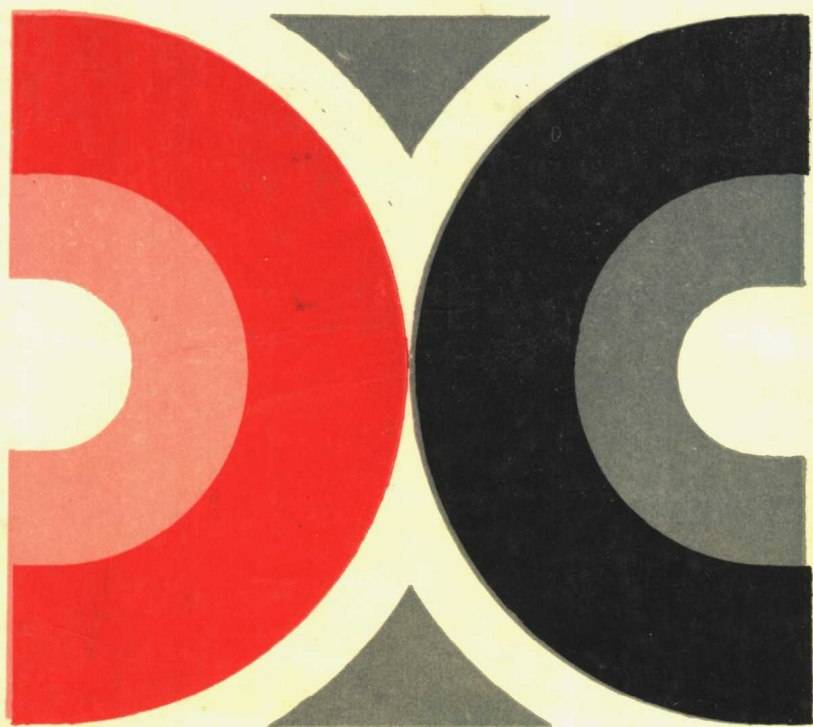


抗生素

临床应用指南

主编：李跃汉 初进



抗生素临床应用指南

主 编 李跃汉 初 进

编写者 李跃汉 初 进

张 畔 沈玉珍

姜兴国 高国杰

李志军

天津科学技术出版社

津新登字(90)003号

责任编辑: 罗愉先

抗生素临床应用指南

主 编 李跃汉 初 进

编写者 李跃汉 初 进

张 晔 沈玉珍

姜兴国 高国杰

李惠军

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道130号

天津新华印刷一厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本850×1168毫米 1/32 印张9 字数223 000

1992年4月第1版

1992年4月第1次印刷

印数: (平) 1—4 200

(精) 1—3 700

ISBN 7-5308-0983-0/R·295 定价: (平) 5.30元
(精) 8.30元

前 言

我们根据自己多年临床实践并参考国内外最新抗生素资料编写了《抗生素临床应用指南》一书。

本书是一本指导临床应用抗生素的参考书。从临床角度出发,我们考虑到内科、外科、妇产科、儿科、口腔科、眼科、耳鼻喉科、皮肤科等不同临床科室的实际需要,重点介绍了临床如何选择抗生素,如何合理使用抗生素;抗生素的抗菌谱、剂量及其副作用;如何在病毒、霉菌、原虫及寄生虫等不同感染时选择合适的抗生素;抗生素的预防性用药;妊娠、哺乳、肾衰及腹腔透析、血液透析时抗生素的选择和剂量,以及抗生素相互影响等。此外,本书还收集了大量关于国内外抗生素最新进展的概况以及抗生素临床应用的某些新观点,还用一定篇幅讨论了全球性传染病如人类免疫缺陷病毒感染、艾滋病等性病和地方性传染病、血吸虫病的抗生素治疗问题。

为便于读者阅读、查找,书中内容基本上是以表格形式表示。

本书对临床各级医生,均有很大参考价值。

在本书的编写过程中,我们曾向国内外临床抗生素专家广泛征求意见,得到了热情支持和鼓励,并提出了许多宝贵意见,此外,还得到天津第二医学院附属第一医院刘兵院长的大力支持,在此一并致以衷心的感谢。

限于我们的学术和编写水平,书中不当之处,恳请读者批评指正,谢谢。

编 者

1991年1月

目 录

1.常用名词术语释义	(1)
2.细菌感染及其抗生素治疗	(8)
2.1 抗生素在临床的选择应用	(8)
2.1.1 临床选择应用的抗生素 (表1)	(8)
2.1.2 女性尿痛/膀胱炎的诊断和治疗方法	(64)
2.2 抗生素治疗的一般疗程 (表2)	(65)
2.3 细菌对抗生素的敏感性	(66)
2.3.1 用最低抑菌浓度 (MIC) 解释细菌对药物敏感性的 三种类型 (表3A-1)	(66)
2.3.2 革兰氏阳性菌敏感的抗生素最低抑菌浓度 (表3A-2)	(72)
2.3.3 革兰氏阴性菌敏感的抗生素最低抑菌浓度 (表3A-3)	(74)
2.3.4 最新头孢菌素对一些主要致病菌体外抗菌活性比较 (表3A-4)	(76)
2.3.5 喹诺酮类药物的抗菌活性 (表3A-5)	(82)
2.3.6 敏感厌氧菌的最低抑菌浓度 (表3A-6)	(84)
2.3.7 某些敏感致病菌的最低抑菌浓度 (表3A-7)	(86)
2.3.8 敏感分枝杆菌的最低抑菌浓度 (表3A-8)	(87)
附: 非典型分枝杆菌的Runyon氏分类	(88)
2.3.9 针对致病菌的首选抗生素 (表3B)	(88)
2.4 β -内酰胺抗生素及 β -内酰胺酶抑制剂的分类 (表4)	(96)
2.5 β -内酰胺抗生素的副作用 (表5)	(98)

2.6	最新抗生素的系统比较	(100)
2.6.1	最新抗生素的系统比较 (表6A)	(100)
2.6.2	最新喹诺酮类药物系统比较 (表6B)	(106)
2.6.3	最新喹诺酮类药物动力学 (表6C)	(108)
2.7	常用抗生素抗菌谱、常规剂量及其副作用	(109)
2.7.1	对 β -内酰胺酶敏感, 无抗假单胞菌活性的青霉素 (表7-1)	(109)
2.7.2	对 β -内酰胺酶敏感, 有抗假单胞菌活性的青霉素 (表7-2)	(111)
2.7.3	耐 β -内酰胺酶的青霉素 (PRSP-抗葡萄球菌青霉 素) (表7-3)	(114)
2.7.4	头孢菌素、头霉素注射剂 (表7-4)	(116)
2.7.5	头孢菌素口服剂 (表7-5)	(125)
2.7.6	碳青霉烯类 (硫霉素, 对 β -内酰胺酶高度稳定) (表7-6)	(126)
2.7.7	单环 β -内酰胺抗生素 (对 β -内酰胺酶高度稳定) (表7-7)	(127)
2.7.8	β -内酰胺酶抑制剂和 β -内酰胺抗生素合用 (表 7-8)	(127)
2.7.9	氨基糖甙类抗生素 (浮肿、腹水及肥胖患者的基础 用量应根据标准体重计算给予) (表7-9)	(129)
2.7.10	大环内酯类 (林可霉素、氯霉素、万古霉素) (表7-10)	(132)
2.7.11	四环素类 (表7-11)	(135)
2.7.12	多肽类抗生素 (表7-12)	(136)
2.7.13	治疗全身性细菌感染的某些抗生素 (表7-13)	(137)
2.8	治疗泌尿系感染的抗生素 (表8)	(140)
2.9	抗生素的儿科剂量 (表9)	(143)
2.10	青霉素过敏患者的治疗	(148)
2.10.1	青霉素过敏患者的注射脱敏疗法 (表10-1)	(148)

2.10.2	青霉素过敏患者的口服脱敏疗法 (表10-2)	(149)
2.10.3	青霉素过敏患者的头孢菌素疗法 (表10-3)	(150)
3.	霉菌、放线菌和诺卡菌感染及其抗生索的治疗	(151)
3.1	霉菌、放线菌和诺卡菌感染时抗生索的选择 (表11)	(151)
3.2	抗霉菌药物的剂量及其副作用 (表12)	(159)
4.	分枝杆菌感染及其抗生索治疗	(162)
4.1	分枝杆菌病的治疗 (表13)	(162)
4.2	常用抗分枝杆菌药物及其副作用	(168)
4.2.1	分枝杆菌病的预防性治疗 (表14-1)	(168)
4.2.2	第一线药物 (表14-2)	(169)
4.2.3	第二线药物(用法较第一线药物复杂和/或疗效较 第一线药物差) (表14-3)	(171)
5.	寄生虫感染及其抗生索治疗 (表15)	(174)
6.	病毒感染及其抗生索治疗	(196)
6.1	人类免疫缺陷病毒 (HIV)感染/获得性免疫缺 陷病 (AIDS艾滋病) (表16)	(196)
6.2	HIV感染Walter Reed 分期法 (表17)	(197)
6.3	抗病毒治疗 (表18)	(198)
6.4	目前使用和处于实验研究阶段的抗病毒药物 (表19)	(199)
7.	抗生索的预防性用药	(205)
7.1	抗生索的预防性用药 (表20)	(205)
7.2	细菌性心内膜炎的预防性用药 (表21)	(212)
7.3	按污染和感染可能性分类的手术伤口及处 理 原 则 (表22)	(214)
	附: 外科手术预防性用药	(214)
7.4	根据伤口情况估计是否易患破伤风及破伤风 免 疫计划	(215)

7.4.1	根据伤口情况估计是否易患破伤风(表23-1)	(215)
7.4.2	破伤风免疫计划(表23-2)	(215)
8.	抗生素在体内的分布	(216)
8.1	抗生素从血液向房水的扩散(表24)	(216)
8.2	抗生素通透胎盘的能力(表25)	(217)
8.3	抗生素从血液向脑脊液的扩散	(218)
8.3.1	抗生素通过血脑屏障的能力(表26-1)	(218)
8.3.2	脑脊液与血液抗生素浓度比值%(表26-2)	(219)
8.4	人乳汁抗生素浓度(表27)	(220)
9.	肝胆疾患时抗生素的使用	(221)
9.1	无胆道梗阻时经胆道排泄的抗生素(表28)	(221)
9.2	严重肝功能障碍时需调整剂量的抗生素	(221)
10.	肾功能不全时抗生素的使用	(222)
10.1	肾功能正常的成人的血清及尿抗生素浓度 (表29)	(222)
10.2	肾功能衰竭的成年患者的抗生素剂量	(230)
10.2.1	剂量需大幅度减少的抗生素(表30-1)	(230)
10.2.2	剂量需中度减少的抗生素(表30-2)	(231)
10.2.3	基本不需减量的抗生素(表30-3)	(233)
10.2.4	禁用的抗生素(表30-4)	(234)
10.3	肾功能衰竭的成年患者的抗生素使用原则和剂 量的调整方法	(236)
	附:半衰期($t_{1/2}$)推算常数	(239)
10.4	长期非卧床性腹膜透析(CAPD)伴腹膜炎时 腹透液抗生素浓度(表31)	(240)
10.5	血液透析或腹膜透析时的抗生素剂量	(241)
10.5.1	血清药物半衰期不受透析影响的抗生素 (表32-1)	(241)
10.5.2	血清药物半衰期因透析而变短的抗生素	

(表32-2)	(242)
11. 抗生素的特殊副作用	(244)
11.1 可引起6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏 患者发生溶血反应的抗生素及其药物 (表33)	(244)
11.2 神经毒性抗生素 (表34)	(244)
11.3 光敏感性抗生素	(245)
12. 抗生素与其它药物的相互影响	(246)
12.1 抗生素与其它药物的相互影响 (表35)	(246)
12.2 其它药物对抗生素的影响 (表36)	(252)
12.3 感染时常用药物对其它药物的影响 (表37)	(253)
12.4 干扰临床化验结果的抗生素 (表38)	(254)
12.5 感染时用药易被忽视的若干问题	(255)
本书常用英语缩略语	(257)
参考书目	(258)
中文索引	(262)
英文索引	(268)

1. 常用名词术语释义

血清抗生素浓度峰值 给予一定剂量抗生素后，测得的血清浓度峰值。

尿抗生素浓度 肾功能正常时，给予一定剂量抗生素后测得的尿浓度峰值。

分布容积 (V_D) 是指药物分布在体液和组织的容积。是体内药物总量和血清药物浓度间的系数。

$$V_D = \frac{\text{体内药物总量}}{\text{血清药物浓度}}$$
 单位可用容积升 (L) 或 容积升/单位体重公斤 (L/kg)。

半衰期 ($t_{1/2}$) 药物完全吸收、分布平衡后，大多数抗生素的血浓度即开始以指数形式下降，其清除方式遵从一级动力学。此期曲线斜率等于清除率常数 (k)。半衰期与斜率 k 相关：
$$t_{1/2} = \frac{69.3}{k}$$
 k 值见239页。曲线的斜率和半衰期可由药物浓度(常用对数表示)和给药时间得出(见图1)。

蛋白结合率 为抗生素与血浆蛋白结合的百分数。蛋白结合率高的抗生素一般不易被血液透析所清除，而蛋白结合率低的药物易被血液透析所清除，故了解药物的蛋白结合率有助于决定血透时抗生素的选择和剂量的调整。另外，与蛋白结合的抗生素无抗菌活性，且不能自由扩散。

尿药物排泄率 是指抗生素以原形经肾排出的比率。经肾排泄少的抗生素对泌尿系感染，特别是在肾功能不全时的泌尿系感染无效，绝大多数经肾排泄的原型抗生素在肾功能衰竭时需要调整剂量，故掌握尿药物排泄率极为重要。抗生素剂量调整的幅度取决于若干个因素，其中有原型排泄率(50%以原型经肾排泄的抗生素在无尿时，其半衰期延长1倍，而95%以原型经肾排泄的氨

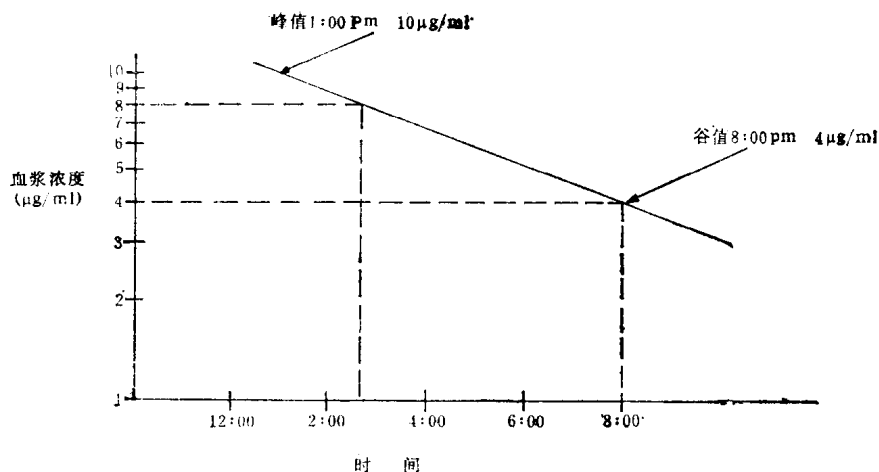


图 1 药物半衰期的测定

横坐标是给药时间，纵坐标是药物血浆浓度。为测定半衰期，①可在一定时间内测定两次药物血浆浓度，并用直线连结；②在直线上任意选择两个点，一点处的浓度应是另一点的 2 倍。本图血浆药物浓度下降一半 ($8-4\mu\text{g/ml}$) 所需时间是 $5\frac{1}{2}$ 小时 (氨基糖甙类抗生素在无尿时，其半衰期为原半衰期的 20 倍) 和药物毒性。如：虽然氨苄青霉素在肾功能衰竭时有明显的蓄积，但其毒性较低，故其剂量不需象其它氨基糖甙类抗生素那样作较大幅度的调整。

肾功能的评价 肌酐清除率是评价肾功能的常用指标。肌酐清除率与肾小球滤过率基本上成平行关系，从肌酐清除率可估计患者的肾功能状态。肌酐清除率是肾功能衰竭时调整抗生素治疗方案的重要依据。

成人肌酐清除率的可靠测定方法是：肌酐清除率

$$= \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})}{72 \times \text{血清肌酐}} \quad (\text{若为女性，应} \times 0.85)$$

血清肌酐值也是一种有一定价值的肾功能实验，因与肾小球滤过率呈双曲线关系，故在临床应用上受到一些限制。在一般情况下，血清肌酐值增加 1 倍，肾小球滤过率即减少约一半。

评价婴儿和儿童肾功能有多种方法，但常用的方法是：

$$\text{肌酐清除率} = \frac{0.48 \times \text{身高(cm)}}{\text{血清肌酐}}$$

上述肌酐清除率的计算公式对营养不良或恶病质，肾功能进行性恶化或老年患者与实际情况相比可能有较大偏差。儿童公式中的身高以cm为单位。

协同作用的检测 有多种方法可用来检测抗生素间的协同作用。检测抗生素抑菌协同作用常用的方法是使每种抗生素的浓度分别为其最低抑菌浓度（MIC）的1/4，体外联合使用时若致病菌被抑制，则可认为此组抗生素有协同抑菌作用。检测抗生素杀菌协同作用方法是使每种抗生素的浓度分别为其最小杀菌浓度（MBC）的1/4，在体外联合使用时若细菌被杀灭，则可认为此组抗生素有协同杀菌作用。此外还有一些临床医生提出了另一个可行的方法，在联合用药期间，通过一系列的样本培养作菌落计数，从而得出这组药物联合应用时的杀菌率，再与每种药物单用时的杀菌率相比较，即可确定这组抗生素是否有协同杀菌作用。临床上，中性粒细胞减少和全身性绿脓杆菌感染时，需要联合使用有协同作用的抗生素。

血液抗生素浓度 血液抗生素浓度是指血浆或血清中的抗生素浓度。它是一个非常有用的临床指标，可用来①指导肾功能不全患者的用药剂量；②评价抗生素的毒性；③指导调整抗生素剂量。

测定氨基糖甙类（庆大霉素、妥布霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素）、磺胺类（SMZco）及氯霉素、5-氟胞嘧啶和万古霉素等抗生素血浓度对临床治疗有指导意义。通常为达到②或③的目的，至少需测1次血浓度，为达到①的目的，需测2次或2次以上血浓度，取血时间是静脉滴注抗生素1小时取血，即或静脉滴注抗生素30分钟，停药30分钟后取血，或静脉滴注抗生素60分钟后立即取血（见图2）。应该注意：血清中同时存在两种或3种抗生素时，由于致病菌对抗生素可有交叉敏感性，故可干扰生物

学测定结果。

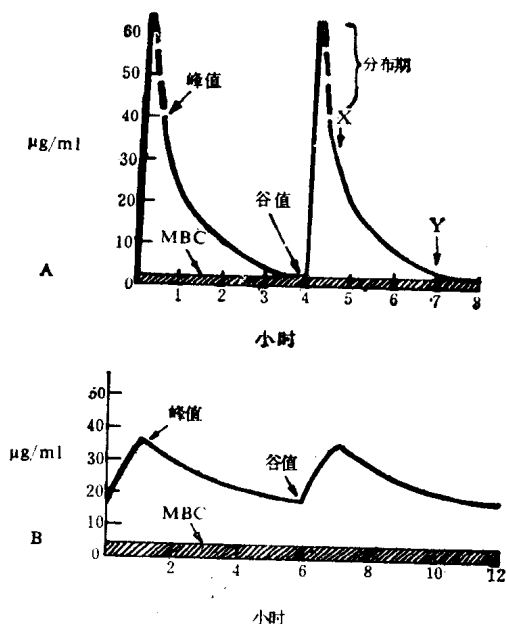


图2 体重70kg肾功能正常的成人的典型抗生素血清浓度曲线
MBC: 最低杀菌浓度

A: 乙氧萘青霉素1g q4h快速静脉滴注(10~15分钟完成)。其抗生素血清浓度峰值在分布期之后。图中X点为其药物血清浓度峰值并在此点取血, 该点杀菌浓度为1:16。而Y点采血其杀菌浓度为1:2或更低仅有抑菌作用。

B: 万古霉素500mg iv q6h缓慢静脉滴注(持续60分钟)。测定峰值浓度应在静脉滴注完毕后立即取血。由于该药半衰期较长, 谷值处的杀菌浓度为1:4或更高。

血清抗菌活性 在治疗过程中, 通过对病人血清进行一系列稀释来测定某种抗生素活性, 以预测这种抗生素对心内膜炎或骨髓炎等感染性疾病的疗效。首先采取峰值或谷值时的血清, 将此血清按比例稀释并加入致病菌, 由此即可测出该抗生素的杀菌活性(图3)。一些研究表明杀菌稀释度在1:8或1:8以上者预后良好。用注射剂代替口服剂治疗心内膜炎或骨髓炎等重症感染时, 应进行此项检测。此法有助于保证治疗效果。

关于本实验采取血样的时间问题仍有很多争论。血清峰值浓度可确定抗生索的最大杀菌活性，而谷值浓度则反映杀菌活性的持续时间。但半衰期短的抗生索用药间隔时间超过半衰期的4~6倍时，其谷值浓度可能没有杀菌活性，而只有峰值浓度才有足够的杀菌活性（图3）。

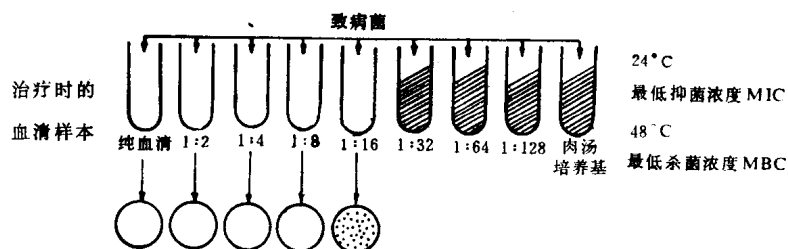


图3 治疗时的血清样本

通过血清抗菌活性试验测定抑菌或杀菌的血清最大稀释度

结果分析，抑菌稀释度为1:16，杀菌稀释度为1:8

疑有菌血症、败血症或休克时，应通过注射途径给予抗生索。

氨苄青霉素和羟苄青霉素的主要区别是：氨苄青霉素对志贺氏菌病有效，羟苄青霉素对志贺氏菌病无效；羟苄青霉素对伤寒杆菌的抗菌作用优于氨苄青霉素。除此之外两者的抗菌谱和抗菌活性基本相同，在临床应用中可互相代替。

次选药物可在病人对首选药物过敏时使用。

PRSP 耐青霉素酶的合成青霉素，包括：甲氧苄青霉素、苯甲异噁唑青霉素、乙氧萘青霉素、邻氯青霉素和双氯青霉素等。在轻度感染时，可用上述药物代替红霉素或氯林可霉素。

5-硝咪唑类药物 包括甲硝哒唑(metronidazole)、甲硝磺酰咪唑(tinidazole)、氯甲硝基咪唑(ornidazole)等。

青霉素的剂量范围 大剂量 ≥ 1000 万单位/日，常为2000万单位/日；中剂量 480万单位/日；小剂量 240万单位/日。

P cepn，头孢菌素注射剂。

O Ceph: 头孢菌素口服剂。

P Ceph1: 第一代头孢菌素注射剂 头孢噻吩(cephalothin)、头孢唑啉(cefazolin)、头孢吡硫(cephapirin)、头孢环己烯(cephradine)、头孢氟硫(cefazaflur)。

P Ceph2: 第二代头孢菌素注射剂 头孢羟唑(cefamandole)、头孢呋肟(cefuroxime)、头孢氨苄唑(ceforanide)、头霉素甲氧噻吩(cefoxitin)、头霉素甲氧唑(cefmetazole)、头孢羟苄磺唑(cephonicid)、头霉素甲氧硫唑(cefotetan)。

P Ceph3: 第三代头孢菌素注射剂 头孢氨噻肟(cefotaxime)、头孢去甲噻肟(ceftizoxime)、头孢噻肟三嗪(ceftriaxone)、羧氧酰胺菌素(moxalactam)。

P Ceph3AP: 抗假单胞菌活性较强的第三代头孢菌素注射剂 头孢氧哌唑(cefoperazone)、头孢噻甲羧肟(ceftazidime)、头孢磺吡苄(cefsulodin)。

O Ceph1: 第一代头孢菌素口服剂 头孢氨苄(cephalexin)、头孢环己烯(cephradine)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢氯氨苄(cefaclor)、头孢环烯氨(cefroxidine)、头孢羟氨唑(cefatrizine)。头孢氯氨苄对流感杆菌的活性较其它头孢菌素强。

O Ceph2: 第二代头孢菌素口服剂 头孢呋肟。

APAG: 抗假单胞菌氨基糖甙类抗生素 丁胺卡那霉素(amikacin)、庆大霉素(gentamicin)、乙基紫苏霉素(netilmicin)、妥布霉素(tobramycin)。在大医院由于对庆大霉素耐药的革兰氏阴性杆菌株日益增多, 丁胺卡那霉素已成为首选抗假单胞菌等革兰氏阴性杆菌的氨基糖甙类抗生素。妥布霉素对绿脓杆菌的抗菌活性较其它氨基糖甙类抗生素强, 故绿脓杆菌感染时, 妥布霉素为抗假单胞菌氨基糖甙类抗生素首选药。

AP Pen: 既有抗假单胞菌活性, 又对 β -内酰胺酶敏感的青霉素, 包括羧苄青霉素(carbenicillin)、羧噻吩青霉素(ticarcil-

lin)、磺苯咪唑青霉素(mezlocillin)、苯咪唑青霉素(azlocillin)、氧哌嗪青霉素(piperacillin)等。其中磺苯咪唑青霉素、苯咪唑青霉素和氧哌嗪青霉素的抗假单胞菌活性较羧噻吩青霉素强，而羧噻吩青霉素的抗假单胞菌活性又比羧苄青霉素强。

IMP：亚胺硫霉素(imipenem)/二肽酶抑制剂(cilastatin)。

2. 细菌感染及其抗生素治疗

2.1 抗生素在临床的选择应用

2.1.1 临床选择应用的抗生素①

表1

部位	诊断	临床背景	病原	抗生素疗法			参考
				首选	选次	选	
腹	肠穿孔 合并腹膜炎 炎或腹腔 脓肿	见49页腹膜炎	金黄色葡萄球菌、肠杆菌、A或B组链球菌	PRSP ^② + P Ceph3 ^③ 或头孢噻肟钠 例如：乙氧萘青霉素 + 庆大霉素	氯林可霉素 + 庆大霉素	常累及邻近的关节，如胫骨近端 B组链球菌感染常波及肩关节。乙氧萘青霉素：20mg/kg iv q12h 连用6周；头孢噻肟钠：30mg/kg iv q12h 连用6周；氯林可霉素：5mg/kg iv q6h 疑有菌血症时合用万古霉素20mg/kg·日分2~3次使用；庆大霉素：2.5mg/kg im或iv q8h, 7天以内新生儿2.5mg/kg im或iv q12h	
骨	骨髓炎	新生儿					

注：①有条件的医疗单位应根据细菌培养及药敏试验合用抗生素 ②PRSP, 耐青霉素酶的合成青霉素 ③P Ceph3, 第三代头孢菌素注射剂