

· 医院药学 ·

200例住院病人602次用药监护结果分析

——七医院 冯友根

合理用药是临床上治疗和预防疾病的有效手段,但用药不合理或者药物配伍不当,可给病人增加痛苦,甚至造成生命危险。为提高用药水平和医疗质量,我们在1985年8~11月,用临床用药监护仪(武汉部队总医院研制),对部份住院病人的用药医嘱进行监护性调查。现就200例住院病人602次用药监护中发现的一些主要问题分析如下。

一、关于抗菌药物的合理应用

1. 抗生素的应用范围需进一步控制

抗生素是临床上常用的治疗药物,但无指征滥用抗生素也是多年来临床上普遍存在的问题之一。在我们监护的200例住院病人中,使用抗生素者96例,占48%。一般认为,抗生素对病毒性心肌炎、流感、慢性肾炎等无疗效,普通手术前后应用抗生素预防感染亦意义不大,发热待查患者往往急于应用抗生素也增加了抗生素盲目滥用的机会。在我们进行用药监护的病人中,属于这类指征不明确而应用抗生素者30例,占应用抗生素病例总数的31%,由此,可以认为,对抗生素仍有控制使用的必要。抗生素的滥用,一则造成浪费,增加病人经济负担;二则可能直接或间接加重病情,给病人带来痛苦,如对肝、肾、听神经及造血系统的毒性反应,细菌的二重感染等;三则促使细菌产生耐药性,增加治疗上的困难。因此,必须引起重视。

2. 抗生素选药不当,加重不良反应

例1:病毒性心肌炎患者,先用青霉素

+链霉素,后改用氨苄青霉素静滴,此后,在应用肝太乐、云芝肝泰等保肝药同时(说明此时肝功能不良),改用红霉素静滴,1g, qd, $\times 10d$,继而又改用麦迪霉素。

分析:此病人先后应用五种抗生素,而这些抗生素无抗病毒作用,只增加药物的不良反应。尤其在病人肝功能不良时,还相继应用经肝代谢的红霉素和麦迪霉素,加重药物不良反应。

例2:发热待查病人,诊断为①上感,②慢性肝炎可能。发热被怀疑可能为伤寒引起,应用氯霉素 1g, qd, 静滴 $\times 7d$ 。

分析:此病人根据肝功能、乙肝三系等检查,诊断为慢性肝炎可能,并准备进一步作肝穿检查,而应用氯霉素的指征仅为伤寒可疑,因此,选用主要经肝脏代谢且毒性较大的氯霉素治疗欠妥。

例3:住院后诊断为肺结核,停用青霉素+链霉素,改用:乙胺丁醇 1.0, qd+利福平 0.45, qd+异烟肼 0.3, qd+新维生素 B₁ 0.1, qd+维生素 B₆ 30mg, qd,带药回家治疗。

分析:①链霉素用于结核菌感染安全有效,一般疗程至少3~6个月,该例在明确诊断后不应中断治疗,在未得到充分疗效或结核菌敏感试验结果之前,亦不宜轻易改药。②利福平对肝脏损害较大,对肝药酶有诱导作用,干扰多种药物的肝内代谢过程,乙胺丁醇可引起球后视神经炎等严重不良反应,二药都可引起过敏,因此,使用时应定期检

查患者肝功能和视力,一旦发现严重不良反应,立即停药,初始治疗不宜让病人带回家用药。③异烟肼在体内主要代谢成无抗菌活性但对肝脏毒性较大的乙酰肼,利福平可促进异烟肼代谢,加重异烟肼对肝脏的毒性作用,同时,利福平疗效被降低,因此,二药合用时应加强病人的临床监护。

氨基甙类抗生素对肾脏的损害和对第八对脑神经的毒性较严重、使用时应根据病人的年龄和肾功能调整用量。老年患者和肾功能减退时,用量偏大可发生毒性反应。我们进行监护的病人中,60岁以上应用庆大霉素或卡那霉素一周以上者6例,均未调整用量和复查病人肾功能,说明使用这类抗生素在老年人中可能的毒性反应尚未引起足够重视。

3. 调换频繁、疗程不足,影响疗效

抗生素一般需在体内达到稳态有效浓度,或经过多次冲击治疗,才能对敏感菌产生杀菌或抑菌作用。在用药监护中,我们发现有的病人四天内掉换三种抗生素,有的抗生素如庆大霉素、卡那霉素仅用一天,就盲目地(没有药敏试验结果)改用其它抗生素,有的只给一次临时医嘱。这样不但疗程过短、难以奏效,相反可能促进细菌抗药性的产生。

4. 某些抗生素全日剂量一次静脉滴注,给药间隔时间太长,难以维持疗效。

例4: 10%葡萄糖注射液1000ml+青霉素 $>40\text{万}\mu$, 静滴, qd。

分析: 青霉素G对繁殖期敏感细菌有强大抗菌作用,用药后,细菌或被杀死,或被抑制,短期内不易恢复代谢功能,因此,可采用每日2~3次肌注和静滴给药。据文献报告,静滴给药后,青霉素血浓度迅速达到峰值,但血中药物消除速度比肌注给药时快得多,肾功能正常病人,停止滴注后2小时,血中已难测出药物浓度^[1]。本例青霉素240

万 μ , 每日一次静滴,若滴速过慢,则达不到有效血浓度峰值,若快速滴注,虽可形成高峰浓度,但给药间隔时间太长,一天中相当长时间处于最低有效浓度以下。这样,都不能发挥药物应有疗效。类似情况在我们监护的病人中并不少见,46例使用青霉素者,静脉给药占23例,其中每日一次给药占19例,说明这一不合理给药方案有一定普遍性。

例5: 5%葡萄糖盐水1000ml+庆大霉素24万 μ , 静滴, qd。

分析: 庆大霉素为临床上常用抗生素之一,治疗指数狭窄,对耳、肾有严重毒性,最佳血浓度为4~8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 峰值大于12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时毒性反应明显增加。通常,庆大霉素肌注后迅速达到有效血浓度,每8小时一次,每次肌注8万 μ ,即使对重症感染亦有可靠疗效^[2]。本例庆大霉素一日剂量24万 μ ,一次静滴,一日内对细菌仅有一次冲击,血浓度低于2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的时间可长达17小时,^[3]因而,疗效反而降低。我们监护中,发现庆大霉素静滴给药的26例中,每日一次给药有22例,占84.6%,说明改进庆大霉素的给药方案,仍是一个临床上值得重视的实际问题。

5. 应用两种不同抗生素,分别在两组输液内每日一次静滴,因两种抗生素的抗菌谱和作用机制不同,间隔时间过长,不能维持有效血浓度,使疗效降低。

例6: 急性胃肠炎患者,给予: ①平衡液500ml+氯霉素1g, 静滴, qd; ②5%葡萄糖盐水1000ml+庆大霉素24万 μ , +氯化钾2g+维生素C2g+维生素B₆0.2g, 静滴, qd。

分析: 此例应用庆大霉素,对革兰氏阴性杆菌已具有高度杀菌作用,只是每日一次,给药间隔时间过长,只要改用合理方案给药,其疗效必佳。氯霉素为抑制细菌生长的广谱抗生素,但毒性严重。动物实验证实,吞噬细胞功能低下时,氯霉素和庆大霉素呈某种

程度的拮抗效应^[4]。因此,此例加用氯霉素并不增加疗效,却可使不良反应加剧。

6. 抗生素静滴时,和输液或输液中药物产生配伍禁忌,影响疗效。

二、输液中药物的配伍禁忌

输液中同时加入几种药物,有时可产生沉淀或混浊,有时产生混浊却不易为肉眼所见,有时溶液虽澄清,但药物分解失活,疗效降低。在用药监护中,我们共分析输液配方158组,其中存在不合理配伍的31组,占19.6%。同一输液中配伍药物最多达九种,不合理配伍的发生率随输液中配伍药物的种数增加而增加,输液中加入药物愈多,不合理配伍(配伍禁忌)的发生率愈高。

例1: 5%葡萄糖注射液500ml + 青霉素G钾240万 μ + 氯化钾1.0, VD, qd $\times$ 7d

分析: ①青霉素G为6-氨基青霉烷酸衍生物,极易为酸碱分解而失活,其水溶液在pH6~6.5时较稳定, pH<5时加速分解。5%葡萄糖注射液pH为3.2~5.5,青霉素在其中仅稳定4~8小时。如配制后滴注过慢,加上配好后放置的时间,会使青霉素效价降低。②青霉素G钾中含钾离子,浓度高或滴注速度快时可抑制心脏。与氯化钾配伍时,使滴注速度更减慢,使青霉素血浓度降低,并使青霉素因在溶液中时间过长而分解失效。

例2: 10%葡萄糖注射液500ml + 青霉素G120万 μ + 硫酸卡那霉素0.5g + 维生素C1g, VD。

分析: ①青霉素可与许多阳离子型药物,特别是大分子有机胺类,结合生成溶解度较小的化合物,在一定浓度比时可析出沉淀,这种现象有时不为肉眼所见,易被忽略。因此,为保证用药质量和安全,青霉素不宜和硫酸卡那霉素在同一输液中配伍。②青霉素和维生素C在同一输液中配伍,维生素C本身及注射剂中其它成分可催化青霉素水

解,虽药液外观无明显变化,但疗效显著降低。青霉素分解产物不仅失去抗菌活性,而且在大瓶输液中逐渐分解的青霉素有更强的致敏性,易引起不良反应。

例3: 10%葡萄糖注射液500ml + 青霉素G钾240万 μ + 氯化钾1g + 维生素B₆0.1g + 氨茶碱0.25g, VD, qd。

分析: ①青霉素和维生素B₆配伍可产生混浊和沉淀。②氨茶碱注射液pH为9.0,输液中和青霉素配伍滴注时,输液pH升高,促进青霉素水解失活,药液虽仍澄清,但青霉素效价降低。

例4: 5%葡萄糖盐水500ml + 庆大霉素24万 μ + 氨茶碱0.25g, VD, qd。

分析: ①庆大霉素和氨茶碱在输液中配伍产生混浊或沉淀。②氨茶碱加重庆大霉素对肾脏的毒性。

例5: 10%葡萄糖注射液1000ml + 氯化钠4g + 氯化钾4g + 青霉素G160万 μ + 庆大霉素24万 μ + 维生素C1g, VD, qd。

分析: 此例同时存在多种因素使青霉素疗效降低: ①溶液中青霉素浓度过低,难以达到有效的血浓度峰值; ②加入氯化钾使滴注速度减慢,影响疗效; ③维生素C使青霉素加速水解失活; ④青霉素在葡萄糖注射液中不如在0.9%氯化钠注射液中稳定; ⑤每日一次给药,使一日内大部分时间处于最低有效浓度以下,难以奏效。此外,青霉素的 β -内酰胺环可使庆大霉素失活,疗效降低。

(本文经浙江医科大学卞如濂教授指导并审阅,特此致谢)

参考文献

- [1] 王振坤: 药学通报15(9): 34, 1980
- [2] 张继王等: 中国医院药学杂志4(4): 13~14, 1983
- [3] 黄仲义: 中国医院药学杂志3(2): 8, 1983
- [4] 唐镜波编: 药物相互作用 第233页, 河南科学技术出版社 郑州 1981