

全国抗生素合理应用

巡 讲



主 办：中华医学会中华全科医师杂志
协 办：广州白云山制药股份有限公司
广州白云山制药总厂

目 录

专家讲义

细菌耐药检测与抗生素合理使用——李家泰.....	1-1
特殊人群抗生素的合理使用——王睿.....	2-1
我国革兰氏阳性致病球菌的耐药现状及合理用药——李忠思.....	3-1
从细菌耐药机理研究抗菌药物合理应用——唐春英.....	4-1
抗菌药物的不良反应及其防治基本原则——赵香兰.....	5-1

附《抗菌药物临床应用指导原则》

《抗菌药物临床应用指导原则》	1
----------------------	---

细菌耐药监测与抗菌药物的合理使用

李家泰

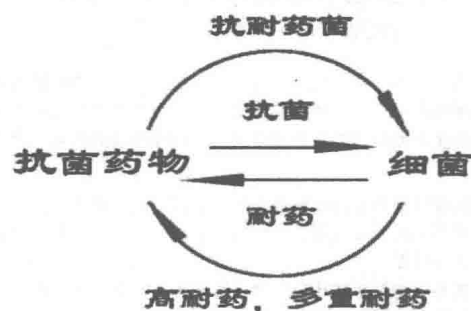
北京大学 临床药理研究所



不合理使用抗菌药物的危害

- 1 细菌产生耐药性
- 2 菌群失调，导致二重感染
- 3 药不对症，感染加重恶化
- 4 引起药源性不良反应，轻者感到不适，不便，重者致残，死亡
- 5 浪费药物资源，增加医疗费用负担

细菌为什么会对抗菌药物产生耐药性

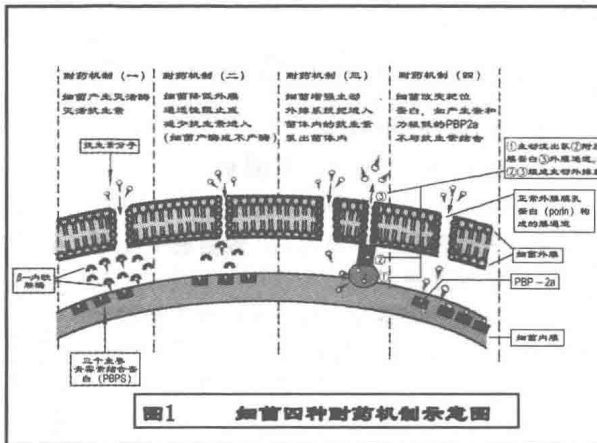


全球关注的高耐药多重耐药菌

多重耐药结核分枝杆菌 MDR-TB
甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 MRSA
万古霉素耐药金黄色葡萄球菌 VRSA
万古霉素耐药肠球菌 VRE (VREF)
(万古霉素耐药屎肠球菌)
青霉素耐药肺炎链球菌 PRSP
三代头孢菌素耐药的肠杆菌科阴性杆菌

细菌耐药机制

- 1 细菌产生灭活酶灭活抗生素
- 2 细菌降低外膜通透性阻止或减少抗生素进入菌体
- 3 细菌增强主动外排系统把进入菌体的抗生素泵出菌体外
- 4 细菌改变靶位蛋白，如产生亲和力极低的青霉素结合蛋白 (PBP-2a) 不与抗生素结合



抗菌药物不合理或不恰当使用原因分析

1. 缺乏正确的病原学诊断的依据
2. 对发热病人不作常规细菌学与病毒学诊断性检验, 使临床上普遍存在把抗菌药不恰当地用于非细菌感染病人。
3. 缺少可指导经验治疗的细菌耐药监测研究资料。
4. 对医生没有定期的知识更新再教育, 使许多医生不易做到恰当的经验治疗。
5. 某些信息的误导。
6. 受其它非技术因素的影响

恰当的细菌耐药检测对合理使用抗菌药物的重要意义

1. 提供本国、本地、本院细菌耐药状况, 发展规律、某些致病菌耐药率增高趋向, 和各种抗菌药物对这些耐药菌的抗菌作用强弱, 耐药率和敏感率的高低可帮助医生选择恰当的抗菌药物进行经验治疗。
2. 定期进行细菌耐药监测可获悉那些致病前容易或不容易发生耐药性, 其耐药性发展与那些抗生素过多使用有关, 可据此制定抗生素调整政策。
3. 可从抗菌作用与敏感率比较中找出对耐药菌有效抗菌药物。
4. 为研究开发新药提供重要线索或思路, 促进新药开发。
5. 促进细菌检验质量, 提高细菌学诊断水平。

抗菌药物合理使用的策略

(一) 抗菌药物合理使用的管理策略

(二) 抗菌药物合理使用的技术策略

抗菌药物合理使用的管理策略

- 1 抗菌药物应明确规定为处方药物
- 2 加强细菌耐药性监测研究
- 3 加强各级医院临床微生物检验实验室的建设
- 4 加强医师定期的知识更新再教育
- 5 加强对公众正确对待感染性疾病的宣传教育
- 6 加强对药品市场营销的管理

抗菌药物合理使用的技术策略

1. 注意机体、致病原与抗菌药物三者关系, 促使三者关系向有利于杀灭致病菌, 无损机体功能, 使感染康复的方向发展。

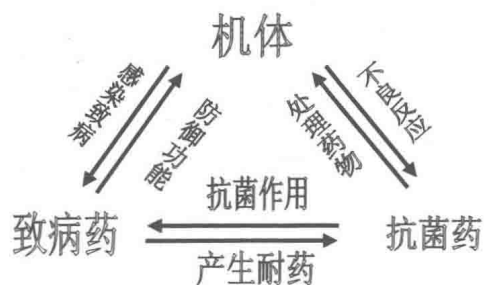


图2 机体、致病原与抗菌药相互关系

技术策略1 (续)

致病菌: 根据致病菌种类、敏感试验结果或根据细菌监测经验选择有效抗菌药发挥杀菌作用。

抗菌药: 选择安全性好, 易达到感染部位, 并在该部位保持有效抗菌浓度, 并根据PK/PD相关性确定剂量、给药次数与给药途径。

机体: 改善机体条件, 提高免疫功能和防御机能, 促进感染康复

技术策略 (2—6)

2. 应获得足以作出细菌感染临床诊断的客观依据
3. 应争取获得细菌感染病原学诊断依据
4. 根据细菌耐药监测研究结果, 选择有效抗菌药物
5. 应根据各专业感染疾患严重程度制定抗菌药物分级使用原则
6. 应制定抗菌药物联合使用策略与抗菌药物预防应用策略

技术策略 (7—8)

7. 根据机体状况, 致病原敏感程度与可选用的抗菌药物性能, 制定治疗方案
8. 根据抗菌药物PK/PD相关性指标, 检验治疗方案中剂量, 给药间隔及给药途径是否恰当, 必要时应作出调整使药物发挥最佳治疗作用

技术策略 (9—10)

9. 缺乏病原学诊断的重症患者应根据细菌监测研究资料及专业临床经验, 选用广谱、强效、安全的抗菌药物进行经验治疗。
10. 一旦有了病原学诊断, 应结合临床表现调整治疗方案, 如病原学诊断与临床不符, 可在经验治疗基础上兼顾检出的致病菌制订合理治疗方案。
11. 案。

技术策略 (11—12)

11. 不论是否检出病原菌, 均应以临床是否有效作为监控治疗方案正确与否的主要标准。
12. 一旦诊断确定为某种传染性较强的致病菌引起的感染, 或诊断不明但已有引起暴发流行的趋向, 应及时报告当地卫生管理当局, 并立即采取必要的隔离措施, 防止扩散。

合理使用抗生素的技术方法

1. 应根据本国细菌耐药监测结果选用有效抗菌药物。
2. 根据所选抗菌药物PK/PD相关性指标确定给药剂量和给药方法。
3. 需要联合应用抗菌药物时应注意选用合理的联合。
4. 合理的预防应用抗菌药物。
5. 根据本国与当地细菌耐药检测经验，制定本地区或本单位常见致病菌感染可选用或可更换的抗菌药物名单，供本地区或本单位医生参考。

技术方法 1

应根据本国细菌耐药监测结果选用抗菌药物

——各国细菌耐药监测结果中，某些细菌对某些药物的耐药率有很大差别。

——各国临床常用的抗菌药物由于上市情况不同，或医生用药习惯的不同，在某些品种上有很大差别。

技术方法 1（续1）

举例1:

喹诺酮类对大肠杆菌耐药率我国高达50%—60%，明显高于欧美国家，因而对泌尿系统感染用药策略，我国与西方国家制定的指南就应有区别：①不作为一线经验治疗用药；②应根据敏感试验结果才用喹诺酮类药。

方法 1（续2）

举例2:

我国BRSSG监测结果肺炎链球菌对青霉素耐药率PRSP不到5%（98-99 2.5%，00-01 3.3%，02-03 2.9%），低于欧美国家和某些亚洲地区，青G中介率在我国已有所上升（PISP20%，23.3%，32.4%），但仍低于高耐药率的某些国家和地区。

方法 1（续3）

我国肺炎链球菌感染的用药策略不应盲目用三代头孢菌素。由于PSSP仍占大多数，一般肺炎链球菌感染，病情不危重时均可照常使用青霉素G或氨苄西林静脉输注。PRSP感染、PISP病情较重者、或PISP病情虽不重但使用青霉素48小时病情未好转者均应使用头孢噻肟（每天3-4次）或头孢曲松（每日1-2次）进行治疗，若以上治疗疗效不明显，或病情危重者应改用万古霉素或去甲万古霉素治疗。

方法 1（续4）

举例3:

耐绿假单胞菌对氨基糖苷类庆大霉素的耐药率我国BRSSG（00-01）监测结果为32.8%，明显高于美国耐药率15%，这与我国这类抗生素使用远较美国广泛有关。

方法 1 (续5)

举例4:

西方国家没有上市舒普乐(头孢哌酮/舒巴坦),因此临床广泛用的是哌拉西林/他佐巴坦,所有书籍、文献及指南中都未记载舒普深,但我国90年代就已上市该品种,早已选入国家基本药,并已被各地收录于医疗保险药品名单中,临床广泛用于中、重度感染,疗效显著,已证明是重症感染,特别是非发酵菌引起的重症感染,较好的经验治疗药物之一。

图3 阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、枸橼酸菌属属、产碱杆菌属和沙雷菌属
对内酰胺类抗生素耐药率比较

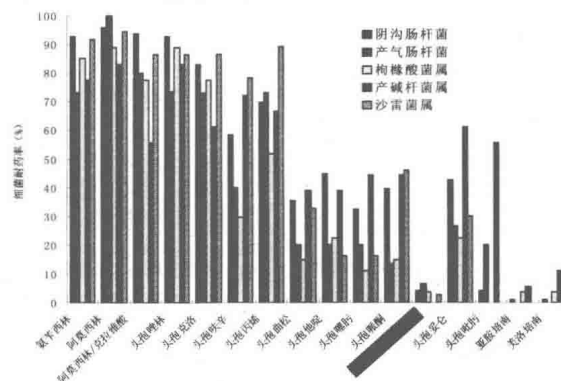
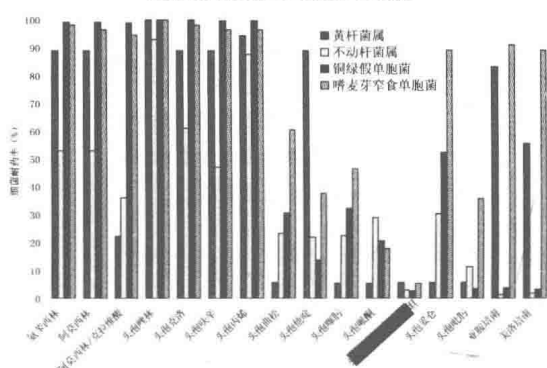


图4 黄杆菌属、不动杆菌属、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌
对内酰胺类抗生素耐药率比较



技术方法 2

2 根据PK-PD相关性指标确定抗菌药剂量与给药方法

(1) 浓度依赖性抗菌药物：包括喹诺酮类，氨基糖苷类，四环素，克拉霉素，阿奇霉素，甲硝唑。
判定此类药物能否达到满意疗效的指征为：
PK/PD: AUC/MIC (AUC) 或 Peak/MIC
AUC ≥ 12.5
Peak/MIC ≥ 10-12.5

PK=Pharmacokinetics,药代动力学
PD=Pharmacodynamics,药效动力学
AUC: 曲线下面积 (PK参数)
Peak: 血药浓度 (PK参数)
MIC: 最低抑菌浓度 (PD参数)

技术方法 2 (续1)

(2) 时间依赖性抗菌药物：包括β-内酰胺类，林可霉素类，红霉素及糖肽类抗生素等
评价时间依赖性抗菌药物治疗方案是否能达到杀菌目的的指标为：
 $\text{Time} > \text{MIC}$ ($> \text{MIC}$)

Time>MIC $\geq 40\%$ —50% (一般可达到满意杀菌效果)
T>MIC $\geq 60\%$ —70% (能达到很满意杀菌效果)

T>MIC 是指在治疗药物的药时曲线上,用该药对主要致病菌的MIC₉₀值做标线,求出超过MIC₉₀的血药浓度维持时间占给药间隔时间的百分率。

Time>MIC 计算举例:

技术方法 2 (续2)

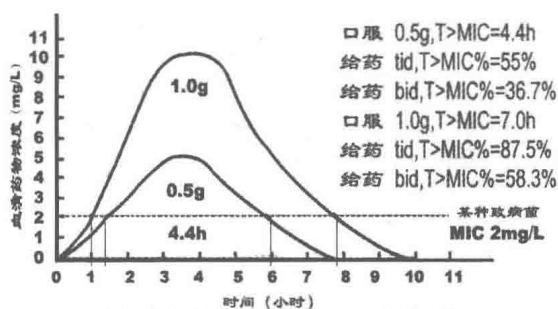
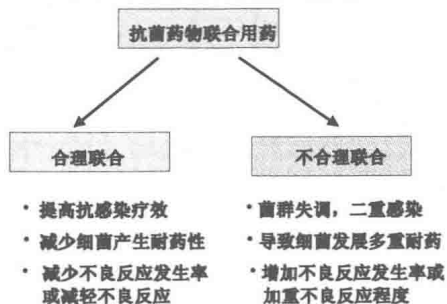


圖1 藥時曲線示意图 (基种 β -内酰胺类抗生素)

技术方法3

3 选用合理的抗菌药物的联合方案



技术方法3 (续1)

抗菌药物联合用药的模式

- 1 酶抑制剂与抗菌药物联合制剂：
 - β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂
 - 磺胺药/四氢叶酸还原酶抑制剂 (TMP)
- 2 有协同作用的二药联合：
 - 如青霉素类或头孢菌素类某个品种/氨基糖苷类某个品种
- 3 有相同抗菌作用的药物2-4种药物联合以加强抗菌作用，减少耐药性
 - 抗结核四联化疗，三联或二联化疗
 - 二种抗铜绿假单胞菌抗生素联用治疗铜绿假单胞菌感染

技术方法3 (续2)

- 4 不同抗菌作用药物联合，分别针对混合感染中某种致病菌，如以下混合感染
 - 革兰阳性菌与革兰阴性菌混合感染
 - 需氧菌与厌氧菌混合感染
 - 细菌与真菌混合感染
- 5 细菌培养虽阳性，但单药治疗效果不明显，可能作用强度不够或有混合感染应改为联合用药
- 6 病原菌不明的危重感染，应联合用药经验治疗，并根据病情考虑选药覆盖阳性球菌，阴性杆菌，真菌和/或厌氧菌

技术方法4

- 4 合理的预防应用抗菌药物。
 - (1) 抗菌药物预防应用中存在的问题
 - (2) 预防应用抗菌药物应注意的原则
 - (3) 抗菌药物预防用药实例

(1) 抗菌药物预防应用存在的问题

- 1 伤风感冒一发烧就用抗菌药物预防细菌继发感染
- 2 慢性感染患者在二次急性加重间歇期服用抗生素预防复发
- 3 外科非污染手术常规在术前后预防应用抗生素
- 4 围术期预防应用抗生素不恰当地延长预防用药时间
- 5 围术期预防应用抗生素不恰当地选用超广谱抗生素
- 6 对门诊就诊病人不问是否为细菌感染，一律处方中给予抗菌药物
- 7 家庭自备抗菌药，老人小儿略有不适即服用抗菌药物

(2) 预防应用抗生素应注意的原则

- 1 伤风感冒若无继发细菌感染指征，不应预防使用抗生素
- 2 除病人存在高危因素且继发感染对病人有严重影响甚至危及生命，一般慢性感染病人不采取预防应用抗生素的措施
- 3 原则上广谱强效抗生素及刚上市不久的新品种不应作预防应用
- 4 非污染的一般性非高危手术原则上不需预防应用抗生素
- 5 需实施围术期预防应用抗生素的外科，妇科手术应遵照围术期预防使用抗生素的方法进行，不应随意增加给药次数与天数
- 6 选作预防应用的抗生素应符合有效安全的原则，一般只用一种药物，不采用2种或2种以上抗菌药作联合预防应用
- 7 不应依赖抗生素预防应用而忽略手术本身与术前后的无菌操作及环境、手术器械与用品的严格消毒措施

(3) 抗菌药物预防用药实例

内科系统

- 1 有风湿热病史或患有风湿性心脏病小儿和青少年为防止反复发作
β-溶血链球菌咽炎引起风湿热复发和风湿性心脏病加重
预防用药：苄星青霉素120万单位（万U），肌肉注射每月1次，持续到成年甚至更长
- 2 糖尿病患者或心脏瓣膜病患者
(1) 拔牙或扁桃体手术前，青霉素160万U—240万U，静脉滴注1次或氟苯西林2g 静脉滴注1次，术后静脉滴注每日2-3次，给药1-2天
(2) 其他手术，术前头孢唑啉1g静脉滴注1次，术后每日静脉滴注2次，给药1-2天。或用头孢呋辛术前1.5g静脉滴注1次，术后每日静脉滴注2次，给药1-2天

- 3 流行性脑膜炎：流行季节，流行区，与流脑病人密切接触者人群
磺胺嘧啶1-2g/日，分2次口服（小儿0.25-0.5g/日，分2次口服）
同服等量碳酸氢钠
- 4 其它细菌疫情应针对致病菌选用预防药物。如炭疽杆菌，与该菌引起的呼吸道感染病人密切接触者，可用环丙沙星或左氧沙星片剂口服 每次0.25-0.3g，每日2次进行预防，如已发病，则用以下一种药物的静脉注射滴注（青霉素，氟苯西林，环丙沙星，左氧沙星）。剂量用说明书中剂量范围的高限，青霉素类每日静脉滴注3-4次，氟喹诺酮类每日静脉滴注2次。

抗菌药物预防用药实例

外科系统

- 1 非污染手术原则上不必预防使用抗生素，必要时术前，术中，术后各1次；静脉滴注头孢唑啉各1g
- 2 非污染高危手术（心血管手术，脑外科手术，器官移植手术等）应预防使用抗生素
方法：头孢唑啉或头孢呋辛
术前：1.5g静脉滴注1次
术后：1.5g静脉滴注 每12小时一次，2-3天
- 3 胃肠道污染手术应预防使用抗菌药物
方法：术前（1）口服新霉素加红霉素清洁肠道
（2）头孢唑啉1-2g静脉滴注联合甲硝唑0.5g静脉滴注
术中开始 用头孢唑啉1-2g静脉滴注联合甲硝唑0.5g静脉滴注 每日2次 连续2-3天
如术后发生感染应根据临床与致病菌敏感试验结果调整给药方案进行抗感染治疗

常见致病菌感染的抗菌药物选择和经验治疗

- 1 分析可能的致病菌及其对各类抗菌药敏感度和临床治疗经验选择抗菌药（举例见附表1）
- 2 根据感染发展规律及其严重程度选择抗菌药物
细菌性局部感染
→ 菌血症 → 脓毒症 (sepsis) → 感染中毒休克
- 3 分析感染与基础病的关系选择抗菌药物

各种致病菌抗菌药物选择举例1

感染致病菌	抗菌药物选择	可供更换的抗菌药
G+球菌		
金黄色葡萄球菌 (MSSA)	耐酶青霉素： 苯唑西林 邻氯西林 氟氯西林	一代头孢菌素，红霉素 新大环内酯类，林可霉素 类，氨基糖苷类，碳青霉 烯类（重症）
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	糖肽类抗生素： 万古霉素 去甲万古霉素 替考拉宁	新糖肽类抗生素或新抗阳性 球菌 抗菌药物联合以下一 种抗菌药：利福平，呋喃地 莫西沙星，加替沙星。
肺炎链球菌 (PSSP)	青霉素，氟苯西林	一代头孢菌素，红霉素 新大环内酯类，新喹诺酮类
肺炎链球菌 (PISP)	青霉素，氟苯西林 头孢呋辛 注射剂	新喹诺酮类，重症者头孢曲 松或头孢曲松
肺炎链球菌 (PRSP)	头孢唑啉 头孢曲松	头孢呋辛，阿莫西林/克拉维酸 头孢唑啉，头孢曲松，新喹诺酮类 万古霉素，去甲万古霉素，替考拉宁

各种致病菌抗菌药物选择举例2

感染致病菌	抗菌药物选择	可供更换的抗菌药
G-球菌		
脑膜炎奈瑟球菌	青霉素或氟苯西林 联合氨基糖苷类	头孢唑啉，头孢曲松
淋病奈瑟球菌	头孢曲松	口服三代头孢（头孢泊肟 酯头孢呋辛匹酯），大观霉 素新喹诺酮类
G-杆菌（肠杆菌科）		
大肠埃希菌 （全身感染）	一代，二代头孢菌素 三代头孢菌素（头孢他啶） 四代头孢菌素（头孢吡肟） 头孢唑肟/舒巴坦	一代，二代头孢菌素 替卡西林/克拉维酸 哌拉西林/他佐巴坦 氨基糖苷类 碳青霉烯类（重症） 美洛培南、亚胺培南/西司 他丁 氨基糖苷类，新喹诺酮类
肠杆菌（阴沟肠 杆菌，产气肠杆菌）	四代头孢菌素头孢吡肟 危重者碳青霉烯类	

附表1 各类感染菌抗菌药物选择举例（续）

感染疾病菌	抗菌药物选择	可供更换的抗菌药物
G-非发酵杆菌 铜绿假单胞菌	(1) 头孢他啶单独或联合环丙沙星 (2) 碳青霉烯类 (3) 哌拉西林 / 他佐巴坦 (4) 头孢唑肟 / 舒巴坦 (5) 头孢吡肟（四代）	(1) 环丙沙星，阿洛西林，奥格西林 哌拉西林联合氨基糖苷类 (2) 替卡西林 / 克拉维酸 (3) 氨基糖 / 环丙沙星或氨基糖苷类
非典型病原体 肺炎支原体 肺炎衣原体	新大环内酯类（阿奇霉素，克拉霉素）	新氟喹诺酮类（左氧沙星，莫西沙星，加替沙星，克罗沙星） 新大环内酯类（罗红霉素） 多西环素 阿奇霉素，克拉霉素，多西环素 复方磺胺甲噁唑
军团菌	红霉素单独或与利福平联合或与新氟喹诺酮联合	
螺旋菌科 幽门螺杆菌	克拉霉素	四环素，多西环素，新大环内酯类 新氟喹诺酮类

附表1 各类感染菌抗菌药物选择举例（续2）

感染疾病菌	抗菌药物选择	可供更换的抗菌药物
G+杆菌（需氧） 炭疽杆菌	青霉素，氟苯西林 环丙沙星，氧氟沙星	新氟喹诺酮类（左氧沙星，莫西沙星，加替沙星）
G+杆菌（厌氧） 艰难梭状芽孢杆菌	甲硝唑，万古霉素	替硝唑，去甲万古霉素 头霉素类（头孢西丁，头孢替坦）
结核分枝杆菌	四联化疗： 异烟肼/利福平/乙胺丁醇/吡嗪酰胺 三联化疗： 异烟肼/利福平 三联化疗： 异烟肼/利福平/吡嗪酰胺	抗结核基本药： 异烟肼，利福平，链霉素 对氨基水杨酸，乙胺丁醇 吡嗪酰胺，利福喷丁 丙硫异烟肼 三联化疗为基础可联合吡嗪酰胺或另一个以上基本药可组成三联化疗

谢 谢

特殊人群抗菌药物合理应用

王 睿 解放军总医院临床药理研究室

抗菌药物是临床常用抗感染药物,随着新的抗菌药物不断出现,在药物的敏感度、耐药性等方面出现了新情况。如何合理用药已成为提高治愈率,确保医疗质量的重要课题。由于特殊人群在使用抗菌药物时的特殊性,本文将针对各人群病理、生理特点,抗菌药物使用的药效学、药代动力学及其用药选择原则等方面对老年人,儿童,妊娠期、哺乳期妇女,肝、肾功能不全者等一些特殊人群的抗菌药物的合理应用作一全面而详细地综述。

一、老年人抗菌药物的合理应用

(一) 老年人病理、生理特点

1、老年人感染机会增多 由于老年人的组织器官呈退行性变,免疫防御功能降低,易罹患各种感染。老年人中呼吸系统疾病、心血管疾病和恶性肿瘤等发病的增多、以及免疫功能的低下、白细胞吞噬功能减弱等均是菌血症发生率增高的重要因素,继菌血症增多,败血症、感染性心内膜炎等的发病率亦相应升高。老年人胆汁中亦常有细菌,胃酸减少后胃液和胃粘膜中亦易有细菌生长,为胆系感染、胃肠道感染易于发生的重要原因。

2、老年人常见感染 老年人常患有各种慢性病易诱发各种感染,包括肺部和支气管感染、尿路感染、胆道感染、败血症、细菌性心内膜炎、前列腺炎、伪膜性肠炎、术后感染等。感染时由于机体反应性差,临床表现常不典型或不显著,且可为原发病表现掩盖;以致造成早期诊断的困难而贻误诊治。

老年人感染的常见病原菌常为革兰阴性杆菌,如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、产气杆菌属、变形杆菌属和铜绿假单胞菌等,其次也可金黄色葡萄球菌、肠球菌属、肺炎链球菌、草绿色链球菌、溶血性链球菌等,其他尚有真菌及厌氧菌等。

(二) 老年人的药代动力学特点

基于老年人患有多种疾病及老年人药代动力学的特殊性,加之免疫功能减退,机体耐受能力减弱,使用抗菌药物机会增多,不良反应发生率也较高。

1、药物的吸收

老年人随着增龄发生的胃肠道组织与功能变化会影响药物吸收。体内胃酸减少和胃内容物 PH 升高使药物崩解延缓,溶解度降低而吸收减少;老年人胃、肠肌张力与动力减低,可使药物在肠内停留时间延长而吸收增多;老年人小肠吸收面积比成年人要减少 30%左右,肠道血流减少导致药物浓度高峰减低;胃肠道内液体减少使不易溶解的药物吸收减慢。口服药物有时难以达到理想疗效。

2、药物分布

老年人体内水分减少,脂肪增多,故水溶性药物的分布容积减少,而脂溶性药物的分布容积增加。

3、药物蛋白结合

随着增龄、血清白蛋白浓度减低。因此,血中与蛋白结合的药物减少,而游离和非结合的药物增多,易导致毒性反应。

4、药物肝内代谢

药物主要由肝细胞微粒体中酶系统所代谢，脂溶性化合物被转化为水溶性化合物。随增龄，肝脏重量从20岁至80岁减轻约35%。肝血量在65岁以上减少达40%，肝功能减退，故老年人对药物的代谢能力减低。因此经肝脏代谢药物应减量。

5、药物的肾脏排泄

低脂溶性药物易经肾排除，其清除率主要取决于肾小球滤过率。高脂溶性药物由肾小管吸收，须经肝脏将其转化为水溶性，再从肾脏排除。增龄所致的肾功能改变是由于肾脏本身的变化与心排出量的减少。经肾脏排泄药物易导致药在体内蓄积引起血液中药物浓度升高。

(三) 老年患者感染时抗菌药物的应用

1、一般原则

(1) 感染一旦发生，应尽早准确、合理地选用杀菌药物，及时控制感染。正确估计致病菌，熟悉原发病的临床特点是合理应用抗菌药物的基础。

(2) 正确判断病原菌，严格掌握适应症。了解是否是院内感染还是院外感染、急性还是慢性感染、疾病严重程度、耐药性等。

(3) 避免不必要的合并或联合用药，结合临床经验和联合药敏结果选用，减少耐药菌株的产生。联合应用药时，要注意抗菌药物之间或抗菌药物与其他药物之间的理化性质、配伍禁忌问题。如个别不合理的联合用药，青霉素与红霉素联用，青霉素是繁殖期杀菌剂，而红霉素为快速抑菌剂，两药合用会降低青霉素的疗效。两种抗菌药物均静脉滴注时，宜单独静脉滴注。

(4) 选择适当的剂量与给药方法。据用药目的、患者机体的生理、病理状态以及安全和经济等因素，选择合适的抗菌药物，使剂量个体化。严密观察药物进入体内的反应，发现问题及时适当处理。对老年患者用药尽量简单，品种宜少勿多、剂量宜小勿大。

2、注意事项

保肝护肾。老年人随着增龄，肝脏重量逐渐减轻，肝微粒体代谢酶降低，肝血流量减少，故对药物代谢能力明显降低，经肝代谢的药物易发生蓄积中毒。如红霉素、抗真菌类等主要经肝代谢，用药量需调整。老年人肾功能处临界水平，易致肾功能不全，导致尿毒症。避免使用对肾有很大危害的药，如必须用时，应减量或延长给药间隔时间。适时血药浓度监测。如头孢菌素类、氨基糖苷类。

(1) 提高自身防御免疫功能，加强综合性治疗措施。注意纠正水与电解质和酸碱平衡，改善微循环，补充血容量及注意膳食调节，不应过份强调依赖抗菌药物的功效而忽视人体的内在因素。

(2) 密切注意不良反应。老年人应用抗菌药物时易产生不良反应，其临床表现往往不易被发现。如耳聋、神经系统表现等。临床应仔细观察，一旦出现应及时停药。

(3) 防止二重感染。老年人机体免疫功能不全，基础病变多。加上抗菌药物应用易发生二重感染。尤其对真菌等条件致病菌引起的二重感染要加倍注意。

(4) 加强治疗药物检测，包括血药浓度监测和不良反应监测，尤其在应用治疗指数小的抗菌药物，如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、万古霉素等药物时更应慎重。

二、妊娠期妇女抗菌药物的合理应用

(一) 妊娠期妇女的生理特点

妊娠期是一特殊的生理阶段，药物可以通过胎盘及乳汁传入胎儿体内，乳母用药时多数药物可通过乳汁进入乳儿体内，而药物达到胎儿的浓度及对胎儿的影响均受母亲、胎婴儿的吸收与代谢以

及药物的性质、胎盘功能等多方面的影响。孕妇在妊娠期间最为常见及易并发的疾病为上呼吸道感染、尿路感染等感染性疾病，应根据不同的情况用药，既达到治疗效果，同时又不影响胎儿健康发育。

（二）妊娠期药代动力学特点

1、孕期母体药代动力学特点

药物在体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄几个过程。

（1）药物的吸收

分子量小的药物、脂溶性大的、不易离子化的药物易吸收。药物的酸碱度以及所在溶液的 PH 值是影响吸收的一个因素。妊娠早期的恶心、呕吐会减少口服药物的吸收。大量雌激素孕激素的影响使胃酸、胃蛋白酶分泌量减少，胃肠的蠕动减慢，使弱酸性类药物吸收减少，肠蠕动减弱增加药物与粘膜的接触机会，使弱碱类药物吸收增多。

（2）药物的分布

药物与血浆蛋白的结合量受药物浓度、血浆蛋白的质和量及解离常数影响。妊娠期由于肝脏功能改变及血液稀释，使血浆蛋白及白蛋白/球蛋白的比值下降，药物于血浆蛋白的结合率降低，游离药物浓度上升，易产生毒性反应。妊娠期血容量增高，使药物在血中浓度相对降低。另外，大部分药物通过胎盘进入胚胎循环，是妊娠期药物分布的另一场所。

（3）药物的代谢

妊娠期葡萄糖醛酸转移酶的活性降低，肝脏的生物转化功能下降，对药物消除减慢，半衰期时间延长。另一方面，妊娠期由于肝脏负荷增加，易发生肝脏损害，故孕期应避免使用具有肝毒性的抗菌药物。如红霉素、氯霉素、磺胺类等。

（4）药物的排泄

一些经肾排出的药物随孕期母体血容量增加，肾血流量及肾小球滤过率的增加，而导致药物消除加快，故药物需要量应高于非孕期。

2、孕期胎儿的药代动力学特点

（1）胎盘是母体与胎儿进行物质（包括药物）部位。均通过胎盘屏障进行。离子化程度低，分子量小的脂溶性分子就易通过。

（2）大多数药物在胎儿体内与血浆蛋白的结合比成人少，游离药物浓度较高，在药物的代谢过程中，胎儿的肝脏尚未发育成熟，缺乏催化葡萄糖醛酸形成的酶类，故胎儿对药物的解毒功能差。

（3）胎儿肾小球滤过面积和肾小管容积相对不足，肾小管排泄药物功能亦不成熟，使许多药物在胎儿体内排泄较慢，容易发生蓄积。

妊娠期间最常见的呼吸道感染、尿路感染等感染性疾病，药物对胎儿产生不良影响的性质与胎儿发育阶段有关。

（三）妊娠期抗感染应用原则

1. 可单独用药的不联合用药。
2. 用结论较确切的药物（如无孕妇禁忌），不用不了解的新药。
3. 能用小剂量不用大剂量。根据不同孕周尽量避开“致畸高度敏感期”，多考虑药物对胎儿的影响。

（四）妊娠期抗菌药物的应用

1、最常用且安全的抗菌药物

(1) 青霉素类

青霉素、氨苄青霉素、舒他西林、阿莫西林、哌拉西林、苯唑西林等。作用机理是干扰细菌细胞壁的合成。在体内很快从肾排泄，血胎盘屏障穿透性不高。但其缺点是抗菌谱窄，对 β -内酰胺酶不稳定，易出现过敏反应，不能口服，临床主要用于治疗孕妇感染的梅毒、淋病，链球菌引起的菌血症、心内膜炎、尿道感染和绒毛膜羊膜炎等疾病。在孕期选用青霉素制剂时，除考虑抗菌谱外，还应考虑各青霉素与蛋白结合力，因胎体及羊水中青霉素浓度的高低与孕妇血清中抗菌药物蛋白结合程度有关。若仅为达到母体抗感染的要求，应尽量减少进入胎体的青霉素浓度而选邻氯青霉素；相反，希望药物能多到达胎体或羊水内，则需要选择氨苄青霉素。

(2) 头孢菌素类

第一代：口服药：头孢氨苄、头孢拉定（先锋霉素VI）、头孢羟氨苄，耐酸、胃肠吸收好，可口服。注射用：头孢唑啉、头孢噻啶等。其特点是对 G^+ 菌作用强，具有一定肾毒性，对 β -内酰胺酶不稳定。口服主要用于轻、中度呼吸道和尿路感染。第二代：头孢呋肟钠、头孢克罗、头孢孟多。其特点对 G^+ 作用强，肾毒性较一代小。用于肺炎、胆道感染、尿路感染。第三代：头孢氨噻肟钠、头孢哌酮钠、头孢噻甲羧肟、头孢曲松。其特点是对 β -内酰胺酶稳定，抗菌谱广，对 G^+ 、 G^- 均有效，对铜绿假单胞菌、产碱杆菌、沙雷氏菌和肺炎克雷伯菌都有良好的抗菌作用，对肾脏基本无毒性。主要用于尿路感染、败血症、脑膜炎、肺炎、盆腔炎等严重感染。

头孢菌素类最适合孕妇使用的抗菌素。其作用机制与青霉素相似，过敏反应率低，尚无致畸报道。此外，此类药物胎盘通透性好，常用与产科感染性疾病，特别适用于早期破膜伴发的羊水感染和胎儿感染。

非典型 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸及舒巴坦，常于 β -内酰胺类抗菌药物合用，如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、舒巴坦/头孢哌酮。此类药物扩大了抗菌谱，增强了抗菌作用，适用于产酶耐药菌感染。

单环 β -内酰胺类抗菌药物如氨曲南，在母体、脐带血浆和羊水中均分布良好。对 G^- 菌有效，常作为氨基糖苷类的替代品。临床主要用于治疗对青霉素和头孢菌素类耐药的盆腔炎、尿路感染和淋病。

(3) 大环内酯类

包括红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素、交沙霉素等。抗菌谱似青霉素类，其特点是抑制细菌蛋白质的合成，属抑菌剂。更适用于青霉素类过敏患者。大环内酯类主要抗 G^+ 菌及 G^- 菌球菌、厌氧菌、军团菌、胎儿弯曲菌、支原体、衣原体、抗谱菌略广于青霉素。本类抗菌药物各药间有不完全交叉耐药性。在碱性环境下抗菌活性强，碱化尿液治疗尿路感染。红霉素治疗军团菌为最有效的首选药，缺点是易耐药，口服后有恶心反应。无味红霉素较易引起黄疸和肝脏损害，孕妇禁用。

2、可按需选用的抗菌药物

(1) 林可霉素类

包括林可霉素和氯林可霉素。抗菌谱似红霉素，主要对 G^+ 球菌和厌氧菌有效，属抑菌剂，可抑制细菌的蛋白质合成而对人体的蛋白质无抑制作用。对胎儿毒性小，无致畸影响。

(2) 多粘菌素类

包括多粘菌素E和多粘菌素B。主要对 G^- 杆菌、铜绿假单胞菌杀菌力强。该药可缓慢通过胎盘

进入胎儿体内，主要由肾排泄，导致肾损害，故只在铜绿假单胞菌感染时才考虑应用。

(3) 抗真菌药

包括制霉菌素和克霉唑。制霉菌素对皮肤、口腔、阴道念珠菌及阴道滴虫病局部用药有效。克霉唑局部用于治疗浅表真菌病和皮肤粘膜的念珠菌感染，如体癣、霉菌性阴道炎。

3、慎用、禁用的抗菌药物

(1) 氨基糖苷类

包括链霉素、卡那霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素。主要对 G⁻、厌氧菌有效，有抗生素后效应。本类药物具有较大的耳毒性及肾毒性，神经肌肉阻断作用和过敏反应。且易通过胎盘屏障，对胎儿造成严重的损害。

(2) 氯霉素和四环霉素

氯霉素很少用于治疗细菌感染，主要是抑制骨髓造血功能，导致再生障碍性贫血，易透过胎盘屏障在胎儿体内引起蓄积中毒，导致新生儿“灰婴综合症”。四环素类包括四环素、土霉素、金霉素及强力霉素，在孕期使用易进入胎儿血循环，有潜在的致畸作用。妊娠中期可致牙槽发育不全，妊娠晚期引起肝功衰竭、肾功不全。四环素与钙的结合可干扰正常的牙齿和骨骼的生长，引起新生儿黄牙和牙釉质发育不良。恒牙发育也受影响，易患龋齿。

(3) 磺胺类

易透过胎盘屏障和血脑屏障，妊娠中、晚期可使胎儿血中游离胆红素过多，引起新生儿黄疸，甚至出现核黄疸；同时动物实验证明可致胎儿畸型，故孕妇禁用。

(4) 氟喹诺酮类

包括诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星等，临床主要用于泌尿道感染、胃肠感染、妇科感染，抗菌谱广，对 G⁻菌有强效。作用机制为抑制 DNA 旋转酶活性而阻碍蛋白质合成。此类药物有抑制软骨生长的作用，在整个孕期的任何时期应用都有危险，因此应避免在孕期应用。

(5) 甲硝唑

治疗滴虫及厌氧菌感染最有效，易透过胎盘屏障，对细菌有致突变作用，故对人类可能有危险，妊娠早期禁用。

妊娠期感染的病原菌，除尿路感染多为大肠埃希菌外，一般为需氧菌和厌氧菌混合感染。因此，首选青霉素、头孢菌素或 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，可以安全用于妊娠各期感染患者。

临床经验证明：青霉素、红霉素总体安全性好；氨基糖苷类应避免使用，如病情需要，需在血药浓度监测条件下应用；氟喹诺酮类、磺胺类、四环素、氯霉素、甲硝唑禁用。总之，妊娠期应尽量避免不必用药，当有数种药对孕妇可产生同样疗效时尽量选择一种安全范围大的药物。

三、哺乳期妇女抗菌药物的合理应用

(一) 哺乳期妇女生理特点

哺乳期妇女用药后，乳汁中的药物量很不一致，大部分药物从乳汁排出的浓度很低，不会达到婴儿的治疗水平，但有些药物乳汁排出量较大，如红霉素、酰胺咪嗪、地西泮等。如何正确使用抗菌药物对婴儿无影响与两个因素有关：(1) 药物分泌至乳汁中的药物浓度；(2) 婴儿自乳汁中摄取的量。

哺乳期用药由于给药方法不同，母血中药物峰值出现的时期不一样。口服药 1~2h 出现峰值，肌肉注射 1h 内出现峰值，静脉注射立即出现峰值。乳汁中药物的浓度达峰后，随时间而减少，但消

除速度慢于血浆中药物。乳腺同时也存在两种转运方式：简单扩散和主动转运。影响药物向乳汁中转运的因素有：（1）药物的 pH 值；（2）药物的脂溶性；（3）与血浆蛋白的结合率；（4）药物的分子量大小；（5）母体方面的因素：药物受乳汁分泌量的多少、乳汁成分及母体健康情况等因素影响。

（二）哺乳期使用抗菌药物的原则

- 1、应用短效药物，减少体内蓄积，选用对婴儿影响性小的药物。
- 2、乳母可在哺乳后立即用药，并尽可能推迟下次哺乳时间（间隔 4h）。
- 3、睡前哺乳后服药，夜间暂停哺乳，以避免药物高峰期哺喂。

（三）哺乳期药物的应用

1、可供乳母安全选择的药物

青霉素类和头孢菌素类 在乳汁中排泄量少，临床较多用，但要注意乳儿致敏现象。

2、哺乳期慎用、忌用的药物

林可霉素类：包括林可霉素、氯林可霉素；氯霉素、四环素，磺胺类、抗结核药，氟喹诺酮类，甲硝唑；大环内脂类，在乳汁中浓度与血浆中药物浓度接近，氯霉素有致哺乳婴儿“灰婴综合症”，严重骨髓抑制。四环素能引起四环素牙。磺胺类诱发核黄疸。喹诺酮类影响幼儿软骨发育。甲硝唑易使基因突变，有致畸致癌的诱因，因此禁用于哺乳期。

四、儿童抗菌药物的合理应用

（一）儿童不同生理时期生理特点

1、新生儿生理特点

（1）新生儿许多脏器尚未发育成熟，对药物的代谢功能不完善。如肝脏线粒体酶系统功能不全，影响药物转运造成体内蓄积。

（2）新生儿血浆蛋白构成比较低，使得游离型药物在体内增多。

（3）新生儿肾功能排泄不全，排泄功能差。

（4）新生儿对药物的敏感大于成人。

2、婴幼儿生理特点

婴幼儿胃容积小于成人，胃内酸度亦低于成人，故对药物的吸收仍与成人不同；在药物分布方面，由于婴幼儿的体液和细胞外液占体重的比例高于成人，使水溶性药物在细胞外液的浓度被稀释。但机体脂肪含量随年龄增长而增加，脂溶性药物的分布容积较新生儿期增大。血-脑屏障仍不成熟，药物代谢的主要酶系的活性已成熟，加之肝脏的相对重量约为成人繁荣 2 倍，使婴幼儿药物肝脏代谢速率高于成人。与此同时，肾小球滤过率、肾小管排泄能力和肾血流量迅速增加，在 6-12 个月时接近成人水平。

3、儿童生理特点

儿童期体格发育较前缓慢，智能发育更趋完善，到该期末，除生殖系统外，其他器官的发育已接近成人水平，进入青春发育早期。

（二）儿童药代动力学特点

儿童新陈代谢旺盛，代谢产物排泄快，但对水、电解质的调节能力差，用利尿剂可能引起低钠、低钾现象。要特别注意药物对神经系统、营养吸收等的不良反应以及长期用药是否影响生长发育。如长期应用肾上腺皮质激素，可致骨骼脱钙和生长障碍；雄激素可促进骨骼和肌肉的生长，但高浓度的雄激素却又促使骨骼的早期闭合，妨碍儿童骨骼发育。在儿童期还容易发生误服药物导致的各

种意外中毒，必须安全用药。

(三) 儿童抗菌药物应用

1、 β -内酰胺类

(1) 青霉素类

A. 青霉素 G 青霉素 G 仍是目前儿科很多感染的首选药物，也是应用最广泛的抗菌药物。但青霉素存在抗菌谱较窄（只对革兰阳性菌、革兰阴性球菌、螺旋体、放线菌敏感）、易出现耐药菌株、不能口服、易产生过敏性休克等缺点。

B. 半合成耐酶青霉素 特点：①抗菌谱与青霉素相似；②对 β -内酰胺酶稳定，对耐药的金葡菌有效；③对酸稳定，吸收完全，可口服；④仍有过敏反应发生。半合成耐酶青霉素中常用的品种有苯唑青霉素、氯唑青霉素、新青霉素Ⅲ（乙氧萘青霉素）。

C. 半合成广谱青霉素 特点：①抗菌谱较广，对革兰阳性菌及阴性菌均有较强的抗菌作用；②一些品种对铜绿假单胞菌也有效；③可口服；④仍有过敏反应发生。常用的品种有氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、羧苄青霉素、哌拉西林（氧哌嗪青霉素）

(2) 头孢菌素类

A. 第一代头孢菌素 特点：①对革兰阳性球菌包括耐青霉素的金葡菌作用较强，对革兰阴性菌作用较差，对肠道杆菌基本无效；②对肾有一定毒性，与氨基糖苷类或强利尿剂合用时尤易发生；③对 β -内酰胺酶的稳定性较二、三代为差。常用的有头孢噻吩、头孢氨苄、头孢唑啉、头孢拉定。

B. 第二代头孢菌素 特点：①对革兰阳性球菌及阴性杆菌（包括多类肠道菌）有较强的抗菌作用，对革兰阳性菌的作用与第一代相仿，对革兰阴性菌的作用较第一代强，但不如第三代；②对铜绿假单胞菌无效；③肾毒性小。二代头孢中常用的品种有头孢呋肟、头孢呋肟酯（常用于 5 岁以上的患儿）、头孢克洛。

C. 第三代头孢菌素 特点：①抗菌谱较第一、二代广，对革兰阴性杆菌包括肠道菌群等一些耐第一、二代头孢菌素的细菌作用较好，对革兰阳性球菌作用比第一代弱；②对铜绿假单胞菌有较强的作用；③对 β -内酰胺酶的稳定性较好；④易渗入脑脊液；⑤对肾毒性甚低。三代头孢中常用的品种有头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢氨噻肟、头孢地尼。

(3) β -内酰胺酶抑制剂复合制剂 特点：①此类药物是 β -内酰胺酶抑制剂与某种 β -内酰胺类抗菌药物的复合制剂；②抗菌谱广，抗菌作用强，对耐酶的菌株有较强的作用；③肾毒性低，副作用少。常用的品种有氨苄青霉素+舒巴坦、阿莫西林+克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦等。

(4) 其他的还有亚胺培南/西司他丁（特别适用于多种细菌的混合感染、需氧/厌氧菌的混合感染和对多种抗菌药物有耐药性的细菌感染，但不适用于脑膜炎的治疗）、羟氨苄青霉素+氟氯西林（对革兰阳性及阴性菌均有效）。

2、大环内酯类抗菌药物

红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素、罗红霉素、琥乙红霉素、克拉霉素、阿奇霉素（希舒美，舒美特）可安全地应用于革兰阴性菌引起的脑膜炎、腹膜炎及其他感染，由于其耳、肾毒性小而可取代氨基糖苷类抗菌药物用于肾功能衰竭的感染病人。红霉素常作为对青霉素过敏者的替代用药，而且是治疗支原体、军团菌感染的首选药。不良反应主要为胃肠道反应，过去儿科常用无味红霉素，现发现无味红霉素对肝脏的损害较明显，因此目前在小儿不用为妥。克拉霉素是新型的大环