

# 抗菌药物 合理使用知识

# 开篇

# 世界卫生组织遏制抗微生物药物耐药性的 全球战略（摘要）

WHO Global Strategy For Containment of  
Antimicrobial Resistance

耐药性并非一种新的现象。全球因感染而造成的死亡病例中，急性呼吸道感染、感染性腹泻、麻疹、艾滋病、疟疾和结核病占 85% 以上。引起这些疾病的病原体对一线药物的耐药率可从零到几乎 100%，有时对二、三线药物的耐药性已严重影响疗效。此外，有耐药菌引起的医院获得性感染、新出现的病毒耐药性问题，以及贫困和边远地区人群中被忽视的不断增加的寄生虫病耐药性问题等，大大加重了全球负担，人类开始认识到耐药性是一个社会问题。耐药性已威胁到全球稳定和国家安全。

细菌的耐药现象起初并未引起人们的重视，早期曾经被认为是十分罕见的现象，以后发现对原来有效的治疗结果构成威胁。但人们相信新型抗菌药物的开发及药物的结构改造能战胜病原菌。可是到了世纪之交，这种优越感逐渐消失。新药来源渐渐枯竭，开发新型抗菌药物以对付全球耐药性问题的兴趣减弱。

抗菌药物的使用是产生耐药性的关键所在。这一选择性压力可能来源于：（1）世界各地过度使用，尤其是针对轻微感染过度使用抗菌药物；（2）因缺乏合理治疗而滥用；（3）因资金短缺不能完成疗程而导致用量不足。

1998 年世界卫生大会（The World Health Assembly, WHA）敦促各成员国采取措施鼓励正确使用价格合适的抗菌药物；禁止无执业医务人员的处方自行使用抗菌药物；改进行为规范以阻止感染的传播，进而阻止耐药菌的扩散；加强立法，禁止假冒伪劣抗菌药物的生

产、销售和流通，禁止在非正规市场上销售抗菌药物；减少在食用动物中使用抗菌药物。鼓励各国建立有效的体系以检测耐药菌、监测抗菌药物的使用量与使用模式，并评估控制措施对它们的影响。

自从 WHO 在世界卫生大会上做出上述倡议以来，许多国家越来越关注耐药性问题，有些国家已制定了国家行动计划着手解决这一问题。虽然有关耐药性的文献很多，但遗憾的是几乎没有耐药性真实费用和干预效果的资料。鉴于缺乏这些数据，人们越来越意识到目前应采取行动以阻止这场未来灾难，问题是“做什么”和“怎么做”。

面对这一挑战，WHO《遏制抗微生物药物耐药性的全球战略》提供了一个延缓耐药菌的出现和减少耐药菌扩散的干预框架，主要措施有：

减少疾病所带来的负担和感染的传播；完善获取合格抗菌药物的途径；改善抗菌药物的使用；加强卫生系统及其监控能力；加强规章制度和立法；鼓励开发合适的新药和疫苗。

这项战略以人为本，干预对象是与耐药性问题有关并需要参与解决这一问题的人群：包括医师、药剂师、兽医、消费者以及医院、公共卫生、农业、专业社团和制药产业等的决策者们。

改善抗菌药物的使用是遏制耐药性行动的关键。

#### 干预概要

##### 一、病人和公众、医生和药剂师

抗菌药物耐药性的出现是由许多相互关联因素引起的复杂问题，特别是抗菌药物的滥用。影响抗菌药物应用的因素很多，包括：知识的更新、医生与病人的相互影响、经济刺激、保健系统和各项规章制度等。每个卫生机构应明白以下几点：哪一类感染性疾病及耐药问题是主要的；哪一些抗菌药物正在由谁使用；什么因素决定抗菌药物的使用方式；如改变应用情况，其花费和收益如何；如欲改变应用情况，阻力何在。

病人和公众：重点在于教育病人和公众合理使用抗菌药物；

医生和药剂师：

1. 教育所有医生和药剂师（包括药商）合理使用抗菌药物，使他们了解控制耐药性的重要性；

2. 加强所有医务人员对常见感染的正确诊断和处理的培训；

3. 教育所有医务人员注意影响他们处方习惯的因素；

4. 教育病人合理使用抗菌药物；

5. 教育医生注意疾病预防（包括免疫接种）和感染控制问题；

6. 通过监督和支持临床实践（尤其是诊断和治疗方案），改善抗菌药物使用；

7. 监督处方和发药行为，利用同年龄组组内或组间的比较，提供反馈信息，规定合理的抗菌药物处方；

8. 鼓励制定和使用各种指南和治疗规范，促进合理使用抗菌药物；

9. 授权处方管理者控制抗菌药物使用，规定可供选用抗菌药物的合适范围。

10. 将医生和药剂师的职业注册要求与培训和继续教育挂钩。

## 二、医院

抗菌药物在医院中的应用率最高。因此，在遏制抗菌药物耐药这个问题上，医院这一环节显得特别重要（在中国尤其如此）。必须采取综合措施来改善抗菌药物在医院中的应用，以减少医院感染的发生及其播散。

1. 建立感染控制程序，有效的控制医院内抗菌药物耐药性；

2. 制定并定期更新有关抗菌药物治疗和预防的指南及医院抗菌药物处方集；

3. 成立有权威的治疗委员会，负责监督抗菌药物的使用；

4. 监测抗菌药物的使用，包括用量与给药途径。

5. 建立相匹配的微生物学实验室服务如病原微生物的鉴定，主要病原药敏试验，并及时报告相关结果；

6. 做出常见病原菌的耐药性方式和感染特征的临床和流行病学监测报告，并及时将其反馈给医生和感染控制部门。

### 三、抗菌药物在食用动物中的使用

这个问题已成为 WHO《关于控制食用动物中耐药性的全球性原则的专题会议》的主题。文件的要点如下：

1. 所有用于食用动物疾病控制的抗菌药物必须要有处方；

2. 所有作为生长促进剂的抗菌药物在缺乏公共卫生安全评估的前提下，如果已用于人类治疗时，则应中止或尽快分阶段停止作为生长促进剂的使用；

3. 建立国家级检测系统，以控制在食用动物中使用抗菌药物的情况；

4. 考虑到食用动物中应用抗菌药物后，人类食用它们时可产生耐药性，应引入安全评估的许可证制度；

5. 检测耐药性，以认识因此而引出的健康问题，并及时采取正确措施，保护人类健康；

6. 制定兽医指南，减少在食用动物中滥用和误用抗菌药物。

### 四、各国政府和卫生系统

政府的卫生政策和卫生保健系统在遏制抗菌药物耐药性上起着重要作用，应制定并加强合理的规章制度。

1. 建立国家级跨部门权力机构（包括医护人员、兽医、农学家、药品制造商、政府、媒体代表人、消费者和其他感兴趣的团体），以唤起对抗菌药物耐药性的警觉。委员会应组织收集数据，并监督当地的执行人员。从实用目的来说，这样的权力机构应该是一个政府部门，以便从各部门收集数据。

2. 为抗菌药物的分配建立一个有效的登记表；

3. 抗菌药物仅能通过处方获取；

4. 建立相关机制以利于行医者执行有关规章制度，并建立相关系统监督这些规章制度的执行情况；

5. 确保只有当抗菌药物符合国际认可的质量、安全和功效的标准时，才能上市；

6. 为要求制药商收集和报告抗菌药物的分布（包括进口和出口）情况并为此立法；

7. 创建合理使用抗菌药物的经济刺激机制。

8. 建立并定期更新国家标准治疗指南（Standard Treatment Guidelines, STGs），以鼓励执行。

9. 建立与国家标准治疗指南（STGs）配套的基本药物目录（Essential Drug List, EDL），确保这些药品的供应和质量；

10. 提高免疫覆盖率，加强其他的疾病预防措施，从而减少对抗菌药物的需求。

11. 将合理使用抗菌药物和遏制耐药性的重要性写入教育大纲；

12. 确保医生能获得已批准的每种药物的处方说明；

13. 对常见病原耐药性开展有效的全面的流行病学监测；

14. 采纳并且应用 WHO 抗菌药物耐药性监测的模型系统，确保数据流向国家跨部门权力机构、国家标准治疗指南和药物政策权威及医生；

15. 建立监控系统以监测医院和社区内抗菌药物使用，并将这些调查结果与耐药性和疾病监测数据挂钩；

16. 根据国家优先政策，创建监测系统，监测重大感染性疾病及其症状，并将这些信息与其它监测数据相联系；

## 五、药物与疫苗的开发

1. 鼓励企业、政府和研究所之间的合作，开发新药和疫苗；

2. 寻找优化治疗方式，考虑安全性、有效性并减少筛选耐药微生物的危险；

3. 为企业投资研究和开发新型抗菌药物提供激励机制；

4. 考虑建立快捷渠道，使新药能安全地进入市场；

5. 在可能有效的情况下考虑使用“稀有药物” (orphan drug) 计划；

6. 对抗菌药物的新处方使用的适应证要规定合适的时限；

7. 依据知识产权法，对新型抗菌药物和疫苗提供合适的专利保护；

8. 与制药工业寻求创新的合作关系，改进新的基本药物的生产。

## 六、遏制耐药性的国际性干预

1. 鼓励在政府、非政府组织、专业团体和国际机构之间建立一个具有专业人员和基础设施的网络，承担耐药性和抗菌药物使用的有效的流行病学监测，为耐药性的有效遏制提供信息；

2. 支持与世界卫生组织治疗指南相符的药品赠送；

3. 鼓励建立国际调查小组，授权对药厂进行有效评价；

4. 加强国际监督，打击假冒伪劣抗菌药物；

5. 鼓励建立一个创新机制，激励发现针对被忽视疾病的新药和疫苗；

6. 建立一个对耐药性感兴趣的研究基金机构的国际数据库；

7. 改进现有的计划，为研究人员建立一个新的计划，以改善控制耐药性研究的设计、准备和实施。

# 抗生素及合成抗菌药物的滥用与危害

华中科技大学同济医学院 曾繁典

抗生素和合成抗菌药物的发明和应用是 20 世纪医药领域最伟大的成就之一。人类应用抗生素和合成抗菌药物有效地治愈了各类严重的细菌感染性疾病，卓有成效地降低了各种严重细菌感染性传染病的死亡率，进而掀起了抗菌药物的研发和广泛应用的高潮。20 世纪中叶，已上市的抗生素原料药已达 500 余种，其在临床常用品种亦高达数百余种。人类在抗菌药物开发应用所获巨大成就面前，开始藐视感染性疾病的危险，对抗生素及合成抗菌药物的应用也变得为所欲为。20 世纪 70 年代后期，一个超级大国的医学总署曾声称对“传染病的研究总算告一段落。现在最重要的事就是研究癌症和心血管病”。但这种自信很快就被严酷的事实所打碎，人们发现一些原本容易治疗的细菌感染性疾病现在有了新的变化，原本有效的抗生素或合成抗菌药物已经不再能有效控制感染了。致病细菌对抗生素产生耐药的事实，很快就被证实，而且一些致病菌耐药性发生和传播的势头令人瞩目。据统计，金黄色葡萄球菌对常用抗生素青霉素 G 的耐药率，在 20 世纪 40 年代初仅 1%，到上世纪末则飚升超过 90%；一种耐药性极高、致病力极强的耐甲氧西林金葡菌（MRSA），1974 年的分离率为 2%，而到上世纪末则迅速增至 39.7%，成为导致医院内严重细菌感染的主要致病菌。与此同时，另一种导致严重社区感染的耐药菌株，耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）亦迅猛发展。上世纪末，我国大城市医院抽样调查其分离率达 22.5%，而在美国其分离率高达 33.5%，且由该耐药菌感染致死的病例逐年增多。由淋球菌感染所致淋病原本经青霉素 G 治疗可望迅速痊愈，而现今 60% 淋球菌对之已产生耐药性，青霉素 G 已难控制其发展迁延。20 世纪 80 年代，合成喹诺酮类抗菌药物上市时，临床致病菌对这类新型抗菌药物十分敏感、耐药菌株几乎为零、

但经过 20 年的广泛使用，临床致病菌对这类合成抗菌药物的耐药率迅速上升。如大肠杆菌对喹诺酮类药物的耐药性已高达 70%，幽门杆菌的耐药率则升至 82%，给临床治疗带来新的困难，20 世纪，人类曾经历与结核病的长期艰苦斗争。凭籍链霉素、异烟肼和利福平等有效抗结核药的突出疗效，人类一度有效控制了结核病的发展，并曾预期 20 世纪末可在发达国家消灭结核病。但上世纪 80 年代末，我们看到了一个严酷的事实，许多结核病患者，用现有抗菌药物治疗，病情得不到控制，不少患者感染的结核杆菌出现了多重耐药性，全球结核病疫情迅速回升，以至 WHO 不得不在 1993 年世界卫生大会上宣布结核病全球紧急状态，并呼吁迅速行动与结核病危机进行斗争。事实证明，临床所用有效的抗菌药物都有可能出现耐菌株，而且不少致病菌还会对多种抗菌药物呈现耐药性，即“多重耐药性”。致病菌耐药性的发生和蔓延已构成对人类健康的严重威胁。为此 WHO 发出警告：“新生的能抵抗所有药物的超级细菌，将把人类带回感染性疾病肆意横行的年代”。

20 世纪因抗生素及合成抗菌药物的广泛使用还引发了许多严重的药物不良反应，如氨基苷类抗生素造成儿童听神经受损，成为引发后天性耳聋的主要原因；儿童使用四环素疗程过长，造成牙釉质发育障碍、骨生长受抑，使一代人的健康严重受损；庆大霉素、卡那霉素、多粘菌素长期应用所致肾损害，甚至导致肾功能衰竭；一些抗生素的长期使用引发血液造血功能障碍；严重疾病应用广谱抗生素及合成抗菌药物的治疗过程中，可能导致人体菌群失调，甚至引发二重感染，一些耐药菌群在体内的迅速繁殖，成为导致许多重病患者死亡的直接原因。

造成抗生素和合成抗菌药物耐药性迅速发展，严重药物不良反应频繁发生的根本原因是抗生素和合成抗菌药物的滥用。

抗生素及合成抗菌药物的滥用，指社会人群对抗生素及合成抗菌

药物的非理性使用。在医药界，表现为在无明确目标适应证条件下使用抗生素及合成抗菌药物（如治疗病毒感染性疾病和无明确指征的预防性用药）；在抗生素及合成抗菌药物使用的剂量和疗程把握上，未遵循“最小有效剂量、最短必需疗程”的原则。如无菌手术后长期大剂量使用抗生素，不仅浪费了大量抗菌药物，而且最易诱导耐药致病菌株；药物的选用不按有效、价廉的原则选用基本抗菌药物，而首选价格高昂的新药、进口药；不首选对致病菌有效的窄谱抗生素而青睐各种广谱抗菌药物、甚至多种联用。

对抗生素及合成抗菌药物的非理性用药，使得这类药物成为临床所用药物中使用最为广泛的药物。2000 年，武汉地区医院用药情况统计表明，在使用频度最高的前 20 种药物中，抗生素类药物占 15 种。使用抗生素及合成抗菌药物的经费占各类药品总金额的 40.1%。各级医疗单位抗生素及合成抗菌药物的使用频度高达 60%–90%。病毒性上呼吸道感染患者 90%以上使用抗菌药物。我们曾对四川巴中地区农村卫生机构处方用药作过调查，在村、乡及县级医疗机构中，80%门诊处方含有抗生素或合成抗菌药物。由此可知，抗生素及合成抗菌药物的滥用现象在我国城乡都十分严重。抗生素及合成抗菌药物的滥用在发达国家亦同样存在。本世纪初有报道指出，2000 年美国 510 万病毒感染所致上呼吸道感染、支气管炎患者中，50%–60%患者的治疗处方中含有抗生素。美国每年花费 150 亿美元用于抗生素及合成抗菌药物，可见其中有大量不合理用药现象。

抗生素及合成抗菌药物不仅在医药界被广泛滥用，在农业和畜牧业中，这类药物的使用亦十分普遍。据美国统计，所生产的抗生素及合成抗菌药物用于人类疾病治疗和用于农牧业各占 50%。在农牧业领域中 20%用于兽医治疗用药，80%则为预防用药和促使动物生长用药，估测其滥用率高达 40%–80%。因此避免农牧业中抗生素的滥用，特别是严禁滥用人类医用抗生素，有着十分重要的意义。为此，上世纪末

欧盟委员会决定螺旋霉素等 4 种抗生素不得用于家畜、家禽的饲养。

杜绝抗生素及合成抗菌药物的滥用，需从抗生素及合成抗菌药物的临床合理用药做起。医生在临床合理用药中发挥着关键作用。严格掌握各类抗生素及合成抗菌药物的临床适应证，根据感染部位和感染性质选用有效抗菌药物，积极创造条件，尽早获取致病菌病原学诊断信息，依据致病菌种类和药物敏感试验结果制定或修定治疗方案，是合理用药的关键步骤。勿用抗生素等抗菌药物治疗感冒等病毒感染性疾病；严格限制预防性应用抗生素及合成抗菌药物。无明确指证的预防用药，不仅不会取得预期效果，还会引发抗菌药物所致的多种严重不良反应，如二重感染、肾功能受损。

抗生素及合成抗菌药的剂量、疗程都应遵循临床既定原则并结合病人实际情况进行合理调整，以防止剂量过大、疗程过长所致毒性反应，并避免剂量过低、疗程过短，使感染未能彻底消除，留下病情复发的后患。

治疗一般性感染，应从国家基本药物中常用药物入手选药，只要病原菌对所用药物敏感，照样可获肯定疗效。可见抗菌药物疗效并不取决于药品新老、价格贵贱。对于重症感染如耐药性革兰阴性杆菌所致败血症、腹腔感染，则应及时选用头孢曲松、头孢哌酮等新型抗生素，以期有效控制这类耐药菌的严重感染。这类药品药价虽高，但用有所值，当属合理。

抗生素及合成抗菌药物的合理应用还涉及我们平常百姓。当前，我国药品分类管理制度的实施尚处在逐步落实阶段，病人在药店自行购买抗生素及合成抗菌药物口服制剂的现象，还相当普遍。有人统计，我国上海地区 80% 的家庭小药箱内都有抗生素及合成抗菌药物的储备。民众习惯一有头痛脑热或喉痒咳嗽，就自用抗菌药物。这种不明诊断，任意服用抗生素或合成抗菌药物的做法，正是抗生素广泛滥用的主要原因之一，也是加速致病菌耐药性迅猛发展的重要基础。随着

我国药品分类管理制度的进一步落实以及民众对抗生素及合成抗菌药物滥用所致危害的进一步认识，这类家庭滥用抗菌药物的现象才有可能得到纠正。

抗生素及合成抗菌药物的滥用已经发展成为一个影响全体民众健康和用药安全的社会问题，根本杜绝抗生素及合成抗菌药物的滥用，彻底消除由此造成的危害，需要依靠国家政策的力量。上世纪末，WHO 曾指出，“从推动合理用药的政治模式来看，药品不仅是防治疾病的物质和具有内在价值的可上市成果，也是国家政策的工具”，并指出有关用药的问题是一个有着高度政治内涵的领域。从这一认识高度出发，有效杜绝社会抗生素及合成抗菌药物的滥用，不仅关系着医药事业的进步和民众的健康安全，而且也关系着社会的发展和稳定。事实上，抗生素及合成抗菌药的滥用，远不只是涉及医患双方的事务，它涉及对药品的研制、生产、流通和使用诸多环节，也涉及对文化、教育、商业、媒体宣传以及农牧业等行业的政策与管理。面对当前抗生素及合成抗菌药物滥用中所存在的严重问题，由国家在统筹全局的基础上，制定相关政策，靠政府各部门的协调运作、保证政令畅通、措施到位，我们才可能从根本上遏制抗生素及合成抗菌药物滥用，彻底消除由此引发的诸多危害。

## 耐药篇

# 耐药球菌感染现状和合理治疗的重要性

第七次全国感染病学术会议

北京大学临床药理研究所 李家泰

## 一、细菌耐药性的产生及其发展概况

引起临床细菌性感染的致病菌包括需氧菌与厌氧菌，它们均分为革兰阳性菌与革兰阴性菌两大类，每类又各分为球菌与杆菌。致病菌最常见于需氧革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌。由于细菌能产生耐药性，使一些本来很容易用常用抗菌药物治愈的细菌性感染发展成为难治的耐药菌感染，这不能不引起医务人员和社会各界的重视。

细菌为什么能对抗菌药物产生耐药性？这主要是自然界的微生物为了维持自身代谢、保护生存条件、免受其它微生物侵袭，在其生长过程中产生一些次级代谢产物，这些化学物质具有调节本身代谢和杀灭其它微生物的作用，是微生物产生的一种抗生物质。自从微生物产生的这种抗生物质被人类发现并被研制成抗菌药物以来，人类开始介入了微生物之间的抗生斗争。细菌也就把人类制成的抗菌药物视作抗争的对象，只要接触过某种抗菌药物就千方百计制造出能灭活抗菌药物的物质，如各种灭活酶，或改变本身的代谢规律使抗菌药物无法将其杀灭。这样就形成了细菌对抗菌药的耐药性，使本来有效的抗菌药物在遇到耐药菌引起的感染时疗效下降甚至完全无效。

早期细菌耐药的表现主要为某种细菌对某类药物耐药，如 30 年代末磺胺药上市，40 年代临床广泛使用磺胺药后，1950 年日本报道 80%~90% 的志贺氏痢疾杆菌对磺胺药耐药。1940 年青霉素 G 问世后，1951 年就发现金黄色葡萄球菌能产生  $\beta$ -内酰胺酶灭活青霉素 G 而对青霉素 G 产生了耐药性，此后 60 年代、70 年代，细菌耐药性主要表现为金黄色葡萄球菌和一般肠道革兰阴性杆菌由于能产生  $\beta$ -内酰胺酶使青霉素类和一代头孢菌素抗菌作用下降，同时也发现细菌能产生

其它的酶，可灭活干扰细菌体内蛋白合成的抗生素，形成对这些抗生素不同程度耐药性。但当时这些耐药菌大多可被其后开发的一些抗生素与抗菌药物所控制。80 年代以后细菌耐药性逐步升级，自 80 年代后期至 90 年代，人们对革兰阴性杆菌产生的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs) 和染色体介导的 I 型酶引起了注意，并对由于广泛使用三代头孢菌素引起的，对包括三代头孢菌素在内的多种抗生素耐药的多重耐药革兰阴性杆菌的增加有所警惕。另外一个严重的问题是革兰阳性球菌中出现了非常难治的多重耐药菌感染，这种高度耐药的多重耐药革兰阳性球菌除个别抗生素外几乎对所有抗菌药物都耐药，对临床形成了很大的威胁，已引起全球的震惊和高度的重视。它们包括甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA)，甲氧西林耐药表皮葡萄球菌 (MRSE) 和甲氧西林耐药溶血性葡萄球菌，后二种葡萄球菌因凝固酶阴性，又称为耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)；青霉素耐药肺炎链球菌 (PRSP)，万古霉素耐药肠球菌 (VRE)。由于 2002 年 5 月出现了首例耐万古霉素金葡菌，人们十分关注对耐万古霉素 MRSA 的监测。近年来还开始注意红霉素耐药  $\beta$ -溶血性化脓性链球菌的发展，特别是耐大环内酯类-林可霉素类-链阳霉素 B 的  $\beta$ -溶血性化脓性链球菌的耐药性发展。

## 二、耐药革兰阳性球菌的耐药机制

葡萄球菌由于产生  $\beta$ -内酰胺酶，可对  $\beta$ -内酰胺类抗生素产生不同程度的耐药性。但 MRSA 有着不同于一般产酶耐药金葡菌的独特耐药机制。这种高度耐药的 MRSA 和敏感金葡菌比较，其青霉素结合蛋白 (PBPs) 组成中多一个 PBP-2a，功能相当于敏感金葡菌全部主要 PBPs 的功能，并且与抗生素结合的亲和力极低，因而细菌对糖肽类抗生素以外几乎所有常用抗生素都耐药。青霉素结合蛋白是细菌细胞壁合成过程中维持其生理功能不可缺少的酶蛋白系。 $\beta$ -内酰胺类抗生素通过与细菌主要 PBPs 结合，使细菌胞壁合成过程中的交叉连接

不能形成,由此影响粘肽的合成,致使细菌不能合成细胞壁而溶菌死亡。敏感的金黄色葡萄球菌有 5 个 PBP<sub>s</sub> (PBP-1(87KDa), PBP-2(80KDa), PBP-3(75KDa), PBP-3 (70KDa)与 PBP-4(41KDa)),不具有 78KDa 的 PBP-2a。表达 PBP-2a 的结构基因是 *mecA*。*MecA* 编码表达 PBP-2a 需有以下二个条件:①有  $\beta$ -内酰胺类抗生素存在;②在调控基因 *mecI* 与 *mecRI* 的作用下,*mecI* 编码产生 *mecI* 蛋白,是一个抑制子(repressor);*mecRI* 基因编码产生 *MecRI* 蛋白,为辅助诱导因子(coinducer)。当诱导剂  $\beta$ -内酰胺类抗生素存在时,*MecRI* 蛋白能与诱导剂结合而被激活,活化了的 *MecRI* 蛋白能移去抑制子 *MecI* 对 *mecA* 基因的抑制作用,结果 *mecA* 在去抑制的条件下转录表达产生了 PBP-2a 蛋白。近代研究表明除 *mecA* 为主要结构基因外,*femA*, *blaA* 分别在调控基因 *femI*, *femRI* 和 *blaI*, *blaRI* 作用下也有编码产生 PBP-2a 的可能性。

肺炎链球菌原本对青霉素、氨苄青霉素都高度敏感。自 80 年代初开始报道肺炎链球菌对青霉素有耐药株,以后各地陆续分离到耐青霉素肺炎链球菌,有的国家和地区肺炎链球菌对青霉素的耐药率已高达 40%以上。

肺炎链球菌对青霉素与其它  $\beta$ -内酰胺类抗生素的耐药机制主要是青霉素结合蛋白 PBP<sub>s</sub> 的改变。肺炎链球菌有 6 个 PBP<sub>s</sub>。分子量由 43~100Kda:PBP-1a 与 PBP-1b 分子量均为 100kDa,PBP-2a(89.4KDa),PBP-2x(82KDa),PBP-2b(78KDa),PBP-3(43KDa)。敏感肺炎链球菌的 PBP-1a/1b, PBP-2a/2x/2b 都很容易被  $\beta$ -内酰胺类抗生素结合而失活。肺炎链球菌耐药株 PBP-1a、2x、2a 与 2b 这 4 个分子量较大的 PBP<sub>s</sub> 与青霉素的亲和力明显降低。编码表达这几个 PBP 蛋白的基因为 PBP1a、PBP2x、PBP2a 与 PBP2b,这些耐药基因可在同种肺炎链球菌之间转移,也可横向转移,如由肺炎链球菌把耐药基因转移至草绿色链球菌,则 PBP2b 基因起着重要的作用。PBP1a、PBP2x 这两个基

因用体外一步法证明可把肺炎链球菌对超广谱头孢菌素的耐药性转移到敏感菌株中去。肺炎链球菌对  $\beta$ -内酰胺类以外的抗菌药物的耐药另有其它耐药机制,如肺炎链球菌对大环内酯类耐药可以由一种专门编码表达 14-与 15-员大环内酯类流出泵蛋白基因 *mef* (A) 介导的,另外也可通过 *erm* (B) 基因表达甲基化酶,使 23S rRNA 甲基化,导致肺炎链球菌对大环内酯类 (M)、林可霉素 (L) 与链阳霉素 B (SB) (MLSB) 耐药。

肠球菌对不同抗生素的耐药机制也是不同的。肠球菌对青霉素的耐药机制是由于 PBP<sub>s</sub> 与青霉素的亲和力下降,使青霉素不能与靶位 PBP 结合。粪肠球菌与屎肠球菌的 PBP<sub>s</sub> 均有 5 个。粪肠球菌对大多数  $\beta$ -内酰胺类耐药是由于 PBP-1 (105KDa) 与 PBP-3 (79KDa) 亲和力下降,并且在耐药菌中 PBP-3 (个别文献中为 PBP-5) 不但亲和力下降并且有过量生产,这可能与临床分离的对  $\beta$ -内酰胺类呈现高耐药株的耐药机制有关。屎肠球菌主要是 PBP-1 与 PBP-2 的亲和力下降。肠球菌对氨基糖苷类的耐药机制是由于氨基糖苷钝化酶对氨基糖苷类抗生素修饰灭活。肠球菌中的氨基糖苷钝化酶主要为双功能酶 AAC (6'-)-APH (2''), 表达这种双功能钝化酶的基因为 *aac* (6'-)-1e-aph (2'')-1a, 另一种基因为 *aph* (2'')-1d 也与高度耐药性有关。近年来特别关注的是万古霉素耐药肠球菌的发现和发展。1993 年 Arthur 等将肠球菌对万古霉素的耐药基因及其表型分为 *van*-A, B, C, 及其它 4 种基因, *Van*-A, B, C 三种表型。

1999 年 Witte W 对肠球菌耐糖肽类抗生素的基因分类增加为 *van* A, *van* B, *van* C-1, *van* C-2, *van* C-3, *van* D。另有个别文献报道在 1 株屎肠球菌中证实存在 *van* E。发现存在 *van* A 基因的肠球菌除上表中所列的粪肠球菌,屎肠球菌,鸟肠球菌外,还有棉子糖肠球菌,坚韧肠球菌,孟氏肠球菌,鸡肠球菌,酪黄肠球菌共 8 种,对判定 *Van* B 表型的万古霉素 MIC 也作了修改,将原来的 4~1000 改为 16~

32(-1028)mg/L; 判定 Van D 表型的糖肽类 MIC 值为万古霉素 64mg/L, 替考拉宁 4mg/L。Van D 表型在 3 株屎肠球菌中得到证实。

### 三、耐药革兰阳性球菌感染现状与合理治疗的重要性

甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA) 引起的多重耐药已是临床上一个严重的问题, 而且 MRSA 感染率也已比过去有明显增高, 如美国 1975 年 MRSA 发生率为 2.4%, 到 1996 年上升为 35%。特别是院内感染, 金葡菌引起的院内感染 MRSA 占着很高的比例, 日本 1999 年报道院内金葡菌感染 MRSA 占 60%~80%。各地报道的 MRSA 发生率差异都较大, 1999 年 JAC 报道欧洲不同国家间 MRSA 发生率最低的不到 1%, 最高的可达 80%; 我国各地报道 MRSA 发生率也波动在 20%~80% 之间, 2001 年中华医学杂志发表了我国细菌耐药监测研究结果, 1998~1999 年监测 9 个地区 13 家医院参加监测研究的病房中住院感染患者 MRSA 与 MRSE 发生率分别为 27.55% 与 15.67%, 社区感染与院内感染 MRSA 的发生率分别为 21.84% 与 81.82%, 社区感染与院内感染 MRSE 的发生率分别为 15.57% 与 41.67%, 可见院内感染病人中 MRSA 与 MRSE 发生率均明显高于社区感染发生率。这可部分解释各地报道的 MRSA 发生率波动的原因。影响 MRSA 感染诊断的因素很多, 纸片药敏试验检出 MRSA 往往比琼脂平皿二倍稀释法假阳性高, 用 PCR 技术检测 *mecA* 基因法可确诊是否为 MRSA 感染, PCR 法与琼脂平皿二倍稀释法符合率较高, 有条件的临床检验实验室应建立 PCR 快速诊断 MRSA 技术。如无 PCR 法最好用琼脂平皿二倍稀释法复核。因为正确的诊断是合理治疗 MRSA 感染重要的保证。凡能确诊为 MRSA 感染的患者应及时使用万古霉素, 去甲万古霉素, 或替考拉宁治疗。由于院内感染金葡菌中 MRSA 占着很高比例, 因此多重耐药金葡菌重症院内感染一时不能确诊为 MRSA, 也应考虑选用糖肽类抗生素, 以便及时有效控制感染。以上两种情况避免使用  $\beta$ -内酰胺类抗生素, 因其具有诱导 *mecA* 基因编码表达产生 PBP2a 之作用, 可能由此形成高耐药的 MRSA。MRSA

感染如不及时有效控制,这种耐药菌在院内播散开来有可能导致局部病房或病区的暴发流行。但如感染菌株仅为低度对甲氧西林耐药的产酶金葡菌或表葡菌而非对各类抗生素均耐药的三重耐药菌,这种病例更需要进行 PCR 检测,如果证实 *mecA* 阴性,则属一般产酶耐药金葡菌而非 MRSA,可选用  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂与低诱导作用的  $\beta$ -内酰胺类抗生素联合制剂并可与有一定抗 MRSA 作用的氨基糖苷类抗生素联合使用,例如依替米星与氟氧头孢菌素联合,阿贝卡星与酶抑制剂联合制剂合用,也可用氨基糖苷类联合有抗阳性球菌作用的新喹诺酮类,或联合链阳霉素,呋西地酸等对金葡菌与低度耐药 MRSA 有效的抗生素。也可以按照药敏试验结果选用对感染菌株敏感的抗菌药物。这类 *mecA* 基因阴性、低耐药度的 MRSA 感染大多为社区感染,对于这类感染不主张立即使用万古霉素或其它糖肽类抗生素,只在以上治疗方案疗效不明显时才考虑使用,避免因广泛使用万古霉素导致对万古霉素耐药的 MRSA 发生与发展。

肠球菌分类有 14~15 种之多,但从人类分离到的主要是粪肠球菌与屎肠球菌两种,前者约占 80~90%,后者占 5~10%。肠球菌对许多抗生素与抗菌药呈天然耐药,对青霉素类有中度或低度敏感,对糖肽类抗生素如万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁敏感。但自 1988 年英国首先报道发现万古霉素耐药肠球菌感染以后 12 年来世界各地都在报道分离到万古霉素耐药肠球菌(VRE)。美国 CDC 1993 年报道美国院内感染病人中万古霉素耐药肠球菌已增至 13.6%。万古霉素耐药屎肠球菌(VREF)耐药程度比粪肠球菌高,1999 年 JAC 报道美国 VREF 从 1989 年的 0.3%增至 1993 年的 9%,有个别单位增至 47%。1989 年 VRE 引起院内感染不到 1%,1993 年 VRE 占院内感染病原菌的 4%,占尿路感染病原菌的 14%,血培养分离到的 VRE 占 4%。这些流行病学资料提示,VRE 特别是 VREF 引起的感染已是临床上十分严重的问题。万古霉素耐药的三重耐药肠球菌引起全身感染包括败血症、心内膜炎

治疗非常困难。目前各地肠球菌耐药监测研究中还存在着监测方法标准化和提高准确度的问题。用纸片药敏试验方法不容易准确测出万古霉素或替考拉宁中介株,用平皿二倍稀释法测定 MIC 的方法能检出纸片法测不到的中介株。虽然美国与欧洲不少国家都分离到 VRE 与 VREF,并有明显增长趋势,但值得庆幸的是 1988~1989 中国细菌耐药药检测结果尚未发现万古霉素耐药株,只发现 3.23%粪肠球菌中介株与 3.77%屎肠球菌中介株。临床上遇到重症肠球菌院内感染可首选万古霉素或替考拉宁治疗,如有万古霉素中介肠球菌感染或发现有 VRE 感染可用替考拉宁治疗,目前尚未发现替考拉宁有中介或耐药株。如临床肠球菌感染病情属中、轻度、对青霉素、氨苄青霉素仍有一定敏感度可先用大剂量青霉素或氨苄青霉素联合氨基糖苷类治疗,必要时才改用或联用糖肽类抗生素。

肺炎链球菌对青霉素耐药最早发现于 60 年代中期,但引起人们注意是在 1977 年在南非首次发生青霉素耐药肺炎链球菌 (PRSP) 引起的肺炎暴发流行。以后世界各地都不断分离到 PRSP,并使其成为耐药阳性球菌感染中引人注目的焦点之一。耐青霉素 G 肺炎链球菌 (PRSP) 分离率近年来已在世界范围明显上升,特别是某些欧洲国家,美国一些地区,东南亚某些国家地区 PRSP 已高达 40%~70%。PRSP 分离率上升与  $\beta$ -内酰胺类抗生素如头孢菌素与非  $\beta$ -内酰胺类抗生素如大环内酯类等抗生素大量使用及某些治疗方案不合理有很大关系,例如头孢曲松对 PRSP 有很强抗菌作用,但如单剂治疗,使治疗后的血药浓度虽高于抗敏感肺炎链球菌,但低于抗耐药肺炎链球菌的浓度,这样治疗呼吸道感染结果头孢曲松治疗组的 PRSP 分离率明显高于对照组阿莫西林/克拉维酸 10 天治疗后的 PRSP 分离率。

非  $\beta$ -内酰胺类抗生素大环内酯类在临床上治疗呼吸道感染用得非常广泛,对诱导肺炎链球菌的耐药性也起着很大作用。如台湾省用大环内酯类作为治疗呼吸道感染的一线药物导致所分离的 PRSP 对

大环内酯类的耐药率高达 98%。由此可见治疗 PRSP 或 PISP 引起的肺炎与其它上、下呼吸道感染，制定合理治疗方案十分重要。我国目前 PRSP 的发生率已上升到 20~40%，青霉素 G 中介株发生率为 13.1%~20%，一般 PISP 感染仍可用青霉素 G 治疗，剂量应比常用量适当增加。治疗 PRSP/PISP 引起的呼吸道感染可选用阿莫西林/克拉维酸，但阿莫西林的剂量应适当提高，可选用阿莫西林/克拉维酸以 500mg/125mg (675mg) 的配比方案治疗，必要时可根据敏感试验结果选用头孢曲松或头孢噻肟，也可联合对革兰阳性菌作用较强氟喹诺酮类。新型抗生素 Telithromycin (HMR 3647)、链阳霉素 (Streptogramin) 等都有较强抗阳性球菌作用，也可选用。



# 中国 7 年耐药监测回顾

卫生部北京医院 张秀珍 胡云建

中国 7 年耐药监测虽然采用的方法，监测的范围、目的和主持单位不尽相同，但均对中国感染性疾病常见致病菌的分布和耐药趋势勾画出一幅具中国特色的耐药图。本文对我国 7 年耐药监测中主要的致病菌的耐药机制及体外试验支持的用药方案作一回顾。

## 一、葡萄球菌

葡萄球菌的主要耐药问题是耐苯唑西林 (MRS)，包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌 (MRSA、MRSCoN)。MRS 在住院病人中分离率可达 80–92%。MRS 对临床常用的喹诺酮类、氨基糖苷类、大环内脂类常常不敏感，对全部  $\beta$ -内酰胺类药物治疗不佳，可选择治疗的药物甚少，FDA 只批准万古霉素（稳可信）可作为 MRS 的经验用药。

MRS 的耐药机制是由于 *mecA* 基因编码了对  $\beta$ -内酰胺药低亲和力的蛋白 PBP2a 取代了固有的青霉素结合蛋白 PBPs。有少部分的耐药株可因为产生高水平的  $\beta$ -内酰胺酶而导致耐药，但葡萄球菌这种酶，苯唑西林、头孢菌素类都能耐受。

在中国用于 MRSA 治疗的药物主要有糖肽类药，万古霉素和替考拉宁，还有链阳霉素和利奈唑烷。美国疾病控制中心（CDC）在 2002 年 7 月和 10 月正式公布 2 株真正耐万古霉素 ( $MIC > 128 \text{mg/L}$ ) 的葡萄球菌，并提示耐药质粒是由 VRE 的 *VanA* 基因型转移获得，这是必须引起重视的新问题。

## 二、肠球菌

自 1984 年自成肠球菌属，有 18 个种，与人类疾病有关的是粪肠球菌和屎肠球菌，粪肠球菌约占 80%，屎肠球菌占 20%。主要可引起人类泌尿系感染、败血症、心内膜炎、化脓性腹膜炎和外伤感染。

肠球菌的主要耐药问题是耐万古霉素的肠球菌（VRE）和高耐氨

基糖苷类的菌株（HLAR）。收集全国 26 家医院耐药监测结果表明 VRE 约占全部肠球菌的 0-8%，HLAR 占耐庆大霉素菌株的 60-80%。粪肠球菌与万古霉素和替考拉宁的耐药率分别为 2.95%、0.83%，屎肠球菌则为 5%和 3%。

NCCLS 推荐意见：对 HLAR 菌株，青霉素或氨苄青霉素与氨基糖苷类联合用药无协同作用。

肠球菌对青霉素类低水平耐药，对头孢菌素天然耐药。

### 三、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是易产超广谱 B-内酰胺酶（ESBLs）的主要菌株，在我国各地区和单位由于环境及压力不同，所以产酶率有差异。1994 年 ESBLs 分别为 10%和 12%；2000 年分别为 25%和 30%；2001 年分别为 35.3%和 32.7%。由于产 ESBLs 菌常对青霉素类、头孢菌素类和单酰胺类药物治疗不佳，使病死率升高。在 7 年所收集的 1861 株大肠埃希菌中，亚胺培南敏感性始终在 96%-99.2%之间居首位。头孢他啶的敏感性居第二，为 88%-82.4%。哌拉西林/他唑巴坦的敏感性比单哌拉西林明显增效，敏感性由 30%升至 83%。大肠埃希菌对环丙沙星及其它喹诺酮类的敏感率从 54%降至 25%。喹诺酮药物不能作为院内大肠埃希菌感染的经验用药。在 1448 株肺炎克雷伯菌中，对除环丙沙星以外的抗生素敏感性基本与大肠埃希菌一致。随着三代头孢菌素的广泛应用，产 ESBLs 菌株检出率逐年增高，由于 ESBL 是质粒介导的，可通过转化、转导、接合转移等方式传递而造成耐药菌流行，因此控制三代头孢菌素的使用可有效抑制 ESBLs 的产生。

### 四、阴沟肠杆菌

高产头孢菌素酶是本菌产生多重耐药的主要原因，但阴沟肠杆菌也可产生质粒介导 ESBLs 酶，因此使阴沟肠杆菌的耐药性更高了。7 年耐药监测结果表明：对阴沟肠杆菌敏感性最高的是亚胺培南，敏感率分别波动在 98%-96%之间。敏感性占第二位的是头孢吡肟，为 76%。

其他它抗生素如头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松的敏感率已低至 40%–60%。头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的敏感率分别为 62% 和 51%。

## 五、非发酵革兰阴性杆菌在中国的耐药现状

近年来非发酵革兰阴性杆菌在医院感染中呈上升趋势，由 41.2% 升至 47.9%，绿脓假单胞菌医院感染为致病菌的第一位，也是非发酵革兰阴性杆菌感染的第一位，分别占全部革兰阴性菌的 25.1% 和非发酵革兰阴性杆菌的 46.9%；不动杆菌占 31.0%；嗜麦芽窄食单胞菌占 9.2%。

### 1. 绿脓假单胞菌：

绿脓假单胞菌对 11 种抗生素的敏感性均在下降，自 1994 年至 2001 年对亚胺培南和头孢他啶的敏感性分别由 96% 和 92% 降至 75% 和 79%。按 2001 年 NPRS 的监测结果显示：对绿脓假单胞菌敏感的药品的顺序是阿米卡星(83%)、哌拉西林/他唑巴坦(81%)、头孢他啶(79%)、亚胺培南(75%)、头孢哌酮/舒巴坦(73%)、头孢吡肟(71%)。

### 2. 不动杆菌：

不动杆菌对常用抗生素的耐药率居高不下，7 年中对其敏感性高于 70% 的抗生素只有亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦。对头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮的敏感性均在 40–55% 不等。亚胺培南敏感性始终保持在 85% 以上，而且自 1994–2001 的 7 年中，敏感性还略有升高，敏感率分别为 85%、89%、94%、97%、94%、97% 和 96%。头孢哌酮/舒巴坦的敏感率有较大幅度下降，自 1996 年的 88% 至 2001 年为 69%。

### 3. 嗜麦芽窄食单胞菌：

嗜麦芽窄食单胞菌由于多种耐药机制使其对大部分常用抗生素耐药率极高，由于产生 L1 金属  $\beta$ -内酰胺酶亚胺培南对其天然耐药。监测结果提示对嗜麦芽窄食单胞菌敏感性最高的药品是替卡西林/棒

酸、头孢哌酮/舒巴坦和头孢他啶,敏感率分别为 100%、87%和 85.7%。对环丙沙星、庆大霉素、阿米卡星头孢曲松和头孢噻肟的敏感性分别为 35.7%、14.3%、21.4、48.2%和 42.8%。

## 六. 要重视亚流行菌株的耐药问题

在耐药监测中,不仅要重视引起医院感染的主要致病菌和可引起爆发流行的危险菌,采取措施降低或控制其耐药性的增长,而且对一些亚流行菌株和潜在的耐药问题更应重视,把潜在的流行消灭在爆发之前。目前,应引起注意的一些危险菌株如耐万古霉素的葡萄球菌(VRSA),虽然在中国还未曾报道,但应积极采取有效的预防措施严格控制有诱导糖肽类耐药抗生素的应用,杜绝 VRSA 在中国出现的机会。伯克霍尔德菌、黄杆菌、产碱杆菌广泛存在于大自然和医院环境中,极易引起免疫力低下患者的感染,这些细菌大多存在多种耐药机制,因此临床治疗难度大,死亡率高。近年耐药监测结果表明:对洋葱伯克霍尔德菌敏感性最高的抗生素顺序是头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林、环丙沙星和复方磺胺的敏感性分别为 87%、81%、79%、66%、66%和 54%。对黄杆菌敏感性较高的抗生素有头孢哌酮/舒巴坦(85%)。另外,环丙沙星、哌拉西林、亚胺培南、复方磺胺和头孢他啶的敏感性分别为 66%、62%、42%、51%和 28%。对产碱杆菌的敏感性较高的抗生素是亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和头孢他啶,敏感性分别为 93%、92%、82%和 80%。对复方磺胺和环丙沙星的敏感性分别为 52%和 34%。

耐药监测可以弥补由于细菌报告不能及时获得的缺陷,在大量、长期耐药监测数据中总结出本地区、本单位主要致病菌的耐药规律,制定出合理的治疗方案,这对降低细菌耐药率、有效控制医院感染具有重要意义。



## 不良反应篇

# 不合理使用抗菌药物增加不良反应

首都医科大学附属北京儿童医院

胡仪吉

随着抗菌药物的研制开发和广泛应用,也出现了抗菌药物的不合理应用,以及随之而来的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)和耐药菌的新课题,特别是药物不良反应给患者、家庭和社会带来的不良后果,必须引起临床医务人员的高度重视和予以防范。

## 一、药物不良反应的含义和分类

药物不良反应是指药物在正常用法和用量时所产生的与用药目的无关和对机体有害的反应,包括副反应、毒性反应、后遗反应、过敏反应、致畸、致癌和致突变作用。一般根据药物不良反应的临床表现与药理作用的关系,可分为A型与B型反应。

1. A型不良反应,又称量变型异常。主要因药理作用过强所致。其特点是可预测性,程度轻重与剂量有关,发生率较高而死亡率较低。多与药代动力学因素有关。药物影响体内离子平衡和靶器官的敏感性过强也属于此类。

2. B型不良反应,又称质变型异常。主要指与药物常规药理作用无关的异常反应,通常难以预测,在药物毒性研究中也难以发现,一般与剂量无关,发生率较低,但死亡率较高。发生机制为:药物方面的因素,如药物生产过程、贮存、保管和运输过程中药物变质,产生某些毒物而致;机体的因素,如遗传方面的异常或缺陷,或某些病理状态下出现的反应。

## 二、常见抗菌药物的不良反应

1. 肝脏损害:通常抗菌药物吸收后经肝脏代谢,抗菌药物所致的肝脏损害约占ADR的24%~26%。临床表现有:(1)肝细胞损害,如变性和坏死,常见药物有大环内酯类、四环素类和氯霉素类;大剂量 $\beta$ 内酰胺类药物亦有报告,可能与变态反应有关;(2)胆汁淤滞,主要有

氯霉素类和林可霉素类。主要机制为：(1) 药物干扰肝细胞的代谢过程，肝内胆汁淤积；(2) 通过有毒物质破坏肝细胞，导致肝细胞坏死；(3) 通过免疫反应等致肝细胞损伤；(4) 干扰肝脏血液供应和破坏血管结构，导致肝血管病变；(5) 通过诱变的致癌作用而导致肝肿瘤。

2. 肾脏损害：经肠道吸收的药物，吸收后以原型或代谢物经肾脏排泄，故肾脏最易受到药物损害。有报道 25% 的急慢性肾功能衰竭由药物引起。机制主要有：(1) 对肾组织的直接作用；(2) 过敏反应，较多见，可能与 I、II、III 型过敏反应有关，一般引起肾小球肾炎、间质性肾炎和肾病综合征；(3) 尿路闭塞，磺胺类多见；(4) 抑制前列腺素(PG) 合成，常在感染治疗中合并应用解热镇痛药，使肾血管收缩而致肾脏损害，但抗菌药物单用少见。肾损害最常见于氨基糖苷类抗菌药物，与剂量和病程有关，偶为过敏所致。其毒性严重程度顺序为：新霉素>卡那霉素>庆大霉素>丁胺卡那霉素>妥布霉素。多粘菌素类、抗真菌类、两性霉素 B 都有较强肾毒性； $\beta$  内酰胺类中除头孢噻啉对肾毒性明显外，一般肾毒性作用轻微，主要为过敏反应；四环素类药物引起肾损害与剂量和原来肾功能有关。磺胺类致尿路闭塞的危害性严重程度顺序为磺胺噻唑>氨苯磺胺>磺胺甲基异恶唑。

3. 神经系统损害：中枢神经系统、听力、视力、周围神经系统病变以及神经肌肉传导阻滞作用等。氨基糖苷类对听力的损害已引起重视，我国每年新增聋哑儿 3 万名左右，50% 与药物有关，其中怀疑氨基糖苷类药物者高达 83%。引起耳毒性作用分两类：(1) 前庭功能损害，主要表现为眩晕和平衡失调，毒性频度为链霉素>庆大霉素>新霉素>妥布霉素>奈替霉素；(2) 耳蜗神经损害，造成耳聋，毒性频度为新霉素>卡那霉素>紫霉素>庆大霉素>丁胺卡那>链霉素>妥布霉素。大剂量青霉素静脉滴注可致癫痫样发作的“青霉素脑病”。四环素可致良性颅压增高症。近年来危重患者多应用亚胺培南，西司他丁(泰能)和氟喹诺酮类药物，已有惊厥和诱发癫痫的报道。大剂量氨基糖苷类

临床应用，尤与肌松剂、镇痛剂、麻醉药等合用，可致神经肌肉传导阻滞而发生肢体瘫痪，甚至呼吸暂停等，最近有报道林可霉素亦有肢体瘫痪的不良反应。

4. 血液系统损害：各类抗菌药物在长期和大量应用时都可以影响血细胞的生成，致血细胞减少。包括白细胞及粒细胞减少、血小板减少及全血系统减少即再生障碍性贫血。氯霉素类最容易影响粒白细胞的生成，甚至全血降低而致药物性再生障碍性贫血。溶血性贫血可以发生于应用青霉素类、头孢菌素类、氯霉素及两性霉素等药。广谱抗菌药物常因抑制肠道细菌而致维生素 K 合成障碍而致出血。

5. 消化道反应：多见恶心、呕吐、腹胀、便秘等，几乎所有抗菌药物都可引起。特别是四环素类、大环内酯类、抗真菌类，甚至三代头孢菌素。有的医生应用三代头孢口服治疗肠道感染，反而引起腹泻加重。长期应用抗菌药物除了要注意肠道菌群紊乱及二重感染外，更多的是由于个体差异及药物引起的消化道反应。也有不少患者口服大环内酯类药物，特别是无味红霉素而致急性黄色肝萎缩。

6. 二重感染或菌群失调：应用抗菌药物治疗过程中，体内敏感的细菌被杀灭，耐药的菌株得以繁殖引起。其发生率约为 2%~3%。一般用药后 20d 以内出现，多见于应用广谱抗菌药物、婴儿、老年人、体弱者以及腹部大手术者。二重感染的致病菌常见金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌及白色念珠菌等，这类感染因耐药而很难控制，且有较高的死亡率。

7. 过敏反应：此反应最严重或最常见，为抗原和抗体相互作用而致。几乎所有类型的变态反应在应用抗菌药物时皆能遇到：(1) 过敏性休克(属 I 型变态反应)，多见于青霉素类及链霉素；(2) 溶血性贫血(属 II 型变态反应)，青霉素类及头孢菌素类均能引起，但少见，往往不合并其它过敏反应；(3) 血清病反应(属 III 型变态反应)，多见于青霉素类；其它类抗菌药物偶可引起血管神经性水肿；药物热也可归

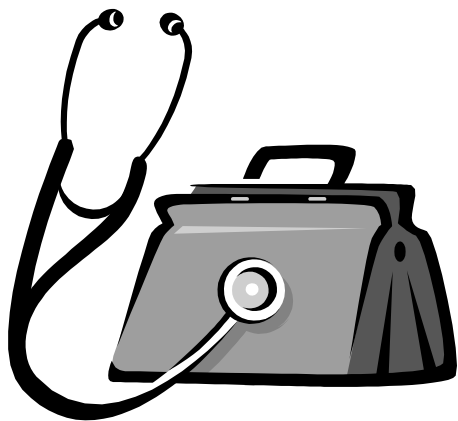
于此类；(4)接触性皮炎(属Ⅳ变态反应)，常见于制药厂工人。各类皮疹是抗菌药物应用中最常见的不良反应，亦属于过敏反应，以荨麻疹、斑丘疹、麻疹样皮疹等为多见，严重者可发生多形性渗出性红斑(Stevenson Johnson syndrome)，青霉素与链霉素最常见。青霉素类皮疹发生率最高，约占 1%~2%，尤其是氨苄青霉素，一般口服后皮疹发生率 3%~8%，注射剂的发生率高达 20%~30%，但停药后大都能自行消退。过敏反应几乎可累及所有器官和脏器，有报告认为其可导致系统性红斑狼疮、结节性动脉周围炎或皮炎等，也有报告表明其可导致间质性肾炎、间质性肺炎等。其它不良反应，如有学者认为氟喹诺酮可能对小儿骨、软骨发育有不良影响。有统计表明，《中国药学文摘》1994~1998 年药物不良反应的报道共 6317 例，其中抗感染药物引起者占 35.98%，涉及药物 71 种，具体分析，青霉素类最多，共 361 例，占 15.9%。严重不良反应有 535 例，其中过敏性休克有 305 例，有 34 种抗感染药物引起休克的报道。不良反应的严重性必须引起高度重视。

### 三、抗菌药物不良反应的防治

1. WHO 于 1968 年制订了国际药物监测合作计划，1970 年成立了常设机构，WHO 药物监测中心(WHO Drug Monitoring Center)，1978 年改名为 WHO 国际药物监测合作中心。我国自 1998 年成为该计划的正式成员国，在北京、上海等地建立了地区 ADR 监测中心。1999 年出版了《药物不良反应杂志》，从加强药品管理的角度对各类 ADR 加强监测并实施报告制度。将 ADR 分为肯定、很可能、可能、可疑和不可能 5 级，用药品流行病学的原理和方法，找出用药人群与不用药人群的相对危险度，进一步确定 ADR 的频度和危险性，更好指导临床合理用药。

2. 加强 ADR 的防治至关重要。其主要措施包括：(1)最关键的措施是严格掌握抗菌药物的使用指征，提倡合理应用抗生素，杜绝滥用，

减少 ADR 的发生；(2)加强 ADR 监测的宣传教育，使之成为每个医务人员及药物研究、生产机构的自觉行动；(3)医务人员应熟悉药物的特点及毒性反应，以及防治不良反应的对策；(4)有条件的机构，应加强药物血浓度的监测，控制剂量及疗程；(5)注意给药途径及给药浓度，尤其是注射药物；(6)避免各种体腔内用药；(7)对特殊人群，如新生儿、婴儿及体弱多病以及过敏体质儿童加强药物选择及用药后监测，对小儿使用氨基糖苷类、氟喹诺酮类药物要慎之又慎；(8)发现 ADR 时，立即处理，根据情况停药、减量、改药；(9)慎用危害重要脏器的药物。



## 克林霉素注射剂不良反应及其防治

北京友谊医院教授 王汝龙

林可酰胺类抗菌药物包括克林霉素和林可霉素两种，由于克林霉素的抗菌作用比林可霉素强 4~8 倍，而且疗效高，不良反应较林可霉素低，在临床上林可霉素逐渐被克林霉素所取代，克林霉素主要用于革兰阳性菌和厌氧菌感染。

由于有些病人偏信注射给药方式，又由于克林霉素注射前不需做过敏试验，所以克林霉素在基层滥用很严重，从而引起很多药物不良反应和药物不良事件。这些药物不良反应和事件大多由克林霉素直接引起，也有些是由于并用其它药物产生的药物相互作用所引起，以下仅对克林霉素的不良反应和事件进行介绍。

消化道反应是克林霉素常见的不良反应和不良事件。主要临床表现是恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状。克林霉素引起的消化道反应，约 10~30% 的病人可出现腹泻，1~3% 病人可发生伪膜性肠炎（难辨厌氧杆菌引起），腹泻常出现于 4~9 天，与药物直接刺激和/或肠道菌群紊乱相关，而在老年及严重患者更为常见。临床研究表明，注射给药引起的伪膜性结肠炎为口服给药的 1/3-1/4。

处理克林霉素所致的伪膜性肠炎，轻症可单独停药，中、重度患者需补充水、电解质，必要时口服甲硝唑 250~500mg，一日 3 次，如复发可再服用甲硝唑，在无效时改用万古霉素口服 125~500mg，每 6 小时一次。万古霉素作为二线用药，是为了防止耐万古霉素肠球菌（VRE）的产生。

为预防或避免消化道不良反应，在用药期间禁用抗蠕动止泻药如阿片类和洛哌丁胺等，避免应用吸附性止泻药如蒙脱石或含白陶土止泻药等，以免引起腹泻或导致腹泻延长和加重。在应用克林霉素时要密切观察克林霉素停药后的消化道不良反应。克林霉素在肝脏中代

谢，只有 10% 经肾脏排泄，半衰期为 2~4 小时，注射给药其肠道抗菌活性可保持 5 天以上，因此在停药后结肠内细菌仍可受其抑制。

其次，克林霉素未经稀释直接推注或大量快速静脉给药，可引起严重心血管和呼吸抑制不良反应，所以克林霉素注射剂需稀释至 6mg/ml，注射速度不大于 30mg/min。即 0.6g 克林霉素磷酸酯至少稀释于 100ml 液体内，滴注时间应在 20 分钟以上，每次不得超过 0.6g。

克林霉素具有神经肌肉阻滞作用，应密切观察并监护其与呼吸抑制药、其它神经肌肉阻断药合用中的不良反应，如与阿片类镇痛药合用，克林霉素的神经肌肉阻滞作用与阿片类药物的中枢互相抑制作用累加而导致呼吸抑制或麻痹的可能。神经肌肉接头阻断作用，可能与血压下降，呼吸、心跳停止，休克样反应有关。

为预防克林霉素的不良反应，必须严格控制克林霉素的适应证，克林霉素主要适用于敏感革兰阳性菌及厌氧菌所引起的呼吸道感染、腹腔感染、皮肤软组织感染以及女性生殖道和盆腔感染等，克林霉素不适用于中枢神经系统感染，因其穿透血脑屏障能力很差。

克林霉素常与  $\beta$ -内酰胺类或氨基糖苷类抗菌药物联合以互补抗菌谱，如与氨基糖苷类联合治疗盆腔感染或与氨基糖苷类联合，以发挥其抗革兰阳性菌和抗厌氧菌的作用，但与氨基糖苷类联合应用，应严密观测其神经肌肉阻断的不良反应的互相加强，与广谱  $\beta$ -内酰胺类联合，尤其应注意消化道不良反应。

克林霉素磷酸酯静滴可引起静脉炎，肌注局部可出现疼痛、硬结及无菌性脓肿。其它不良反应尚有皮疹、皮肤瘙痒，偶出现剥脱性皮炎；可出现肝、肾功能异常，一过性中性粒细胞减少等。

成人每天 0.6~1.2g，分 2~4 次肌内注射或静脉滴注；严重感染每天 1.2~2.4g，分 2~4 次静滴。满 1 月或以上小儿，每日 15~25mg/kg，分 3~4 次肌注或静滴；严重感染 25~40mg/kg，分 3~4 次肌注或静滴。

## 重视抗菌药物在儿科应用中发生的不良反应

首都医科大学北京儿童医院 江载芳

俗话说：“凡药三分毒”这当然也包括抗菌药物。抗菌药物在杀灭病原体的同时会对人体产生大小不等的不良反应。特别是当使用不当时，更易产生不良反应，影响小儿健康。另外细菌耐药性的增加，因菌群失调引起的二重感染，毒性反应和过敏反应等问题也不容忽视。

细菌产生的耐药性就好像俗语所说的“道高一尺魔高一丈”。细菌耐药问题已受到全世界的重视。想当初青霉素是何等神效，现在许多细菌已对它耐药，再也不怕它了，用细菌耐药的抗生素治疗时不可能有效。比较常见的是耐青霉素的金黄色葡萄球菌、肺炎球菌和其它耐药甚至耐多药的痢疾杆菌、大肠杆菌、沙门氏菌、绿脓杆菌等。当前耐药结核感染问题已受到全世界关注。人类不得不花上亿万巨资来研制更新的抗菌药物对付它们。

不合理滥用抗菌药物，特别是多种广谱的抗菌药物轮番长期使用。使得体内敏感的细菌被杀灭了，而没有被抑制的细菌或原本不致病的病原体大量繁殖，既易致耐药，又可引发二重感染和机会性感染。这些年我们发现小儿霉菌病在增多，如白色念珠菌和过去罕见的曲霉菌病，特别是患儿抵抗力降低时，二重感染常常导致难治甚至不应发生的死亡。

抗菌药物在小儿可引起过敏反应，有些严重的过敏反应可引起死亡。特别是有过敏史和过敏体质的小儿，要特别慎重使用。应用青霉素和头孢类抗生素时，必须详细问过敏史，所有患儿用药前必须作过敏试验。青霉素类过敏反应轻的有红斑丘疹、荨麻疹、血管神经性水肿。重者可表现为渗出性多形红斑、剥脱性皮炎伴发热及中毒症状。最重的是过敏休克，如救治不及时可引起死亡。头孢菌素类药物虽然

发生较低，但可发生过敏性皮疹，静滴引起的过敏性休克也偶尔可见。

其它常见的副反应有恶心、呕吐、腹泻等消化症状，尤以红霉素常见。青霉素类及头孢菌素类偶尔也可见到。许多药物都可以引起肝功能障碍，特别是抗结核药物如雷米封、利福平等以及红霉素类药物。氨基甙类如链霉素、卡那霉素和庆大霉素，除偶尔过敏反应和消化道症状外，最使人担心的是耳聋等听神经受损的毒副反应，另外这些药物又可引起肾损害。用量过大和疗程过长时，以上毒副反应更容易出现，有些抗菌药物容易引起抑制骨髓。引起全血细胞尤其是白细胞和血小板减少，最明显的是氯霉素，目前已很少应用了。

如何才能避免滥用抗生素以及抗菌药物的毒副反应发生呢？

首先，要有的放矢的严格掌握适应证，就是选择使用针对某病原体特效的抗菌药物。有些病人或家长常误解药是愈贵愈好、愈新愈好，其实不然，药品是针对性强才最好。目前普遍存在的问题是小儿病毒性感冒时因为发高烧就点滴抗菌药物，甚至是新一代的抗生素，结果是劳民伤财，还可能产生毒副反应。

其次，针对病原菌，药物用量和用多长时间要恰到好处，过与不及都不好。一种抗菌药物能奏效时就不同时使用两种抗菌药物；也不要短时间内更换多种抗菌药物。能用窄谱抗抗菌药物有效的就不用广谱抗抗菌药物，因为后者更易引起耐药。

第三，各级医院应该重视治疗前的病原体检查，以便针对性用药，同时尽可能地作细菌敏感试验，了解本医院或地区细菌耐药情况，以便采取对策。

第四，家长也应知道哪些药有哪些毒副反应，应该如何避免，特别是全身过敏反应。医生和家长都应该知道孩子是否为过敏性体质，曾对哪些药过敏，用青霉素类抗抗菌药物前必须作皮肤试验。对于容易引起的白细胞降低、肝功肾功损害的药物，应定期查血象及肝、肾功能。向群众普及医药知识，密切病人家长和医生的相互理解和信任

是非常重要的。

总之，抗菌药物是一把双刃剑，它在杀死细菌的同时也可以伤害病者本身。因此如何能既有效又无害的用药是医生、病人或家长都应关注的问题，不能得此失彼，得不偿失。



## 合理使用篇

## 抗菌药物分类及主要药品

首都医科大学教授 金有豫

抗菌药物是广泛用于各种微生物感染性疾病的药物。它在防治微生物感染性疾病方面起着重要的作用。感染性疾病的现代化治疗起始于 1936 年磺胺类药物的临床应用,而抗菌药物治疗的黄金时代是从 1941 年生产青霉素 G 开始,并从 20 世纪 40 年代开创了抗菌药物的新里程碑,随后即迅猛发展,不断出现各类新型的抗菌药物(见表)。

众多的抗菌药物为治疗感染性疾病提供了良好的条件,挽救了无数生命。近几十年来,抗菌药物的发展集中在:(1)改善药物的抗菌谱,拓宽或使之选择性更高;(2)增强药物的抗菌作用;(3)改善药物的药代动力学特性以利于临床应用;(4)降低对人体的副作用或毒性;(5)减少或改变病原体的抗药性。其中最后一个问题十分重要,因为它关系到如果不合理地使用抗菌药物,会产生更多的抗药性病原体,使我们的治疗用药的选择余地越来越小。如果一旦产生了抗药性的菌株,对感染的治疗就会变得十分困难。所以,合理地应用抗菌药物是当前抗感染治疗中急待解决的一项重要任务。

应用抗菌药物时需要从病人所感染的疾病的微生物种类、病人的机体状态以及药物的抗菌谱、选择性、抗菌作用和对人机体的影响三个方面进行全面综合考虑后,选择最佳的抗菌药物和制订最佳治疗方案。如果忽略了任何一个方面而不合理的应用抗菌药物,除了会发生类似其它类别药物的不良反应而影响病人的健康以外,还会产生抗菌药物的独特的“微生物抗药性”,它的危害性就更大,不但会影响用药者的治疗效果,而且还会造成严重的社会影响。另外,非临床(如在农、牧、养殖业方面)的广泛

使用临床常用的抗菌药，由于食物链的循环，也可能酿成上述严重的社会影响。

至今，在我国可供临床选用的各类抗菌药物（按抗病原体谱或抗菌谱、作用或作用机制、药物来源、化学结构甚至代次的综合分类），约有 250 余种；约占全世界品种的 90% 以上。基本上可以满足治疗各种微生物感染疾病的需要。我国国家基本药物（西药，2002 年版）中的抗菌物有 87 种，是世界卫生组织（WHO）基本药物目录（2003 年版）所收载的抗菌药品种的 1.5 倍。对于这些药物应有针对性地进行合理选择，而且我们应该清楚地认识到：合理地选择和使用抗菌药物需要具有一定的医学专业知识，以便能充分发挥抗菌药物的优势，达到药到病除的目的。

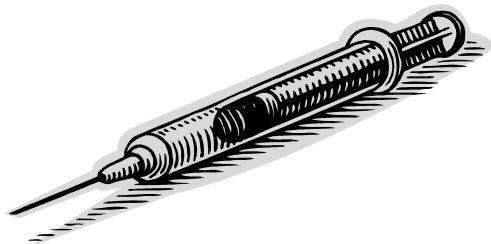
**表：抗菌药物的类别和药物**

| 类 别      | 药 物                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 青霉素类  | 青霉素 G 及其衍生物：青霉素，青霉 V，普鲁卡因青霉素，苄星青霉素<br>耐酶青霉素：苯唑西林，氯唑西林，甲氧西林，双氯西林，氟氯西林<br>氨基广谱青霉素及酶抑制剂联合剂：氨苄西林，氨苄西林/舒巴坦，阿莫西林，阿莫西林/克拉维酸，匹氨西林，仑氨西林，海他西林，巴氨西林，哌氨西林<br>酰胺类广谱抗生素及酶抑制剂联合制剂：羧苄西林，哌拉西林，哌拉西林/三唑巴坦，替卡西林，呋苄西林，磺苄西林，美洛西林，阿洛西林，阿帕西林<br>其他：美西林，匹美西林 |
| 2. 头孢菌素类 | 一代头孢菌素：头孢氨苄，头孢羟氨苄，头孢拉定，头孢唑啉，头孢硫脒，头孢沙定<br>二代头孢菌素：头孢克洛，头孢丙烯，头孢呋辛，头孢替安，头孢孟多<br>三代头孢菌素：头孢克肟，头孢泊肟，头孢噻肟，头孢唑肟，头孢曲松，头孢他啶，头孢他美，头孢哌酮，                                                                                                         |

## 合理使用抗菌药物

|                     |                                                                                                                                                        |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | 头孢妥仑, 头孢地嗪, 头孢丙烯, 头孢布烯<br>三代头孢菌素与酶抑制剂联合制剂: 头孢哌酮/舒巴坦<br>四代头孢菌素: 头孢吡肟, 头孢匹胺, 头孢匹罗                                                                        |
| 3. 头霉素类             | 头孢美唑, 头孢西丁, 头孢米诺, 头孢拉宗, 头孢替坦                                                                                                                           |
| 4. 氧头孢类             | 拉氧头孢, 氟氧头孢                                                                                                                                             |
| 6. 碳头孢类             | 氯碳头孢                                                                                                                                                   |
| 7. 单环 $\beta$ -内酰胺类 | 氨曲南                                                                                                                                                    |
| 8. 碳青霉烯类            | 亚胺培南/西司他丁, 美罗培南, 帕尼培南/倍他米隆                                                                                                                             |
| 9. 氨基糖苷类            | 来源于链霉菌的品种及其衍生物: 链霉素, 妥布霉素, 大观霉素, 阿米卡星, 地贝卡星, 核糖霉素, 新霉素, 巴龙霉素, 利维霉素<br>来源于小单胞菌的品种及其衍生物: 庆大霉素, 西索霉素, 依替米星, 萘替米星, 异帕米星, 小诺米星, 阿司米星                        |
| 10. 四环素类            | 四环素, 土霉素, 多西环素, 米诺环素, 金霉素, 氟甲环素, 地美环素, 美他环素                                                                                                            |
| 11. 酰胺醇 (氯霉素) 类     | 氯霉素类, 甲砒霉素                                                                                                                                             |
| 12. 大环内酯类           | 14 元大环内酯 (红霉素类): 红霉素, 琥乙红霉素, 依托红霉素, 罗红霉素, 地红霉素, 克拉霉素, 竹桃酶素<br>15 元大环内酯类: 阿奇霉素<br>16 元大环内酯类: 麦白霉素, 麦迪霉素, 乙酰麦迪霉素, 螺旋霉素, 乙酰螺旋霉素, 吉他霉素, 吉他霉素乙酰, 交沙霉素, 罗他霉素 |
| 13. 其他类抗生素          | 糖肽类抗生素: 万古霉素, 去甲万古霉素, 替考拉宁<br>林可霉素类: 林可霉素, 克林霉素<br>其他: 磷霉素, 多黏菌素 B, 黏菌素, 新生霉素, 杆菌肽, 夫西地酸钠                                                              |
| 14. 磺胺类             | 磺胺嘧啶, 磺胺甲噁唑, 磺胺甲噁唑/甲氧苄啶, 柳氮磺吡啶,<br>局部用磺胺: 磺胺嘧啶锌, 磺胺嘧啶银, 磺胺脒隆, 磺胺醋酸钠                                                                                    |
| 15. 硝基呋喃类           | 呋喃妥因, 呋喃唑酮                                                                                                                                             |
| 16. 喹诺酮类            | 第一代喹诺酮: 萘啶酸<br>第二代喹诺酮: 吡哌酸, 新喹酸, 甲氧喹酸, 西诺沙星,                                                                                                           |

|              |                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 第三代喹诺酮：诺氟沙星，依诺沙星，环丙沙星，氧氟沙星，氟罗沙星，洛美沙星，培氟沙星，司氟沙星，芦氟沙星<br>第四代喹诺酮：左氧沙星<br>其他：莫西沙星，托氟沙星，加替沙星                                                                                             |
| 17. 噁唑酮类     | 利奈唑胺                                                                                                                                                                                |
| 18. 植物来源的抗菌药 | 小檗碱（黄连素），鱼腥草素，穿心莲内酯                                                                                                                                                                 |
| 19. 抗结核病药    | 异烟肼，异烟肼，帕司烟肼，利福平，利福定，利福喷汀，利福布汀，利福霉素 SV，乙胺丁醇，吡嗪酰胺，丙硫异烟胺，乙硫异烟胺，对氨基水杨酸                                                                                                                 |
| 20. 抗麻风病药    | 氨硫脲，氨苯砒，醋氨苯砒，苯丙砒，氯法齐明，硫胺布斯                                                                                                                                                          |
| 21. 抗厌氧菌药    | 甲硝唑，替硝唑，奥硝唑                                                                                                                                                                         |
| 22. 抗真菌药     | 两性霉素 B，氟胞嘧啶，咪康唑，酮康唑，益康唑，伊曲康唑，氟康唑，伏立康唑，特比萘芬，萘替芬，阿莫罗芬，制霉菌素，美帕曲星，托萘酯，联苯苄唑，灰黄霉素，克霉唑，克念霉素，依沙酰胺，环吡酮胺，西卡宁                                                                                  |
| 23. 抗病毒药     | 抗 DNA 型病毒药：阿昔洛韦，更昔洛韦，伐昔洛韦，阿糖腺苷，三氟尿苷<br>抗 DNA 型和抗 RNA 型病毒药：利巴韦林<br>抗 HIV 药：齐多夫定，去氧肌苷，奈韦拉平，扎西他滨，司他夫定，拉米夫定，阿巴卡，茚地那韦，安普那韦，洛吡那韦，沙喹那韦，利托那韦，奈非那韦<br>其他：奥司他韦，，膦甲酸钠，碘苷，屈氟尿苷，酞丁安，羟苄胺，吗啉胍，金刚烷胺 |



# 淋病与抗菌药物的合理应用

海军总医院主任药师 孙忠实

## 一、什么是淋病？

淋病（gonorrhea）是由淋球菌，又称淋病奈瑟菌（*Neisseria gonorrhoeae*）引起的泌尿生殖系统感染。本病主要是通过性交直接传染，也可通过污染的衣裤、被褥、毛巾、浴盆和手等间接传染。本病与梅毒、软下疳、生殖器疱疹等均属性传播疾病（STD）。淋病的临床表现主要是尿道炎和宫颈炎，也可累及直肠、咽部及眼睛，重者可播散全身，引起淋球菌性败血症，可能还并发关节炎、脑膜炎、肺炎、盆腔炎、附件炎、腹膜炎和心内膜炎等，孕妇患淋病者还可引起羊膜腔内和胎儿感染。

淋病是世界范围内流行的疾病，世界卫生组织（WHO）估计每年有 6000 万例患者。我国也不例外，呈逐年迅速增加和持续蔓延趋势，因此，不能不引起医药卫生界和广大人民群众的高度重视和警惕。

淋病的症状，在男性主要为淋菌性尿道炎，附睾炎，感染后潜伏期 2-7 日，外尿道排出较多量的黄白色脓性分泌物，排尿时有强烈疼痛和尿道灼热感。淋病中有 20%-30% 是淋球菌与衣原体的混合感染；在女性为淋菌性子宫颈炎，亦排出黄色脓性分泌物，有的可逆行扩散而引起子宫内膜炎、附件炎、性交获得性反应性关节炎、卵巢炎及盆腔炎（PID），甚至引起不育症、异位妊娠和慢性盆腔疼痛。

## 二、抗菌药的选用

对淋球菌而言，抗菌药物的治疗可使 95% 的患者达到清除病原菌和临床痊愈。1988 年，美国“疾病控制和预防中心”（CDC）推荐的治疗方案见表 1、2。

## 三、特殊病例的治疗

### 1. 盆腔炎

严重的 PID 主要是由沙眼衣原体与淋球菌或其它致病菌所致混合感染。CDC 推荐的治疗方案：

### (1) 静脉注射方案

静脉注射头孢替坦，一次 2 克，每 12 小时 1 次，或头孢西丁一次 2 克，每 6 小时 1 次，加多西环素静脉注射 100mg 或口服，每 12 小时 1 次；也可静注氯洁霉素一次 900 毫克，每 8 小时 1 次，加静脉注射或肌内注射负荷剂量的庆大霉素 2mg/kg，再用维持剂量 1.5mg/kg，每 8 小时 1 次。当临床症状改善后可改为口服多西环素或氯洁霉素，疗程 14 日。

表 1 单纯淋球菌和衣原体感染的宫颈炎、尿道炎及直肠炎推荐抗菌药

| 药物                   | 剂量                 |
|----------------------|--------------------|
| <b>单用下列药物之一：</b>     |                    |
| 头孢克肟                 | 400mg，口服 1 次       |
| 头孢曲松                 | 125mg，肌内注射，1 次     |
| 环丙沙星                 | 500mg，口服 1 次       |
| 氧氟沙星                 | 400mg，口服 1 次       |
| <b>必要时可加用下列药物之一：</b> |                    |
| 阿奇霉素                 | 1.0g，口服 1 次        |
| 多西环素                 | 100mg，口服，2 次/日，7 天 |

表 2 单纯衣原体感染的宫颈炎、尿道炎及直肠炎的推荐治疗方案

| 药物           | 剂量                 |
|--------------|--------------------|
| <b>推荐方案：</b> |                    |
| 阿奇霉素         | 1.0g，1 次口服         |
| 多西环素         | 100mg，口服，2 次/日，7 天 |
| <b>替代方案：</b> |                    |
| 红霉素          | 500mg，口服，4 次/日，7 天 |
| 琥乙红霉素        | 800mg，口服，4 次/日，7 天 |
| 氧氟沙星         | 300mg，口服，2 次/日，7 天 |

## (2) 口服方案

口服氧氟沙星 400mg，一日 2 次，14 日，加甲硝唑 500 mg，一日 2 次，疗程 14 日；也可先肌内注射头孢曲松 250 mg 或头孢西丁 2 克，再口服多西环素 100mg，一日 2 次，14 日。

3. 1. 3 如为衣原体所致 PID，可选用阿奇霉素，第 1 日 500mg 静脉注射，以后每日口服 250mg，2-7 日，必要时可加用甲硝唑。

## 2. 孕妇

感染淋球菌的孕妇禁用四环素类和喹诺酮类药物。可选用头孢菌素类，大环内酯类药物或阿莫西林。

## 3. 儿童

儿童淋病多见于出生时感染，最严重的表现是眼部感染、败血症、关节炎或脑膜炎。推荐方案是单剂静脉注射或肌内注射头孢曲松 25-50mg/kg，最大剂量为 626mg/d，疗程 7 日。

体重超过 45 公斤的儿童，可采用成人治疗方案。但不宜使用喹诺酮类，可选阿奇霉素单剂 1g 即可。体重不足 45 公斤的儿童可单剂肌内注射头孢曲松 125mg；如为衣原体感染，眼部和婴儿肺炎最常见，推荐方案是红霉素 50mg/kg，分 4 次口服，疗程至少 10-14 日。

## 四、淋球菌的耐药性

### 1. 青霉素

以前青霉素类抗生素对淋球菌十分敏感，是治疗淋病的主要药物，但随着药物的广泛使用，产生青霉素酶的淋球菌（PPNG）即耐药菌株已成为全球主要致病菌。根据 1998 年 WHO 西太平洋地区、16 个国家淋球菌耐药性监测报告，对青霉素的耐药率非常严重，范围十分广泛，在总共分离出的 1 万株淋球菌中，耐药率最高的是韩国，为 89.6%，其次是菲律宾，为 82%，再次是越南为 76.6%，蒙古为 70%，中国香港为 69%，中国亦高达 62.6%，新加坡为 59%。主要是由染色体介导的耐药基因广泛传播所致。

## 2. 喹诺酮类

根据 1998 年 WHO 西太平洋地区、13 个国家淋球菌耐药性监测报告, 除斐济、所罗门群岛外, 有 11 个国家出现喹诺酮耐药性, 发生率最高的是菲律宾, 为 63%, 中国排名第二, 由 1995 年的 15.5% 上升为 1998 年的 54.2%, 即在短短的 3 年里, 耐药率增加了 2.5 倍, 中国香港由 1994 年的 3.3% 上升为 1999 年的 48.8%, 而澳大利亚、新西兰、日本、越南则很低, 分别是 3.2%、1.2%、2.6%、8.1%。

## 3. 四环素类

由于某些地区对其耐药率很高, 且不良反应较多, 故 CDC 不推荐此类药物用于治疗淋病。目前, 对四环素耐药率最高的是新加坡, 为 84%, 其次是所罗门群岛, 为 74%, 越南为 35.9%, 其他国家均 <10%, 如中国为 2.9%, 新西兰为 5.1%, 澳大利亚为 6.7%, 菲律宾为 6.9%。这与上述国家几乎不使用此类药物密切相关。

## 五、结束语

淋病已成为全球性传染病, 治疗仍然主要依靠抗菌药, 但更重要的是需加强宣传教育, 积极作好预防工作, 即要求注意个人卫生, 洁身自好。一旦感染, 务必去医院诊治, 既不要私自乱用药物, 更不要看着电线杆上的小广告到一些无照诊所治疗, 否则会带来人、财两空的严重后果。

# 抗菌药物在老年人、新生儿、孕妇和乳妇中的应用

摘自《抗菌药物临床应用指南》，汪复主编

## 一、抗菌药物在老年人中的应用

1. 老年人药物体内过程的特点：(1)肾功能生理性减退，药物消除半衰期延长，血药浓度升高，感染时需按肾功能减退程度调整给药方案。血肌酐值不能正确反映肾功能状态，宜以肾小球滤过率或肌酐清除率作为肾功的指标；(2)药物在肝脏的代谢、解毒、消除功能降低；(3)组织器官退化、防御免疫功能降低，胃、胆汁和尿中常有细菌生长；(4)肌肉萎缩，全身含水量减少，脂肪组织中药物浓度升高；(5)血清白蛋白减少，血中游离药物浓度增高。

2. 老年人感染特点：(1)易发生细菌感染；(2)常见肺部感染、慢性支气管炎合并感染、尿路感染，胆道感染和败血症等；(3)常见病原菌包括革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、肠球菌和真菌等。

3. 抗菌治疗原则：(1)宜选用杀菌剂；(2)尽量避免使用肾毒性大的药物，如氨基糖苷类、万古霉素、多粘菌素类等。必须应用时需定期检查尿常规和肾功能，并根据肾功能随时调整给药剂量和间期；(3)应进行血药浓度监测，据以调整剂量；(4)老年患者药物不良反应多见，应严密观察；(5)老年人肝、肾等重要脏器清除功能减退，药物易积蓄，剂量宜采用低治疗量，大剂量青霉素应避免应用，如有指征应用时。1 日剂量宜分多次（q4-6h）静滴；(6)注意心功能，水和电解质平衡。

## 二、抗菌药物在新生儿中的应用

1. 新生儿药物体内过程的特点：(1)体内酶系统不成熟、影响某些药物（如氯霉素）代谢灭活，致血浓度异常增高；(2)肾脏发育

不全，许多经肾排泄的药物如氨基糖苷类排泄减少，毒性反应发生增多；（3）细胞外液容量较大，药物消除相对缓慢，消除半衰期延长；（4）血浆蛋白与药物结合能力较成人弱，游离药物浓度较高，且易进入组织上。如磺胺药与胆红素竞争血浆蛋白结合，血中游离胆红素增高并沉积于脑组织，引起核黄疸。

2. 抗菌治疗原则：（1）用量宜适当减少；（2）避免应用毒性明显的药物如氨基糖苷类、氨基霉素、多粘菌素类等，磺胺药、呋喃类、喹诺酮类亦不宜应用；（3）尽量避免肌注给药。

### 三、抗菌药物在孕妇中的应用

1. 妊娠期药物体内过程的特点：（1）血浆容积增大、肾血流量增多、药物分布容积增大，血药浓度较无妊娠者低，给药剂量宜略增；（2）对某些药物的毒性作用较敏感，如应用四环素或红霉素酯化物时易致肝损害；（3）某些药物可通过胎盘，易对胎儿产生不良反应。

2. 抗菌药物应用原则 药物对母体和胎儿有一定毒性或影响者应避免在妊娠全过程中应用，其中某些抗菌药物如有绝对指征应用时可充分权衡利弊后再予采用，如氨基糖苷类抗生素。有致畸作用者妊娠早期不宜应用；某些药物可引起新生儿严重不良反应，妊娠后期不宜应用。

### 四、抗菌药物在乳妇中的应用

乳妇应用抗菌药物时对乳儿的影响与以下两方面因素有关，即药物分泌至乳汁中的量，以及乳儿可自乳汁中摄入的药量，后一因素取决于药物是否可自胃肠道吸收和吸收量的多少。在乳汁中分泌多，自胃肠道吸收完全，且对胎儿可能产生不良反应者有：磺胺药、异烟肼、氯霉素、四环素类、喹诺酮类，乳妇接受上述药物时应暂停哺乳。红霉素、甲硝唑在乳汁中浓度亦高，可致乳儿消化道反应，亦可暂停哺乳。

## 合理应用口服环丙沙星

北京友谊医院教授 王汝龙

由于环丙沙星口服给药比较方便，又由于其不良反应大多程度较轻，易为患者耐受，所以环丙沙星滥用较为普遍。

环丙沙星对一些临床重要的革兰阳性病原菌如肺炎球菌、化脓性链球菌、肠球菌作用较差，因此目前环丙沙星主要用于治疗革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌的感染。环丙沙星在临床上广泛的、不适当的应用于抗链球菌、厌氧菌和支原体属感染。由于环丙沙星对常见上呼吸道感染病原菌的活性仅为中度，所以它不适用于门诊患者的一线经验治疗，例如咽炎、中耳炎、鼻窦炎和肺炎。无选择性、无针对性地滥用环丙沙星，会导致不必要的卫生资源浪费、治疗失败、贻误病情，而且会产生不良反应。

环丙沙星体外试验对革兰阳性细菌的最低抑菌浓度一般不够理想，口服后其血药浓度一般不够高，环丙沙星属于浓度依赖性抗菌药，要求其血浓度峰值大于最低抑菌浓度许多倍，所以抗革兰阳性菌的抗菌效果远不如青霉素类和头孢菌素类等抗生素。

大肠埃希菌在国内对喹诺酮耐药率已大于 50%，所以环丙沙星在我国不宜用于大肠埃希菌感染。

口服环丙沙星的不良反应虽大多数程度较轻，易为病人耐受，但其不良反应比较多见，有些不良反应是比较严重的和病人不能耐受的。

1. 胃肠道反应最常见，可表现为腹部不适、疼痛、腹泻、恶心或呕吐。

2. 中枢神经系统不良反应，喹诺酮类抗菌药可引起中枢神经系统症状，如头晕、头痛、失眠、抽搐及精神异常等，主要是由于兴奋中枢引起的。中枢神经系统疾病患者应避免应用，如癫痫及癫痫病史者。

3. 肌腱炎：喹诺酮引起的肌腱不良反应少见，虽较多见于培氟沙星，也偶发于其它喹诺酮。喹诺酮引起的肌腱炎严重者可导致肌腱断裂，特别是运动员。合用激素为危险因素，肌腱不良反应可能与喹诺酮引起肌腱的胶原组织缺乏和缺血性坏死有关。

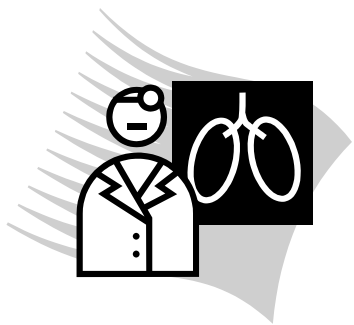
4. 儿童应用喹诺酮类药物的安全性尚未确定，喹诺酮药物在幼龄动物中影响软骨的生长，所以应避免应用于 18 岁以下人群，特别是婴幼儿以及与其相关的人群，包括孕妇、授乳妇女。

5. 环丙沙星等喹诺酮类可引起过敏反应。

6. 光毒性反应：喹诺酮类药物可发生光毒性反应，环丙沙星很少见，但服用后应尽量避免过度暴露于阳光中。

有些药物不良反应是由于环丙沙星直接引起，有些则由于合并应用其它药物产生的药物相互作用所引起。如环丙沙星等喹诺酮类药物合并应用茶碱药物或同时饮用咖啡，由于环丙沙星抑制了它们的代谢，使它们的血药浓度升高、半衰期延长，有时可出现消化道症状、中枢神经系统症状或茶碱中毒症状。

环丙沙星口服剂量建议成人 250mg，一日 2 次，重症加倍，但每日剂量不超过 1.5g，疗程依病情而定。如单纯性下尿路感染一次 250mg，一日 2 次，疗程 5~7 天。单纯性淋病，单次口服 500mg。复杂性尿路感染，一次 500mg，每日 2 次，疗程 7~14 天。



## 合理使用复方 $\beta$ -内酰胺类抗生素

海军总医院主任药师 孙忠实

为了增强  $\beta$ -内酰胺类抗生素的疗效，减少耐药性的产生，临床常将  $\beta$ -内酰胺类抗生素（ $\beta$ -L），如青霉素类或头孢菌素类与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂（ $\beta$ -LI）组成复方  $\beta$ -内酰胺类抗生素，例如舒普深复方制剂是由头孢菌素类的头孢哌酮钠和舒巴坦组成的复方制剂，其中头孢哌酮钠的主要抗菌作用是通过抑制细菌的细胞壁合成达到杀菌作用；另一组份为舒巴坦，仅对淋球菌和不动杆菌有一定抗菌活性，但是对由耐药菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶具有不可逆的抑制作用，可增强头孢哌酮抗多种  $\beta$ -内酰胺酶降解的能力，对头孢哌酮有明显的增效作用。再如安灭菌制剂是由阿莫西林钠和克拉维酸钾组成的复方制剂。阿莫西林为广谱青霉素类抗生素，克拉维酸钾本身只有微弱的抗菌活性，但具有很强的广谱  $\beta$ -内酰胺酶抑制作用，两者合用，可保护阿莫西林免遭  $\beta$ -内酰胺酶水解，对产酶金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌及肠球菌均有良好的作用，对某些产  $\beta$ -内酰胺酶的肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、脆弱拟杆菌等也有较好抗菌活性。这些组合无疑是合理应用抗生素最成功的策略。

研究一种新的复方制剂，事实上就相当于开发一种新的抗生素，而且还大大减少了研发资金并缩短了时间。目前常用的复方制剂有以下几种（表1）。

这类复方制剂的抗菌活性得到了很大提高，但其价格也不菲，口服复方制剂是单用口服制剂的13-19倍，注射用复方制剂是单用注射制剂的2-12倍，因此，必须严格掌握适应证，慎重使用此类抗生素。通常选择这类药物的原则应该是针对该药所治疗的微生物感染范围，而且是耐药菌的感染，否则不但会造成资源的浪费，而且会增加病人

的不良反应。

表 1 常用复方  $\beta$ -内酰胺类抗生素

| B-L          | $\beta$ -LI  | 商品名称        | 组成比例          | 给药途径      |
|--------------|--------------|-------------|---------------|-----------|
| 阿莫西林<br>(A)  | 克拉维酸<br>(C)  | 安灭菌<br>锋克林  | A/C (2-4:1)   | 口服、<br>静脉 |
| 替卡西林<br>(T)  | 克拉维酸<br>(C)  |             | T/C (15-30:1) | 静脉        |
| 氨苄西林<br>(AM) | 舒巴坦(S)       | 舒他西林<br>优立新 | AM/S (1-5:1)  | 口服、<br>静脉 |
| 头孢哌酮<br>(CP) | 舒巴坦(S)       | 锋泰新<br>舒普深  | CP/S (1:2)    | 静脉        |
| 哌拉西林<br>(P)  | 他唑巴坦<br>(TZ) | 锋泰灵<br>索顺   | P/TZ (8:1)    | 静脉        |

大量临床实验和经验治疗表明，这些复方制剂对金葡菌、嗜血流感杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌、卡他莫拉菌以及脆弱类杆菌有较好的抗菌作用，对链球菌、肺炎球菌、肠球菌以及铜绿假单胞菌也敏感。当然，其抗菌作用的强弱取决于复方制剂中的  $\beta$ -L，为此复方制剂适用于呼吸道感染，腹腔和皮肤软组织感染，中性粒细胞缺乏所致的发热以及院内感染，尤其是对混合感染疗效更佳，因为，制剂中含有  $\beta$ -LI，故对一些“多药耐药菌”，如不动杆菌，嗜麦芽窄食单胞菌也有较好疗效，如对院内感染性肺炎，静注 A/C，疗效与克拉霉素相似，临床有效率和细菌清除率分别为 84%和 86%；与氧氟沙星比较，疗效分别为 86%和 84%，但对院内感染性肺炎 P/TZ 加阿米卡星的临床疗效，却优于头孢他定加阿米卡星，有效率分别为 51%和 36%；与泰能相比，疗效分别为 83%和 71%。

复方制剂对产生超广谱酶的细菌，难辨梭菌以及耐万古霉素的肠球菌疗效较差。美国 FDA 批准，五种常用复方制剂的适应证见表 2。

表 2      5 种复方制剂的适应证

| 感染症`      | A/C | T/C | AM/S | CP/S | P/TZ |
|-----------|-----|-----|------|------|------|
| 上呼吸道      | ++  | +   |      | +    |      |
| 下呼吸道      | ++  | +   | ++   | +    | ++   |
| 尿路        | ++  | +   | ++   | +    | +    |
| 腹腔内       |     | ++  | ++   | +    | ++   |
| 妇科        |     | ++  | ++   | +    | ++   |
| 皮肤、软组织    | ++  | ++  | ++   | +    | ++   |
| 中性白细胞缺乏发热 | ++  |     |      | +    | +    |
| 手术预防      | +   | +   |      | +    |      |

复方制剂的耐受性较好，不良反应较少，常见的有腹泻（发生率约 10%，以小儿多见），肝功能异常（停药后可恢复），皮疹，此外 CP/S 可能对凝血机制、P/TZ 对体内钠负荷（过载）有影响。



## 皮肤外用抗菌药物

北京大学第一医院皮肤科 朱学骏

皮肤位于体表，是机体抵御外界各种刺激，包括机械、物理、化学及生物刺激的第一道防线，因此皮肤病十分常见、多发。其中生物性的，即感染性的是一组临床上常见的皮肤病。它可以是细菌感染，如脓疱疮（俗称黄水疮）是由金黄色葡萄球菌和/或溶血性链球菌所致的一种急性化脓性皮肤病；如寻常狼疮是由结核杆菌所致的一种皮肤结核，病程缓慢；病毒感染，如单纯疱疹，由单纯疱疹病毒所引起；真菌性的，浅部真菌感染如手癣、足癣，在湿热的环境下是很常见的。深部真菌感染如孢子丝菌病，临床上则很少见；寄生虫感染，如疥疮，是由疥螨引起的接触性传染性皮肤病；还可以由其它病原微生物所致，如梅毒就是由苍白螺旋体所致的一种性传播病，如不及时治疗，螺旋体可通过皮肤黏膜进入体内，引起系统性的感染。

浅表的感染性皮肤病大多可采用局部用药。针对不同的病原体可将外用的抗菌药物分为抗细菌药、抗病毒药、抗真菌药、抗寄生虫药等。本文着重谈谈外用的抗细菌药。

外用抗菌药物是临床上常用的。近半个世纪以来，抗菌药物的发展十分迅速，可供选择的抗菌药物越来越多。它一方面为我们提供了与各种病原微生物作斗争的武器，挽救了许多人的生命，但另一方面，抗菌药物的滥用也加速了耐药菌株产生的速度，增加了治疗的难度。

如何选择外用抗菌药物？通常应该遵循以下原则：首先，应该选择不经常或不作为全身使用的，如多粘菌素、杆菌肽、新霉素、莫匹罗星、呋西地酸等。临床常用的、新开发的全身用抗菌药物一般不应外用。其次，应选择外用不易致敏的抗菌药物，40年前曾普遍使用的磺胺药，就因外用容易出现局部接触性皮炎或系统吸收引起光敏感性皮炎而摒弃不用了。第三，有较广的抗菌谱，且对常见的致病菌敏

感。第四，外用应对局部无刺激作用。第五，结构应稳定，如不受温度变化、日光暴露的影响，抗菌活性不易为皮肤组织代谢产物所破坏。此外，应注意大面积外用后的全身性毒性，如长期外用磺胺类药物可蓄积产生类似全身用药的副作用，外用庆大霉素吸收可产生耳毒性和肾毒性。外用抗生素有溶液剂、软膏剂、凝胶剂及硬膏剂（贴剂）等不同剂型，临床上应根据感染的性质、部位、皮损的形态而选择相应的剂型。

外用抗菌药物可出现一些不良反应，常见的有局部刺激作用，如烧灼感、刺痛等；过敏反应：外用后局部发生接触性皮炎，出现境界清楚的皮肤潮红、有丘疹、水疱、渗出，自觉瘙痒。一旦过敏，应立即停药，清洗患处。新霉素、氯霉素等均有引起接触性皮炎的报告。偶可因局部外用后吸收而产生全身性药物性皮炎。全身毒性作用：如长期大面积应用庆大霉素可产生耳毒性和肾毒性。此外，外用抗菌药物也可诱发耐药菌株的出现，如对红霉素，庆大霉素外用耐药的金黄色葡萄球菌株正逐渐增加。在选择局部抗菌药物时不应忽视消毒防腐剂。消毒防腐剂是指对病原微生物有抑制或杀灭作用的化合物，只能局部应用。消毒防腐剂可分为消毒剂（disinfectants）及防腐剂（antiseptics）二类。前者是指能迅速杀灭病原微生物的化合物，但同时也能损伤机体组织，如甲醛。后者作用比较缓和，能抑制微生物的生长繁殖，对组织损害较轻，如乙醇。目前临床上常用的消毒防腐剂有碘酊、苯扎溴铵（即新洁尔灭）、苯扎氯铵（即洁尔灭）、葡萄糖酸氯己定（即洗必泰）、高锰酸钾等，可作为创面的清洁、消毒或抗感染用，皮肤科还常应有具有抑菌、收敛作用的 3-4% 硼酸溶液作湿敷用，应用 2.5%-10% 过氧苯甲酰软膏或凝胶于痤疮的治疗。

# 执业药师在合理使用抗菌药物中的作用

中国人民解放军总医院主任药师 杨光承

“药师以人为本，全力维护人民健康”是中国药师的社会责任，也是药师工作的出发点，因此维护公众用药的安全、有效、经济成为药师工作的核心，而合理用药又成为安全有效的保障。

美国 Hepler 和 strand 教授发表的“药学服务的机遇与责任”一文提出了“药学服务 (Pharmaceutical Care)”的概念，其定义为：药师对病人的药物治疗有关需要承担责任，并对这种承担的义务进行负责的实践。药师就是要识别可能要发生或已经发生的与药物有关问题，解决和预防可能要发生的药物有关问题，以保证病人所用的药物治疗适宜、有效、安全与方便。

执业药师是中国药师的主体，是以法律确认（行将确认）的社会功能群体，担负人体健康和安全的重任，实施药学服务是执业药师的责任和义务。

抗菌药物在大众用药中始终居于首位，但同时它也是目前造成药源性疾病的主要原因之一，是造成医院内感染的重要根源，是社会与医院滥用药品的表现，是不合理用药致人死亡主要药品之一。为此，执业药师应指导患者，辅助医师，帮助护士，合理使用抗感染药。这是执业药师实现自身价值重要体现之一。

## 一、正确选定临床用药的适应证

2. 合理的选用。具有明确适应证的药品是药学服务中实践药物适宜治疗的前提和基础，它是根据临床症状、实验室诊断、方便使用、价格经济、临床医师的综合判断以及后果来确定的。药师也必须了解医师治疗意图和选用药品的关系，权衡药品的不良反应与抗感染药用后的后效应，以提供正确的药物选择。药师首先应清楚药物的适应证，尽量选用敏感、窄谱抗菌药物、单一的药品，以防发生微生物平

衡失调及二重感染。

必要的抗菌药物的联合应用，它的原则是：

(1) 致病原未明确的严重感染；

(2) 已应用或考虑应用单一抗菌药物难以控制的感染；

(3) 肌体深部感染或抗菌药物不易渗透部位的感染，如心内膜炎、中枢神经系统感染；

(4) 慢性迁延性感染，病程较长，病灶难以清除，长期抗菌药物治疗，细菌可能产生耐药者；

(5) 为减少药物不良反应，联合用药时可将各药剂量适当减少。

但药师在合并用药中要高度重视，指导医患注意：过多药物联用会增加药物不良反应；注意药物相互作用，合理配伍，选用有协同或累加作用的药物组合，指导药物相互作用引起的不良反应的处理。

2. 抗菌药物的预防应用是滥用抗感染药品另一主要表现。药师必须在充分权衡感染发生的可能性、药物预防效果、耐药性产生、不良反应等因素基础上决定提供供医师选用药品的建议。目前，手术前应用较为普遍，几乎 100% 使用，且更多采用两种，值得药师认真对待，我们的原则是：

(1) 清洁无污染或轻污染伤口，除非免疫功能低下、高龄外，一般不必预防用药；

(2) 对手术时间长，组织损伤严重，具污染性手术，如结肠手术、泌尿系手术、心血管手术需采用预防用抗感染药；

(3) 选用毒性小、针对产生感染的致病菌（特别是院内监测到的空气流行病菌）的抗菌药物；

(4) 给药时机一般在手术前一小时给抗菌药，术后停药在 3 天后。

局部用抗感染药一般不应提倡，特别是大面积皮肤病应用，长期使用易产生耐药性，而影响全身治疗。故药师在供应、监测、追踪药物流行病学中，不可不注意局部应用抗感染药的使用，局部使用的原

则主要在眼、耳、鼻腔和面部小面积的局部皮肤，以及短时间使用。对于局部注入，如鞘内、脑室内、关节内、胸腹腔内也一定与医师沟通，研究品种、剂量、浓度、配伍等，实施全面的药学服务。

二、药师根据抗菌药物临床药理学特点制定给药方案；根据抗菌药物药效学特点及疾病严重程度选用。

如青霉素类抗生素第一代主要用于敏感性革兰阳性菌及阴性球菌感染；第二代半合成耐酶青霉素，主要用于耐酶菌感染；第三代、第四代为广谱不耐酶，主要用于敏感菌感染，包括绿脓杆菌感染。第三代中又有耐酶的复合，含 $\beta$ -内酰胺酶抑制的阿莫西林/克拉维酸，氨苄西林/舒巴坦，用于耐酶各种细菌感染。又如大环内酯类适用于革兰阳性球菌的中度感染，以及军团菌和支原体感染。头孢菌素从第一代发展到第四代均有不同特点，适用于严重的败血症，革兰阴性杆菌性脑膜炎，免疫功能低下合并感染难治症。

碳青霉烯类抗生素以亚胺培南为代表，其优点是具更耐酶、更广谱、更高效的抗菌作用，特别适用于院内感染和重症监护病人、多重感染的病人。

三、根据药代动力学和患者生理特点，与医生一起制定给药方案。

药师在充分掌握各类抗菌药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程，有针对性的选择在感染部位能达到杀菌浓度的抗菌药物，同时根据患者生理特点，如高龄、小儿、孕妇以及病理特点，如肝肾功能、免疫功能、过敏体质等具体情况，建议或配合医生制定给药方案（包括给药方式、给药剂量、给药途径、给药时间）。

四、向社区、医院、药监部门、卫生行政管理部门提出宏观管理意见。

医院及社区管理部门应根据医院、社区环境微生物监测结果、本医院、本社区抗感染药物耐药情况，执业药师提出的建议，间隙性停用部分抗菌药物的使用，坚持社区、医疗机构的药品不良反应报告制度，以维护医院、社区用药安全，减低抗菌药物的耐药性、以推动合

理用药。

## 五、关注抗菌药物不良反应与其它的相互作用。

坚持药物不良反应的记录与分析，是执业药师的核心工作，而对药品的再评价和维护大众健康是其崇高的责任与义务。执业药师关注并评价不良反应的发生率和严重程度比对病人的治疗更为重要。

不良反应大体可分为：(1) 副作用，在正常剂量时，发生非预期的反应；(2) 毒性反应，如抗真菌药物酮康唑及其制剂引起肝损害及其它器官损害；(3) 后遗反应，多数的不可逆器官性损害，如链霉素引起永久性耳聋；(4) 过敏反应或超过敏反应，如青霉素引起的过敏性休克；(5) 药物相互作用引起的不良反应，如红霉素和茶碱同时使用，引起茶碱血浓度过高，甚至中毒。

抗感染药物应用过程中，有很多不良反应和药物相互作用。药师应及时提醒医师，告诫患者注意。如喹诺酮类抗菌药，它的毒性不能不引起用药者的警惕，如它对儿童的毒性，应慎用或禁用；光毒性，环丙沙星、洛美沙星、诺氟沙星等均有报告；神经毒性，表现为焦虑、神经过敏、失眠、欣快等；消化道反应，恶心、呕吐、腹泻、腹痛发生率在 3%~5.6%；肝肾损害，GOT、GPT 等均上升。

在药物相互作用上注意合并茶碱类的相互作用；与强心药的联用，四环素能使地高辛血浓度升高；与抗凝药联用，特别是  $\beta$ -内酰胺类抗生素，能干扰维生素 K 合成依赖的羧化酶，进一步造成患者出血；与降糖药联用，与四环素类联用呈低血糖作用；与利尿药并用，增加肾毒性。

## 六、帮助与指导护士正确配制抗感染药品。

抗感染药品的正确配制、使用是至关安全、有效的重要一环。例如配制的浓度、滴注的速度，以及在输液中的停留时间均影响效果，如青霉素在高浓度下，具有较强的杀灭作用，但速度不能太快，因青霉素有钾、钠离子；红霉素不能在葡萄糖溶液内溶解；氨基糖苷类与

$\beta$ -内酰胺类抗生素两种药同混于输液瓶中，否则可使氨基糖苷类药血药浓度降低。

七、执业药师应时刻对消费者提出的抗感染药的选用咨询应详尽、热情解答，通过口头、网上、书信相应回答消费者的疑问，指导消费者或患者用药、选药。

八、执业药师在抗感染药的应用上应坚持：

1. 坚持药品分类管理制度，抗菌药物属处方药、没有医生的处方坚持不出售，按其需要的量售给，不得多买、多给，以减少耐药性和浪费。

2. 坚持 GSP 或 GPP 规范，确保药品稳定性、安全性、有效性，做到“一切行为有标准，一切行为有记录，一切行为可追溯”。

3. 坚持实行药学服务，全面、周到地执行执业药师的承诺、行业标准、职业道德。

4. 坚持青霉素类需要皮试的药品必须经过敏试验，口服青霉素也应提请注意，严防过敏。

5. 坚持向病人交代毒副反应，提高病人警惕，防止意外发生。

## 农村地区抗生素不合理应用现状及危害

首都医科大学宣武医院药剂科主任 王育琴

抗生素是全球应用最为广泛和滥用最明显药物之一。在农村地区也不例外。众所周知：抗生素只对细菌有效，对病毒无效。但是以农村常见病上呼吸道感染和婴幼儿秋季腹泻为例，两种疾病中的 70-90% 均为病毒感染，却在大量常规地应用着抗生素。一项针对 701 例腹泻病人的调查发现：91.7% 为肠炎或胃肠炎，平均用药品种数为 3 个，平均每张处方使用抗生素 1-2 种，而且 21.6% 的病例采用静脉补液，乡镇卫生院和村卫生室分别有 7.4% 和 3.4% 的腹泻使用了糖皮质激素治疗（地塞米松注射液等）。在一项上海、黑龙江、陕西三省市农村卫生院销售金额前十位的药品中，抗生素比例分别为 2-6 个。农村卫生机构购药利润率（中位数）最高品种前 10 位中也有 6 个是抗生素。针对贫困地区的另一项调查发现：抗生素使用百分比竟高达 50-70%，注射剂使用百分率达到 28-48%，而激素使用百分比例在 16-48% 不等。因此我国著名临床药理学专家唐镜波教授生动地比喻为：“三素一汤”是中国不合理用药的主要问题：即抗生素、激素、维生素和输液。

俗话说“是药三分毒”。抗菌药物滥用引发的药源性疾病越来越多地被人们认识。诸如青霉素 G 的过敏性休克往往于注射后 5-10 分钟突然发生，某些人做皮试时也可以发生；双氢链霉素、卡那霉素、庆大霉素所引发的耳聋；四环素引起的儿童牙釉质发育不良的“四环素牙”，红霉素、雷米封等引起的恶心、呕吐以及肝脏损害，庆大、卡那霉素等引起的肾脏毒性等。

抗菌药物滥用的危害不仅导致药品不良事件和药源性疾病的发生，而且导致抗菌药物耐药性，该事态正在逐步增加并严重威胁着人类生命，如环丙沙星刚上市时敏感性很高，但短短几年时间耐药率已从零上升为 60%-70%，甚至更高。同时还造成严重的经济费用的浪费

和农民负担的加重。以美国为例，估计年均用于抗菌药物耐药相关费用约为 470 亿美元（4000 多亿人民币）；且此类患者使平均住院日延长了 2.7 天，多花费 2700 美金。

造成抗菌药物滥用和细菌耐药性日趋严重的主要原因包括：

1. 来自医生的因素：医生在诊断、处方、剂量、疗程、给药途径等方面的错误，比如在治疗病毒性感冒时，使用抗菌药物或将抗菌药物和抗病毒药同时使用；可用一种抗菌药物治疗的而选用 2 种或 2 种以上的情况不在少数。这种撒大网捞小鱼的做法，既起不到预防和治疗的作用，反而明显增加了发生药物不良反应和细菌耐药的机会。这种错误的发生既有医生业务水平局限的因素，也包括受到患者的压力因素（病人要求使用抗菌药物；用新的、贵的抗菌药物；要求多开药、开好药等）；还包括对治疗效果的担忧（一次或一针必须治好病，医生怕出事担保险），以及出于经济上的考虑（农村卫生院、卫生所靠销售药品的收入维持生计，一次或一针治不好病，患者下次就不再找我了）等，于是出现滥用抗菌药物和过度处方现象。

2. 来自患者的因素：吃药赶时髦，看广告吃药，不按医嘱用药，要求医生用新药、贵药等现象非常普遍。

3. 在我国农牧业中广泛滥用抗菌药物也是导致细菌耐药性的产生和加剧的因素之一。

另外我国农村卫生系统尚存在以下问题，首先农村药品生产及批发经营企业过多。如安徽省县级以上药品生产企业 120 多家，批发经营企业 2400 多家，分别占全省药品生产和批发企业的 50%和 70%。农村药品流通渠道混乱，药品质量低劣，无序竞争现象严重。安徽省曾查处的 4167 件低劣药品中，80%发生在农村。非法药市是农村低劣药品的源头，致使农民用药安全受到威胁<sup>[1]</sup>。

值得令人鼓舞的是，我国政府利用世界银行贷款开展的第八个卫生项目——加强中国农村贫困地区基本卫生服务项目（简称卫 VIII 项

目)自1998年10月正式启动以来,涉及7省(市)71个农村贫困县、涉及3178万人的试点性项目。通过项目实施,一部分试点地区的医药市场得到了一定程度的净化。项目实施之前,部分项目地区游医、药贩乱看病、乱卖药严重,群众受骗时有发生;药品源头混乱,假冒伪劣药品使群众深受其害。项目实施后,通过取缔非法药市、查处假冒伪劣药品,开展合作医疗、实行乡村一体化管理等措施,乱行医、乱卖药问题,得到一定程度的解决,深受群众欢迎。同时在项目地区积极推行乡、村卫生院(所)基本药物目录、抗菌药物(激素、注射剂)使用指南,大大推动了农村地区合理用药的进展。

世界卫生组织1985年在肯尼亚首都内罗毕召开的合理用药专家会议上,把合理用药定义为:“合理用药要求患者接受的药物适合他们的临床需要、药物的剂量符合他们个体需要、疗程足够、药价对患者及其社区最为低廉。”上述定义要求合理用药,特别是合理处方必须符合下列标准:

(1)适当的适应证:处方药物的决定完全符合医学原理,且该药物治疗是安全有效的;

(2)适当的药物:药物的选择是基于有效性、安全性、经济性考虑;

(3)适当的患者:患者无用药禁忌证、发生不良反应的可能性最小、患者能接受该药;

(4)适当的信息:给患者提供与其疾病和药物相关的、准确、重要和清楚的信息;

(5)适当的观察:应该恰当地观察预料中的意外和药物作用。

综上所述,抗生素的合理使用应遵循世界卫生组织的建议,即安全、有效、经济地使用药物。为此,应尽快制定并监督落实农村合理使用抗菌药物的有关规章制度,并加强农村医生的培训和针对农民群众的教育。

## 国外篇

# 美国遏制抗菌药物耐药的策略和措施

中国药品生物制品检定所 杨景勋

## 一、细菌如何出现耐药

细菌生活在我们的周围，饮水、食物、土壤、植物、动物、粪便和人体中。大多数细菌对人无害，而且有些细菌非常有用，能帮助我们消化食物。但许多致病菌能够引起严重感染。

60 年前，第一个抗菌药物青霉素面市后，抗菌药物曾被誉为治疗细菌感染的灵丹妙药。但是近年来，多种细菌对抗菌药物产生耐药。一些原来用抗菌药物能治好的感染，现在变成难治的病。美国疾病控制中心说，世界上重大感染，实际上都变得对选用的抗菌药物耐药。

科学家们发现细菌对抗菌药物耐药，可能是自发的，也可能是通过突变。突变是发生在细菌基因上的变化。这类变化让细菌获得对抗抗菌药物的能力，使抗菌药物活性减弱，甚至失活。耐药菌能够通过繁殖，把耐药基因由同种细菌传播给其它细菌，使多种细菌对不同类的抗菌药物产生多重耐药。

## 二、抗击抗菌药物耐药的复杂性

影响细菌产生耐药性的因素很多，例如：医疗上滥用抗菌药物；畜牧业用抗菌药物防病、治病或用抗菌药物促进生长；食用植物、农作物喷洒抗菌药物治病、杀虫等等，都能令细菌产生耐药。这些肉兽、肉禽经过屠宰、加工和包装等程序，成为商品。蔬菜、果品及一些农产品，经过一定加工程序也进入市场。它们进入家庭后，有的经过烹饪，供人食用。有的经过洗涤、消毒，供人食用。但是，难免有残留耐药微生物存在。通过这种过程，可把肉畜、肉禽、食用植物、果品或农产品携带的耐药微生物，传播到人。当出现感染再用同种抗菌药物治疗时，则出现耐药。况且，生畜肉、生禽肉、生鱼、尚未洗涤消毒的蔬菜、果品、农产品难免与其它食品接触，通过交叉污染传播耐

药菌。

细菌对抗菌药物耐药涉及到方方面面。因此，遏制抗菌药物耐药必然要从医疗卫生、医药工业、农业生产加工等诸多行业着手。

### 三、美国抗击抗菌药物耐药的两个目标

虽然避免细菌耐药是一个十分复杂的问题。但要达到的目标却比较简单，只有两个：

第一是维持现有药品和新药的有用性。亦即保持现有抗菌药物和新开发抗菌药物的疗效不减弱或不消失。特别要保持“最后手段抗菌药物 (antibiotics of last sort)” 的有用性，就是保持当大多数抗生素均以无效的严重或致命感染时，要保持剩下 1-2 种有效的抗生素。

第二是鼓励开发新的抗微生物药，简化、加速新抗菌药物的审批程序。有微生物就有抗生素耐药。随着时间的转移，原来有效的抗菌药物，有朝一日可能变成不再有效。而且不能排除将出现对抗菌药物治疗均无效的感染。因此，在遏制细菌耐药的同时，必须开发新抗菌药物，为应对这类感染准备新的武器。

### 四、美国避免抗菌药物耐药的一些措施

#### 1. 美国 FDA 抗微生物药耐药特别工作组

1999 年，在美国卫生和人类服务部 (HHS) 的牵头下，由 10 个联邦局和部组成了一个处理抗微生物药耐药的特别工作组 (FDA Task Force on Antimicrobial Resistance, 缩写为 TFAR)。由美国 FDA 疾病控制中心 (CDC)、FDA 和国立卫生研究生研究所 (NIH) 共同主持。该工作组认为，美国 FDA 有责任并有潜力从以下 4 个主要方面改进公共卫生：

- (1) 迅速而有效地应对来自耐药的威胁；
- (2) 简化并鼓励开发及妥善使用有助于问题解决的产品；
- (3) 帮助提高消费者和卫生工作者可获得的、有关抗生素耐药和

妥当使用原则等信息的质与量，方便产品的安全有效使用，并延长产品的寿命；

(4) 重视并协调 FDA 解决抗生素耐药所需要的科学研究。

工作组还制定了一份行动计划于 2001 公布计划，名为防止抗微生物药耐药公共卫生行动计划。此计划的成功将取决于许多实体的合作，例如：州和地方的各个卫生局、各个大学、专业学会、制药公司、卫生保健人员、农业生产厂、和公众的合作。

## 2. 维持抗菌药物的有用性

抗菌药物治疗细菌感染有效，但对病毒感染无效。美国存在着用抗菌药物治疗病毒感染的问题，如感冒、流感、喉痛、咳嗽、支气管炎、上呼吸道感染多半是病毒感染，但临床使用抗菌药物的处方不少。据美国 CDC 的估计，如果这类病不用抗菌药物，美国门诊抗菌药物处方能减低 30%，而对病人的健康没有影响。

问题的解决不仅是医生和科学家们的事，也是公众的事。使他们懂得感冒、流感、喉痛、支气管炎等多半是病毒感染这有助于问题的解决。这类病使用抗菌药物治疗，不仅无效，而且使抗菌药物耐药的产生机会增加。

为此 FDA 和美国疾病控制中心发起了遏制抗菌药物耐药运动，对象是保健从业者和公众。FDA 的疾病评价和研究中心（CDER）也开展过全国性运动，向卫生保健人员强调慎用抗菌药物，并为他们提供发给病人的小册子。FDA 也公布了药品说明书管理规定，要求在抗菌药物说明书上，用明确的语言鼓励医生，只有在真正需要时才开抗菌药物处方。

## 3. 鼓励抗菌药物的开发

美国 FDA 鼓励开发新抗菌药物、抗菌药物的新类别和其它抗微生物药。FDA 利用专利保护、审批程序等手段鼓励新抗菌药物的开发。例如：对治疗严重威胁生命感染的抗菌药物优先批准、从速批准。在

简化审批程序，在临床试验方面，FDA 也正在研究“如何加速审查程序，而不损伤抗菌药物的安全性和有效性”及“如何在临床研究中用质量取代数量”。

#### 4. 农用抗菌药物的管理

##### (1) 建立国家抗菌药物耐药监测系统（NARMS）

为了解抗菌药物耐药的产生、其威胁程度和耐药随时间转移的趋势等信息，美国于 1996 年成立了国家抗微生物药耐药监测系统（NARMS）。它是在 FDA 的兽药中心（FDA CVM）、美国农业部（USDA）和疾病控制中心（CDC）合作下成立的。开始的任务是监测 17 种抗微生物药对人、畜肠道细菌敏感性的变化。后来，抗菌药物的品种和细菌分离株的数量和供应样品的部门都有扩大。

NARMS 的项目分两部分：畜类组和人类组。人类组细菌分离株样品由美国 17 个州及地方卫生部门提供，由亚特兰大州乔治亚的国家传染病中心（NCID）、CDC 检验。畜类组的肠道分离株的敏感性由 USDA、农业研究服务社（ARS）亚特兰大、乔治亚的 Russell 研究中心检验。目前提供菌株样品的部门已经扩大。

每年的工作由 CDC/NCID 和 USDA/ARS 提供年度 NARMS 总结报告。另外，定期召开公众会议，报告 NARMS 监测结果，并为其它抗菌药物耐药性研究提供讲台。

##### (2) 畜、禽用药的管理

为了减少由于畜牧业使用抗菌药物，导致人用抗菌药物的耐药，FDA 正在采取措施。主要是改进 FDA 的肉畜、肉禽用抗菌药物的管理办法。要达到的目标为：① 保证肉畜、肉禽使用抗菌药物，不干扰或不丧失人用抗菌药物的疗效。② 为肉畜、肉禽安全使用抗微生物药做准备，因为这类药是肉类生产和保证食品供应安全的有价值的工具。为此 FDA 的兽药中心（CVM）提出肉畜、肉禽用药的管理办法。并根据反馈的意见，起草指南，帮助厂家执行。

## 5. 研究

科学家和卫生工作者一般都同意，减少抗菌药物耐药的一种方法是，更小心地使用抗菌药物和监测耐药感染的爆发。但是了解病原体对抗菌药物的耐药机制，对设计有效的新药非常重要。美国 FDA 的毒理学研究中心（NCTR）正在研究能导致严重感染的、人肠道细菌对抗菌药物的耐药机制。另外，NCTR 也在研究，肉畜、肉禽制品中抗菌药物的残留量及其对人肠道细菌的影响。这些信息帮助制定出一个评估人体中抗菌药物安残留量全的新方法，可能被 FDA 采纳，用于评估肉畜、肉禽用药。



# 捷克自 1990 年起实施新的抗菌药物政策

国家食品药品监督管理局药品评价中心

郭晓昕编译

1990 年捷克新的抗菌药物政策出台，该项政策将抗菌药物分成三类：I 类、II 类和 III 类抗菌药物。I 类抗菌药物不收限制，任何医生都可以开处方；II 类抗菌药物受部分限制，即任何医生都可以有处方权，但开处方要有微生物检查依据或与当地微生物服务部门进行咨询；III 类抗菌药物只能在医院使用，并且要向抗菌药物委员会咨询后才可开处方，具体见表 1。紧急情况下，任何医生都可以使用

表 1：捷克抗菌药物使用分类

| I 类抗菌药物<br>不受限制           | II 类抗菌药物<br>部分限制 | III 类抗菌药物<br>限制                                     |
|---------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| 口服青霉素（包括 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂） | 喹诺酮类             | 阿米卡星                                                |
| 第一和第二代口服头孢菌素              | 第三代头孢菌素          | 氨噻酸单胺菌素<br>头孢噻肟                                     |
| 复方增效磺胺                    | 氨基糖苷类（阿米卡星除外）    |                                                     |
| 大环内脂类                     | 抗结核药             | 氨哌羧苯唑头孢菌                                            |
| 强力霉素                      | 抗病毒药             | 哌拉西林                                                |
| 其他一线抗菌药物                  | 吡咯抗真菌药           | 羧噻吩青霉素棒酸盐<br>头孢吡肟<br>美洛培南<br>万古霉素<br>替考拉宁<br>两性霉素 B |

II 类和 III 类抗菌药物，但必须在 48 小时内通知抗菌药物委员会，抗菌药物委员会有可能修改处方和改变治疗方案。抗菌药物委员会设

在每个医院或多诊所，由 5 个以上的专家组成，主席由感染疾病专家、药物学家或儿科专家担任，其他成员包括：临床微生物专家、临床药师、药理学家和资深外科医生组成。抗菌药物委员会的职能有：（1）负责 II 类抗菌药物的咨询；（2）审核紧急情况下的处方；（3）批准 III 类抗菌药物；（4）选择外科预防用药；（5）出版抗菌药物监测年度报告，对引起耐药问题的药品做出停止使用的决定；（6）审查抗菌药物处方集；（7）安排抗菌药物合理使用培训。

从 1996 年 1 月 1 日起，捷克所有的初级卫生服务机构都由私人管理，为此卫生部要求医疗保险公司依从卫生部抗菌药物委员会的指示。因此，如果处方中 II 类抗菌药物没有附加必要的信息，药房就不会发药；对于 III 类抗菌药物，如果没有抗菌药物委员会的签字，药房也不能发药，对于紧急情况，医院有专门的抗菌药物库房，设在特护病房。捷克卫生部出版了基本药物目录，目录中收载了 13 个抗菌药物，每个医院必备。而且，卫生部还要求，处方集中只有一个价格最低的药物可以在保险公司报销。1990 年前，抗菌药物消费一直在缓慢的增长，但是，捷克政府出台新政策后，抗菌药物消费稳步下降。值得一提的是捷克只有五百万人口，在卫生部的监控下，控制抗菌药物滥用容易见成效，而在人口大国，这个问题就要综合看待。

# 《澳大利亚抗菌药物治疗指南》指导 抗菌药物合理使用原则

摘自《澳大利亚抗生素治疗指南》 李大奎 盛瑞媛主译

## 1. 一般原则

本章将提供有关抗微生物药物在医院和社区中合理使用方法的一般资料。在医院中，选择使用何种抗菌药物，可能会受到一些局部因素的影响，如分离菌的药物敏感性、药物价格因素以及有时会受到传统习惯和熟悉程度的影响。各医院药事委员会应根据本书提供的总体框架制定自己的抗菌药物使用原则。医院获得性耐药性远较社区获得性耐药性更为常见，原因是前者大量使用新一代药物，对医院环境生物圈造成选择性压力，以及耐药菌易于在医务人员和患者间传播等。不管怎样，在医院和社区中应遵循同样的用药原则，限制处方用药以及遵从下面讨论的原则，在医院和社区中同等必要。

### (1) 是否需要抗菌药物治疗？

许多病毒和自限性细菌感染并不能从抗菌药物治疗中获益。因此，上述患者使用抗菌药物是不合适的，反而有产生药物不良反应的危险。此类处方耗费财力，并为耐药微生物在患者以至于社区中增殖创造了有利条件。

### (2) 抗菌药物的选择

当需要抗菌药物治疗时，选择何种药物应根据下列因素来考虑：药物的抗菌谱、安全性、既往临床经验、价格因素以及某些潜在耐药菌的产生和二重感染危险性等。上述因素的相对重要程度，受到疾病严重性以及用药目的是否为预防用药、经验治疗或针对一种或多种已知病原体的病因治疗等不同情况的影响。当需考虑患者药物过敏或其他不良反应，并应给予重视。

### (3) 抗菌药物的预防用药

抗菌药物的预防用药只限于已知有效或一旦感染后果不堪设想的情况。多数外科手术预防用药应在手术开始前肠道外给药。对手术时间不超过 2h 者给予单剂抗菌药物即可。抗菌药物预防用药的旨在手术期间即最可能发生感染的时间,使血药浓度和组织药物浓度达较高水平

#### (4) 抗菌药物的经验治疗

抗菌药物的经验治疗应根据当地病原体的流行病学资料,以及它们对抗菌药物敏感性的模式来决定。在适当情况下,在抗菌药物治疗前,应先取合适标本作革兰氏染色、培养和药物敏感性测定。如对痰进行革兰氏染色,对脑膜炎患者的 CSF 进行直接抗原监测,则可以在病原体培养之前即开始特异性治疗。

#### (5) 针对病因的抗菌治疗

如果培养结果阳性,并已获致病菌对药物的敏感性后,再重新回顾经验治疗方案是很重要的。必须牢记检出的微生物并不一定是引起临床感染的病因。即使实验室检测为耐药菌,由于宿主的抵抗力,细菌感染也可能自然缓解。实验室数据一定要根据临床情况进行解释。直接针对特殊的微生物的抗菌药物治疗应使用最有效、毒性最小、抗菌谱最窄的药物。这一方法降低了使用广谱抗菌药所带来的问题,即某些耐药菌和二重感染的出现,并通常具最大成本/效益比。

#### (6) 口服或肠道外治疗方法的选择

与口服给药相比,抗菌药物胃肠道外给药具有以下缺点:严重不良反应的危险性较大、给药费时并需要专门人员进行、药物生产成本低、额外的机械花费,如注射器、针头和管线等。

应首选口服给药方法而不是肠道外用药,除非存在下列情况:

- . 不能耐受或不能口服给药的情况,如吞咽困难。
- . 存在明显的吸收障碍(如呕吐、严重腹泻、胃肠道病变)或有潜在的吸收障碍,可明显降低口服抗菌药物的生物利用度。

- . 具有合适抗菌谱单尚无口服剂型的药物。
  - . 需要很高的组织药物浓度，而口服给药不易达到高浓度的情况，如心内膜炎、脑膜炎、骨髓炎和化脓性关节炎。
  - . 疾病严重、病情进展迅速，需要给予紧急治疗的情况。
  - . 患者对治疗的依从性差。
- 一旦开始肠道外给药，需每天重新评估是否仍需要进行肠道外给药，目的是尽可能早地转换成口服给药。

#### (7) 抗菌药物的局部治疗

抗菌药物的局部给药，限于少数几种得到认可的适应证是十分重要的，如眼部感染，这是由于多数局部用药可以引起选择性的耐药，并有致敏作用。

#### (8) 抗菌药物的联合使用

除以下情况外，应避免联合使用抗菌药物：

- . 扩大抗菌谱，对可疑的混合感染如盆腔炎性疾病患的经验治疗。
- . 产生协同杀菌效应，如治疗肠球菌性心内膜炎。
- . 防止耐药菌的发生，如结核病的治疗。

#### 2. 医院中抗菌药物的使用

各医院遵守已制定的抗菌药物使用原则的重要性得到国际认可。其目的旨在减少耐抗菌药物微生物的产生，促进有效和经济地开处方。抗菌药物使用原则的实施，需要医院药事委员会做到：

- . 制定合适本院的处方原则。
- . 监测抗菌药物的使用情况。
- . 运用适当的教育手段。
- . 认识影响医生处方的作用。

#### (1) 处方原则

医院应将抗菌药物分为以下三类：非限制类、限制类和排除类。这些规定的主要目的不是限制抗菌药物的有效使用，而是需要医生有

根据地使用某些抗菌药物，他们的决定是基于相同的认识作出的。

### ①非限制类

此类抗菌药物应安全、有效，且价格相对便宜，如青霉素 G。

### ②限制类

由于某些耐药菌的出现、价格因素或安全性原因，使一些抗菌药物的使用受到限制，限制程度分为很多级别，如对一张处方中的药物进行限量；只能在特殊情况下使用；只能限于某些医生或特殊科室；只能在会诊后得到临床微生物学家、感染科医生或其他相应委员会指定的临床医生同意后使用等。限制类抗菌药物也必须有管理机制，使在紧急情况下可给予受限制的抗菌药物初始剂量，而后再得到批准。

### ③排除类

此类药物包括被认为没有任何优点超过现有药物的抗菌药物。这些药物仅在某些特殊情况下才可使用。所有新型抗菌药物应自动归入此类，直至相应医院药事委员会认定它们在治疗中的地位为止。

在有关医院委员会考虑将某一些药物重新分类前，需要医院临床医生提出书面的申请和理由。有关何种药物应被列为限制类药物在“抗生素有关知识介绍”一章中讨论。

医院化验室应限定常规报告的抗菌药物敏感性测定范围。如分离出的微生物对非限制类抗菌药物耐药时，才应报告其对限制类抗菌药物的敏感性。

## (2) 处方资料和评价

抗菌药物使用和消耗的管理需要有具体的处方资料，所用药物的科室、开处方者、诊断以及对使用情况的理想标准等应相匹配。药物预算的责任与临床科室和开处方者个人挂钩。

医院信息系统正在发展，并且定期提供很多此类处方资料。当然要评价处方的质量或合理性以及药物的使用，需要与药物指导原则中提供的标准方案相比较，这通常需要一个细致的人工方法。在一些医

院中，这已成为药物使用评价项目中的一部分。这些计划的实施涉及多学科领域，需要药事委员会、质量改进人员以及医生的相互合作。药物使用评价需要循环运作，通过教育活动以及其它政策干预来改变对药物使用的认识。

### ①教育的职责

医院药事委员会的教育功能包括有关抗菌药物使用资料的准备，如向本书那样；增补该院的决定和新抗菌药物资料。药事委员会应鼓励向临床医生提供当前治病菌对抗菌药物敏感性的情况。

### ②影响医生处方的因素

医生处方习惯受到教育、同事的观点、医生特点、广告和药物介绍、药物控制和政策法规以及患者和社区的需要等因素的影响。医院药事委员会的工作就是促进合理处方的使用，消除负面影响。

## 3. 社区中抗菌药物的使用

开处方的人应有适用于他们临床工作的“抗生素使用原则”。没有进行细菌培养而使用经验方案通常是适宜的，但也应考虑可能发生的危险性，例如：

- . 病毒感染非抗菌药物适应证。
- . 广谱抗菌药物的广泛使用，促进耐药菌株的发生，并增加不良反应的发生率。
- . 抗菌药物不适当的选择可导致治疗的失败。
- . 严重疾病如心内膜炎在确诊前，使用抗菌药物治疗，可能会阻碍病原微生物及其敏感性的鉴定。

微生物对药物敏感性的地域差异应予考虑，微生物学家对当地分离菌株的分析和建议，如在尿培养中分离出的大肠杆菌对可选疗法的敏感性，对决定经验治疗时可能有用。某些社区实验室有关微生物敏感性的报告可能是可取的。

监督开处方者个人或整个医疗单位抗菌药物的使用，并将其结果

与本书中提出的标准推荐治疗相比较，可能具有指导意义。在澳大利亚，由药品报销机构将集中收集的处方资料寄给开处方者本人，利用这种方式作为继续教育的手段十分有价值。

#### 4. 医院-家庭计划

越来越多的静脉给药治疗转向医院外进行。抗生素是处方中最常用的药物。这尽管并不一定有害，但对患者存在两项主要潜在的危险因素：

- 非抗菌药物因素如休息、四肢抬高、清创、宿主因素如营养、其它潜在疾病如糖尿病等的监测和治疗可能没有得到足够的重视。

- 处方中易倾向于给予作用时间长的广谱抗菌药物，如头孢曲松，治疗葡萄球菌和链球菌感染。这类处方尽管有效，但易将整个社区置于发生社区获得性耐药菌感染的不必要的危险之中，这种做法应竭力劝阻。

