

为 WHO 指定的抗结核病一线药物。笔者曾先后报道利福平可显著降低血浆氯氮平浓度和疗效,导致患者精神症状加重,依从性差^[2],而异烟肼可部分提高血浆氯氮平浓度^[3],异烟肼和利福平合用也导致血浆氯氮平浓度显著下降。

抗精神病药物氯氮平与抗结核药物异烟肼、利福平合用后,血浆氯氮平浓度显著降低,在合用西咪替丁后其浓度又回升,与这 4 种药物各自间的药动学特征相关,尤其是细胞色素 P₄₅₀ 酶在其中扮演十分重要的角色。研究证实:①氯氮平是 CYP1A2、CYP2D6 和 CYP3A4 等的底物;②异烟肼除了是 CYP2E1 的底物和诱导剂外,还是 CYP1A2 的抑制药;③利福平既是 CYP3A4 的底物,又是 CYP3A4-7 等的诱导剂;④西咪替丁是 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制剂,同时还是 CYP3A4 的底物^[4-5]。由此可见,氯氮平主要经 CYP1A2 酶代谢,次要经 CYP2D6 和 CYP3A4 酶代谢,异烟肼抑制 CYP1A2 酶,故部分提高血浆氯氮平浓度,利福平诱导 CYP1A2 和 CYP3A4 酶,故降低血浆氯氮平浓度,甚至克服异烟肼部分升高氯氮平浓度效应,西咪替丁抑制 CYP1A2、CYP2D6 和 CYP3A4 酶,从 3 个方面阻断氯氮平代谢,从而升高氯氮平浓度。

精神分裂症患者罹患肺结核病的概率为普通人群的 3.6~6.4 倍^[6],其中不少患者由于社会、经济等因素影响难以得到及时、有效的治疗。氯氮平因具有价

廉、高效和可监测血浆浓度的等优势,得到该领域专科医师的青睐。然而,由于血浆氯氮平浓度的安全使用范围窄,而合用西咪替丁后不同患者间血浆氯氮平浓度升高幅度的差异较大,因此,对已经接受高剂量(≥ 300 mg·d⁻¹)氯氮平治疗的精神分裂症患者,如要再合用西咪替丁,临床医师更要密切随访患者的血药浓度,观察不良反应,确保临床安全用药。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.10.048

[参考文献]

[1] 陈文忠,袁炳荣,金志兴. 利福平对氯氮平血浆浓度及疗效的影响[J]. 临床精神医学杂志,2003,13(2):71-72.

[2] 陈文忠,袁炳荣,金志兴. 异烟肼对氯氮平血浆浓度及疗效的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2003,29(2):119-120.

[3] ZUCCHERO F J, HOGAN M J, SOMMER C D, et al. *Pocket guide to evaluations of drug interactions* [M]. Washington D C :American Pharmacists Association, 2004:266.

[4] FULLER M A, SAJATOVIC M. *Drug information handbook for psychiatry* [M]. Cleveland: LEXI-COMP INC, 1999:240,266,553,915.

[5] BOLT H M. Rifampicin, a keystone inducer of drug metabolism: from Herbert Remmer's pioneering ideas to modern concepts[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2004, 36(3-4):497-509.

[6] 陈文忠. 精神分裂症与肺结核病[J]. 中国防痨杂志, 2008,30(4):356-358.

乡镇卫生院住院患者抗菌药物应用情况分析

刘树民

(山东省广饶县花官中心卫生院,257343)

[摘要] 目的 分析乡镇卫生院住院患者抗菌药物的使用情况,为基层医院临床合理使用抗菌药物提供参考。方法 抽查广饶县花官乡卫生院 2009 年 7~12 月所有住院病历 1 377 份,对抗菌药物的消耗量、使用频率及联合用药情况进行统计分析。结果 该院住院患者使用抗菌药物 1 287 例,抗菌药物涉及 10 类 39 种,β-内酰胺类品种最多,消耗量最大,在联合用药中单用较多,占 48.01%。结论 抗菌药物的使用基本合理,但也存在不少问题,应引起临床医师的注意。

[关键词] 抗菌药物;乡镇卫生院;联合用药;合理用药

[中图分类号] R978;R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)10-1380-04

抗菌药物是目前医院应用最广泛、消耗量最多的药物品种,随着新品种的不断涌现及细菌耐药性的增

强,抗菌药物的合理应用问题变得日益复杂。正确合理应用抗菌药物是提高临床抗感染治疗效果、降低不良反应发生率、减少或延缓细菌耐药性发生的关键。为了解住院患者抗菌药物的使用情况,笔者抽查我院 2009 年 7~12 月住院病历 1 377 份,对抗菌药物的使用情况进行相关统计分析,以期临床合理用药提供参考。

[收稿日期] 2010-01-19 **[修回日期]** 2010-03-20

[作者简介] 刘树民(1964-),男,山东广饶人,主管药师,学士,从事抗菌药物合理使用研究工作。电话:(0)15154634077,E-mail:hgwsy1964@126.com。

1 资料与方法

我院 2009 年 7~12 月共有住院患者 1 377 例,男 703 例,女 674 例,平均住院时间为 4.9 d,其中应用抗菌药物 1 287 例,使用率达 93.46%。对所有抗菌药物的种类、品种、消耗金额、使用频率及联合用药情况进行统计分析。数据处理采用 Excel 2000 软件进行。

2 结果

2.1 一般情况 患者药品总费用 37.85 万元,抗菌药物消耗金额 18.04 万元,占总费用的 47.66%。共使用抗菌药物 10 类 39 种,其中注射剂 25 种,口服制剂 14 种。在每个品种中头孢菌素类 10 种,占 25.64%;青霉素类 6 种,占 15.38%;喹诺酮类和大环内酯类各 5 种,分别占 12.82%;氨基苷类 4 种,占 10.26%;林可霉素类 2 种,占 5.13%;硝咪唑类 1 种,占 2.56%;其他(包括磺胺类、呋喃类、四环素类等)6 种,占 15.38%。

2.2 抗菌药物使用情况 在联合用药中,单用一种抗菌药物的患者 618 例,占 48.02%;2 种抗菌药物联用 476 例,占 36.99%;3 种抗菌药物联用 165 例,占 12.82%;四联及以上 28 例,占 2.18%。

2.3 按消耗量排序 按药品消耗量排序,前 6 位排序情况:头孢哌酮/舒巴坦钠 3 481.0 g,头孢呋辛钠 3 310.0 g,青霉素钠 2 510.4 g,头孢曲松钠 1 374.0 g,氨苄西林/舒巴坦钠 1 309.5 g,阿奇霉素 608.25 g。

2.4 按消耗金额排序 不同类别抗菌药物按消耗金额排序情况见表 1。

表 1 药品消耗金额排序情况表

药品类别	消耗金额/ 元	比例/ %	排序
头孢菌素类	69 540.00	38.55	1
大环内酯类	38 928.00	21.58	2
青霉素类	29 146.00	16.16	3
氨基苷类	25 742.00	14.27	4
喹诺酮类	9 141.00	5.07	5
硝咪唑类	5 220.00	2.90	6
其他	1 633.00	0.91	7
林可霉素类	1 052.00	0.58	8
合计	180 402.00	100.00	

2.5 不同类别药品使用频率 每类药物使用频率前 3 位情况,头孢菌素类:头孢哌酮/舒巴坦钠、头孢呋辛钠、头孢曲松钠;大环内酯类:阿奇霉素、红霉素、罗红霉素;青霉素类:青霉素钠、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林;氨基苷类:奈替米星、阿米卡星、庆大霉素;喹诺酮类:左氧氟沙星、洛美沙星、氧氟沙星。

3 讨论

从统计结果显示,我院抗菌药物使用品种广泛, β -

内酰胺类(包括青霉素类和头孢菌素类)使用品种最多,占 41.02%,消耗金额位于首位。联合用药有许多不合理之处。

3.1 抗菌药物的使用起点偏高 一般感染(轻、中度)即选用第 3 代头孢菌素,甚至选用头孢菌素类与 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂,而不是按临床适应证正确选用抗菌药物,盲目使用价格较贵、新近上市的抗菌药物。并且有许多抗菌药物不在《国家基本药物目录(基层医疗卫生机构配备使用部分)》内,如头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦、奈替米星、洛美沙星、氧氟沙星等。

3.2 无指征应用抗菌药物 抗菌药物应用指征为细菌感染。但在我院存在超范围、无针对性使用抗菌药物的现象。在应用抗菌药物的病例中,一般感冒患者 532 例,占 41.34%;腹泻患者 372 例,其中非感染性腹泻 216 例,占腹泻患者的 58.06%。如用抗菌药物治疗普通感冒,虽然抗菌药物对细菌和病原微生物有杀灭作用,但却不能抗病毒感染,而感冒多属病毒感染,随意使用只会增加不良反应,引发细菌耐药性的发生。还有的临床医师对腹泻患者也习惯使用抗菌药物,而腹泻未必都是由细菌感染引起。如对鱼、虾等食物过敏引起肠道变态反应导致的腹泻;因水土不服使肠道菌群失调引起的腹泻;消化不良引起的腹泻。还有婴幼儿秋冬季病毒感染导致的腹泻,不恰当的给予抗菌药物治疗,事实上婴幼儿感染性腹泻 62.8%~63.4% 为轮状病毒和肠产毒性大肠埃希菌感染,使用抗菌药物既不能缩短病程,也不能减轻腹泻症状,相反导致耐药菌株和二重感染的产生^[1]。

3.3 围手术期感染用抗菌药物存在不合理现象 手术患者 57 例,其中清洁手术 48 例,污染手术 9 例,全部使用抗菌药物。预防用药指征过宽,用药时间过长,最长达 23 d。《抗菌药物临床应用指导原则》(以下简称《指导原则》)对外科预防用药要求很明确,即“预防手术后切口感染,以及清洁-污染或污染手术后手术部位感染及术后可能发生的全身性感染”;因此清洁手术因“手术野无污染,通常不需预防用抗菌药物”,仅对某些特定情况才考虑预防用药,包括手术范围大、时间长、污染机会多;重要脏器手术或异物植入;高龄或免疫缺陷者等高危险人群施行的手术。

3.4 越级使用抗菌药物比较普遍 按《指导原则》要求,根据抗菌药物的特点、临床疗效、细菌耐药性、不良反应及当地社会经济状况、药品价格等因素,将抗菌药物分为非限制使用、限制使用与特殊使用 3 类。参照“各类细菌感染的治疗原则及病原治疗”,一般对轻度

与局部感染患者应首选非限制使用抗菌药物进行治疗,而临床用药过程中往往多选用限制使用类抗菌药物,如头孢哌酮/舒巴坦钠、奈替米星、洛美沙星等,甚至一般住院医师开具限制使用类抗菌药物。我院病房医生共9人,其中主治医师3人,住院医师6人。在1287例应用抗菌药物的患者中,有653例应用限制使用的抗菌药物,占使用抗菌药物的50.74%,其中一般住院医师应用限制使用抗菌药物达235例,占应用限制使用抗菌药物的35.99%。

3.5 抗菌药物给药方法不妥 静脉给药中,85.13%采用将抗菌药物一次处方量加入到一定量的液体中一次静脉滴入,这是剂量-效应关系的僵化应用。

3.5.1 时间依赖性抗菌药物 主要包括青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、林可霉素类及复方磺胺甲噁唑等。这类抗菌药物的杀菌效应取决于血药浓度高于抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)的时间。血药浓度高于MIC的时间是决定这类药物疗效的关键性药动学指标。由于这类药物的半衰期都较短,大剂量一次静脉滴入给药,不能确保血药浓度高于MIC的时间超过其临界值。这类药物临床应用可采取,①小剂量分次给药。如青霉素钠 $800\text{ W}\cdot\text{d}^{-1}$,qd,改为将每天2或3次滴入。②持续静脉滴注给药。这种给药方法是将一日量均匀滴入体内,为使血药浓度较快达到MIC,开始时可以先给予负荷量,然后再持续静脉滴注^[2]。克林霉素、红霉素等大环内酯类抗菌药物,由于浓度较高时会引起胃肠道和血管刺激,而化学性质又较稳定,采用持续静脉滴注给药既避免了较大浓度产生的不良反应,又增加血药浓度高于MIC的时间,提高疗效。但头孢曲松钠、阿奇霉素半衰期较长,24h给药1次后,在下次给药前血药浓度仍高于MIC,因此,头孢曲松钠、阿奇霉素可以每天给药1次。

3.5.2 浓度依赖性抗菌药物 主要包括氨基苷类、喹诺酮类和甲硝唑等。这类药物的杀菌作用具浓度依赖性,即药物的峰浓度越高,对致病菌的杀伤力越强,杀伤速度越快。据报道氨基苷类的杀菌作用与峰浓度有关,毒性与谷浓度有关,每天1次给药方案更为合理,既提高血峰浓度,又降低谷浓度,从而提高疗效,降低毒副作用。

3.6 联合用药不合理 ①杀菌药与抑菌药合用。如头孢唑啉钠与克林霉素联用,头孢菌素类属繁殖期杀菌药,克林霉素属速效抑菌药,不主张这2类药物合用。 β -内酰胺类药物的杀菌机制是使细菌细胞壁合成受阻,对正在繁殖的需要合成细胞壁细菌具有强大的杀菌作用;速效抑菌药则使细菌细胞壁合成很快处于静止状

态,使杀菌药作用无从发挥而降低疗效^[3]。②作用机制相同的抗菌药物联用。如克林霉素与阿奇霉素联用,由于二者均作用于细菌核糖体50S亚基,合用时可因竞争结合靶位而产生拮抗作用。③氧氟沙星与阿米卡星联用,对革兰阳性菌有拮抗作用^[4]。④重复用药现象时有发生,有些临床医师在给患者静滴药物时,习惯再口服其他抗菌药物,有些与静脉滴注药物同类,如在滴入头孢唑啉钠时,又给予头孢氨苄片,在滴入阿奇霉素时又给红霉素口服,属重复用药。⑤联合用药后剂量未相应减少。联合用药的目的是扩大抗菌谱、增强疗效、延缓耐药性和减少有毒药物的剂量。而临床上往往是联用剂量与单独用药剂量相同,使药物的毒副作用增加。

3.7 未按要求对抗菌药物做药敏试验 青霉素类、头孢菌素类、氨基苷类等许多抗菌药物,由于变态反应率较高,且有的品种易发生过敏性休克,因此在应用前要做药敏试验,阳性者不准使用该品种。在临床应用过程中,有对部分品种不做药敏试验现象,或者用青霉素试验代替。

4 抗菌药物合理使用的几点建议

医院感染管理部门要加大对抗菌药物的监管力度,定期对医护人员进行抗菌药物知识培训,规范临床用药行为;临床医师要严格掌握抗菌药物的使用指征,制定合理治疗方案。定期开展抗菌药物使用情况分析,结合处方点评,对不合理用药情况进行调查分析,并及时提出纠正和改进意见。

当临床上普遍存在某种抗菌药物疗效降低(预计可能发生耐药性)时,应迅速停止使用,待细菌对其恢复敏感后再使用。尽量选用窄谱抗菌药,明确致病菌后,针对性使用窄谱抗菌药。使用窄谱抗菌药物治疗效果好且不易造成菌群失调,同时避免细菌产生耐药性,避免不必要的不良反应,减少治疗费用。

乡镇卫生院限于条件,不能开展细菌药物敏感试验,但可根据《各类细菌感染治疗原则》有针对性地进行经验治疗,对严重感染患者在使用抗菌药物经验治疗前,留取标本送上级医院做药敏试验,明确了致病菌后及时调整治疗方案。也可选用辅助诊断技术,包括各种免疫学试验,如支原体、衣原体的检测,以确定病原菌,正确选择抗菌药物。

抗菌药物的应用一般为3d,对于发热患者见效继续用至体温正常,或临床症状消失后2~3d;如不见好转,则第4天改用其他抗菌药物^[5]。

近年来抗菌药物滥用导致细菌耐药性不断产生,抗菌药物使用合理与否越来越受到医院管理部门和广大医务工作者的关注。通过本次调查,说明我院抗菌

药物的使用基本合理,但也存在着许多不合理因素,提示临床医师使用抗菌药物时必须要有应用指征,选择正确的药品及给药方案,使抗菌药物的使用达到安全、有效、经济、适用的目标。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.10.049

[参考文献]

[1] 叶咏年. 药学综合知识与技能[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:72.

[2] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:278.

[3] 杨宝峰. 药理学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2003:391-392.

[4] 赵春景. 喹诺酮类药物的合理应用[J]. 中国处方药, 2004,32(11):48-49.

[5] 王爱霞. 再谈抗菌药物的合理应用[J]. 中华内科杂志, 2005,44(9):706.

非甾体类抗炎药联用致急性肾衰竭 1 例

曹高忠,胡卢丰

(温州医学院附属第一医院药剂科,325000)

[关键词] 双氯芬酸钠;美洛昔康;肾衰竭,急性

[中图分类号] R971.1;R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2010)10-1383-01

1 病例介绍

患者,女,46岁。既往体健,因左膝关节肿痛,于2009年3月1日赴当地县医院就医。该院予以青霉素钠 800 万 U,溶于氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注, bid;美洛昔康片(浙江仙居制药股份有限公司,批号:080803) 7.5 mg, po qd。在静脉滴注青霉素钠注射剂 3 d 后,患者感关节肿痛好转,停用青霉素钠,继续口服美洛昔康片治疗。1 d 后,患者又赴当地卫生院就诊。该卫生院继续给以青霉素钠注射剂治疗,并予双氯芬酸钠胶囊(中国药科大学制药有限公司,批号 0903231) 50 mg, po, tid。服用 2 d 后,2009 年 3 月 8 日,患者静脉滴注青霉素钠时,突然感腰部不适,有胀痛,随后出现解洗肉水样小便,尿量减少,无全身皮疹,无畏寒、发热,无胸闷、气急等症。当即停止输液,并停用所有口服药物。2 d 后患者小便量有所恢复,色转清黄。于 2009 年 3 月 11 日入我院治疗。入院时患者神清,精神可,颜面无水肿,两肺呼吸平稳,律齐,腹软,两肾区扣痛(+),两下肢无水肿。相关检查:当地县医院 2009 年 3 月 1 日血肌酐 $56 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2009 年 3 月 2 日尿常规示镜下红细胞(-)、尿蛋白(-), 2009 年 3 月 8 日尿常规示镜下白细胞(++); 2009 年 3 月 11 日入住我院后,尿常规示红细胞(+),血肌酐 $577 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,葡萄糖 $6.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;免疫系列正常,B 超示两肾无凝结构。给予肌苷、金水宝胶囊等治疗后,患者尿色渐清,

尿量恢复。复查血肌酐结果,2009 年 3 月 13 日,16 日,21 日,26 日分别为 464, 173, 82, 66 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,病情好转,2009 年 3 月 27 日患者出院。

2 讨论

该患者无药物致变态反应史,无肾病史,服用非甾体类抗炎药物(NSAIDs)后,出现急性肾衰竭,故肾衰竭原因首先考虑为 NSAIDs 所致。NSAIDs 引起肾衰竭的机制与抑制环氧化酶(COX)有关。NSAIDs 通过抑制 COX-1,使肾髓质合成分泌前列腺素减少,引起血管收缩,肾血流量减少,肾缺血,以致肾小管损伤、肾小管上皮细胞变性和肾小球滤过率降低,进而出现急性肾衰竭和急性间质性肾炎。

双氯芬酸能抑制 COX-1 和 COX-2,可引起急性肾衰竭,且多在用药后 1~7 d 出现。美洛昔康能选择性抑制 COX-2,目前笔者未见引起急性肾衰竭的报道。本例患者在服用美洛昔康片时未出现少尿、血尿等症,而加用双氯芬酸钠胶囊 2 d 后即出现急性肾衰竭的表现,故可考虑与美洛昔康片和双氯芬酸钠胶囊同时服用有关,因两者均为 NSAIDs,两者合用可能会增加不良反应。此外患者急性肾衰竭的症状在大剂量静脉滴注青霉素钠时出现,青霉素主要以原型从肾脏排泄,是否存在青霉素与 NSAIDs 在肾脏竞争排泄,引起药物在肾脏内蓄积,损伤肾小管,目前无文献依据,还有待进一步研究确定。

建议临床医生在使用非甾体类药物时,用药前要注意询问病史和用药史,避免 ≥ 2 种 NSAIDs 合用,以减少药物不良反应的发生。

[收稿日期] 2009-11-17

[作者简介] 曹高忠(1967-),男,浙江温州人,副主任药师,研究方向:医院药学。电话:0577-81955252, E-mail: wzcgz@163.com。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.10.050