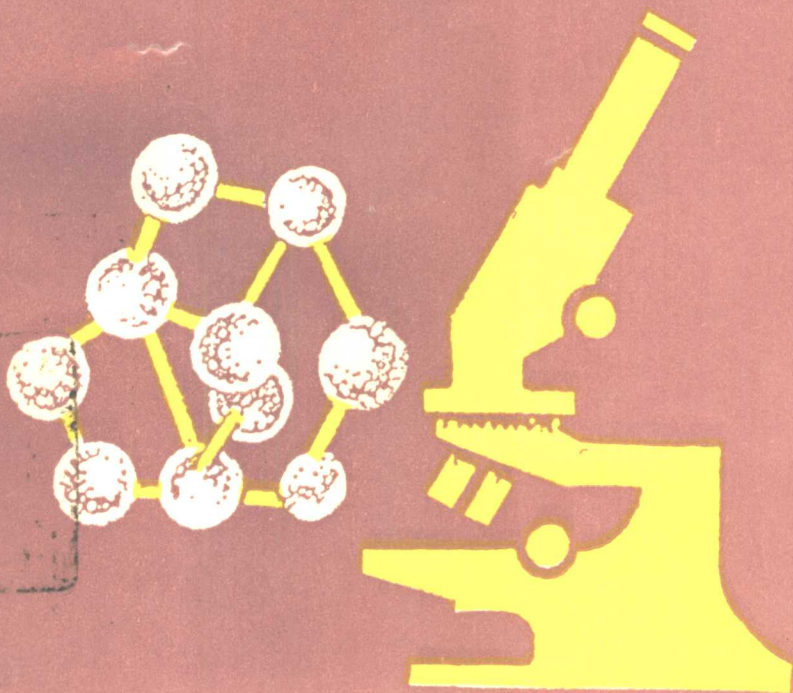


TONGJI UNIVERSITY PRESS

抗菌药物临床应用新论

主编 陈志辉 俞月琴



同济大学出版社

抗菌药物临床应用新论

主编 陈志辉 俞月琴
主审 汪伟业

同济大学出版社

(沪)新登字204号

内 容 提 要

目前临床上常用的抗菌药物已有上百种,由于对药物的特性缺乏了解,用药不当,不但造成误治,并给病员带来痛苦。本书运用国内外最新研究成果,结合作者实践经验,提出合理应用抗菌药物,保证其有效性与安全性的具体意见,对防治常见的感染性疾病、解决临床抗菌药物使用中的各种疑难杂症具有指导意义。

责任编辑 黄国新

封面设计 王肖生

抗菌药物临床应用新论

主编 陈志辉 俞月琴

出版 同济大学出版社

发行 新华书店上海发行所

印刷 同济大学印刷厂

开本 850×1168 1/32 印张 5.5 字数 150千

1994年8月第1版 1994年8月第1次印刷

印数 1—3000 定价: 8.50元

ISBN 7-5608-1485-9/R·59

序

抗菌药物在临床上应用已近半个世纪，在治疗感染性疾病中发挥了巨大作用，明显降低了病死率和并发症发生率，有效地保障了人民的生命、健康。现在感染性疾病仍较多见，在临床上常用的抗菌药物已达百余种，由于有些医生应用抗菌药物不够合理，导致产生耐药菌株，加之有些抗菌药物有一定的毒副作用，若使用不当，会增加病人痛苦，甚至引起医源性疾病。本书著者有鉴于此，参阅了近数年来国内外重要文献和几次国际会议文集资料，采纳其中的新理论、新药物和新疗法，结合作者的实践经验，针对在临床工作中经常遇到的问题，编写本书。本书阐述应用抗菌药物的基本理论，着眼于切合实际，力求新颖、简明、便捷、理论联系实际。有利于合理应用抗菌药物，保证其在临床治疗中的有效性与安全性。本书可供各级医师、护士、药剂和检验工作人员参阅。

汪伟业

1994年4月于上海

编著者名单

(以姓氏笔划为序)

王本茂	王健民	刘瑞	许国铭	朱翔
汪伟业	陈志辉	邹大进	张永生	郑茂荣
俞月琴	袁有忠	崔若兰	韩絮琳	葛绳德

目 录

第一章	抗菌药物临床应用研究概况	1
第二章	β -内酰胺类抗生素研究进展	13
第三章	氨基糖甙类抗生素临床应用研究进展	23
第四章	大环内酯类抗生素临床应用及研究进展	33
第五章	喹诺酮类抗菌药物	41
第六章	抗真菌药物临床应用进展	47
第七章	抗病毒药物临床应用进展	56
第八章	葡萄球菌感染的抗菌药物治疗	67
第九章	绿脓杆菌感染的抗菌药物治疗	76
第十章	厌氧菌感染的抗菌药物治疗	83
第十一章	细菌性肺炎的抗菌药物治疗	88
第十二章	尿路感染的抗菌治疗	92
第十三章	中枢神经系统感染的抗病原治疗	102
第十四章	免疫缺陷患者的抗感染治疗	116
第十五章	糖尿病感染的抗菌药物治疗	126
第十六章	肝肾疾患时抗菌药物的应用	130
第十七章	抗菌药物的联合应用	136
第十八章	外科围手术期抗菌药物的应用	142
第十九章	应用选择性消灭致病革兰阴性杆菌的方法预防外科 院内感染	148
第二十章	抗生素相关性腹泻	154
第二十一章	医院内感染病原菌及其耐药性变迁	159

第一章 抗菌药物临床应用研究概况

抗生素的发明与发展使抗感染治疗进入新的历史时期。抗生素问世以来,抗感染治疗发生了巨大的变化。抗生素当之无愧地被看成为抗感染治疗中施而有效的武器。目前,抗生素学已成为现代医学中的重点学科而不断发展。

一、抗生素名词变迁

自抗生素问世,特别是进入临床应用以来,名词称谓几经变迁。

首先,于40年代,被称为抗生素。定义为微生物在代谢过程中所产生的对其他种微生物的生长和活动具有抑制作用,甚至有杀灭性能的化学物质。

其次,在50年代,由于这类药物基本上都是对抗细菌的,因而被改称为抗菌素。

随后,到80年代,由于发展了抗肿瘤,抗寄生虫等药物,继续延用抗菌素就不适当,遂又仍改称为抗生素。并定义为在低浓度下就能对某些生物的生命活动具有特异性抑制作用的微生物的次级代谢产物及其衍生物。

最近,到90年代,具有特异性的抑制剂和免疫调节剂增多。名词称谓又进而改为由微生物产生,或化学合成或化学改造所得到的,具有抗生作用的物质,即对微生物和肿瘤细胞的生长和功能有抑制作用的物质。

二、抗生素学的发展动态和研究进展

(一) 抗生素在医药工业中的地位

1. 产值 抗生素的产值已在医学世界范围内居首位, 根据世界范围承担生产抗生素的重点公司提供的资料, 80年代末, 抗生素的年产值已达100亿美元左右。

2. 产量 年产量仅医用抗生素就达三万吨左右。其中 β -内酰胺类抗生素占75%左右。

(二) 近期发展

1. 发展优势 青霉素族和头孢菌素族在发展中继续保持优势。

2. 新品种商品化 单环 β -内酰胺类抗生素(Monobactams), 碳青霉烯类抗生素(Carbapenems), 和氧头孢烯类抗生素(Oxacephems)等有较强的发展。

3. 化学合成 新抗生素制备有发展。

4. 采用新技术 可获取更多抗生素衍生物。

(1) 细胞融合技术(Cell-fusion technology);

(2) 生物转化法(Biological transformation)。

5. 中国抗生素 主要仿制适合国情的抗生素, 新品种的仿制发展很快。然而, 在关贸协议签署之后, 中国的抗生素事业将面临新的挑战。目前, 已在着手研究有关策略, 加强自行研制新抗生素和引进新抗生素。

(三) 抗生素的发展方向

1. 微生物本能地和必然地对抗生素产生耐药, 为控制感染, 要求抗生素不断更新换代。 β -内酰胺类、氨基糖甙类、大环内酯类和喹诺酮类将有较大发展。

2. 现有抗生素还不能有效地控制某些微生物引起的感染。如病毒性疾患, 内脏真菌病。

3. 现有抗生素对特定部位不易达到有效的治疗浓度。

4. 现有抗生素在药效学、毒理学、药物动力学方面需要改进, 以克服缺点。

三、抗生素药代动力学应注意的问题

(一) 药代动力学的意义

1. 药效学 (Pharmacodynamics) 药效学决定药物对细菌细胞和人体细胞的作用和影响, 即决定药物的抗菌作用和毒副作用。强调抗生素应具有良好的选择性毒害作用, 要求既能杀灭细菌又对人体无害。

2. 药物动力学 (Pharmacokinetics) 它反应药物与人体的相互作用, 即药物在人体内的分布、浓度和作用时间。决定抗生素的疗效。

(二) 影响药代动力学的有关因素

1. 给药途径 药物吸收后使血浓度上升, 排出、灭活和破坏使之下降。血浓度峰值示两方面作用达到平衡。口服和肌肉注射, 血浓度上升缓慢, 峰值低, 持续时间久。静脉滴注, 特别是推注, 血浓度上升快, 峰值高, 持续时间短。

2. 给药剂量 影响血浓度上升速度快慢、峰值高低和持续时间的长短。

3. 半衰期 决定作用时间长短, 左右给药间隔时间。

4. 蛋白质结合 抗生素与血浆和组织蛋白的结合, 决定抗生素分子在体内增大情况, 进而影响抗生素的扩散率。因抗生素的分子量增大会影响对半透膜和血脑屏障的扩散。

(三) 病理情况对抗生素药代动力学的影响

1. 休克状态下组织灌注不良, 肌肉注射吸收不良。

2. 消化道功能异常影响口服给药吸收。

3. 肝肾功能损害影响药物代谢和排出, 宜根据对半衰期的影响调整剂量。

4. 脑膜炎使血脑屏障通透性增强, 使抗生素在脑脊液中的浓度升高, 有可能导致抽搐, 因而需减小剂量。但体外循环会使血脑屏障增强。

四、选用抗生素时应考虑的问题

(一) 基本分析

1. 致病菌不明确 选用抗生素应趋向广谱, 但特异性差, 副作用多。目前, 尚无对各类致病菌都具有抗菌活性的抗生素。

2. 肺部感染 可根据以下情况选用抗生素: 一般最初常由肺炎球菌和流感杆菌引起。继发感染则常为大肠杆菌和绿脓杆菌所致。有肺脓肿时, 应考虑厌氧菌的感染。

3. 尿路感染 主要考虑大肠杆菌, 约占80%。

4. 女性生殖系统感染 常由链球菌或厌氧菌引起。

5. 腹部感染 以肠道为主, 尤以大肠杆菌和厌氧菌为多。

6. 软组织损伤 以金黄色葡萄球菌为主。感染扩散到骨、关节者, 也应首先考虑金黄色葡萄球菌。

(二) 抗生素的选择

1. 明确诊断 有针对性地选用。

2. 有关法则:

(1) 一般感染, 宜单一用药, 重症者例外。

(2) 联合用药, 抗菌谱不宜互相重叠。

(3) 重症感染, 在作用基本一致的抗生素中, 以选用新药为妥。

(4) 致病菌明确, 针对性强时, 可用窄谱抗生素, 以便减少副作用。

(5) 存在于体内的菌群, 有些对窄谱抗生素敏感, 特别是革兰阳性球菌, 用青霉素和红霉素即可。

(6) 针对革兰阳性球菌中的 β -溶血性链球菌和葡萄球菌中的敏感株, 青霉素比红霉素和四环素更为有效, 耐药葡萄球菌用氟氯西林。

(7) 针对革兰阴性杆菌中的大肠杆菌选用第二、三代头孢菌素比氨苄西林更为有效。尚可采用氨基糖甙类抗生素或磺胺增效剂。针对绿脓杆菌则应选用第三代青霉素族和第三代头孢菌素, 而后者作用更强。第三代喹诺酮类抗菌药物亦有很强的抗菌作用。

(8) 针对厌氧菌来说, 尽管青霉素和红霉素都有效, 但仍以甲硝唑的抗菌作用为强。

(9) 对致病菌未能明确者,可考虑呋喃苄西林和氨基糖甙类抗生素合用。大剂量青霉素也可考虑。

3. 根据细菌种类选用抗生素:

(1) 对青霉素敏感的葡萄球菌菌株 大约占葡萄球菌的10% ~ 20%。青霉素的作用强而有力,超过任何抗生素对这类细菌的作用。

(2) 对能产生 β -内酰胺酶的葡萄球菌 甲氧西林的作用地位已被氯唑西林和氟氯西林所取代。后两者具有同等抗菌功效。然而,与氯唑西林相比,氟氯西林更易于被吸收,故较为适用。但也有认为氟氯西林的血清蛋白结合率比氯唑西林高,因而,依旧看重氯唑西林的作用。

红霉素的抗菌活性差,且易产生耐药,一般最多用4天。只适用于对青霉素过敏者。

克林霉素的作用可替代青霉素,由于有可能随之发生假膜性肠炎,故不宜先于红霉素使用。

万古霉素曾被认为毒性强而被限用。已证实其毒性来自杂质,由于制药技术改进,问题已获解决。二甲基万古霉素亦具有较强抗菌活性。

头孢菌素对产生 β -内酰胺酶的葡萄球菌的抗菌活性低。头孢唑啉和头孢拉定仍受重视。

澳格门汀(Augmentin)为阿莫西林和克拉维酸的合剂。阿莫西林的结构近似氨苄西林,但更易穿过体液间隙。克拉维酸是棒状链霉菌产生的双环 β -内酰胺,和细菌产生的 β -内酰胺酶结合,对革兰阳性细菌和革兰阴性细菌产生的 β -内酰胺酶有高度的抑制作用,而使阿莫西林得以充分发挥作用,它本身还具有微弱抗菌作用。

新的肽类药物 壁霉素(Teicoplanin)对MRSA的作用强,毒性比万古霉素小。

酯肽类药物 Daptomycin (Ly-146032)对MRSA也强,而且与氨基糖甙类抗生素有协同作用。

半合成青霉素中,羧苄西林、哌拉西林、替卡西林和呋苄西林等,对产生 β -内酰胺酶的葡萄球菌均无效。

氨基糖甙类中的新药Arbekacin对MRSA 的各种钝化酶都较为稳定, 且抗菌作用也强, 与氨基糖甙类抗生素之间无交叉耐药。

(3) 对 β -溶血性链球菌 β -溶血性链球菌分为A, B, C, G和F族。仅A族菌株感染需要治疗, A族 β -溶血性链球菌, 即化脓性链球菌, 其感染可使用青霉素G和青霉素V治疗。该菌引起的败血症应尽量用青霉素。遇有对青霉素过敏的情况, 应审慎检查, 重予评价。如需采用, 应伴之以抗组织胺药和类固醇, 以防过敏反应。并应准备肾上腺素和有关急救用药。

青霉素族其他产品和头孢菌素族的抗生素有效, 红霉素有效, Co-trimoxazole也有效。

四环素族的抗生素通常无效, 氨基糖甙类抗生素和甲硝唑均无效。

(4) 肺炎球菌 其抗生素的敏感模式与上述 β -溶血性链球菌基本一致。庆大霉素有中度抗菌活力。

(5) 肠球菌(指粪链球菌) 可参与腹腔和胆道的混合感染, 尚可引起尿路感染和细菌性心内膜炎。可用氨苄西林和庆大霉素。

(6) 包括需氧革兰阴性菌一大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌和变性杆菌; 机会致病菌—沙雷杆菌、枸橼酸杆菌和不动杆菌。

本组细菌的致病力往往低于革兰阳性球菌。在腹部和尿路感染中占较为重要的位置。在免疫功能或解剖方面呈现缺陷时, 可致续发感染, 很少引起原发性肺部感染。但对肺部原有感染和病变的病人, 特别是老年病人和使用人工通气的病人, 则易致院内感染。

本组细菌引起的败血症, 其病情发展速度不如革兰阳性细菌所致的败血症快, 但却可导致内毒素性休克和DIC。

本组细菌多对广谱抗生素敏感, 但常需较大剂量才能起到抑菌、特别是杀菌作用, 广谱的青霉素、头孢菌素和氨基糖甙类抗生素有效, Co-trimoxazole也有效。氨基糖甙类抗生素的奏效剂量和中毒剂量较为接近, 临床大剂量使用应慎重, 本组细菌引起的严重感染, 宜采取联合用药, 常用的联合为广谱的青霉素和氨基糖甙类。

(7) 假单胞菌属 氨基糖甙类抗生素有中等效果。以阿米卡星作

用较好。

青霉素族中羧苄西林有效，替卡西林更强2~4倍。本族抗生素与氨基糖甙类抗生素合用可获协同作用。

替卡西林长期使用，可致钠负荷增大，并有钾的丢失，致低钾血症。在大剂量使用下血浓度过高可致血小板功能不全，进而引起出血。

青霉素族中的脲酰青霉素包括美洛西林、阿洛西林和哌拉西林。对假单胞菌属以哌拉西林的作用为佳，阿洛西林次之，而美洛西林较差。

尿路感染宜选用卡非西林(Carfecillin)，即羧苄西林的酯类，经口服，在肠道中释放羧苄西林，被吸收的量仅够维持在尿路中抗假单胞菌感染的作用。

第三代头孢菌素，以头孢哌酮和头孢他啶的作用较强，头孢三嗪的半衰期长，可减少给药次数。

多粘菌素B和粘菌素也有效，因其有肾毒性等副作用，故现已较少使用，但在一定条件下，仍在发挥作用。多粘菌素B还可阻断IL-6产生，IL-6可致感染性休克死亡。

喹诺酮类药物第二、三代产品的疗效较突出，如环丙沙星值得重视。

(8) 厌氧菌 无芽胞厌氧菌值得注意。在外科中尤为重要。常见的类杆菌有脆弱类杆菌、消化球菌和消化链球菌。

青霉素族和头孢菌素族的抗生素虽有效，但对类杆菌属，特别是脆弱类杆菌，效果差，这是由于后者产生的 β -内酰胺酶所致。

首选药物当为甲硝唑。其他尚可选用红霉素、四环素、氯霉素和克林霉素。

五、抗生素的联合应用

(一) 联合应用抗生素的目的

1. 增宽抗菌谱，增强抗菌力。

2. 减小剂量，减少毒副作用。
3. 防止耐药菌株形成。
4. 有利于防治复合菌感染。
5. 针对致病菌和药敏不明确的严重感染。

(二) 抗生素联合应用的作用规律

1. 两种抑菌抗生素联合，作用不会超过累加。
2. 两种杀菌抗生素联合，可呈协同作用。
3. 杀菌和抑菌抗生素联合，则会出现拮抗。

因杀菌抗生素易对繁殖中的细菌显示作用，而抑菌抗生素能抑制细菌繁殖，致使杀菌抗生素难以发挥作用。

4. 有关规律：

(1) 照例会对杀菌抗生素产生拮抗的抑菌抗生素，如氯霉素、四环素。

(2) 低浓度抑菌，高浓度杀菌的抗生素，分别拮抗或加强其他杀菌抗生素的作用者，如红霉素、新生霉素。

(3) 可被抑菌抗生素拮抗的抗生素，如青霉素、头孢菌素。

(4) 不能被抑菌抗生素拮抗的杀菌抗生素，如多粘菌素、杆菌肽。

(5) 对抗生素产生缓慢拮抗作用的抗菌剂，如磺胺、环丝氨酸。

(三) 联合应用抗生素的缺点

1. 不良反应 毒副作用有所增强。

2. 灭活作用 羧苄西林、氨苄西林、甲氧西林和氯唑西林等在过大浓度下，可使氨基糖甙类抗生素灭活。

3. 联合用药不当混合，可致注射液结晶沉淀，如青霉素族抗生素与多粘菌素B。

4. 联合用药无效，遭致诊断困难。

(1) 未能选用有效药物。

(2) 拮抗作用干扰。

(3) 所有抗生素中某种致发热反应。

5. 机会感染 联合用药也可能覆盖所有的致病菌。

6. 严重耗费 部分药品价格昂贵, 造成严重浪费。

六、抗生素的预防应用

(一) 防治感染性疾病

防治感染性疾病中, 抗生素预防应用被认为是积极而又主动的措施。但却带有一定的盲目性。常在致病菌不明确, 感染部位不明白, 机体抵抗力不清楚的情况下, 凭主观推测或凭经验处置。不难理解, 盲目性会带来滥用抗生素的错误作法, 并会因此遭致不良后果。

一般情况下, 对机体抵抗力良好者, 在无特殊顾忌时, 不妨通过严密观察, 以便有根据地采取针对性强的抗菌治疗。

对免疫机能减低, 特别是免疫缺陷者, 则应在加强综合防治中, 不失时机地采用预防性抗生素。若不予以重视和采用有效措施, 待用药指征得以明确时, 常已处于坐失良机的境地。

(二) 有针对性地控制感染病灶

感染性病灶常作为隐蔽的感染性疾病或并发症的策源地, 不时会构成对机体的严重威胁, 因而有必要在机体处于不良情况下, 在对感染性疾病的易感性得到加强时, 或在病灶受到骚扰时, 应及时按平时掌握的微生物学调查资料果断用药。同时, 不放松对药物的有效性作出判断。以便在必要时, 及时调整抗生素的使用方案。如风湿性疾病的患者, 可以在必要时, 特别要接受拔牙术, 尤其是因二尖瓣病变需要进行瓣膜置换术时, 应该于术前及早使用有效抗生素, 以谋求对病灶的控制, 从而防止致病菌的入侵和扩散。

(三) 对预防性应用抗生素的争议

关于抗生素预防性应用的作用尚待深入探讨, 以谋求客观评价。

(四) 抗生素预防性应用在外科领域的作用

长期以来, 有关在外科领域采用预防性抗生素防治感染的问题仍在发展。

1. 外科手术预防性使用抗生素的原则:

(1) 无菌手术，不需要采用预防性抗生素治疗。

(2) 沾染性手术，原则上靠无菌操作，不排除预防性使用抗生素的可能。

(3) 感染性手术，有必要采取预防性抗生素的防治性措施。

2. 外科手术预防性抗生素的用法：

近年来认为，既往对预防性抗生素应用效果的怀疑，主要是用药的时机和方法不合要求。尽管手术前后用药多日，效果仍不理想。

目前，强调在关键时刻，血清中抗生素应达到和保持在有效的浓度之上。

(1) 用药时机 在术前用药中，特别强调时机，关键时刻是术前1~2h，甚至强调到临赴手术室，或到临上麻醉药时给药，以保证手术一开始，就在有效的抗生素的浓度保护之下。

(2) 术中追加抗生素的剂量 手术时间过长，术中失血失液较多，使术前所用抗生素难以在体内，特别是在手术部位，维持在有效浓度以上时，必须给予追加剂量。

(3) 术后继续用药 根据情况掌握术后抗生素的使用，以加强和巩固手术中用药的效果。

一般多掌握用药到术后2~3天。术后总体病情需要可以继续用药，不受此限。

七、临床应用抗生素的政策问题

(一) 滥用抗生素情况分析

1. 有人指出，在住院病人中半数病人的病情不需要用抗生素。目前，滥用情况普遍存在。有的医院抗生素使用率，在住院病人中竟高达90%。

2. 滥用抗生素的情况反映在以下现象：

(1) 病情不需要用抗生素者也用了抗生素。

(2) 所用剂量不是最小有效剂量。

(3) 持续疗程不是最短必需疗程。

(4) 所选药物在抗菌作用方面不是最有效，在价格方面不是最便宜。

(二) 解决滥用抗生素问题的原则和方法

1. 加强教育制止滥用：

(1) 指导思想 用得小心，选得精明。

用最有效，毒副作用最小的和价格最便宜的抗生素。应在治疗有效的前提下，把握好剂量和疗程，即最小有效剂量和最短有效疗程。

(2) 医院设置抗生素中心组 制定用抗生素的原则，定期发布有关感染和抗生素的调查报告和组织学术活动。

2. 遵守政策合理使用：

(1) 明确诊断感染，采取培养标本之后，才允许用药。

(2) 确实认为有真正需要时，才能给药。

(3) 预防性用药，只在有预防有效的充分依据下，才能用药。

(4) 疗程和防程要尽量缩短。

(5) 按致病菌选用最为敏感的抗生素。

(6) 第一线药物应依据当地的调查结果和经验。

(7) 按敏感试验结果和临床治疗反应做调整。

(8) 掌握剂量和给药途径以达有效的浓度。

(9) 了解药代动力学以保证感染部位能得到足以控制的药物。

(10) 避免毒副作用大的抗生素。

(11) 适当使用、从严掌握。有效价廉药物可作一线。贵重新药用关键时刻，可作二线。以利老药继续发挥作用，使新药推迟耐药。

(12) 联合使用抗生素以求协同作用。原则上不超过两种联合。各族药物特性相似，只选一种。

(13) 测肿瘤坏死因子(TNF)，据情用免疫疗法，调节细胞因子，以免自身损伤，注意抗生素在杀菌中损伤机体。

八、抗生素的临床应用和致病菌的变迁