

临床抗菌药物治疗指南

张德昌 管远志 编著

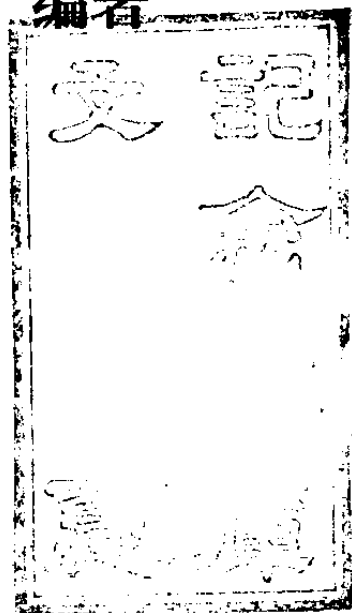
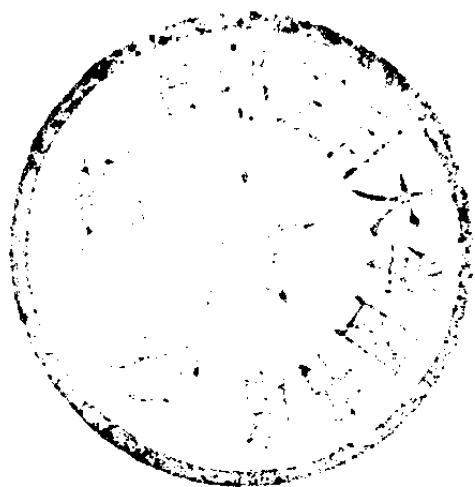
北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

5978.1
520

临床抗菌药物 治疗指南

74768
张德昌 管远志

编著



A0278301

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

[京]新登字 147 号

图书在版编目(CIP)数据

临床抗菌药物治疗指南/张德昌编著. —北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1994

ISBN 7-81034-422-6

I. 临… II. 张… III. 抗真菌药-药物-治疗-手册 IV. R978.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 07804 号

临床抗菌药物治疗指南

张德昌 管远志 编著

责任编辑:沙世炎

*

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京北方印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/32 印张 9 千字 197

1994 年 8 月第 1 版 1994 年 8 月北京第一次印刷

印数:1—2000

ISBN 7-81034-422-6/R · 421

定价:10.90 元

前 言

抗微生物药物种类繁多，应用十分广泛，而且随着医药科学的发展，新的抗微生物药物的品种亦呈不断增多之势。这无疑为各种微生物感染的治疗提供了更多有利的武器。然而与此同时，滥用抗生素的现象亦十分普遍。这不仅大量地浪费药物，加重患者的经济负担；也会造成许多毒副作用，给患者增加不必要的痛苦，严重时甚至造成患者长期的机能损伤乃至危及生命。另一方面，滥用抗生素加速了耐药菌株的出现，并由此引起各类难以治愈的严重感染。因此，正确选用抗菌药物，严格掌握适应证以及制定合理的治疗方案，是每一位临床工作者每天都会遇到的实际问题。

本书从这种需要出发，系统、简明地介绍了各类抗菌药物的基础与临床药理，有助于各级临床工作者全面理解和认识它们的作用。在此基础上，详细说明了各种抗菌药物临床应用原则和具体用法。力求临床工作者在用药时有一定之规，并达到知其然而又知其所以然的目的。

本书收录的药物品种以国内普遍应用的各种抗菌药物为主。因考虑到目前与国外的交流日益增加，故本书中也介绍了一些国外常用的新药或新制剂。

参加本书编写工作的有张德昌、管远志、叶菜英、曹春霞、王慧琴、赵蔚。

编 者

目 录

第一章	抗生素概述及其临床应用原则.....	(1)
第二章	磺胺及喹诺酮类抗菌药物	(30)
第三章	青霉素、头孢菌素及其它的 β -内酰胺类的 抗生素	(51)
第四章	氨基糖甙类抗生素	(99)
第五章	四环素、氯霉素、红霉素及其它抗生素.....	(116)
第六章	抗结核病药和抗麻风病药.....	(161)
第七章	抗真菌药物.....	(193)
第八章	抗病毒药物.....	(211)
第九章	特殊情况下的抗生素应用.....	(229)
附录一	抗菌药物在感染性疾病治疗中的应用表解	(251)
附录二	抗菌药物药代动力学参数.....	(269)

第一章 抗生素概述及其临床应用原则

一、概 述

远在 1877 年人们就已认识到微生物可能具有治疗作用并可能应用于临床。当时 Pasteur 和 Joubert 发现，在消毒的尿液中，炭疽杆菌可迅速生长。如果在尿液中加入空气中存在的任一普通菌，炭疽杆菌则不能繁殖并很快死亡。在动物体进行同样的试验，得到类似结果。基于这些事实，他们认为：在低等生命种属中“一物降一物”的现象更甚于较高等的动物和植物。他们由此进一步得出惊人的结论：只要同时给予“普通”菌，即使给动物服用大量的炭疽杆菌，也并不致病。他们认为这一发现很可能为治疗提供了保证。在 19 世纪后叶和 20 世纪初这段时间中，曾发现一些抗微生物物质具有抑制细菌的作用，有些甚至曾临床试用，但由于它们的毒性太大而被淘汰。

1936 年对氨基苯磺酰胺的临床应用，开始了感染性疾病现代化学治疗的新纪元。抗生素治疗的“黄金时代”始于 1941 年，从那时起青霉素开始批量生产，并试用于少量临床病例。现在，30% 以上的住院病人都接受过至少一个疗程的抗生素治疗。无数的致命性感染疾病得到治愈。然而与此同时，抗生素成为滥用最严重的药物之一。抗生素广泛应用的结果之一是耐药病原菌的出现，而这又进一步促使对新型抗生素更多的需求。而许多新药显著地增加了医疗费用的支出。

抗生素的发展历史，就是一个在新的需求和挑战面前不

断研究、发现和生产新型抗生素的过程。现从理论和实践两个方面介绍如何合理使用抗生素，并讨论影响治疗效果的有关因素。

（一）定义和特性 抗生素是各种微生物（细菌、真菌、放线菌）产生的化学物质，它们可以抑制其它微生物的生长并最终杀灭之。但是抗生素的定义范围常扩大到一些人工合成物，例如磺胺类和喹啉类等并非微生物产生的抗生素。目前已被确定的抗生素已有数百种，其中许多已应用于感染性疾病的治疗。不同抗生素的理化和药理性质、抗菌谱、作用机理等都有很多不同。近年来，由于对细菌、真菌和病毒复制过程的分子机制有了深入了解，从而能更合理地发展干扰这些微生物生命周期的化合物。

（二）分类和作用机制 抗生素的分类方法有多种，但每一种方法中都有一些特例和重叠。习惯上，最常用的分类方法是基于化学结构和可能的作用机制，如：（1）通过抑制酶的合成和激活破坏细菌细胞壁，从而使细菌丧失活力，最终细胞溶解。其中包括青霉素类及其结构类似物头孢菌素类；此外还有结构不相似的如：环丝氨酸、万古霉素、杆菌肽和咪唑类抗真菌剂（双氯苯咪唑、酮康唑和克霉唑）。（2）直接作用于微生物细胞膜，影响其通透性，导致细胞内容物外漏，这些有：去垢剂、多聚霉素、多烯烃抗生素、制霉菌素和两性霉素 B 等。（3）影响细菌核糖体的功能，可逆性地抑制蛋白质的合成，以这种机制抑制细菌的有：氯霉素、四环素、红霉素和林可霉素。（4）作用于 30s 核糖体亚基，影响蛋白质的合成，最后导致细菌死亡，其中包括氨基甙类。（5）作用于核酸代谢，如利福霉素（利福平）抑制 DNA 依赖的 RNA 聚合酶；喹诺酮类抑制 DNA 超螺旋化和 DNA 的合成。（6）抗

代谢物，包括三甲氧苄氨嘧啶（磺胺增效剂）和磺胺类，抑制微生物代谢过程的特定环节。（7）核酸类似物，叠氮胸腺嘧啶、丙氧鸟苷、阿糖胞苷和无环鸟苷，它们与病毒 DNA 的合成酶结合，阻碍病毒的复制。许多抗生素的确切机理仍不清楚，相信随着更深入了解，会有新的分类出现。

（三）影响微生物对抗生素的敏感性和耐药性的因素

用抗生素治疗感染性疾病时，其治疗效果受许多因素的影响。简言之，欲使治疗成功，就应使抗生素在感染部位有足够的抗菌活力，使之足以抑制病菌，而使机体足以杀灭之。寄主自身抵抗力越高，就越少借助于抗生素的作用。此时只要给予抑菌剂以延缓细菌蛋白质的合成和防止其分裂即可达到治疗效果。而当寄主自身抵抗力低下时，就必须用抗生素来杀灭或溶解细菌才有可能取得治疗的成功。所用的剂量应使血浆和组织中抗生素达到有效浓度但又不使人体细胞出现毒性反应。如能做到这些，则可认为该致病菌对该抗生素是敏感的。如果抑制或杀灭某致病菌所需的抗生素浓度高于安全浓度，则认为此致病菌对该抗生素有耐药性。

通常很难精确地测定药物在各种不同组织和体液中的浓度。所以，准确地测定微生物对抗生素的敏感性也是不容易的。例如，A 组 β -溶血链球菌对青霉素 G 是极为敏感的，青霉素 G 浓度仅需 $0.01\mu\text{g/ml}$ 即可抑制和杀灭之。而青霉素 G 的血液浓度可以安全地达到非常高的水平（ $20\sim 100\mu\text{g/ml}$ ）。这就意味着青霉素有很大的治疗范围。相反，需要 $2\sim 4\mu\text{g/ml}$ 的庆大霉素或妥布霉素才可抑制革兰氏阴性需氧杆菌，如绿脓杆菌。但是庆大霉素或妥布霉素在血浆中的浓度高于 $6\sim 10\mu\text{g/ml}$ 时，可导致耳毒性或肾毒性反应。尽管这些杆菌被认为对这类抗生素是敏感的，但其中毒浓度与治疗浓度的比值

很低，因而较难使用。此外，上述抗生素在特定感染部位（如玻璃体液或脑脊液）的浓度远低于血浆中的浓度。这种情况下，即使标准的体外试验表明病原体对这些抗生素是敏感的，但实际上则可能是疗效不确定或根本无效的。相反，有些抗生素在尿中的浓度大大高于其在血浆中的浓度，如果感染局限于泌尿系统，即使实验室结果表明致病菌耐药，也仍然有其应用的可能。大多数的体外敏感试验所用的抗生素浓度是基于安全浓度范围的，而这既不反映药物在感染部位的浓度，也未考虑可影响治疗效果的局部因素。因此，必须认识到体外药敏试验是有其局限性的。

药物对某一特定致病菌的相对抗菌能力是由多种因素决定的。对一个有效的抗生素而言，它首先必须与细菌表面或内部的作用靶结合。而细菌则可能通过阻止抗生素与其作用部位的结合产生耐药性。某些细菌可在其细胞表面或内部产生各种酶以使药物失活，而另一些细菌的细胞膜则不允许药物透入细胞内。亲水性抗生素通过由特殊蛋白质构成的通道进入微生物的细胞，有些细菌缺乏这些通道，因此这些药物就无法进入细胞。还有些细菌没有传送药物进入细胞的传递系统。许多抗生素是有机酸，因此它们进入细菌的通透性依赖pH值的高低。另外，抗生素的通透性还可因外环境中渗透压或各种离子的改变而变化。有些药物的转运机制是能量依赖性的，在厌氧环境中不起作用。一旦药物与其作用靶结合，它势必对致病微生物起到破坏作用。当然，如果作用靶本身发生自然性或获得性变化，从而使药物的结合或作用受阻，就会产生耐药性。

（四）微生物对抗生素的获得性耐药 初次试验一种新抗生素的活性时，我们可以得知其“敏感性”和“耐药性”。

但事实上，其抗菌谱在随后的应用中会发生很大变化。由于上面述及的微生物自身变化，使其在抗生素存在时仍得以生存。耐药性机制因药物各异也因微生物各异而不同。例如：耐青霉素 G 的金黄色葡萄球菌（产生一种 β -内酰胺酶，使药物水解和失活）在接触药物很短时间之后就形成。无论是医院获得还是社区获得的金黄色葡萄球菌，其耐药性出现频率已超过 80%。近年来，又出现了若干对所有 β -内酰胺类抗生素高度耐药的金黄色葡萄球菌株。这种被称为耐新青霉素的微生物在医院中广泛存在，尤其是在大量使用抗生素的加强监护病房。其它耐药菌株的形成比较缓慢。淋球菌在 20 多年中逐渐获得对青霉素 G 的较弱的耐药性，是由于外膜上通道蛋白结构发生变化阻碍药物接近作用靶位所致，因此在对付这种耐药菌株时需要较大剂量。但是在 1974 年突然出现许多淋球菌株，它们能产生青霉素酶使药物失活。由于其对青霉素 G 高度耐药，即使应用很大剂量，青霉素 G 也难以治愈这些菌株引发的感染。肺炎球菌（肺炎链球菌）一直对青霉素 G 极为敏感，但在 1978 年，南非出现了耐青霉素 G 的菌株。后来类似的耐药菌株陆续在美国被分离出，这些菌株改变了青霉素 G 的作用靶——青毒素结合蛋白 1 和 3。

细菌耐药性的发展通常牵涉到一种稳定的基因变化过程，能够代代遗传。细菌基因结构的任何变化都可导致耐药性产生。其中突变是最常见的原因，当然通过转导、转化或结合的方式，细菌也可将其遗传物质转移到另一菌体内，使其获得耐药性。下面就这些机理略作说明。

1. 突变 任何对抗生素敏感的细菌大群体中都可能含有一些对这种抗生素具有耐药性的突变株。生长环境中存在抗生素时，这些耐药突变菌株就会被分离出来。进一步的研

究表明，即使在加入这些药物之前就已发生了稳定的遗传性变化，但没有证据表明这些突变是接触药物的结果。一些在某种抗生素发现之前分离的菌株，对后来发现的抗生素具有天然耐药性，例如产生青霉素酶的金黄色葡萄球菌。这种基因突变是随机发生的，而变化的结果则通常是对某一种药或某一类药产生耐药性。

某种抗生素的获得性耐药菌株的产生已成为临床上的一个重要问题。对广泛使用的抗生素更是如此，敏感菌株被消除，而耐药菌株大多数得以生存，占据了主导地位。这种过程即所谓“治疗选择”。

获得性耐药的形成有不同的方式，有些情况下，一步突变导致高度耐药，例如，当大肠杆菌或金黄色葡萄球菌暴露于利福平时，显现出高度耐药的突变菌株，这种突变株的DNA依赖的RNA多聚酶发生了变化，不与药物结合。有些耐药菌株的表现是一个缓慢的多步骤过程，每一步只使敏感性略有改变，如耐药淋球菌细胞外包裹的结合蛋白与青霉素G的反应性就是逐渐减少的。

耐药性变化的同时也改变了该微生物的毒性，从而影响其致病机理。例如，一些金黄色葡萄球菌菌株在其形成耐药的过程中，其触酶(catalase)的生成量也同时减少，对动物的毒性降低，并且这种耐药菌株的生存力也弱。淋病奈瑟菌获得性耐药菌株是多步骤形成的，对青霉素G有较弱的耐药性，致病力也较弱，而且不易从最初的感染部位向别处扩散，而对青霉素敏感的这类菌株则极易扩散。但是，并不是所有的耐药菌株都是低毒性的，如产生青霉素酶的金黄色葡萄球菌。

2. 转导 指包裹在噬菌体颗粒内的细菌DNA的转移过

程。噬菌体是一种细菌病毒，它可以感染细菌，并使其 DNA 组合到细菌 DNA 之中，改变细菌的遗传特性。如果噬菌体的 DNA 中含有耐药基因，受到这种噬菌体感染的细菌也会产生耐药性，并能传给其后代。转导是金黄色葡萄球菌间耐药性转移的重要方式。噬菌体也可能携带编码青霉素酶的质粒（染色体外的 DNA），而另一些则可能与对红霉素、四环素或氯霉素耐药性有关。

3. 转化 转化是细菌从外界环境中获取游离 DNA 的遗传物质转移过程。虽然一些菌体在其成长的某些阶段会向外界释放转化性 DNA，但这种转移方式与耐药性形成的关系仍不清楚。

4. 结合 细胞间通过性菌毛或结合桥相互接触的过程中发生的基因转移方式，目前已知这种方式是耐药性传播的极其重要的机制，许多药物耐药性的编码 DNA 就是这样被转移的。结合现象的发现可上溯到 1959 年，当时在日本副痢疾杆菌引起杆菌性痢疾爆发流行，而病原菌对四种抗生素耐药。耐药性极易从耐药菌株传给敏感的副痢疾杆菌菌株及其它肠杆菌科菌株。造成这种转移的质粒中会有两组 DNA 序列位点。第一位点编码急性耐药性，定义为 R-决定质粒，例如，在对氨基甙类或氯霉素的耐药中，R-决定子编码使药物失活的酶的合成。第二位点，定义为耐药转移因子 RTF，包含细菌结合所需信息。这两种质粒可以独立存在，也可结合形成完整的 R 因子。通过细菌的结合扩散，有些编码耐药性蛋白的基因可以在细菌的基因组内从一个地方跳到另一地方（质粒→质粒，质粒→染色体，或相反），前提是该基因一侧有一插入子。在每一末端带有插入子的基因或基因组被称为信使，这类基因扩散很广且很快。

以结合方式转移耐药性主要发生在革兰氏阴性杆菌中，同时也发生在肠道中其它的非致病性和致病性的耐药与非耐药菌株之间。在体外转移率低的，在体内也低。抗生素的使用是选择性形成耐药菌株的重要因素。过去 30 年中，肠道内携带有多重耐药性质粒的菌株不断增加。在一些研究中发现，50% 的人携带具有 R 因子的多重耐药性大肠杆菌，在被污染的河流中可大量分离到这种细菌。多重耐药性的肠道杆菌已成为临床治疗中世界性的问题，这就不断地需要新型抗生素。然而，在某种情况下，抗生素的使用受到控制时，耐药菌株的出现率会减慢，甚至事实上会减少。

产生 β -内酰胺酶的嗜血杆菌属和淋球菌在全世界的普遍出现已成为一个主要的治疗问题。编码这种酶的基因由小质粒携带。有些淋球菌的质粒与流感嗜血杆菌的基因大小相似。嗜血杆菌的质粒在体外也可通过结合转移给淋球菌。同样，许多淋球菌株携带可结合性质粒，通过性菌毛转移给奈瑟菌属和大肠杆菌。产生 β -内酰胺酶的淋球菌最初从嗜血杆菌得到质粒，除自身携有外，并将其再转移给青霉素 G 敏感的菌株如脑膜炎双球菌。幸运的是，这些基因并不很稳定，因此这些耐药菌株引起的疾病在英国逐年减少，在美国也未能引起大流行病。

二、抗生素治疗的选择

决定感染性疾病的抗生素治疗方案需要三方面的资料。一是临床诊断；二是详尽的药理学知识；三是微生物方面的资料。然而临床上决定抗生素的应用时常常未能慎重地考虑潜在的致病微生物以及所用药物的药理学特性。抗生素的应

用通常有两个阶段：即经验性的使用和感染明确后的应用。开始的治疗往往依据经验使用抗生素。由于此时引发感染的微生物尚未被确定，所用的抗生素必须覆盖所有可能的致病菌，常采用联合用药治疗或使用单种广谱抗生素。但是，一旦致病菌确定，就应选用有特定抗菌谱、低毒的抗生素来完成治疗。附录一介绍了一些常用抗生素对大多数致病微生物的选择性活力。

首先要确定的是：是否确有使用抗生素的指征。一些医生条件反射地将发热与感染相连，不做进一步检查，就开出使用抗生素的处方。这种做法既不合理也很危险，因为在使用抗菌素治疗之前不做细菌培养，就可能在以后再做培养时掩盖真正的病原。此外，几乎所有的抗生素都可能引起严重毒性。而且不加考虑地使用抗生素还可能导致耐药菌的产生。当然，临床上不太可能在所有抗生素治疗前就已经确定致病微生物，尤其是严重的病例，拖延治疗将导致难以处理的、可危及生命的感染。

理想的经验抗生素治疗方案的制定，需要对可能的致病菌以及它们对抗生素的敏感性有一个基本的了解。有一系列的技术可帮助选择合适的抗生素。重要的是根据临床经验，判断哪些微生物可引发何种感染。另外，简单快速的实验室技术可用于对感染组织的检测。最常用和省时的确定致病菌的方法是用革兰氏染色法检测感染分泌物或体液。这种方法有助于缩小致病菌诊断范围以及合理地选用抗生素。但是，在大多数情况下，仅仅从形态上确定致病菌并不能得出特定的细菌学诊断。而由此选定的单一的窄谱的抗生素也并不一定适当。尤其当感染已严重到威胁生命时，就必须根据细菌学诊断的结果，广谱地使用抗菌药物。切记在细菌学诊断不明

确，而又必须使用抗生素治疗时，一定要在应用药物之前，进行血液或其它体液的细菌培养。如果此前病人已接受过抗生素治疗，那么在培养液中应加入 β -内酰胺酶或用其它方法以去除抗生素对培养可能产生的影响。一旦感染原确定，就要使用较为专一的窄谱抗生素，但是在改变治疗方案之前，必须考虑多方面的因素。

(一)抗菌敏感性试验 同一类细菌的不同菌株对抗生素的敏感性可以有很大的不同。了解致病菌对抗生素的敏感性有助于合理地选用药物。有几种方法可用于确定细菌对抗生素的敏感性。

琼脂扩散法（纸片法）是最常用的抗菌敏感试验。这种方法操作简便，耗费较低，可定性或半定量测定培养基中的细菌对药物的敏感性。用市售的滤纸片浸透一定量的抗生素，贴在已接种细菌的琼脂培养基表面，培养 18 小时后测定纸片周围抑菌圈的直径大小，判定药物对抗测定菌的相对活力。根据各种药物在血浆中不产生毒性的安全浓度，不同细菌的敏感性标准不一样。由于细菌的敏感性标准是根据药物在血浆中的安全浓度制定的，而感染部位的药物浓度又不一定与血浆浓度一致，所以 Bauer 琼脂扩散法有时并不反映实际疗效。例如，用这种方法会发现：（1）耐新青霉素的金黄色葡萄球菌对先锋霉素敏感；（2）肠球菌对先锋霉素和三甲氧苄氨嘧啶、磺胺甲基异噁唑敏感；（3）志贺菌属对先锋霉素敏感等，但实际上用这些药物治疗该相应菌引起的感染均告无效。

定量试验的可靠性较强。以含有被测试的微生物的肉汤或琼脂培养基对抗生素进行稀释，培养 18~24 小时后，能抑制可见细菌生长的最低药物浓度被称为“最低抑菌浓度”（MIC）；培养 18~24 小时，使细菌完全被杀灭，或使菌数减

少 99.9% 所需最低药物浓度是“最低杀菌浓度”(MBC)。MBC 只在特定情况下应用, 只有需要了解某种抗生素对特定的细菌的杀灭能力时, 才测定 MBC。如临床上治疗细菌性心内膜炎。

除抗生素活力体外测试之外, 最好能有某种试验来预测抗生素治疗的实际效果。患者血清对致病菌的杀菌滴度试验是行之有效的, 多年来广泛应用于监测细菌性心内膜炎、粒细胞减少合并扩散性感染的治疗。这种试验以患者的血清杀菌滴度作为直接测定患者血清抗菌活力的指标。一些医生认为, 当血清中药物浓度处于高峰时, 其血清杀菌滴度为 1:8 以上者表明治疗充分, 预后较好。

(二) 药代动力学因素 一种抗生素要被应用于临床, 其在体外试验中必须具有抗菌活性, 但这并不是在治疗中应考虑的唯一因素。在保证感染部位抗菌活力的同时, 成功的抗菌治疗不应导致患者产生明显的毒性反应。要做到这点, 就必须考虑一些药代动力学和患者的因素。

在很大程度上, 感染部位决定了药物的选择和给药途径。药物在感染部位的浓度至少要达到 MIC。当然, 在大多数情况下, 只要可能, 高于 MIC 几倍更好。然而有证据表明, 在某些情况下, 即使在低于抑菌浓度, 抗生素也能通过提高吞噬作用和使机体平衡朝有利于宿主的方向变化。因此有时所用抗生素并未达到抑菌浓度而感染也可能被治愈。应该强调指出的是, 抗菌治疗的目的, 就是根据药代动力学的原理设法使药物在感染部位达到必要的抑菌浓度。

抗生素进入不同感染部位受制于多种因素。如果感染发生于脑脊液 (CSF) 中, 药物必须透过血脑屏障。而许多抗生素是极性化合物, 在生理 pH 条件下, 很难通过血脑屏障。脉

络膜丛通过离子转运机制主动地将青霉素 G 从 CSF 中排出。因此,在正常情况下青霉素和头孢霉素类在 CSF 中的浓度只有血浆浓度的 0.5~5%。但是在活动性细菌感染期,血脑屏障的完整性受到破坏,脑毛细血管的紧密结合开放,导致极性药物的显著性透入。一旦感染根除,炎症反应消退,通透性就恢复到正常。由于致病菌可存活于 CSF 中,所以只有确认 CSF 中为无菌时,才可减少药物的剂量。

药物一般靠被动扩散进入感染部位。透入速率与血浆中或细胞外液中游离药物的浓度成正比。因此蛋白结合率高的药物透入率低于蛋白结合率低者。

从实际的情况看,两次给药的间隔时期,感染部位的药物浓度有两种可能。一种是始终保持恒定浓度,另一种则是高峰后随之以低于抑菌浓度的期间。两者实际效果的优劣尚有不同看法。应该了解的是,当药物浓度下降到 MIC 以下,需要多久细菌才开始分裂。这种性质是因细菌和药物不同而变化的。最近的资料表明,少量多次给予 β -内酰胺类抗生素治疗脑膜炎的效果优于大剂量、长间隔。这似乎表明保持恒定剂量是必须的。每日 1 次大剂量给予氨基糖甙类抗生素的效果至少不低于多次给药,其优点在于其毒性明显减低。临床资料也表明,持续给予氨基糖甙类抗生素会造成不必要的毒性。

必须根据患者的具体情况分析药物在体内的消除规律。尤其值得注意的是,药物在血浆或组织中过量会引起严重毒性反应。大多数抗生素和它们的代谢物主要从肾脏消除。对肾功能不全的病人要根据特殊的计算公式调节给药剂量。在使用氨基糖甙类、万古霉素或 5-氟胞嘧啶时更应小心,因为这些药物完全由肾脏消除并且它们的毒性与血浆和组织中的