

改用大号字体。

(7) 丢弃陈旧的药物, 因为许多药物时间长了即失去有效性。

(8) 当你开始服用一种新药时, 要向医生或药师问清可能出现的副作用, 贮藏的特殊规律以及食物或饮料, 如果有应尽量避免。药师是药物的专家并能回答有关用药的大多数问题。

(9) 如果你注意到有异常反应, 应立刻请教医生。

(10) 有关药物及其如何影响老年病人

的新资料每天都有发表, 你应不时地与医生商讨每种药物的需要情况。

请记住一种化学药物既然治疗疾病相当有效, 那么用之不当它也足以引起伤害。尽管在无医生劝告时你不会停止服药, 但如果你感到任何药物服后弊多于利, 那就不该忌讳同医生讨论这个问题。他或她也许能够换用其他的有效药物。

[ Pharmacy Times 《药学时报》, (1), 28~29, 1986 (英文) ]

康雪莱译 张紫洞校

## 抗 生 素 治 疗 的 争 议

Steven L. Barriere等 (美国, 密执安大学药学院药学副教授)

1984年全美医院中15种销售最多的药品中有10种为抗生素, 即头孢甲氧霉素(cef-oxitin)、头孢羟唑(cefamandole)、氯林可霉素(clindamycin)、头孢噻肟(cefotaxime)、头孢唑啉(cefazolin)、妥布霉素(tobramycin)、万古霉素(vancomycin)、阿霉素(doxorubicin)、头孢氧哌唑(cefoperazone)、哌哌青霉素(piperacillin), 且多数为近几年出现的新抗生素。这10种药品的年销售总量达十亿美元。

但是对这些抗生素临床使用情况的调查说明, 其治疗剂量和方案都是由医生任意规定的。对特定致病菌及患者所用的适合剂量及疗程方面存在着许多争议。抗生素的滥用不仅会产生药物中毒和诱导致病菌的广泛抗药性, 而且能导致多重感染或出现其它副作用, 结果降低药物治疗效果和增加病人治疗费用。因此对临床医生和临床药师, 不仅要对新抗生素的临床使用做出试验, 而且在对现有抗生素正确使用上也要做大量工作。因而新抗生素的研制及临床试验十分重要。目前

第三代头孢菌素衍生物已进入临床使用。这一代衍生物包括: 头孢噻肟、头孢氧哌唑、头孢噻肟三嗪(ceftriaxone)、头孢去甲噻肟(ceftizoxime)、头孢塔齐定(ceftazidime)及羧酰胺菌素(moxalactam)。它们的抗菌作用相似, 适用于治疗已对现有抗生素产生抗药性的革兰氏阴性菌诱发的感染, 也可治疗脑膜炎。

体外活性试验表明, 羧酰胺菌素和头孢塔齐定对葡萄球菌作用较差, 其余四种作用均相近; 对肠道革兰氏阴性杆菌, 头孢氧哌唑的作用较弱, 对蓝绿色假单胞细菌属, 则头孢塔齐定及头孢氧哌唑的作用较好。这六种抗生素虽已于临床应用, 但还未见有详细的报道比较其与现有抗生素治疗方案的效果。临床使用结果表明, 治疗腹部感染时羧酰胺菌素的效果相当于氯林可霉素-氨基糖甙类抗生素的联合作用; 而头孢噻肟的治疗效果相似于乙氧萘青霉素-妥布霉素的联合作用; 治疗小儿性脑膜炎, 除头孢氧哌唑外, 其余几种与氨苄青霉素-氯霉素联合作用相似。除羧酰胺菌素外, 其它几种

能有效地控制由肺炎双球菌或感冒嗜血菌引起的感染。由于第三代头孢菌素衍生物治疗效果好，抗菌谱广，安全性高，临床上已取代了许多抗生素合用的治疗方案。当然，这些新药的价格较贵，因而在预防外科手术后感染上，不必使用这些药物，仍选择效果好且费用较低的联合用药方案。

新药的不断推出，要求临床对其作出评价。对抗生素的临床评价准则为：治疗效果、药物毒性、治疗费用。这三个准则中首要的是治疗效果。临床评价一种新抗生素，虽可通过研究其药动学、体外活性及药物作用机制等间接方法得出结论，但通过对照性临床试验可以得到更可靠的结论。作为临床医生和药师希望了解新药与现有治疗方案之间效果比较的情况，以便选择较佳治疗方案。

对照性临床试验一般选择相同感染的受试者分两组，分别用新药及现有的最佳治疗方案进行同步试验、观察、比较两组药物的治疗效果。试验要求选择条件相近的受试者，且作对照的给药方案应是现有治疗方案中效果最好的。评价治疗效果可观察药物的体外活性(如最小抑菌浓度、最低杀菌浓度、用药后药效维持时间等)，人体指标变化(如体温、白细胞计数、病程改善等)。此外还可进一步研究药物的药动力学参数。对一些特殊的感染，可设定特殊的观察标准。对大多数抗生素来说，对照性试验得出“无显著性差异”结论并不能完全说明试验中的两种方案治疗效果等同。因为临床对不同致病菌所引起的感染，有不同的评定标准。即使对“无显著性差异”的两种治疗方案，仍能选出临床意义较重要的治疗方案。例如两种治疗方案治愈急性尿路感染的效果差异为10%，而效果好的方案毒性较大，治疗费用也较多，则这种方案的临床意义并不重要。但当治疗脑膜炎出现类似情况时，则这种治疗方案的临床意义就重要了，因为脑膜炎的

死亡率较尿路感染者高得多。所以对于新抗生素的临床试验，应根据不同的感染、不同的致病菌得出其真正的临床应用意义。

近几年虽然出现了一系列新抗生素，由于其有效性和安全性得到改善而取代了一些旧抗生素，但在临床上旧抗生素的使用量及使用范围仍是广泛的。因而对现有的较成熟的抗生素治疗方案的正确与合理应用，仍有许多值得研究的问题。

氨基糖甙类抗生素使用的时间较长，目前仍广泛用于临床治疗皮肤、呼吸道和腹腔等部位的综合性感染。对这类抗生素临床的合理应用仍存在着许多争议。同时对其药动学、药效学方面的情况还得深入探讨。

消化道内氨基糖甙类抗生素的吸收比较差，但当作为冲剂或灌洗剂使用则吸收比较好。当以腹膜内滴注给药时，血药浓度可达 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 。接受这种治疗方案的病人会出现耳中毒。当注射给药时，药物在细胞外分布速度较快，而进入脊髓液的药量很小，故若采用氨基糖甙类抗生素治疗脑膜炎时，要用心室内注射或脊髓内注射的方式达到有效治疗血液。氨基糖甙类抗生素通常以未代谢形式从肾排泄，血浆内药物排泄半衰期约为2小时；药物在肾皮质内聚积，其排泄半衰期约为100小时。因而此类药物引起肾毒性的主要原因为其在肾皮质内的积聚。当氨基糖甙类抗生素导致肾中毒时，血浆中肌酐浓度高于正常值，而治疗停止一周内，肌酐消除率可下降为正常值的5%。临床试验表明，使用此类抗生素时，单剂量一次性给药所产生的毒性小于分剂量多次给药所产生的毒性；而连续静注与间断静注产生的毒性相似。故此类药物的最佳治疗方案应根据病情的具体情况而定。据最近的研究，采用氨基糖甙类抗生素治疗肺炎的最佳血液为 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ ，而治疗普通尿路感染的血液为 $3\sim 5\mu\text{g}/\text{ml}$ 。当治疗由革兰氏阴性菌引起的脓血症时，血液大于 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 可使治愈率达到84%。目

前药动学家已为氨基糖甙类抗生素建立了药动学模型。通过药动学模型辅以病人的具体病情及临床血浓检测,就可保证选择合理的治疗方案。

除了对药物本身的研究以外,临床医生及药师对给药方法与治疗效果之间的关系也很感兴趣。合适的给药方法可有效地改善药物的治疗效果。一般的抗生素治疗,药物血浓应达到最小抑菌浓度(MIC),另外用药后还会产生服用后效应(postantibiotic effect或PAE)和服用后白细胞效应(postantibiotic leukocyte effect或PALE)。实验证明,对不同的致病菌,相同抗生素的PAE是不同的。例如, $\beta$ -内酰胺类抗生素对革兰氏阳性菌的PAE为三小时;而对革兰氏阴性菌,当血浓四倍于MIC时,仍不出现PAE。这说明使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素抵抗革兰氏阴性菌时,要求较高的治疗血浓,且细菌的耐受性较革兰氏阳性菌强。PALE的作用与PAE相似,抗生素的使用增强了机体内白细胞的吞噬能力及杀伤作用,这也说明服药后致病菌对白细胞的敏感性增加。

抗生素应用中连续输注和间歇输注两种给药方法使用较多。这两种方法中何种更为合理则没有明确的解释。间歇输注能使治疗血浓于MIC上保持一段时间,而连续输注则在整个治疗过程中维持治疗血浓于MIC上。因此在选择更为合适的给药方案时,不仅应考虑药物的有效血浓、PAE及PALE作用,而且还应考虑患者的机体免疫力,致病菌对药物的敏感性等因素。一般认为治疗脑膜炎、心内膜炎、支气管肺炎时,采用间歇性剂量输注治疗效果较佳;治疗由革兰氏阴性杆菌诱发的中性粒细胞减少等,应用 $\beta$ -内酰胺类抗生素以连续输注方法治疗效果较好。

由革兰氏阴性菌诱发的支气管肺炎确诊

较困难,且死亡率为50~70%。若采用氨基糖甙类抗生素以全身给药方法治疗,进入感染部位的药量很少,药物在感染部位的脓性分泌物中也易失去活性,治疗效果很差。现改用气雾剂方法给药或以气管内滴注方式给药,能达到较满意的治疗效果。有关的临床试验报道,采用紫苏霉素与羧苄青霉素或磺唑氨苄青霉素联合方案全身性给药,再辅以气管内滴注紫苏霉素,治愈气管性肺炎的效果优于其它给药方案的效果。

外科手术常常诱发感染,对这样的感染最好方法是预防。例如,骨外科手术,以全身给药法治疗深骨感染的效果往往不够理想。目前的髓骨更换手术中,常将抗生素成份混于人造骨质中,预防和治疗手术后可能诱发的感染。由于人造骨质由两种成份组成,手术前使其聚合后再植入,因而抗生素应为水溶性,能经受100℃聚合反应温度,且在植入部位长期保持稳定。有关实验以苯唑青霉素、头孢唑啉和庆大霉素作模式药物放入骨质中,这些药物对人造骨质的硬度和强度无影响,且能在手术部位维持较长时间的一定药物浓度。采用这样的方法预防手术后感染,效果较全身用药效果好,且在体内其它部位测不出药物浓度。根据相似的原理,在埋植暂时性或永久性静脉输液管时,可将输液管先于手术前加以处理,使其表面吸附或结合抗生素成份,这样可预防或减小手术后植入部位出现感染的可能。

抗生素治疗的目的是预防和治愈感染,正确、合理使用抗生素是临床治疗的要求。可以相信,随着新抗生素的不断出现及临床应用的深入研究,抗生素的治疗效果将进一步得到改善及提高。

[ Am J Hosp Pharm《美国医院药学杂志》,43(3):625~652,1986(英文) ]

顾晓晨摘译综述 刘国杰审校