

临床药理学术讲座资料

中华医学会长沙市分会

一九八六年六月于长沙

编者的话

发展横向联系，进行学术交流，是推动科学技术进步的需要。长沙市已与上海市虹口区结为友好城市，为我们学习上海的先进医学科学技术提供了极为良好的有利条件。

“临床药学”是近年来迅速发展起来的新兴学科，与提高医疗质量关系密切，而我们在这方面又是薄弱环节，为此，特邀请上海华东医院主任药师杨毓琪同志、虹口区中心医院主任药师沈高余同志来长就“临床药学”专题进行讲学。讲学内容紧密结合临床结合实际，都是医务人员日常医疗工作中经常碰到的。我们希望通过这次讲学，将提高我市医务人员的临床药学水平，在临床用药上有所裨益；对提高医疗质量有所帮助，这也就是举办这次专题讲座的宗旨。

其次，这次编印的资料，仅仅是讲学的纲要，较为简炼，实际的讲学内容将丰富得多。因此，同志们在听讲时要认真作好笔记，这样收获更大。

由于付印时间很紧迫，在印制方面存在的错误和不足之处在所难免，欢迎大家批评指正，并请见谅。

最后，对上海市虹口区卫生局、虹口区中心医院、上海华东医院对我们举办这次讲座给予的支持，表示衷心感谢！

中华医学会长沙市分会

一九八六年六月三日

目 录

- 一、综合临床分析抗生素的不合理应用..... 杨毓瑛 (1)
- 二、药物相互作用与临床不合理用药分析..... 沈百余等 (13)
- 三、上海市病史用药调查中药沉性疾病分析..... 沈百余 (27)
- 四、老年人输液问题的调查与分析 (摘要)..... 杨毓瑛等 (32)
- 五、皮质激素的合理应用..... 沈百余 (35)
- 六、关于有机磷农中毒时用药中一些问题的探讨..... 沈百余 (38)

结合临床分析抗生素的不合理应用

华东医院 杨晓瑛

从上海 16 所医院 16 77 例住院病史及 1600 份门诊病史的调查研究中,不合理用药的比例占 26 % 左右,内抗菌药物所占比例最大,占不合理用药总数的 73.8 %。特别氨基糖甙类问题更大。

抗生素的使用确为临床治疗提供了有效武器,特别近年来,抗菌药物研究蓬勃开展,新品种日益增加,有利于临床使用时的选择提高疗效,但同时也带来了很多新的问题。

毒副反应,如链霉素、卡那霉素易在内耳液中积聚,卡那霉素 $t_{\frac{1}{2}}$ 为 2~4 小时,而在内耳液却为 15 小时,更易损害耳蜗神经,影响听力;多粘菌素、卡那霉素、先锋 2 号可使肾小管产生退行性变化,呈坏死性引起肾脏损害,四环素族与对心血管系统具有保护作用的多种二价金属阳离子如 Ca^{++} Mg^{++} 起络合作用,可能是心肌炎等心血管疾病发病率提高的因素之一。

二重感染:较长时期应用抗生素,可应敏感菌种受抑制发生平衡上变化,未被抑制细菌乘机繁殖,外来细菌也可乘虚侵入,这时由于患者原发疾病或应用激素,抗代谢药物后免疫功能削弱,一些具有耐药性又具致病性的细菌对常用抗菌药物呈高度耐药。病情往往比较危重,其死亡率较高,有报导二重感染 94 例,死亡 41 例占 45 %。

耐药性、细菌耐药性与抗生素的滥用密切相关,随着抗菌药物的

不断更新和增多，细菌也发生相应的耐药变迁现象。细菌耐药性可由质粒或染色体介导。目前国内尚未建立有效的细菌耐药监测系统，关于全国各地区医疗单位中常见致病菌对抗菌药物的敏感性缺乏可靠的数据资料，对临床常见致病菌的种类及其对抗菌药物的敏感性不够熟悉，对目前临床上的条件致病菌和新出现的致病微生物如空肠弯曲杆菌、肺炎军团菌等更无所知。缺乏关于感染性疾病的诊治和合理使用抗菌药物的最新知识，必须进行细菌耐药性的监测，随时掌握重要的人类致病菌对于抗菌药物敏感性的准确情报，以便为合理使用抗菌药物提供依据。並了解居民群众正常菌群中流行的耐药因子，有助于预测致病菌耐药性的变化趋势。

从60年代末到70年代，感染的致病菌已由G(+)球菌转为G(-)杆菌。同时绿脓菌、沙门氏菌及燃气菌感染也增多了，抗菌药的研究目标转向G(-)杆菌，并生产出抗菌力强，抗菌广谱的一些新抗生素如头孢菌素，故医务工作者应注意到药物的改良和感染菌改变之间的关系。

抗生素与激素合用问题：

严重中毒性感染患者，特别是G(-)杆菌感染性休克病人，若单独应用有效的杀菌性抗生素，大剂量注射后，可因大量细菌被杀死，内毒素大量释放，使机体中毒症状加重，促使患者死亡，此时可并用大剂量激素，抢救患者生命，发挥激素类抗炎、抗毒、抗过敏、抗休克及肾上腺皮质机能不全的补偿作用，制止危急病症的发展。使病人得以渡过危险期，以利抗生素能充分发挥抗菌作用，由于皮质激素有抑制免疫作用，可抑制吞噬细胞功能和抗体的产生，降低抗体抵抗力，使细菌感染扩散。故激素的应用要掌握授予时间，激素

应用于抗生素治疗之后，停用干扰生素停用之前。一般不宜超过7天，应用大剂量激素不宜超过3天，以后还逐渐减量并停药。

临床上如何正确给药包括给药途径、方式、剂量和间隔，对于最大发挥药效而又不产生或少产生毒副反应是一个很重要的课题。近年来应用 药物代谢动力学的原理，可以较好地解决一些临床上用药方面的问题。如血药浓度应与效果的相关性、血药浓度与剂量的比例关系、 $t_{1/2}$ 与疗效关系，老人、儿童、孕妇的药代动力学参数等。

药物相互作用中对时间和作用关系的重要性应予以重视。因在体内药物作用有其发生，高峰度和持续性的特征，它们都是体内血药浓度的函数，故药物的吸收、分布、代谢和排泄等动力学过程的变化都将程度不等地影响药物的作用。现将合理用药调查中涉及抗生素应用中各项问题，分述如下：

一、药物动力学方面的问题

(一)、调换频繁（疗程过短）

一般药物欲达有效血液浓度需4—5个半衰期，才能发挥疗效。抗感染药更要注意血液，如调换频繁不但无效，反会使细菌产生耐药性。

例1、应用多种抗生素（15种），其中9种抗生素仅用1天，达不到稳态血液，感染未能控制。

(二)、用药过量，疗程过长或剂量不足

对细菌敏感的抗生素，如用量恰当，能达到有效血液及稳态坪值，使用一个疗程后应产生一定疗效，如果细菌已产生耐药现象而仍不调换他药，不仅无效，且将产生毒副作用，因每种抗生素都有

其动力学参数。如 $t_{1/2}$ 及有效血浓度范围，如不结合这些参数考虑剂量及疗程则往往导致治疗失败。

例 1、老人用先锋 5 号 12g/日静滴，三天后出现皮疹，仍未停药，共用先锋 5 号达 15 天，剂量过大。

例 2、支气管哮喘患者，感染证据不足体温正常，百分 4800，住院 137 天，共使用 137 天抗生素。

例 3、感染患者用 10 种抗生素，均无明显效果。尿蛋白从 $\pm$ 一 $++$ 病危时，5% 碳酸氢钠 250ml 加入庆大补液中，增加毒性最后出现了继发感染死亡。

例 4、肺炎患者，用庆大加红霉素等治疗，当肺炎已吸收好转，仍继续使用抗生素达一月之久，作为保险系数。

例 5、肺炎患者，使用青霉素钾盐 40 万 u 2/日剂量偏小。

例 6、患者发热，肺部感染急粒，连续用青霉素长达 40 天，热度不退，未换他药，延误病情。

三、用法不当

1、间歇期过长：目前各类医院静滴抗生素以 1/日居多，少数单位晚间加一次肌注，给药间隔长，不易维持血药浓度。如多数病例静滴庆大霉素 24 万 u/日，一般每小时滴速 60gug，于 4~5 小时滴完，可使血液一时性 $> 9.2 \text{ ug/ml}$ 超过有效血浓度上限有效血液为 4~8 ug/ml，当血液峰值为 10—12 ug/ml，谷值较长时处于 2 ug/ml，可出现毒副作用。庆大霉素 $t_{1/2}$ 为 2 小时，24 小时内大部分时间处于有效血液以下，细菌有机会生长繁殖。故应 8 万 u (m) g 8h，以维持间歇性高峰。

2、少数单位为了维持有效血药浓度，白天用一种抗生素，晚 4

间却更换另一种抗生素，如某患者白天用青霉素 240 万 u 静滴 1/日，晚间给服羧氨苄青霉素 0.5g，无论从维持血浓或抗菌谱均不合适。

3、重复用药

例 1、感染患者青霉素钠盐 480 万 u/日静滴，又肌注青霉素钾盐 80 万 u q 8h 静滴庆大霉素 32 万 u/日，又肌注庆大 8 万 u 2/日。

4、为了使用抗生素，增加患者血容量，加重心衰。

例 1、患者心衰反复发作 3~4 次/日，胸闷气息，每日静滴青霉素 320 万 u 于 10%GS 1000ml 中，既无使用抗生素指征，且为了静滴加用葡萄糖注射液，增加血容量，对心衰不利。

二、预防用药

预防应用抗生素估计约占抗生素总用量的 30—40%，预防用药是抗生素应用广泛的原因之一，在临床治疗过程中，为防止细菌产生耐药性并控制耐药菌的传播，应尽量避免不合理的为预防万一而使用抗生素。

预防用药包括：病毒感染如病毒性脑炎、病毒性心肌炎、流行性出血热、上消化道出血吸收热、脑血管意外、急性心肌梗死、心力衰竭、冠心病、肝硬化腹水（漏出液）、发热待查、急性胰腺炎水肿型、自发性气胸（无感染迹象）、尿毒症、酸中毒、局灶性肾炎（无感染迹象）、癫痫发作等。

例 1、患者 81 岁高龄，冠心、心肌梗塞、肾功能损害，用普青庆大，预防感染不妥，并加用速尿，肾功能衰竭死亡。

例 2、病毒性心肌炎，开始就用抗生素预防无效。

例 3、自发性气胸，未经穿刺，自行吸收，预防性用青链霉素共一个月。

三、选药不当

选用抗菌药物应严格掌握适应症，结合病情，考虑致病菌种及其对药物的敏感性，药物的抗菌作用及不良反应等，并患者的全身情况，脏器功能等因素，选药不当系指用药不对症、不对抗菌谱，实即滥用。非但影响疗效，并增加副作用。

(一)、肝病者为预防或治疗选用林可霉素、无味红霉素、复方磺胺甲基异恶唑、四环素对肝脏毒性较大的药物，如某单位习惯于使用红、氯霉素治疗各种感染。对肝病者如肝硬化失代偿也同样如此选用。另有一例患者用先锋1号治疗肺部感染，发现P_{tt}增高，却改用林可霉素，实则后者对肝的毒性>>先锋1号，提示对抗生素影响肝脏缺乏认识，又如结核病患者，大多用三种以上药物联合治疗，其中异烟肼、利福平对肝脏均可有一定损害，有些渗出性结核病还加用强的松，由于利福平及强的松具酶促作用，加速异烟肼的代谢，从而加强对肝脏的毒性，但相当部分病人不作肝功能随访。利福平加速异烟肼代谢生成乙酰肼，后者能促进体内乙酰基化反应生成大量活性乙酰基，它能与肝细胞蛋白结合使之变性，致肝坏死，肝功能严重损害或胆道有严重阻塞性使者应禁用此品。

□、不根据病情需要随意选用

例1、肝硬化腹水感染，应考虑G(-)菌。选用青霉素族不妥。

例2、口腔或尿液中生长霉菌，口服制霉菌素无效。
前
明反应到50%及尿液
分泌物致低吸收，如
局部吸收

例3、肝炎后肝硬化失代偿、支气管哮喘，无明确指征用林可、麦地霉素共24天。

例4、患者A/G倒置，腹腔穿刺为渗出液有腹水感染，应考虑G(-)菌。选用青霉素族不妥，预后不良。

例5、急性肾盂肾炎，尿培养呋喃坦丁极敏，但给予青霉素无效，改用SMZ 无效，又改氨苄青仍无效，再改先锋4号另加呋喃坦丁，尿常规转(一)。

例6、流行性出血热系病毒感染用青霉素及邻氯青霉素无效。

四、毒副反应

(一)、肝脏损害

例1、患者浮肿待查，转移性心包肿瘤，给予异烟肼、PAS、利福平、强的松、速尿等。SGPT猛增到470死亡。

例2、糖尿病伴动脉硬化、胆囊炎、胆石症，予氯霉素、SMZco SGpT上升，停药后好转。

(二)、肾脏损害

例1、肝炎后肝硬化用普青、庆大、肝硬化病人易并发肝肾综合症 Bun 从22.2—108.3, Cr 从15—55死亡。

例2、胆道感染G(一)杆菌败血症，共用庆大、先锋2号丁胺卡那、磷霉素等9种抗生素，出现蛋白尿+++ Bun 从57—103 Cr从1.3—65肾功能衰竭。

例3、老人(74岁)肺部感染，中毒性脑病，上消化道出血，在急症室留观二周，给先锋1号、氯霉素，未作尿常规。这时已出现少尿等毒性症状，入院后尿蛋白+++继续给予先锋1号，肾功能衰竭。

(三)、血液系统损害

例1、滥用氯霉素及利特灵导致粒细胞缺乏症。

例2、患者应使用阿糖胞[★]或及三类[★]白细胞已很低情况下(WBC 450 ~ 1500)。临床仍三次给予氯霉素。

四、神经系统损坏

例1、患者75岁，肺炎，毒性休克，使用多种青霉素和抗生素，对老年有潜在作用，加重中枢神经系统毒性反应，引起癫痫昏迷。

五、老人使用抗生素

老年人往往脏器功能衰退，特别是肝肾功能下降。老年人血浆蛋白浓度下降，与蛋白结合的药物减少，具有药理活性的游离药物量相对增加，亲脂药物在脂肪组织内蓄积，药物作用时间延长。肝脏的解毒能力亦有不同程度下降，药物代谢能力下降。由于老年人的生理变化，影响了药物吸收、分布、代谢和排泄，这就带来了临床用药的复杂性。老年人慢性病多，加上急性发病，造成用药品种多，药物相互作用发生率也上升。提示老年人用药应特别谨慎，但在我们所调查的病例中，很多老年人在使用抗生素时剂量和青年人相似，因之更易造成不良后果。

例1、患者男 82岁，冠心病，急性心肌梗塞，给卡那霉素0.5g 2/日×3天，庆大霉素24万u/日 2/日×1天，24万u/日 1/日×3天，尿蛋白++，管型+++，Bun 31mg % 50mg % 12天后死亡，按患者个体化剂量应为庆大^{2.3}2~3万u。今剂量大10~20倍，致病情急剧恶化。

例2、患者女 80岁，十二指肠前壁溃疡穿孔，腹膜炎给青霉素钾1000万u加庆大24万u，同容器静滴，氯霉素加氨苄青加维生素C静滴，产生药理拮抗。

例3、患者女 83岁，冠心病，给予庆大霉素、青霉素、洁霉素、先锋1号出现急性肾衰。

二、氨基糖甙类抗生素的应用问题

这类抗生素应用最广泛，不合理使用占不合理用药的 29.2 %

主要原因为：

(一)、对氨基糖甙类所包括品种不熟悉，致链霉素过敏改用妥布霉素。

(二)、对药物动力学与治疗用药的关系认识不足，以致用药上“老少无欺”，对肾功能不全患者使用常规剂量。

(三)、联合用药中未注意其相互作用，以致二种或二种以上氨基糖甙类联用。

氨基糖甙类抗生素应用中的问题：

(一)、两种氨基糖甙类抗生素同时应用或交换使用

例 1、链霉素 0.5 g Bid 与卡那霉素 0.5 g Bid 同用。

例 2 患者胸膜炎 庆大与链霉素同用并加用灭滴灵共达 40 天

例 3、卡那霉素 0.5 g Bid，庆大 2.4 万 u 静滴共用 6 天，

造成对肾脏损害。

(二)、剂量大疗程长，对老年患者或肾功能不全者不减量使用。

例 1、患者 70 岁连续用链霉素，妥布霉素长达 90 天，不作肾功能监测。

例 2、患者 72 岁，住院期间共用氨基糖甙类抗生素 67 天。

例 3、患者慢性继发感染，给庆大，感头晕改用链霉素。

例 4、患者 70 岁，慢支合并肺部感染，给链 0.5 g 2/日 前后共 80 天（分二阶段）同时期间给妥布霉素 13 天，共用氨基糖甙类 93 天。

(三)、对氨基糖甙类抗生素的毒副反应，不够熟悉，未予重视。

1、在治疗过程中不作尿常规或肾功能随访或已知肾功能减退不减量使用。

例1、患者Bun 37 Cr 11.2 仍予庆大16—24万u/日并加用碳酸氢钠。

例2、患者 82岁 用链霉素0.5g 2/日到22天头晕，步履不稳，仍继续给药。

例3、患者慢性肾盂肾炎尿毒症，粒细胞缺乏症(WBC 8100—300)用药前Bun 52 Cr 13.6，仍用西梭霉素加洁霉素后Bun上升到86再用先锋5号及速尿，增加对肾损害。

2、氨基糖甙类与其它肾毒性药物同用

例1、患者使用庆大、安替舒通、速尿、增加了对肾脏损害未作肾功能监测，致肾功能急剧下降，Bun从18.7—56.5 Cr从1.8—4.8。

例2、患者慢粒急变，给庆大×30天，先锋1号×19天，妥布霉素×7天三种肾毒性药物同用。

例3、患者75岁，肠道产气杆菌败血症、肠炎，给庆大24万u/日×14天，先锋1号10g/日×9天，6g/日×5天，出现尿闭，高钾死亡。

例4、患者蛛网膜下腔出血，肺部感染给庆大，后改用头孢1号，后又改用头孢Ⅱ号，出现尿旦白++，继续用药，给头孢Ⅱ号和庆大又调头孢Ⅴ号，且频繁使用强利尿剂，Bun从15~17mg%—68~70mg%，多种肾毒性药物联用，导致肾功能急剧下降。

3、已出现毒副反应继续使用

例1、患者70岁，肺炎，给普青、链霉素×27天，用药至10。

13天，出现眩晕耳鸣，并继续加重拟诊为脑动脉硬化，给抗眩定，脑溢奎等无效，后停用链霉素，4天后症状减轻，以后再用链霉素。眩晕耳鸣又出现。

七、合理使用抗生素

联合应用抗生素有时虽可获得协同作用和累加作用，但更多见的是无关作用，甚至拮抗作用，而且浪费了药物，增添了副作用，迄今为止有许多细菌感染用单一药物即可控制，尤其近年来抗菌谱广的新药，单用能控制的感染范围更扩大。

合理使用抗生素是控制细菌耐药性的基础。目前抗生素临床使用不合理的情况仍很普遍，如四川某地卫生院的报告，不合理用药占门诊处方的40%，占住院处方的60%，在许多地方已引起了严重的后果，甚至危及病人生命，同时由于不合理用药引起副作用增加，细菌耐药性产生和由耐药引起的医院内感染都是十分严重的问题。为了减少耐药性，各医疗单位应进行细菌耐药性监测，加强各级医务人员合理使用抗生素的培训学习，制定合理使用抗生素的政策和实施细则，进行国内国际间的协调，采取共同措施，控制细菌耐药性，做到合理使用抗生素。

合理使用抗生素分析举例：略

八、切勿滥用抗生素

近年来由于抗生素的滥用，致病菌对抗生素的治疗产生耐药性这已成为目前临床用药中的难题，它不仅成为在某些情况下治疗失败的根源，更严重的是感染病原谱出现了显著性变化。

(一)、许多流行病专家认为滥用抗生素会助长某些新的，具有耐药交异的细菌繁殖，从而出现了一代不易死亡的致病菌。四十年代

由于青、链霉素等抗生素的广泛使用，使败血症死亡人数显著下降，二十年后，情况发生了变化，到1976年败血症的死亡率几乎回升到抗生素问世以前的水平，如今国外某处有40%或更多的败血症患者死亡，原因归咎于病菌对抗生素已产生了耐药性。

□、厌氧菌和霉菌感染逐渐增加。由于广泛抗生素四环素类药物的广泛应用，霉菌深部感染已成为感染性疾病的严重并发症，曾有报导肝脓肿约40~60%为无菌性脓液，半数以上可由厌氧菌所引起，又如脓胸过去由肺炎球菌引起感染的占60%，自青霉素G广泛应用后，76%患者分离出来的是厌氧菌。

现一般医院的住院患者中约有三分之一（平均）接受抗生素治疗，（有的单位高达84%），其中大部分都未做过感染细菌是否对治疗药物敏感的试验，这将继续扩大抗生素的滥用情况。滥用抗生素已成为国际上一个日益严重的问题。合理应用抗生素是一项复杂、艰巨的任务，需要临床医师、药师、护士、微生物学家、临床学专家、医院管理和各级卫生行政部门等共同协作，进行长期细致的工作，才能逐步改进抗生素的应用，提高临床用药水平。

药物相互作用与临床不合理用药分析

沈百余 杨毓璞

药物相互作用可以发生在药物吸收之前，体内运载和贮存期间，也可发生在肝及其他组织的生物转化及排泄过程中。药物使用合理能治病，使用不当不仅降低疗效，延缓治疗，甚至发生毒副反应，产生药源性疾病，严重的可危及生命。国内外有关此类报道甚多。对此，必须引起医、药、护等医务人员共同注意。

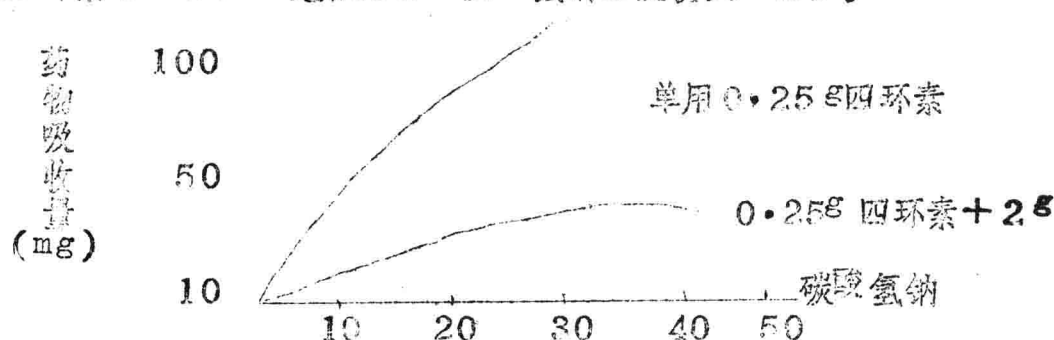
以下主要介绍药物进入机体后发生的相互作用，结合临床不合理用药的实例分析。

一、影响药物吸收的相互作用

吸收系指药物从用药部位进入血液循环的过程。除直接注入血管（静注或静滴）或皮下、肌注通过毛细血管壁吸收外，口服、直肠给药都必须经过细胞转运（一般为被动转运），故吸收中的相互作用多在胃肠道发生。

（一）药物由于理化性质的改变或产生有害物质：（1）四环素族抗生素与 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 、 Fe^{2+} 、 CO_3^{2-} 、 Ni^{2+} 等离子结合，生成络合物，溶解度降低，吸收减少，因而疗效下降。如给予硫酸亚铁，同时服用四环素族，则血药浓度大大降低，下降幅度为四环素 40～50%，土霉素 50～60%（甲氧土霉素 80～85%），强力霉素 80～90%，如在四环素族 3 小时后再服铁剂则可免除此影响。 13

病例 1：泌尿道感染患者，药敏试验提示细菌对四环素敏感，为避免对胃刺激加服碳酸氢钠片。结果抗感染疗效不显，因四环素在胃内酸性条件下溶解度增大，等电点为 $\text{pH} 5.5$ ，服碳酸氢钠后胃内 pH 升高，使四环素溶解度降低，溶解不完全，影响吸收而降效，下图表示单服四环素 0.25g 比加服 2g 碳酸氢钠时吸收大一倍多。



病例 2：8 岁以下儿科病员中使用四环素族实例较多。由于四环素族与新形成的牙组织和骨组织中的 Ca^{++} 能形成牢固复合物，影响牙及骨骼的生长，并可使乳齿出现荧光变色，牙釉质发育不全，造成龋齿和乳牙永久性变黄或棕黄色（新生出的牙变黄），故 8 岁以下儿童及 6 个月以下孕妇不可应用。

(2) 制酸药尤其是氢氧化铝凝胶，可吸收肠道内多种药物如异烟肼、四环素类、抗胆碱药类、巴比妥类、地高辛及奎尼丁等，使之不易透过肠粘膜进入血循环。

病例：充血性心力衰竭患者，用地高辛维持量，由于胃部不适给予胃舒平（含三磷酸镁及氢氧化铝），二药并用后使地高辛吸收大大减少，控制心衰疗效下降，胃舒平内含三磷酸镁与氢氧化铝，使地高辛吸收分