



北京大学第三医院
Peking University Third Hospital

团结 / 奉献 / 求实 / 创新

抗菌药物的合理应用

北京大学第三医院药剂科

刘芳 应颖秋
2016年12月12日



主要内容

1

我国细菌耐药监测现状

2

抗菌药物临床应用管理

3

各类抗菌药物主要特点

4

抗菌药物规范使用



缩略语表

- **CHINET**: 中国细菌耐药性监测网
- **MRSA**: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌
- **MRCNS**: 甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌
- **ESBL**: 超广谱 β 内酰胺酶
- **ESR**: 红细胞沉降率, 简称血沉
- **CRP**: C反应蛋白
- **PCT**: 降钙素原
- **MIC**: 最低抑菌浓度
- **PAE**: 抗菌药后效应
- **非发酵菌**: 阴性杆菌包括肠杆菌科、非发酵菌、弧菌科。非发酵菌是指一群不能利用葡萄糖或仅能以氧化形式利用葡萄糖的革兰阴性杆菌。临床比较重要的有铜绿假单胞菌, 鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌等。



我国细菌耐药监测情况

- 中国细菌耐药性监测-CHINET监测

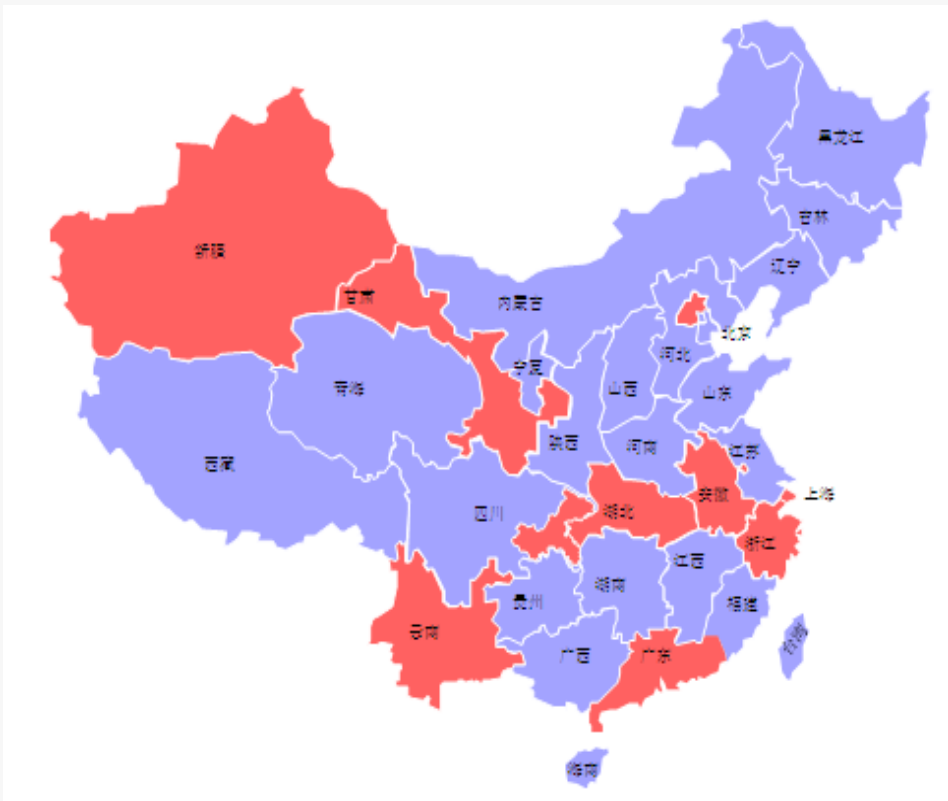


- 全国细菌耐药监测网-CARSS数据





参与2015年CHINET耐药监测的医院

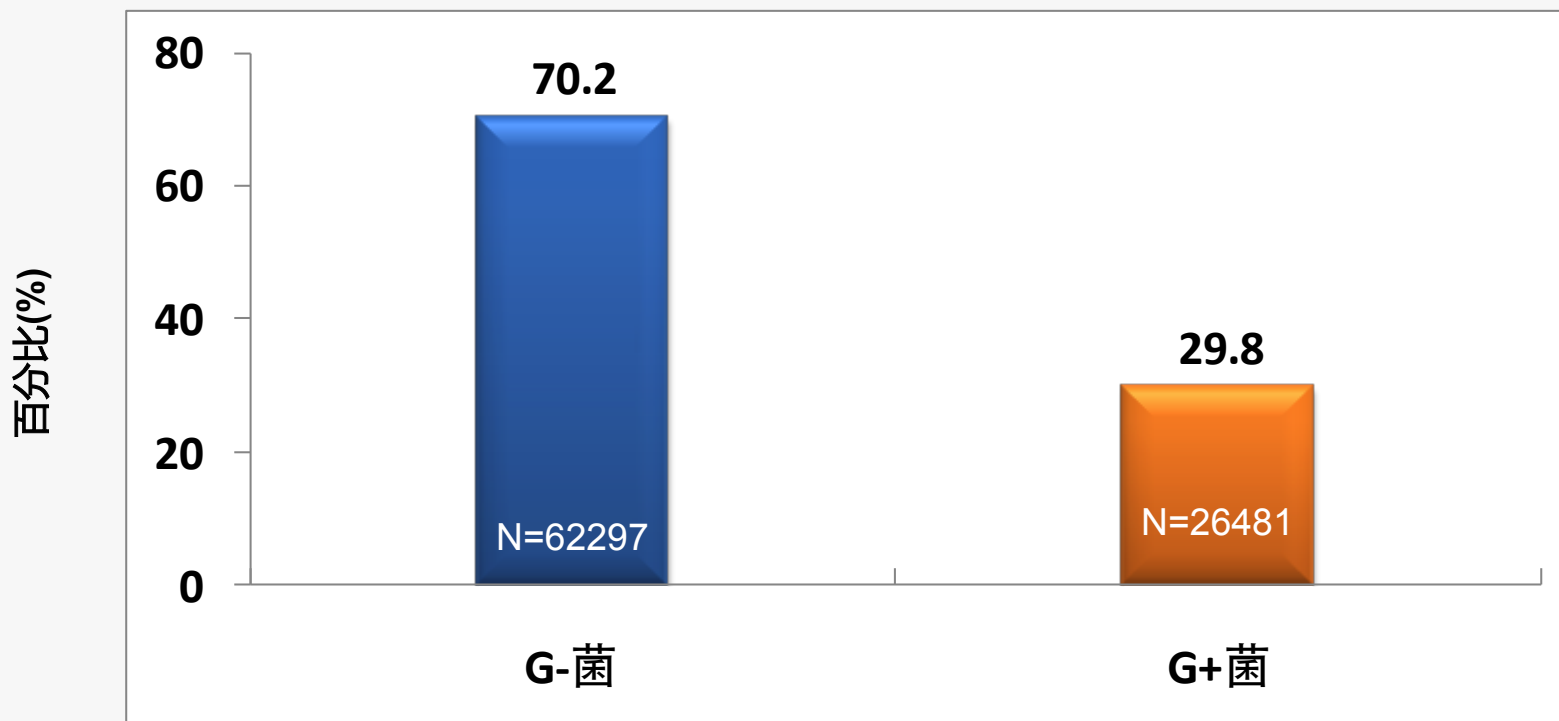


- 复旦大学附属华山医院
- 天津医科大学天津总医院
- 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 中国医学科学院北京协和医院
- 复旦大学附属儿科医院
- 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 中国医科大学附属第一医院
- 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
- 安徽医科大学第一附属医院
- 广州医科大学附属第一医院
- 甘肃省人民医院
- 新疆医科大学第一附属医院
- 上海交通大学附属上海儿童医院
- 卫生部北京医院
- 昆明医科大学第一附属医院
- 四川大学华西医院
- 内蒙古医科大学一附院
- 宁波龙赛医院
- 上海浦东人民医院
- 湖北秭归县人民医院



临床分离的菌株以G⁻菌为主

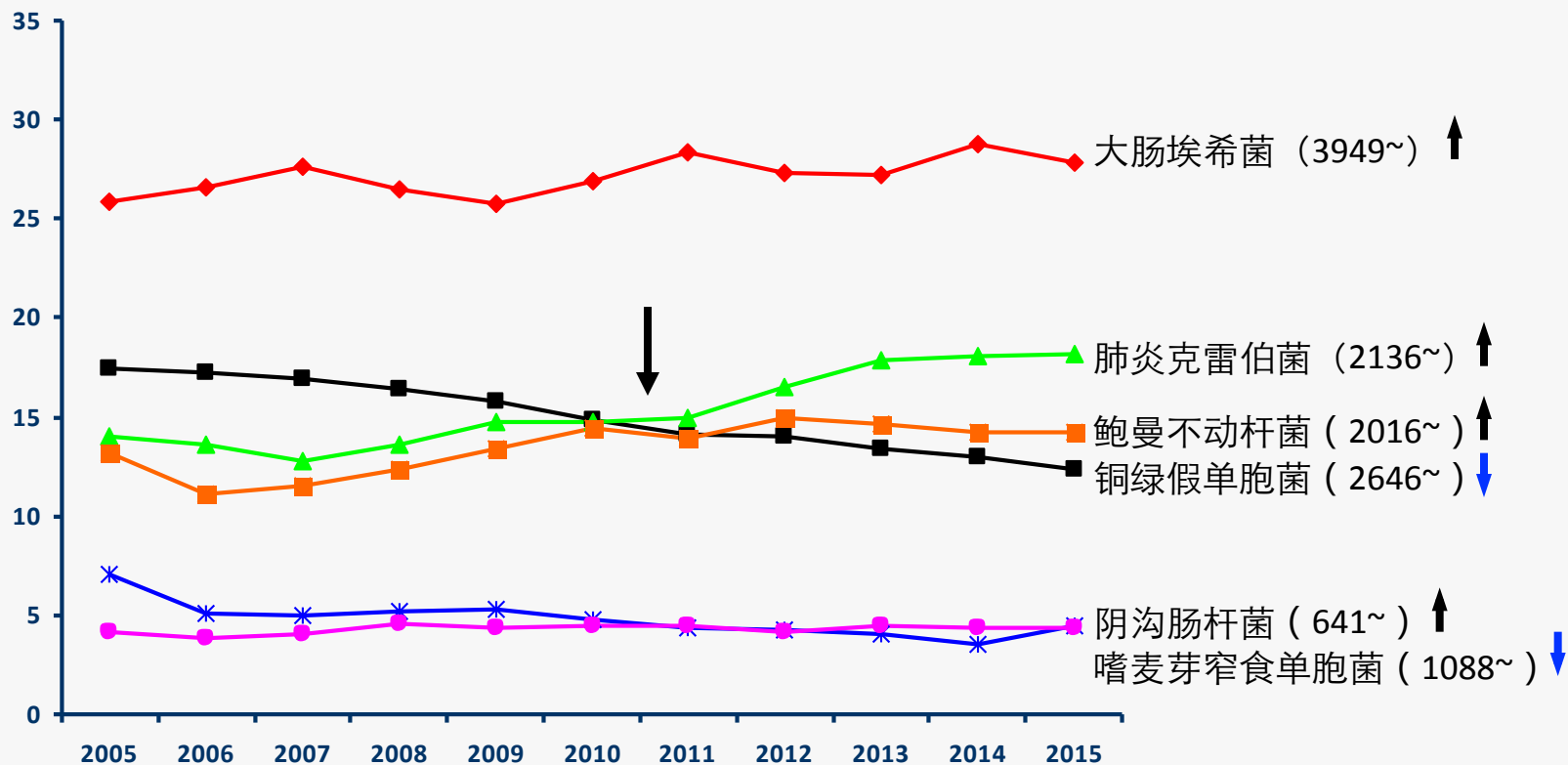
- 2015年共收集临床分离菌88778株，其中G⁻菌占70.2%





历年来监测的革兰阴性杆菌(CHINET 2005-2015)

(主要细菌分离率)

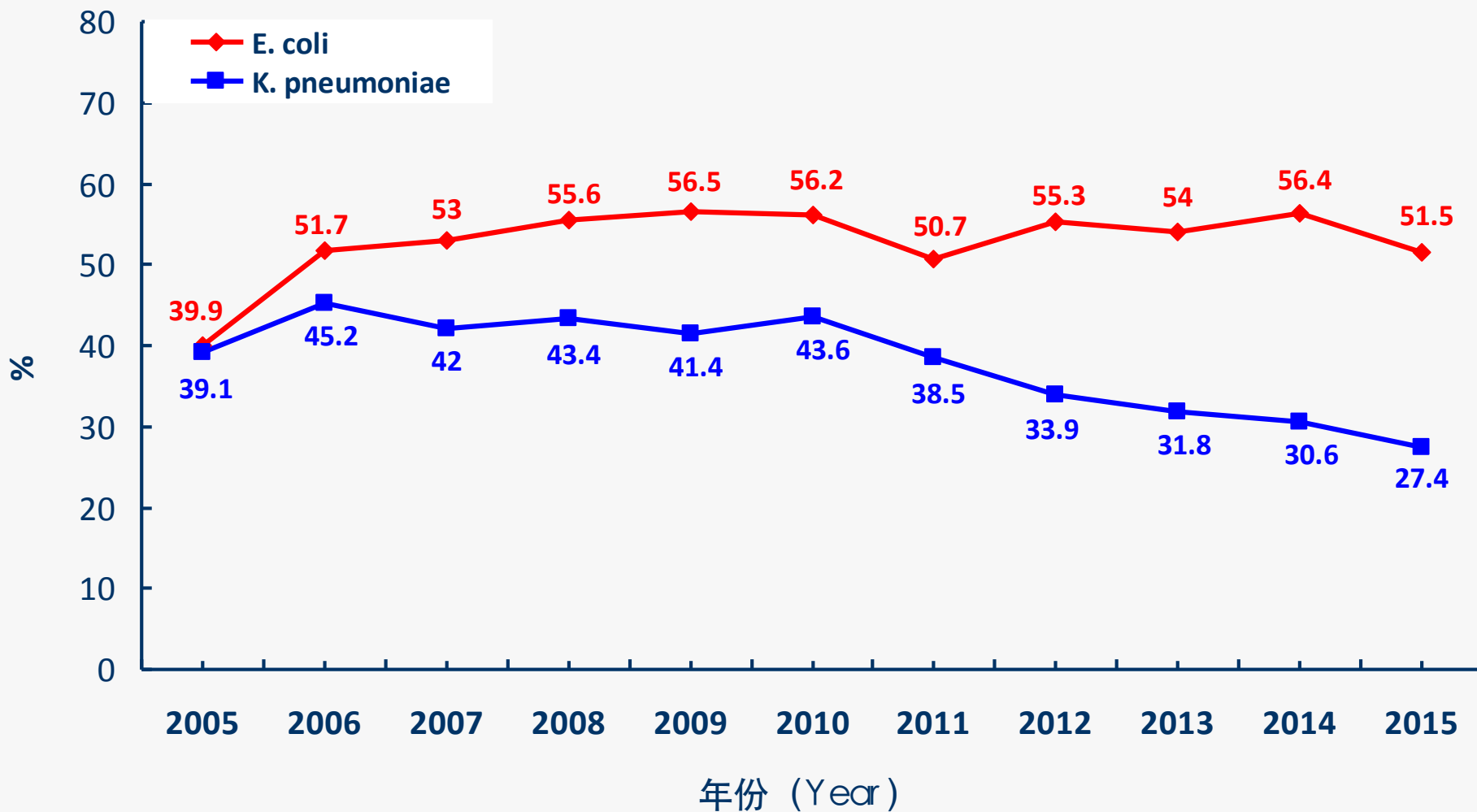


2005-2010年前六位：大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌和阴沟肠杆菌

2011年起：肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌排名开始上升

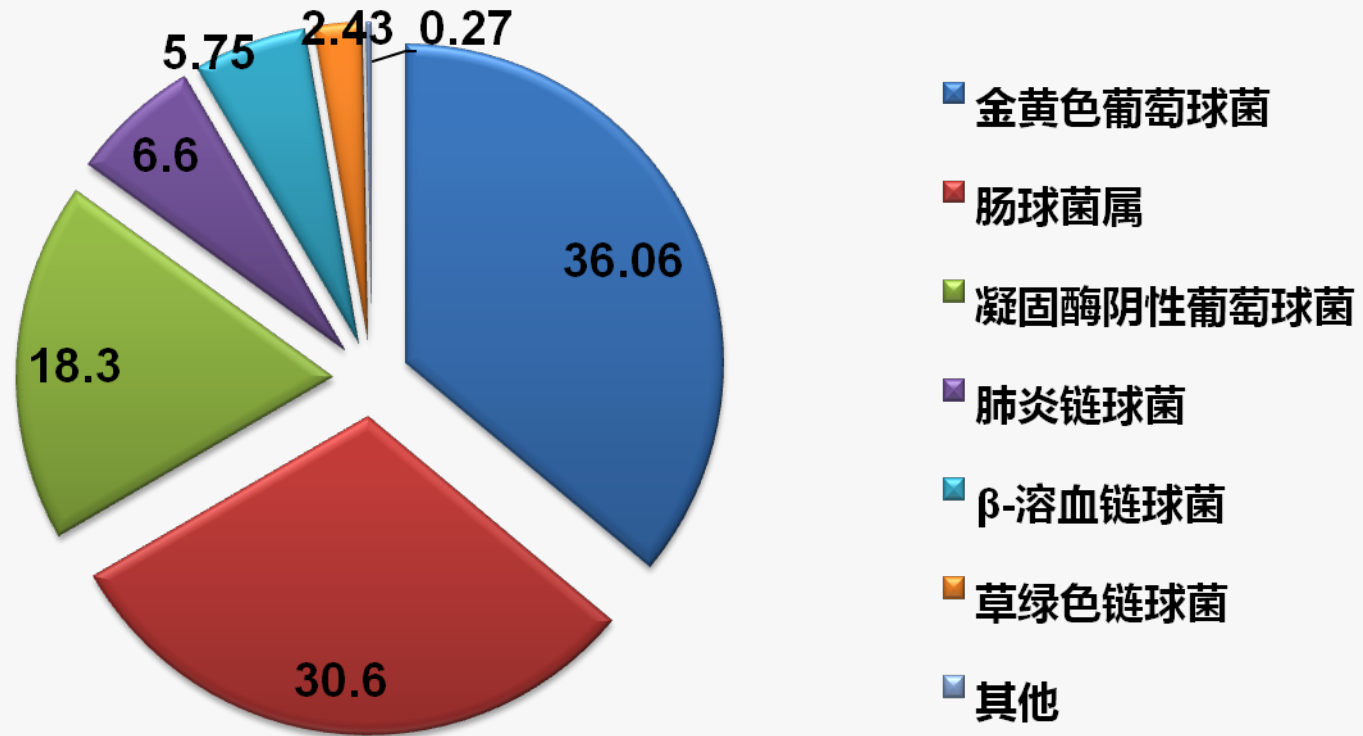


产ESBLs菌株的检出率(CHINET 2005-2015)



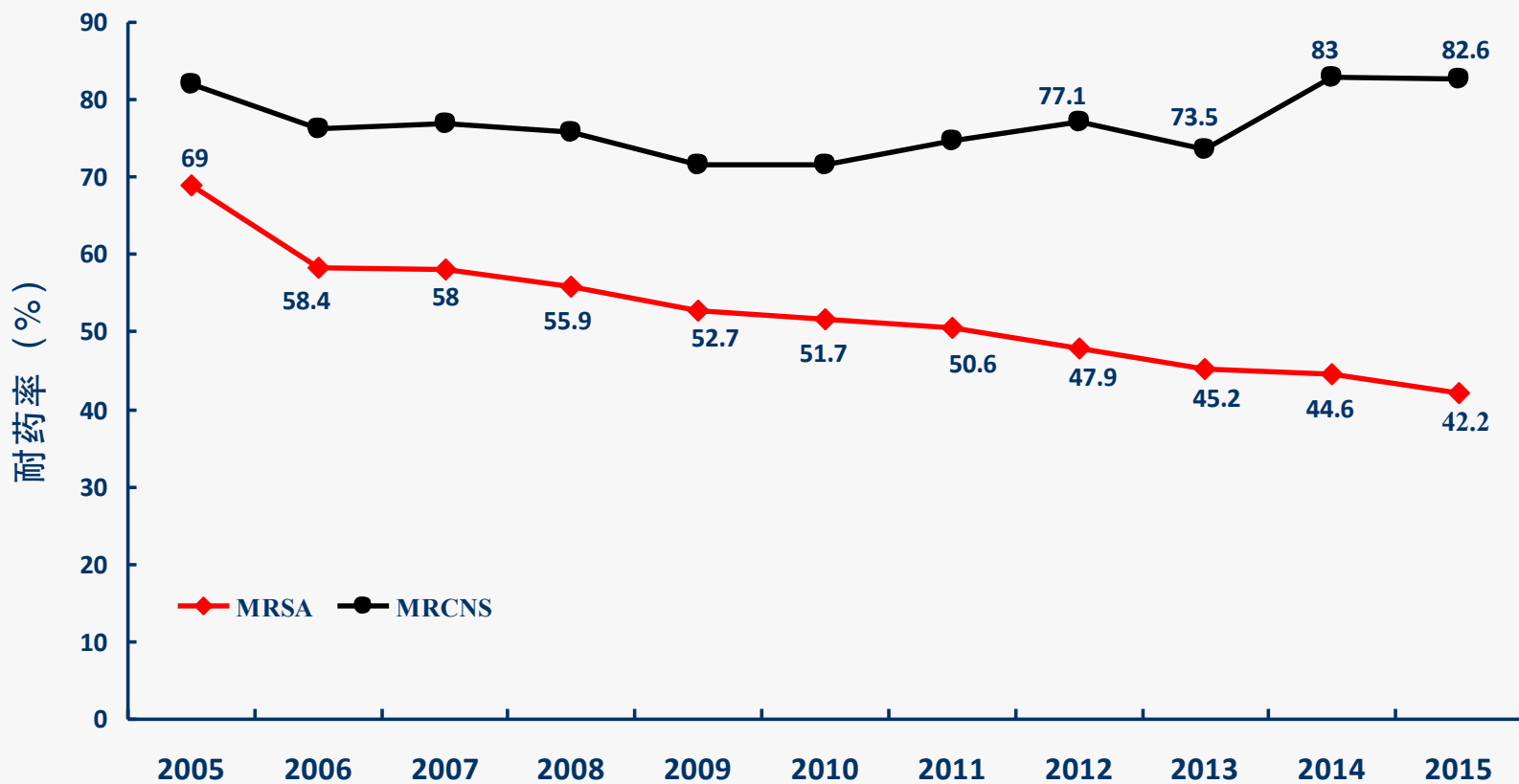
G⁺菌以金黄色葡萄球菌和肠球菌属为主

- G⁺菌中金黄色葡萄球菌和肠球菌属的检出率分别为36.1%和30.6%





MRSA和MRCNS的检出率(CHINET 2005-2015)





应用现状

- 专项整治：住院患者抗菌药物使用率小于60%
- WHO标准：平均使用率20%~26.8%
- 现状：
 - 10%---欧美发达国家
 - 50-60%以上---我国三级医院
 - 70%---基层医院
- 预防用药：围手术期预防性应用抗生素不合理比较突出
- 治疗用药：选用不当，剂量、疗程等不妥
- 无指征用药



主要内容

- 抗菌药物应用现状
- 抗菌药物临床应用的管理
- 各类抗菌药物的主要特点
- 抗菌药物的规范使用



相关管理文件

- 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知（**2008**）
- 卫生部《关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》（**2009，38号文**）
- 全国抗菌药物联合整治工作方案（**2010**）
- 全国抗菌药物临床应用专项整治活动（**2011**）
- 《抗菌药物临床应用管理办法》（卫生部令**第84号**）（**2012.8.1**）
- **2013**年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案（**2013.5**）
- **2015**年抗菌药物临床应用指导原则



抗菌药物专项整治内容

抗菌药物应用的“硬指标”

- 抗菌药物购用管理（抗菌药物品种限定）
- 抗菌使用情况管理
 - 住院患者
 - 清洁手术
 - 微生物送检
 - 门诊患者
- 抗菌药物处方点评



抗菌药物购用管理

- 三级医院抗菌药物品种不超过50种*
- 二级医院抗菌药物品种不超过35种*
- 口腔医院抗菌药物品种原则上不超过35种
- 肿瘤医院抗菌药物品种原则上不超过35种
- 儿童医院抗菌药物品种原则上不超过50种
- 精神病医院抗菌药物品种原则上不超过10种
- 妇产医院（含妇幼保健院）抗菌药物品种原则上不超过40种
-



抗菌药物购用管理

- 同一名称、剂型限**2种**以内
- 三、四代头孢菌素类（复方制剂）口服剂型不超过**5个品规**；注射剂型不超过**8个品规**
- 碳青霉烯类抗菌药物注射剂型不超过**3个品规**
- 氟喹诺酮类抗菌药物口服、注射剂型各不超过**4个品规**
- 深部抗真菌类抗菌药物不超过**5种**
- 头霉素类抗菌药物不超过**2个品规**



抗菌药物使用管理

抗菌药物使用率和使用强度控制在合理范围(2011)*

- 住院患者抗菌药物使用率不超过**60%**
- 门诊患者抗菌药物处方比例不超过**20%**
- 抗菌药物使用强度力争控制在**40DDD**以下
- I类切口手术患者预防使用抗菌药物比例不超过**30%**
- 住院患者外科手术预防使用抗菌药物时间控制在术前**30分钟至2小时**
- I类切口手术患者预防使用抗菌药物时间不超过**24小时**
- 接受抗菌药物治疗住院患者微生物检验样本送检率：**>30%**



抗菌药物使用管理

新增指标(2012年5月)

- 急诊患者抗菌药物处方比例:**<40%**
- 接受限制使用抗菌药物治疗住院患者微生物检验样本送检率:**>50%**
- 接受特殊使用抗菌药物治疗住院患者微生物检验样本送检率:**>80%**
- 住院患者特殊使用抗菌药物使用率
- 特殊使用抗菌药物使用强度



分级管理办法

- 临床医师可根据诊断和患者病情开具“非限制使用”的抗菌药物处方；
- 原则上主治及以上级别医师有权使用“限制使用”的抗菌药物
- 特殊使用抗菌药物：各医疗机构制定自己的《特殊使用抗菌药物管理细则》

药物种类	通用名	商品名	
限制级	头孢菌素类	头孢丙烯片	施复捷
		头孢地尼胶囊	全泽复、世扶尼
		头孢克肟胶囊	
		头孢克肟颗粒	世福素
		注射用头孢他啶	复达欣
		注射用头孢唑肟钠	
	β -内酰胺类抗菌药物+酶抑制剂	注射用头孢哌酮/舒巴坦	舒普深
注射用哌拉西林/舒巴坦		百定，一君	
注射用哌拉西林/他唑巴坦		特治星	
其他 β -内酰胺类 (头霉素类)	注射用头孢米诺钠		
	注射用头孢美唑钠	先锋美他醇	

碳青霉烯类	注射用厄他培南	怡万之
四环素类	盐酸米诺环素胶囊	玫满
大环内酯类	注射用阿奇霉素 地红霉素肠溶片	希舒美、其仙
氨基糖苷类	硫酸异帕米星注射液	依克沙
氟喹诺酮类	盐酸莫西沙星氯化钠注射液 盐酸莫西沙星片	拜复乐 拜复乐
抗真菌药	伏立康唑片 伏立康唑片	威凡
	氟康唑注射液	大扶康
其他抗菌药	注射用拉氧头孢	噻吗灵

限制级

药物品种	通用名	商品名
头孢菌素类	注射用盐酸头孢吡肟	马斯平
糖肽类	注射用替考拉宁	他格适
	注射用盐酸万古霉素	稳可信
	注射用盐酸万古霉素	
碳青霉烯类	注射用美罗培南	美平
	注射用亚胺培南/西司他丁	泰能
抗真菌药	伊曲康唑注射液	斯皮仁诺
	注射用伏立康唑	威凡
	注射用米卡芬净	米开民
	注射用两性霉素B	
其他抗菌药	利奈唑胺片	斯沃
	利奈唑胺注射液	斯沃

特殊级



特殊级治疗使用

- 有明确病原学检验依据，副主任医师及以上有特殊使用处方权的医师开具处方，并应有详细病程记录。
- 经验性用药：特殊级会诊资格医生或药师会诊同意，由副主任医师及以上有特殊使用处方权的医师开具处方。
- 因抢救生命垂危的患者等紧急情况，医师可以越级使用，应详细记录用药指征，并于**24**小时内补办越级使用的必要手续。
- 门诊病人出院时治疗疗程未结束



处方点评制度

建立抗菌药物处方、医嘱专项点评制度

- 定期组织感染、药学等相关专业技术人员对抗菌药物处方、医嘱实施专项点评
- 每个月组织对本机构25%具有抗菌药物处方权医师开具的处方、医嘱进行点评，每名医师不少于50份处方、医嘱
- 对抗菌药不合理用药问题进行干预，包括公示、诫勉谈话、限制处方权、取消处方权和调剂资格等有关规定



主要内容

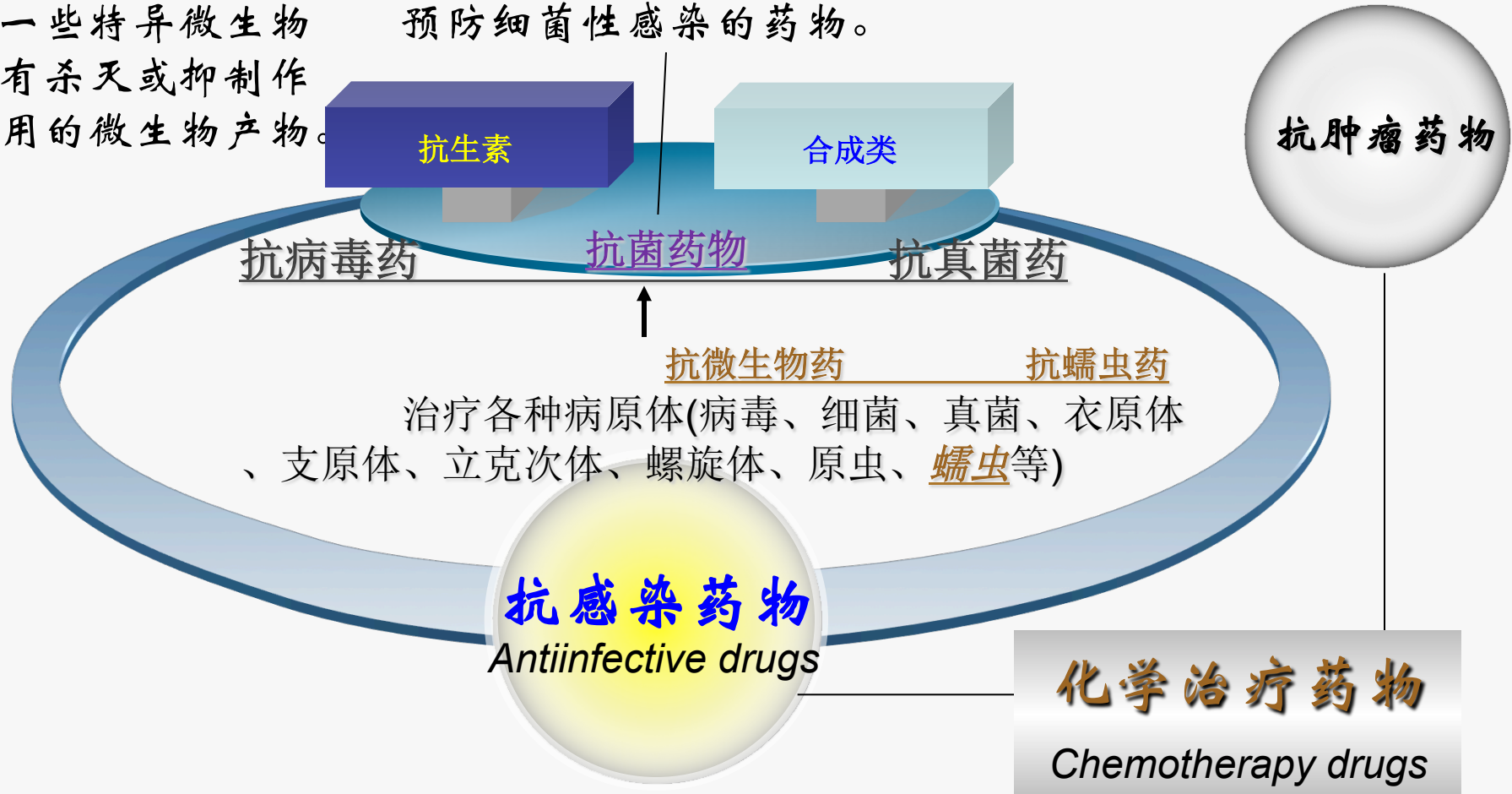
- 抗菌药物应用现状
- 抗菌药物临床应用的管理
- 各类抗菌药物的主要特点
- 抗菌药物的规范使用



抗菌药物的概念

在高稀释度下对一些特异微生物有杀灭或抑制作用的微生物产物。

指具有杀菌或抑菌活性、用于治疗 and 预防细菌性感染的药物。





抗菌药物的定义

- **第二条** 本办法所称抗菌药物是指治疗细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物所致感染性疾病病原的药物，不包括治疗结核病、寄生虫病和各种病毒所致感染性疾病的药物以及具有抗菌作用的中药制剂。

《抗菌药物临床应用管理办法》（卫生部令第84号）

一、诊断为细菌性感染者方有指征应用抗菌药物

根据患者的症状、体征、实验室检查或放射、超声等影像学结果，诊断为细菌、真菌感染者方有指征应用抗菌药物；由结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所致的感染亦有指征应用抗菌药物。缺乏细菌及上述病原微生物感染的临床或实验室证据，诊断不能成立者，以及病毒性感染者，均无应用抗菌药物指征。

2015年抗菌药物临床应用指导原则



抗菌药物的分类

按化学结构分类

- **β -内酰胺类**: 青霉素类、头孢类、碳青霉烯类
- **氨基苷类**: 庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、异帕米星、奈替米星
- **大环内酯类**: 红霉素、罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素
- **糖肽类**: 万古霉素、去甲万古、替考拉宁
- **四环素类**: 四环素、米诺环素、替加环素
- **酰胺醇类**: 氯霉素
- **林可霉素类**: 林可、克林
- **喹诺酮类**: 诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星
- **磺胺类**: 磺胺嘧啶、磺胺异恶唑、甲氧苄啶(TMP)



抗菌药物的分类

按抗菌谱分类

- **主要作用于G⁺菌:**青霉素类、大环内酯类、糖肽类、林可霉素等
- **主要作用于G⁻菌:**氨基苷类及多粘霉素类
- **广谱抗菌药:**头孢菌素类、广谱青霉素(氨苄、羧苄、哌拉、阿莫)、喹诺酮类、四环素类、磺胺类、利福平、氯霉素
- **抗真菌类:**制霉菌素、二性霉素B、灰黄霉素、酮康唑、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑、卡泊芬净
- **抗结核杆菌类:**异烟肼、利福平、乙胺丁醇、利福喷丁、利福霉素等



抗菌药物的分类

对微生物作用方式

①繁殖期杀菌剂

β -内酰胺类、糖肽类、喹诺酮类

②静止期杀菌剂

氨基糖苷类、多粘菌素类等

③速效/繁殖期抑菌剂

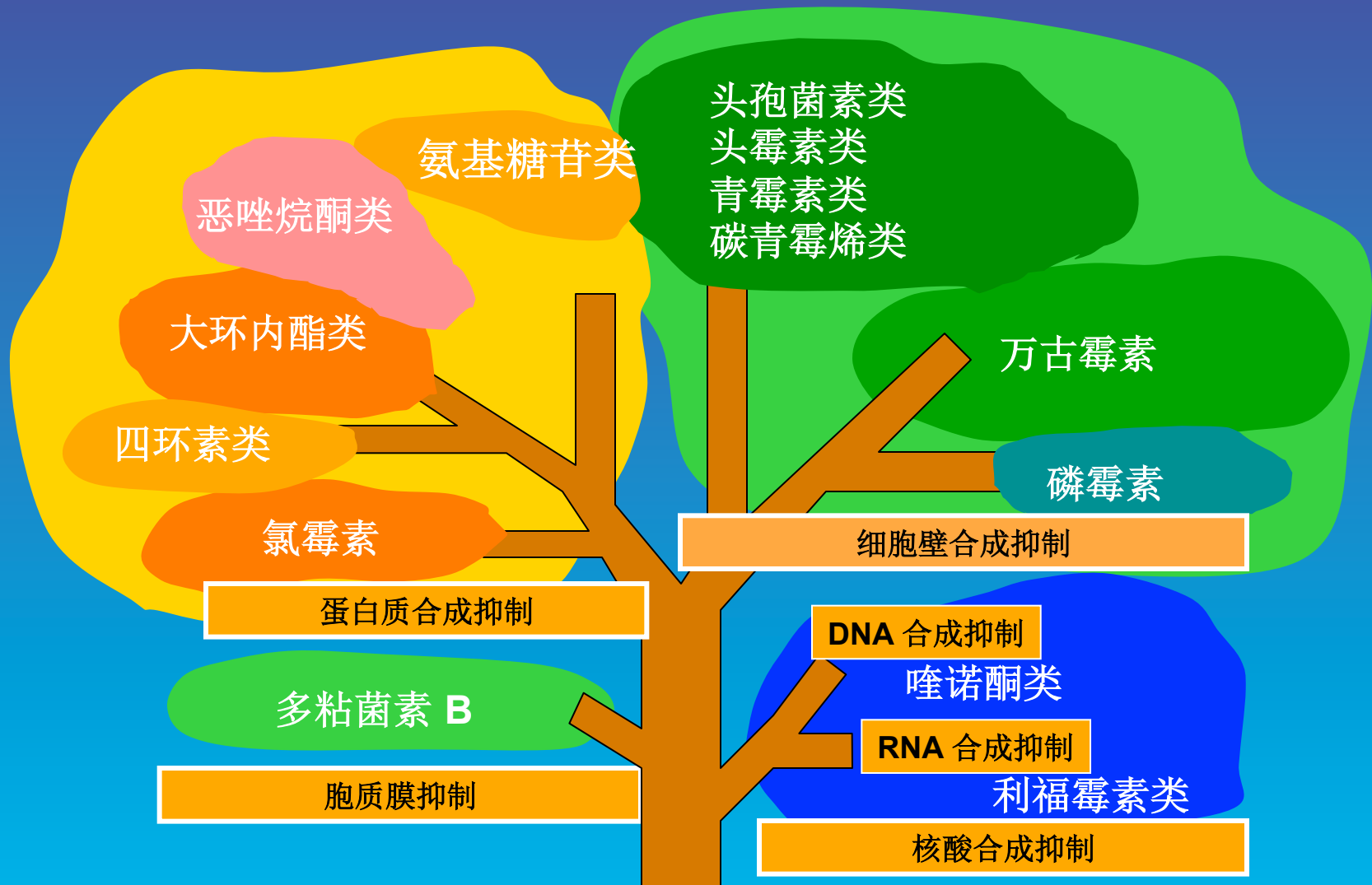
大环内酯类、四环素类、氯霉素、林可霉素类

④慢效/静止期抑菌剂

磺胺类



抗菌药物的作用机理



β 内酰胺类

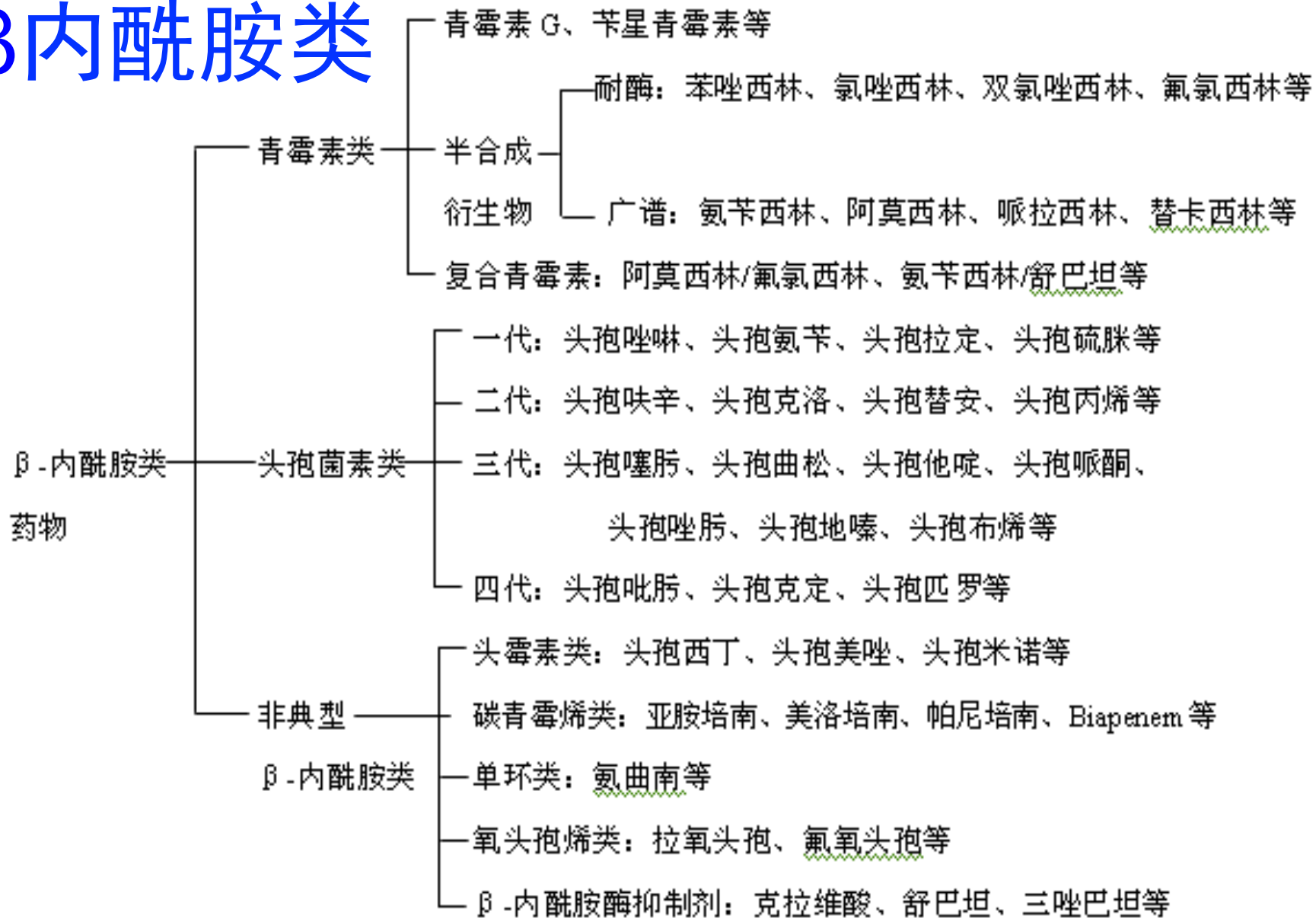


图 2-1 β -内酰胺类抗菌药物分类



青霉素类

由青霉菌分泌物中分离而得的杀菌剂。

•青霉素和苄星青霉素的特点：

- 窄谱：链球菌,致病螺旋体,淋球菌,放线菌*；
- 不耐酸、不耐 β -内酰胺酶，金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对其普遍耐药*；
- 肾小管分泌排泄，丙碘舒、磺胺药、阿司匹林可与该药竞争而延缓其排泄；
- 变态反应反生率高，用药前必须作过敏原皮试；



青霉素类的共同特点

- **繁殖期杀菌剂**：对生长旺盛的细菌作用强，对静止期细菌抑制作用弱。因此，一般不宜与抑菌剂合用。
- **对人类的毒副反应小**：其杀菌作用与组织中药物浓度有关，因此必要时可适当地增加用药剂量和/或给药次数。
- **较易引起变态反应**，甚至可发生致死性的过敏性休克；为避免药物引起的变态反应，用药前应常规做皮试*（注意：皮试液的选择和口服青霉素制剂）。
- **易被 β -内酰胺酶所水解、灭活。**



头孢菌素类

- 与青霉素类药物相比，具有抗菌作用强、耐青霉素酶、过敏反应较少（与青霉素约有10%的交叉过敏反应）等特点。
- 随着年代发展，至目前开发的头孢菌素分一、二、三、四代，针对不同细菌其抗菌活性均有差异*。
 - 头孢菌素类对 β -内酰胺酶一代比一代稳定；对肾的毒性一代比一代低；
 - 前三代对 G^+ 菌的抗菌力一代不如一代，而对 G^- 菌的抗菌力则一代比一代强；第四代对 G^+ 、 G^- 的抗菌力都很强
 - 第三代和第四代都能透入脑脊液



各代头孢菌素抗菌活性比较

分代	临床常用品种	抗菌活性		对β-内酰胺酶的稳定性
		G ⁺ 菌	G ⁻ 菌	
第一代	头孢噻吩、头孢噻啶、头孢唑林、 头孢拉定、头孢硫脒	+++	+	耐青霉素酶
第二代	头孢呋辛、头孢孟多、头孢替安、 头孢尼西、头孢克洛	++	++	耐青霉素酶+头孢菌素酶（除外孟多、替安、哌酮）
第三代	头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、 头孢地嗪、头孢他啶、头孢哌酮、 头孢匹胺、头孢甲肟、头孢磺啶、 头孢咪唑	+	+++	
第四代	头孢匹罗、头孢吡肟、头孢克定	++	++++	同上



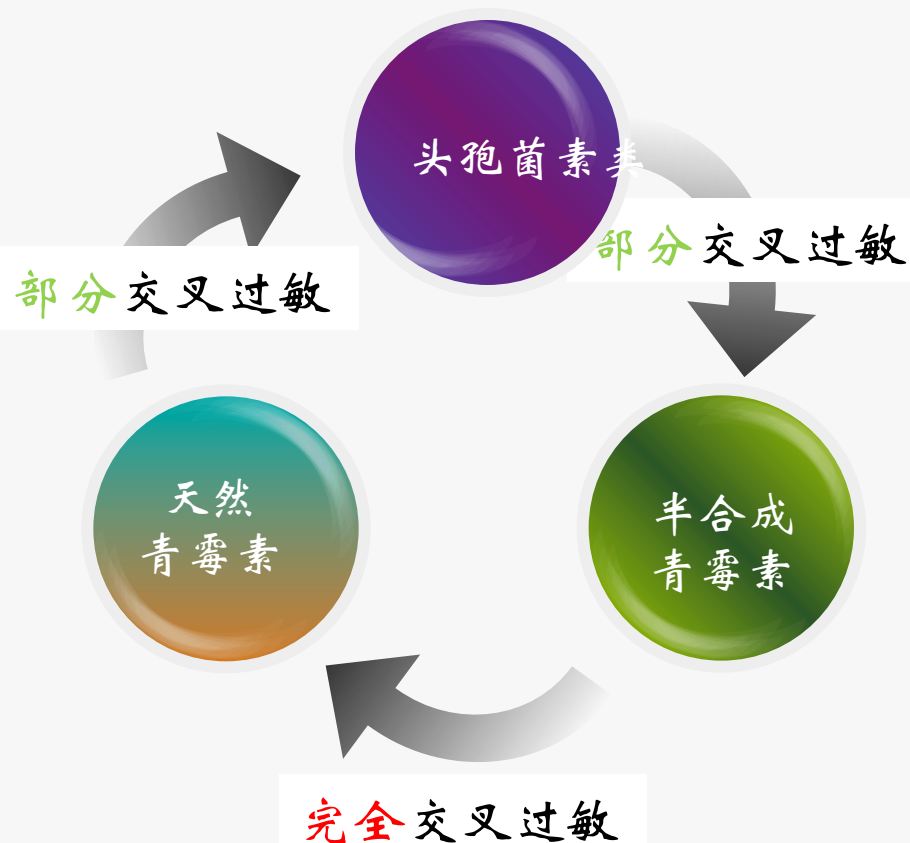
特点

半衰期0.5~4h

多数不需皮试

双硫仑反应

凝血障碍

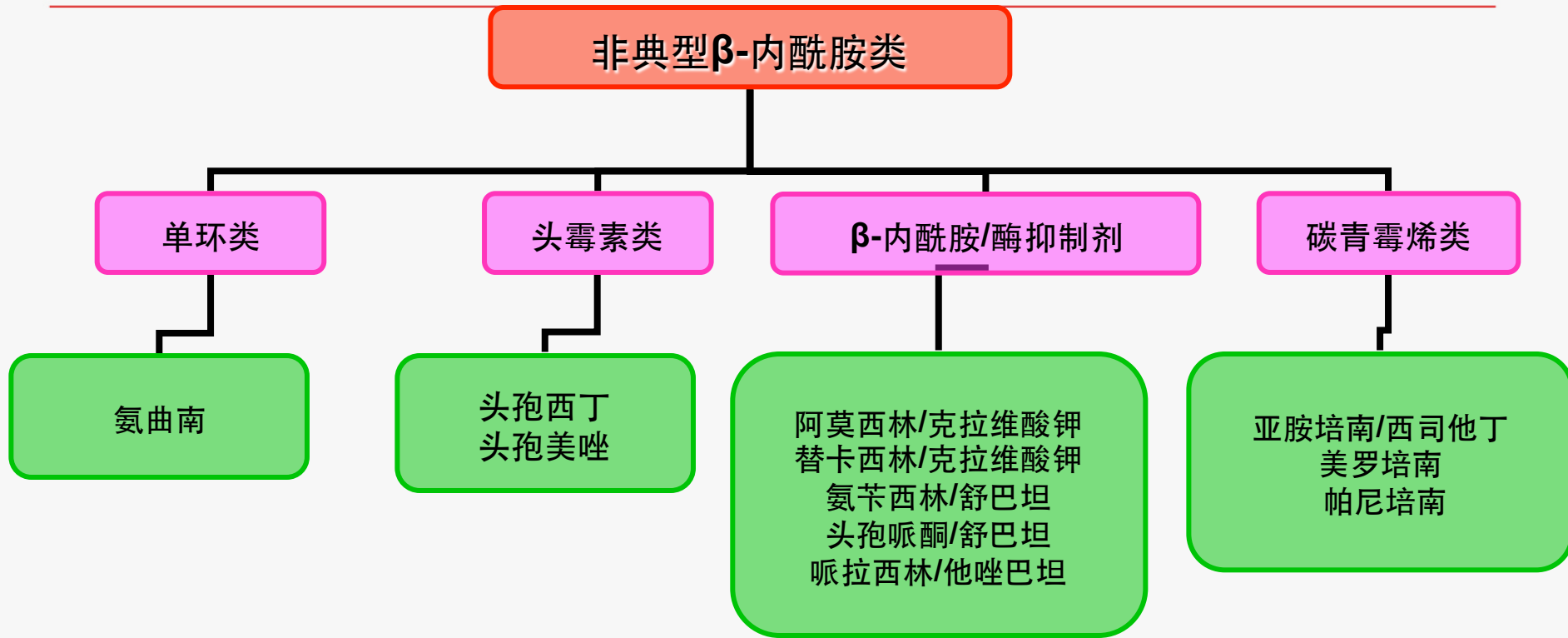


妊娠哺乳期首选



双硫仑反应

- ◆在用药期间及治疗结束后4天内，避免摄入含酒精的饮料。
- ◆头孢哌酮等3位侧链含有硫甲基四氮唑的品种
- ◆本类药物包括头孢哌酮、头孢甲肟、头孢匹胺、头孢孟多、头孢美唑、头孢替坦和头孢米诺等





碳青霉烯类

- 抗菌谱广，抗菌作用强；
- 对MRSA、肠球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱假单胞菌感染无效
- 对支原体、衣原体等非典型感染亦无效
- 可发生中枢不良反应
- 青霉素严重过敏患者禁用



碳青霉烯类的分类

	特点	药物
第一类	<ul style="list-style-type: none">对非发酵G-菌作用有限, 适用于复杂性或产ESBL肠杆菌所致社区获得性感染	<ul style="list-style-type: none">厄他培南
第二类	<ul style="list-style-type: none">对包括非发酵G-杆菌在内的绝大多数致病菌均有效, 适用于医院获得性感染	<ul style="list-style-type: none">亚胺培南美罗培南比阿培南帕尼培南多利培南 (未在中国上市)
第三类	<ul style="list-style-type: none">除第二类的菌谱以外尚对MRSA有效	<ul style="list-style-type: none">CS-023 (tomopenem, 未上市)



其他 β -内酰胺类抗生素

- **单环类：**对G-需氧菌(包括绿脓杆菌)作用强，G⁺菌、厌氧菌耐药；耐酶、低毒，可作氨基苷类替代药。
- **头霉素类：**对各种细菌产生的 β -内酰胺酶稳定(包括ESBLs)，对肠杆菌科的常见菌有良好的抗菌作用；对厌氧菌有一定效果；具有较好的药动学特点，血浓度高，组织渗透性好。适用于需氧、厌氧混合感染，如盆腔、腹腔、妇科感染*。



其他 β -内酰胺类抗生素

β -内酰胺酶抑制剂

- 本身几乎无抗菌活性，舒巴坦有抗不动杆菌作用*
- 能与细菌所产生 β -内酰胺酶形成不可逆的复合物→酶失活→保护 β -内酰胺类药不被破坏→对抗细菌的耐药性
- 其本身遭到破坏，故被称为“自杀性酶抑制剂”（不可逆结合者）
- 伍用 β -内酰胺类产生协同作用*



氨基糖苷类药物

	肠杆菌科	铜绿假单胞菌	葡萄球菌属
链霉素、卡那霉素	✓		✓
庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星、异帕米星	✓	✓	✓

- 链霉素对葡萄球菌等革兰阳性球菌作用差,但对结核分枝杆菌有强大作用
- 抗菌谱与卡那霉素相似,但毒性较大,现仅供口服或局部应用者有新霉素与巴龙霉素
- 大观霉素,用于单纯性淋病的治疗。



氨基糖苷类药物

- 联合用于铜绿假单胞菌感染
- 联合用于肠球菌感染
- 青霉素、头孢菌素过敏
- 不单独用于呼吸系统感染



氨基糖苷类药物

- 不良反应：肾毒性、耳毒性(耳蜗、前庭)和神经肌肉阻滞作用
- 肾功能减退患者应用本类药物时,需根据其肾功能减退程度减量给药
- 婴幼儿、老年患者应慎用
- 妊娠期、哺乳期避免使用
- 本类药物不宜与其他肾毒性药物、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用。
- 与注射用第一代头孢菌素类合用时可能增加肾毒性。



大环内酯类

- 沿用大环内酯类
 - 红霉素、麦迪霉素、乙酰麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素
- 新大环内酯类
 - 阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素



大环内酯类

沿用大环内酯类

- 作为青霉素过敏患者的替代药物
- 军团菌病
- 衣原体属、支原体属等所致的呼吸道及泌尿生殖系统感染
- 其他:口腔感染、空肠弯曲菌肠炎、百日咳等。



大环内酯类

新大环内酯类

- 除上述适应证外，阿奇霉素、克拉霉素尚可用于流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌所致的社区获得性呼吸道感染
- 克拉霉素与其他药物联合,可用于治疗幽门螺杆菌感染。



大环内酯类药物

- Q-T间期延长和尖端扭转型室速：红霉素(静脉滴注或口服)、克拉霉素、罗红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素
- 肝功能损害患者如有指征应用时,需适当减量并定期复查肝功能。
- 肝病患者和妊娠期患者不宜应用红霉素酯化物。



喹诺酮类

喹诺酮类抗菌药物分类

代别	药物
第一代	萘啶酸
第二代	吡哌酸
第三代	诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、培氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、司帕沙星、格帕沙星、帕珠沙星、伊洛沙星
第四代	莫西沙星、加替沙星、吉米沙星

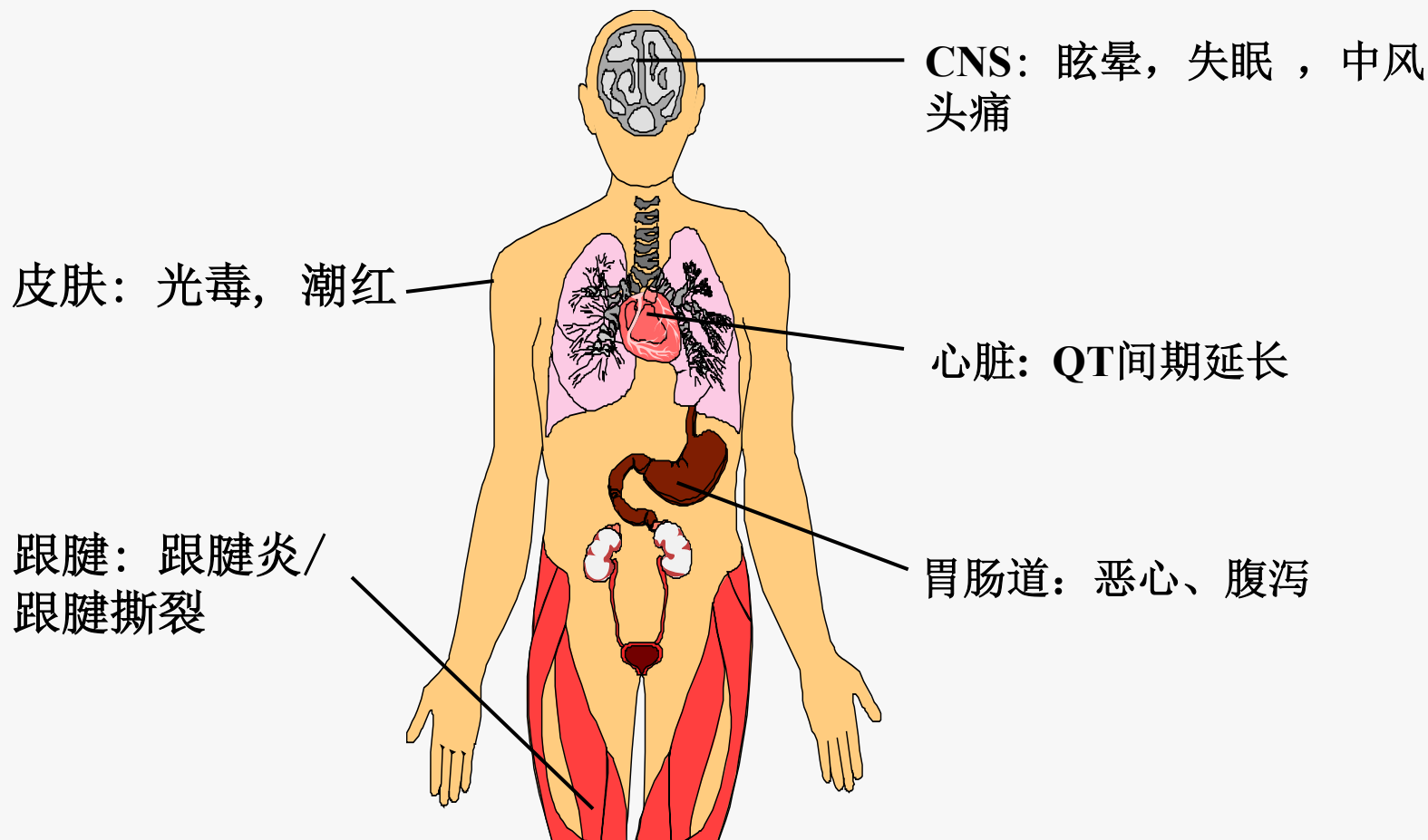


喹诺酮类药物作用特点

- 抗菌谱广：除对G⁻杆菌有强大作用外，尚对部分G⁺菌、军团菌、衣原体、支原体、厌氧菌、分枝杆菌有较好抗菌活性，属杀菌剂*。
- 体内分布广：其蛋白结合率低，能渗透入各组织和体液中，细胞内浓度高，适用于临床各部位的感染。
- 多数药物既能口服，又能静脉注射，可用于序贯疗法。
- 血浆消除半减期较长，有后效作用，属浓度依赖型抗菌药物，每日仅需给药1~2次，使用方便。



喹诺酮：安全性与耐受性





用药注意事项

- 不宜用于孕妇、哺乳期妇女。
- 不宜常规用于儿童。
- 不宜用于中枢神经系统疾病患者，尤其有癫痫病史者。
- 避免与茶碱类、咖啡因和口服抗凝药（华法令）等药同用。
- 不宜与制酸剂同用。



四环素类药物

- 目前常用有四环素、多西环素、米诺环素、甘氨四环素。
- 耐药性高。
- 不良反应多，除有肝、肾毒性外，学龄前儿童服药过多引起牙齿黄染；可影响胎儿、早产儿、新生儿骨骼发育；偶尔引起颅内高压反应（停药可恢复）；可引起二重感染。米诺环素可引起耳前庭功能紊乱。
- 目前只用于霍乱、布鲁菌病、衣原体感染、立克次体病。其次用于支原体肺炎。多西环素主要用于皮肤感染
- 米诺环素：用于联合治疗鲍曼不动杆菌感染
- 替加环素：广谱抗菌药，但铜绿假单胞菌和变形杆菌属对其耐药。



氯霉素

- ✓ 快效抑菌剂
- ✓ 由于其对造血系统有肯定抑制作用，目前仅作为沙门氏菌感染、化脓性脑膜炎、厌氧菌感染的第二线药物
- ✓ 因其前房浓度较高，常用于眼科局部给药。



林可霉素类

- 克林霉素、林可霉素（洁霉素）
- 作用机制及抗菌谱与大环内酯类相似，主要是G⁺球、杆菌。二药有完全交叉耐药性，克林霉素作用比林可霉素强4~8倍。
- 对各种厌氧菌（不包括难辨梭菌）有效 *
- 对肺炎支原体不敏感，所有G⁻菌及肠球菌均对之耐药。
- 在骨组织中浓度高，适用于骨关节化脓性感染 *
- 主要经胆汁、粪便排泄，可引起肠道菌群失调和伪膜性肠炎 *
- 潜在致畸作用，妊娠期禁用



磷霉素

- 广谱，对金葡菌、大肠杆菌、沙雷氏菌、铜绿假单胞菌所致的各种感染均有一定疗效，但作用弱，很少单独应用，与其他抗生素联合有协同作用；
- 体内分布广，部分通过血脑屏障；
- 毒性小，主要是胃肠反应
- 与其他抗菌药物无交叉过敏



硝咪唑类

- 甲硝唑，替硝唑，奥硝唑
- 抗菌谱：厌氧菌和寄生虫感染
 - 对厌氧菌有良好抗菌活性*，包括难辨梭菌，尤其对脆弱类杆菌有优势；可选择性用于滴虫病、阿米巴病治疗
 - 联合治疗幽门螺杆菌*
 - 常与其他药物合用治疗混合感染
- 不良反应：口腔异味，双硫仑反应
- FDA为B，国内孕妇禁用



磺胺类

- 广谱抗菌药，但目前耐药现象普遍存在
- 全身：
 - 复方新诺明CoSMZ
 - 应用：肺孢菌肺炎的治疗与预防；嗜麦芽窄食单胞菌，**MRSA**的联合治疗
- 口服不易吸收
 - 柳氮磺吡啶,主要用于治疗溃疡性结肠炎。
- 外用：
 - 磺胺嘧啶银和磺胺米隆
 - 烧伤继发创面细菌感染



磺胺类

- 不良反应：
 - 肾脏损害：结晶尿
 - 肝脏损害：急性肝坏死
 - 重症皮疹
 - 血液系统
- 交叉过敏：具有磺胺结构的药物
- 孕妇、哺乳期妇女、老年患者避免使用
- 新生儿及 **2** 月龄以下婴儿禁用



其他

- 多肽类：窄谱，抗G⁺菌，抗MRSA*；对G⁻无效
 - 万古霉素与去甲万古霉素
 - 替考拉宁
- 噁唑烷酮类：抗MRSA*
 - 利奈唑胺
- 多粘菌素B和E*
 - 联合用于抗铜绿假单胞菌



主要内容

- 抗菌药物应用现状
- 抗菌药物临床应用的管理
- 各类抗菌药物的主要特点
- 抗菌药物的规范应用



最基本原则

- 是感染性疾病吗？
- 何处感染？
- 何种细菌病原？
- 感染程度？
- 选择哪种抗菌药物？



抗菌药合理使用





用药指征

- 治疗性用药起点——感染标志，临床指征、病原体指征
- 预防性用药起点——感染倾向，即感染高危人群：
 - 围手术期
 - 易发生内源性自发感染（肝硬化腹水）等



确定是否病原菌感染

感染标志

- **全身炎症反应***：体温、心率、呼吸、血白细胞数及分类，**ESR**，**CRP**，**PCT** 两项以上异常。
- **局部表现**：红、肿、热、痛、脓性物、影像学表现。
- **脏器功能受损**：被感染部位或远离部位（重症）
- **除外其它原因**：中毒、免疫病、坏死吸收、恶性肿瘤、药物热、应激反应等
- **病原学检查**：在抗生素治疗前尽快采集病原学检测标本，包括血标本、感染部位相应体液或分泌物标本及可能有意义的其他标本



如何鉴别药物热

- 临床中的发热原因很多，如肿瘤、大型手术应激、药物热等，药物热大约占**15-20%**。这些发热不是细菌感染，不需要抗菌治疗。
- 药物热具有如下特点*：
 - 每天在同一时间发热，最高体温一般在傍晚到夜里；
 - 反映炎症反应的指标-**CRP**固定不变；
 - 尽管发热，但患者一般状况良好；
 - 一般停用怀疑药物后**48-72**小时内退热。



何处感染：定位

- 绝大多数细菌感染应当能查到相应感染部位
- 除注意常见部位外，亦要注意隐秘部位；
- “什么部位”都没有时肠道、腹腔可能大
- 插管，导管



何种细菌

- 部位能够决定病原体种类类型。

骨髓炎： <4岁： 金葡、链球菌、G⁻菌； >4岁和成人： G⁻菌
罕见

中枢： 肺炎链、脑膜炎双球、结核、葡萄球菌

口腔与鼻窦： 厌氧菌占多数。

腹腔： 各种阴性杆菌占优势，主要包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等，常混合厌氧菌感染

胆道： G⁻、肠球菌

泌尿系： 主要为大肠埃希菌

皮肤与体表软组织： 葡萄球菌为主。

血流： G⁺菌更多见



抗菌治疗

- 药物的选择、用药用量、用药途径、用药疗程、是否需要联合用药、药物的不良反应及禁忌症
- 需要重点考虑的：
 - ① 药物在不同组织的分布：颅脑、皮肤软组织、呼吸系统、胰腺、肝胆、泌尿道、骨骼与关节
 - ② 抗菌药的PK/PD特点：MIC、PAE
 - ③ 由抗菌药物治疗引起的细菌生态学损害及不良反应，包括：筛选、诱导出耐药菌株，促进定植以及增加感染菌株致病能力，不良反应



药物选择

➤ 根据致病菌选择

- 肺炎链球菌：青霉素；头孢三/四、喹诺酮类
- 流感嗜血杆菌：氨苄西林、阿莫西林、头孢二/三、喹诺酮类、碳青霉烯类、**TMP/SMZ**
- 金黄色葡萄球菌：耐酶青霉素、头孢一、克林、喹诺酮类、糖肽类
- 大肠埃希菌： β 内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类、碳青霉烯类
- 肺炎克雷伯菌：头孢三、喹诺酮类、抗假单胞青霉素/氨基糖苷、碳青霉烯类、氨曲南



药物选择

根据致病菌选择

- **胞内繁殖的病原体**（结核分枝杆菌、衣原体、支原体）：大环内酯类药物、第三代氟喹诺酮类
- **弓形体**：大环内酯类药物
- **铜绿假单胞菌**：抗假单胞青霉素/头孢三/氨基糖苷类、碳青霉烯类、喹诺酮类、头孢四、氨曲南



用药方案

- 剂量：
 - 较大剂量：重症感染（如败血症、感染性心内膜炎等）和抗菌药物不易达到部位的感染（如CNS）
 - 较小剂量：单纯性下尿路感染
 - 首次加倍：磺胺类、利奈唑胺
- 疗程：停药一般指征*为体温、白细胞正常，症状消退后72~96h
 - >15日：感染性心内膜炎、慢性骨髓炎（4~6W）、前列腺炎；
 - 7~14d：尿道感染、下呼吸道感染；
 - 5~10d：自发性腹膜炎；
 - 3~5d：胃肠感染；



用药方案

◎ 滴速*:

①**0.5-1h内滴完**: 青霉素类宜将一次剂量的药物溶在100ml液体中, 于**0.5-1h内滴完**

②**滴注时间 > 1h**: 喹诺酮类、替硝唑、有N-M接头阻滞的抗菌药物 (氨基糖苷类、万古霉素、多粘菌素类)



用药方案

* 间隔*:

▲ PAE→给药间隔: 如

有明显PAE者: 最佳给药间隔=血药浓度>MIC的时间
+PAE的时间

无明显PAE者: 给药间隔=血药浓度>MIC的时间

▲ 半衰期→给药间隔: 如

头孢曲松的半衰期为8h→Qd

阿奇霉素的半衰期长达35-48h→Qd

药效依赖型 (浓度<喹诺酮类>、时间<头孢菌素类>)

→给药间隔



抗菌药物按PK/PD分类

分类	PK/PD参数	药物
浓度依赖型 (长PAE)	AUC_{24h}/MIC C_{max}/MIC	氨基糖苷类、喹诺酮类、甲硝唑、两性霉素B、达托霉素
时间依赖型 (短、无PAE)	$\%T > MIC$	青霉素类、头孢菌素类、氨基曲南、碳青霉烯类、红霉素
时间依赖型 (长PAE)	AUC_{24h}/MIC	四环素、万古霉素、替考拉宁、氟康唑、阿奇霉素、克林霉素、克拉霉素、利奈唑胺



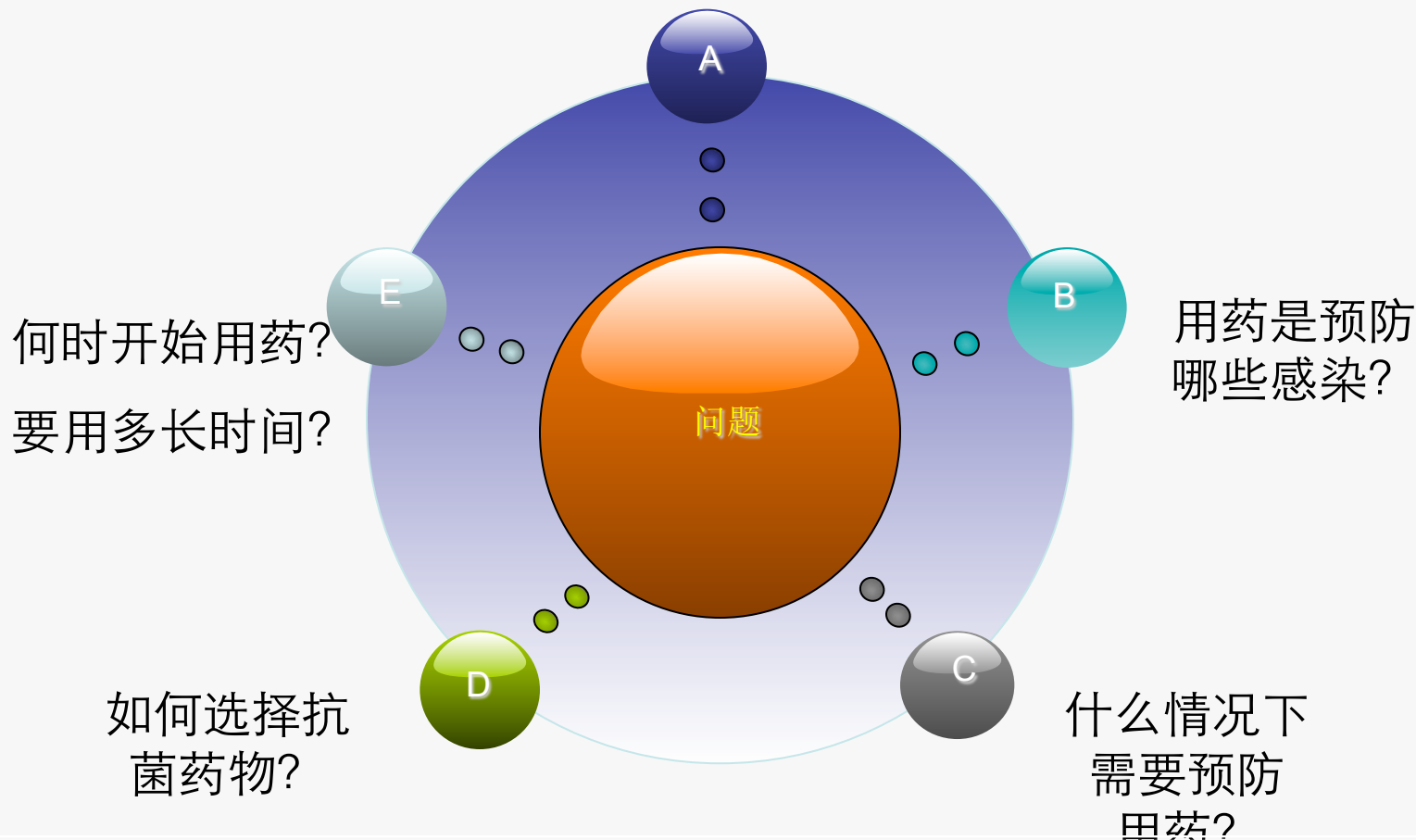
内科的预防性应用

- **不宜常规预防用药***：病毒感染（普通感冒、麻疹、水痘等）、昏迷、休克、中毒、心衰、肿瘤、应用肾上腺皮质激素等。
- **有一定效果的预防用药**：风湿热复发、流脑、结核病、疟疾、菌尿症、肺孢子菌病、霍乱、脑脊液鼻漏等



外科手术的预防性应用

预防用药有何目的？



围手术期预防性应用抗菌药物相关问题



用药目的

✧ 围手术期预防用抗菌药物的目的:

- 预防手术后切口感染
- 预防清洁-污染或污染手术后手术部位感染及手术后可能发生的全身性感染。



手术切口分类*

类别	标准
I类切口 (清洁)	手术未进入炎症区，未进入呼吸、消化及泌尿生殖道，以及闭合性创伤手术符合上述条件者
II类切口 (清洁-污染)	手术进入呼吸、消化或泌尿生殖道但无明显污染，例如无感染且顺利完成的胆道、胃肠道、阴道、口咽部手术
III类切口 (污染)	新鲜开放性创伤手术；手术进入急性炎症但未化脓区域；胃肠道内容有明显溢出污染；术中无菌技术有明显缺陷(如开胸心脏按压)者
IV类切口 (污秽-感染)	有失活组织的陈旧创伤手术；已临床感染或脏器穿孔的手术



用药指征*

- 存在危险因素的清创手术：手术范围大、时间长、污染机会增加；手术涉及重要脏器；异物植入手术；高龄或免疫缺陷者等高危人群。
- 清洁-污染手术：此类手术需预防用抗菌药物。
- 污染手术：此类手术需预防用抗菌药物。
- 术前已存在细菌性感染的手术，属抗菌药物治疗性应用



药物选择

➤ 外科感染常见病原菌

- ①最常见：金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌
- ②常见：肠杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、不动杆菌、克雷伯杆菌属。

➤ 头孢菌素为首选。

- ①心血管、头颈、胸腹壁、四肢手术首选一代头孢*。
- ②进入消化道、呼吸道、女性生殖道的手术，多用二代头孢*，少数用三代头孢。
- ③氨基糖甙类有耳肾毒性，选择时应注意。
- ④一般不用喹诺酮类（可用于泌尿系统手术）*。



用药方法

- 切皮前30min-2hr时开始给药*，以保证在发生污染前血清及组织中药物已达到有效浓度
- 静脉给药，100ml液体30min内滴完
- 需肠道准备者术前24h给药
- 产科剖宫产夹住脐带后给药
- 常用 β 内酰胺类半衰期只有1~2h，手术时间超过3h或失血量大于3000ml，术中可给予第二剂*。必要时还可用第3次，确保整个手术期间有足够的抗菌药物浓度
- 抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后4小时。



用药疗程

- 择期手术后一般术后无须继续使用抗菌药物，如使用也不应超过24h。
- 若患者有明显感染高危因素或使用人工植入物，可再用1次或数次到24h，特殊情况到48h。
- 器官移植患者，术后需用药数天(3~5d)。
- 手术前已发生污染者(如开放性创伤)，术后24h内用药数次可能有益，但也无需连续用药数日。
- 手术中发现已存在细菌性感染（如阑尾穿孔腹膜炎），手术后应继续用药直至感染消除。



主要内容

- 抗菌药物应用现状
- 抗菌药物临床应用的管理
- 各类抗菌药物的主要特点
- 抗菌药物的规范使用

THANKS

药学楼410 82265740

Email: 29293188.qq.com