

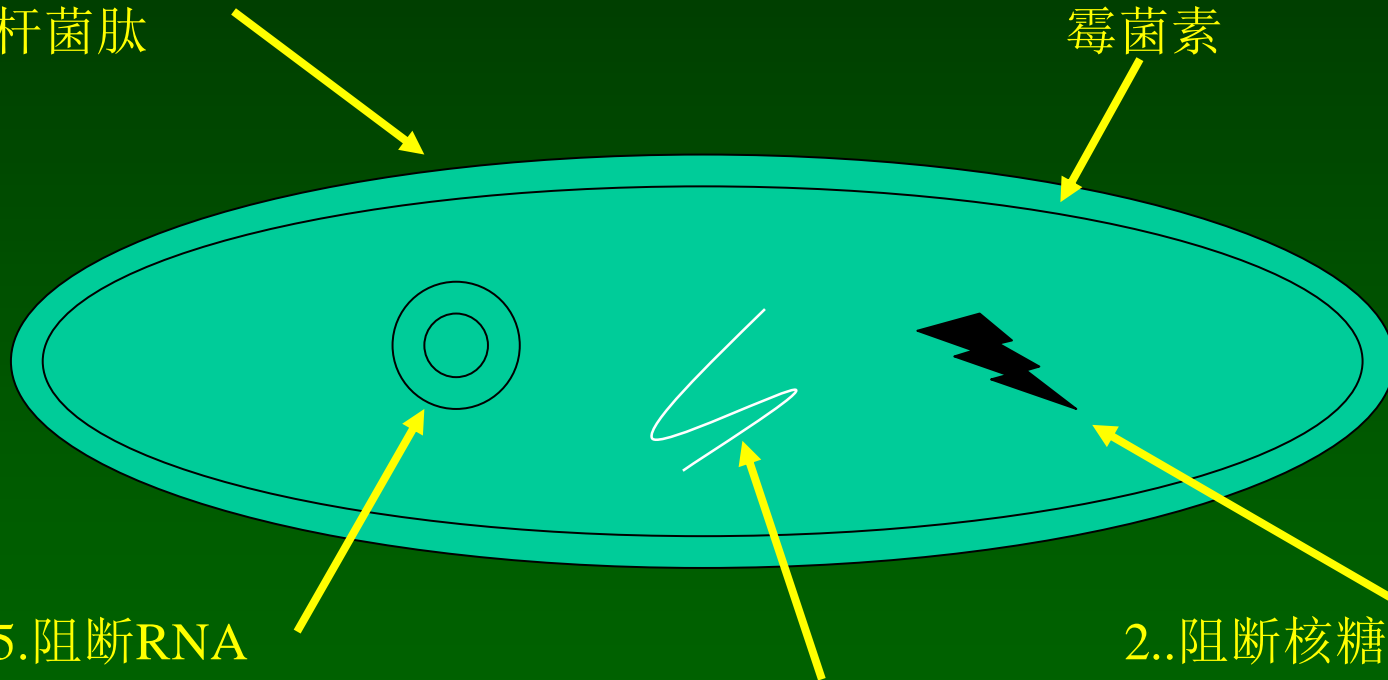
抗生素及其临床应用



一. 抗生素的作用机制

- 1. 阻断细胞壁的合成
- 如B内酰胺类、万古、
- 杆菌肽

- 3. 损伤细胞浆膜影响通透性
- 如多粘菌素、两性霉素和制霉菌素



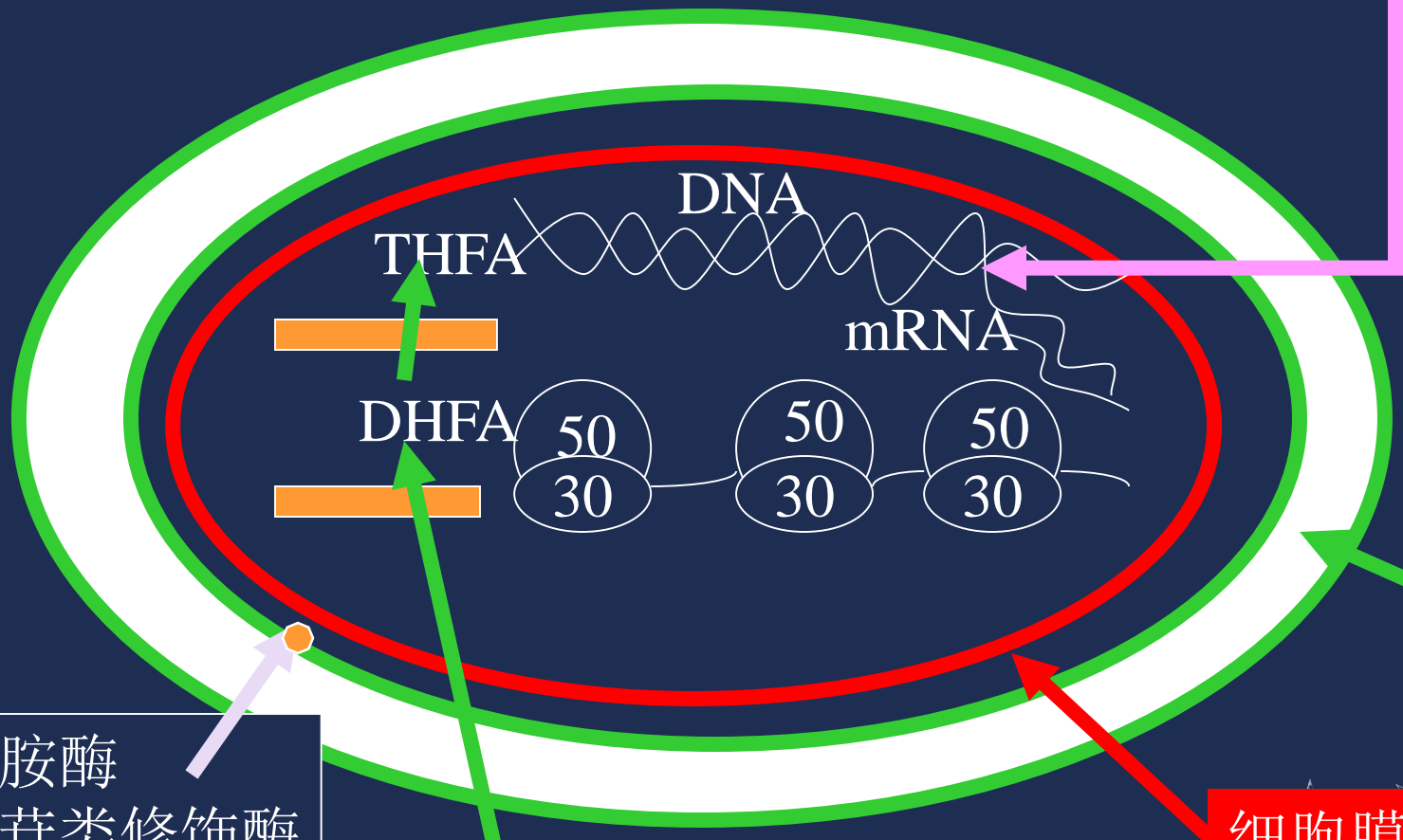
- 5. 阻断RNA
- DNA的合成
- 喹诺酮类、利福平
- 阿糖腺苷、新生霉素

- 4. 影响叶酸代谢
- 如磺胺类、异菸肼、
- 乙胺丁醇

- 2. 阻断核糖体蛋白合成
- 如氨基糖苷类、四环素、红和氯霉素



喹诺酮类



对氨基苯甲酸

B-内酰胺酶
氨基糖苷类修饰酶

细胞膜





1. 阻断细菌细胞壁的合成

细胞壁的主要成分是粘肽，由短肽相互联结，形成网状结构。革兰阳性菌的粘肽层厚而致密，革兰阴性菌的粘肽层薄而疏松。许多抗生素可干扰细菌细胞壁的粘肽的生物合成，从而破坏细胞壁的合成，磷霉素、万古霉素作用于细胞壁粘肽合成的早期，而 β -内酰胺类主要作用于细胞壁粘肽层的晚期，使细菌无法合成细胞壁。





2.影响菌体蛋白质的合成

抑制蛋白质合成的抗生素有氨基糖甙类、氯霉素、红霉素、四环素、林可霉素等。四环素作用于30S亚基，氯霉素、红霉素、林可霉素作用于50S亚基，氨基糖甙类作用于蛋白质合成的全过程。



3.影响细菌细胞膜的通透性

- 作用于细菌细胞膜的抗生素有多粘菌素和多烯类和咪唑类。多粘菌素与膜内磷脂结合，使细胞膜裂开，细胞内重要物质外漏和细菌死亡。多烯类主要与细胞膜上的麦角固醇结合，使细胞膜的通透性增加。咪唑类抑制真菌细胞膜中固醇类的生物合成而影响细胞膜的完整性。





4.影响叶酸的代谢

磺胺类、乙胺丁醇、异烟肼等影响叶酸的代谢。如SMZ/TMP阻断细菌二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶，使细菌叶酸合成受阻，细菌不能获得嘌呤以合成核酸。

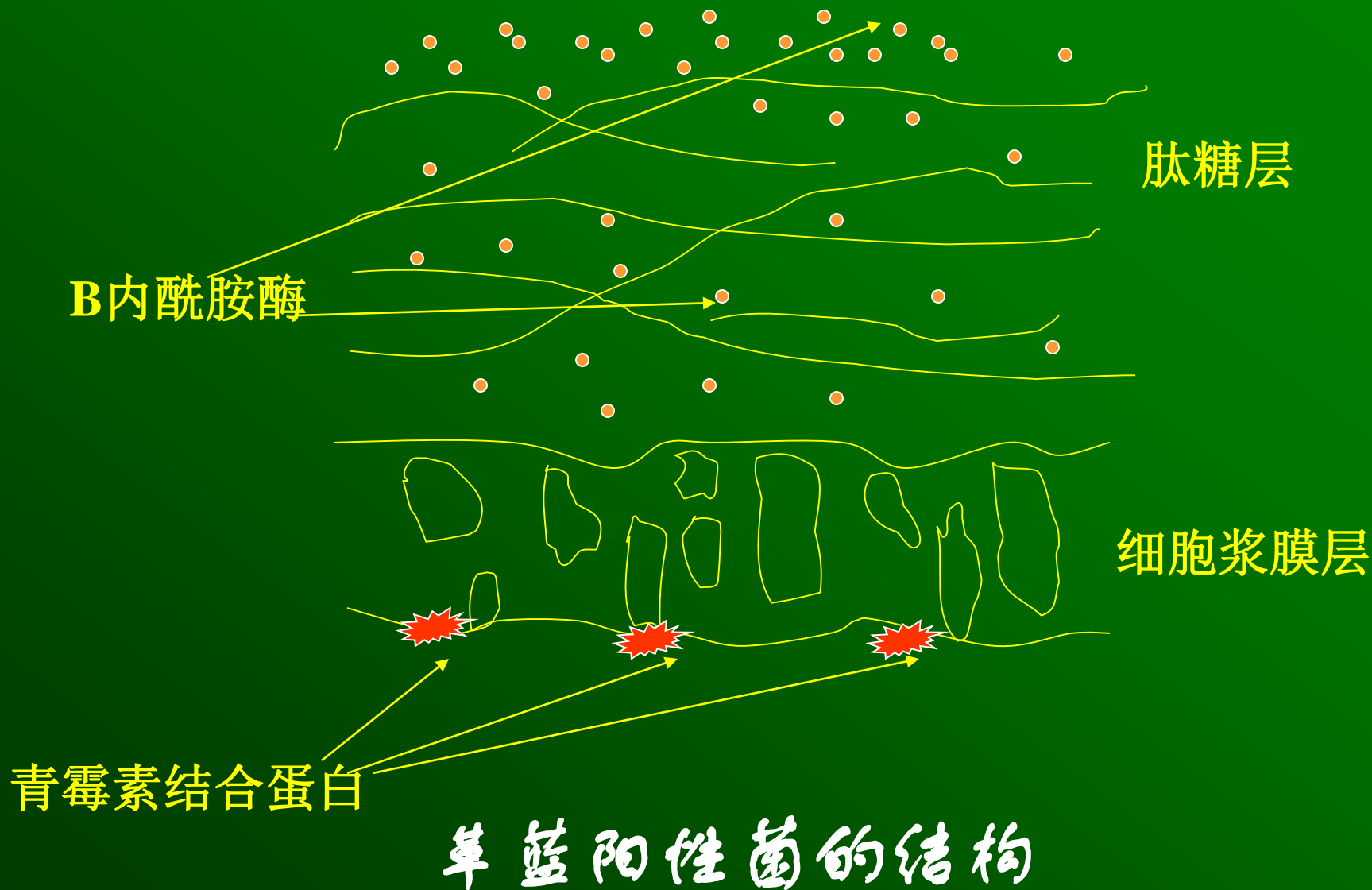




5.影响核酸代谢

喹诺酮类药物作用于DNA螺旋酶，干扰DNA复制。氟胞嘧啶、利福平、呋喃妥因阻抑DNA和RNA合成。





革蓝阴性菌的结构

Porin通道

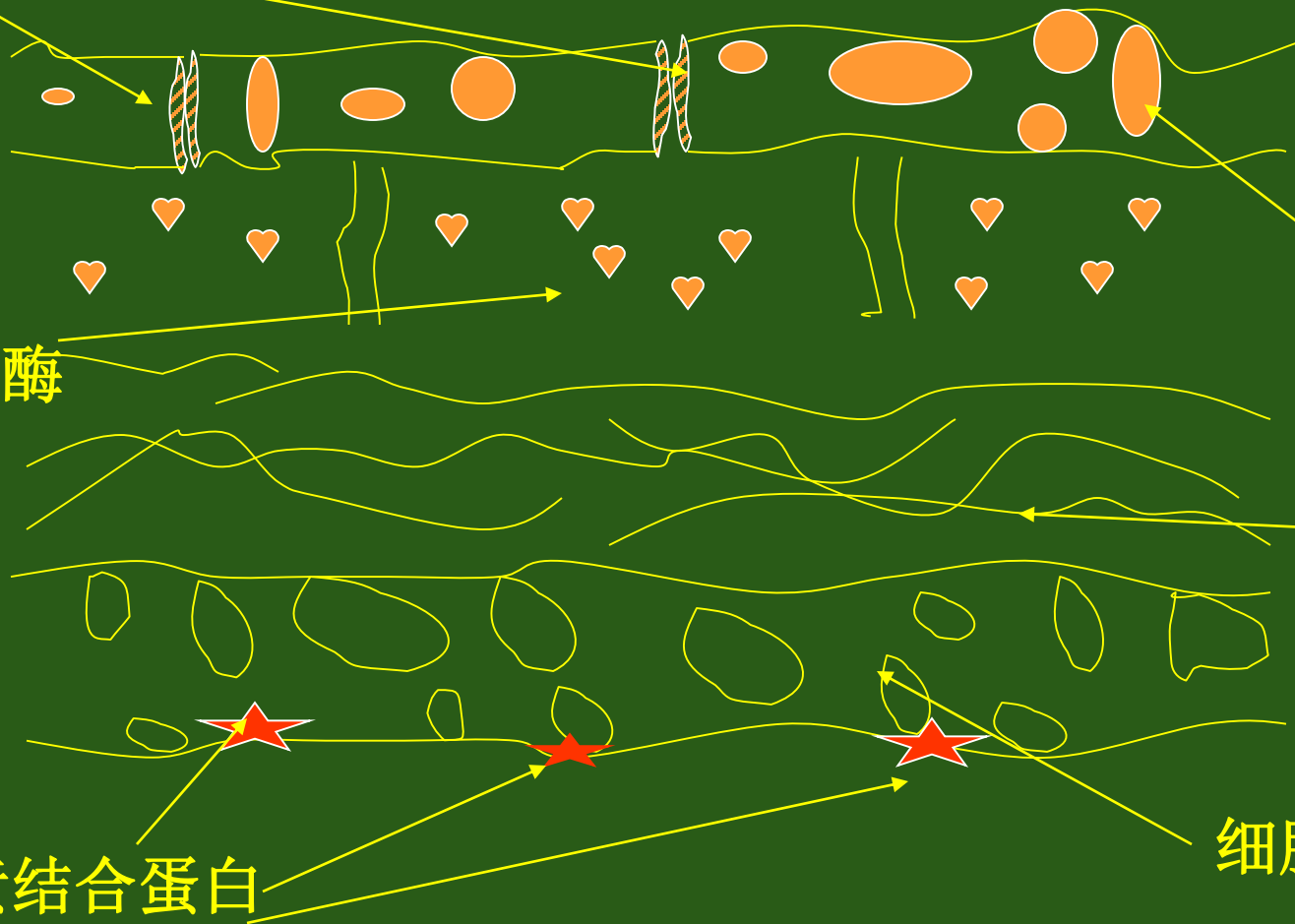
细胞壁

B内酰胺酶

肽糖层

青霉素结合蛋白

细胞膜层



抗菌药

抗菌素

β —内酰胺类

青霉素类

头孢菌素类

头霉素类

碳青霉烯类

青霉烯类

单环菌素类

β —内酰胺酶抑制剂

大环内酯类

氨基糖甙类

四环素类

利福霉素类

糖肽类

合成抗菌药

合成抗真菌药

喹诺酮类

磺胺类

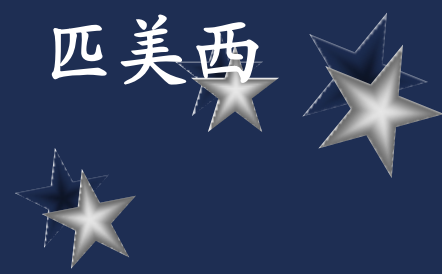
二、抗生素的分类





β -内酰胺类

青霉素类

- ☆作用于革兰阳性球菌的青霉素(青霉素G、青霉素V)
 - ☆耐青霉素酶的青霉素(苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林)
 - ☆广谱青霉素(氨苄西林、阿莫西林)
 - ☆抗假单胞菌广谱青霉素(替卡西林、哌拉西林)
 - ☆作用于革兰阴性菌的青霉素(美西林、匹美西林、替莫西林)
- 



头孢菌素类

一代 头孢唑啉 头孢拉定 头孢羟氨苄

二代 头孢呋辛 头孢呋辛酯 头孢克洛 头孢孟多

三代 头孢噻肟 头孢曲松 头孢地嗪 头孢他啶 头孢哌酮

四代 头孢吡肟 头孢匹罗 头孢吡兰

头霉素类 头孢美唑 头孢西丁

碳青霉烯类 亚胺培南 美洛培南 厄他培南

单环 β -内酰胺类 氨曲南





氨基糖甙类


链霉素 庆大霉素 卡那霉素 妥布霉素 阿米卡星 奈替米星

喹诺酮类

诺氟沙星 氧氟沙星 环丙沙星 司帕沙星 左氧氟沙星 曲伐沙星

大环内酯类

红霉素 螺旋霉素 交沙霉素 罗红霉素 克拉霉素 阿齐霉素 (希舒美)





多肽类

多粘菌素 万古霉素 替考拉宁

四环素类

多西环素 米诺环素

氯霉素类

磺胺类 SMZ SD SASP

利福霉素

利福平 利福喷丁 利福定



三、抗生素的抗菌谱



青霉素类 (一) β -内酰胺类

☞ **青霉素G**：主要针对G⁺菌，少数G⁻菌亦有效，对消化链球菌和消化球菌亦有效

☞ **苯唑青霉素**：主要对产酶的金黄色葡萄球菌有效，近年来已有对多种抗生素耐药的金葡萄称之为耐甲氧西林的金葡萄，只有万古霉素对之敏感。

☞ **氨苄青霉素**：对G⁺和G⁻菌均有效，因易出现皮疹和药物热，目前临床应用较少。

☞ **氧哌嗪青霉素**：对绿脓杆菌和厌氧菌有效，但对产酶的葡萄球菌无效


☞ **替卡西林**：主要对G⁻菌有效，对假单胞菌有良好的抗菌活性。



头孢菌素类

一代头孢菌素


主要作用于G⁺球菌，包括：金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、A群溶血性链球菌、草绿色链球菌、D群链球菌有较强的抗菌作用。对G⁻杆菌和球菌如：炭疽杆菌、白喉杆菌作用强；大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌、奈瑟菌属有中等作用。厌氧菌如消化链球菌、消化球菌和梭状芽胞杆菌均敏感。

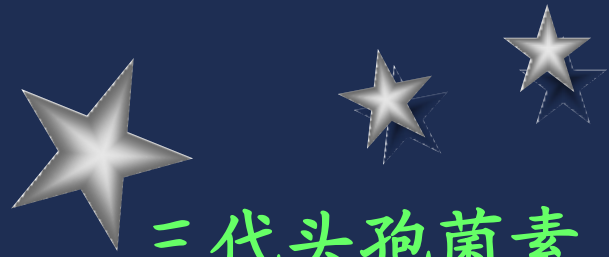




二代头孢菌素

对革兰阳性菌的作用相当于或略逊于第一代头孢菌素，对革兰阴性菌作用明显比第一代头孢菌素强，而逊于第三代头孢菌素。脆弱类杆菌、绿脓杆菌和不动杆菌耐药。对 β -内酰胺酶的稳定性较第一代头孢菌素强，肾脏毒性较轻或无肾脏毒性，仅头孢呋辛能透过血脑屏障(脑脊液中的药物浓度为血浓度的10%)。






三代头孢菌素


对革兰阴性肠杆菌科细菌有强大抗菌活性，对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶高度稳定。对革兰阳性菌如葡萄球菌的作用比第1、2代头孢菌素差。头孢噻肟、头孢曲松、头孢地嗪对绿脓杆菌的作用差。头孢他啶、头孢哌酮对绿脓杆菌有高度活性。


☞ **1. 头孢噻肟(凯福隆)** 体内代谢产物为乙酰头孢噻肟，其抗菌活性为原药的10%，但仍优于第2代头孢菌素，与原药一起对抗感染有协同作用。体内组织分布广、脑膜通透好。脑膜有炎症时，脑脊液浓度可为血浓度的50%以上。






☞ **2. 头孢地嗪(莫敌)** 对革兰阳性菌及阴性菌、厌氧菌均有抗菌作用。MRSA、肠球菌、绿脓杆菌及其他假单胞菌对该品耐药。具有免疫调节活性，可增强中性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的活性，增强其吞噬功能，促使免疫系统相互协调，发挥免疫增强作用。其优越的免疫调节作用则显示体内的抗菌作用明显优于体外。70-80%以原形经肾脏排出。1-2g/d，免疫缺陷患者的难治性感染 4g/d。





☞ **3. 头孢曲松(头孢三嗪, 菌必治)** 抗菌谱与抗菌活性与头孢噻肟相似。血清消除半衰期7小时, 具有长效作用, 每天用药一次, 1-2g/d。脑膜炎时, 脑脊液中可获得有效治疗浓度。

☞ **4. 头孢他啶(复达欣、凯复定)** 对革兰阳性菌的作用不如1代头孢菌素和3代头孢菌素的头孢噻肟, 肠球菌和MRSA对其耐药。对肠杆菌科细菌如枸橼酸杆菌、沙门氏菌和志贺菌的作用不及头孢噻肟, 对绿脓杆菌有强大抗菌作用, 对不动杆菌的作用优于头孢噻肟。与阿米卡星合用对80%菌株的活性增加, 有明显协同作用。2-6g/d。

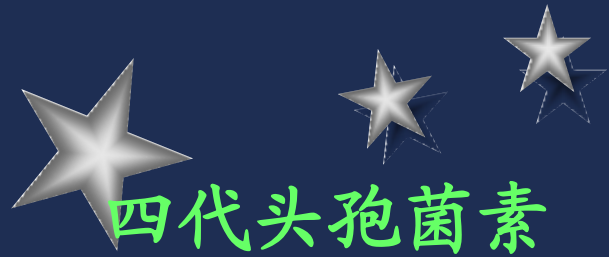




☞ **5.头孢哌酮(先锋必)** 除对绿脓杆菌具有良好的抗菌作用外，对其他革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌谱与头孢噻肟相仿，抗菌活性较其他3代头孢菌素弱。60-80%的给药量经胆汁排出，胆汁中药物浓度与胆囊收缩功能和胆道有无梗阻有密切关系。

舒普深（头孢哌酮/舒巴坦）





四代头孢菌素

头孢匹罗，头孢吡肟、头孢唑兰、Cefclindin、Cefoselis、Cefquinone、Cefluprenam等。与第三代头孢相比，其主要药效学优点是对产染色体酶的细菌有效，但目前应用的第四代头孢及第三代头孢对产超广谱 β -内酰胺酶的细菌无效，也不适用于大厌氧菌感染。

头孢吡肟(马斯平) 对酶稳定，不易被破坏，对细菌细胞壁的穿透性更强，和PBP的亲合力更高，对染色体及质粒介导的 β -内酰胺酶（AmpC酶）的耐受性好，杀菌作用更迅速。



头霉素

相当于二代头孢菌素，但对厌氧菌和ESBL阳性的大肠杆菌和肺炎克雷伯杆菌有效。

碳青霉烯类抗生素

亚胺培南 对几乎所有的 β -内酰胺酶十分稳定，与细菌的大多数PBP，特别是PBP2有较强的结合力，对革兰阴性菌的外膜有良好穿透性。抗菌谱特别广，抗菌活力特别强，具有快速杀菌作用。在阳性菌中，耐氨苄西林的屎肠球菌对亚胺培南耐药，MRSA的敏感性差。在阴性菌中，嗜麦芽窄食单胞菌对亚胺培南先天耐药。对厌氧菌的活性是 β -内酰胺类抗菌素中最强者对所有厌氧菌的抗菌活性等于或超过甲硝唑，优于克林霉素。




帕尼培南（克倍宁）与伊米培南类似，抗菌谱大致相同，要加入肾脱氢肽酶抑制剂。

美洛培南（美平）

抗菌作用与亚胺培南相似，不被脱氢肽酶水解，不需要加入酶抑制剂，与伊米培南相比，其抗革兰阴性菌的活性稍好，对革兰阳性菌的活性则相似或稍弱。能够穿透血脑屏障，对颅脑（化脑、脑脓肿等）感染有效，无引起惊厥癫痫等不良反应。

单环 β -内酰胺类抗菌素


氨曲南(菌克单) 抗菌谱窄，仅对革兰阴性菌有较强抗菌活性。





β -内酰胺酶与 β -内酰胺酶抑制剂

β -内酰胺酶抑制剂能保护与其组合的 β -内酰胺抗生素，使其不被 β -内酰胺酶水解，继续发挥抗菌作用。目前临床常用的 β -内酰胺酶抑制剂有克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦3种，其本身也属非典型 β -内酰胺类抗生素，但单独使用只有很弱的杀菌作用，主要应用价值在于保护与其组合的药物不被 β -内酰胺酶水解。他唑巴坦抑酶的强度与广度比克拉维酸和舒巴坦稍好，对染色体介导的酶也有较弱的作用





临床常用的有


阿莫西林——克拉维酸（5：1~2：1）、氨苄西林——舒巴坦（2：1），主要针对流感嗜血杆菌、肺炎球菌、卡他莫拉氏菌、金葡菌、肠杆菌科细菌、厌氧菌等；替卡西林——克拉维酸（30：1~15：1）、美洛西林——舒巴坦（4：1）、派拉西林——他唑巴坦（16：1~8：1）、头孢哌酮——舒巴坦（2：1~1：1舒普深），主要针对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、厌氧菌。今后，这种组合剂的种类会越来越多，但并非任意两种药物，其药代动力学如半衰期、组织分布、排泄途径等应很相近，尽是一致；药物组合后不增加毒性且能起到协同作用，也是很重要的因素。





(二)、氨基糖甙类抗菌素


对需氧合理阴性菌有强大抗菌活性，部分品种对绿脓杆菌有效。对革兰阴性球菌的作用较差，对革兰阳性球菌：不产酶金黄葡萄球菌有作用，对链球菌和肠球菌无效。具有抗菌后效应。与 β -内酰胺类抗菌素合用常呈协同作用。





(三)、氟喹诺酮类抗生素


对革兰阴性菌、革兰阳性菌、支原体、沙眼衣原体及分枝杆菌均有效。对革兰阴性需氧菌的抗菌后效应为4-8小时，对MSSA、MRSA的后效应为2-3小时。耐药率逐渐增高，对大肠杆菌的耐药率已超过50%。






(四)、大环内酯类抗生素


主要对革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌及炭疽杆菌具有强大的抗菌活性；革兰阴性菌如流感杆菌、脑膜炎球菌、淋球菌、百日咳杆菌和布氏杆菌敏感；除脆弱类杆菌、梭杆菌属外的厌氧菌有效；对钩端螺旋体、肺炎支原体、非结核分枝杆菌、立克支体、防线菌、弓形体有抑制作用；对军团菌和弯曲菌高度敏感。新红霉素（罗红霉素、克拉霉素、阿齐霉素）同红霉素比，半衰期延长，细胞内外药物浓度比进一步增大。





其细胞及组织穿透力强，组织中的浓度高于血药浓度，细胞内浓度高于细胞外，适用于支原体、衣原体、军团菌等在细胞内繁殖的病原体。由于某些新大环内酯类药物对导致社区获得性肺炎的常见革兰阴性菌——流感嗜血杆菌也有较好的抗菌活性，故目前多认为其可作为治疗社区获得性肺炎的第一选择。

大环内酯类药物对由弓形体、隐孢子虫、非结核分支杆菌等条件病菌引起的感染有效，及对支气管哮喘亦有一定的治疗作用；对细菌生物被膜有抑制与破坏作用。虽然其机制尚未明了，但国内外临床应用结果表明，大环内酯类药物对弥漫性泛细支气管炎有特殊的治疗作用






(五)、多肽类抗菌素

多粘菌素B、E 对革兰阴性杆菌有强大抗菌作用，对阳性菌无作用。副作用：肾脏毒性和神经毒性。因副作用已很少应用。

万古霉素、去甲万古霉素 窄谱杀菌剂，对革兰阳性球菌有强大抗菌活性，艰难梭菌高度敏感。尤其对MRSA、MRSCoN等耐甲氧西林的葡萄球菌。


替考拉宁(壁霉素) 抗菌谱与万古霉素相似。抗菌活性强于万古霉素。半衰期40-70小时，每天用药一次。

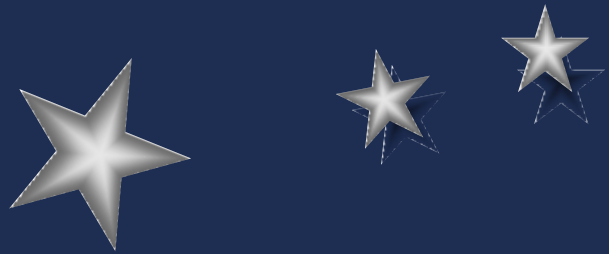




(六)、四环素类抗菌素

对革兰阳性菌和革兰阴性菌有效，包括：葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、流感杆菌、淋球菌脑膜炎球菌、大肠杆菌、布氏杆菌破伤风杆菌和炭疽杆菌。以及对立克支体、支原体、衣原体螺旋体、放线菌、阿米巴敏感。目前常用是多西环素和米诺环素。





(七)、抗结核药

异菸肼、异菸肼

乙胺丁醇

利福平、利福定

吡嗪酰胺






(八)、其他

氯霉素谱抑菌剂，对革兰阴性杆菌革兰阳性菌、螺旋体、立克支体、支原体衣原体有效。对厌氧菌的活性很好。脂溶性好，易透过血脑屏障和血眼屏障。

林可霉素和克林霉素抗菌谱与红霉素相似，厌氧菌对克林霉素敏感，对人型支原体和沙眼衣原体敏感。

甲硝唑对革兰阳性和阴性厌氧菌有及强的杀菌活性，抗厌氧菌作用优于克林霉素、氯霉素和头孢西丁，仅次于亚胺培南。厌氧菌对该品不易产生耐药性。对阿米巴原虫和滴虫有效。



★ ★ ★ (九)、抗真菌药

❧ 两性霉素B

❧ 咪唑类：酮康唑、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑

❧ 制霉菌素

❧ 5 氟胞嘧啶

❧ 氟康唑：对真菌细胞色素P—450 甾醇上C—14 α 脱甲基化作用的抑制有高度选择性。而氟康唑对哺乳动物细胞的脱甲基化作用的抑制作用是非常不敏感的。随后的正常甾醇的丢失是和真菌C—14 α 甲基甾醇的积聚有关，而且也和氟康唑对真菌抑制作用相关。

❧ 由于大扶康口服吸收迅速而完全，所以无论是口服还是静脉给药，每天给予的大扶康剂量是等同的。一般来说，第一天给予负荷剂量即给予常规剂量的2倍，第二天血药浓度即可接近稳态浓度。




阴道念珠菌病：单剂量150mg。

口咽部念珠菌病：首日剂量为200mg，以后每天100mg。通常几天内口咽部念珠菌病的临床表现即消除，但为了减少类似的复发，应继续用药至少2周。

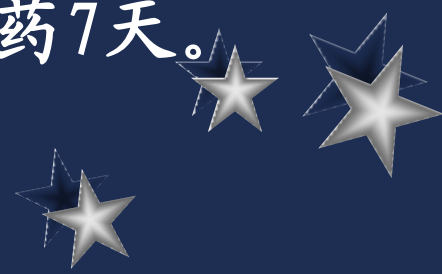
食道念珠菌病：治疗剂量首日为200mg，以后每天100mg。基于患者对治疗的临床反应，可将大扶康的剂量调整至400mg每天一次。疗程最少3周或在临床症状消失后至少2周。

全身性念珠菌感染：包括念珠菌血症，播散性念珠菌病和肺部感染，最佳的治疗剂量和疗程尚未确立。在一个开放性的、非对照性的、对小规模患者的研究中，给予的大扶康剂量达每天400mg。





隐球菌性脑膜炎：常用剂量首日为400mg，随后每天200mg。初次治疗的患者，疗程为脑脊液真菌培养转阴后再持续10—12周。为防止AIDS患者之隐球菌性脑膜炎复发，大扶康的剂量为200mg每天一次。**骨髓移植患者的预防用药：**为预防骨髓移植患者真菌感染，每天给予大扶康的剂量为400mg每天一次。对预期有严重粒细胞减少（中性粒细胞少于 $500/\text{cm}^3$ ）的患者，在中性粒细胞减少症发生前，应开始给予大扶康预防性治疗几天，待中性粒细胞计数上升到 $1000/\text{cm}^3$ 以上后继续给药7天。





儿童的剂量和用法:

通常对儿童和成年患者提供的等量剂量换算如下表:

儿童患者

成年患者

3mg/kg

100mg

6mg/kg


200mg

12*mg/kg

400mg

*一些年龄较大的儿童可能有和成人类似的清除率，
建议计算出的剂量不得超出每天600mg。





氟康唑主要是以**原形的形式经肾脏排泄**。只需给药一次的阴道念珠菌病的治疗不需因肾功能受损而调整剂量。对伴有肾功能受损需多次给予大扶康治疗患者，给予初始负荷量为50—400mg，此后则根据**肌酐清除率**来调整每天的剂量。当血清肌酐为唯一的可提供衡量肾功能的指标时，应当根据下面的公式（基于性别，体重，年龄上）估计成人的肌酐清除率：

男性：

$$\frac{\text{体重 (kg)} * (140 - \text{年龄})}{72 * \text{血清肌酐 (mg/100ml)}}$$

女性：0.85*上式的值





不良反应：


肝损害：极少数的患者使用大扶康可出现轻度的暂时性转氨酶升高到症状性肝炎，胆汁淤积，暴发性肝炎及肝坏死，甚至死亡（主要是有严重基础疾病患者）。和每天的剂量、疗程、性别或年龄等因素无明显的相关性。肝毒性通常停药后可逆转，期间对肝功能异常的患者应监测肝功能以免发展为严重的肝损伤。

过敏反应：罕见。

皮肤病：剥脱性皮炎罕见。若患者出现皮疹，应当密切监测皮疹的变化，如果皮损进展应停止继续用药。

造血和淋巴系统：白细胞减少，包括中性粒细胞减少和粒细胞缺乏，血小板减少。

高胆固醇血症、高甘油三酯血症、低钾血症。癫痫发作。






舒普深

头孢哌酮——舒巴坦（2：1~1：1舒普深），主要针对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、厌氧菌；60-80%的给药量经胆汁排出，胆汁中药物浓度与胆囊收缩功能和胆道有无梗阻有密切关系。

头孢哌酮/舒巴坦，头孢哌酮，氨苄西林/舒巴坦对MSS，肺炎链球菌，头孢哌酮/舒巴坦对变形杆菌属，沙雷菌属均有极好的活性（S=85-100%）

头孢哌酮/舒巴坦对大肠杆菌，克雷伯菌属活性优于氨苄西林/舒巴坦和3代头孢哌酮，对CFP-R株有44%敏感。头孢哌酮/舒巴坦对易产AmpC酶的肠杆菌科菌有一定的活性（S=55-63%），对CFP-R的不动杆菌和绿脓杆菌分别有28%和23%敏感





三代头孢、舒巴坦、4代头孢

👉 3代头孢对革兰阴性菌为二代的10—100倍

👉 对大多数酶稳定

👉 由于大量使用对C类头孢菌素酶耐药、ESBL次之，不动杆菌耐药株多。


👉 4代头孢能抵抗C类头孢菌素酶，但对ESBL力弱

👉 舒普深对ESBL株强，对C类头孢菌素酶弱

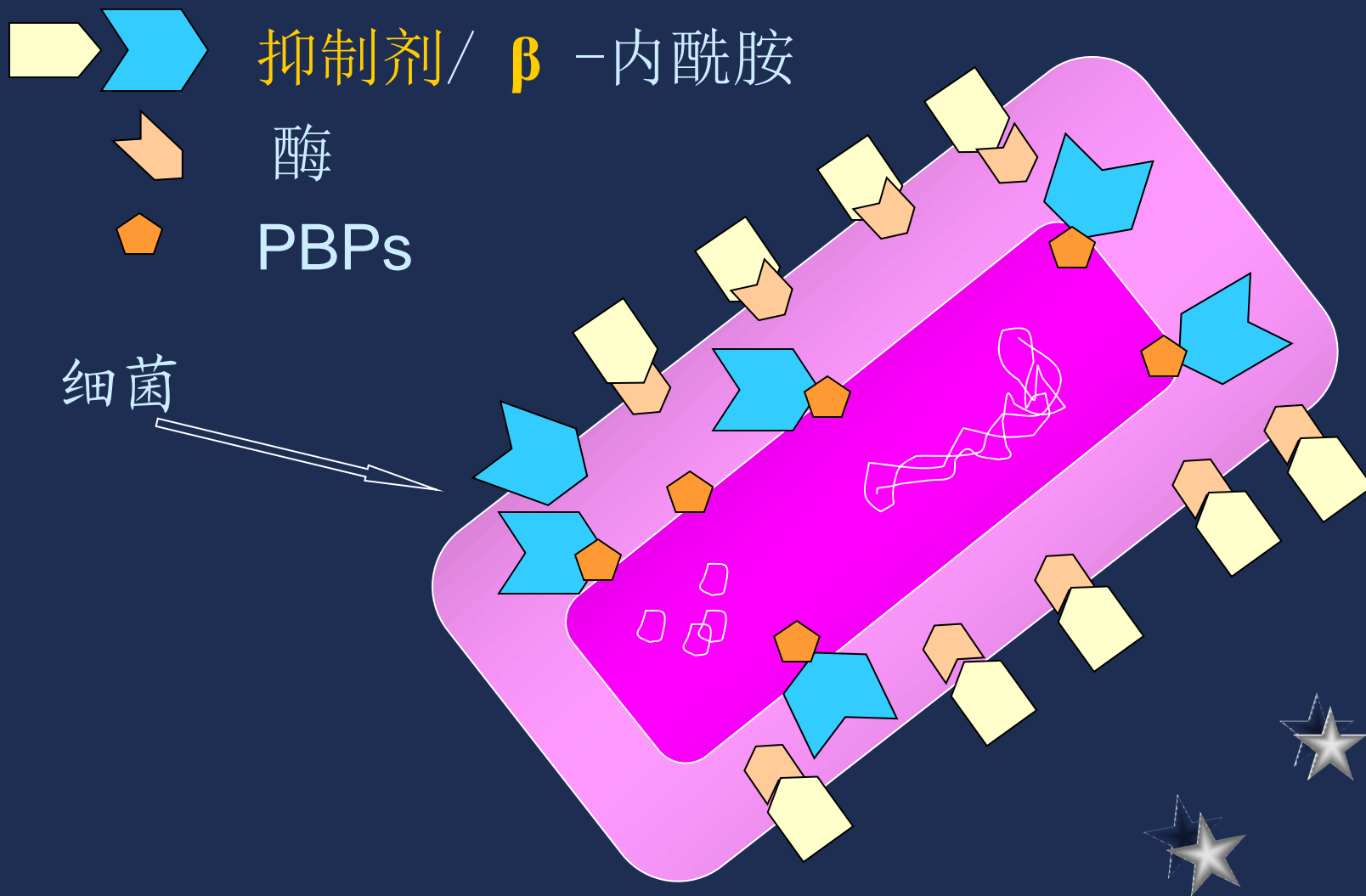




Beta-内酰胺酶抑制剂 影响联合效果的5个重要因素

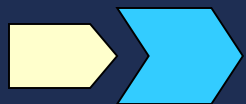
- 🔗 B-内酰胺酶对 酶抑制剂的敏感性
 - 🔗 B-内酰胺酶的产量
 - 🔗 联合的B-内酰胺药的特性
 - 🔗 产酶菌株的特性
 - 🔗 反应的理化条件
- 

Beta-内酰胺酶抑制剂作用机制



Beta-内酰胺酶抑制剂作用机制

当酶太多时:



抑制剂/ β -内酰胺



酶



PBP_s

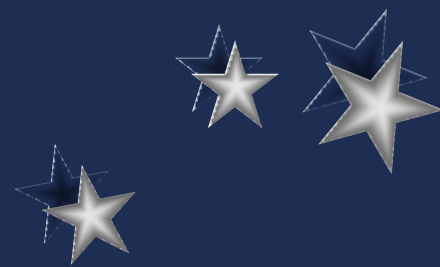
细菌





β -内酰胺酶抑制剂特点

- 它高度特异性，只攻击 β -内酰胺酶
- 对人体细胞无毒性
- 使酶灭活是自杀型、不可逆的
- 1分子酶抑制剂与1分子酶组成1蛋白复合物
- 在低浓度时也有活性





β -内酰胺酶抑制剂弱点

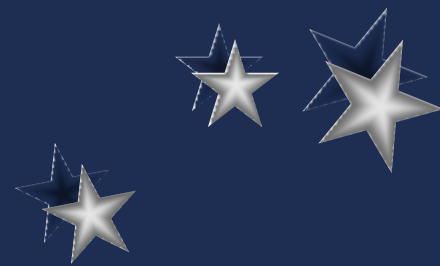
β -内酰胺酶抑制剂 + 广谱 β -内酰胺 = 保护后者不受酶的破坏，但染色体头孢菌素酶，当它持续高产时，至今无一酶抑制剂可对付；克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦无一例外。

在临床30%—50%的肠杆菌属、弗劳地枸橼酸杆菌属此类。



β -内酰胺药对酶的稳定性



	Amx		Tic		PIP		SFP	
	Amx/cia		Tic/cia		P/taz		SFP/sul	
肺炎球菌	S	S	S	S	S	S	S	S
HIN产酶	R	S	R	S	R	S	S	S
屎肠球菌	R	R	R	R	R	R	R	R
MSS产酶	R	S	R	S	R	S	S	S
MRS	R	R	R	R	R	R	R	R
高产C型	R	R	R	R	R	R	R	R
ESBL株	R	R	R	S?	R	S	R	S
锌酶	R	R	R	R	R	R	R	R




影响 β 内酰胺类抗生素的因素

- 抗生素的浓度
- 抗生素透过细胞膜的能力
- 对酶作用的抵抗力
- 对靶酶的亲和力






抗生素的作用
是要消除
感染部位的病原菌



1940年青霉素首次应用于临床开创了抗生素世纪，新型抗生素品种不断问世，使人类与感染性疾病的斗争取得了辉煌战绩，但抗感染治疗特别是抗生素的滥用和乱用也带来了很多不良反应与后果，严重时可致残或致死。在抗生素选择性压力下，细菌、真菌通过各种途径逃避抗生素的作用而产生耐药，使医药界面临严重挑战。





青霉素类
AG, 头孢
头霉素

FQ, 3GC,
Cabapenem

? ?

青霉素

50'

70'

90'

40'

60'

80'

00'

G+O
B-LA酶

B-LA酶
AG修饰酶
MRSA

ESBLs
FQ-R
ENT-VRE
MRSA, VISA
SPN-RPR



细菌耐药 ----- 全球性难题

- 40-60年代 G(+)菌 葡萄球菌耐药
- 70年代 G(-)杆菌 绿脓杆菌等
- 目前 **MRSA** 耐甲氧西林葡萄球菌

VRE 耐万古霉素肠球菌

PRSP 耐青霉素肺炎链球菌

多重耐药的G-杆菌：绿脓杆菌、 **ESBL'S** 超广谱 β -内酰胺酶、经质粒介导的酶

对三代头孢菌素耐药及氨基糖苷类耐药、代表菌株为 大肠杆菌和肺炎克雷伯杆菌

Amp C I型 β -内酰胺酶、染色体介导





R

细菌学失败


!!!!

细菌学失败


临床失败

?

(R的播散)



2000年8月16日健康报“医生论坛”刊登了关于滥用抗生素的读者来信和医师应用抗生素的调查分析专栏表明，我国临床上滥用、乱用抗生素现象十分普遍，不仅基层医院存在，大医院不合理应用抗生素现象也相当普遍。



抗生素滥用现象有下列方面：

- 盲目无指征的滥用用抗生素；
- 选用抗生素时往往只重视抗菌药的治疗作用而忽视其不良反应；
- 忽视知识更新，对各类抗生素的抗菌谱、抗菌机理、本地区或本院耐药菌的动向、以及抗生素的药代动力学（如半衰期、各类抗生素的血药浓度、组织分布）、**药效学特点**（哪些为浓度依赖性抗生素？哪些为剂量依赖性抗生素？何谓抗生素后效应？）不了解，不合理选用抗生素，小病大治，一味追求高档抗生素或开大处方，不合理联合应用抗生素；



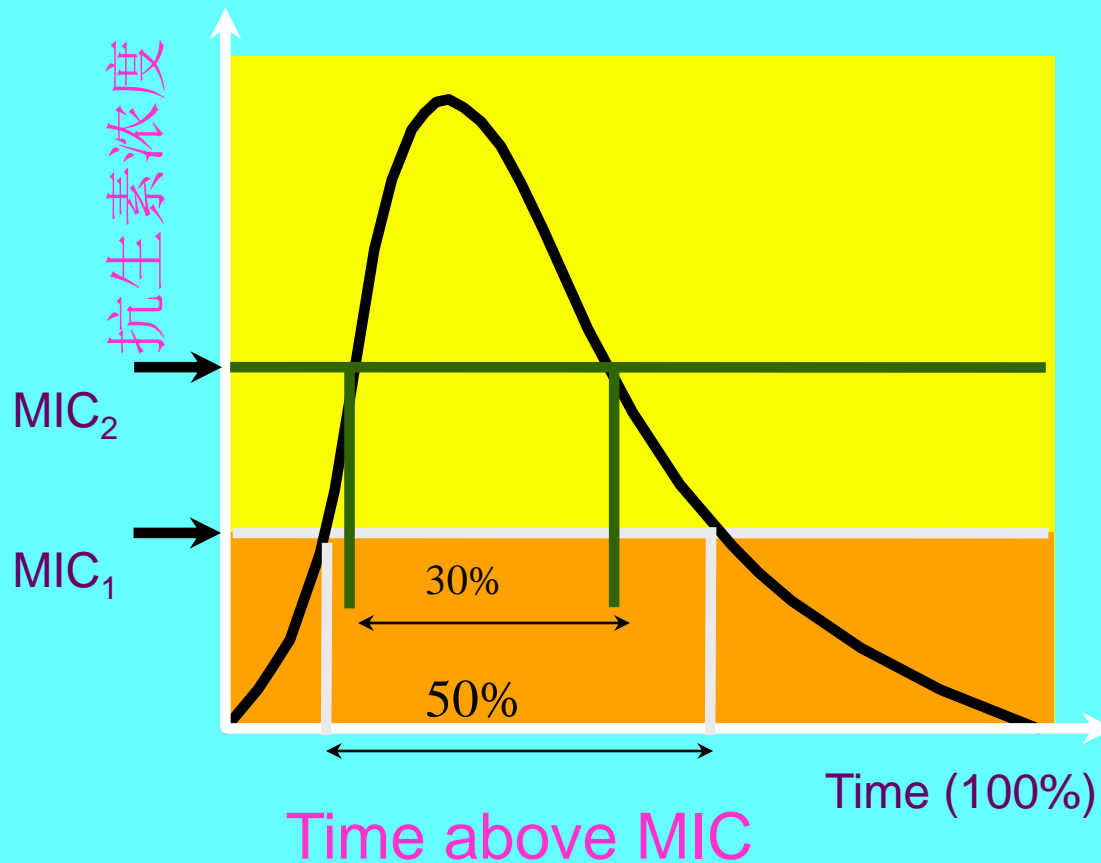
投药间隔时间取决于药物的半衰期、有无PAE及时间长短，以及其杀菌作用是否有浓度信赖性。除药效学外，投药间隔还要考虑药物的副作用与血药浓度的关系

时间依赖性抗菌药物（非浓度依赖，无PAE或很短）：青霉素类和第一、二、三代头孢菌素及氨基糖甙类等，建议投药时缩短间隔，尽量延长血药浓度超过MIC时间。

浓度依赖性抗菌药物（有较好的PAE）：氨基糖甙类、喹诺酮类，建议提高血药浓度，适当延长投药间隔时间。

介于时间、浓度依赖之间的药物（非浓度依赖，有一定的PAE）：碳青霉烯类、第四代头孢菌素、大环内酯类、林可霉素、万古霉素，投药方法介于两者之间。

Time above MIC



B-内酰胺类
(penicillins
cephalosporins
aztreonam
carbapenems)
克林霉素
大环内脂类
红霉素
克拉霉素
TMP/SMz

Time above MIC = 血清中抗生素浓度高于MIC的时间段,用% 表示



Time above MIC

血药浓度或感染组织的药物浓度超过细菌**MIC**的时间（**T**）是体内杀菌效果的重要预测指标。

（不是血峰浓度）

50%以上给药间隔时间的血药浓度**MIC**则达到最大杀菌效应。

抗生素的血药浓度超过**MIC**4倍以上时，其杀菌活性即处于饱和，血药浓度再增高也不会继续增加多少杀菌作用，当血药浓度低于**MIC**时，细菌很快继续生长。

最佳用药方案——尽可能增大接触时间。



接上页


- 不注意药物的配伍禁忌；
- 不合理的使用抗生素，抗生素用法不规范包括每次剂量（过大或不足）、间隔时间、给药途径和疗程不恰当（过早停药或感染控制多日而不及时停药）；
- 对某些临床病症或综合征如感冒、院外获得性肺炎、院内获得性肺炎、细菌性脑膜炎、感染性心内膜炎的致病菌的菌谱心中无数，同时不重视对感染部位分泌物细菌培养指导临床抗菌治疗的重要性，从而导致盲目应用抗生素和频繁更换抗生素；
- 对外科预防用药指征缺乏全面认识。






- 过分依赖抗菌药物的防治作用而忽略必需的外科处理。
- ▲ 病原体产生耐药后继续用药。
- ★ 产生耐药菌二重感染时未改用其他药物。
- ◎ 应用不确当的抗菌药物组合。






广谱抗生素的滥用破坏了人体的微生态环境，杀灭了对人体有益的共生菌，造成菌群失调和机会性感染，同时在抗生素选择性压力下，选择出耐药菌给临床治疗造成很大困难





基层医师反映

- 3岁小儿发热、咳嗽、流涕——处方为：复方氨基比林、庆大霉素、地塞米松三联针肌注，随后静脉点滴青霉素、卡那霉素和地塞米松。
 - 治疗菌痢的一张处方就有氯霉素、氟哌酸、痢特灵、复方新诺明等。
 - 抗生素用法：口服为每日三次，静脉点滴都为每日一次，剂量普遍偏大，青霉素不管大人小儿剂量均为600—1000万单位，症状好转停药。理由是农民忙，求效快，用药剂量必须大，一、二次见效。
- 

B内酰胺类抗生素的给药方法

? A.头孢唑啉

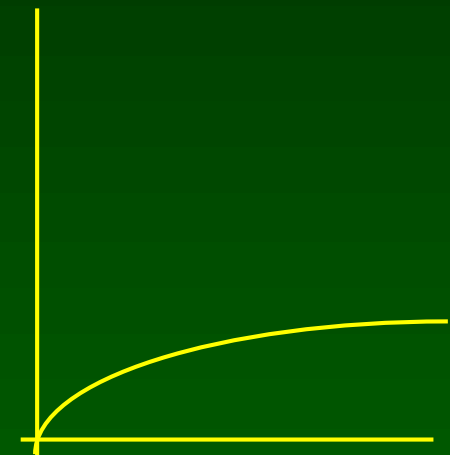
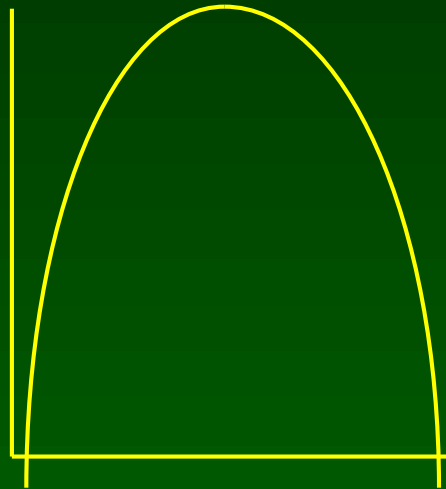
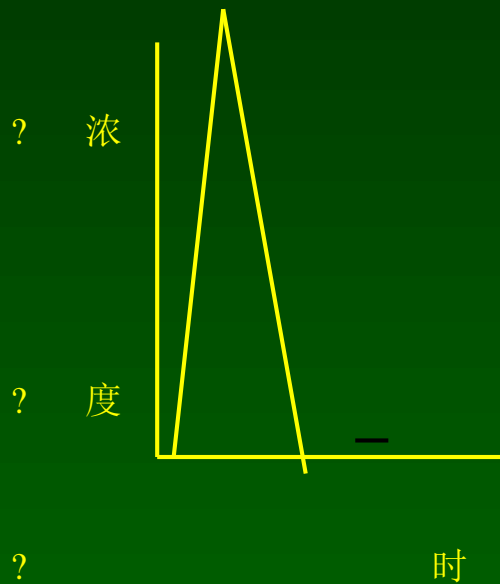
? 2g IV小壶入

B.头孢唑啉

2g+5%葡萄糖液100ml IV 1h

C.头孢唑啉

2g+5% 葡萄糖液500ml iv滴



? 间隔时间: Tid 9-3-9

? Q8h 9-5-1

? Q12h 9-9 (对半衰期长的)




预防给药：

★手术前一小时,值麻醉诱导时给头孢唑啉**1-2g**,
必要时术中或术后再加**1g**,

★预防给药要和治疗

用药有区别,预防可只给一次药,而治疗用药
需连续给药,按**Q8h**或**Q6H**



与β-内酰胺药相关的耐药性

革兰阳性球菌

MRSA, MRSCoN

PBP

多耐的肠球菌

PBP

多耐的肺炎球菌

PBP

流感嗜血杆菌

青霉素酶

卡它莫拉菌

青霉素酶 (PRO-1,2)

非发酵糖的革兰阴性杆菌

嗜麦芽窄食单孢菌

通透性, 酶

绿脓杆菌

通透性, 酶

不动杆菌 酶,

通透性

肠杆菌科的耐药性

肺炎克雷伯菌

ESBLs

肠杆菌, 枸橼酸杆菌

Bush I 型酶



广谱抗生素或超广谱抗生素

过度使用后的
选择作用

G-

G+

产 **ESBLs** 的
大肠杆菌, 肺炎克雷
伯菌 等

对青霉素类,
头孢菌素类
氨曲南 耐药

碳青霉烯类

头霉素类(部分有效)

酶抑制剂复合药(部分有效)

氨基糖苷类

喹诺酮类

高产 **AmpC** 酶的
肠杆菌属, 枸橼
酸杆菌属, 沙雷氏
菌等

对三代头孢菌素及
酶抑制剂复合药 耐
药

碳青霉烯类

喹诺酮类

氨基糖苷类

四代头孢菌素

MRSA
肠球菌

万古霉素



医院重症感染时常见细菌

革兰阴性菌

大肠埃希菌

克雷伯菌

肠杆菌属

枸橼酸杆菌属

绿脓杆菌

鲍曼不动杆菌

嗜麦芽窄食单胞菌

革兰阳性菌

金黄色葡萄球菌

凝固酶阴性葡萄球菌

粪肠球菌

链球菌群

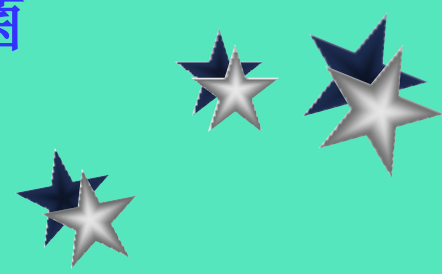
棒状杆菌群





医院重症感染时常见耐药性

3, 4代头孢	产ESBL, AmpC—革兰阴性菌, 绿脓杆菌
卡巴培能类	绿脓杆菌, 嗜麦芽窄食单胞菌
氟喹诺酮类	葡萄球菌, 革兰阴性杆菌
糖肽类	肠球菌, 耐糖肽类葡萄球菌
氨基糖苷类	肠球菌, 葡萄球菌, 革兰阴性杆菌



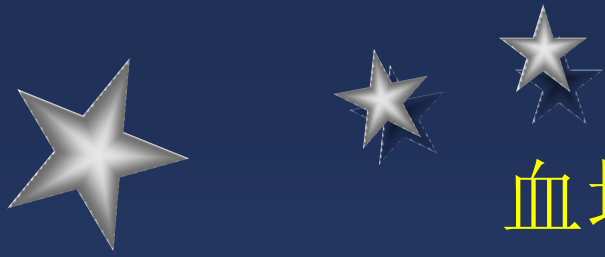


病例 1

女 66岁，于95年3月31日第二次入院。
因发热半月曾入院，诊断 大肠杆菌败血症、
二型糖尿病，给予胰岛素和头孢他啶治疗
17天体温下降出院。

本次入院前一周又出现畏寒高热，体温
高达40.4C，伴有双侧腰背部疼痛。





血培养有大肠杆菌生长

阿莫西林	耐药
阿莫西林+棒酸	中介
哌拉西林	耐药
哌拉西林+他唑巴坦	敏感
头孢噻肟	耐药
头孢曲松	耐药
头孢他啶(进口)	敏感
头孢他啶(国产)	耐药


氨曲南	敏感
泰能	敏感
妥布霉素	耐药
阿米卡星	敏感
环丙沙星	耐药





病 例 (续1)

再次入院诊断：大肠杆菌败血症。T9、T10椎体化脓性迁徙性病灶、二型糖尿病。经头孢他啶及阿米卡星治疗10天，病情无好转，改用舒普深治疗，转为低热伴腰痛，体力日益虚弱。6月25日改用泰能治疗，体温逐日下降转为正常，腰痛缓解，7月19日痊愈出院。





病例2

c632018, 99.1.12出生, 化脓性脑炎,
罗氏芬,安美汀治疗, 2月4日入院, 罗
氏芬经验治疗, 脑脊液细菌培养,连续
3次培养为: 肺炎克雷伯菌

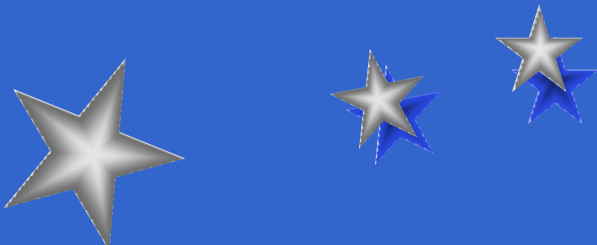




肺炎克雷伯菌 药敏试验结果

哌拉西林	耐药	泰能	敏感
替卡西林+棒酸	中介	氨曲南	耐药
头孢哌酮+舒巴坦	敏感	庆大霉素	敏感
头孢唑林	耐药	环丙沙星	敏感
头孢呋辛	耐药	SXT	敏感
头孢噻肟	耐药		
头孢曲松	耐药		
头孢他啶	中介耐药)		
头孢吡肟	敏感(耐药)	ESBLs(+)	





根据药敏结果,进行目标用药:泰能、
庆大霉素,罗氏芬,放弃治疗,死亡.



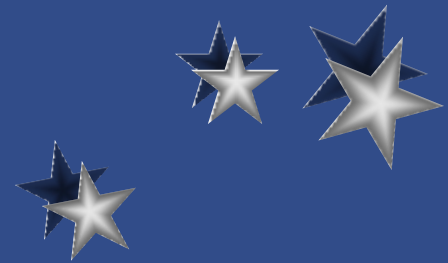


病例3

患者男，58岁，因进食油腻食物腹痛1小时入院，既往有胆囊炎病史。无腹泻、里急后重，伴恶心，呕吐2次，胃内容物。发热、畏寒寒战， $T39.3^{\circ}\text{C}$ 。血象 $\text{WBC}15.6 \times 10^9$ ， $\text{N}90\%$ ；B超：胆囊壁毛糙有水肿，胆囊轻度增大，内见回声增强，后伴声影。临床诊断：慢性胆囊炎急性发作，胆结石。治疗：

舒普深1.0，q8h静滴。

经治疗3天后体温完全正常，腹痛消失，血象正常，继续治疗4天停药。





病例4

女性，63岁，因反复咳嗽咳痰13年，加重伴发热2天入院。痰较多，黄色脓性，有泡沫。Tmax38.6℃，伴有憋喘，血象WBC11.0 × 10⁹，N85%，胸片：双肺纹理增多紊乱。诊断：慢支急性发作。治疗：

头孢呋欣1.5，静滴，q8h。治疗5天后改口服，继续治疗9天停药。愈。



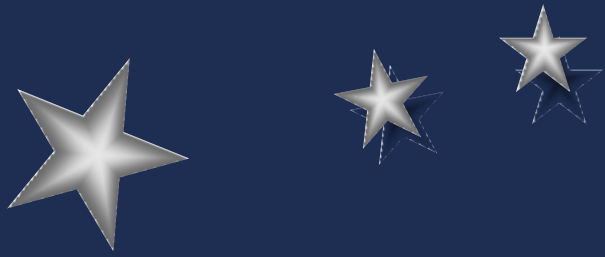


病例5

女性，24岁，因尿频、尿痛、尿急1天就诊，无发热，1天共小便20次，尿常规示：**Leu200**，**Ery250**，诊断：尿路感染。

给左旋氧氟沙星0.2，静滴，q12h，共2天，改可乐必妥0.2，bid，7天停药，尿常规正常，症状完全消失。





病例6

患儿，男，6岁，因受凉后咳嗽、流涕、发热2天就诊，开始为刺激性干咳，逐渐加重，粘痰有血丝，伴有胸痛，憋气，渐出现嗜睡， $T38.4^{\circ}\text{C}$ ，化验：血 $\text{WBC}12.6 \times 10^9$ ， $\text{N}71\%$ ，尿 $\text{Pro}150\text{mg/L}$ ，血 $\text{Na}123\text{mmol/L}$ ， $\text{K}3.5\text{mmol/L}$ ，CXR：左上肺斑片状影。查体：左肺有湿罗音。急诊给予头孢呋欣0.75静滴，2/日，并对症治疗，3天后仍发热，CXR：双肺小斑片影。 $\text{Na}126\text{mmol/L}$ ，改用阿奇霉素0.125，3/日口服。2天后体温正常。诊断：



军团菌性肺炎。3天抗体LP2 1: 16，LP5 1: 32。
16天LP2 1: 160，LP5 1: 320。



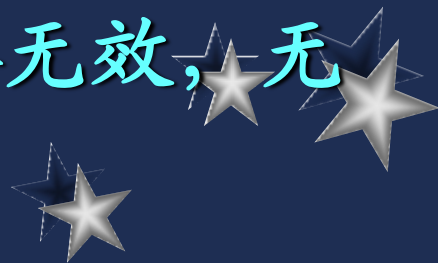
抗生素治疗的五个 基本原则




一、针对特异性病原体的病因治疗

首先必须确定引起感染的特殊致病原，一旦确定致病原，即可选用可能覆盖致病菌的敏感抗生素。根据感染部位或临床病症推测致病菌，选用可能敏感抗生素行经验治疗；同时取相应分泌物作细菌培养和药敏试验，根据培养结果改用窄谱抗生素。

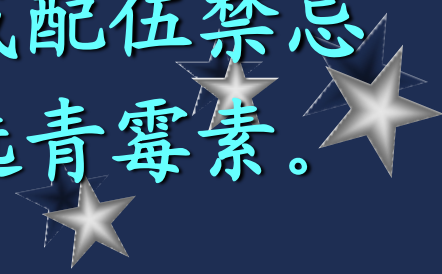
感冒或上呼吸道感染多为病毒感染，原则上不用抗生素，抗生素对病毒无效，无指征乱用会助长不良反应发生率。





氨基糖苷类抗菌谱，适应症主要为G(-)菌感染和与青霉素或万古霉素联合治疗某些G(+)菌感染起协同作用，毒性作用为耳毒性，发生率为5%，经常不可逆，与耳蜗细胞和前庭细胞对药物的摄取和积蓄有关，与细胞和药物接触时间有关。肾毒性庆大霉素较大，发生率达25%，经常较轻，早期发现可恢复，快速滴注可发生神经肌肉接头阻滞，一般不同抗生素不能置同一注射器内应用，应分开注射，同时应考虑有无拮抗作用或配伍禁忌


丹毒提示为溶血性链球菌，首选青霉素。




二、抗生素分布和药代动力学

抗生素体外试验对某种细菌有良好抗菌活性，若感染部位达不到足够组织浓度则达不到治疗目的。必须选择正确的给药方式和适当的剂量。如氨基糖苷类不作为G(-)菌肺炎的首选药，一代头孢菌素不能治疗肺炎链球菌脑膜炎。





根据药代动力学和药效学，将抗生素分为浓度依赖型抗生素和时间依赖型抗生素。对于浓度依赖型抗生素（如：氨基糖甙类、喹诺酮类和灭滴灵）血药峰值浓度超过MIC8-10倍即可，推荐每日一次或两次给药；时间依赖型抗生素（如 β -内酰胺类）要求血药浓度高于MIC的时间/给药间隔时间 >0.4 即可，增加药物剂量或给药次数并不一定提高临床效果。



三、抗生素的不良反应

- 临床医师必须熟悉每种抗生素制剂的不良反应，评估其潜在的利弊，如头孢菌素肾毒性小，但联合氨基糖苷类时会增加肾毒性发生。因人而异，因病而异。具体情况具体分析。






经验选择抗生素时常需考虑下列问题:


1.年龄（老年、儿童）： 不同年龄的患者常见病原菌的种类不同，此外老年人免疫功能低下，也影响抗生素的选择。

2.感染部位： 不同感染部位病原菌的种类不同。一般来说，膈以上的感染以G+菌为主，膈以下的感染以G-菌为主，皮肤和软组织感染以G+球菌为主。


3.并发症： 当感染导致休克、呼吸衰竭、ARDS、意识障碍、MOF、DIC等严重并发症时选用有强抗菌活性的广谱抗生素。


4.妊娠期： 应用青霉素、头孢菌素、大环内酯类、克林霉素、磷霉素，避免应用四环素、氯霉素、磺胺药、氨基糖甙类和喹诺酮类。






5.院外感染/院内感染 院外感染与院内感染的常见病原菌不一样，以肺炎为例：院外感染以革兰阳性菌、流感杆菌、病毒和支原体为主，耐药菌的检出率低，院内感染以革兰阴性菌为主，如：大肠杆菌、绿脓杆菌、克雷伯杆菌、不动杆菌等，细菌耐药严重。院内感染还应区分普通病房的感染和ICU的感染。





6.合并症（COPD、糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、慢性肝病、怀疑误吸、免疫抑制剂应用者、精神异常、脾切除后、长期酗酒和营养不良）：慢性支气管炎、支气管扩张和COPD患者革兰阴性菌感染的机会要较无肺部疾病患者大，这些患者的下呼吸道可能已经有细菌定居，加之长期应用抗生素，经验性用药就不同于无肺部疾病患者；慢性肾功能不全和慢性肝病患者用药时要考虑药物对肝肾功能的影响；免疫抑制剂应用者，特别是肿瘤化疗致粒细胞缺乏患者，感染常常很严重，混合感染的机率大，常经验选用对绿脓杆菌有强抗菌活性的广谱抗生素。



四、抗生素的协同和拮抗作用

- 目前联合用药后的作用分为“无关”、“累加”、“协同”、“拮抗”四种
- 抗菌药物分为四大类：**1.**繁殖期杀菌剂如青霉素、头孢菌素类等；**2.**静止期杀菌剂如氨基糖甙类、多粘菌素类；**3.**快速抑菌剂如四环素、氯霉素类、大环内酯类等；**4.**慢速抑菌剂如磺胺药。
- **1+2**→协同，**2+3**→累加或协同，**3+4**→累加，**1+3**→拮抗（**3**迅速阻断细菌细胞的蛋白质合成，使细菌基本处于静止状态），**1+4**→累加。






各种联合所产生的作用，可因菌种和菌株而异，药物剂量和给药顺序也会影响结果。如1+3的拮抗作用只有在四环素类等的应用先于青霉素，或同时应用时才会出现，若先用青霉素而继以四环素类等，则不会出现这一现象。




五、抗生素的费用和用法:

- 危及生命的感染，费用并不是影响抗生素选用的重要因素，而是控制感染和挽救生命。
- 轻症感染如膀胱炎须了解各种抗生素的价格。
- 其他：细菌性心内膜炎和脑膜炎必须用杀菌剂，大剂量静脉给药，疗程应足够。军团菌肺炎必须用作用于吞噬细胞的抗生素。
- 抗生素给药间隔尚需考虑有无抗生素后效应（PAE）。





抗生素的后效应（PAE）指在体外抗菌药物全部清除后细菌恢复生长的延迟时间。各种抗菌药物对革兰阳性球菌都有程度不同的PAE，而只有氨基甙类、喹诺酮类药物对革兰阴性菌有较满意的PAE。碳青霉烯类药物及第四代头孢菌素对革兰阴性杆菌有中等程度的PAE，而青霉素类药物及第一、二、三代头孢菌素则几乎没有PAE。



请给出最佳选择

