

· 合理药物治疗 ·

泰国曼谷一所大学医院内科抗生素使用的模式

Nalinee Aswapokee等(泰国曼谷Mahidol大学医院内科)

韩 晋 罗 莉译 张紫洞校

世界各国间使用抗生素在质和量上均有所不同。不合理使用已有频繁的报道,在某些单位如门诊部、妇科及产科中几乎多达到有不合理使用抗生素现象的60%。不合理使用抗菌药的后果是发病率和死亡率增长;毒副作用不断出现;费用超支;更严重的是耐药菌的出现、选择和蔓延,以至造成继续需要新的、费用更高的抗菌药。

有必要在世界不同地区确定抗菌药使用模式。在发展中国家,医院和门诊部中的过度使用加之柜台销售,造成严重问题。然而在发展中国家对此却很少研究。我们完成了一项对泰国曼谷Mahidol大学的Siriraj医院内科病区抗生素使用的模式及其应用的合理性进行了一种典型的研究,可以预期其结果有助于今后设计合理使用抗生素的方法。

一、患者与方法

1. 患者:患者为泰国曼谷Mahidol大学Siriraj医院收治的病人。该院是泰国一所拥有2000张床位主要提供三级医疗护理最大的教学医院。这所医院的辅助设施包括一个设备充足的微生物实验室。将疑有感染性疾病的患者收入9个病区中的一个,其诊断和治疗程序与发达国家相似。填写病史、查体及进行全部有关的实验室检查。微生物检验包括近期的、革兰氏染色等,培养及所有可行的血清学检查。只要微生物抽样,不用等结果就可由一般医生决定感染初期的经验治疗,并有传染病进修的住院医师和主任医生来监督指导。对难于控制的患者则由传染

病专家会诊。在抽样72小时后,微生物结果出来时重新修订治疗方案。对某些没有感染的病人也给予一种抗生素作为预防。对医院内感染和社会上感染的病人用相同方法处理。

2. 方法:为确定抗生素使用的模式和合理性进行了典型的评价。对9个病区的每一病区均调查2次,每次为期2周,从1985年2月10日总共为18个2周的期间。病区调查顺序是随机的。接受一种或一种以上抗菌药治疗的患者应当是符合条件的。本研究应排除那些在给与抗菌药之前就已死亡的患者,即使已开处方。每天对病区的监测由调查护士完成。对每个给与抗菌药治疗的新入院的患者住院期间由调查医生至少随访三次。第一次是刚入院时,对经验用药进行评价。第二次是在72小时后,有微生物培养结果提供时,对特殊用药进行评价。最后一次是出院日,那时最后的诊断已明确。

合理使用抗生素的监测可通过与Kunin等(表1)提出的判断分类的实施准则比较进行。由三名当地传染性疾病预防专家根据局部需要而改进,他们不直接涉及被评价患者的临床护理,例如,东南亚国家如类鼻疽(melioidosis)的某些特殊疾病的易感模式和处理。监测一次或二次。对初诊与后来诊断一致的患者只进行一次(大多数);对那些入院时的诊断与后来得到细菌培养结果时诊断不一致而需修改治疗的患者则进行两次。完成监测是按盲法进行,没有处方者的

事先提示。

使用抗生素的费用按医院药房药物进货价格简单估算(用1985年价格)。

表1 抗生素使用判断的类别

- | |
|---|
| I. 符合抗微生物治疗/预防法的运用, 方案恰当。 |
| II. 符合抗微生物治疗/预防法的运用, 但不能排除某种潜在致命性细菌感染, 或者预防可能是恰当的, 形成的优点仍在争议。 |
| III. 符合抗微生物治疗/预防法的运用, 但另一种抗菌药(通常便宜且毒性小)更合适。 |
| IV. 符合抗微生物治疗/预防法的运用, 但建议改变剂量。 |
| V. 不符合抗微生物治疗/预防法的运用, 给药法不恰当。 |

注: 第I和第II类基本上表明治疗药恰当, 第III—V类表明医师治疗时在选择和使用抗生素方面存在某些主要缺点, 而且抗生素使用是不合理的。

3. 分析: 合理性的判断是根据用药指征、抗菌药的选择及药动学考虑等进行(表1)。分析也计算了总处方中不合理处方的比例。感染性疾病诊断方法的强度可增加抗生素使用的合理性, 例如通过病原生物体肺炎双球菌肺炎的诊断。为了验证这个假设, 可以确定三个诊断梯度: 症状的(如发烧)、解剖学的(如胸腔感染)和病原学的(生物体鉴定)。上述每类中抗生素使用的合理性要进行检验并对未匹配样本加以 χ^2 试验来检验其显著性。

二、结果

人口统计数据 and 潜在的疾病: 在总共18个2周的研究期间, 有690例患者被收入研究病房; 这些患者中有307例(44%)给与抗菌药。患者年龄范围从12岁到91岁(平均 48.2 ± 19.2), 其中男性178例, 女性129例。有268例患者(87%)有严重的潜在疾病。多数的常见病并发有神经紊乱、恶性血液病、糖尿病和慢性呼吸道阻塞。

抗生素利用合理性的测定: 把使用抗生

素的307例患者分为2组。A组由275例患者组成, 因为专家组对他们的感染的诊断是明确的, 合理性的测定只进行一次; B组由32例患者组成, 他们的诊断则依据以后实验室结果的有效性。所以抗生素合理性测定要进行两次, 即开始时的经验用药和后来得到培养结果后的专门给药。在A组中, 275例患者中有110例(40%)没有感染指征而给与抗菌药(表1第V类)。这组中没有一例是预防性给药。其余165例有必要使用抗菌药, 但其中75例给药不恰当(第III类)。其余90例中虽然处方开写的抗菌药恰当, 但其中48例给药不符合药动学观点, 例如剂量、给药时间间隔时间或用药的持续时间(第III类)。有15例患者虽然给药正确, 但给药持续时间无法评价(8例治疗未完成即病故, 7例不遵医嘱而离开医院)。275例中只有27例(10%)用药完全合理(第I类和第II类)无适应症而使用抗生素的实例在表2中说明。

B组32例患者在培养结果证实之前(经验给药)按正确的适应症给予抗菌药治疗。然而其中有16例选择抗菌药不当(第III类), 符合药动学用药的仅2例(第III类)。当培养结果出来后加以测定, 诊断有所改变, 发现该组有8例无感染指征而用药(第V类)。另外, 该组无预防目的的用药。在24例应该使用抗生素的患者中, 有14例用药不恰当(第III类); 并且无一例按药动学观点接受药物(第IV类)。表3概括了A组和B组使用抗生素的模式。

抗生素使用模式和直接费用: 庆大霉素和结晶性苄青霉素是两种最常开方的药物, 约占总处方的一半。价高的头孢菌素类只占处方的11%。表4表明处方药物的类型。

无感染证明的抗菌药处方所化去的直接费用即为无效费用, 占无感染110名病人所用抗菌药费用估计为4000美元。这可能是真实费用的一种相当的低估, 因为其他因素(药物费用除外)如住院天数的延长、深入

表 2

抗生素使用对呼吸系统症状和征兆不适应

病例数	住院医师诊断*	复查修正诊断†	使用药物(病例数)
1—12	细菌性感染的慢性呼吸道阻塞	急性非细菌性恶化的慢性呼吸道阻塞	氨苄 (2) 羟氨苄 (8) 苄基青霉素 (2)
13—16	呼吸困难(?)	充血性心衰	苄基青霉素 (2) 长效头孢菌素 庆大霉素 (1)
17—19	呼困(?)	肺充血和尿毒症	苄基青霉素 (3)
20—21	呼困(?)	肺水肿	苄基青霉素 (1) 先锋V (1)
22—23	抽搐性周期性中风	非抽搐性周期性中风	苄基青和庆大 (1) TMP—SMZ (1)
24—25	抽搐性低血糖昏迷	非抽搐性低血糖昏迷	庆大霉素 (2)
26	抽搐性糖尿病	非抽搐性糖尿病	苄基青霉素 (1)
27	抽搐性脑血管疾病	非抽搐性脑血管疾病	苄基青和庆大 (1)
28	吸入性上消化道出血	非吸入性消化道出血	苄基青霉素 (1)
29—33	肺浸润(?)	肺结核	苄基青霉素 (5)
34	肺浸润	肺转移瘤	庆大和先锋V (1)
35	肺浸润	淋巴瘤及淋巴结核	苄基青霉素 (1)
36—39	气胸	气胸	苄基青氨苄 (1) 羟氨苄 (1)
40	缺铁性贫血伴随咳嗽(?)	缺铁性贫血并发上呼感染	苄基青 (1)
41	神经纤维瘤伴随咳嗽(?)	神经纤维瘤并发支气管炎	羟氨苄 (1)
42	急性心肌梗塞伴随咳嗽(?)	急性心肌炎并发支气管炎	苄基青 (1)
43	咯血(?)	咯血(?)	苄基青 (1)
44	咯血(?)	发育不全性贫血并发肺出血	氨苄 (1)
45	胸痛(?)	结核性胸膜积液	苄基青 (1)
46	病毒性脑炎综合征伴呼吸困难	病毒性脑炎综合征(非肺炎性)	苄基青 (1)
47	呼吸困难引起肌无力	非肺炎性肌无力	头孢噻唑和丁 (1)
48	支气管哮喘,痰中有绿脓杆菌	支气管哮喘和绿脓杆菌支气管移生	胺卡那霉素 头孢哌酮钠 妥布霉素 (1)

注: (?) 住院医师诊断病情后原因不明。

*由初级医师诊断(实习学生或一年级实习住院医师)

†由包括主治医师、二年或三年住院医师组成的专家组以及主要研究制订的感染性疾病临床诊断指标而一致的诊断。

的检查、护理时间的增加等均需要做经济分析的充分考虑。

开给通用名称的抗菌药处方可望能降低直接医药费用。本研究中以通用名称处方的药物占87%。

抗生素不合理使用的原因:“诊断的越明确,抗生素的处方就越合理。”为了检验

这一假设,我们根据制订的标准对诊断的程度加以合理性复查,例如症状学诊断(如发烧)、解剖学诊断(如胸部感染)、或病因学诊断(确定某一微生物)。这有一个明确的梯度,即感染疾病的诊断基础越强,则抗生素的选用就越合理(表5)。

表3 抗生素使用的合理性

	合理	不合理
A组 (n=275)		
使用的适应症	165	110
抗生素的选用	90	75
抗生素剂量给药间隔持续时间	27	48
B组 (n=32)		
经验使用(入院)		
使用的适应症	32	0
抗生素的选用	16	6
抗生素剂量给药间隔持续时间	2	14
特殊使用(收到培养结果后)		
使用的适应症	24	8
抗生素的选用	10	14
抗生素的剂量给药间隔持续时间	0	10

表4 抗菌药处方的频率

药名	处方数	(总数的%)
青霉素	173	(26)
庆大	163	(25)
头孢菌素类	71	(11)
氨苄青霉素/羟氨苄青霉素	57	(9)
TMp—SMZ	54	(7)
丁胺卡那霉素/妥布霉素	26	(4)
邻氯青霉素	23	(3)
红霉素	13	(2)
灭滴灵	12	(2)
氯霉素	12	(2)
其他	60	(9)
合计	655	(100)

*307名患者一般均给予一种以上的药物。

表5 206例患者使用抗生素的合理性与诊断程度关系

诊 断 方 法	抗 生 素 的 使 用*	
	合 理	不 合 理
症状诊断(如发烧、咳嗽、呼吸困难)	2	93
解剖学诊断(如胸腔感染)	25	64
病原学诊断(微生物鉴别)	48	28

说明:用2 DF由 X^2 试验的方法计算为 $P < 0.0001$ 除去15名无法得到用药持续时间的患者。

*:合理使用既包括药动学认为不合理的(如剂量、间隔或持续时间),又包括完全合理的。不合理使用是指那些无指征用药和选药不当的病例。

三、讨 论

如果不合理用药而导致细菌耐药性的产生,将使抗生素肯定的益处下降。因此有必要慎重考虑抗生素的合理使用。已经证明,无选择性地使用会加速细菌已扰乱的发展,其后果是药物的衰退、治疗失败、发病率和死亡率增加。

本研究中,不合理使用抗生素的比例相当高,大部分是没有感染指征而用药。来自发展世界的几项研究已经报道了类似的发现,有2/3的不合理用药归因于无感染指征。Moss等随访了医生确定使用抗生素的

理由,发现大部分疗程是没有确诊,甚至没有怀疑任何特殊微生物而给药。Joyerst 等报道,频繁开方是一种反射作用。这些发现建议在教育计划中,必须强调改善感染性疾病临床诊断的重要性。另一个减少无适应症用药的有效方法是使用预先印好的处方单,它能提高抗生素处方的合理性。抗生素的控制计划、监督、审计或从医院协定处方中撤消某些药物,在该医院中不太可能行得通。

在本研究中,患者感染用药的处方价格估计为4000美元,而本研究的总人数只占患者总数的10%。这就是说该院内科病区每年

无效消耗总额为40,000美元。如前所述,这很可能是一个保守的低估。决策者和管理者,必须做出要防止浪费的认识。在此期间,贵重药品如头孢菌素类和其它 β -内酰胺类抗生素尚未涉及。但这并不表明今后不使用这些药品。在对当地医生进行教育和行

政措施解决的同时,必须设法避免使人误解的广告和应受到谴责的药品推销及销售,以及防止过剩药品向发展中国家倾销。这件事情可由有关世界范围抗生素应用的一个专门工作组来考虑。

细胞增殖分化因子及其作为药物的应用

上海医药工业研究院 李以欣

细胞增殖并分化成具有特殊机能的成熟细胞时,其细胞的增殖分化系由称为“细胞增殖分化因子”的一组多肽或蛋白质所控制。当细胞增殖分化因子作用于细胞时,这一细胞外的信号系作用于细胞膜上的特异性受体变换成细胞内信号,此信号又传递到细胞核,结果使细胞分化所必需的基因开始表达而完成细胞分化。例如,在骨髓中存在着称为“多能干细胞”的细胞群,它们受骨髓造血组织的微环境以及细胞增殖分化因子的信号作用,可以形成不同种类的血细胞。一般认为所有血细胞都由这种多能干细胞成熟、分化而形成。

细胞增殖分化因子及其生物活性见表1。本文将介绍目前已试用于临床的一些因子,并讨论其今后作为药物应用的可能性。

1. 上皮生长因子(EGF) EGF是由53个氨基酸组成的多肽,能促进皮肤、角膜上皮、肺等细胞增殖、分化,它能抑制胃酸分泌。据认为与用作抗溃疡药的 β -尿抑胃素是同一物质。产生EGF的细胞分布于全身,EGF据认为起着旁分泌的作用。在临床上正在研究它促进烧伤、创伤愈合方面的应用⁽¹⁾,口服时不通过抑制胃酸分泌而直接作用于消化道粘膜细胞,可作为抗溃疡药。

2. 胰岛素样生长因子(IGF) IGF包括氨基酸顺序极为相似的IGF-I(70个

氨基酸,与生长介素C相同)及67个氨基酸的IGF-II,都是具有胰岛素样活性生长因子⁽²⁾。但是在人体,胎儿的发育与IGF-I有关,而与IGF-II的浓度并无关系,这是其不同点。IGF主要在肝脏产生,认为是生长激素促进生长的介质。临床上根据其生长激素的关系用于垂体性侏儒,根据细胞增殖因子的活性用于骨折、溃疡、烧伤等疾患。

3. 神经生长因子(NGF) NGF作用于感觉神经节细胞、交感神经节细胞而使这些细胞分化、生长、保持机能。在脑内它由新皮质、海马等合成、分泌,而被大细胞性胆碱能神经细胞的神经末梢摄入,经轴索转运到细胞体。早老性痴呆症患者脑内大细胞性胆碱能神经细胞发生明显障碍,故根据其关系,可考虑将NGF用作治疗药物。⁽³⁾

4. 白细胞介素(IL) IL-I(α , β)由单核细胞、巨噬细胞产生,对胸腺细胞有促进分化、增殖的作用,因此与免疫反应有密切关系。也能促进成纤维细胞产生胶原酶与前列腺素等。因此认为它与肉芽肿、风湿病等慢性纤维组织增生等有关。此外尚有种种其他作用,如对肝细胞能促进其急性期炎症蛋白的分泌。⁽⁴⁾

IL-2由T细胞产生,能诱导免疫细胞