup>、6S<sup>[6]</sup>和CHEST<sup>[3]</sup>研究结果,提出HES风险超过其获益,建议在欧洲暂停使用。2013年10月11日,欧洲药物管理局(EMA)发布了PRAC的最新意见,认为HES不能够再被用于脓毒症、烧伤和重症患者,因为其具有增加这类患

者肾脏损伤发生率和死亡率的风险,不过可以继续被用于因急性失血的低血容量患者,但不应使用超过24 h,要注意使用后监测肾脏功能是否有异常改变。

2013年6月24日,美国食品与药品管理局(FDA)对HES的使用发出黑框警告<sup>[7]</sup>:(1)不要给成人危重患者使用,包括败血症患者和重症监护病房(ICU)患者;(2)肾功能不全者避免使用;(3)出现肾功能损伤应停用;(4)已有相关病例显示,使用后90 d仍需要肾脏替代治疗,因此使用后应持续监测肾功能至少90 d;(5)体外循环心脏手术患者应避免使用;(6)一旦出现凝血功能障碍应立即停用。

加拿大卫生部提出HES不应用于脓毒症患者、严重肝病患者和某些类型的肾损伤患者。澳大利亚健康与药品管理局强调使用HES需注意:有肾功能损伤、凝血障碍时应停用,其他治疗失败后才用于ICU患者。

### 3.2 国内关于HES临床应用的有效性和安全性的探讨

目前,国内HES说明书规定,HES禁用于:(1)严重充血性心力衰竭(心功能不全);(2)肾功能失代偿期和肾功能衰竭(血清肌酐 $>2$  mg/dl或 $>177$   $\mu$ mol/L);(3)脑出血;(4)严重凝血障碍;(5)液体负荷过重(水分过多)或液体严重缺失(脱水);(6)淀粉过敏。2013年6月24日美国FDA对HES的使用提出的6条建议较该说明书更加严谨<sup>[7]</sup>。由美国重症医学会及欧洲危重病医学会制定的2012版《严重脓毒症与感染性休克处理指南》<sup>[8]</sup>也将HES排除在了脓毒症复苏液体之外。

2014年2月26日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)提醒关注含HES类药品安全风险<sup>[9]</sup>,为促进临床安全、合理使用HES类药品,建议医务人员和患者应充分重视此类药品的安全性问题,详细了解含HES类药品的禁忌证、不良反应、注意事项、相互作用,在治疗前医师应询问患者的既往病史(如严重脓毒症、肝肾功能障碍、凝血功能异常等),将可能存在的安全性隐患告知患者,在增加剂量或调整治疗方案时,应密切关注患者的不良反应发生情况,根据患者的健康条件,权衡利弊后谨慎使用,如在使用过程中患者出现肾功能异常、凝血功能异常等不良事件,应及时处置。

### 3.3 临床应用建议

本研究根据FDA用药警示,对该院患者使用HES的情况进行了分析和评价。研究结果显示,该院多数患者在用药前进行了肾功能和凝血功能的监测,且多数患者对用药后凝血功能进行了监测,但对大多数患者用药后肾功能并未进行监测,建议应当完善此类患者用药后的肾功能监测,要求每例患者用药前后都进行肾功能和凝血功能监测。并且,该院所用HES为第二代HES,建议改用安全性较高的第三代HES。

另外,我国HES在ICU、麻醉科、妇产科等用量巨大,而国内报道往往集中于其扩容疗效,但不良反应鲜有报道,其安全性亟待临床RCT研究进行评价。

## 4 结语

目前,常用的麻醉药物和麻醉方法均会引起血管扩张,导致有效循环血容量减少,通常在麻醉开始即应遵循个体化的原则及时输注晶体溶液(如0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液)或胶体溶液(如HES、琥珀酰明胶),以维持有效循环血容量。胶体溶液能更有效地补充血管内容量,麻醉手术期使用胶体溶液补充血管内容量是合理的,而要达到与胶体溶液在血管内相同容量效果需要补充3~4倍晶体溶液,且维持时间较短。但HES在临床应用中可能导致严重不良后果,尤其是用于重症脓毒症及ICU患者,其结果并不优于普通晶体溶液,可能导致严重肾功能损害及凝血功能障碍。因此,在HES的临床应用中,需严格掌握适应证、禁忌证、用法用量和注意事项,并加强用药监测。

## 参考文献

- [1] 中华医学会麻醉学分会.麻醉手术期间液体治疗专家共识:2014[S].2014-07.
- [2] 王天龙,羟乙基淀粉电解质注射液的研究进展[J].中华麻醉学杂志,2013,12(33):1 417.
- [3] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, *et al.* Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(20):1 901.
- [4] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, *et al.* Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2013, 309(7):678.
- [5] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125.
- [6] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, *et al.* Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):124.
- [7] FDA. Public Workshop: Risks and Benefits of Hydroxyethyl Starch Solutions[EB/OL]. (2012-09-06)[2014-05-04].<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/Workshops Meetings Conferences/ucm313370.html>.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2):165.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.药品不良反应信息通报(第60期)关注含羟乙基淀粉类药品的肾损伤及死亡率增加风险[EB/OL]. (2014-02-26)[2014-12]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/97075.html>.

(收稿日期:2015-07-27 修回日期:2016-03-11)

(编辑:周 箐)