

# 2例硝基咪唑类抗菌药物临床使用的合理性探讨

秦秀兰\*,温悦,孟德胜<sup>#</sup>(第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科,重庆 400042)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)06-0558-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.30

**摘要** 目的:探讨硝基咪唑类抗菌药物临床使用的合理性。方法:分析我院2例(脑出血后遗症伴尿路感染、行子宫剖宫产术+人工剥离胎盘术)使用硝基咪唑类抗菌药物病例的合理性。结果:2例使用硝基咪唑类抗菌药物病例存在选药不当、用药时间过长及与其他抗菌药物抗菌谱重叠等不合理现象。结论:硝基咪唑类抗菌药物使用中仍存在部分问题有待改进,应注意根据硝基咪唑类抗菌药物的抗菌谱、药动学及不良反应等合理使用此类药物。

**关键词** 硝基咪唑类;膀胱冲洗;用药频次;合并用药;合理性

## Rationality Analysis of Nitroimidazole Use in 2 Patients

QIN Xiu-lan, WEN Yue, MENG De-sheng (Dept. of Pharmacy, Institute of Field Surgery, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the rationality of nitroimidazole use in the clinic. METHODS: The rationality of nitroimidazole use in two patients (the one with brain hemorrhage sequelae and urinary tract infection, another having cesarean section and manual removal of placenta operation) were analyzed and discussed in our hospital. RESULTS: There were some irrational uses of nitroimidazole, such as incorrect selection, too long medication time and antibiogram overlaying. CONCLUSION: There are some irrational use of nitroimidazole which need to be improved, and nitroimidazole should be used reasonably according to antibiogram, pharmacokinetics, adverse drug reaction and so on.

**KEY WORDS** Nitroimidazole; Bladder washout; Medication frequency; Combined medication; Rationality

硝基咪唑类抗菌药物对大多数厌氧菌具有强大的抗菌作用,但对需氧菌和兼性厌氧菌无作用,吸收后广泛分布于各组织和体液中,且能通过血脑屏障,主要用于厌氧菌、滴虫、阿米巴和蓝氏贾第鞭毛虫所致感染的治疗。为促进此类药物的合理使用,降低细菌耐药性,减少不良反应,本文特就我院2例硝基咪唑类抗菌药物临床使用的合理性作如下分析。

### 1 典型病例与用药分析

#### 1.1 病例1基本情况

患者,女性,80岁,在院时间2010年6月11日—2011年8月12日。诊断:脑出血后遗症、血管性痴呆、2型糖尿病、冠心病等心脑血管疾病、上呼吸道感染、尿路感染。患者于12年前情绪激动后突发出现右侧肢体无力及意识障碍入院,给予脱水降颅压、营养神经细胞、功能锻炼等对症治疗后好转出院,遗留智能减退、吐词含混不清及右侧肢体偏瘫,长期卧床。此次入院前3天,患者受凉后体温高达38.6℃,精神差,无咳嗽,无咽痛,无流涕,经退热治疗后症状反复入院。入院后予以改

人早期肠内营养支持的临床研究[J].肠外与肠内营养, 2009,16(2):81.

[12] Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, *et al.* Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia[J]. *Ann Intern Med*, 1985, 103(6):883.

[13] Cai B, Zhu Y, Ma Y, *et al.* Effect of supplementing a high-fat, low-carbohydrate enteral formula in COPD patients[J]. *Nutrition*, 2003, 19(3):229.

[14] 骆一萍,柴惠红,朱明丽.高能低糖营养液在COPD机械通气病人营养支持中的疗效观察[J].肠外与肠内营养, 2010,17(3):138.

[15] 王宏星,华文进,夏艳,等.低糖高脂肠内营养联合肠外营

养对机械通气慢性阻塞性肺病患者营养支持的疗效分析[J].上海交通大学学报:医学版,2011,31(11):1628.

[16] 许东琳,陈裕胜,杨自力,等.谷氨酰胺对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2011,21(2):262.

[17] 原庆,邹晖.免疫型肠内营养对于慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者血浆低氧诱导因子-1 $\alpha$ 的影响[J].中国药物与临床,2011,11(10):1133.

[18] de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, *et al.* Association between  $\Omega$ 3 and  $\Omega$ 6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7):817.

[19] 陈康中,陈德钊,兰德权.老年慢性阻塞性肺疾病的病原菌构成及耐药性分析[J].中国药房,2011,22(18):1681.

[20] 唐群力,黄晓燕,刘宏伟.慢性阻塞性肺疾病急性加重期多耐药鲍曼不动杆菌感染与营养状况相关分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(31):7660.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-68757199。E-mail:qinxuolan@yeah.net

<sup>#</sup> 通讯作者:副主任药师。研究方向:医院药学与创新药物。电话:023-68757091。E-mail:mengdes@126.com

(收稿日期:2012-05-29 修回日期:2012-09-17)

善脑循环、营养神经、降压、降糖、扩冠、抗病毒、活血化瘀、补钾、补铁、补充白蛋白、补充红细胞等对症治疗后,症状好转出院。住院期间多次行中段尿培养,见阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌、耐药金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、大肠埃希菌(产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶阳性)、粪肠球菌(高度耐药)生长。患者住院期间,随着病情变化,使用了头孢丙烯分散片、注射用哌拉西林/他唑巴坦钠、左氧氟沙星片、硫酸阿米卡星注射液、注射用头孢曲松/他唑巴坦钠。外用抗菌药物医嘱如下:2010年11月24日—2011年3月24日,硫酸庆大霉素注射液8万IU,膀胱冲洗,每日2次;2011年3月25日—4月21日,0.4%替硝唑注射液100 ml,膀胱冲洗,每日1次;2011年4月22—8月11日,甲硝唑氯化钠注射液100 ml,膀胱冲洗,每日1~2次。

## 1.2 病例1用药分析

1.2.1 复杂性尿路感染的病原菌除仍以大肠埃希菌为多见(30%~50%)外,也可为肠球菌属、变形杆菌属、铜绿假单胞菌等;医院获得性尿路感染的病原菌尚可为葡萄球菌属、念珠菌属等。此例患者住院期间多次行中段尿培养,见阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌、耐药金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、大肠埃希菌生长,均为产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶革兰阴性杆菌或耐甲氧西林革兰阳性球菌,为非厌氧菌。硝基咪唑类抗菌药物仅对厌氧微生物有杀灭作用,此例选用不当。

1.2.2 当抗菌药物使用48~72 h后不显效时,应及时分析原因,采取相应措施。常见影响疗效的因素包括药物因素(如品种选择、治疗方案、相互作用)、致病菌因素(如耐药性、致病处于不活动期或潜伏期等)、宿主因素(未引流的脓肿、感染道阻塞或有异物、免疫功能低下)及人为因素(诊断有误、细菌检验报告有误)等。对抗菌药物治疗无效的尿路感染患者应进行全面尿路系统检查,若发现尿路解剖畸形或功能异常者,应予以矫正或相应处理。此病例以硫酸庆大霉素注射液及硝基咪唑类抗菌药物进行膀胱冲洗,每日1~2次,已连用约5个月,与抗菌药物临床应用指导原则不符。且活动中枢神经疾病为硝基咪唑类抗菌药物禁忌证之一,此患者脑出血后遗症、血管性痴呆,用此药可能增加中枢神经系统不良反应,包括头痛及困倦、眩晕、颤抖、四肢麻木、痉挛、周围神经病变、共济失调、癫痫发作和精神错乱等。庆大霉素还可致继发膀胱麻痹。

1.2.3 膀胱冲洗并不能有效减少尿路感染的发生,频繁膀胱冲洗反而可加重泌尿系感染。在《医院感染管理办法》细则中也明确指出不使用抗菌药物作连续膀胱冲洗预防尿路感染的发生,长期预防性使用抗菌药物作膀胱冲洗来控制或减少泌尿系统感染的发生,会改变尿液中菌种的构成,增加新的感染菌,使耐药菌株迅速增长,甚至增加真菌尿路感染机会。资料显示<sup>[1]</sup>,膀胱冲洗与非冲洗患者,其尿路感染致病菌的构成比基本无差别;总感染率,冲洗组为20.3%,非冲洗组为19.2%,经 $t$ 检验无显著性差异。原因可能为:膀胱冲洗能减少通过尿管管腔而上行感染的部分,对通过尿管与尿道黏膜间上行感染部分和通过其他途径引起的感染无效;而同时因集尿系统的反复开放,使通过冲洗液、冲洗管和护士的手等途径引起的外源性感染机会增多,以致总感染率并无区别。据报道<sup>[2]</sup>,每周2次膀胱冲洗有预防尿路感染的作用,而每日1~2次膀胱冲洗并不能有效降低尿路感染的概率,反而加重泌尿系感染。同时,冲洗液的逆行流入极易引起尿液返流,引起管腔内细菌进入膀胱,并对膀胱壁黏膜组织产生机械性损伤,加重尿路感染的发生。泌尿系统常见致病菌是大肠埃希菌,对庆大

霉素耐药很严重;膀胱冲洗属于抗菌药物局部用药,药物在膀胱内无法达到有效的抗菌浓度,反而容易造成耐药,是一种无效预防。苯扎氯铵是一种高效的阳离子表面活性剂,系广谱杀菌剂,对尿路常见菌群有着高效杀菌作用,0.1%以下浓度对黏膜无刺激、无腐蚀、无明显毒副作用;且其水溶液为中性或弱碱性,能减少尿管上结晶析出和生物膜形成,干扰细菌在尿管上的附着。用苯扎氯铵溶液替代甲硝唑等抗菌药物进行膀胱冲洗,对留置导尿相关的尿路感染有一定的防治作用,同时避免了不合理应用抗菌药物,减少了耐药菌产生及菌群失调的机会<sup>[3]</sup>。

## 1.3 病例2基本情况

患者,女性,25岁,于2011年8月1—10日入住产科,诊断:孕39<sup>+</sup>周,G3P1LO剖宫产,持续性枕横位,产褥病。因“持续性枕横位”,于2011年8月1日在腰硬膜麻醉下行子宫下段剖宫产术+人工剥离胎盘术+清宫术,术后予头孢曲松钠/他唑巴坦和甲硝唑预防感染,缩宫及对症治疗。术后第3天患者出现体温增高达38.5℃,2011年8月6日患者体温一直波动在38.5℃,予更换盐酸莫西沙星注射液+甲硝唑抗炎治疗,并补钾、补钙、补充血浆蛋白等,患者病情好转出院。2011年8月5日分泌物培养:正常菌群生长。2011年8月1日尿常规异常:红细胞计数548.9/UL,潜血++++,白细胞+,蛋白质+,酮体+。2011年8月1—9日血常规异常:白细胞 $13.11 \times 10^9 \sim 19.27 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分数波动在81.70%~89.50%之间,2011年8月3—4日全血C反应蛋白在121~160 mg/L之间。抗感染药物使用情况如下:2011年8月1—5日以注射用头孢曲松/他唑巴坦钠1 g静脉滴注,每日2次;8月4—9日以甲硝唑注射液1 g静脉滴注,每日2次;8月6—9日以盐酸莫西沙星注射液250 ml静脉滴注,每日1次;8月10日出院带药:头孢丙烯分散片0.25 g $\times$ 12片,头孢呋辛酯片250 mg $\times$ 24片,左氧氟沙星片0.5 g $\times$ 12片,用法均为1片,口服,每日2次。

## 1.4 病例2用药分析

1.4.1 根据《抗菌药物临床应用指导原则》,剖宫产术一般选用第1代头孢菌素(结扎脐带后给药)。此例宫口开全后“持续性枕横位”行剖宫产手术,阴道检查次数相对较多,术后胎盘粘连,术后第3天开始出现体温波动,最高达38.5~39.0℃,不能排除潜在感染的可能。白细胞 $13.11 \times 10^9 \sim 19.27 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分数波动在81.70%~89.50%之间,全血C反应蛋白121~160 mg/L之间,有感染指征,因多数脆弱拟杆菌对头孢曲松/他唑巴坦钠耐药,围术期注射用头孢曲松/他唑巴坦钠联用甲硝唑注射液是合理的。妇产科厌氧菌和其他细菌的混合感染极为常见,感染较重或病原菌不明病例应与抗需氧菌药如青霉素类、头孢菌素类或氨基糖苷类联合使用,可获协同作用,解决混合感染,提高疗效<sup>[4]</sup>。

值得注意的是,美国FDA对甲硝唑的妊娠安全性分级为B级,孕妇及哺乳期妇女禁用。本药可通过胎盘进入胎儿血循环,孕妇禁用;在乳汁中的浓度与血药浓度相当。动物实验显示本药对幼鼠具致癌作用,故哺乳期妇女禁用,疗程结束后24~48 h方可重新哺乳。

1.4.2 甲硝唑合理用药频次及不良反应规避。甲硝唑注射液说明书提示:静脉滴注,治疗厌氧菌感染,首次剂量为15 mg/kg,继以7.5 mg/kg维持,每次最大剂量不超过1 g,每6~8 h 1次。其有效浓度能维持12 h。厌氧菌感染合并肾功能衰竭者,给药间隔时间应由8 h延长至12 h。甲硝唑属浓度依赖型抗菌

# 因心血管不良反应撤市的药物情况分析

毛璐\*,高杰(北京积水潭医院药剂科,北京 100035)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)06-0560-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.31

**摘要** 目的:调查近年来因心血管不良反应撤市的药品情况,总结其引发心血管不良反应的特点,为临床合理使用药物提供借鉴。方法:检索国内外文献数据库及互联网,收集近年来因引起心血管不良反应而撤市的药物及其相关信息,并进行总结。结果:近年来在国内外因心血管事件撤市的药品涉及非甾体抗炎药、减肥药、抗组胺药等十余品种。结论:临床应警惕药物的心血管不良反应,规范用药剂量及合并药物,提高临床用药的有效性和安全性。

**关键词** 心血管不良反应;撤市;分析

## Analysis of Withdrawn Drugs Because of Cardiovascular Adverse Reactions

MAO Lu,GAO Jie(Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the drugs withdrawn from the market because of cardiovascular adverse reactions in recent years, and to sum up the characteristics leading to cardiovascular adverse reactions and provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: Retrieved from domestic and foreign literature databases and the Internet, the data of drugs withdrawn from the market because of cardiovascular adverse reactions and related information were collected and summarized in recent years. RESULTS: In recent years because of cardiovascular events, more than ten drugs were withdrawn, involving non-steroidal anti-inflammatory drugs, diet pills, anti-histamine, etc. CONCLUSION: The cardiovascular adverse drug reactions should be noticed. The dosage and combined use of drugs should be standardized, in order to improve the safety and effectiveness of clinical medication.

**KEY WORDS** Cardiovascular adverse reaction; Withdraw; Analysis

药物,每日剂量1次给予,疗效增强。但由于甲硝唑不良反应常见,有15%~30%的病例出现不良反应,以消化道反应最为常见,包括恶心、呕吐、食欲不振、腹部绞痛;另有神经系统症状、荨麻疹、排尿困难、口中金属味及白细胞减少等。因此建议每日2次给药,既保证抗菌效果,又降低药品不良反应。对于浓度依赖型抗菌药物,由于药-时曲线下面积(AUC)/最低抑菌浓度(MIC) $>125$ 和 $c_{max}/MIC$ 的比值 $>8$ 时不但起效快,且能有效地杀灭细菌和抑制耐药菌株产生,临床有效率可 $>90\%$ ,故应该大剂量每日1次给药<sup>[5-7]</sup>。但硝基咪唑类抗菌药物药品不良反应如中枢神经系统毒性等有明显的浓度依赖性,根据其药动学及不良反应特点,宜每12h1次。甲硝唑所致不良反应以静脉滴注常见,为减少药品不良反应的发生,轻症感染可接受口服给药者,应选用口服;重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药,病情好转能口服时应及早转为口服给药<sup>[6-8]</sup>。

1.4.3 由于药物相互作用,甲硝唑注射液+盐酸莫西沙星注射液联用不当。莫西沙星是具有广谱杀菌作用的8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药,其抗菌谱包括厌氧菌,与甲硝唑抗厌氧菌作用重叠。此例中头孢丙烯分散片+头孢呋辛酯片+左氧氟沙星片,头孢丙烯分散片和头孢呋辛酯片均为第2代头孢菌素抗生素,而左氧氟沙星具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,对大多数肠杆菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、淋球菌等革兰阴性菌有较强的抗菌活性,3种抗菌药物的抗菌谱部分重叠。

## 2 总结

综合上述2例使用硝基咪唑类抗菌药物的病例,此类药物不合理使用主要体现在替硝唑或甲硝唑注射液无指征长时间

外用(膀胱冲洗),增加细菌耐药性;盐酸莫西沙星或哌拉西林/他唑巴坦联用硝基咪唑类抗菌药物,前2种抗菌药物对厌氧菌有抗菌作用,此种联用属抗菌谱部分重叠。甲硝唑属浓度依赖型抗菌药物,每日剂量1次给予,疗效增强;但由于甲硝唑不良反应常见,建议每日2次给药,既保证抗菌效果,又降低药品不良反应。妊娠早期(3个月内)患者应避免应用。哺乳期患者用药期间应停止哺乳。

## 参考文献

- [1] 常会民,李健珍,陈育红.膀胱冲洗与非冲洗患者尿路感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2000,10(6):435.
- [2] 李敏,姜旭东,李传刚.膀胱冲洗次数的选择及其与尿路感染相关性的研究[J].中国医科大学学报,2011,40(9):832.
- [3] 赵文彩,王蕊梅.苯扎氯铵溶液膀胱冲洗对留置导尿相关泌尿系感染发生率的影响[J].陕西医学杂志,2011,40(8):1023.
- [4] 许蓉.甲硝唑的不良反应及在临床使用中应注意的问题[J].实用医技杂志,2008,15(13):1684.
- [5] 石焕阶.根据浓度依赖型与时间依赖型抗菌药物的特点制定给药方案[J].医药导报,2009,28(9):1223.
- [6] 任少琳.甲硝唑不良反应系统性分析[J].医药导报,2009,28(3):377.
- [7] 顾鹏,邢茂,张恩娟.PK/PD理论在治疗多重耐药菌中的意义与作用[J].中国药房,2011,22(38):3616.
- [8] 谢奕如,蔡德,魏敦灿.538例腹部手术围术期抗菌药物应用分析[J].中国药房,2008,19(29):2257.

(收稿日期:2012-02-18 修回日期:2012-04-16)

\*主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药品不良反应。电话:010-58516971。E-mail:maolu@yeah.net