

以上总结了常见的药物对临床检验和化验结果的影响。其中有些干扰是因为药物直接影响了检测方法的灵敏度和准确性,如维生素 B₂ 和利福平对尿液的影响直接干扰分光光度法测定某些尿中成分;而有些是因为药物对机体产生的不良反应引起一些生化测定结果的异常,比如他汀类调血脂药物引起 CK 升高或者某些抗结核药物直接导致肝脏损害而引起转氨酶升高等等。在临床上,遇到某些化验结果出现异常时,首先是怀疑疾病引起的,或者是治疗过程中病情的转归变化,在排除患者病理和生理变化后,要对检测方法是否受到干扰提出疑问,尤其是药物对检测和化验结果的干扰比较常见。除上述表格所列药物外,可能还有若

干没有收录或者尚未研究确认的药物-检验值的相互作用,有待于根据临床的导向进一步研究。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典. 临床用药须知. 化学药和生物制品卷 (2005 年版). 人民卫生出版社: 1-1033
- [2] Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, et al. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, 2005, 22 (9): 12821-12824
- [3] Vigersky RA, Filmore - Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (1): 2251-2257

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0044-05

抗菌治疗应高度关注的问题

【作者】 方忠宏

复旦大学附属金山医院临床药学家 (上海 200540)

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 B

事例 1 一位资深医师曾说,虽然感冒不主张使用抗生素,但是当他的外甥感冒时,考虑再三,还是决定预防性地使用抗生素。理由是用点抗生素不过几十元钱,万一发生了严重感染,后果将不堪设想。

事例 2 有一女性患者 (37 岁) 感冒发热,服用感冒药及多种抗菌药 (克林霉素) 等,发热 10d 不愈,且病情有加重之象。除了常见病的检查,还进行了骨髓穿刺,胸腹腔的 CT、B 超检查等,没有找到病因。停用抗菌药物后,当天明显好转,第 3 天即恢复正常。

自 20 世纪 40 年代青霉素应用于临床以来,人类在感染性疾病的控制上取得了巨大成就,多种疫病被消灭,绝大多数传染性疾病随之消失。随着抗

生素广泛应用于临床,滥用现象也日趋严重,导致了耐药致病菌的大量产生及传播。近几十年来,由于人们对抗菌药物抗感染作用的误解,以及商业利益驱动下的营销行为,大众对抗菌药物的依赖及滥用达到了极点,在中国尤为严重,抗菌药物的使用率高达 80%,而在欧美约为 20%^[1]。耐药的致病菌大量产生,致使许多抗菌药物无效。耐药菌产生之快远远超出人类想象,许多在过去几十年已公认消灭或接近灭绝的可怕性疾病重新出现并蔓延,如耐药结核病的发生,血吸虫病、疟疾、流脑的复燃。目前 79% 多耐药结核患者感染的是超级耐药菌,即对 4 种主要抗结核药,至少有 3 种耐药^[2]。耐药菌的产生不仅增加了医疗费用,而且给临床治疗带来很大困难,对一些顽固的耐药菌临床上已缺乏有效的治疗药物。因此重视抗菌药物合理使用在

全世界范围内引起高度重视。合理使用抗菌药物应重视以下几个方面。

使用抗菌药物时必须考虑的几个要点

要做到合理使用抗菌药物,开方人必须在使用药前就有一个清晰的用药计划,这就是以下几个问题的意义所在。①患者必须使用抗菌药物的指征是什么?②在用药前是否采集了具有代表意义的检样,正确进行了药物敏感性试验?③何种微生物是最有可能的致病菌?在经验性用药时,哪些抗感染药物作为首选?④联合使用抗菌药物的理由与依据是什么?⑤用药的最佳途径是什么?合适剂量为多大?⑥药敏试验结果报告后,怎样调整治疗方案?⑦抗感染药物的正确治疗期限为多久,会有耐药细菌产生吗?发生后如何处理?

正确认识正常菌群对健康的积极作用

正常情况下,细菌对人体是有益的,如乳杆菌、双歧杆菌及肠道内脆弱类杆菌等,它们在维护人体微生态平衡,抵抗致病菌的侵袭上具有重要作用。而对人体有害的只有少数致病性强的细菌,如鼠疫杆菌、霍乱弧菌等。但是,值得引起高度重视的是:目前导致感染性疾病的强致病菌已很少,相反,在正常情况下不致病,当人体微生态遭到破坏后才会引发感染的条件致病菌已成为临床细菌感染的主要病因,即条件致病菌是临床感染的主要原因。因此,当前产生感染性疾病的一个主要原因就是由于抗菌药物的不恰当使用。

正常菌群有以下生理作用:①生物拮抗 正常菌群能通过有以下作用对抗外来致病菌的侵袭,使人体免受感染:在特定部位形成细菌微生物膜,阻止外来菌的定植;正常菌群代谢形成的乙酸等物质能抑制外来菌的滋生;正常菌群大量增殖,通过营养竞争占据优势地位,使外来致病菌处于不利的营养环境之中。②营养作用 正常菌群参与人体的物质代谢,营养物质的合成与转化,表现在氮的利用、糖的代谢及维生素的合成等,例如,维生素B、K、尼可酸、叶酸、烟酸的合成。③免疫作用 正常菌群与人体的免疫系统相作

用,作为抗原促进免疫器官的发育,刺激免疫应答,有利于人体对致病菌产生抑制和杀灭作用。④抗衰老作用 许多正常菌群能产生超氧化物歧化酶(SOD),能有效清除清除自由基,保护人体细胞免受损伤。⑤抗肿瘤作用 正常菌群能产生多种清除致癌物质或前致癌物质的酶,使其降解排出体外,还可通过促进免疫应答抑制肿瘤的产生。

充分认识滥用抗菌药物的危害

3.1 抗菌药物本身的不良反应

抗菌药物与其他药物一样有其本身不良反应,例如: β -内酰胺类抗菌药物的过敏反应,氟喹诺酮类药物的光毒性,多粘菌素类的神经毒性,万古霉素、多粘菌素类、氨基糖苷类及磺胺药可引起肾小管损害,氨基糖苷类损害第八对脑神经等。据报道,在我国约5000万的残疾人中,约有1/3是听力残疾,其中的60%~80%与氨基糖苷类药物的不当使用有关。

3.2 抗菌药物可引发药源性二重感染

从理论上讲,任何抗菌药物的使用都可以引发二重感染,越是广谱越是容易。大量广谱抗菌药物的不合理使用,破坏了人体的微生态平衡,削弱了人体应有的免疫功能,这是引发菌群失调或二重感染的根本原因。

3.3 滥用抗菌药物导致耐药菌的产生与传播

滥用抗菌药物使微生物变异加快,细菌产生耐药性的速度也加快,目前已有数种细菌对包括万古霉素在内的几乎所有抗菌药物产生耐药^[3]。变异耐药菌(antibiotic-resistant bacterial, ARB)的增多容易导致传染性疾病的流行传播,而且在发生严重感染时可能找不到有效的抗感染药物。

3.4 其他

因为任何抗菌药物的使用都在一定程度上破坏人体的微生态平衡,破坏了正常菌群的生理作用,并导致人体生命健康必需营养物质的缺乏,所以从理论上讲,抗菌药滥用与衰老、痴呆、肿瘤等的发病率都密切相关。

因此抗菌药物不合理使用,并不单纯是药品

的浪费,是事关社会发展与生态道德的大事。

4 合理使用抗菌药物基本要求

4.1 严格掌握适应证

除了考虑到抗菌药物抗菌谱以外,还必须清楚药物在体内的代谢过程与病人整体状况,如肝、肾功能,感染部位等,细菌的耐药情况,药物不良反应及药品价格。

4.2 不明原因发热时不可随意使用抗菌药物

除病情危重且高度怀疑为细菌感染外,不明原因时不应使用抗菌药物。抗菌药物对各种病毒性感染没有疗效。咽峡炎、上呼吸道感染者90%以上^[4],大多数的下呼吸道感染^[5]都是由病毒引起,只有少数情况会发生继发性的细菌感染。

4.3 剂量及疗程应要适当

剂量过小,不能达到治疗作用,易使细菌产生耐药性;剂量过大,既造成浪费,又带来严重的毒副作用。疗程过短,易使疾病复发或转为慢性,疾病转为慢性后给治疗或痊愈带来困难。

4.4 避免抗菌药物局部应用

局部应用抗菌药物后容易导致耐药菌的产生。除了供外用的抗菌药如新霉素、杆菌肽外,应避免其他抗菌药物,特别是要严禁 β -内酰胺类抗生素的局部应用。

4.5 避免不必要的联合用药

一种药物能达到效果的,或没有明确用药目标时不应联合用药,联合用药必须掌握指征、权衡利弊,保证能带来更多益处。联合用药指征应遵循卫生颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》中有抗菌药物联合使用的基本原则。

4.6 重视综合治疗

抗感染治疗时,人体免疫功能起着重要作用,不能过分依赖抗菌药物而忽视人体内因的作用。抗菌治疗的同时应使病人整体的健康状况得到改善,注意饮食和休养,纠正失常的水、电解质代谢状况,改善微循环,控制好血糖水平,处理好原发性疾病和局部病灶,提高机体抗病能力。对于原发灶应进行必要的处理,如外科手术的清创、

引流,肺泡的灌洗等对控制感染都有重要意义。

5 一些重要原则

5.1 限制抗菌药物的非必要使用

研究表明,通过改变抗菌药物的用药对策,能有效地减少耐药菌的产生及传播,例如在限制了3代头孢菌素的使用后,革兰阴性杆菌,主要是大肠杆菌和肺炎克雷伯杆菌对头孢他定、头孢噻肟、头孢曲松的耐药率从第一阶段的61%~72%,下降到21~36%。限制抗菌药物非必要使用的其他措施有:①根据药敏结果和病情严重程度,选用窄谱抗菌药或较老的抗菌药;②根据临床指征采用最短程的抗菌治疗;③禁止长时间预防性地使用抗菌药物;④对一些特别的、有问题的抗菌药或药物种类采取选用公式化的控制或约束方案;⑤对于抗菌治疗的具体指征与时间的制定应使用地区性的指导原则或方案;⑥可能的话,进行细菌定量培养,以确定诊断,用于具体感染的治疗。

5.2 减少主要经胃肠道分泌排泄的抗菌药物的使用

这是避免产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的耐药菌株产生的好方法。主要经胃肠道分泌或排泄的抗菌药物,对胃肠道正常菌群的影响很大,容易导致一些耐药细菌的过度增殖或耐药性的传播。例如质粒介导的碳青霉烯水解酶,使细菌对很多广谱抗生素产生耐药;一种细菌的同一质粒可携带多类抗菌药的耐药基因,产生多种酶,如大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌可同时产生ESBLs和染色体异型酶(AmpC),称为超超广谱酶(SS-BLs)。大量经胃肠道分泌排泄的抗菌药物有头孢哌酮、头孢曲松、克林霉素、哌拉西林/他唑巴坦、甲硝唑等。

5.3 当明确有细菌感染时,及时、足量、足疗程用药

Christ-Crain M等的研究表明,对于上呼吸道感染,如果降钙素原 $>0.5\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $\geq 0.25\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时就鼓励或建议使用抗菌药物^[6]。在需要使用抗菌药物时,要严格依据抗菌药物药效学与药

动学的数据,做到合理用药。抗菌药的使用通常采取首剂加倍的做法,这样会尽快达到治疗需要的血药浓度,减少药物在防突变浓度(MPC)下的时间。此外,考虑到治疗时抗菌药物对细菌内毒素释放量的影响,在使用抗菌药物时,提倡其血清浓度最好是4~10个最小抑菌浓度(MIC),以使抗菌治疗取得最大效应^[8]。

6 规范外科手术预防用药

严格控制手术预防用抗菌药物的使用范围,根据药效学、药动学特点,手术情况,患者的情况决定抗菌药物的应用方案,依据病情及致病菌的敏感性选用适当的抗菌药物。美国药师学会(ASHP)、美国疾病控制和预防中心(CDC)与多个专业机构一起确定了手术感染的预防指南。即手术切开前60min静脉给药,并在手术结束后24min内终止抗生素的应用。手术时间超过药物的两个半衰期时,应在手术中重复给药,给药的剂量根据病人的体重,或体重指数调整,以有效预防感染^[9]。中国《抗菌药物临床用药指导原则》中的相关内容类似,但是个别情况可以延长至48h。关于围手术期预防性用药通常是一代或二代的头孢菌素单用就可以达到有效的预防,大多数情况下以头孢唑林作为首选^[10]。在实际工作中要分清感染、污染与炎症,恰当处理。复杂手术的预防性用药要根据疾病的严重性及细菌耐药情况做出决定。

院内感染的经验治疗方案

统计资料表明,医院内耐药菌的产生是影响病人愈后及医疗费用的重要变数。世界各国的医院都面临这一问题,抗菌药物的降级(de-escalation)疗法是处理好有效的初始治疗与限制耐药菌产生的有效方法。降级疗法是初始的抗菌治疗能覆盖导致感染的最有可能的常见病原菌,当病原菌检样的药敏确定后,使用窄谱的抗菌药,并采用最短疗程的治疗,使产生耐药菌的可能性最小化。降级疗法需要医院掌握本地地区的最新的准确反应病原菌情况的抗菌谱。抗菌药物抗菌谱因

医院及病房之间的差异而变化。图1是院内感染治疗的操作流程图^[11]。

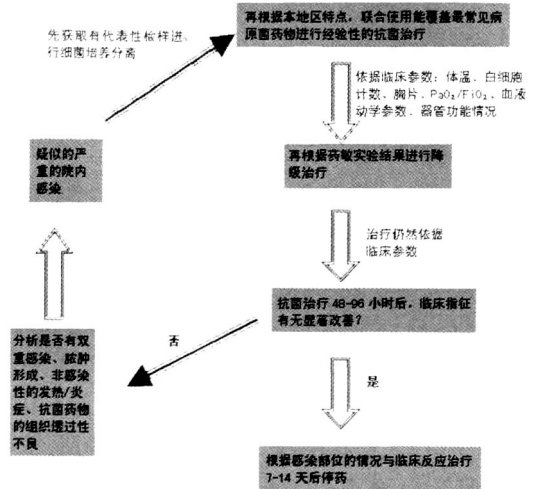


图1 院内感染降级疗法(de-escalation approach)的流程指示
FI_O₂ = inspired oxygen fraction; PaO₂ = partial pressure (or tension) of arterial oxygen.

抗菌药物(antibacterial drugs除了抗生素外,还包括及其他相关的化学合成药物,如喹诺酮类药物、磺胺类、呋喃类、黄连素、防腐抑菌剂及中草药等。对病原菌具有抑制或杀灭作用的药物都是抗菌药物。抗菌药物的使用要遵循3R原则: Right Time, Right Patient, Right Antibiotics。即针对具体病情,在恰当时机选用合适药物进行正确的抗感染治疗。要做到3R原则,使耐药菌的产生与传播最小化,需要多学科专业人员,包括药师、护理人员、治疗医师及传染病专家的合作^[11]。

(附:文首的发热病例,与使用克林霉素有关,停用克林霉素后,当天明显好转,第2天基本恢复正常。)

【参考文献】

- [1] 胡昌勤. 抗生素在滥用与质量监控之间游离. 中国处方药, 2003 (12): 21-25
- [2] 蒋鸿金. WHO: 全球多耐药结核病形势严峻. 中国医学论坛报, 2004, 30 (903): 1
- [3] 唐先兵, 司书毅, 张月琴. 耐万古霉素肠球菌(VRE)耐药机制的研究进展. 国外医学药学分册, 2003, 30 (3): 166-171

(下转第57页)

表3 常用的口服缓控释制剂服用方法

药理分类	药品举例	可否掰断服用	注意事项
非甾体抗炎镇痛药	阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、布洛芬、萘普生	否	有凝血机制或血小板功能障碍者慎用。
中枢镇痛药	吗啡缓释片、可待因缓释片 曲马多缓释片	否 可掰断服用	注意吗啡的呼吸抑制毒性。 与单胺氧化酶抑制剂应至少间隔14天分开使用，否则易引起高血压及癫痫发生的危险性。
β_2 受体激动剂	沙丁胺醇口服缓（控）释剂	否	与吸入治疗相比，心悸、低血钾等不良反应的可能性要高。
茶碱	茶碱缓（控）释剂	否	脂溶性食物可使茶碱缓释片释放增加4倍，引起中毒。
钙拮抗剂	硝苯地平、伊拉地平、维拉帕米、非洛地平缓（控）释剂	否	与 β 受体阻滞剂合用可导致血压急剧下降及心衰的危险。
抗生素	头孢呋辛缓释胶囊 庆大霉素胃内滞留型缓释片	否 否	适于预防和治疗轻度感染，大剂量可导致细菌耐药性。 针对胃局部用药。
降血糖药	格列吡嗪控释片、二甲双胍缓释剂	否	与 β 受体阻断剂、酒精、含碘造影剂合用，会引起十分严重的副作用。
口服补钾剂	氯化钾缓（控）释剂	否	注意摄入过多的钾可致高血钾症。服药后大便中排出似药片样的东西，是缓释药物的蜡状核，属正常现象。
硝酸酯类	单硝酸异山梨醇酯缓释剂	可掰断服用	长期使用可致耐药性。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国药典. 北京: 化学工业出版社, 2005
[2] 魏树礼. 生物药剂学与药物动力学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997
[3] 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 1998
[4] Prakash A, Markham A. Long - acting isosorbide mononitrate. Drugs, 1999, 57 (1): 93-99
[5] 张俊贞, 杜文力. 口服缓控释制剂研究概况. 药学服务与研究, 2003, 3 (2): 93-95

[6] Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, et al. Dosage form related food interaction observed in a marketed oncedaily nifedipine formulation after a high - fat american breakfast. eur J clin pharmacol, 2002, 58 (2): 119-125
[7] Jepsen f, matthews J, andrews J. Sustained release bupropion overdose; an important cause of prolonged symptoms after an overdose. emerg med J, 2003, 20 (6): 560-561
[8] 盛朝晖. 口服缓控释剂的临床评价. 中国医院药学杂志. 2005, 25 (6): 559

(上接第47页)

[4] Obua C, Ogwal - Okeng JW, Waako P, et al. Impact of an educational intervention to improve prescribing by private physicians in Uganda. East Afr Med J, 2004, (Suppl): S17-S24
[5] Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. Semin Pediatr Infect Dis, 2004, 15 (1): 5-20
[6] Christ - Crain M, Jaccard - Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procaine - guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster - randomised, single - blinded intervention trial. Lancet, 2004, 363 (9409): 600-607
[7] Calbo E, Garau J. Application of Pharmacokinetics and

Pharmacodynamics to Antimicrobial Therapy of Community - Acquired Respiratory Tract Infections. Respiration, 2005, 72 (6): 561-571
[8] 周红, 郑江, 王浴生. 感染性疾病治疗中抗生素诱导内毒素释放的研究. 解放军药学学报, 2003, 19 (1): 58-62
[9] Dale W. Bratzler, Peter M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. Clinical Infectious Diseases, 2004, 38: 1706-1715
[10] Barie PS. Modern surgical antibiotic prophylaxis and therapy - less is more. Surg Infect (Larchmt), 2000; 1 (1): 23-29
[11] Marin H. Kollef. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. Drugs, 2003, 63 (20): 2157-2168