

人可以配伍甲硝唑；MRSA 或 MRSE 流行病区可以使用万古霉素或去甲万古霉素，静脉单次给药。

胃肠道手术的病人，可以使用头孢呋辛或庆大霉素单次静脉注射；胆道手术者可以头孢呋辛配伍甲硝唑或庆大霉素配伍甲硝唑单次静脉注射。结、直肠或炎症肠病手术及阑尾切除者可以头孢呋辛配伍甲硝唑或庆大霉素配伍甲硝唑单次静脉注射；也可选择单独使用阿莫西林/克拉维酸。逆行胰胆管造影者可以单独使用庆大霉素静脉注射或喹诺酮类的抗菌药物如环丙沙星。

6 抗菌药物预防应用的时机

多数抗菌药物应在切开皮肤前 30min（麻醉诱导期）给药（剖腹产及口服给药除外），以保证在细菌污染前组织中的药物已达到有效浓度。国外医院的手术室备有简单的药房，提供规定品种和规格的抗菌药物以备使用。应避免在病房应召给药，而应在手术室给药，也便于对过敏病人进行抢救。如手术时间超过 3h 以上，应补充一个剂量，必要时还可使用第三次；但术后 24h 内必须停药。对于需要一定注射时间的药物如万古霉素等可以在术前 2h 给药。

7 国内多数医院围手术期预防用药现状

在对北京市和其他省市的某些三甲医院的调查中发现，很多医生选择第三代甚至第四代头孢菌素作为围手术期预防用药；在对国内 6 家大型三甲医院的调查中发现上述选择所占的比例超过了 35%；

而且，调查的手术种类中，有 70% 以上是不需要预防用药的；在用药的时机上也多是在手术前 1~3d 至手术后 1~3d，这样的现状令人担忧。对第三代头孢菌素抗菌谱和导致附加损害进行的分析不难发现，这类抗菌药物不仅多数不能覆盖导致外科感染的常见病原菌，而且还有增加产超广谱 β 内酰胺酶（ESBL）、MRSA、耐万古霉素肠球菌 VRE 等耐药细菌的危险。

针对以上种种问题，卫生部等医政部门不仅颁布了一系列的管理举措，更通过医院管理年的督察等措施，将围手术期抗菌药物的预防应用作为重点检查内容进行规范，以期达到以评促建、以评促改的目的。对已经结束的两次检查结果进行比较还是可以发现一些令人欣喜的变化，上述问题在一些医院已经得到了初步改善，并得到了医院管理部门的高度重视。这种通过行政干预手段来限制抗菌药物不合理应用的办法在国外也是被证明了行之有效的措施之一。

【参考文献】

- [1] 王爱，周炯，马小军，等. 胰腺外科手术部位感染与围手术期抗菌药物应用. 中国医学科学院学报, 2007, 29 (4): 566-570
- [2] British National Formulary
- [3] Johns Hopkins Antibiotics Guide

文章编号: 1672-3384 (2007) -06-0017-04

硝酸酯类药物的剂型选择与临床应用

【作者】 赵荣生
北京大学第三医院 (北京 100830)

【中图分类号】 R972.3

【文献标识码】 B

硝酸酯类药物是临床上最古老、最常用的心血管系统的药物之一，最初临床用于心绞痛发作

的治疗。在过去的数 10 年硝酸酯类药物的适应证不断扩展，目前在缺血性心脏病发作的治疗和预

防、急性心肌梗死及心力衰竭的治疗等方面一直发挥着重要的作用。1999年,在德国的柏林举行了“硝酸酯-120年”大会,以纪念硝酸酯类药物的临床应用120周年。长期的临床验证结果表明,硝酸酯类药物安全、有效,在临床的应用仍大有前途。

1 硝酸酯类药物的发展历史

1846年首次合成了硝酸甘油,最初主要被用来制造炸药;1859年,亚硝酸异戊酯成为治疗心绞痛的第一个硝酸酯类药物;1879年硝酸甘油首次用于心绞痛患者的治疗,且疗效优于亚硝酸异戊酯。由于有效作用时间持续较短,因此这两个药物并不能预防心绞痛的发作,除非患者舌下给药随后服用制剂,服药次数每天多达30余次。自从1950年二硝酸异山梨酯和1980年硝酸异山梨酯分别问世以来,各种硝酸酯类药物剂型的研制成功才使这种状况得以改善。

2 常用硝酸酯类药物的特点及作用机制

最初认为硝酸酯类药物治疗心绞痛的机制是通过降低血压起作用,随着对硝酸酯类药物临床作用的深入研究,表明硝酸酯类药物的主要作用机制是对血液动力学的改善,从而使其适应证得以扩展,开辟了硝酸酯药物治疗的新领域。

尽管硝酸酯类药物已应用了100多年,但其真正的作用机制直至1987年才被阐明。Furchgott等研究发现兔主动脉血管条的内皮可在其局部释放出一种能使血管扩张的物质,这种物质被命名为内皮来源的血管舒张因子(EDRF),后来研究证明这种物质就是一氧化氮(NO)。冠心病患者EDRF的产生不足,而硝酸酯类药物可以补充其不足的EDRF,因而可用于心绞痛的治疗。

在临床常用的硝酸酯类药物主要是以下3种:硝酸甘油(nitroglycerin, NTG, GTN)、硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate, ISDN, 消心痛)、单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate, ISMN, IS-5-MN),亚硝酸异戊酯及戊四醇酯在临床的应用较少。这3种硝酸酯类药物具有不同的理化性质和药

代动力学行为,见表1。

表1 常用硝酸酯类药物的体内外特点

	NTG	ISDN	ISMN
脂溶性	+++	++	+
消除半衰期($t_{1/2}$)	3~5 min	1 h	4~5 h
代谢产物	甘油	IS-2-MN, IS-5-MN	山梨醇
代谢产物活性	无	有	无
首过效应	有	有	无

3 常用硝酸酯类药物的给药途径

由于硝酸酯类药物不同的理化性质和体内外特点,在临床使用时可采用不同的给药途径和不同的制剂,以满足临床治疗和预防疾病的需要。如硝酸甘油由于其半衰期短、首过效应明显,不适用于长期口服给药,因而研制了硝酸甘油舌下片、油膏剂和注射剂等,使其治疗作用得以较好的发挥。另外由于该类药物治疗中存在的问题是药物作用时间较短,因而研制了可持续释放的透皮给药制剂和缓释制剂。目前硝酸酯类药物常用的给药途径见表2。

表2 硝酸酯类药物常用的给药途径

	药物	特点
透皮给药	NTG, ISDN	无首过效应,作用较快,作用时间较长
舌下给药	NTG, ISDN	无首过效应,作用快,作用时间短
气(喷)雾剂	NTG, ISDN, ISMN	无首过效应,作用快,作用时间短
静脉给药	NTG, ISDN, ISMN	无首过效应,作用快,易于调节剂量
口服常释	NTG, ISDN, ISMN	NTG和ISDN有首过效应,作用时间较短
口服缓释	NTG, ISDN, ISMN	NTG和ISDN有首过效应,作用时间较长

4 常用硝酸酯类药物各种剂型的评价和选择

4.1 各种硝酸酯类药物剂型的评价

4.1.1 舌下含片:无肝脏首过效应,作用快,急性期应作首选,作用时间短。

4.1.2 气(喷)雾剂:无肝脏首过效应,由于吸收面积大,作用更快。

4.1.3 口服给药:①硝酸甘油的生物利用度极低,普通制剂很少用于口服,偶见缓释剂型。②硝酸异

山梨酯口服有肝脏首过效应,生物利用度约为20%~30%,半衰期仅30min,常有峰形作用(浓度很快升高后又很快下降,易产生头痛)。普通剂型效果并不理想,缓释剂型应用较多。③单硝酸异山梨酯是ISDN的代谢产物,口服无首过代谢,生物利用度几乎100%,半衰期4~5h,普通和缓释剂型均较理想。

4.1.4 静脉给药:无首过效应,血药浓度迅速上升,作用恒定,易于调节。

4.1.5 透皮给药:无首过效应,药物作用持续时间长,有油膏、贴膜和喷雾剂。

4.2 硝酸酯类药物静脉给药制剂的选择

硝酸酯类药物静脉给药制剂通常应符合以下特点:①迅速起效并达到稳态,以便于临床调整剂量。②不易引起心动过速,以避免心肌氧耗的增加。③降低不良反应发生率,不易引起低血压、头痛等。④半衰期较短,方便治疗方案的调整。⑤与其他治疗药物不易发生相互作用。

根据以上要求,NTG和ISDN的注射剂具有避免口服给药的肝脏首过效应和迅速起效特点,较适用于临床治疗。而ISMN是较理想的口服制剂,无肝脏首过效应,口服和静脉给药具有相同的生物利用度,静脉给药4mg/h要1.5~2h才能达到有效的治疗浓度,起效落后于一次性口服10mg;且常需弹丸注射,调整用药较困难。

国际上早在20世纪80年代末期就考虑ISMN静脉给药,但由于心血管专家对该产品并不认同,这个计划最终取消。从医学及科学的角度来看,ISMN静脉给药有以下不足:起效慢;需要弹丸式注射方式给药;难以控制的输液后效应;蓄积反应的危险;有潜在低血压危险。因而不如NTG和ISDN静脉制剂更能满足临床治疗的需要,是否需要静脉途径给药值得商榷。

另外需要注意的是,NTG由于对器具等有较强的吸附性,静脉给药时对给药容器及输注用具要求高,只能用玻璃制品或其他非吸附特殊材料;同时需严格控制滴速,因滴速与吸附具有相关性。

4.3 硝酸酯类药物口服给药制剂的选择

硝酸酯类药物口服给药制剂通常应符合以下的特点:①应有较高的生物利用度。②快速起效,符合心肌缺血事件的发生规律。③血药浓度经时变化应与心血管事件发生频度、时间同步。④有效血药浓度维持时间长,方便患者服药。⑤低首过效应。⑥每天提供6~8h的硝酸酯药物空白期,防止耐药性的产生。⑦制剂的稳定性与高质量。

根据以上要求,ISMN因其良好的口服吸收以及无肝脏首过效应,口服给药时较NTG和ISDN更具有优势。特别是每日1次服药的ISMN 30%速释70%缓释剂型(IR-SR)与传统每日服药2~3次的ISMN和ISDN制剂相比,其30%的速释部分能迅速释放治疗剂量的药物发挥疗效,其70%的缓释部分能长时间持续释放治疗药物,使患者的生活质量指数大大提高,尤其是活动能力、心理不适、生活满意指数等。有研究资料表明,该剂型每日服药1次13个月后未产生耐药性,终止治疗未观察到缺血事件反跳性增加。

5 硝酸酯类药物的耐药性问题

硝酸酯类药物的耐药性是治疗中常出现的现象,诊断主要通过3个方面:①临床症状,原有的药物剂量不足,需不断增加硝酸酯的剂量才能维持原治疗效果;②通过运动试验评价;③血液动力学指标评价(RA压,PCWP,SVR,体积描记器)。有关硝酸酯耐药性机制研究较多,目前主要有3个学说:①SH基耗竭。②体液内分泌如RAAS系统反向调节。③NO被氧自由基灭活(其中血管紧张素II是重要的氧自由基生产者)。

减少耐药性的产生主要有以下方法:小剂量使用,减少用药次数,避免持续使用,提供6~8h无硝酸酯类药物的空白期。

对于不同的制剂又有不同的处理方法:①口服:每日多次的药物要偏时性服用(bid:早晨7~8时,下午3~4时,最后1次不晚于下午6时)或采用每日1次长效制剂。②静脉:避免24h持续用(危重例外)。③贴膜:贴用每天不超过16h。④口

含及喷雾剂；可正常使用。

另外有研究提出使用 ACEI (含 SH 基的更好)、血管紧张素受体抑制剂、甲硫氨酸、N-乙酰半胱氨酸 (供 SH 基治疗)、卡维地洛 (抗氧化作用) 等可防止耐药性的产生。

6 展望

近年来, 对许多与内源性 NO 相关效应的研

究, 开辟了硝酸酯类药物应用的新适应证, 如动脉粥样硬化的预防与治疗、微灌注损伤的调节。最近发现的 NO 的心外作用 (如阻断痛觉系统)、抑制肿瘤生长及可能预防糖尿病的并发症等。相信随着临床研究证据的不断增多, 硝酸酯类药物在临床治疗中仍将会发挥其重要的作用。

文章编号: 1672-3384 (2007)-06-0020-03

新生儿期抗生素的合理应用

【作者】 胡利华 王晓玲

首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

【中图分类号】 R969.3; R978.1

【文献标识码】 B

新生儿由于免疫系统功能不完善, 与成人或年长儿相比, 更容易发生感染。抗生素在细菌感染和疾病流行控制中占有重要的地位, 但同时抗生素的使用也带来了一系列不容忽视的问题, 如耐药菌的产生、毒副反应以及高额医疗费用等。为使新生儿抗生素治疗获得最大的治疗效果并尽可能地规避治疗风险, 必须熟悉新生儿常见致病菌、各类抗生素作用特点以及新生儿药代动力学特点。

1 新生儿常见致病菌

李先斌等对湖南省儿童医院新生儿科 2000~2001 年两年间收治的 474 例新生儿感染性肺炎病原菌分布进行了分析^[1]。结果 474 份痰标本获需氧菌 205 株, 排在前 3 位的病原菌依次为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌; 且早期新生儿组以革兰阴性杆菌为主, 晚期新生儿组以革兰阳性球菌为主。两年中革兰阳性球菌有上升趋势, 尤其是葡萄球菌上升明显。该作者还撰写了另一篇关于新生儿化脓性脑膜炎病原学分析的文章, 在对 2000~2005 年 6 年中收集的 2038 份脑脊液和其他标本的

细菌培养, 检出需氧菌 156 份, 其中革兰阴性杆菌 42 株, 且有上升趋势; 排在前 3 位的菌种为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌和溶血葡萄球菌^[2]。

新生儿一旦发生感染容易发展为败血症。中南大学湘雅三医院回顾性调查了该院 1999~2004 年新生儿败血症血培养分离出的细菌株^[3]。在 2864 例送检标本中 541 例细菌培养为阳性, 排在前 3 位的病原菌依次为金黄色葡萄球菌、克雷伯菌和大肠埃希菌, 且绝大多数金黄色葡萄球菌分离株和革兰阴性的肠杆菌科分离株对氨苄西林和阿莫西林耐药。5 年中, 革兰阳性和革兰阴性菌的感染率没有很大变化, 但不动杆菌的感染率却呈现稳定持续的升高趋势。

我院董方等对 1999~2003 年 ICU 收治患儿的所有分离菌株进行分析^[4], 结果表明 ICU 细菌感染以革兰阴性菌居多, 主要为铜绿假单胞菌、克雷伯菌和不动杆菌; 革兰阳性菌感染有上升趋势, 以凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌为主。血液标本中以凝固酶阴性葡萄球菌 (50.8%)、肠球菌为主;