

#### 四、改进的意见和建议

近年来卫生行政部门对目前抗生素不合理使用和滥用的严重性很重视，并已开始采取措施，如举办临床药理讲习班，举办细菌鉴定和药敏试验的学习班，严格新药的审批制度，制订药品管理法等。但上述工作还是开始，开展的面还不广，成效尚不显著，建议采取有力的综合性措施。

1、建立细菌耐药性监测系统掌握临床重要致病菌的耐药性变迁动向，建立统一的标准化的药敏试验材料和方法，指导临床合理选用抗生素和作为国内制订统一的制造和进口抗生素计划的依据。

2、加强药政管理。

①规定无医生处方（或经过一定用药训练的保健员）不准出售抗生素。

②对报刊、电台、电视台的药品广告进行监督。

③药典委员会命名小组对抗生素的名称合理命名，既有科学性，又简明易记忆，抗生素名称不要太长（不超过4、5个字），最好不用译名。

④加强药品生产的质量管理，严格新药和新制剂的审批手续，反对不合理的剂型和配方，尤其是以固定比例配方的复合制剂和外用药、局部用药。

⑤制订统一的抗生素生产计划，控制和监督需进口的药品和质量，制订国家基本药物目录和各级医疗单位基本用药范围，限制抗生素的分配渠道。

⑥加强对农用、兽用及工业用抗生素的管理和监督。

3、改进医院内抗生素的使用和管理。

在医院中建立药品管理委员会，由临床医师、药师等参加，根据本院细菌药敏和临床用药的实际情况，制订和编写合理使用抗生素的小册子，全院医药人员人手一册，指导合理使用抗生素。

强调病原学检查和药敏试验，作为处理全身性感染患者的依据。

对严重感染有效的，价格昂贵和毒性大的抗生素的使用，作出限制和规定。

医院检验室有责任进行准确的药敏试验，及时报告，可以保留一些二线药物的试验结果，必要时才提供医师参考。

药剂人员根据规定的基本药物品种配方，定时统计抗生素的用量，品种、金额等，供药品管理委员会参考。

4、加强教育和培训。组织专题讨论会，开办各种讲座、讲习班，刊登专题笔谈、综述性文章等，加强医药人员的业务学习，更新用药知识。加强在校医药学生的临床药理、临床微生物学等教育。

通过报刊或通俗读物登载科普文章，宣传合理使用抗生素的基本知识等，教育广大群众。

（合理用药讨论会会务组）

## 肾上腺皮质激素的合理应用

肾上腺皮质激素（简称激素）在临床各科均广泛应用，其对症效果快，但毒副作用也较多且严重。目前在临床应用中还较普遍地存在着滥用和应用方法及剂量不合理的情况，结果可

能给病人造成危害甚至死亡。此次会议安排了张乃铮、黎磊石和武永吉等同志在大会中分别作了关于激素在类风湿性关节炎、肾脏病及血液病方面应用的专题报告。小组会中还交流了有关激素的临床应用，其毒副作用及滥用的教训等论文12篇。

激素的合理应用主要在于严格掌握适应症。应用的剂量要适当、给药方法要合理，以取得最佳效果，尽可能地减少其毒副作用。激素的绝对适应症是作为补充疗法用于急性或慢性肾上腺皮质功能不全；其他适应症如短期大剂量或冲击疗法用于急性应激状态：感染中毒性或过敏性休克、感染中毒性脑病，成人呼吸窘迫综合征及严重的毒血症等；中程或长程疗法则应用于变态反应性疾病、结缔组织病及与自身免疫有关的血液、肾脏、皮肤、眼等疾病，器官移植后防止免疫排斥反应。并作为综合化疗用药之一，用于恶性淋巴瘤，多发性骨髓瘤、白血病等恶性肿瘤，它还试用于某些病因不明而且缺乏有效治疗的疾病如难治性吸收不良综合征、溃疡性结肠炎、克隆氏病、多发性硬化等，在血液病中激素是原发性和获得性自身免疫性溶血性贫血的首选药物特别对温抗体型疗效很好，但对冷抗体型有时疗效不够满意。免疫性血小板减少性紫癜也可用激素治疗，但若应用6~8周后仍不见效则应考虑换用他药。激素与长春新碱联合化疗在儿童急性淋巴细胞白血病已获得了90%以上的完全缓解率。在慢性淋巴细胞白血病则仅在并发溶血性贫血或出血时才有其应用的适应症。激素在再生障碍性贫血的应用只限于与免疫异常有关或并发出血者。在阵发性夜间血红蛋白尿患者也只有在急性溶血发作时才可应用。激素用以治疗免疫性肾病在很大程度上只是利用其控制炎症的效应并非病因性治疗。对激素有效的肾脏病只限于少数原发性肾小球疾患者的微小病变型肾病，其余组织类型肾炎中，系膜增殖性肾炎、内皮系膜增殖性肾炎、局灶性增殖性肾炎也有一定疗效，新月体性肾炎（急进性）需与细胞毒及抗凝药物合用才有一些疗效，而膜增殖性肾炎、局灶节段性硬化、IgA肾病则单独用激素是无效的，与细胞毒及抗凝药物合用效果也不理想。目前在我国肾穿刺作组织学分型诊断远未普及，多数医院只有根据临床表现来分型，决定是否用激素治疗。对激素有效的只限于原发性肾小球肾病，急性肾炎如早期应用大剂量激素合用环磷酰胺结合血浆置换疗法可获得较好疗效，而其他型肾炎激素均无疗效，对肾功能衰竭有明显氮质血症者，激素应用不但无益反而有害。估计激素对免疫性肾病的疗效或预后取决于患者年龄大小、病程长短、有无持续性高血压及某些实验室的检查结果。在药物过敏性急性间质性肾炎，大剂量激素有良好效果。肾移植后应用大剂量强的松是目前公认的治疗常规，一般需维持三个月左右，以后逐步减量，终身应用最小有效维持量。类风湿性关节炎在我国一般病情较西方国家为轻，严重残发率较低，首都医院对148例患者的回顾性调查，发现10年内完全丧失劳动力者只占17%。认为其治疗激素不应作为首选药物，但实际上国内一般医院则习惯于首选激素来治疗，如首都医院对近百例患者的调查曾用肾上腺皮质激素治疗或仍在使用者共约占总数的50%左右。又如上海光华医院报告该院住院的233例类风湿性关节炎患者中住院前曾用过激素治疗者183例占79%，入院时仍用激素者78例占35%，此78例住院后完全停药者16例，减量者61例，改用非甾体消炎止痛药、青霉胺或氯喹，症状也得到控制。说明不用激素同样可使类风湿性关节炎得到控制，该院认为在（1）伴有关节外症状如间质性肺炎、心肌炎、心包积液、中枢神经及眼部并发症及血管炎时，（2）幼年型有高热，全身关节红肿，非甾体消炎止痛药无效者及（3）老年患者急性发作期，是应用激素的适应症，并主张采用小剂量（20~30 mg/日）治疗。首都医院认为即使确有应用激素指征者也不宜长期使用，并认为激素隔日疗法，对本病并不适用，因未用药日症状常有发作。

激素不能治疗各种病原体的感染，反有使感染扩散加重的危险，故除并发严重毒血症、感染过敏性休克或脑病时可短期应用，并须与有效的抗生素同用。陕西省人民医院报告用激素治疗流行性出血热使预后更加恶劣。该院1979~82年8月收治的43例严重出血热患者死亡22例，其中32例曾应用激素治疗死亡21例，病死率65.2%，而11例未用激素者仅1例死亡，病死率9.1%。1982年后除个别持续高热病例采用小剂量（25~75mg）激素突击疗法外，均未用激素，结果仅1例死亡。

皮肤病应用激素也较普遍，其中不少是无适应症的，如四川泸州医学院附院皮肤科报告住院患者1040例应用激素的经验教训，这组病人用激素者占58.4%，其中224例湿疹用激素者占70.53%，治愈率为87.05%，而未用激素者治愈率为83.3%，二组疗效无统计学差异；银屑病用激素治疗者占22.3%，缓解率为57.6%，而未用激素者的缓解率为60.1%，二组疗效也无统计学差异；在接触性皮炎用激素治疗者占89.2%，治愈率为93.2%，其中大剂量（>60mg/日）组、中剂量（30~60mg/日）组及小剂量（<30mg）组的治愈率分别为100%，93.6%及88.9%，统计学处理 $P>0.05$ 无显著性差异。遗传过敏性湿疹及寻常型银屑病不宜使用激素治疗，因激素可使寻常型银屑病加重转为红皮病型银屑病，局部应用激素如“肤轻松”类于各种皮肤病的错误倾向也较普遍。

滥用激素情况在基层医院甚至某些大医院也较为普遍，有在诊断未明确前作为退热药者，有用于治疗诊断未明的关节炎或关节痛者，有用以促进食欲增加体重者，结果引起感染加重，结核病活动恶化甚至发生大咯血死亡者。鹤壁市第一人民医院报告2例因关节炎或关节痛应用激素治疗1例发生粟粒性肺结核，右髋关节结核，1例发生肺结核咯血。四川医学院附院报告1例诊断为风湿性关节炎患者，长期不规则地应用强的松长达16年，结果发生肺结核活动、自发性气胸，便血死亡。这种滥用激素的严重后果应引起广大医务工作者的警惕，尽量避免。

激素的适当剂量及应用方法决定于不同疾病及其不同阶段。原则是能用小剂量就不用大剂量，能口服即不用胃肠道外给药，短期突击治疗宜用速效制剂，在需长期给药者，开始给药时剂量要足，待病情缓解后逐渐减量至最小有效维持量。

在结缔组织病、免疫性肾病或有应用激素适应证的血液病及器官移植后防止排异反应而应用激素时，在开始诱导缓解治疗阶段应给予大剂量激素使症状在较短时间内得到缓解，诱导缓解阶段一般为4~6周，可长达8周，但不应超过三个月，此期激素仍需一日多次给药或静脉滴注，病情缓解后转入维持治疗阶段，激素减量不宜过快，以免发生“撤药综合征”，表现为头痛、食欲不振、恶心呕吐、发热、肌肉及关节痛、精神症状不安、多尿、眩晕、血压下降……等，症状发生于停药后或减量过多后24~48小时。通常每周减量5毫克（强的松）或原量的10~20%，最后至最小有效量（5~10毫克/日），维持约半年至1年，逐渐停药。因激素的自然峰值时间为晨7~8点，此时给药对垂体促皮质激素释放的抑制程度要比通常每日分3~4次给药要轻得多，故长期维持治疗时应将总量每日或隔日一次给予。首都医院在57例血液病（包括获得性自身免疫性溶血性贫血、原发性免疫性血小板减少性紫癜及阵发性夜间血红蛋白尿）患者应用激素治疗，其中32例每日分次连续给药，25例每日一次间断给药（每周服药5天停2天）、二组副作用如柯兴氏综合征、水电平衡紊乱、继发感染、神经精神症状及其他并发症的发生率，前者为44%、32%、22%、12.5%，而后者则为8%、8%、8%、4%及4%。在二组尽管所用激素量均较大，副作用每日一次间断给药组明显

为少为轻，且未影响疗效。

在突击用大剂量激素治疗时，疗程一般为2~3天，不宜超过5天，可突然停药。南京医学院附属第一医院皮肤科分析204例自身免疫病患者应用激素情况，认为合理用药应是一次高峰，然后减量，多高峰反映应用激素方法上的混乱。首次控制量或时间不足，逐次增量导致高峰数多，结果高的日剂量持续时间增长，病情较长时间才获控制或始终未能获得控制，反使机体免疫功能低下，容易发生感染。

激素的毒、副作用很多，包括柯兴氏综合征、高血压、水肿、低血钾、感染、骨质疏松、糖尿病、肌肉萎缩、消化道溃疡、慢性胰腺炎、血管栓塞、伤口愈合不良、月经不调、性功能低下、精神兴奋异常以及儿童生长发育受阻等。长期用药可导致肾上腺、胸腺淋巴结及脾脏淋巴组织萎缩，功能减低。长期应用突然停药时可能引起“撤药综合征”或反跳，使病情复发或加剧。

这些毒副作用中，感染是最常见而且是最严重的副作用，它的发生与用药剂量和病程长短有关，也与患者年龄、原发病及全身状况有关。南京医学院附一院报告204例自身免疫性疾病（SLE天疱疮及剥脱性皮炎）患者应用激素者，分析用药量与感染率的关系，发现用超大剂量（ $\geq 100$ 毫克/日）者感染率为50%，大剂量（ $\geq 75$ 毫克/日）为25%，中剂量（ $\geq 60$ 毫克/日）为6.3%，中小剂量（ $\geq 30$ mg/日）为5.1%，而小剂量（ $< 30$ 毫克/日）者无感染者，说明感染可能性随激素剂量增大而增加。该组病例感染率为7.8%，感染死亡者为3.4%。该院认为超大剂量与感染发生有直接数值关系，剂量为2.82毫克/公斤 $\times$ 1个月或119毫克/日 $\times$ 2个月为可能发生感染的警告值。超大剂量以下各剂量组中感染发生与剂量大小无直接相关性，推测感染与激素、原发病、皮肤屏障功能损害综合因素造成。哈医大附二院报告在100例SLE患者用中剂量（45~60毫克/日）强的松长疗程治疗者发生感染者30例，小剂量（15~30毫克/日）短疗程治疗者发生感染者仅3例。该院在5个病种280例用激素（多数为强的松少数为地塞米松）治疗的患者并发病中以感染占首位占13.94%，其他并发症的发生率依次为撤药综合征12.14%、柯兴氏综合征9.64%、糖尿病3.57%及精神症状、高血压各1.79%。上海光华医院用激素治疗类风湿性关节炎患者发生的副作用以柯兴氏综合征为多见，其中发生满月脸者28%、痤疮或紫纹18%、向心性肥胖21%；其次为胃出血4%、高血压3%、霉菌感染2%、结核病加重及糖尿病各占0.5%。四川医学院报告单纯应用激素或加用硫唑嘌呤治疗2例皮炎炎并发了新型隐球菌性脑膜炎死亡；哈医大附二院报告1例慢性肾炎应用大剂量激素二个月，发生白色念球菌感染一例。北京市建筑工人医院报告住院的224例肺心病患者发生肺白色念球菌病12例，其中用过激素患者11例，其中8例系静滴给药者。南京医学院附院及湖北襄阳市卫校分别报告应用激素并发带状疱疹3例及1例，陕西省人民医院报告用氢化考的松治疗4例流行性出血热患者发生严重精神症状如躁动、谵妄、面肌抽动、幻视幻听，其中3例死亡。山东新汶矿务局中心医院报告长期应用糖皮质激素引起股骨头缺血性坏死7例，服药时间最短2个月，最长11年，这些病例激素的适应证均不明确。北京积水潭医院报告强的松龙每次0.25毫升作局部注射于关节腔肌腱、韧带痛点治疗周围炎、腱鞘炎、跟腱炎等先后发生局部明显肿胀，疼痛加剧，皮肤温度升高变暗，关节不能活动等不良反应10余例，3例X线检查发现骨质破坏吸收，骨性关节面广泛破坏性中断，关节间隙轻度变窄及骨质疏松等现象。家兔试验可见浆液性滑膜炎、骨小梁变细排列松散、间距增大等变化。因激素可抑制成骨细胞活动力，减少骨中胶原合成，促使胶原和骨基质的分

解，使钙盐不易沉着，骨质形成发生障碍。

综上所述，可见本次会议收到有关激素应用的论文虽然不多，已足以反映国内滥用激素情况较为普遍，激素产生的严重毒副作用屡见不鲜，应引起广大临床医生的注意。会议建议今后应加强宣传教育，使广大群众也了解滥用激素的危害性，使临床医生加深了解激素应用的适应证、剂量和正确掌握应用的方法；并加强药政管理，禁止无医生处方出售各种激素类制剂。

(合理用药讨论会会务组)

## 医、药、护团结协作 开展TDM为提高合理用药水平而奋斗

以临床药物动力学的理论为基础，开展治疗药物的监测(TDM)指导临床合理用药，是当前临床医学研究中一个非常活跃的领域，国外很多医院中成立了实验室来开展与发展这一工作，近年来国内也引起了应有的注意，有些医院已经开展了这项工作，为合理用药作出了一定的贡献。在这次论文交流中有了一定程度的反映。

### 一、治疗药物监测在合理用药中的作用

1、TDM可以促使药剂质量得到保证，药物制剂不仅应有良好的外在质量，更应该有良好的内在质量。内在质量最重要的一点就是各厂生产的同一制剂或各批号的同一制剂，都应该有一致的生物利用度，以保证在使用相同剂量时有相同的疗效。而目前国内药厂对固体药剂的生物利用度缺乏应有的重视，开展治疗药物的血浓度监测，可以及时发现与纠正由于药剂质量不佳而引起血药浓度的过高过低现象。在论文交流中，讨论到阿司匹林、红霉素、长效青霉素、狄高辛等制剂的生物利用度不稳定，波动太大，以致影响药效，为药厂提供信息，要求改善药剂的生物利用度。

2、使临床用药个体化。由于生理(包括年龄、性别、怀孕、胖瘦)、病理(包括各种疾病及其过程)、遗传、习惯等诸因素的影响，病人间的药动学参数(包括消除速率常数、吸收速率常数、表观分布容积等)差异较大，对那些药理作用强、治疗指数窄的药物，只有通过测定血药浓度，估算出具体病人的药动学参数，才能制定出适合具体病人的给药方案，以获得最佳的疗效与最大的安全性。这次论文交流中，有十多篇专题讨论了庆大霉素、氨茶碱、狄高辛、苯妥英、利多卡因、心得安、异菸肼、镁离子、锂离子和苄丙胺等多种药物的给药方案，其中有的药物，过去由于使用剂量不足得不到疗效而认为药物效果不好，经过个体化给药，恢复了这些药物的名誉；有些药物因剂量太大而常常引起中毒，也得到了纠正。

3、不少单位通过实验，从测定一些药物的血药浓度中，获得了我们中国人自己的药动学参数，包括正常人的与病人的。这给没有条件测定血药浓度的单位，可以利用这些数值，根据药动学原理，来制定合理的给药方案，考察本单位习惯给药方案的合理性。这次交流中多篇论文讨论了这个问题，尽管这样做忽略了病人间的个体差异，但对一些明显不合理的用药情况，也可以得到一定程度的纠正。

4、提供正确选择给药途径的依据。给药途径的选择并不是无足轻重的，正确的给药途径可获得良好的药效，这次论文交流中提到：肌注苯妥英钠，不能取得预期的效果；而经脐