



中华医学会继续医学教育项目

项目编号: (2004)医学会继教备字第Ⅱ-007号

临床药物的合理应用

中华医学会

2004年3月25日

中华医学会继续医学教育

刊授赋学分通知

合理用药是一个涉及面广,难度高的复杂性工作。药物品种在随着医药科学的发展而迅速增加,现在国内常用的处方药物已达 7000 种之多。有人预言 21 世纪药物仍然是医疗中的重要手段,但临床药物治疗水平许多方面并未伴随着药品的增加而提高,如浪费药品,延误治疗药疗事故,药源性疾病等,不合理用药现象在国内极为严重,药害危及人类健康与生命安全,滥用药物增加了有限的社会资金和人类生存空间日益匮乏的资源负担,有报道上市药物中的 70% 被诸多原因而浪费,我国每年死于药物不良反应者近 20 万人,若能大力推动合理用药,使用药做到安全、有效、经济、适当,则可减少 60% 的浪费和大量药害。新世纪中医生的职责不仅是治病,更主要的是治病人;药师的职责不仅是给病人发药,更主要的是给病人用药。

为此,正大青春宝药业有限公司特与中华医学会合作举办《临床药物的合理应用》这一继续教育课程,旨在进一步提高和推动广大临床医务人员的合理用药认识水平。

参加学习、考试合格者可获国家一类或二类学分 5 分。

中华医学会

2004 年 3 月 5 日

正大青春宝药业有限公司简介

正大青春宝药业有限公司位于杭州美丽的西子湖畔,现占地面积 12 万平方米,有 10 万平方米的现代化厂房。1972 年在百年老厂胡庆余堂制药厂制胶车间基础上建立杭州第二中药厂,到八十年代末,已从 37 万元资产发展到销售额上亿元,成为国内著名的中药样板企业。1992 年杭州第二中药厂与泰国正大集团合资,成立“正大青春宝药业有限公司”。1992 年至 2003 年的 11 年内,正大青春宝药业有限公司加速发展,年销售额已达到了 13 亿。

公司拥有完善的科研机构、信息网络系统、产品检测中心,在 2002 年已全厂通过国家 GMP 认证。目前能生产注射剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂等十几个剂型近百种产品,年销售额十三亿元,主要产品不但生产规模大,而且生产工艺先进、质量好、技术含量高,在国内外多次获奖。是国内中药行业规模最大、设备最先进、集科研、生产、经营为一体的现代化制药企业之一。也是全国 500 家最大外商投资企业、1998 年被评为全国质量效益型先进企业,是浙江省“五个一批”重点骨干企业、连续五年被评为浙江省医药行业“双十佳”企业。

提供“安全性好、疗效显著的一流药品”是公司一贯的宗旨,特别对中药注射液的生产,更为注重其疗效、质量、安全性。为此公司投入大量的财力物力,组织科研人员对中药注射剂不断地进行生产工艺技术改造与科学实验技术创新,先后和国内外重点科研单位进行多项国家重点科研项目的工作,如“中药现代化的国家高技术研究发展计划”(863 计划),利用参麦注射液及生脉胶囊进行“临床试验关键技术及平台研究”、国家“九五”重点科技攻关计划课题“参麦注射液物质基础及现代化中药质量控制技术”以及与香港大学、中国科学院上海药物研究所合作,投资 500 万港币进行了产业合作项目“参麦注射液活性成份及其作用机制”等一系列的质量技术与科学实验,从而使公司的产品特别是中药注射液的质量达到国内同种产品的领先地位,并得到了国家权威机构的认可。其中参麦注射液、丹参注射液、黄芪注射液、鱼腥草注射液等由于疗效确切、质量上乘、安全性好而获得同类产品中优质优价的称号。

多年来,正大青春宝药业有限公司正是在“诚信、奋进、追求卓越”思想理念指导下,踏踏实实地向着现代化制药企业进军。同时今后将一如既往地中药走向世界、为中国人民健康奉献力量。

目 次

抗生素的临床合理应用	王爱霞(1)
合理用药与药师作用	颜 青 魏水易 吴永佩(6)
合理用药国际指标多中心干预研究 王 青 王育琴 李少丽 唐镜波 兰奋 Edelisa D.Carandang Dennis Ross degnan 王力红 王淑洁 丁小青 闫相钦 史丽敏 徐玉萍 徐志坚 王广信(21)	
中药的合理应用	郭晓昕 颜 敏 吴 晔 曹立亚 李少丽(25)
丹参注射液对家兔内毒素性播散性血管内凝血防治作用的实验研究	叶智文(28)
丹参注射液对糖尿病大鼠红细胞内外离子及血液粘度的影响	李 宁 万 方 叶智文等(33)
丹参注射液对血栓高危因子影响的临床观察	张志远 仝小林 陈观定(36)

抗生素的临床合理应用

王爱霞

一、抗生素的作用机制:

1. 阻断细胞壁的合成, 如青霉素类、头孢菌素类、万古霉素和杆菌肽等。

2. 阻止核糖体蛋白的合成, 如氨基糖甙类、四环素、氯霉素、红霉素。

3. 损伤细胞浆膜影响通透性, 如多粘菌素、两性霉素 B 和制霉菌素。

4. 影响叶酸代谢, 如磺胺类、异菸肼、乙胺丁醇等。

5. 阻断 DNA、RNA 的合成, 如奈丁酸、吡哌酸、氟哌酸(喹诺酮类)、利福平、阿糖腺苷、新生霉素、甲硝唑。

二、临床应用的几类抗生素:

1. β 内酰胺类

(一) 为什么称其为 β 内酰胺类抗生素? 因为青霉素类和头孢菌素类均有相同的 β 内酰胺环, 可被 β 内酰胺酶水解而失效。这类抗生素的作用是抑制细胞壁的合成。为了更清楚地了解 β 内酰胺类抗生素的作用, 有必要知道 G⁺ 和 G⁻ 菌细胞壁的结构。

G⁺ 菌在细胞膜外面有一肽糖层 (Peptidoglycan) 分子量小于 100,000 daltons 物质可以通过肽糖层, 进入细菌的细胞壁层。一般 β 内酰胺类抗生素分子量在 300-700 32daltons, 因此均可通过肽糖层。但能否杀死 G⁺ 菌取决于:

(1) β 内酰胺类抗生素是否被 G⁺ 菌所产生的 β 内酰胺酶 (分布在细菌肽糖层外和肽糖层间的) 水解;

(2) β 内酰胺类抗生素是否和青霉素结合蛋白 (Penicillin binding proteins PBP_s) 相结合, PBP_s 是一种酶, 系细菌合成肽糖层所必需的酶, 一旦 β 内酰胺类抗生素未被 β 内酰胺酶水解而和结合 PBP_s 达 50%, 则肽糖层的合成受影响, 同时还激活细菌的自溶系统, 细菌就死亡。

G⁻ 菌的结构比 G⁺ 复杂, 外层为细胞壁系脂质和多糖组成, 壁上有小通道 (Porin channel) 可使 G⁻

菌所需物质通过。G⁻ 菌产生的 β 内酰胺酶在细胞壁和细胞膜的间隙中。细胞膜外面有一薄的肽糖层, 抗生素能否杀死 G⁻ 菌或 G⁺ 菌, 同样必需不被 β 内酰胺酶水解, 能通过 Porin channel 进入细菌体内和其细胞膜上的 PBP_s 结合继而影响了肽糖层的合成, 肽糖层受损细菌易死亡。

(二) 影响 β 内酰胺类抗生素的作用有以下四个方面:

(1) 抗生素的浓度和所用剂量相关

(2) 抗生素渗透细胞膜的能力

(3) 对 β 内酰胺酶的抵抗力

(4) 对靶酶的亲和力

(三) 抗生素血浓度和用药方法有关

常用的方法有三种: (1) 抗生素由输液小壶加入, 峰值高, 但曲线下面积小。

(2) 抗生素加在 5% 葡萄糖液 100 毫升静滴 30-60 分钟, 峰值较(1)稍低, 但曲线下面积比(1)大。

(3) 抗生素加在 5% 葡萄糖液 500 毫升静滴 (需 5 小时才滴完), 血药浓度低, 用抗生素的量和(1)和(2)相同, 由于药物进入体内速度慢, 其血药的峰值常低于细菌的 MIC。

以上三种方法比较, β 内酰胺类抗生素合理的使用法, 应该是将 1-2G β 内酰胺类抗生素加在 5% 葡萄糖液或生理盐水 100 毫升中静滴 30-60 分钟, 每 4-8 小时一次, 理由是 β 内酰胺类抗生素半衰期短 (头孢三嗪例外, 半衰期长达 8 小时, 可每 12 小时给药一次)。

(四) β 内酰胺类抗生素分五类:

(1) 青霉素类

口服制剂: 有青霉素 V, 羟胺苄青霉素, 抗菌谱和青霉素 G, 氨苄青霉素相似, 主要对 G⁺ 菌和部分 G⁻ 菌有效, 剂量一般 1-2g/d (青霉素 V 40 万 U 相当于 250mg), 氮卓肟青霉素主要用于肠道和泌尿道 G⁻ 菌感染, 剂量 0.6-1.2g/d。

注射制剂 (包括肌肉和静脉注射):

I、青霉素 G (penicillin G) 主要针对 G⁺ 菌, 少数 G⁻ 菌亦有效, 对消化链球菌和消化球菌亦有效,

剂量 160 万 U-960 万 U/d,个别化脓性脑膜炎可用剂量 >1000 万 U/d。由于青霉素剂量大时能透过血脑屏障,引起呼吸中枢被抑制,建议每次应用不超过 500 万 U。

II、苯唑西林(oxacillin) 主要对产酶的金黄色葡萄球菌有效,近年来已有对多种抗生素耐药的金葡萄菌称之为耐甲氧青霉素的金葡萄菌,只有万古霉素对之敏感。

III、氨苄西林(ampicillin) 对 G+和 G-菌均有效,目前临床应用较少,原因是国产氨苄西林制剂工艺过程不够好,容易出现皮疹和药物热。

IV、哌拉西林(piperacillin) 剂量 4-8g/d,现已替代了羧苄和磺苄青霉素对 G-杆菌,对绿脓杆菌和厌氧菌有效,但对产酶的葡萄球菌无效。

V、甲氧西林(methicillin) 因抗菌活性不强,临床疗效不满意,不良反应较多,我国已停止生产。

(2) 头孢菌素类

口服制剂:

I、头孢羟氨苄霉素(cefadroxil) 剂量 1g/d,对 G+和 G-菌均有效。

II、头孢氨苄霉素(cefalexin) 又称先锋 1 号,剂量 1g/d,对 G+菌有效,用于呼吸道感染。

III、头孢拉丁片(cephradine) 又称先锋 6 号,剂量 1-2g/d,用于泌尿道感染效果较好。

IV、头孢克洛(cefaclor) 又名希克劳,剂量 1-2g/d,可用于呼吸道和泌尿道感染。

V、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil) 剂量 1-2g/d,对 G+和 G-均有效。

VI、头孢布烯(ceftibuten) 商品名为 Cedax 剂量 200mg 2/d

VII、头孢丙烯(cefprozil) 可用于成人和小儿上下呼吸道及皮肤软组织感染,绝对生物利用度达 89-94%,主要由肾排出(60%),不良反应少见而轻微。剂量 0.5g 2/d。

VIII、头孢克肟(cefixime) 为口服第三代头孢菌素,抗菌谱广,抗菌活性强,对多种 β 内酰胺酶稳定,消除半衰期长的特点,明显优于头孢克洛等。

注射制剂:

第一代头孢菌素:主要针对 G+球菌,目前有:

I、头孢唑啉(cefazolin) 剂量 3-6g/d,分次静脉点滴给药,除用于 G+球菌外对有些 G-杆菌亦有一定的效果,常在术前预防用药。

II、头孢拉丁(cephradine) 80%由肾排出,用于泌尿道感染,剂量 3-6g/d,亦可作为术前预防用药。

第二代头孢菌素:对 G+球菌和 G-杆菌均有效,剂量 3-6g/d,常用有:

I、头孢孟多(cefamandol)

II、头孢噻乙胺唑(cefotiam)

III、头孢呋肟(cefuroxime)能透过血脑屏障

第三代头孢菌素:主要针对 G-杆菌,常用有(剂量 2-4g/d):

I、头孢哌酮(cefoperazone)又称先锋必素,对胆道感染效果好,因为大部分由胆道排出。

II、头孢噻肟(cefotaxime)它的代谢产物有第二代头孢菌素的作用,因此临床应用较多。

III、头孢唑肟(ceftizoxime)杀 G-杆菌较强,容易引起肠道菌群失调,特别是老年和婴幼儿。

IV、头孢曲松(ceftriaxone)是头孢菌素中半衰期最长的, $T_{1/2}=8h$,且能通过血脑屏障,剂量 1-2g/d,颅内感染可用 2g/d,一次静滴,血峰值高,透过血脑屏障亦多。

V、头孢他啶(ceftazidime)对绿脓杆菌效果明显,其他 G-杆菌亦有效。

以上第三代头孢菌素除头孢三嗪外剂量均在 3-6g/d。

VI、头孢地嗪(cefodizime, modivid)有提高免疫反应,使 CD4 细胞增多,CD4/CD8 的比例增高,促进粒细胞及单核细胞的趋化作用。但临床杀菌作用不够强。

第四代头孢菌素:对 G+球菌,G-杆菌均有效

I、头孢吡肟(cefepime)半衰期为 2h,85%由肾排出,系广谱抗菌素,对 β 内酰胺酶较第三代更稳定,对 G+球菌,G-杆菌,包括肠杆菌和绿脓杆菌均有效。80-90%由肾排出。剂量 2-4g/d 分二次 IV。

II、头孢匹罗(cefpirome)对多种 β 内酰胺酶稳定,临床抗菌活性较第三代强。消除半衰期为 1.2-1.7h,剂量 2-4g/d,分二次 IV。

III、头孢克定(cefclidin)对细菌细胞壁穿透性强,较第三代头孢对 G-杆菌作用强,特别是绿脓杆菌,对 β 内酰胺酶稳定,半衰期为 1.9h,半衰期为 1.9h,剂量 1-2g/d 静滴。

(3) 头霉素类:是由头霉素(cephamycin C)经半合成而得一类抗生素,其结构上和头孢

菌素有区别,均对厌氧菌有作用,常用有:

I、头孢西丁(cefotixin)对 G+ G-菌、厌氧菌或需氧菌均有较强的活性,对 MRSA 耐药,血清半衰期为 1.4 h,剂量 1-2g Q6-8h。

II、头孢美唑(cefmetazon)对 G+菌作用较好,半

衰期为 1.8h, 剂量 2-6g/d, 分次 IV。

III、头孢米诺(cefminoxime)

IV、头孢拉他(moxalactam)

(4) β 内酰胺酶抑制剂 可抑制细菌产生的 β 内酰胺酶, 使抗生素的作用加强

I、舒巴坦或青霉素磺胺(sulbactam) 优立新(Unasyn)是氨苄青霉素和青霉素磺胺的合剂, 其比例为 2:1, 750mg 优立新中氨苄 500mg, 青霉素磺胺 250mg, 临床效果优立新比单独用氨苄强。最近又有头孢哌酮和青霉素磺胺的合剂(sulperazon), 增强了头孢哌酮的抗菌活性。剂量 2g Q8-12h IV。

II、棒酸(clavulanic acid) 安灭菌(augmentin) 是羟氨苄青霉素和棒酸的合剂, 注射剂每瓶 600mg, 含羟氨苄青霉素 500mg 和棒酸 100mg, 口服制剂每片 350 mg 含羟苄 250 mg 和棒酸 125mg。剂量 1.2g-2.4g Q6-8h IV。

特美汀(timentin)是(ticarcillin)和棒酸的合剂, 每瓶含 ticarcillin 3g 和棒酸 0.1-0.2g, 用于绿脓杆菌感染。剂量 3.1g Q6-8h IV。

III、三唑巴坦(Tazabactam)现有和哌拉西林的合剂(pip:taz=8:1), Taz 的抑酶作用优于舒巴坦, 克拉维酸, 且对部分染色体介导的 I 型酶也有抑菌作用。剂量 pip:taz=2:0.25 ak 4:0.5g Q6-12h IV。

(5)其他

I、亚胺培南(imipenem)是广谱抗生素, 对肠杆菌科细菌, 绿脓杆菌, 厌氧菌包括脆弱拟杆菌均有效, 副作用少, 亚胺培南必须与西司他丁钠以 1:1 的比例结合, 理由是亚胺培南对肾脏有毒性, 与西司他丁钠结合以后可以抑制肾细胞分泌脱氢肽酶, 使亚胺培南免受水解, 可以减少毒性。剂量 1-1.5g/d, 量大会引起抽搐等副作用。

II、氨曲南(aztreonam)对肠杆菌科细菌和绿脓杆菌有效, 但作用不如头孢他啶, 对肾无毒性, 半衰期为 75 分钟, 常用剂量 2-6g/d。

III、美罗培南(Meropenem)对人类肾去氢肽酶-1 稳定, 因此不需与酶抑制剂合用, 本品对肠杆菌科抗菌活性较亚胺培南强 2-32 倍, 对绿脓和流感杆菌亦较亚胺培南强。对厌氧菌与亚胺培南相仿。对大多数 β 内酰胺酶包括 ESBL 稳定。体外试验对分支杆菌和军团菌亦敏感。剂量 0.5-1g Q6-8h。

IV、帕尼培南(Panipenem)和倍他米隆(betamipron)按 1:1 配制的合剂, 对 G+、G-、需氧菌和厌氧菌均有强大的抗菌活性, 本品对多种 β 内酰胺酶稳定。倍他米隆无抗菌活性, 也无抑酶的作用,

但可减少帕尼培南在肾组织中积聚, 减少帕尼培南的毒性。剂量 0.5-1g 2/d。

2、喹诺酮类(Quinolone)

第一代: 萘丁酸(Nalidixic acid)、吡哌酸(Pipemedic acid)。

第二代: 诺氟沙星(Norfloxacin)、依诺沙星(Enoxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、环丙沙星(Ciprofloxacin)、左旋氧氟沙星(Levofloxacin)、洛美沙星(Lomefloxacin)及氟罗沙星(Fleroxacin), 剂量 0.4-0.6g/天, 分次给药。

新一代: 司氟沙星(sparfloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)曲伐沙星(trovafloxacin)莫西沙星(Moxifloxacin)400mg/日 口服。克林沙星(Clinfloxacin)

区别: 一代主要用于泌尿道感染; 二代最适用于肠道 G-杆菌感染对结核布氏杆菌军团菌亦有效; 新一代对肺炎球菌等 G+菌和厌氧菌活性加强

(一)作用机制: 通过抑制 DNA 旋转酶来阻断 DNA 的合成。细菌对喹诺酮类产生耐药主要是渗透入细胞壁的药量减少和对旋转酶的亲和力下降

(二)抗菌谱: 对 G+球菌和 G-需氧菌均有效, 是一种广谱抗生素, 对绿脓杆菌包括 B 内酰胺类耐药的对喹诺酮类仍敏感。对 G+球菌包括 MRSA 均有效, 以环丙沙星氧氟沙星最好。对肠道细菌最敏感如沙门, 志贺, 耶尔森, 弯曲菌, 弧菌, 布氏杆菌, 嗜血流感杆菌, 结核杆菌及分枝杆菌均有效。除第四代外对厌氧菌均无效, 对肠球菌, 肺炎球菌奴卡菌效差。

(三)副作用: 胃肠道皮肤和肝肾功能变化和其他抗生素相同, 但对中枢神经系有失眠和欣快感, 关节软骨发育受损, 氟啶酸或环丙沙星和茶碱合用时可因竞争排泄而使茶碱浓度升高。

3、大环内酯类(Macrolide)

有红霉素, 麦地霉素, 螺旋霉素(乙酰螺旋霉素), 白霉素和交沙霉素; 近年来有新的大环内酯类如罗红霉素(roxithromycin)剂量 150mg 2 次/天 口服, 甲红霉素(clarithromycin)剂量 0.25g 3 次/天 口服, 罗他霉素(rokitamycin), 阿奇霉素(azithromycin)剂量 0.25g 即刻或 1 次/日, 和 Ketolide。以阿奇霉素半衰期最长平均能 40 多小时。

4、磺胺类 有复方新诺明(2 片, 2-4 次/天, 口服)和 SD(1-2g, 4 次/天, 口服+等量苏打)

5、甲硝唑及替硝唑 甲硝唑: 口服, 0.2-0.4g 2-3 次/天, 静滴 0.5g 2 次/天

6、氨基糖甙类

有链霉素(streptomycin)剂量:0.75g IM Qd、丁胺卡那霉素(amikacin)剂量:0.4g IM Qd 或者 0.4g IV Qd、立克菌星(nitromycin)剂量 150mg IV Qd、妥布霉素(tobramycin)剂量:6-8mg/kg/days IV 或 IM, 分次给药)、庆大霉素和卡那霉素因毒性关系现已少用。

7、四环素类

目前常用是强力霉素口服片剂, 剂量 0.1 即刻和 0.1 QD, 四环素和土霉素已少用。

8、氯霉素

虽然有再生障碍性贫血和颗粒性白血球减少等副作用, 但临床仍在应用, 因为氯霉素能透过血脑屏障并对厌氧菌有效。注射剂比较纯相对不良反应较少。剂量 0.5g+5%葡萄糖 500ml IV. 2/日-3/日。

9、多肽类

多粘菌素和杆菌肽现已少用, 最普遍的是万古霉素, 剂量是 0.5g IV. Q12h-Q8h, 它对 MRSA 和一些肠球菌有效, 国内已有去甲万古霉素临床应用效果很好, 剂量是 0.4 IV. Q8h, 但由于纯度为 86%, 因此不良反应稍多。

替考拉宁是刚上市不久的抗生素, 对 MRSA、肠球菌均有效, 但对肠球菌的效果较万古强, 该药的毒性要较万古小, 剂量是 400mg 1/日静滴。

10、抗结核药

异菸肼, 异菸肼(剂量是:0.1-0.2 3/日, 口服。)
乙胺丁醇(剂量是:0.25 3/日)

利福平(剂量是:0.45 1/日, 空腹服), 利福定(剂量是:150mg 1/日, 口服)

吡嗪酰胺(剂量是:0.5 3/日, 口服)

卫非特(含利福平 120mg+异烟肼 80mg+吡嗪酰胺 250mg 4 片 1/日, 口服)

卫非宁(内含利福平 150mg+异烟肼 100mg/片, 3 片 1/日, 空腹口服; 利福平 300mg+异烟肼 150mg/片 2 片 1/日, 空腹口服)

11、磷霉素

国内于 1972 年试制成功, 1980 年应用于临床。本品具广谱抗菌作用, 对葡萄球菌、大肠杆菌、志贺菌属及沙雷菌属等有较高抗菌活性, 对绿脓杆菌、变形、产气、肺炎杆菌和部分厌氧菌也有一定活性, 但作用较 β 内酰胺类差, 体内的抗菌活性较体外强, 其化学结构不同于其他抗生素, 故与其他抗生素不产生交叉耐药性。本品口服后 30-40%由胃肠道吸收, 不与血浆蛋白结合, 半衰期为 1.5-2.0h。口

服后由尿机粪排出, 不良反应少。

剂量:成人 4-12g, 分 2-4 次口服。严重患者可以用静滴。

12、抗真菌药

两性霉素 B(Amphotericin B):开始由 1mg/天静滴, 逐增加, 一周后可增至 25mg/天, 必须加在 500ml 液体中, 静滴 6-8 小时, 疗程比较长, 根据病情决定, 一般总量需达 2-3g。

咪唑类-酮康唑、咪康唑、氟康唑(口服:100-200mg 1/天, 严重患者静脉用药 200-400mg, 1-2 次/天、伊曲康唑(口服 0.1g 1/次, 严重患者静脉用药 200mg 1-2/次, 病情稳定改为口服。)

制霉菌素(50 万单位一片, 取 100 万单位研碎加蜂蜜局部涂用)

5-氟胞嘧啶(0.5g 3/天 口服)

灰黄霉素已很少用

13、抗病毒药

病毒唑

无环鸟苷(阿昔洛韦, 口服 0.2 5id, 静滴 0.4g Q8h)、丙氧鸟苷(更昔洛韦, 治疗 CMV 的视网膜炎, 5mg/kg/12 小时, 静滴 1 小时, 疗程 14-21 天)

抗艾滋病药: 逆转录酶抑制剂有一 AZT、DDI、3TC、D4T;

蛋白酶抑制剂有一 saquinovir、indinavir、retonivir

干扰素:300 万单位, IM QD 或 QOD, 3 个月为一个疗程。

三、抗生素引起的副作用:

1、过敏反应 用药后有皮疹, 血清病样反应及过敏性休克。因此用 β 内酰胺类抗生素前要详细询问过去有无青霉素过敏史, 用青霉素前要作皮肤试验, 可用青霉素 20 单位/0.1ml 皮内注射, 头孢菌素类可用 30 微克/0.1ml 皮内注射, 15 分钟看结果, 如阳性则避免使用。各种青霉素或头孢菌素只取一种皮试即可, 对于用头孢菌素是否作皮试尚有争议。

2、对神经系统反应 链霉素和庆大对第 8 颅神经有损害, 临床表现为眩晕, 恶心, 呕吐, 运动性共济失调, 大部分患者于停药后能逐渐恢复, 原有肾功能损害者在药量大或用药时间长亦可影响耳蜗功能出现耳鸣与耳聋, 因此对肾功能差者和新生儿要慎用。

3、对造血系统 氯霉素可引起颗粒性白血球减少和再生障碍性贫血, 因此用药过程中要追查血相。

4、对肾功能的影响 主要是氨基糖甙类的庆大,卡那,万古还有多粘菌素等,严重时可引起肾小管变性,坏死和肾功能衰竭。磺胺类可引起血尿和肾功能影响,因此临床在用这些药时要追查尿常规及肾功能。

5、对肝功能损害 四环素静脉注射或口服过量可引起肝脂肪性病变,严重时恶心呕吐,发热,黄疸,腹水等。抗结核药物如利血平,异菸肼,吡嗪酰胺联合应用时对肝损害大,可引起严重中毒性肝炎。喹诺酮类如氟哌酸,环丙沙星等能引起直接胆红质升高,常被误认为病毒性肝炎。

6、对胃肠炎反应 口服抗生素如红霉素等可引起恶心呕吐,广谱抗生素还可引起肠道菌群失调和难辨芽孢杆菌性肠炎。

7、药物热 在用药过程中感染的迹象有好转,但继续发冷发热,除外其他因素后要考虑抗生素引起的药物热,一旦停药就不发热,半衰期长者停药时间相对长些。

四、临床如何选择抗生素

主要根据病变部位,病原菌的药敏,和病情的轻重来选,为此患者在用抗生素前首先要取血或分泌物作培养,因一旦用了抗生素就会影响培养的阳性率。在细菌培养结果未得或阴性,而临床仍高度怀疑其有细菌感染时,可先根据病变部位来选择,

如横膈以上的感染,主要为G+球菌,首选是青霉素G,严重感染可加一种氨基糖甙类。如为金黄色葡萄球菌首选苯唑青霉素,如用药1-2天效果不好,可改用头孢唑啉或头孢美唑,如系MRSA可即用万古霉素。假如病变在横膈以下像胆道感染,泌尿道感染,腹膜炎,盆腔炎等,可首选氨苄或氧哌嗪青霉素,病情严重者加入氨基糖甙类,腹腔感染要考虑厌氧菌感染,应加用甲硝唑或氯霉素。

一些特殊感染如化脓性脑膜炎,流脑可用大剂量青霉素G,剂量240-480万U加在100ml 5%葡萄糖液内 每4-6小时静滴一次,对青霉素过敏者可用氯霉素1-2g/d 0.5g加在500ml 5%葡萄糖液中,或头孢三嗪1-2g加在100ml 5%葡萄糖液中一次静滴。对胆道感染者可选用氧哌嗪青霉素或头孢哌酮。对绿脓杆菌感染,特别是有免疫功能低下下的原发病者,可即用头孢他啶3-4g/d。对真菌感染如是念珠菌感染首选咪康唑。菌血症或败血症者要用联合2-3种抗生素且剂量稍大,常用的是 β 内酰胺类加氨基糖甙类。但要警惕抗生素不是万能的,一旦有脓肿或细菌性赘生物形成,必需引流或手术切除赘生物,单用抗生素无法控制感染。另外对感染者用抗生素后仍然高热不退,除了考虑换抗生素外,应想到药物热,还需停药仔细观察有无潜在深部脓肿。

合理用药与药师作用

颜青 魏水易 吴永佩

合理用药是医药专业人员非常熟悉的名词,也是人们长期追寻的最佳的药物治疗方案、理想的用药结果等境界,但实际上全世界都普遍存在着不当、无效和不经济的医疗用药问题。“用药”的含义十分丰富,可以具体到个人使用药物防治疾病,维护健康,也可以宏观到一个国家整体意义上的药物利用情况。用药的主体,临床上主要为单个的病人或医药卫生人员,有时则会把医疗机构、社区甚至国家作为用药主体,讨论普遍性的用药问题。什么是合理用药呢?合理意味着什么呢?简单讲,合理就是符合一定的道理。从词义上讲,合理是一种以客观实际或科学知识为基础的、与经验论相对立的更高层次的思维过程。

人们对合理用药、特别是合理处方,可能会有不同的理解和释义。世界卫生组织1985年内罗毕国际合理用药专家研讨会曾提出,“合理用药要求:对症开药,供药适时,价格低廉,配药准确,以及剂量、用药间隔和时间均正确无误,药品必须有效,质量合格,安全无害。”这是一个十分医学模式的定义。按照目前国际上比较统一的观点,合理用药就是以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础,安全、有效、经济、适当地使用药物,概括地讲:安全、有效、经济就是合理。今后,药物和疾病的知识增加了,理论发展了,合理用药的内涵也会随之深化、扩大。

一、合理用药的基本要素

合理用药的含义是综合的,主要包括3个方面:安全性、有效性、经济性、而这3个方面又必须是“合适的”,也就是“合理的”。因此,把安全、有效、经济与合理并列起来是不合适的。合理用药,特别是合理处方必须符合下列标准:①适当的适应证:处方药物的使用完全符合医学原理,并且该药物的治疗是安全有效的;②适当的药物:药物的选择是基于疗效、安全性、适宜性和价格的考虑;③适当的用药方法、剂量、疗程和途径:综合考虑患者用药目

的、身体状况和药物性质而决定;④适当的患者:患者无用药禁忌证、发生不良反应的可能性最小、患者能接受该药;⑤适当的信息:给患者提供与其疾病和其处方的药物相关的、准确、重要和清楚的信息;⑥适当的观察:应该恰当地观察预料中的和意外的药物作用。

(一)安全性

经历过几次世界范围的“药害”,用药的安全性已经成为评价用药合理性的首要指标,增强了对病人和公众切身利益的保护意识。安全性不是药物的毒副作用最小,或者无不良反应这类绝对的概念,而是强调让用药者承受最小的治疗风险获得最大的治疗效果,即获得单位效益所承受的风险(风险/效益)应尽可能小。

用药难免要承受一定风险,从用药者的感受和人身安全的角度出发,用药风险的表现形式和程度千差万别,轻者稍有不适,严重的致残、致命。从用药效果出发,用药者对风险的承受能力差别很大,对于挽救生命的药物治疗(如抗肿瘤化疗),病人能够耐受比较严重的药物不良反应,而对于调节正常生理机能的用药(如药物避孕),人们往往拒绝任何轻微的不适。

(二)有效性

人们使用药物,就是要通过药物的作用达到预期的目的。不同的药物用于不同的目的,其有效性的外在表现不尽相同。对于医学用途的药物治疗,要求的有效性在程度上也有很大差别,分别为:①根除致病原,治愈疾病。②延缓疾病进程。③缓解临床症状。④预防疾病发生。⑤避免某种不良反应的发生。⑥调节人的生理功能。至于非医学目的的用药,要求的有效性更是千差万别,如避孕、减肥、美容、强壮肌肉等。

判断药物有效性的指标有多种,临床常见的有治愈率、显效率、好转率、无效率等,预防用药有疾病发生率、降低死亡率等。

(三)经济性

用药的经济性不单纯是药品价格贵贱、药物治

作者单位:100050 北京卫生部医院管理研究所(颜青 吴永佩)

作者单位:200433 上海第二军医大学药学院(魏水易)

疗费用高低的问题,而是用药花的钱与获得的疗效相比,值不值得的概念。治疗的费用在经济学上用治疗成本来表示,而疗效用治疗效果(或效益)表示。对于同样的疾病,同样消耗100元钱(单位成本)的药品,有的可以治愈疾病,有的只能暂时减轻症状,前者取得的效果大,消耗的药品比较值得,用药的经济性好,后者药费花得不值得,用药即使安全有效,也不合理。因此,用药经济性的正确含义应当是,获得单位用药效果所投入的成本(成本/效果)应尽可能低,即以尽可能少的药费支出换取尽可能大的治疗收益,合理使用有限的医疗卫生资源,减轻病人及社会的经济负担。

合理用药的经济性并不单纯追求省钱,也不意味着用药越便宜越好,越少越好。把经济性作为合理用药的基本要素之一,关键在于药品属于稀缺的医药卫生资源。随着社会的发展,卫生保健水平不断提高,人们对药物的需求激增,无论品种、数量、质量,还是用药水平,社会的总需求都远远超过社会的总供给能力。国民生产总值的增加速度赶不上药品费用的增长速度,支付高额的药费开支已经成为国家、社会组织(企业、医疗保险机构等第三方支付方)和个人沉重的经济负担。虽然我国常用药品的生产能力已经能够满足需求,但是无论国家、单位和个人目前的经济实力都无法保障普遍高水平的医疗保健,我国的整体经济实力还不够强大,政府和国家企事业单位要用钱的地方很多,不可能把财力全部投放到卫生事业上。社会用于卫生保健的专项经费十分有限,必须合理开支,保证急需,维持人类及其卫生事业的长期、可持续发展。

二、适当性是实现合理用药的重要指标

安全、有效、经济地用药,作为合理用药的基本内核,已经得到普遍的承认,体现了对合理用药在认识论上的提高。但是,用这三点来表述合理用药还不够完全,不足以涵盖合理用药概念的所有方面,尤其是缺少对用药过程合理性的评判指标。那么,适当性就是衡量用药合理性的重要指标。

用药适当表现在给药过程的各个环节,一般指在用药时必须做到药物选择正确,剂量恰当,给药途径适宜,合并用药合理,目的是充分发挥药物的作用,尽量减少药物对人体所产生的危害,减轻给药操作给病人带来的痛苦,从而迅速有效地控制疾病的发展,恢复健康。合理用药最基本的要求是将适当的药品,以适当的剂量,在适当的时间,经适当的途径,给适当的患者,使用适当的疗程,达到适当

的治疗目标。适当性的原则强调尊重客观现实,立足当前医药科学技术和社会发展水平,避免不切实际地追求高水平的药物治疗。

(一)适当的药物 指在众多同类供选药物中,根据疾病与患者机体条件,权衡多种因素的利弊,选择最为适当的药物,使药物的药理效应与药动学特点都能满足治疗需要;并注意药物与机体之间的相互关系和药物之间的相互作用,使药物的药理作用能转变为治疗作用。在需要多种药物联合使用的情况,还必须注意适当的合并用药。

(二)适当的剂量 药典、药品集或药品说明书中的推荐剂量一般为常人平均用量,对于心血管药物等作用强、治疗指数小的药物,必须强调因人而异的个体化给药原则。所谓个体化给药指以医药典籍推荐的给药剂量为基础,根据患者的年龄、体重(或体表面积)、身体条件以及病情轻重,确定对特定患者适宜的用药剂量。对于儿童、肝肾功能不全者,应当按实际体重和肝肾功能计算出合适的给药剂量。有些药物还应精心设计适当的初始剂量和维持剂量,密切观察患者的用药反应,及时调整给药剂量。

(三)适当的时间 要求遵循具体药物的药动学和时辰药理学的原理,依据药物在体内作用的规律,设计给药时间和间隔。药动学研究动态地揭示出,药物进入体内后存在着显著的“时-效”或“时-量”关系。因此,制定合理的给药方案,必须设计适当的给药时间和间隔时间,以保证血药浓度的坪值上限不高于出现毒性的浓度水平,下限不低于有效浓度水平,在最佳时间发生预期的作用,尽快控制病情。

有些药物有发挥作用的最佳时间,机械地按照3次/d,每次1片的常规服用,反而不能收到满意的效果。例如,地塞米松之类的糖皮质激素,每天早晨7~8:00一次性给予全天剂量,疗效最佳,不良反应也最小。

(四)适当的途径 必须综合考虑用药目的、药物性质、病人身体状况以及安全、经济、简便、起效时间等因素,选择适当的给药途径,即给药方法。一般而言,口服给药即便利,又经济,而且患者少受痛苦。静滴给药应当掌握好适应证,不宜轻易采用。

(五)适当的患者 用药必须考虑用药对象的生理状况和疾病情况,因人施治。首先要遵循对症用药的原则,对于需要用药的患者,即使经济条件较差,也应当从人道主义的主场出发尽量满足其基本

医疗用药。对于不需要药物治疗或者可以采用其它更经济的替代疗法的患者,则应当避免安慰用药或保险用药。其次强调老年人、儿童、妊娠期和哺乳期妇女、肝肾功能不良者、过敏体质者和遗传缺陷者等特殊患者的用药禁忌。即使一般患者,对同一药物的反应也存在很大的个体差异,不宜固定按一种药物治疗方案实施。

(六)适当的疗程 指按照治疗学原则,规定药物治疗的周期。单纯为增加治疗保险系数而延长给药时间,不仅浪费,而且容易产生蓄积中毒、细菌耐药性、药物依赖性等不良反应。仅仅为了节省药费开支,症状一得到控制就停药,往往不能彻底治愈疾病,反而为疾病复发和耗费更多的医药资源留下隐患。及时合理的停药和适时换用更为适合的药物,对于维持治疗效果,减轻不良反应,避免撤药反应尤为重要。

(七)适当的治疗目标 药物治疗的目标需要在实施者和接受者之间达成共识。受到现阶段医疗和药物发展水平的限制,医药卫生人员对有些疾病的药物治疗只起到减轻症状或者延缓病情发展的作用。而患者遭受病痛折磨,往往希望药到病除,彻底根治疾病,或者不切实际地要求使用没有毒副作用的药物。因此,医患双方都应采取积极、客观和科学的态度,正视现状,不懈努力,确定双方都可以接受的,现实条件下可以达到的用药目标。

三、不合理用药现状分析

合理用药是临床用药的理想境界。实际上,临床用药有相当多数是不合理的。因此,促进合理用药,首先必须找出临床不合理用药的问题,探究影响合理用药的因素,分析产生临床不合理用药的原因,然后有针对性地寻求解决的办法。

(一)不合理用药的表现

不合理用药是相对合理用药而言的。在临床用药中,不合理用药现象屡见不鲜,目前,医院不合理用药情况严重。据 WHO 对部分国家教学医院抗生素不合理应用的调查表明,加拿大儿外科不合理用药占 63%,儿内科不合理用药占 30%。我国不合理用药情况较普遍,据报道,随机抽查某医院,发现不合格处方占 29.7%,其中抗生素不合理用药占 50.4%。

有的仅在安全性、有效性、经济学是否适当性的某一方面,有的几方面都涉及到;有的问题比较明显,有的不明显;有些不合理用药影响很轻微,有的造成极为严重的不良后果。目前临床用药普遍存

在的问题较多,现归纳有以下几种表现:

1.适应证未得到治疗 患者患有需要进行药物治疗的疾病或症状,但没有得到应有的治疗,其原因包括:①得不到药物。②因误诊而未给予需要的药物。③无力支付高额药费等,例如白血病患者需要长期使用昂贵的药物,若家庭支付不起药费,这类情况即不合理,也不人道,但在发展中国家和贫穷落后地区却是客观存在。

2.选用药物不当 指患者存在用药适应证,但选用的药物不对症,对特殊病人有用药禁忌,或者合并用药配伍失当等。临床上,选用药物不当以抗生素类药物的滥用最为严重。往往患者有了症状,不论是否由细菌感染引起的,也不考虑病原菌的种类,求新求贵,昂贵的进口抗生素应用相当普遍。选用抗菌药时缺乏针对性,或首选强效、广谱抗生素、盲目的“撒大网”,或频繁地更换抗菌药物,用法越来越乱,疗效越来越差。据报道农村抗生素应用混乱,滥用现象普遍,有时达到惊人程度,50%的处方中都有抗生素,一张处方中少者一、二种,多者三、四种。凡治疗感冒的处方,都有抗生素,还有“复方氨基比林、庆大霉素、地塞米松”三联针肌注,静脉点滴液中有青霉素、卡那霉素、地塞米松,感冒了挂吊瓶,不发热也打上激素,猛用抗菌药及大量清热解毒的抗病毒中药,这似乎已成了普遍现象。长期乱、滥用抗生素引发日益严重和广泛的细菌耐药、给临床治疗造成了很大困难,这已经成为一个严重影响人民健康的大问题。

3.用量不足 包括剂量太小和疗程不足。这种情况往往表现为患者依从性差,因畏惧药物不良反应或以为病症已治愈而自行减量或停药。

4.用药过量 给患者使用了对症的药物,但剂量过大或者疗程过长;给轻症患者用重药。

5.不适当的合并用药 未根据治疗需要和药物特性设计合理的给药方案,无必要或不恰当地合并使用多种药物。研究表明,同时用药 5 种以下,不良反应的发生率为 10%,用药 6 种以上时则增到 65%。

发生药物相互作用 病人在治疗过程中出现的不良反应是药物—药物、药物—食物或者药物—实验室检验之间的相互作用引起的。

例 1:地塞米松加到甘露醇针中静滴,可能引起甘露醇结晶,并引起电解质紊乱导致低血钾。

例 2:速尿针加入 50%G.S 中静注,可能析出呋喃苯胺酸沉淀。

例 3:胃复安(或吗丁啉片)十西咪替丁片,前者可使西咪替丁吸收减少 20%~30%。

例 4:西咪替丁(雷尼替丁、法莫替丁)十硫糖铝,前者抑制胃酸分泌而使胃内 pH 值升高,而硫糖铝(或胃仙 U)需在酸性环境中才能较好的发挥其保护胃粘膜的作用。

例 5:培福新注射液与 4%碳酸氢钠输注产生混浊。

例 6:氨茶碱十红霉素

氨茶碱是治疗急慢性可逆性气道阻塞的基本药物,在呼吸系统疾病治疗中占有重要位置。但氨茶碱安全范围小,在体内消除个体差异大(半衰期个体差异达 10 倍),氨茶碱 80%由肝脏代谢;肝微粒体混合功能氧化酶在氨茶碱代谢转化中起重要作用,目前已知红霉素可抑制肝脏中的肝微粒体混合功能氧化酶,引起氨茶碱在体内的代谢和消除减慢,引起氨茶碱在体内蓄积中毒。国内曾报道了氨茶碱十红霉素两药联用 30 天,引起氨茶碱中毒死亡的病例,其主要原因是与病人肝功能不良,氨茶碱用量大(每日口服 300mg,静注 250mg)有关。

例 7:地高辛十维拉帕米

维拉帕米可明显减少地高辛的肾清除率,使地高辛血药浓度升高 60~80%,肾清除率减少 30%。国内已有多例因两药联用而引起地高辛中毒死亡的报道。因此,联用时地高辛的剂量应减少 50%。

例 8:大环内酯类十地高辛(或特非那丁)可引起严重的心脏毒性。

例 9:口服避孕药的相互作用

口服避孕药与某些药物合用将发生一些相互作用,如:利福平、巴比妥酸盐、苯妥因、卡马西平、扑米酮及灰黄霉素可通过酶的诱导作用降低有活性的激素在循环中的浓度;阿莫西林、氨苄西林、四环素、红霉素和头孢菌素等抗生素可通过干扰肝肠循环,增强口服避孕药的代谢,降低避孕药效果,引起突然大出血、点状出血和意外妊娠。而 VC 和扑热息痛则可以通过干扰乙炔雌二醇的硫酸化作用,增强避孕效果。同时,数种药物与口服避孕联合药使用时,也会受其影响增强或降低疗效,故给正服用口服避孕药患者开处方时应综合考虑以上因素。

6.无适应证用药 患者并不存在需要进行药物治疗的疾病或稍感不适,医生安慰性地给患者用药,或为患者保险性地用药。

7.无必要地使用价格昂贵的药品 例如单纯为了提高医疗单位的经济收入而给患者开大处方,开

价格昂贵的进口药。

8.给药时间、间隔、途径不当 这种情况常有发生,但又常被忽视。

9.重复给药 如医师给同一患者开相同的药物;不同科室医师给同一患者开相同的药物,并用含有相同活性成分的复方制剂和单方药物,或者提前续开处方。

例:法莫替丁+雷尼替丁(或西咪替丁)

洛塞克+西咪替丁

吗丁啉+胃复安片

总之,凡属人为因素造成的非安全、有效、经济的用药都可归属于不合理用药的范畴。

(二)影响合理用药的因素

1.人员因素

合理用药包括正确诊断、合理处方、准确调配、正确给药、遵医嘱或按说明书正确服药等各个环节,医生、药师、护士、病人及其家属乃至社会各有关人员任何一方不合理用药,都会影响其他人员的努力,造成不利后果。

(1)医师因素

临床不合理用药医师往往负主要责任。医师不合理用药多数情况是无意的疏忽,但有时也存在主观故意的情况。致使医师不合理用药的原因是多方面的,主要包括:

①医术和治疗学水平不高 医师的医疗水平直接影响到其药物治疗决策,导致治疗决定适当,表现为因诊断或疾病判断错误而用药不对症,单凭经验而盲目用药,轻症用重药,忽视特殊病人的用药禁忌等。

②缺乏药物和治疗学知识 有些医师对药物组成成分、药代动力学性质、不良反应、药物相互作用等方面的知识了解不够。临床用药时容易出现合并使用含有相同活性成分的单方和复方制剂,合并使用在药理学或治疗学上属于同类的两种以上药物。

③知识信息更新不及时 一些医师获取最新药物信息的意识和能力不强,在接受新的药物知识和信息方面存在明显的滞后现象,在通过正规途径获取可靠的新药、老药新用、新报告的不良反应和相互作用、新颁布的药政法规(如新近淘汰的药品、最近撤出市场的药品)信息方面存在明显的薄弱环节。

④责任心不强 不仔细询问病人用药史,对曾发生过药物不良反应者再次开用同种药物,以至引起严重后果;未全面了解病人生理、病理情况,给病

人使用有禁忌的药品;迁就病人,放弃药物治疗决策权,任病人点名开药等情况。

⑤ 临床用药监控不力 对于治疗安全范围比较小,在常规治疗剂量就能使病人中毒的药物,未监测血(或尿)药浓度;长期使用容易积蓄中毒的药物,未及时撤换药物;对于抗生素类使用不当细菌易产生耐药性的药物,未做药敏试验或及时更换品种。

⑥ 医德医风不正 少数医师受个人的经济利益驱使,不顾病人和国家利益,收受药品回扣,违反治疗原则开大处方,使用价格昂贵的药品,甚至违背职业道德使用有效性和安全性未得到证实的药品。

⑦ 处方错误 处方错误随可用药品数量的增加明显增多,据 Albany Medical Center(New York)报告,处方错误致损害人数从 1987 年的 552 人增至 1995 年的 2115 人,总共 11816 个处方错误中有 2093 个是严重的潜在致命的,缩略语及医嘱运用不当会令人误解,如将甲氨喋呤的缩写 MTX 当(氮芥);骨髓抑制剂 aredia 当(阿霉素);busulfa(白消安)当 busia(丁螺环酮);顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$,连续输注 1~4d,错当顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 连续 4d,病人死于超剂量化疗;错将长春花碱当长春碱导致超剂量用药致病人永久性神经末梢感觉异常;甲基多巴当左旋多巴致孕妇胎儿死亡。

(2) 药师因素

① 调剂配发错误 未按照医生处方正确发药,包括药物、浓度、数量、剂型、效期、质量、包装等方面的差错,可能是药师自己的操作失误,也可能是对药士等辅助人员调剂操作监督检查不力所造成。

② 审查处方不严 未审查出处方中特殊病人用药、特殊药品、药物相互作用等方面的问题,及时提醒医生,防患于未然。

③ 用药指导不力 在发药的同时未向病人书面或口头说明用药的注意事项以及发生意外时的处置方法。

④ 协作和交流不够 未能积极主动地宣传合理用药知识;提供给医护人员的药物信息失真;医护人员和药师之间出现理解偏差时,药师处理和解决问题不得当。

(3) 护士因素 护理人员负责给药操作和病人监护,临床不合理用药或多或少与护士的给药操作有关,一些严重不合理用药后果的产生也有护士的责任。

① 未正确执行医嘱 包括给病人发错药品和剂量,未按医嘱要求的途径、时间和间隔,遗漏给药,医嘱转抄错误等。

② 使用了质量不合格的药品 病区药品保管不当,致使药品失效或过期。

③ 临床观察、监测、报告不力 未发现或未及时发现用药后发生的不良反应和病人主诉。

④ 给药操作失当 未注意注射剂的配伍禁忌,未按操作规程混合静脉注射液,致使药物降效或失效。

(4) 患者因素

① 对药物疗效期望过高 病人希望用药后能迅速缓解症状,解除病痛,一旦药物不能速效、有效,就容易失去耐心,停药或频繁换药。

② 健康保健要求过强 导致自我药疗过分,不必要地使用药物,长期大量使用调节生理机能的药物等。

③ 理解记忆偏差 病人用错药物、剂量、时间(漏服)、给药部位(外用药内服)等多数是理解错误或记忆问题,此类情况尤其多见于老年、文化程度低的人群。

④ 不能耐受药物不良反应 明显或严重的不良反应是病人中断治疗的主要原因之一。

⑤ 经济承受能力不足 某些疾病的药物治疗费用昂贵,有些疾病(如再障、肾衰、白血病等)甚至需要用药物终身维持治疗,病人及其家庭和单位无力支付巨额或长期的药费开支,不得不换用其它比较经济但疗效较差的疗法。

⑥ 滥用药物 病人对精神抑制剂、安定剂、催眠药、精神兴奋剂等产生了身体和精神方面的依赖性,为获得某方面的药物效应,故意超剂量、长期用药。

2. 外界因素

影响合理用药的外界因素错综复杂。宏观方面有国家的卫生保健体制、药品监督管理、药政法规以及社会风气等。中观层次的有企业的经营思想和策略、医疗机构的宗旨和主导思想、大众传播媒介的社会公德等。微观层次的包括个人的道德观念、行为动机、文化背景、受教育程度以及传统习俗等诸多方面。

(1) 卫生经济政策与法规

我国现行的卫生保健体制存在许多弊端,无形中造成社会不同人群间医药资源分配和享用的不平衡,为少数人的药品高消费和浪费留下可乘之

机。尤其是公费医疗、劳保和统筹医疗中,药品报销受各种人为因素制约,为不合理用药洞开方便之门。

药品管理法规尚未得到全面认真的贯彻执行,现用药品不少存在有效性和安全性方面的问题,极易造成不合理用药。各级政府对药品价格管理力度不够,药品定价普遍过高,导致药费开支居高不下。如我国临床上滥用抗菌药物十分普遍,其原因是多方面的,抗菌药物的生产缺乏宏观管理、生产同一种抗菌药物的厂家多达几百家、利润驱使、无序竞争;临床使用抗菌药物治疗没有法规等等,都与完善法规,严格执法有关。

(2)药品生产流通供应系统

由于市场经济的不成熟,我国药品生产流通秩序混乱,全国现有化学制药业 6000 多家(美国不过 200 家),生产存在低水平重复,“多、小、散、低、乱”现象,供大于求;流通领域药品批发企业过多、过滥(全国有 16000 家企业独立经营药批,另有相应数量的批零兼营企业),一些药品生产和经营企业“经济效益”至上,利用各种不合法、不正当的促销手段扩大其产品的销路。市场普遍存在虚高定价和回扣促销,诱发了医药购销中的不正之风,助长了医药费用过快增长。生产和销售假药、劣药,药品包装的信息不真实,如药品成分、含量、生产日期及药品有效期的虚假,存在夸张的药品包装、误导的标识或回避药品的不良反应等现象,都是造成不合理用药的重要因素之一。

(3)医政与医院药事管理

医疗卫生行业存在不正之风,有些医疗机构偏离“以病人为中心”的办院宗旨,为了增加医院运用经费,不惜牺牲国家和病人利益,以药养医,甚至放任不合理用药泛滥。因此,必须规范医生用药,由相关部门制定药物治疗指南(guideline),临床路径(Clinical Pathway),建设医疗单位的用药系统,提高管理知识与技能,加强医院临床药师队伍建设,促进临床药学、临床药理学在医疗机构的发展。

(4)社会文化因素

有些大众传媒机构只顾利用广告创收,成为传播不实药物信息的渠道,不负责任地误导公众的药品消费,造成极为不利的社会影响。

社会整体文化素质不高,加上落后的社会心理状态的影响,致使不少用药者盲目迷信进口药和贵重药,无病用药,轻症开大处方,甚至在用药水平上搞攀比,追求高档次。少数医务人员违反执业道德,

收受贿赂,在医疗机构引进和使用疗效和安全性不确切的药品,危害病人利益,获取高额非法收入。

(三)不合理用药的后果

1.延误疾病治疗

用药不对症,给药剂量不足,疗程偏短,合并使用药理作用相互拮抗的药物等不合理用药,直接影响到药物治疗的有效性,轻者降低疗效,重者加重病情,延误最佳治疗时机,或导致治疗失败。药物治疗不彻底往往使疾病得不到根治,容易复发,增加病人痛苦和治疗的难度。

不适当的合并用药,最常见的情况就是干扰其中一种或几种药物的体内归宿,有的药物抑制其他药物的胃肠道吸收,降低后者的生物利用度。有的药物通过提高代谢酶的活力,加速其他药物的代谢,降低有效血药浓度。有的药物加速其他药物的排泄,同样降低后者的治疗效果。

滥用抗微生物药物,极易使病原微生物产生耐药性,降低治疗效果。更为严重的是破坏了人体微生物平衡,杀灭了对人体有益的共生菌、造成了菌群失调,机遇性感染,人为制造出危害人类生命而又无法有效对抗的顽敌,给临床治疗造成了很大困难。

2.浪费医药资源

不合理用药可造成药品乃至医药资源(物资、资金和人力)有形和无形的浪费。有形的浪费是显而易见的不合理消耗,如无病用药、多开不服、重复给药和无必要的合并使用多种药物。

无形的浪费往往容易被医药人员和患者忽视。如使用毒副作用过大的药物,用药过量,不适当的合并用药,如果引起药物不良反应和药源性疾病时,要增加医药资源耗费,同时耗费了医护人员的人力资源。

3.产生药物不良反应甚至药源性疾病

(1) 药物不良反应 药物不良反应包括药物的①副作用,指药物按常用剂量应用时出现的与治疗目的无关的其它作用,一般比较轻,而且停药后可以逆转;②毒性作用,指药物超过最大治疗剂量或者使用过久时,引起人体生理、生化方面的异常,进而导致的脏器、器官的功能或形态损害;③过敏反应,特指人体对药物产生的异常免疫反应,所引起的组织损伤,出现机体某方面的功能障碍;④继发反应;⑤特异性遗传反应,具有先天性或遗传性缺陷者用药后出现的与药物药理作用无关,而且异于常人的反应;⑥致癌、致畸和致突变作用;⑦细菌、

病毒、寄生虫等致病原的耐药性,是细菌、病毒和寄生虫等接触药物后,产生了结构、生理、生化的改变,形成抗药性变异菌株,它们对药物的敏感性下降甚至消失;⑧二重感染;⑨后遗反应;⑩药物依赖性,指药物与机体相互作用所造成的精神状态或身体状态,表现为一种强迫性要求连续或定期用药的行为和其它反应,目的是要去感受药物的精神效应,有时也是为了避免由于停药所引起的不适。

(2) 药源性疾病 人类在治疗用药或诊断用药过程中,因药物或者药物相互作用所引起的与治疗目的无关的不良反应,致使机体某一(几)个器官或某一(几)个局部组织产生功能性或器质性损害而出现各种临床症状,称为药源性疾病。例如,某些药物对肝脏的损害最终导致中毒性肝炎;胍苯达嗪、普鲁本辛等药物可引起狼疮性肾炎;保泰松、安定等可先诱发粒细胞减少,继而发生急性粒细胞性白血病。典型的药源性疾病往往以药名命名,如“阿司匹林胃病”、“非那西丁肾损害”、“呋喃坦啶肺损害”、“四环素牙”等。

由于药物品种、数量增多,特别是存在不合理用药问题,药源性疾病的发生率呈上升趋势,其危害性在仅居于心血管疾病、恶性肿瘤和感染性疾病之后。因用药导致药源性疾病,一方面使病人雪上加霜,增加痛苦和遭受不必要的伤害,导致病人健康相关生存质量恶化,甚至威胁病人生命。另一方面,医治药源性疾病需要耗费一定的医药资源,有形地加重国家、社会和病人的经济负担。

4. 酿成药疗事故

因用药不当所造成的医疗事故,称为药疗事故。60年代,联邦德国暴发了二十世纪最大的药物性灾难,即反应停事件(Thalidome incident),反应停事件震惊了全世界,促使许多国家重新修订药品管理法,建立了药品安全委员会。1970年WHO在日内瓦成立药物不良反应监察中心,反应停又名沙立度胺,1956年在联邦德国上市后作为孕妇镇静剂治疗妊娠呕吐被广泛应用,产生了成千上万的畸形儿(缺臂、缺腿、手脚直接连在躯干上。眼、耳、心脏、消化道和泌尿道畸形)。

药疗事故通常分成三个等级:因用药造成严重毒副反应,给病人增加重度痛苦者为三等药疗事故;因用药造成病人残废者为二等药疗事故;因用药造成病人死亡者为一等药疗事故。

附:20世纪的药物灾难

消毒药导致“蓝色人” 1900~1940年,欧美各国

发现有些病人被阳光照射到的皮肤呈蓝色,其余的皮肤呈灰色。后经研究证实,起因是这些病人使用了硝酸银等消毒药物。

金盐危害 本世纪20年代出现的治疗肺结核的特效药“金盐”,给病人造成皮疹、肝肾功能损害及粒细胞缺乏等危害。

汞中毒 医学界曾发现许多儿童患怪病,症状为盗汗、手足发红并剧痛、口腔发炎、脱酸及烦躁不安,少数儿童不明不白地死去,后经查实,是那些治疗皮肤病的汞类药在作怪。

二硝基酚造成白内障 二硝基酚是30年代使用的一种减肥药,欧美国家有上百万的肥胖妇女因服用此药减肥变成白内障患者。

孕激素导致阴阳人 50年代,美国发现许多女孩子的生殖器官发生男性改变,后来查实,这是母亲在孕期服用当时认为无害的孕激素保胎造成的后果。

二碘二乙基锡中毒 1951年,法国270名疥疮患者因服用二碘二乙基锡而出现头痛、呕吐、虚脱、失明等症状,其中110名死亡。

三苯乙醇引起白内障 50年代,美国推出降低胆固醇的新药兰苯乙醇,千余人服用此药患了白内障。

反应停”导致怪胎 60年代,德国发现许多孕妇生下没有手、脚的怪胎,后来发现这是由于孕妇服用了治疗妊娠反应的药物“反应停”而引起的。

乙烯雌酚引起阴道癌 1969~1996年,美国波士顿妇科医院发现99例十多岁的少女患阴道癌,原因是患者母亲曾因先兆流产而在孕期服过大量的乙烯雌酚。

非阿尿苷引起肝衰竭 1993年,美国肝炎新药非阿尿苷,使15例乙肝受试者有5例死于肝衰竭。

近几十年来,我国也不断有严重不良反应和药源性疾病的报道,我国聋哑儿童1990年为182万,其中抗生素引起耳聋占60%,约100余万人,并以每年2~4万人数递增,抗生素是致耳聋的主要药物,其中氨基糖甙类占80%以上,包括庆大霉素、卡那霉素等,尤其是新霉素滴耳给药、冲洗伤口等也可致耳聋,此外,红霉素、万古霉素、多粘菌素B,阿斯匹林等均有相当耳毒性。庆大霉素引起过敏性休克死亡的有几十例,青霉素大量静推致死的也屡有报道。

附:国内严重ADR事例

(1)80年代乙亚胺治疗肿瘤,诱发白血病 66

例。

(2)1986~1991年乙双吗啉治疗银屑病,诱发白血病44例。

(3)1986~1992年酮康唑治疗甲癣、脚癣,引起肝损害22例,死亡3例。

(4)80~90年代,蝮蛇抗栓酶临床应用报告引起过敏反应,头晕、肢体疼痛和急性肾衰竭等500余例。

(5)1989~1999年,环孢霉素及临床应用报告引起肝脏毒性30余例。

(6)90年代,感冒通治疗感冒引起血尿60余例,大部分病例为儿童。

(7)1973~1993年,温州地区因服用四咪唑和左旋咪唑引起迟发性脑炎497例,全国类似病例报告已达几万例。

5.对社会产生不利影响

(1)加重社会的负担 这种情况比较特殊,一般发生在严重药物不良反应酿成“药害”的场合。例如,“反应停事件”在全世界造成12000余名短肢畸形儿,半数以上陆续死亡,侥幸存活下来的畸形儿,由于丧失劳动能力,甚至生活自理能力,其终身都要依靠社会力量的帮助。又在日本发生的氯碘喹啉事件,致7865人发生脊髓变性和失明的亚急性脊髓视神经病(SMON症)导致多人死亡,给社会带来沉重负担。

(2)医疗机构和医师信誉受损,医疗纠纷增多

由于不合理用药造成的临床后果极易发生病人投诉、医疗纠纷增加。

(3)误导医药产业发展

畸形用药而得到的用药信息对医药工业生产产生不良的影响,我国的药物利用研究首先是从药品市场销售开始的,有专门的咨询机构持续不断地收集这方面的资料,经过加工整理、以数字和图表形式描述本年度,一定地区药品市场份额(销售、医院购入、患者用药)的概况和变化趋势。药品生产企业需要这方面的数据、监测药品销售状况,以便确定药品开发和市场策略。但是,在转轨过程中的药品市场存在严重的不合理性,没有去伪存真的信息必然误导医药产业发展。

四、促进合理用药的对策

实现合理用药绝非易事,也不是单纯的技术问题,而是一项涉及到国家政策——企业制度——一个人行为的系统工程,在一国范围内酿成合理用药的社会风气,必须从国家药品政策的高度给予正确的

导向。对于许多国家,尤其是世界上不太发达的国家,如果希望最佳利用已有的贫乏的资源,包括人力、时间、药品和医疗供应等,那么合理用药是先决条件。在我国,为确保卫生事业是由政府实施的有一定福利性的公益性事业。化较少的钱,满足人民群众的基本医疗需求,重要的是要达到一个共识:在目前卫生经济利益多元化的现实中,必须在国家卫生政策范围内及时制订(调整)国家药物政策、协调各部门的关系,对各行卫生经济利益进行适当的分割,保护病人的利益,明确合理用药是国家药品政策的中心。

(一)有效的公众教育

卫生行政部门、医疗机构和相关的学术团体要大力推行直接面向大众的合理用药教育计划,设计编印有效的教材,利用一切可能的人力、物力资源,提高全民的自我保健和合理用药意识。提高医生合理用药和治疗学水平,从医药院校学生开始,加强合理用药教育,尤其对医学院校学生开设良好处方规范的课程,训练这些医生队伍的后备力量养成良好的处方行为。

通过开设相应的继续医学教育课程,对在职医生、护士、药师以及其他人员进行有关合理用药知识的培训,加强医师对药物知识的全面了解,促进医护人员的药物知识更新。

目的在于对处方者,发药者或患者提供信息及教育改变其不良用药方式。

(二)卫生行政部门的引导与适宜的行政干预

1.积极提倡和推进合理用药

2.组织医学和药学专家制定与颁布临床用药指导方案,这种指导方案带有强制性,要求各级各类医疗机构执行。

(三)完善用药管理的规章制度

1.推行国家基本药物——《国家基本医疗保险药品目录》政策

世界50亿人口中,有75%居住在发展中国家,其中25%~50%的人口所使用的药物很少,甚至几乎得不到基本药物,医药资源分配的不平衡性在药品分配上显得极为突出。合理用药的前提是,要让药品需求者有药可用。换言之,患者无论社会地位高低,经济状况好坏,一旦患病需要进行药物治疗,就应当能获得满足基本医疗需要的药物。世界卫生组织把这类保障基本医疗需要的药物命名为基本药物,即医疗、预防、康复、保健、计划生育中必需的,疗效确切、安全可靠、适合国情,在使用中首先