

抗菌药物与临床

主 编 张灿宇 李凤莲 张凯彬



河南大学出版社

抗菌药物与临床

主 编 张灿宇 李凤莲 张凯彬

副主编 崔明琴 田运章

编

主



河南大学出版社

抗菌药物与临床

张灿宇 李凤莲 张凯彬 主编
责任编辑 马尚文

河南大学出版社出版

(开封市明伦街 85 号)

河南省新华书店发行

河南大学出版社电脑照排

郑州文华印刷厂印刷

开本:787×1092 1/32 印张:9 字数:195 千字

1997 年 10 月第 1 版 1997 年 10 月第 1 次印刷

印数:1—1000 定价:10.00 元

ISBN7-81041-459-3/R·27

R978.3
1295

前 言

自抗菌药物问世以来,抗菌药物确实对感染性疾病发挥了良好的治疗作用。但是,由于种种原因使病原菌产生了耐药性,导致耐药菌的不断出现;同时由于抗菌药物的不正规和不合理的应用,又出现了这样或那样的副作用;再加上当前混合病原菌的感染病例日渐增多和新的致病菌出现……这些都给临床医生治疗感染性疾病带来了难题。目前市面上有关抗菌药物的著作多以药理学和药物手册的形式出现,而紧密结合临床实践编著者则甚少。作者意欲从当前抗菌药物使用中存在的问题入手,结合自己的临床应用抗菌药物治疗感染性疾病的实践,并遵照临床医生掌握药物副作用比其作用更加重要的观点,着手编写和完成这一掘著。

书中用一定的篇幅阐述了当前抗菌药物应用中存在的问题及抗菌药物所致的疾病,并简要叙述各类抗菌药物的药理知识和使用方法。目的在于使读者更合理地应用抗菌药物,以便更好地发挥其作用,而尽量避免副作用的发生。

由于作者水平有限,书中错误在所难免,诚恳希望读者给予批评指正。

编 者

1997 年 4 月

目 录

第一章 当前抗菌药物应用情况和存在的问题	(1)
第一节 有感染就用抗生素	(1)
第二节 医院内感染不断增加	(2)
第三节 新型的广谱抗菌素不合理应用 耐药菌 不断增加	(4)
第四节 经验用药无经验	(5)
第五节 对病原学诊断重视不够	(11)
第六节 对细菌的耐药情况了解不够	(18)
第七节 对 <i>L</i> 型菌了解不够	(20)
第八节 对提高机体免疫功能重视不够	(23)
第二章 抗菌药物的合理应用	(27)
第一节 严格掌握适应症	(27)
第二节 防止滥用抗菌药物	(30)
第三节 抗菌药物的联合应用	(31)
第四节 严格控制预防用药	(35)
第五节 正确的用药方法	(36)
第六节 抗菌药物治疗无效的原因	(37)
第三章 几种特殊情况的抗菌药物的应用	(39)
第一节 新生儿抗菌药物的应用	(39)
第二节 老年抗菌药物的应用	(42)
第三节 孕产妇抗菌药物的应用	(45)

第四节	糖尿病并发感染时抗菌药物的应用·····	(49)
第五节	恶性肿瘤并发感染时抗菌药物的应用·····	(50)
第六节	肾功能减退并发感染时抗菌药物的应用 ·····	(53)
第七节	抗菌药物在免疫缺陷者感染中的应用·····	(54)
第四章	抗菌药物概述·····	(61)
第一节	抗菌药物的作用原理·····	(62)
第二节	细菌耐药性·····	(63)
第三节	药物的半衰期·····	(64)
第四节	抗菌药物的剂型·····	(67)
第五节	抗菌药物的副作用·····	(69)
第五章	β -内酰胺类抗菌药物·····	(76)
第一节	青霉素类·····	(77)
第二节	头孢菌素类抗生素·····	(100)
第六章	大环内酯类抗菌药物·····	(140)
第七章	氨基糖甙类抗菌药物·····	(150)
第八章	四环素类及氯霉素类·····	(156)
第一节	四环素类·····	(156)
第二节	氯霉素·····	(158)
第九章	多肽类抗菌药物·····	(160)
第一节	多粘菌素类·····	(160)
第二节	万古霉素与去甲万古霉素·····	(161)
第三节	杆菌肽·····	(162)
第十章	化学合成抗菌药物·····	(163)
第一节	喹诺酮类抗菌药物·····	(163)
第二节	磺胺类抗菌药物·····	(166)

第三节	呋喃类抗菌药物	(168)
第四节	甲硝唑及甲硝磺酰咪唑	(170)
第十一章	抗真菌药	(172)
第一节	两性霉素 B	(172)
第二节	氟胞嘧啶	(174)
第三节	咪唑类抗真菌药	(175)
第四节	灰黄霉素	(178)
第五节	制霉菌素	(179)
第十二章	抗结核药物	(180)
第一节	异烟肼	(180)
第二节	利福平	(181)
第三节	链霉素	(183)
第四节	吡嗪酰胺	(184)
第五节	乙胺丁醇	(185)
第六节	乙硫异烟胺	(185)
第七节	环丝胺酸	(186)
第八节	氨硫脲	(186)
第九节	对氨基水杨酸	(187)
第十节	抗结核药物的治疗原则	(187)
第十一节	结核菌的耐药性问题	(189)
第十二节	抗结核化学疗法失败的原因	(190)
第十三节	肾上腺糖皮质激素在结核病上的应用	(191)
第十三章	抗病毒药	(192)
第十四章	抗菌药物所致的呼吸系统疾病	(199)
第一节	抗菌药物性肺炎	(199)

第二节	抗菌药物性哮喘·····	(200)
第三节	抗菌药物性呼吸困难·····	(202)
第四节	抗菌药物性呼吸衰竭·····	(202)
第十五章	抗菌药物所致的消化系统疾病·····	(205)
第一节	抗菌药物性食管疾病·····	(205)
第二节	抗菌药物性腹泻·····	(206)
第三节	抗菌药物性黄疸·····	(209)
第四节	抗菌药物性消化道出血·····	(211)
第五节	抗菌药物性便血·····	(213)
第六节	抗菌药物性肝病·····	(214)
第七节	抗菌药物性胰腺炎·····	(217)
第十六章	抗菌药物所致的泌尿系统疾病·····	(219)
第一节	抗菌药物性肾功能衰竭·····	(219)
第二节	抗菌药物性血尿·····	(221)
第三节	抗菌药物性多尿·····	(225)
第十七章	抗菌药物所致的其它系统疾病·····	(230)
第一节	抗菌药物性休克·····	(230)
第二节	抗菌药物性惊厥·····	(233)
第三节	抗菌药物性眩晕·····	(235)
第四节	抗菌药物性耳聋·····	(238)
第五节	抗菌药物疹·····	(240)
第六节	抗菌药物诱发的感染·····	(244)
第七节	抗菌药物性猝死·····	(247)
第八节	抗菌药物性低钾危象·····	(248)
第九节	抗菌药物性低钠危象·····	(252)
第十节	抗菌药物性急性骨髓再生障碍危象·····	(255)

第十一节	抗菌药物性溶血危象·····	(257)
第十二节	抗菌药物性血小板危象·····	(259)
第十三节	抗菌药物性流感样综合征·····	(260)
第十四节	抗菌药物性脑炎脑病综合征·····	(262)
第十五节	抗菌药物性灰婴综合征·····	(265)
第十六节	抗菌药物性血清病样综合征·····	(266)
第十七节	抗菌药物性多形性红斑综合征·····	(266)
第十八节	抗菌药物性雅里希-赫克斯海默反应 ···	(268)
第十九节	抗菌药物性吕弗琉综合征·····	(269)
第二十节	药物热·····	(270)
第二十一节	抗菌药物性四肢痛·····	(273)

第一章 当前抗菌药物应用情况和存在的问题

随着大量新的广谱性抗生素的临床应用,确实为感染性疾病的治疗提供了新的武器,使之取得满意的治疗效果。但是,大量的临床资料表明,目前临床上在抗生素的实际应用中存在不少问题。本章重点结合临床实际叙述当前抗生素应用的情况和存在的问题,也根据作者自己的临床实践谈及对策。

第一节 有感染就用抗生素

临床上不作病毒和细菌的鉴别诊断,只要有感染、有发热就要应用抗菌药物,这一问题相当普遍和严重。病毒的感染相当常见,尤其是病毒引起的呼吸道感染性疾病、病毒性神经系统感染等,而以呼吸道感染最为常见,在小儿更是如此。而近年又出现冬春季病毒性呼吸道感染,多有小的流行性。一个家庭,一个班级,一个团体,常常相继得病,又都是一样的症状,有的甚至发热长达 20 多天。而病毒的分离普遍尚未开展,往往是临床上用了这种抗生素不见好转,再用那种,甚至把现有的抗生素全部用完,但是烧仍未解决,似乎不用抗生素就不保险,就不放心。有一次,一位医生这样说:我治感冒用“复方新诺明+感冒通”最有效,不行再加激素准治好。自己看似经验,但确存在乱用抗菌药物和激素的毛病,实应注意和重视。那么如何鉴别是细菌还是病毒感染呢?作者有以下几点体会可供

参考。

1. 流行性病毒性呼吸道感染以明显的群体性发病为特点,而细菌性上呼吸道感染的特点为散发性,极少群体发病。

2. 病毒性上呼吸道感染一般为鼻腔症状,如卡他症状较咽部症状明显,而细菌性则与此相反。

3. 单纯病毒呼吸道感染无脓性分泌物,而脓性痰则是细菌性感染的特点。

4. 病毒性上呼吸道感染可伴有消化道症状(如腹泻)或结膜充血等,而细菌性则很少有。

5. 病毒性感染全身中毒症状相对较轻。

6. 病毒性感染周围血白细胞和中性多不高甚至低,而细菌性则增多。

7. 阿斯匹林试验:病毒性感染服阿斯匹林后退热效果好,全身症状也有改善,而细菌性感染退热效果差,且全身症状改善也不明显。

各点可供同道临床实际中参考。

第二节 医院内感染不断增加

广谱抗生素和皮质激素的广泛应用、人工气道和机械通气的普遍实施、器官移植的陆续开展和免疫抑制剂的大量使用以及院内交叉感染的严重存在等因素,使医院内获得性感染的发病率远远超过社区获得性感染的发病率。以支气管-肺感染为例:1993年全国肺部感染学术会议资料中,根据1990年提出的诊断标准进行统计,医院内获得性支气管-肺感染的发生率在3%~16%之间,一般内科病区或呼吸道区发生率

为3%~4%，而监护病区高达15%或以上。由于医院内支气管-肺感染患者大多患有各种基础疾病，且全身状况很差，临床表现可能不明显，而易被忽视，其临床诊断正确率仅62%。1991年国内学者曾对1 826例住院患者进行了调查，发生医院内感染的发生率为13.1%，内科病区为16.5%，其中以医院内肺炎最多见，占45.2%。可见医院内感染已成为当前临床上严重的问题，必须予以重视和解决。

医院内支气管-肺部感染的病原菌中，30%~80%为革兰阴性杆菌，其中尤以绿脓杆菌为多见，其次为肺炎杆菌、大肠杆菌、产气杆菌和变形杆菌等；而革兰阳性球菌仅占13%~51%，其中以金黄色葡萄球菌（简称金葡萄菌）为主，其次为表皮葡萄球菌和肠链球菌；真菌约占12%。据报道：这些致病菌对青霉素和大环内酯类抗生素的耐药率已高达90%，约占80%~90%的菌株对氨基青霉素和头孢唑啉耐药。通常对革兰阴性杆菌感染的高敏的托布霉素和头孢他定，其耐药率亦分别高达50.0%~57.9%。对甲氧青霉素耐药的金黄色葡萄球菌， β -内酰胺类抗生素对其几乎无作用。绿脓杆菌对第3代头孢菌素的耐药率亦明显升高。由于喹诺酮类药物同时具有交叉耐药的現象，当长期使用诺氟沙星后，一些细菌对未曾用过的环丙沙星亦出现了耐药现象。这些耐药菌株的不断增多，与临床上滥用广谱抗生素不无关系。

医院内获得性支气管-肺感染的患者，发病前未用抗生素者仅占9.8%，而应用2种以上抗生素者则高达74.8%，表示抗生素使用不当是导致院内感染支气管-肺部感染的主要原因。广谱抗生素应用不当可使人体寄殖与宿主间的关系发生很大的变化，它不但消灭了正常的拮抗菌群，而且还干扰了

维生素代谢,削弱了机体抵抗力,成为霉菌和耐药的革兰阴性杆菌感染的主要诱因。因此,机会感染的不断增多,亦与临床上滥用广谱抗生素有关。

作者曾遇到这样的病例:男性,28岁,发热1个月,双肺片状阴影,血、尿均培养出金黄色葡萄球菌,但青霉素800万单位静点每天1次,五天后不行,又增为2000万单位,过了5天无效,改为氨苄青霉素8克,静点5天仍无效。这当中实际应用抗生素不合理,既然是金葡菌感染就不应选青霉素G,加大剂量更不对,改用氨苄青仍无效,亦在情理之中,因为尽管氨苄青霉素虽是广谱抗生素,但它作用的主要是革兰氏阴性菌。

第三节 新型的广谱抗菌素不合理应用 耐药菌不断增加

近代由于化学工业的迅速发展,新药的开发日新月异,新型抗生素的品种亦层出不穷。第三代、第四代头孢菌素、喹诺酮类药物,以及新型的抗真菌药物的问世与应用,给严重支气管-肺等感染的患者带来了福音,亦为呼吸内科医生提供了有力的抗感染武器和手段。尤其在大城市条件较好的医院,这些药物均已普遍应用于临床,并取得了良好的抗感染效果。这是目前抗生素应用中积极有利的一面。然而,正因为广谱高效抗生素的增多和药源上的丰富与方便,使某些临床医生对用药指症掌握不严,对一些较轻症的或对一般抗生素敏感菌感染的患者亦采用了多种广谱抗生素联合治疗,而且剂量大、疗程长,朝令夕改,更迭频繁。许多不追求病原学诊断、不依据药敏试验、不考虑疗程长短等不合理应用抗生素的现象并非少见。

这不仅造成药物的浪费、经济的损失,而且长此以往,势必会带来耐药菌株的不断増加、机会感染的不断出现和抗生素的毒副作用日益严重等后果。这是目前抗生素应用中消极不利的一面。

第四节 经验用药无经验

医生不认真判断病人感染的是什么细菌,不甚知道细菌的变迁。例如:呼吸系统感染近年来支气管-肺感染的致病菌较以往有明显变化。50年代以结核杆菌为最常见,除结核杆菌外,以肺炎链球菌为常见(占50%~70%)。其余的致病菌则较分散,有金葡菌、白葡菌、溶链球菌、变形杆菌、产气杆菌等,而绿脓杆菌甚为罕见。当时院内和院外感染的致病菌无明显差别。此后随着时间的推移,抗生素应用的品种不断变换,致病菌也在发生变化。在60~70年代,金葡菌感染有所增多,革兰氏阴性菌感染的病历已不罕见。与70年代比较,80年代肺部感染的病原体改变主要是革兰阳性球菌,如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌的比例减少;革兰阴性杆菌、病毒、真菌的比例增加。此外,出现了军团菌和肺孢子虫感染。1985年Garibaldi等认为,社区获得性感染,过去肺炎链球菌占大多数;现在则革兰阴性杆菌、嗜血流感菌、金黄色葡萄球菌、军团菌增多。医院内获得性感染,则革兰阴性杆菌比例明显增多,约占60%~80%。美国80年代初肺炎患者病原菌分布为革兰阴性杆菌占68%,需氧性革兰阳性球菌占24%,霉菌占5%,少数为厌氧菌和病毒。我国支气管-肺感染的病原体变化趋势与国外情况大体相仿。一组53例社区获得性肺炎病原

学资料表明:革兰阳性杆菌占 56.8%,主要是肺炎链球菌占 31.9%,溶血性链球菌占 13.6%,金黄色葡萄球菌占 9.1%;革兰阴性杆菌占 40.9%,其中肺炎杆菌 11.4%、大肠杆菌 9.1%、绿脓杆菌 6.9%、非绿脓假单胞菌 6.9%、聚团肠杆菌 4.5%。1990 年,和以往各种致病菌的感染频率已有不同,按 1990~1994 年呼吸道感染菌株的统计,院内感染于 1990 年时,肺炎杆菌居首位,绿脓杆菌居第二位,肺炎链球菌居第三位,嗜血流感菌居第四位;1994 年时,绿脓杆菌居首位,肺炎杆菌居第二位,肺炎链球菌仍居第三位,金葡菌居第四位,其它菌株不定,但以革兰阴性杆菌为主。院外感染于 1990 年肺炎链球菌居首位,绿脓杆菌居第二位,大肠杆菌居第三位,金葡菌居第四位;而 1994 年绿脓杆菌居首位,肺炎杆菌居第二位,金葡菌居第三位,大肠杆菌居第四位。故近年来院内感染除肺炎链球菌外,其它菌株无明显差异,其余致病菌亦以革兰阴性杆菌为主。

COPD 院内感染是当前 COPD 发病率和病死率不断增高的主要原因之一。患者住院接受抗感染治疗,使一些对药物敏感的正常呼吸道菌丛受到抑制,同时使一些耐药菌株得到繁殖,成为院内交叉感染的流行菌株。因此 COPD 患者既是致病菌的易感者,同时也是致病菌的扩散者。COPD 院内感染的菌群变迁与患者呼吸道菌群失调和机体内菌丛微生态发生定量或定性的异常改变有关。长期大量应用广谱抗生素是主要的原因,抗菌药物不仅能抑制或杀灭致病菌,也可作用于对抗生素敏感的正常菌群,使正常菌群受抑制,导致条件致病菌或耐药致病菌大量繁殖,促进菌群变迁。菌群的变迁或菌种转换,无疑给临床诊断和治疗带来了新问题。一般低毒的致病菌被

消灭,毒力强、病死率高的菌群有所抬头。不断被发现的一些新致病菌,如嗜肺军团菌等,给社会和经济造成很大影响。50~60年代,COPD院内感染以链球菌、肺炎球菌等革兰阳性致病菌为主,绿脓假单胞菌仅为1%~3%。70~80年代则以革兰阴性致病菌多见,绿脓假单胞菌占COPD感染的6%~11%。至90年代革兰阴性致病菌仍占优势,假单胞菌阳性率已高达20%~30%,成为COPD院内感染的主要致病菌。可以预想在今后一个相当长的时间内假单胞菌将是临床COPD抗感染面临的主要顽固致病菌。

泌尿系统感染,在50年代淋球菌感染相当常见,60~70年代,乃至80年代早期基本见不到淋球菌感染,革兰氏阴性杆菌尤其大肠杆菌一直占主导地位,但金葡菌有所增加。到80年代后期至今淋球菌感染又日渐增多。而肠道腹腔感染、胆道系统感染仍以革兰氏阴性菌感染为主。上消化道幽门弯曲菌感染已成为当前很重要的致病菌,厌氧菌感染在多系统均逐渐受到重视,霉菌感染亦有逐渐增多的趋势。*L*菌日渐受到重视等等。作为一名医生不知道这些细菌感染的大体趋势,遇到疑诊为感染性疾病时就只能这种抗菌素不行换那种,那种不行换这种,换来换去,心中无数,根本说不上经验用药。平素所谓经验用药的前提必须是:首先认真了解症状、体征,结合辅助检查判断感染在哪里,什么细菌可能性大;其次是依据细菌感染的大趋势来判断哪种细菌可能性大。两者结合,做出最可能的感染菌的判断,以此选用抗菌药物。这虽然不是对每例病人判断出的细菌都很确切,也不可能每次选用的抗菌药物都恰当,治疗的效果都理想,但势必要好的多。

具体讲经验用药,作者的体会是:

1. 先调查研究,后经验用药:临床上常常会遇到,由于各种原因不能进一步做痰菌检查或不能培养出致病菌的情况,在这种情况下经验治疗也是非常重要的。当然经验治疗也带有一定的规律性,这就需要仔细地收集病人患病的一切资料,包括起病因素、临床体征、有否感染性中毒症状及其临床客观表现(如白细胞计数及分类计数情况、胸部 X 线表现及痰液性状、局部分泌物等)。如有条件进行痰菌检查(革兰氏染色涂片和细菌培养)时,应送检标本之后再经验治疗,待细菌检验结果回报后再做治疗疗效的评估。

2. 未查到致病菌的呼吸道感染的用药:临床未查到致病菌的呼吸道感染仍常为致病菌感染,在用抗生素后大多数病例有效,为此仍应根据临床常见的肺炎杆菌、大肠杆菌等革兰阴性杆菌,和肺炎链球菌等革兰阳性球菌,以及常见的耐药菌金葡菌和绿脓杆菌来考虑治疗。治疗革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌感染的抗生素:青霉素每日 640 万 u 静滴和氧哌嗪(或羧苄)青霉素每日 8~12g 静滴联用。我们观察此两药联用对约 90% 的病例均有良好疗效。有些单用青霉素或单用氧哌嗪(或羧苄)青霉素无效的病例来我院后两药联用亦常有效证实此两药联用有协同作用。用药的疗程是:对可治愈的肺感染在治愈后停药,对不能治愈的慢性呼吸道感染,如常见的慢性急性发作则用至病情缓解(痰量减至平日量)即停,待再次急性发作时再用。再用时仍用原药和原剂量亦于缓解即停,这种用法总能保持药物的敏感性。经我们 20 余年验证,证实有效,同时也防止长程持续用药和滥用新、贵抗生素造成新耐药菌株的不断扩大。

3. 对化脓或难治性支气管-肺感染,则应选用针对绿脓