

· 药物与临床 ·

骨科抗菌药物不合理应用分析

余巍^{1,2}, 张树荣³, 左国营¹ (1. 成都军区昆明总医院药学部, 2. 中国医学科学院医学生物学研究所 3. 成都军区昆明总医院消化内科, 云南昆明 650032)

[摘要] 目的 促进临床合理应用抗菌药物。方法 通过我院骨科附属医院抗感染药物治疗的病例, 从药物选用、用法用量、药物相互作用、配伍禁忌等方面对常见医嘱抗菌药物不合理用药进行探讨, 指出用药不当的原因和可能的后果, 以期帮助临床防范抗菌药物不合理用药的发生。结果 临床常见医嘱抗菌药物的使用存在很多不合理之处。结论 抗菌药物使用应全面考虑、综合分析, 临床药师在抗菌药物的合理使用上可起到积极作用。

[关键词] 不合理用药; 用药分析; 抗菌药物; 临床药师

[中图分类号] R978.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2011)04-0291-04

Analysis on the irrational use of anti-infective drugs in the department of osteology

YU Wei^{1,2}, ZHANG Shu-rong³, ZUO Guo-ying¹ (1. Pharmacy Department&Kunming General Hospital of PLA, 2. Institute of Medical Biology&Chinese Academy of Medical Sciences PeKing Union Medical College 3. Gastroenterology Department&Kunming General Hospital of PLA, YunNan KunMing 650032)

[Abstract] **Objective** To provide theory bases for further interference aiming at clinical using drugs rationally. **Methods** in order to find out and evaluate the main manifestations of clinical in consequence use of anti-infective drugs, the records of typical irrational use of anti-infective drugs from drug selection, usage and dosage, drug interactions, compatibility taboos were collected and analyzed in the department of osteology of our hospital. **Results** There are many shortcomings in the use of antimicrobial drugs in clinical. **Conclusions** The irrational utilization of antibiotics remains to be improved. Clinical pharmacists can play a positive role in the rational use of antimicrobial drugs.

[Key words] irrational drug use; drug analysis; anti-infective drugs; clinical pharmacists

药师参与临床工作已成为今后医院药学发展的趋势^[1]。我院自2003年开始开展药师参与临床工作, 现有5名临床药师工作在临床第一线, 其主要工作为参与临床查房、临床药物治疗方案制订、临床危重病人抢救及全院药学会诊。本文就临床药师在骨科抗菌药物使用调查中所遇到的抗菌药物不合理应用的病例进行分析, 并探讨了临床药师在合理使用抗菌药物中所采取的一些干预措施。

1 临床资料

病例1: 患者, 男, 22岁, 2009-05-04入院 2009-05-21出院。入院诊断为: ①左胫腓骨上段骨折术后; ②左胫骨皮肤缺损、骨外露; ③左胫腓骨上断骨折不愈合、创伤性骨髓炎; ④左膝关节屈曲障碍, 膝内翻畸形。05-08行清创, 死骨取出, 皮瓣转移, 大腿取皮植皮术。实验室检查: 05-04生化: 无异常;

药物治疗经过: 青霉素 G80万U, im, qd(05-07、05-08), 0.9%氯化钠注射液 250 ml+依替米星注射剂 0.3 g, iv, qd(05-07~05-21), 万古霉素 500 mg 外用(05-08), 0.9%氯化钠注射液 250 ml+氨基南注射剂 4 g, iv, qd(05-08~05-21)。

用药分析: 患者因左胫骨皮肤缺损、骨外露, 左胫腓骨上断骨折不愈合、创伤性骨髓炎入院。目前对金葡菌感染引起的创伤性骨髓炎推荐治疗是长期非胃肠道途径使用合成青霉素或万古霉素, 内固定后的葡萄球菌的感染及显著被污染的开放性骨折, 增加利福平和氨基糖苷类抗生素的应用。原则上所有骨髓炎患者都应同时进行手术与应用抗生素的药物治疗。对大多数这类病例, 手术干预比更换另外一种抗生素更有效, 除非在治疗开始就针对致病菌使用了合适的抗生素^[2]。通过细菌培养及药敏是选择抗菌药物最理想的方法。该患者入院时结合体格检查, 若有红、肿、胀、痛等炎症症状, 可先做血常规培养或直接

[作者简介] 余巍(1971-), 男, 博士研究生。

行病骨活检,明确病原菌,选择合适的抗菌药物。培养失败时,抗菌药物的选择按照绝大多数组织的感染流行病学原则进行。该例患者未做细菌培养,医师经验性选用青霉素联合依替米星与氨曲南进行抗感染治疗,存在一些不合理之处:①治疗药物青霉素 G 和氨曲南都为时间依赖型抗生素,其杀菌效果与药物浓度无相关性,而与药物与细菌接触时的时间长短有关,该类药物给药时应注意一日多次给药,最少为每日两次给药。且青霉素 G 用药剂量太小(80 万 U)。建议青霉素 G 注射剂采用 640 万 U / d,分两次加入少量输液中(320 万 U / 100 ml),作间歇滴注,亦可采用白日间歇滴法,晚上肌内注射一次,或口服青霉素 V 钾一次,以保证夜间有效血药浓度。但青霉素 G 对神经组织有一定的刺激性和毒性,肌内注射部位选择不当,可致坐骨神经损伤,甚至瘫痪,可以不采用肌内注射。②抗菌药物的使用应足量、足疗程,该例患者青霉素 G 注射液只使用了两天,疗程过短,有效血药浓度难以维持到杀灭或清除感染组织细菌的时间,这样既浪费资源又容易产生耐药菌株。③氨曲南为单环 β -内酰胺类抗生素,对 G⁻包括假单胞菌属、肠杆菌科、奈瑟菌属等有强大抗菌作用,对中至重度感染 1~2 g / 次, bid,溶于 100 ml 输液静脉滴注,本品大量、长时间使用时须定期做凝血酶原时间及血小板计数检查;④万古霉素为多肽类抗生素对 G⁺球菌和杆菌,特别是对 MRSA、表皮葡萄球菌及引起假膜性结肠炎的艰难梭状杆菌具有良好的杀菌活性。万古霉素不能作为外用,外用可引起局部剧痛和组织坏死,且极易产生耐药性。《抗菌药物临床应用指导原则》明确提出:抗菌药物局部应用宜尽量避免,皮肤粘膜局部应用抗菌药物后,很少被吸收,在感染部位不能达到有效浓度,反而易导致耐药菌产生^[3]。如需外用宜采用刺激性小、不易吸收、不易导致耐药性和不易致过敏反应的杀菌剂。对于难治性骨髓炎,单纯或混合 G⁻杆菌是主要致病菌,其中铜绿假单胞菌最常见。静脉或口服抗生素很难进入感染深部杀灭细菌,采用增加抗生素剂量和延长治疗时间的策略,会增加治疗费用和抗生素副作用发生率。局部聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)负载硫酸庆大霉素植入可以很好控制骨感染^[4]。

病例 2:患者,男,28 岁,2009-05-13 入院 2009-05-20 出院。入院诊断为:①右足舟状骨骨折;②右第 5 趾骨骨折;05-18 行右足舟状骨骨折并舟关节脱位切开复位,空心针及克氏针内固定术;实验室检查:05-13 凝血常规 凝血酶原时间 13.9 秒,

05-19 X 片:右足多发性骨折石膏外固定术;药物治疗经过:青霉素 G 皮试(05-14、05-15,做两次皮试),青霉素 G 注射剂 80 万 U, im, qd(05-14~05-18), 0.9% 氯化钠注射液 250 ml+氨曲南注射剂 2 g, iv, bid(05-14~05-18), 0.9% 氯化钠注射液 250 ml+头孢匹胺注射剂 2 g, iv, bid(05-18、05-20), 0.9% 氯化钠注射液 250 ml+依替米星注射剂 0.3 g, iv, qd(05-18~05-20), 0.9% 氯化钠注射液 250 ml+青霉素 G 注射剂 400 万 U, iv, bid(05-19~05-20)。

用药分析:患者诊断为右足舟状骨骨折,右第 5 趾骨骨折于 2009-05-13 入院,05-18 行右足舟状骨骨折并舟关节脱位切开复位,空心针及克氏针内固定术。患者无开放性伤口、骨折处没有感染,手术切口类型为 I 类切口,05-18 手术之前所用抗生素可被看为预防使用。但患者联合使用青霉素 G 与氨曲南预防用药存在以下问题:①预防用药选用品种不合理:氨曲南不能作为 I 类切口的预防用药,推荐使用一代头孢;②预防用药时间不合理:最佳的给药时间为手术切皮前 30 min 静脉给药,使在组织受细菌污染前,患者血中及组织中的血药浓度已达高峰,该患者术前 4 天一直在用两种抗生素;③青霉素给药方法不合理(青霉素为时间依赖型抗生素,一天至少要给药两次);④患者 5-18 手术在联用青霉素 G 与氨曲南的基础上又加用了头孢匹胺与依替米星,四联预防手术伤口感染属严重不合理现象,且第二天停用青霉素 G 与氨曲南,续用头孢匹胺与依替米星属无指征换药。对于无污染性手术 I 类切口建议预防用药应选择针对葡萄球菌有效且在骨关节中浓度较高的药物,如第一代、第二代头孢菌素或林可霉素类。05-18 至 05-20 头孢匹胺、依替米星及青霉素的联用可以看作手术后对伤口感染的预防,该时间段用药存在以下问题:①预防性用药一般 ≤ 24 h(长时间预防用药,并不能降低伤口的感染率,反而增加了抗菌药物的不良效应);②预防性用药一般只需使用一种药物,多数不需联合用药(该处联合使用 3 种药物);③注射用头孢匹胺对革兰阴性及阳性杆菌及铜绿假单胞菌有很强的抗菌活性,而硫酸依替米星注射剂为半合成水溶性抗生素,属氨基糖苷类,为广谱抗生素,两药均不推荐用于围手术期预防用药。两种药物说明书上均未说明其存在配伍禁忌。但文献报道^[5-7]两药在临床实际应用时存在配伍禁忌,患者输入头孢匹胺后再接着输入依替米星时,输液管内出现了乳白色絮状沉淀。建议两组液体之间加输其他液体,以冲净输液管

内余液,避免发生药物相互作用。④05-19~05-20在联用氨曲南与依替米星的基础上使用青霉素属于无指征重复用药。建议该患者05-19~05-20预防使用第一代、第二代头孢菌素24h后,每天外科换药即可。

病例3:患者,女,39岁,2009-05-14入院2009-05-24出院。入院诊断为:右肘关节骨化性肌炎;05-20行右肘关节骨化性肌炎切除松解术;实验室检查:门诊X片:右肘关节骨化性肌炎;血常规:凝血酶原时间9.9s;药物治疗经过:青霉素G皮试(05-19),青霉素G注射剂80万U,im(05-19),0.9%氯化钠注射液500ml+夫西地酸钠注射剂1500mg,iv,qd(05-20~05-21),10%葡萄糖注射液500ml+克林霉素磷酸酯注射剂600mg,iv,bid(05-20~05-24),0.9%氯化钠注射液250ml+依替米星注射剂0.15g,iv,bid(05-21~05-24),0.9%氯化钠注射液1000ml+头孢米诺注射剂4g,iv,qd(05-22),0.9%氯化钠注射液500ml+头孢米诺注射剂2g,iv,qd(05-21~05-24)。

用药分析:骨化性肌炎好发于肘关节及髋关节等部位,目前其确切的发病机制尚不清楚,通常认为外伤、骨折或手术是其主要致病因素。研究表明,暴力所造成的关节及周围软组织损伤,明显影响了外周血液循环,使局部循环发生障碍而致局部肿胀是造成骨化性肌炎的首要条件^[8]。患者05-20右肘关节骨化性肌炎切除松解术,手术属清洁手术,手术切口类型为I类切口,患者无高危因素,术前无须使用抗菌药物(医师在患者入院后手术前6天,未使用任何抗菌药物,处理正确)。手术后抗菌药物的使用主要是防止伤口感染。该患者用药过程中存在如下问题:①患者05-19青霉素G皮试,当天没有使用任何抗生素,第二天使用夫西地酸钠,存在皮试药与后续药间隔时间过长,且皮试药与后续药不符。②使用药物过多,手术后第一天两联用药,第二天无指征改为三联用药,第三天又更换了三联中的一种,短期内频繁更换抗菌药物,且抗菌药物使用种类较多(总共使用的抗菌药物达到了5种),增加了药物不良反应发生率,且易引起细菌耐药。③未根据细菌种类及药敏试验结果合理选择抗菌药物,用药级别过高,首先选择了用于难治和抗耐药菌产生的抗菌药物夫西地酸钠和头孢米诺治疗一般感染疾病。头孢米诺为头霉素衍生物,抗菌谱与三代头孢相仿,对G⁻菌的作用较同类药物为强,尚有较强的抗β-内酰胺酶性能;夫西地酸钠能有效抵抗MRSA感染,常用于治疗严重的金黄色葡萄球菌感染,二者都不

推荐用于清洁手术的预防感染使用。文献报道^[9,10],对于清洁手术或仅轻微污染的手术,术后不需要用抗菌药物。建议患者于术前0.5~1h肌肉注射或静脉给药头孢唑啉1g,术后每6~8h0.5~1g,至手术后24h止,特殊情况可以延长至48h。

2 讨论

抗菌药物是临床治疗感染性疾病的主要药物,对有效控制感染,挽救患者生命发挥了积极作用。抗菌药物的不合理使用不仅达不到药物应有的疗效,反而会加快细菌产生耐药性与耐药菌感染流行。产生这种现象的原因一方面是因为疾病自身的复杂多变及其影响因素的繁多,另一方面则是部分医师的药学知识和治疗经验有一定的局限性。药师在药学知识上具有一定的专业之长。为此,一定要结合临床,直接服务患者,采取有针对性的干预措施,对患者进行药学监护,这也是药师实现自我价值的重要体现之一。针对临床不合理用药现象,我院临床药师采取了如下一些针对性干预措施:①利用医院电子病历系统收集不合理用药病例,通过正常渠道向临床科室主任、药剂科主任甚至机关领导反映情况,争取领导支持,加强行政干预;②建立抗菌药物三级使用及处方点评相关制度,依据制度和管理办法杜绝或避免越级使用或用药起点高的现象;③工作在临床一线的临床药师在加强自身学习的同时,通过科室内宣讲的方式对新出现的抗菌药物知识与临床医师一同进行更新,与医师共同讨论制定抗菌药物治疗方案;④临床药师与医院微生物室联系,对全院细菌耐药变化情况进行分析,并把情况反馈给医师,为其选择合适的抗菌药物提供参考;⑤临床药师定期对不合理用药处方实例及治疗方案进行分析和总结,探讨药物应用规律,规范医护人员对药物的安全性、有效性和经济性的认识,并编印药学手册发放全院。药师参与临床,积极开展以合理用药为核心的临床药学工作,是今后医院药学发展的趋势。药师在医院合理用药、杜绝药源性疾病上可以起到积极的作用,随着时代的发展药师下临床必将成为纠正临床不合理用药的重要手段。

【参考文献】

- [1] 黄帮华.我国开展临床药学工作的现状与展望[J].医药导报,2009,28(1):51.
- [2] Grados F, Lescure FX, Senneville E. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults[J]. Joint Bone Spine, 2007, 2:133.

(下转第295页)

膜的局部护理^[2~4]。本例患者初始腹部起皮疹,据笔者调查属轻微药疹,不必要一开始就用地塞米松治疗。对于例2首次使用本品10 min即出现胸闷、呼吸困难等不适,属于I型变态反应(即发型),其治疗原则上应首选肾上腺素,静脉补液,吸氧、心电监护等,本例医嘱直接使用地塞米松磷酸钠^[5],亦似有不妥之处。

据说明书记载,本品的不良反应“胃肠道反应发生率较红霉素低,偶见皮疹和瘙痒”,偶可引起一过性血清氨基转移酶增高。另笔者查阅文献,关于吉他霉素不良反应的报道也少见,且大多属轻微的变态反应,如头痛、呼吸困难、胸闷、生殖器皮肤粘膜溃烂等^[6~9],罕见严重的变态反应如过敏性休克^[10~12]以及血尿^[13]等说明书未载的不良反应。

因此,建议医护人员关注吉他霉素的临床合理用药问题,特别要注意以下几点:①用药前详询患者基本情况;对本品及大环内酯类抗生素过敏者禁用,建议使用本品前,应做药物过敏测定,阳性反应者禁用;肝功能不全者、有荨麻疹病史或过敏反应体质者慎用;②严格按照说明书使用:遵守本品“用法用量”规定,不得随意加量;本品仅供静脉注射或滴注,浓度不宜过高,速度不宜过快;③本品为抑菌性药物,要按一定时间间隔给药,以保持体内药物浓度,利于药效的发挥;④做好用药观察:如发生过敏症状,应立即停用,遵医嘱;本品与红霉素有交叉耐药性,用药期间应定期监测肝功能;⑤注意本品对诊断的干扰:可使尿儿茶酚胺、血清碱性磷酸酶、胆红素、血清氨基转移酶的测定值增高;⑥避免配伍禁忌用药:虽然本品的说明书上关于药物相互作用的描述为尚不明确,但亦有文献报道^[14~18],本品与炎琥宁、痰热清、氧氟沙星、磷霉素钠、夫西地酸钠及葡萄糖酸钙等存在配伍禁忌,因此在临床用药治疗中不要随意和其他药物同时应用,需连续输注时,中间建议用5%或10%葡萄糖输注隔开,以免发生配伍禁忌,造成不良后果。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社,2003:91.
- [2] 李世萌. 临床药物变态反应诊断与处理[M]. 北京:人民军医出版社,2004,3:92.
- [3] 樊仲强. 常见药疹的临床诊疗体会(附200例报告)[J]. 中国现代药物应用,2009,3(13):80.
- [4] 张强. 浅谈药物的不良反应-药疹[J]. 中国实用医药,2008,3(12):156.
- [5] 李世萌. 临床药物变态反应诊断与处理[M]. 北京:人民军医出版社,2004,3:157.
- [6] 尹国红,朱晓红. 吉他霉素致严重过敏反应1例[J]. 中国临床实用医学,2009,3(9):120.
- [7] 蔡欣荣,李新杰. 静脉滴注吉他霉素致头痛1例[J]. 人民军医,2008,51(8):551.
- [8] 江君微,吕卫红,彭建红. 静脉滴注吉他霉素致变态反应1例[J]. 医药导报,2008,27(4):483.
- [9] 孙承浩. 注射用酒石酸吉他霉素不良反应3例[J]. 中国医药导报,2009,6(15):110.
- [10] 孙玉芳,孙爱红,张爱荣. 吉他霉素致过敏性休克死亡一例[J]. 中国医药,2009,4(11):849.
- [11] 王建中. 吉他霉素致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志,2006,8(5):384.
- [12] 聂红卫,罗大亮. 酒石酸吉他霉素导致过敏性休克一例[J]. 中国药物与临床,2005,5(11):860.
- [13] 聂红卫,杨标,姚光春. 吉他霉素致血尿1例[J]. 临床军医杂志,2006,34(2):203.
- [14] 崔桂英,刘婷. 注射用白霉素与痰热清、炎琥宁之间的配伍禁忌[J]. 社区医学杂志,2006,4(12下):21.
- [15] 李建平,杨冰阳. 氧氟沙星注射液与注射用酒石酸吉他霉素的配伍观察[J]. 中国药学杂志,1998,33(7):512.
- [16] 王小莉. 盐酸吉他霉素与磷霉素钠存在配伍禁忌[J]. 护理研究,2008,22(10中):2657.
- [17] 张红梅. 夫西地酸钠与注射用酒石酸吉他霉素粉剂存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志,2009,15(22):2125.
- [18] 徐鸿庆,胡素平,柳亚君. 白霉素与葡萄糖酸钙存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志,2006,22(17):15.

[收稿日期]2011-01-20

[修回日期]2011-03-01

(上接第293页)

- [3] 抗菌药物临床应用基本原则[J]. 外科理论与实践,2006,11(01):82.
- [4] Henry SL, Galloway KP. Local antibacterial therapy for the management of orthopaedic infections[J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 29:36.
- [5] 何锦,和晖,白雪莲. 注射用头孢匹胺与硫酸依替米星注射液存在配伍禁忌[J]. 解放军护理杂志,2009,26(5A).
- [6] 黄海燕. 注射用头孢匹胺与依替米星存在配伍禁忌[J]. 现代护理,2007,13:23.
- [7] 吴向东. 头孢匹胺钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 护理研究,2008,22:5C.
- [8] 邓柏杰,陈渭良,张继平. 家兔膝关节创伤性骨化性肌炎动物模型的建立[J]. 中国骨伤,2002,13(2):80.
- [9] 宋娟. 围手术期抗生素应用的调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(7):797.
- [10] 吴安华,任南,文细毛. 我国178所医院住院患者横断面抗菌药物使用率调查[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(12):881.

[收稿日期]2010-04-13

[修回日期]2010-05-18