

浓度;所有经 CYP3A 酶系代谢的药物也会与之具有潜在的相互作用。其他改变 CsA 体内过程的药物如促进胆汁排泄的药物、改变胃排空速率的药物等,也会影响血浆 CsA 浓度。

钙离子拮抗药如地尔硫_卓、尼卡地平、硝苯地平_等,H₂受体拮抗药如西咪替丁,抗真菌药如氟康唑、酮康唑、伊曲康唑_等,性激素类药如达那唑、炔诺酮、甲睾酮_等都能通过抑制 CYP3A 酶的活性而使 CsA 的代谢减慢,血浆 CsA 浓度升高。其中地尔硫_卓不仅可以明显提高移植受者 CsA 血药浓度,减少其用量,减轻受者经济负担^[14],还能减轻 CsA 对移植肾血管的收缩作用,减少肾小管空泡变性,抑制 CsA 的肾毒性^[15];大环内酯类抗生素如红霉素主要通过肝脏 CYP3A 酶代谢,由于代谢的竞争作用,使 CsA 的代谢和消除减少,血药浓度明显升高;同时红霉素还能抑制小肠的蠕动,使口服 CsA 浓度增加。因此,CsA 与这些药物合用时应减少用药剂量。

抗结核药利福平、异烟肼以及抗癫痫药苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠、扑米酮_等可以诱导 CYP3A 酶,使 CYP3A 酶的活性增强,加快 CsA 在肝内的代谢,使血浆 CsA 浓度降低。因此,CsA 与这些药物合用时剂量也需适当调整。

CsA 与能改善胃肠功能的药物如甲氧氯普胺合用,由于甲氧氯普胺能够加速胃排空,缩短 CsA 在胃内的滞留时间,迅速进入小肠,从而使 CsA 的吸收增加,血浆 CsA 浓度升高。

感冒清热冲剂、盐酸小檗碱_等药物也能影响血浆 CsA 浓度。辛华雯_等^[16]发现盐酸小檗碱与 CsA 的组合是药物代谢酶 CYP3A、ADM 和 CYP2E1 的强抑制药,两者合用后可能通过抑制 CYP3A 的活性而减少 CsA 在肝脏的代谢,从而增加血浆 CsA 浓度。裴保香_等^[17]发现感冒清热冲剂与 CsA 合用能显著增高 CsA 的浓度。

综上所述,血浆 CsA 浓度受到多种因素的影响,而其浓度与疗效及毒性密切相关。因此在进行血浆 CsA 浓度监测时,应全面考虑各种影响因素并结合患者的实际情况具体分析,做到正确指导临床用药,提高治疗水平。

[参考文献]

- [1] Julia M P. Pharmacoeconomics of therapeutic drug monitoring in transplantation[J]. *Ther Drug Monit*,2000,22(1):36-39.
- [2] 周燕,储小曼. 影响环孢素血药浓度原因分析[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(4):231-232.

- [3] Keown P,Niese D. Cyclosporine microemulsion increase during exposure and educes acute rejection without incremental toxicity in de-novo renal transplantation[J]. *Kidney Int*,1998,54(5):938-944.
- [4] 钱方,方勇,马玉梅,等. 剂量对新山地明药动力学的影响[J]. 第二军医大学学报,1999,20(8):584-585.
- [5] 郭平,廖中铁,李范,等. 环孢素临床药动力学研究进展[J]. 中国药杂志,1995,30(10):585-587.
- [6] 孙成春,郝俊文,朱丽青,等. 肾移植后监测 CsA 全血浓度的临床意义[J]. 中国临床药杂志,1998,7(5):240-243.
- [7] 李芹,赵秀杰,唐绍芬,等. 环孢素人体药动力学影响因素分析[J]. 中国医院药杂志,2002,22(7):431-433.
- [8] 余爱荣,吴笑春,李馨,等. 肾移植受者口服环孢素 A 药动力学的性别差异[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(2):220-222.
- [9] 吴笑春,辛华雯,余爱荣,等. 环孢素与 CYP3A[J]. 中国临床药理学杂志,2001,17(1):72-75.
- [10] Koup J R, Abel R B, Smithers J A, et al. Effect of age, gender and race on steady state procainamide pharmacokinetics after administration of procainid sustained-release tablets[J]. *Ther Drug Monit*,1998,20(1):73-77.
- [11] 石杰,王少华,于宝东,等. 年龄与肾移植术后 CsA 谷浓度相关性[J]. 中国临床药杂志,1999,8(1):18-22.
- [12] Gupta S K, Benet L Z. High-fat meals increase the clearance of cyclosporine[J]. *Pharmaceut Res*,1990,7(2):46-48.
- [13] Edwards D J, Fitzsimmons M E, Schuetz E G, et al. 6,7-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and seville orange juice: effect on cyclosporine disposition enterocyte CYP3A and P-glycoprotein[J]. *Clin Pharmacol Ther*,1999,65(3):237-240.
- [14] McDonald S P, Russ G R. Associations between use of cyclosporine sparing agents and outcome in kidney transplant recipients[J]. *Kidney Int*,2002,61(6):2259-2265.
- [15] Rodicio J L. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2000,35(Suppl 1):7-14.
- [16] 辛华雯,吴笑春,李馨,等. 盐酸小檗碱及其与环孢素 A 合用对小鼠肝 P₄₅₀同工酶的影响[J]. 中国药杂志,2002,37(7):496-499.
- [17] 裴保香,宁静,周践. 感冒清热冲剂引起环孢素血药浓度升高2例[J]. 中国新药杂志,2002,11(10):813-820.

药学基础知识对医师合理用药的影响

李文芝,邹士宗

(山东省费县人民医院药剂科,273400)

[摘要] 掌握药学知识是临床合理用药的基础。该文参考有关文献,结合临床实例,从剂型对药物疗效与不良反应的影响,复方制剂对不同群体患者药效学的影响,药物的作用机制对合理用药的指导作用,药物的理化性质和给药途径对药物疗效的影响,内环境 pH 值对药物稳定性的影响,注射用复方制剂的配伍与合理用药,药物的特殊不良反应与合理用药等方面阐述了药学知识对合理用药的重要性。

[关键词] 药学知识;合理用药

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1004-0781(2005)11-1074-03

近年来,笔者在对门诊和住院药房的处方进行审查的过程中,发现不合理用药的现象时有发生。其原因不外乎以下几点:① 在我国的医学教育中,涉及药学方面的内容偏少;② 有些年龄较大的医生存在知识老化现象;③ 随着新技术新设备在药学方面的应用,药学知识日臻丰富与完备,部分医师与药学有关的医学知识未能同步更新;④ 有些医生有重医轻药的思想。要切实解决这一问题,笔者认为临床医生应掌握一定的药学基础知识。

1 注意不同剂型药物的特点

药物的剂型影响其释放和机体的吸收、疗效与不良反应。药物的剂型都是根据药物性质和临床需要通过大量临床实验而确定的。所以,在临床使用过程中,药物的外形一般不宜随意破坏。例如红霉素,口服时主要在小肠上部吸收,在胃内酸性环境中很容易被破坏。并且由于其味苦、胃肠道反应比较严重等,故将其制成肠溶衣片供临床使用。但在处方审查时,笔者发现有医师在给小儿患者开具处方时要求先将红霉素药片粉碎,然后分剂量服用。笔者建议改用既便于小儿服用又不易被胃酸破坏并且胃肠道反应较轻的其他大环内酯类药的颗粒剂。

2 注意复方制剂的特点

口服复方制剂多以某种成分为主,辅以其他成分,以增强主成分的药理作用或减轻其不良反应。这些辅助成分的作用途径,有些是通过自身的药理作用实现的,有些是通过干扰主成分的体内过程的某些环节实现的。熟悉各成分的体内过程,有助于准确安全用药。例如临床常用的恩普洛是由氨苄西林和丙磺舒组成的复方制剂,氨苄西林是主药,属弱酸性药物,口服后在体内的消除方式主要是通过肾小球滤过和肾小管的主动分泌。而自由型的丙磺舒也可由肾小管主动分泌青霉素的血药浓度升高,疗效增加^[1]。由于小儿患者的生理生化功能尚处于发育阶段,以上两药合用后有可能引起不良反应增加^[2]。

3 掌握药物的作用机制,提高配伍用药的合理性

药物的作用机制是临床用药的基础,只有掌握了各种药物的作用机制,在使用药物时才能得心应手,从而有效减少或避免不合理配伍用药现象发生。

3.1 注意药物的代谢产物对配伍用药的影响 药物应用于人体后,通过局部或全身作用,会产生一些代谢产物,这些产物可能对联合用药产生影响。例如临床常用的磺胺类药物,其作用机制如下:对磺胺类药物敏感的细菌,在其生长繁殖的过程中需要叶酸参与,且只能利用环境中的对氨基苯甲酸和二氢喋啶,在二氢叶酸合成酶的催化下,合成二氢叶酸。由于磺胺类药物的结构和对氨基苯甲酸相似,故能竞争性拮抗对氨基苯甲酸的作用,防止正常细菌利用对氨基苯甲酸自行合成叶酸,从而产生抗菌作用。但对氨基苯甲酸对二氢叶酸合成酶的亲和力较磺胺类药物大 5 000 ~ 15 000 倍,临床常用的局麻药普鲁卡因等在体内水解过程中可产生对氨基苯甲酸。当上述两类药

物合用时,可使磺胺药的疗效降低^[3]。笔者在对门诊处方进行审查时发现一外科医师在应用普鲁卡因局麻时应用磺胺甲唑,属于明显的用药搭配不当。

3.2 注意一种药物对另一种药物体内转化过程的影响 当两种药物联合应用时,由于其中一种药物对另一种药物的体内过程的影响,常可以引起其疗效降低或不良反应增加等。如左旋多巴经口服吸收后,部分通过血-脑脊液屏障进入脑组织,经脑内多巴胺脱羧酶的作用,转化为多巴胺而发挥作用。而维生素 B₆ 在体内与 ATP 经过酶的作用生成磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺。后者为多巴胺脱羧酶的辅基,能增强外周多巴胺脱羧酶的活性,而使进入体内的左旋多巴在脑外转变为多巴胺。两者合用后不仅疗效降低,同时也可引起外周不良反应增多^[4]。有一妇科医师为克服左旋多巴引起的恶心、呕吐等不良反应,加用了维生素 B₆,这显然是不合理用药。

3.3 配伍用药时,注意药物作用机制的相互影响 在联合用药时,既要明确药物的药理作用,更要明确药物的作用机制,以最大限度地避免不合理的配伍。甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药,对食管和胃平滑肌有显著的促动力作用,并可透过血-脑脊液屏障,抑制呕吐中枢而起止吐作用。而山莨菪碱为 M 受体阻断药,能抑制胃肠蠕动及分泌,与甲氧氯普胺相互拮抗,合用时两者作用均减弱。因此,二者不宜合用^[5]。有医师在开处方时要求山莨菪碱 10 mg 肌肉注射,同时将甲氧氯普胺 10 mg 静脉滴注,显然忽视了两种药物的作用机制。

4 根据药物的理化性质,选择合适的给药途径

药物的理化性质特别是极性大小,对药物的溶解度起着决定性作用。因此,只有选择合适的给药途径,才能使药物在特定部位达到有效的治疗浓度,产生预期的治疗效果。如氨基苷类药物都具有高度的极性,有类似的体内过程,口服给药从胃肠道吸收很少(不足给药量的 1%),口服可用于胃肠道消毒;制霉菌素口服不吸收,可用于防治肠道念珠菌病^[6]。笔者在审查处方时,发现一妇科医师以上述两种药物口服治疗细菌性和念珠菌性阴道炎,属明显的给药途径不当。

5 注意酸碱度对药物稳定性的影响

许多药物要发挥其最佳疗效,都需要一适宜的酸碱度环境。酸碱度环境的改变常可引起药物结构的改变,造成疗效的降低和不良反应的增加。如青霉素类药物在近中性(pH 值为 6.0 ~ 7.0)的溶液中性质较稳定,酸度或碱度增加均可使之加速分解,造成疗效降低及致变态反应物质增多^[7]。临床使用时最好用注射用水或等渗氯化钠注射液溶解青霉素类药物,并且在输液时不用葡萄糖注射液做溶媒。但在临床上笔者经常遇到医生开处方时将青霉素类药物加入葡萄糖氯化钠注射液内进行静脉滴注的情况。葡萄糖在水溶液中的稳定性受 pH 值影响较大,在一定的酸性条件下,可分解产生一些低分子量的酸性物质,并进一步聚合产生有色物质。并且这一过程随温度的升高更易发生^[8]。所以,在葡萄糖氯化钠注射液的配制过程中,多将溶液的 pH 值进行了调整,最后经灭菌处理,其成品的 pH 值多在 3.8 ~ 4.5 之间。这一 pH 值范围与青霉素类药物的稳定 pH 值范围相差甚远。

[收稿日期] 2004-12-24 [修回日期] 2005-01-20

[作者简介] 李文芝(1965-),女,山东临沂人,主管药师,学士,主要从事临床药学研究工作。电话:0539-5022047。

6 熟悉注射用复方制剂的药物组成,避免配伍禁忌的发生

注射用复方制剂由多种药物组成,与其他药物配伍时,更容易引起配伍变化。因此,临床医生了解注射用复方制剂的药物组成是非常必要的。笔者发现有内科医生开处方时要求将头孢唑林钠加入复方氯化钠注射液静脉滴注,护理人员按处方操作后,药液产生了混浊。复方氯化钠注射液中含有氯化钠、氯化钾和氯化钙,而头孢唑林的4位碳原子上连有一个羧基。两者配伍后,钙离子与羧基结合,生成了难溶性的钙盐。

7 注意药物的特殊不良反应,减少或避免药源性疾病的发生

每一类药物的特殊不良反应都有其显著的特点。只要在临床用药过程中仔细观察,认真分析,就能减少或避免药源性疾病的发生。例如氟喹诺酮类药物由于具有独特的作用机制、较宽的抗菌谱、较强的抗菌活性、较少的不良反应,并且口服有效等特点,日益受到临床的重视,但此类药物对软骨细胞有毒性,可引起未成年动物的关节病,在儿童中引起关节疼痛及肿胀^[9]。《中华人民共和国药典》(2000年版)二部《临床用药须知》中指出该类药品不宜用于小儿(<16岁)和孕妇^[10]。

总之,药学知识是临床合理用药的基础,临床医生加强药学基础知识的学习对提高用药水平是有益的。

[参考文献]

- [1] 张娟清. 实用药物手册[K]. 第3版. 济南:山东科学技术出版社, 2004. 551.
- [2] 唐镜波. 药物相互作用[M]. 郑州:河南科学技术出版社, 1982. 224.
- [3] 竺心影. 药理学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 1992. 300-301.
- [4] 钱之玉. 药理学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2001. 69-70.
- [5] 胡克振, 张玉昆. 新编合理用药问答[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1993. 100.
- [6] 金有豫, 林志彬. 医用药理学基础[M]. 北京:世界图书出版社, 1988. 314, 328.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 49.
- [8] 屠锡德, 张均寿, 朱家璧. 药剂学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2002. 514.
- [9] 李端. 药理学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 1999. 291.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)临床用药须知[Z]. 北京:化学工业出版社, 2000. 139.

抗菌药物使用策略

李国花

(海南省人民医院药学部, 海口 570102)

[摘要] 该文对我国抗菌药物的滥用情况进行概述,对其原因和危害进行了分析,提出对抗菌药物的使用应加强宣传、制定临床治疗指南、开发咨询软件、采取控制措施等建议。

[关键词] 抗菌药物;耐药性;药物滥用

[中图分类号] R978;R969.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)11-1076-02

目前,由于抗菌药物长期、广泛的使用,临床上抗菌药物滥用的现象日益严重。WHO 监测报告指出,30%的住院患者使用抗菌药物,其中>50%使用多种抗菌药物,>4种者占30%,但仅30%是用于治疗感染^[1]。我国抗菌药物使用率和购入金额高居医院用药榜首,李大魁等^[2]分析了40家综合性大医院购入药品,前100位中抗菌药物占23种,使用率>70%,支出费用占总药费>1/3。笔者对我院第二门诊2003年1月~2004年9月门诊处方进行的分析表明,门诊处方中使用抗菌药物的比例占65%,使用>2种抗菌药物者占40%,不合理应用者达23%。可见,抗菌药物使用的比例相当大,而且用药种类愈多,不合理用药的现象愈严重。

1 抗菌药物滥用的主要体现

我国抗菌药物滥用的主要体现:无指征用药或用药指征不明显,以及不针对病原体用药(如对病毒性感染使用抗菌药

物);多数没有细菌培养和药敏试验结果就使用抗菌药物;盲目首选昂贵和新的抗菌药物;处方药由患者盲目点药使用;手术预防用药,术前用药过早,术后停药过晚;疗程过长,多药联用;大量使用广谱抗菌药物,频繁更换抗菌药物;局部用药过多,医生对新抗菌药物了解不够等。

2 抗菌药物滥用的危害

2.1 导致细菌对抗菌药物产生不同程度的耐药性 耐药性产生的机制很复杂,最主要的是获得性耐药。其生化机制主要有:①灭活作用,即通过修饰或水解等作用破坏抗菌药物的活性;②靶位作用,与抗菌药物结合的有效部位变异,导致对药物不敏感而细菌生理功能正常;③药物累积不足,细菌膜蛋白功能改变,阻止药物吸收或增加菌体内药物流出;④旁路产生,抗菌药物虽可与靶位结合,但靶位的生理作用已被某些种新生成分代替等。美国某些大医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的感染占金黄色葡萄球菌感染总数的50%~60%,在日本约占30%,该细菌在我国的感染也有逐年增加的趋势,发生率为24%^[3],同时从第7届中日国际微生物学学术会议获悉,上海已经成为我国细菌耐药性最为严重的地区之一。一些药品的

[收稿日期] 2004-11-04 **[修回日期]** 2004-12-20

[作者简介] 李国花(1955-),女,海南澄迈人,主管药师,主要从事药物临床应用工作。电话:0898-66240993。