



某些抗生素药物与磷酸二酯酶抑制剂临床联合用药与配伍中的几个问题

联合用药或药物配伍不当,会引起中度或重度中毒,必须引起临床医生与护士高度重视[1]。特别是在我国还未全面实行临床药师制度情况下,个别临床医生只注重药物对当前疾病的疗效,而较少考虑药物的毒性和对病人的长远健康影响。作者就抗生素药物大环内酯类、喹诺酮类药物与磷酸二酯酶抑制剂茶碱及其衍生物联合用药,及与红霉素注射液配伍问题进行讨论。

1 临床资料

病例1:患者,女性,50岁,因感冒、发热 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 引起咳嗽,服用先锋霉素VI号胶囊(0.50 g , 3次/d)、咳灵胶囊,3 d后,病情加重,X线诊断为间质性肺炎;用药处方:①克拉仙(克拉霉素) 0.25 g , 2次/d;②葆乐辉(茶碱缓释片) 0.4 g , 1次/d;③安普索(盐酸溴环己胺醇) 30 mg , 3次/d。患者于晚饭后同时服用这3种药物,服药约2 h后,出现头晕、心悸、血压下降等症状。

病例2:患者,女性,45岁,因感冒、发热、引起咳嗽。听诊闻肺部罗音,诊断为支气管炎;用药处方:①悉复欢(环丙沙星) 500 mg , 2次/d;②氨茶碱片, 0.2 g , 3次/d。饭后同时口服上述药物,服药后约 $1.5\sim 2\text{ h}$,患者出现心悸、心律失常、血压下降,口吐白沫,遂后抢救。

病例3:患者,女性,48岁,有感冒、发热、咳嗽症状,X线诊断为肺炎。罗氏芬静脉滴注7 d后,X光诊断未痊愈,改用乳糖酸红霉素 0.50 g (50万U),直接用 500 ml , 10%葡萄糖软包装输液袋配制,静脉滴注用药3 d无效果,第4天静滴30 min,血管疼痛难忍,遂弃用。

2 讨论

克拉霉素属大环内酯药物,对肺炎支原体有抗菌作用,它是通过阻碍细胞核蛋白50 S亚基联结,抑制蛋白合成而产生抗菌作用。克拉霉素膜衣片剂,口服 250 mg , 2 h血药浓度达峰值,2~3 d达稳态,峰浓度 1 mg/L 。不良反应有胃肠不适,如腹泻、恶心、腹痛等,一般程度较轻。

环丙沙星属喹诺酮类药物,主要用于抗革兰氏阴性菌。口服利用度约为52%,服药后血药浓度约1.5 h达峰值。不良反应:胃肠道反应有恶心、呕吐、不适等;中枢反应有头痛、影响睡眠等,大剂量长期使用对肝有损害。

上述两种抗菌素药物,在安全剂量范围内,一般不良反应表现程度较轻,而病例1、2的毒性反应已大大超过以上两种抗生素药物正常的不良反应,而表现出中度与重度毒性,显然,不是一种药物副作用引起的,而与联合用药有关。

茶碱及其衍生物(包括氨茶碱等)具有松弛支气管平滑肌、抑制过敏介质释放、增强呼吸肌收缩力等作用。口服吸收生物利用度为96%,1~3 h达峰值,有效血药浓度($10\sim 20\text{ mg/L}$)。血浓度 $>25\text{ mg/L}$ 时,引起毒性

反应, $t_{1/2}=(9.0\pm 2.1)\text{h}$, 早产儿、新生儿、肝硬化、充血性心功能不全、肺炎等可使 $t_{1/2}$ 延致60~80 h。

当茶碱及其衍生物与大环内酯类或喹诺酮类药物联合用药时, 后二者会严重抑制茶碱正常代谢, 可致使茶碱浓度异常升高而致中毒、甚至死亡, 因此, 联合用药时, 应进行监测茶碱的血药浓度。显然, 对病例1、2, 使用茶碱剂量虽在安全范围内, 但剂量较大, 茶碱半衰期本来就较长, 加之患者肺炎等疾病使茶碱半衰期拉长, 更严重的是这两种抗菌素又抑制茶碱的代谢, 至使茶碱滞留体内, 引起中毒。

红霉素属大环内酯类碱性抗生素, 对革兰氏阳性菌有抑制作用。 $pK_a=8.9$, 在酸性条件下不稳定, 口服吸收率差(18%~45%), 服药250 mg后2~3 h, 血药峰浓度为0.3~0.7 mg/L, 连续口服2~3周后, 可引起肝损害, 如肝肿大、转氨酶升高及胆汁郁积性黄疸。静注给药较好, 可获得高的血药浓度, $t_{1/2}\approx 1.5\text{h}$, 目前临床多用乳酸糖红霉素溶于5%~10%葡萄糖溶液中静注。

红霉素与葡萄糖的配伍, 目前虽作为常规给药方法, 但要注意正确配伍的方法与步骤, 否则会使红霉素药效明显降低, 当前临床给药多不太重视这一问题。因为5%~10%葡萄糖注射液的pH值范围在3.5~5.5, 平均为4, 红霉素在该介质环境中是不稳定的。正确的配伍方法是, 在5%~10%葡萄糖输液500 ml中, 添加维生素C注射液(抗坏血酸钠1 g)或5%碳酸氢钠注射液0.5 ml使pH升至6左右, 再加红霉素乳糖酸盐; 其次红霉素注射液浓度宜稀(必须<0.1%), 而上述处方中红霉素浓度0.50 g/500 ml=0.1%, 为浓度上界, 极易引起静脉炎。在滴注时, 还应注意控制滴注速度, 500 ml红霉素葡萄糖注射液以滴4~5 h为宜。

茶碱及其衍生物类药物与大环内酯类或喹诺酮类抗生素联合用药, 虽不是完全禁用, 但须谨慎, 应对茶碱血药浓度严密监控, 当条件不许可时, 应使用茶碱的下限剂量, 即每次0.1 g, 3次/d, 若静滴更应严格控制滴速与剂量。

红霉素须溶于加有抗坏血酸钠或碳酸氢钠pH为6的5%葡萄糖中, 浓度应低于0.1%, 滴速应严格控制, 不可过快。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 77-8.

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 77-8.