

《国家抗微生物治疗指南》 —— 区域培训会

主办单位：卫生部医政司

协办单位：卫生部合理用药专家委员会、中国执业药师协会

支持单位：葛兰素史克（中国）投资有限公司



抗感染药物的药学特征

浙江大学医学院附属第一医院药剂科主任 卢晓阳教授

《国家抗微生物治疗指南(药学部分)》内容

- **抗菌药物药效学**
 - **抗菌药物药代动力学**
 - **特殊个体抗菌药物应用**
 - **抗菌药物相互作用&不良反应**
-

药效学(Pharmacodynamics)

1. 抗菌机制
 2. 细菌敏感性(MIC/MBC)
 3. 抗菌谱
 4. 抗菌特征（杀菌/抑菌）
 5. 抗生素后效应(PAE)
 6. 抗生素联合
-

选择性毒性是抗菌药物作用基础

Cell wall synthesis

Cycloserine
Vancomycin, Teichoplanin
Bacitracin
Penicillins
Cephalosporins
Monobactams
Carbapenems

Folic acid metabolism

Trimethoprim
Sulfonamides

Cell Membrane

Polymyxins

PABA

THFA
DHFA

DNA
mRNA

Ribosomes
50
30

Chloramphenicol
Transacetylase

Cell wall

DNA Gyrase Quinolones
DNA-directed RNA polymerase

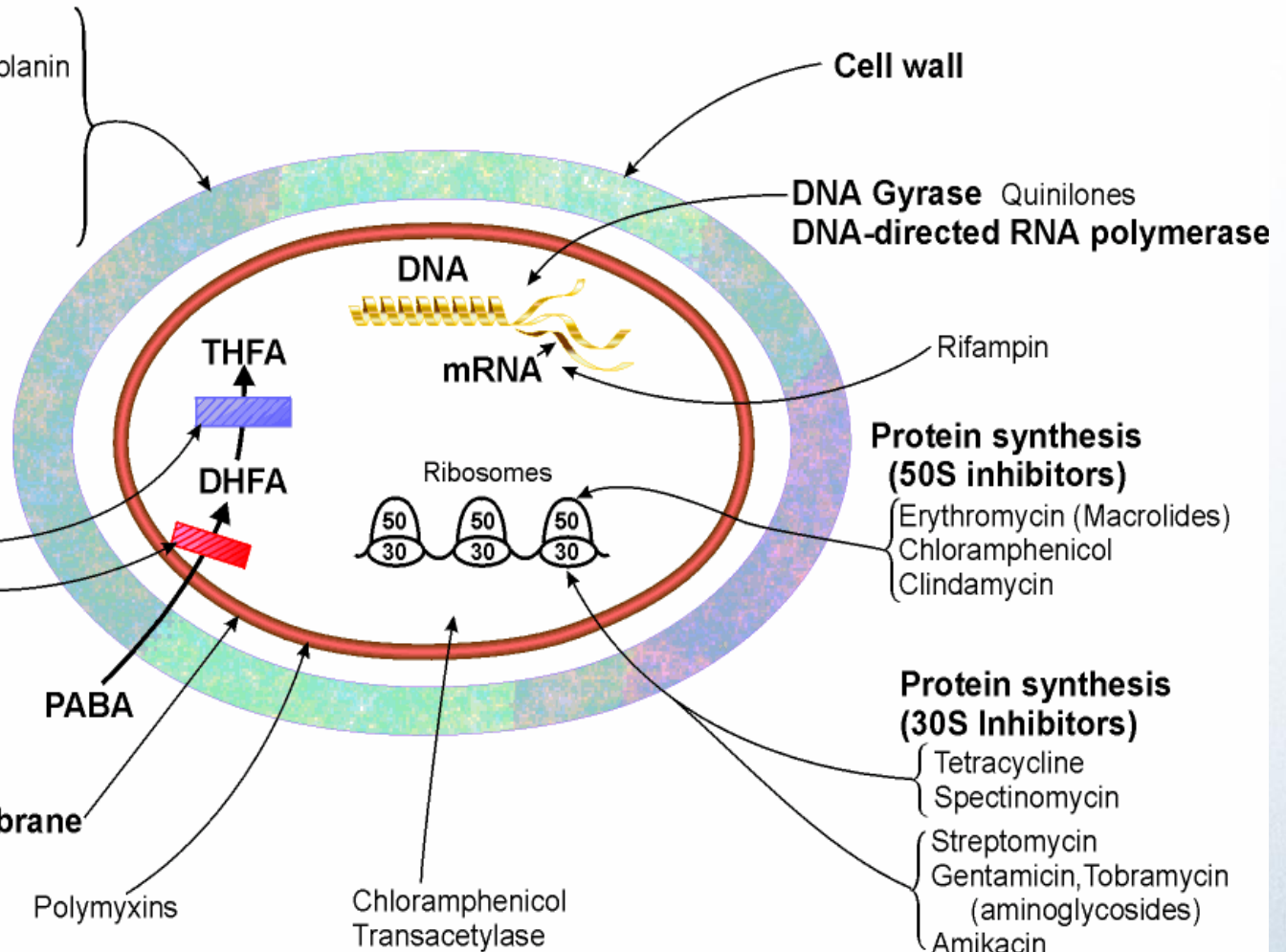
Rifampin

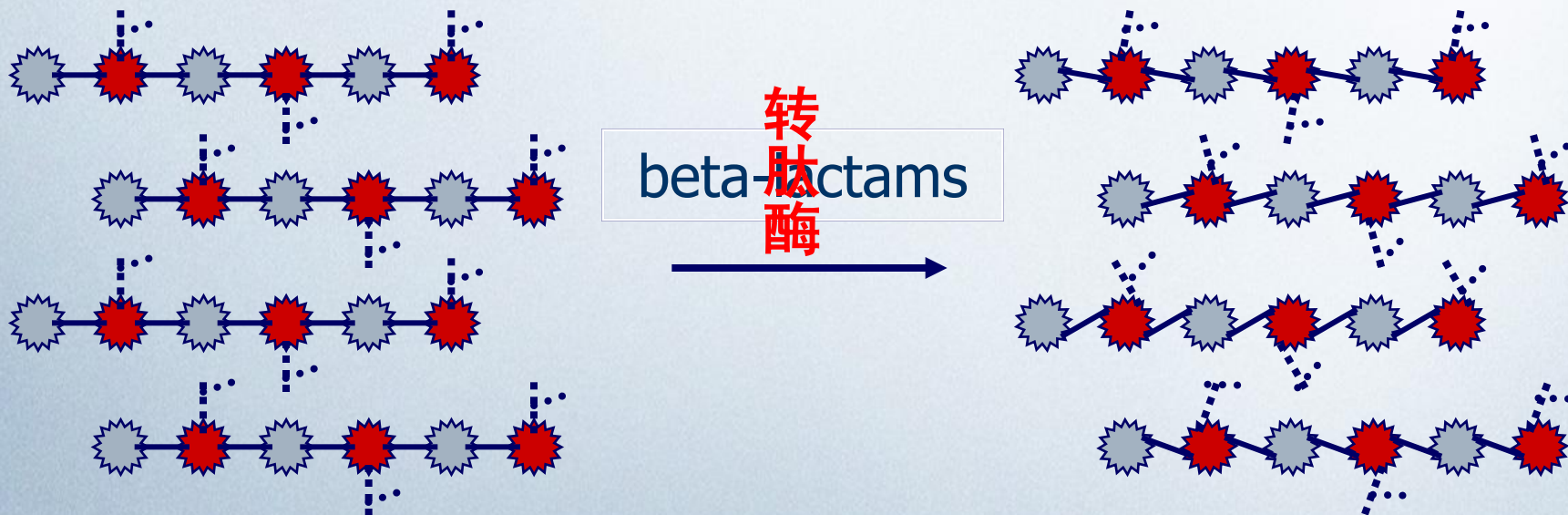
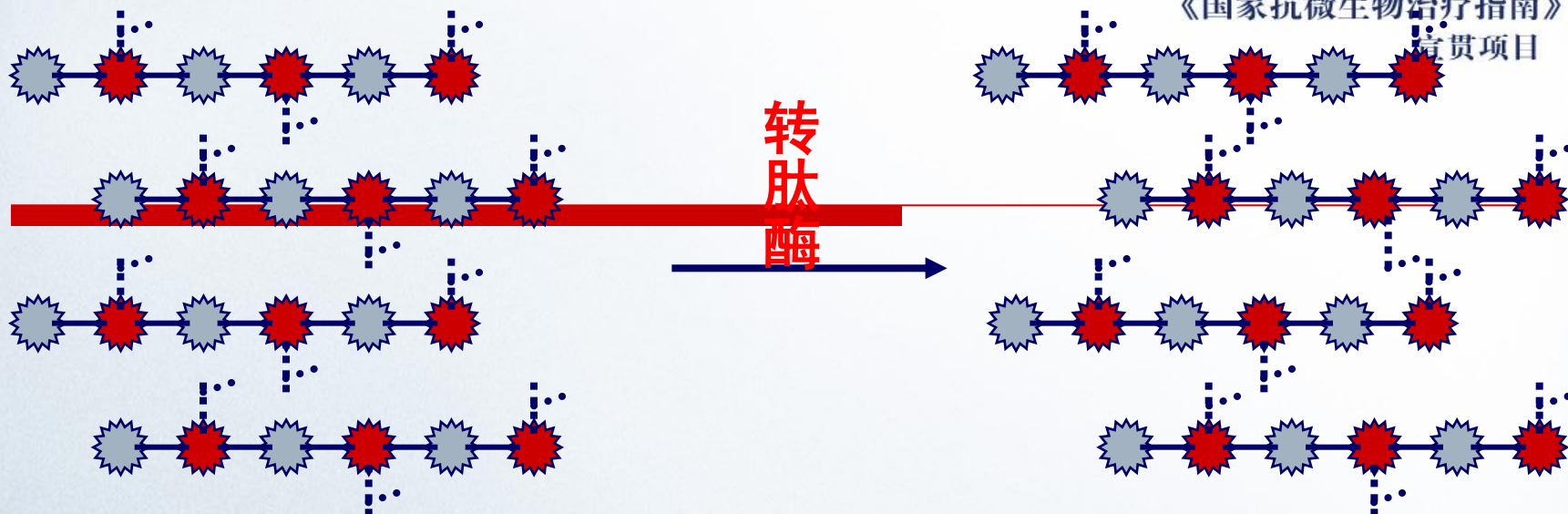
Protein synthesis (50S inhibitors)

Erythromycin (Macrolides)
Chloramphenicol
Clindamycin

Protein synthesis (30S Inhibitors)

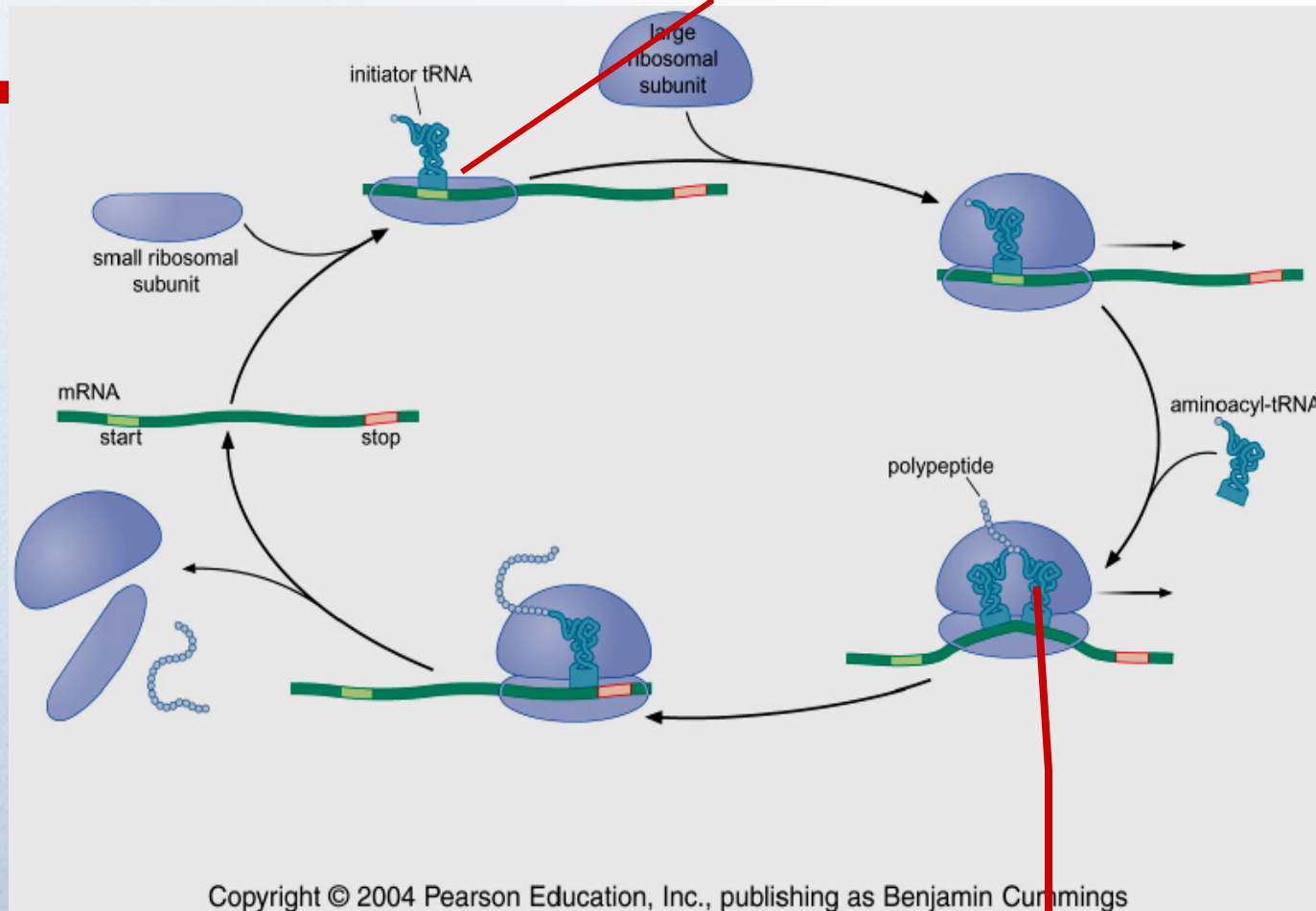
Tetracycline
Spectinomycin
Streptomycin
Gentamicin, Tobramycin (aminoglycosides)
Amikacin





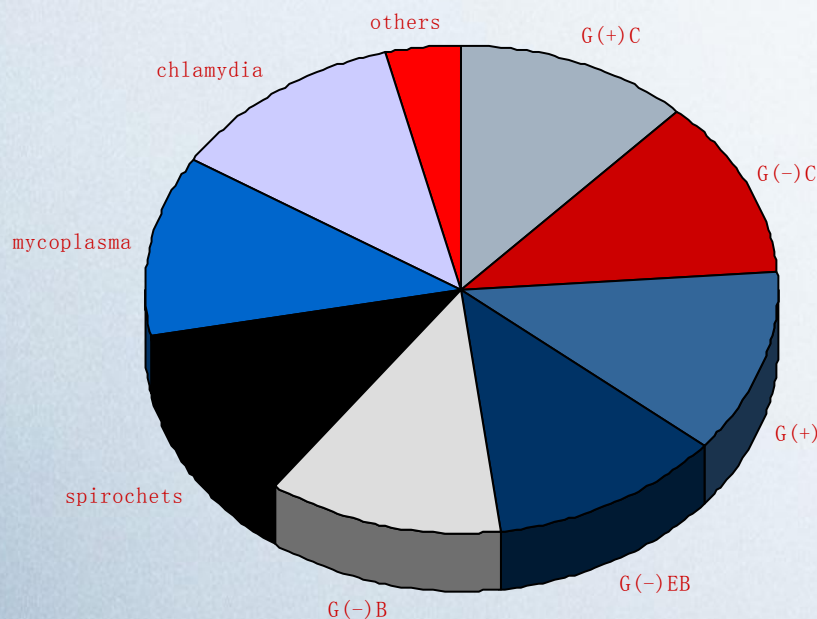
Linezolid, tetracyclin,
aminoglycoside

《国家抗微生物治疗指南》
宣贯项目

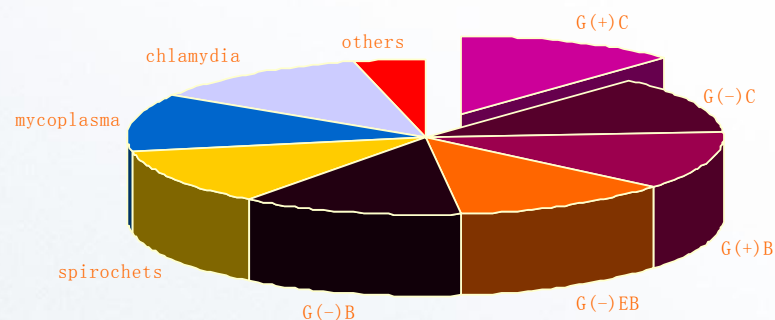


Macrolide, streptogramin,
clindamycin

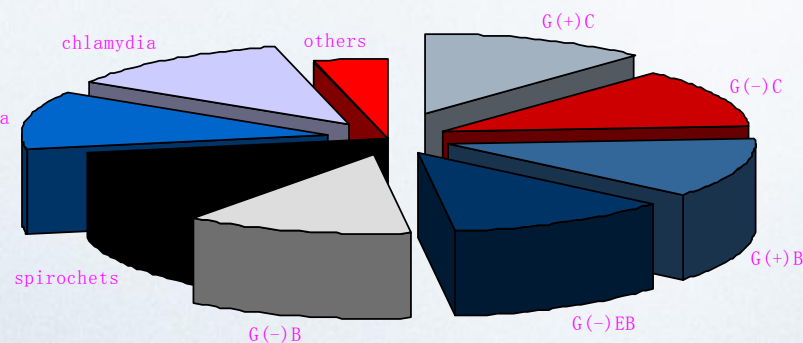
抗菌谱 (SPECTRUM)



抗生素针对菌

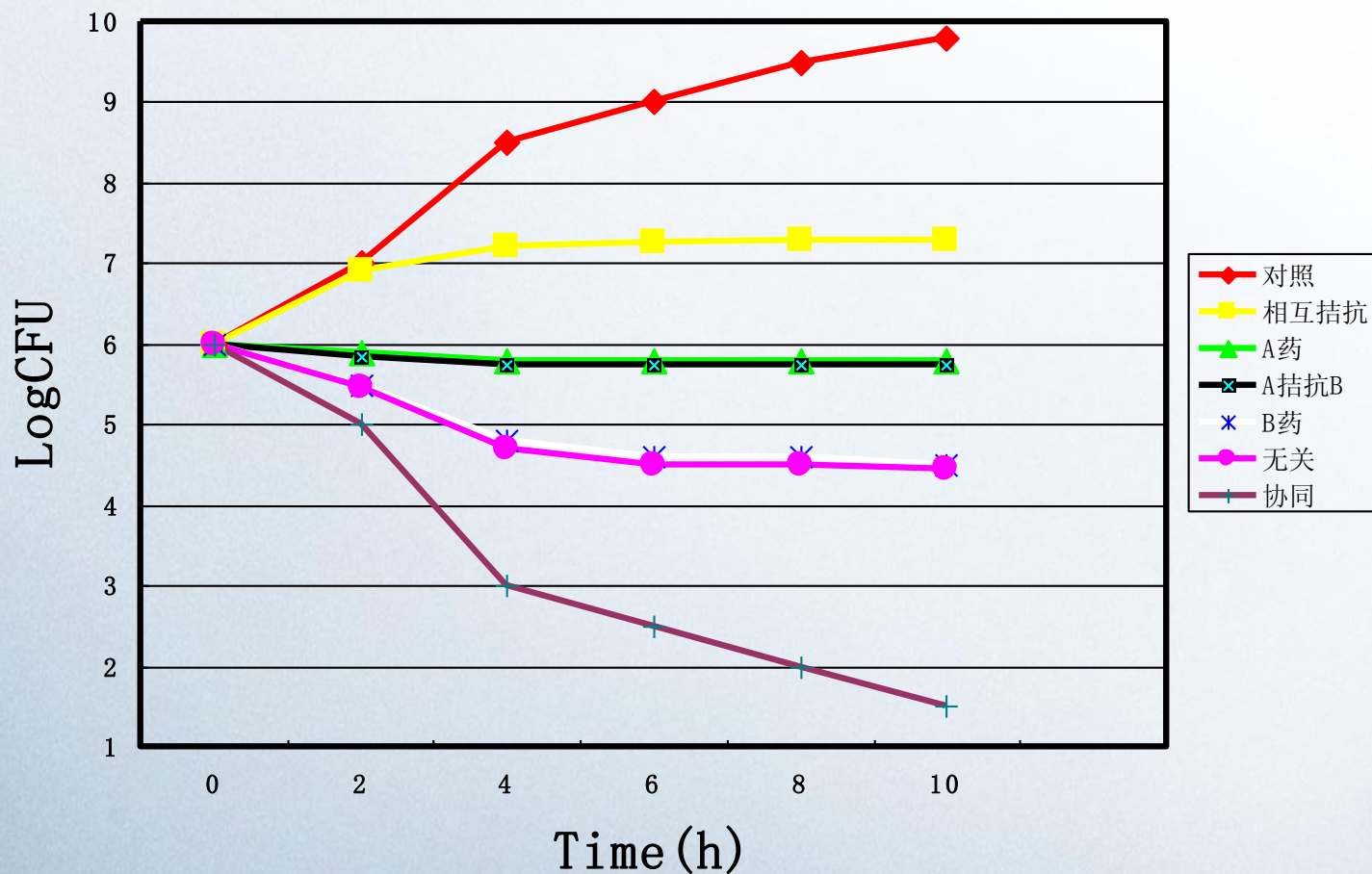


万古霉素



氟喹诺酮类

联合杀菌曲线



联合用药的优点

1.取得协同抗菌作用

磺胺+TMP

青霉素+氨基甙类

两性霉素 B+氟胞密啶

2.处理混合性感染

3.减少耐药菌产生

4.严重感染的经验治疗

联合用药的缺点

1. 不适当联合，可能产生拮抗作用
 2. 增加毒副反应发生的可能
 3. 增加医疗费用
 4. 不恰当使用可能增加耐药菌产生
-

抗菌药物抗菌谱

- 本表为概括性，由于抗菌药物使用导致细菌耐药发生，各国家/地区/医院间细菌耐药性差异巨大，本表所示抗菌谱主要指我国现阶段抗菌药物敏感性，并非各种抗菌药物上市之初的情况，临床用药最好根据各医疗机构细菌耐药情况选择。
- 此表主要依据国内近年来耐药监测结果(如Mohanrin)，但由于监测药物、目标细菌所包括内容的限制，国内缺乏资料主要依据国外结果。
- 选定大于60%（而不是大于90%）作为敏感菌判定阈值以反应不同地区差异敏感菌的持续变化，若应用大于90%作为判定敏感菌的阈值将遗漏很多有效的药物。因此本表中：+：表示敏感菌超过60%；±：表示敏感率30%-60%；0：敏感菌低于30%；空白为无资料。

抗菌药物抗菌谱

微生物	青霉素		耐酶青霉素	广谱青霉素			抗假单胞菌青霉素				碳青霉烯类				氨基糖苷类	氟喹诺酮类					
	青霉素G	青霉素V	苯双氯唑啉 氯唑夫西 西西西林 林林林林	阿莫西林 莫拉西林 林酸	氨苄西林 舒巴坦 林	替卡西林	替卡西林 克拉维酸	哌他拉唑 西巴林 坦	哌拉西林	厄他培南	比阿培南	亚胺培南	美罗培南	环丙沙星		氧氟沙星	培氟沙星	左氧氟沙星	莫西沙星	吉米沙星	
革兰阳菌																					
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	
甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	
甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌 (MSCNS)	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	
链球菌A、B、C、G族	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	+	+	+	+	

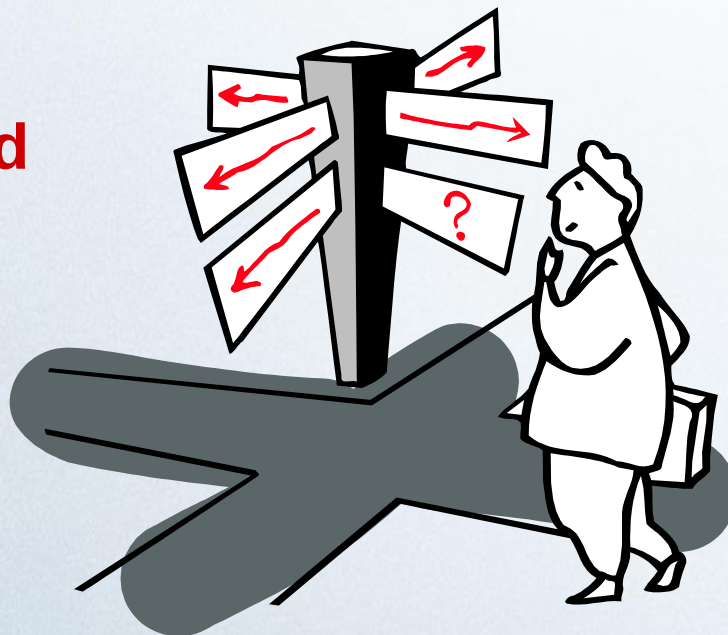
《国家抗微生物治疗指南(药学部分)》 内容

- 抗菌药物药效学
 - 抗菌药物药代动力学
 - 特殊个体抗菌药物应用
 - 抗菌药物相互作用&不良反应
-

药代动力学(Pharmacokinetics)

C_{max}

Cl_u V_d



T_{max}

A 、 β

$$C = Ae^{-at} - Be^{-bt}$$

$T_{1/2}$ 、
 AUC

抗生素药代动力学

参数: **T_{1/2}**
 C_{max}
 Site concentrations
 Excretion

生物利用度 $\neq$ 临床疗效

抗菌药物给药方案

- 药物种类
- 药物剂量
- 给药途径
- 给药次数
- 用药疗程
- 联合用药

融入了新的概念：PK/PD

Pharmacokinetics/pharmacodynamics

药代动力学 vs 药效学

ζ / Φ

AYX/MIX

C_{max} / MIC

MIC

$T > MIC$

PAE

$T_{1/2}$

AUC

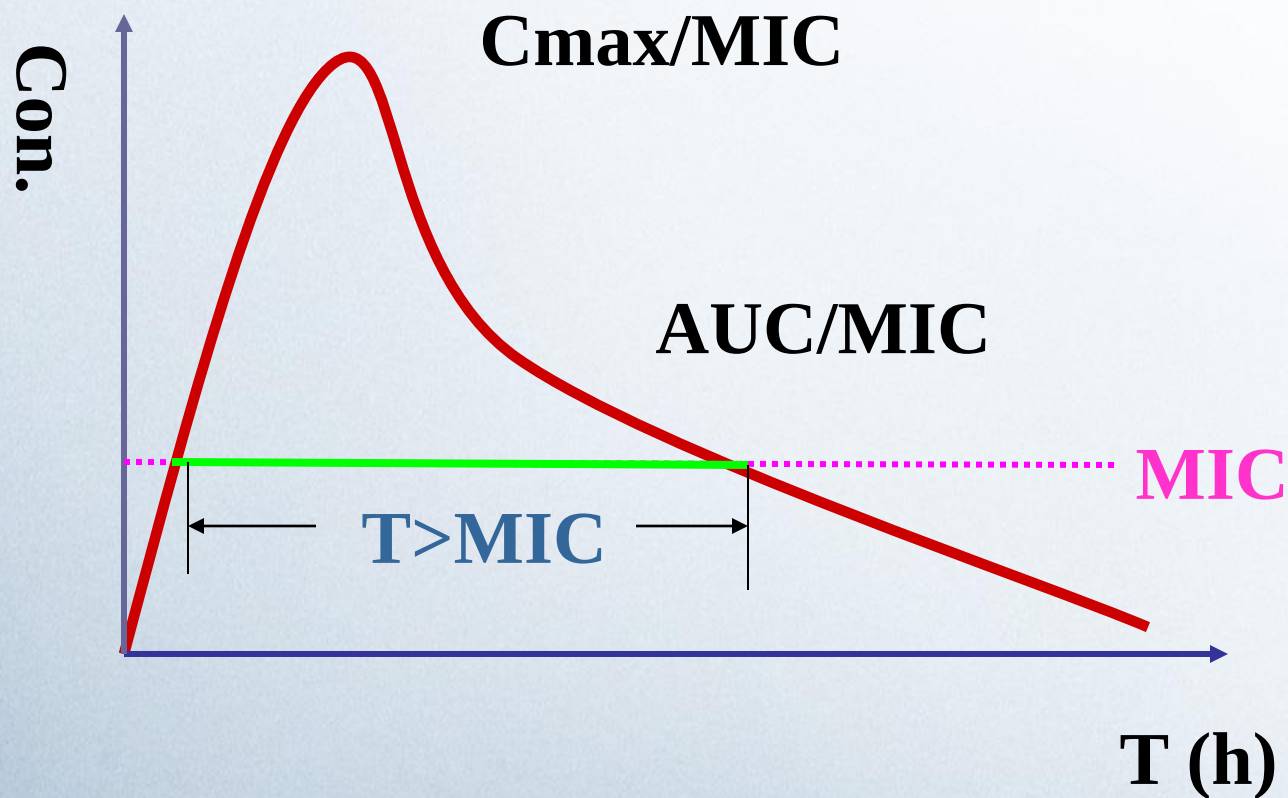
C_{max}

T_{max}

抗菌药物 PK / PD

- 研究抗菌药物在人体内动态变化中如何发挥抗菌作用，并用PK与PD参数综合描述药物抗菌特征，以期优化给药方案，使抗菌疗效极大化、不良反应最小化、并避免细菌耐药性出现。
-

抗菌药物 PK / PD

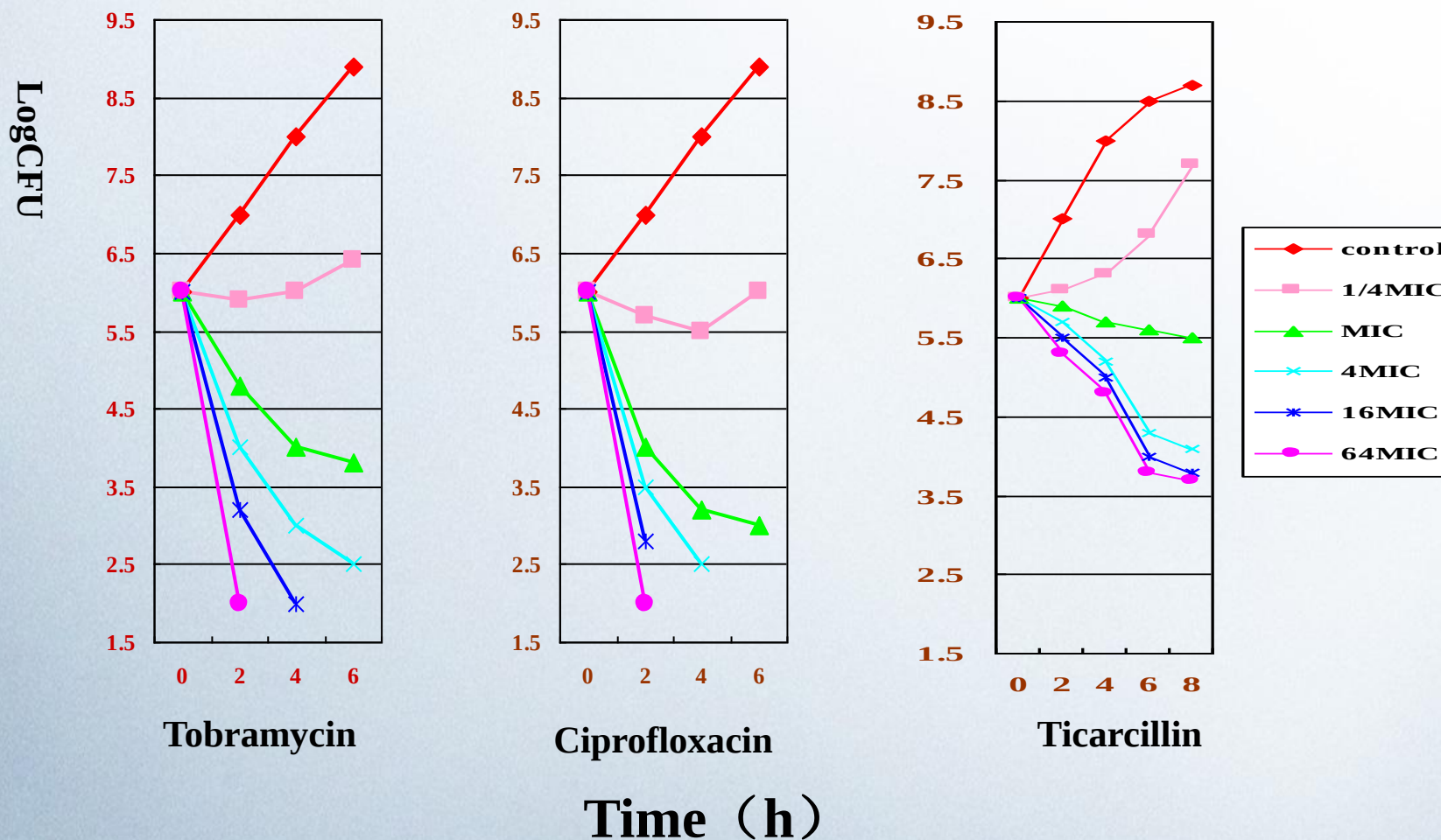


抗菌药物 PK / PD

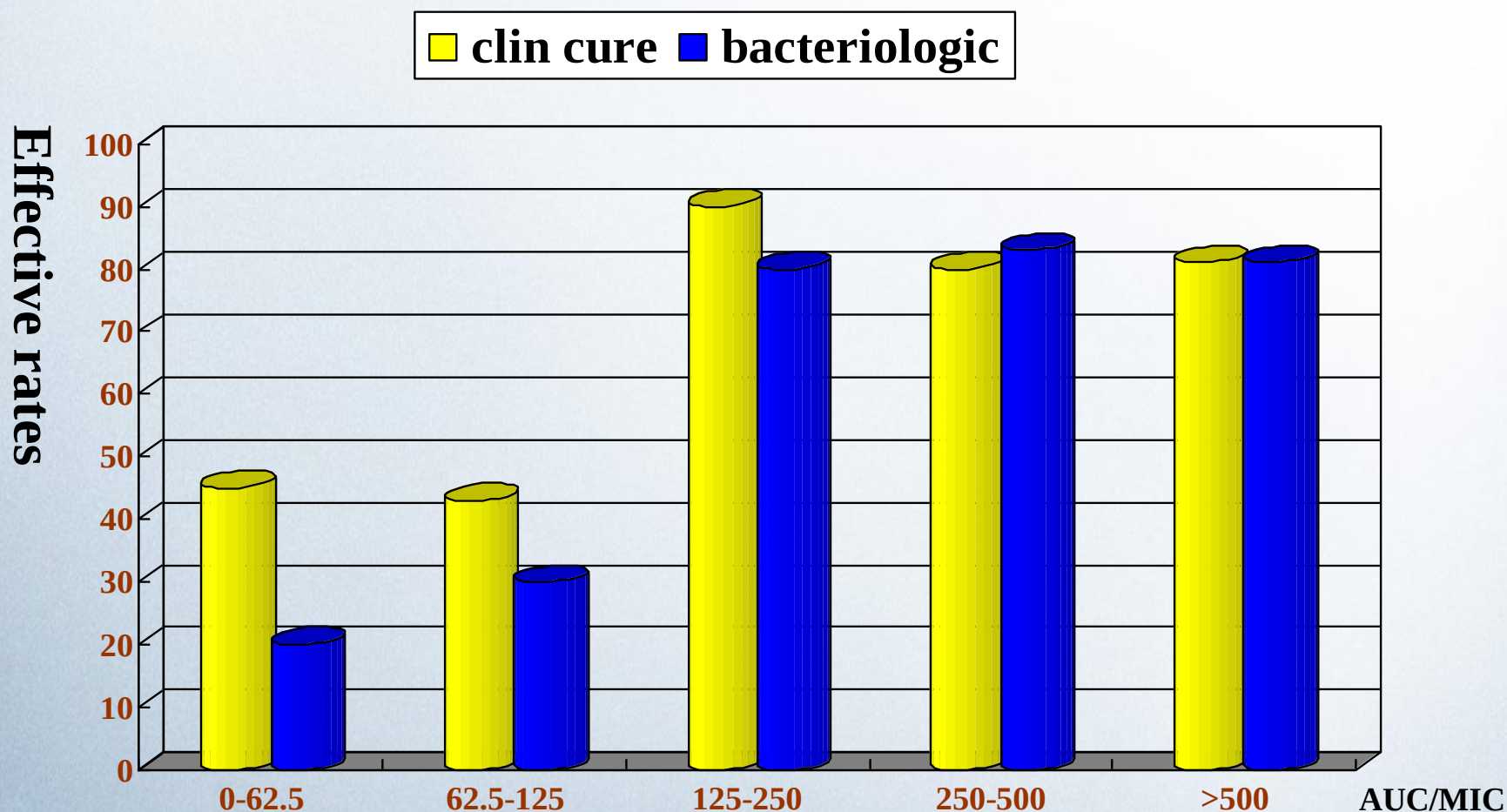
□ 抗菌药物 PK/PD 分类

- 浓度依赖性抗菌药物
- 时间依赖性抗菌药物

杀菌曲线与抗菌药物分类



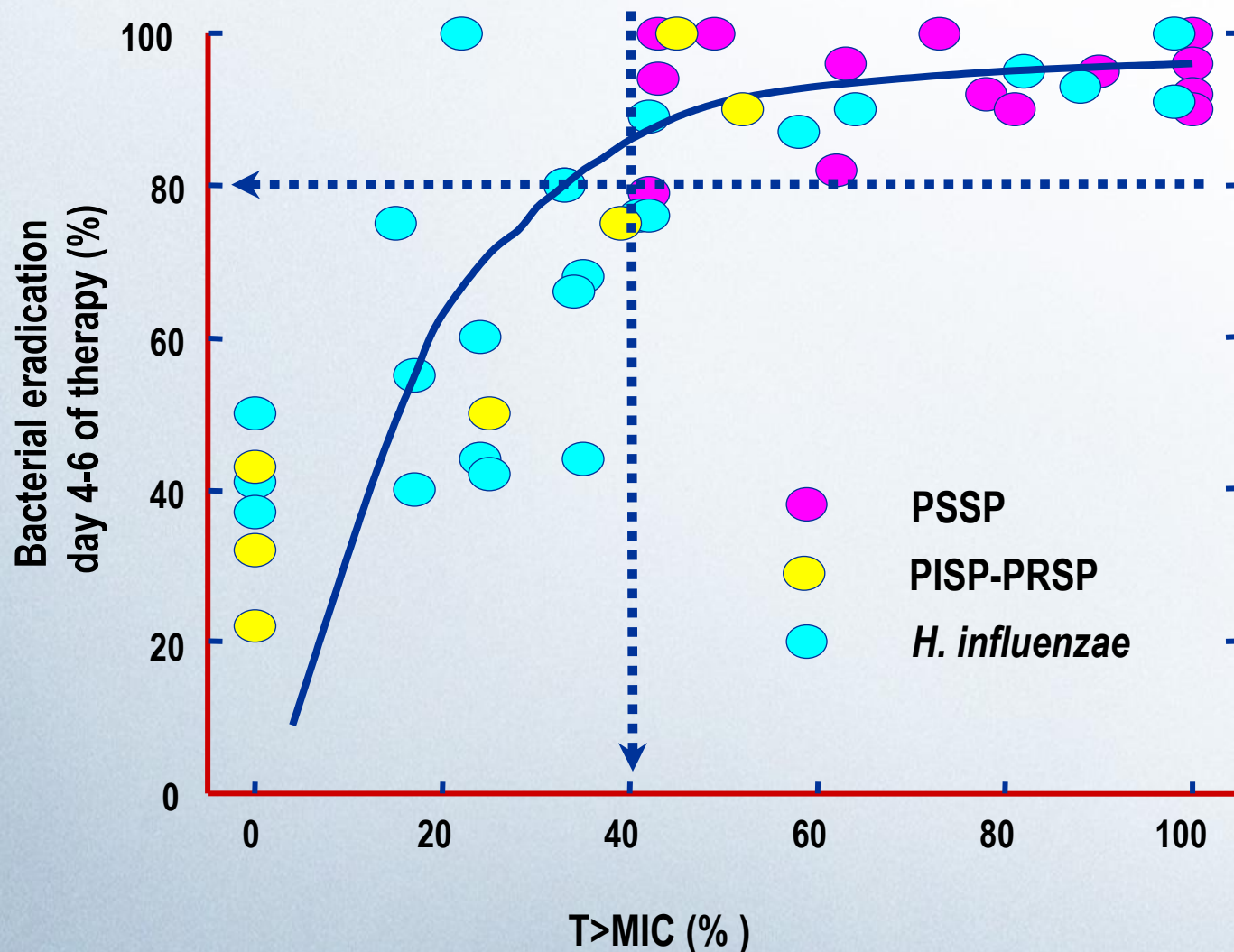
浓度依赖性抗菌作用（AUC/MIC）



浓度依赖性抗菌药物

1. 药物抗菌活性随药物浓度增加而增加
2. 临床用药目的：取得抗生素 $C_{\max}/MIC > 10$ 或 $AUC_{24}/MIC > 125$
3. 这类药物包括：氨基苷类、喹诺酮类、阿奇霉素、四环素、链阳霉素、万古霉素。

浓度非(时间)依赖性抗菌作用 ($T > MIC$)



时间依赖性抗菌药物

1. 抗生素的抗菌作用与药物浓度关系不密切，而与抗生素浓度维持在细菌MIC之上有关。
2. 临床用药目的在于维持药物浓度在细菌MIC之上一定时间，一般为40%给药间歇以上。
3. 这类药物包括： β -内酰胺类、红霉素、克拉霉素、林可霉素

AUC

也有药物持续时间的概念
既有药物浓度的概念
表示进入体内药物总量

感染治疗效果与抗生素进入体内量有关，多成正比

浓度依赖性抗生素：

- 与时间关系不密切
- PK/PD参数： C_{max}/MIC
- AUC_{0-24}/MIC 也可

时间依赖性抗生素(无PAE)：

- 与浓度关系不密切
- PK/PD参数： $T > MIC$

时间依赖性抗生素(有PAE)：

- 与浓度关系不密切
- 与进入体内药量有关
- PK/PD： AUC_{0-24}/MIC

抗菌药物药理学特点和常用剂量

药品分类	给药剂量、途径	血清药物峰浓度 mg/L	蛋白结合率 (%)	血清半衰期 (h)	肾排泄 (%)	胆汁排泄 (%)	脑脊液/血药浓度比 (%)	血胎屏障	乳汁浓度/血药浓度比 (%)	给药途径，常用剂量	生物利用度 (%)	餐时给药	非餐时给药	餐时或非餐时给药
青霉素类														
青霉素	200万U IV	20	45-65	0.5	75	19	1~3	可以	5-20	IM: 80-200万U, 分3-4次 IV: 200-2000万U, 分2-4次	<30			
普鲁卡因青霉素	30万U IM	1.6		0.5						IM: 40-80万U, qd或bid				
苄星青霉素	120万U IM	0.15	60							60-120万U, biw或qm				
青霉素V	, PO	5~6	80	1	55			可以		,bid或tid	60-73	√		
氟氯西林	,PO	6-10	95	0.75-1.5	50-65					,qid	30-50	√		
氨苄西林	, IV	47	18~22	1.0-1.5	50-70		13-14	可以		4,bid-qid				
氨苄西林	,PO	7.6	20-25	1.0-1.5				可以		0.5,qid				
磺苄西林	, IM	30	50	2.5-3.2	80					,q6h,IV				
阿莫西林	500mg PO	5.5-7.5	20	1.2	60	100-3000	13-14	可以		0.5,q6h或q8h	80			√
阿莫西林/克拉维酸钾	250/125mg, PO	5.6/3.4	20/30	1.4/1.1	60/50					,q8h	97/75			√

《国家抗微生物治疗指南(药学部分)》 内容

- 抗菌药物药效学
 - 抗菌药物药代动力学
 - 特殊个体抗菌药物应用
 - 抗菌药物相互作用&不良反应
-

特殊人群抗菌药物应用原则

- ❑ 肾功能减退患者
- ❑ 肝功能减退患者
- ❑ 老年患者
- ❑ 新生儿患者
- ❑ 小儿患者
- ❑ 妊娠期
- ❑ 哺乳期患者

* 参考国外文献为主，如新生儿、小儿、妊娠期（FDA）

肾功能损伤者感染抗菌药物选用

可选用，按原治疗量或略减量

红霉素、利福平、多西环素、克林霉素、氨苄西林、阿莫、哌拉西林、美洛西林、苯唑西林、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、氯霉素、两性霉素B、异烟肼、乙胺丁醇、甲硝唑、酮康唑

可选用，剂量需中等度减少者

青霉素、羧苄西林、阿洛西林、头孢唑啉、头孢噻吩、头孢氨苄、头孢拉定、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢他啶、头孢唑肟、拉氧头孢、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、SMZ+TMP*

避免应用，确有指征应用时在血药浓度监测下显著减量应用

庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星、卡那霉素、链霉素等氨基糖苷类、万古霉素、替考拉宁、氟胞嘧啶

不宜用者

四环素类**、呋喃妥因、萘啶酸

*在血药浓度监测条件下应用 **除多西环素外

肾功能损伤抗菌药物剂量调整

药物分类	正常给药剂量	调整		肾功能不全时药物剂量调整	血液透析	CRRT ¹
		减 量	延 长 间 期	肌酐清除率估算值（CLcr，ml/min）		
青霉素类						
青霉素(IV或IM)	IM: 80-200万U, q8-6h;IV:200-2000万U, q12-6h	+	+	>50:100%;10-50:75%;<10:20-50%	血透后，按Ccr<10给药	
普鲁卡因青霉素(IV)	IM: 40-80万U, qd或bid	+	+	>50:100%;10-50:75%;<10:20-50%		
苄星青霉素(IM)	60-120万U, biw或qm	+	+	>50:100%;10-50:75%;<10:20-50%		
青霉素V(PO)	0.25g,q6h或q8h	+	+	≥10: 0. 25g-0.5g q6-8h;<10: 0.25g-0.5g q8-12h	血透后，按Ccr<10给药	
氟氯西林（PO）	0.25g,qid	+	+	≥10:无需调整剂量;<10:减量或延长给药间隙		
氨苄西林(IV)	4-8g,分2-4次	+	+	>50: 1-2 g q6h;10-50: 1-2 g q6-12h;<10: 1-2 g q12-24h	血透后，按Ccr<10给药	
氨苄西林(PO)	0.5-1g,qid	+	+	>30: 0.25-0.5g q6h;10-30: 0.25-0.5g q8-12h;<10: 0.25-0.5g q12-24h	血透后，按Ccr<10给药	

肝功能减退时抗菌药物的应用

药物	对肝脏的作用	肝病时应用
大环内酯类	自肝胆系统清除减少； 酯化物具肝毒性	按原量慎用减量应用， 避免应用其酯化物
林可类	半减期延长，清除减少转氨酶增高	减量慎用
氯霉素	在肝内代谢减少，血液系毒性	避免使用
利福平	可致肝毒性，可与胆红素竞争酶结合致 高胆红血症	避免使用，尤应 避免与异烟肼同用
异烟肼	乙酰肼清除减少，具肝毒性	避免使用或慎用
两性B	肝毒性、黄疸	禁用
四环素	严重肝脂肪变性	避免使用
磺胺	肝内代谢，与胆红素竞争血浆蛋白结合， 引起高胆红素血症	避免使用
酮康唑、咪康唑	肝内代谢灭活，肝病时灭活减少	避免使用，或监测 血药浓度慎用
哌拉、阿洛西林	肾、肝清除，肝病时清除减少	严重肝病时间减量慎用
头孢噻肟、噻吩	肾、肝清除，严重肝病清除减少	严重肝病时间减量使用

抗菌药物				肝功能减退时应用
青霉素 头孢唑啉 头孢他啶	庆大霉素 妥布霉素 阿米卡星等 氨基糖苷类	万古霉素 去甲万古霉素 多粘菌素	氧氟沙星 左氧氟沙星 环丙沙星 诺氟沙星	按原治疗量应用
哌拉西林 阿洛西林 美洛西林 羧苄西林	头孢噻吩 头孢噻肟 头孢曲松 头孢哌酮	红霉素 克林霉素	甲硝唑 氟罗沙星 氟胞嘧啶 伊曲康唑	严重肝病时减量慎用
林可霉素	培氟沙星	异烟肼*		肝病时减量慎用
红霉素酯化物 四环素类 氯霉素 利福平	两性霉素B 酮康唑 咪康唑 特比萘芬	磺胺药		肝病时避免应用

主要由肝脏清除的药物，肝功能减退时清除明显减少，但并无明显毒性反应发生，肝病时仍可正常应用，但需谨慎，必要时减量给药，治疗过程中需严密监测肝功能。**红霉素等大环内酯类（不包括酯化物）、林可霉素、克林霉素属此类。**

肝功能减退者抗菌药物使用

药物分类	肝内代谢	经肝（胆汁清除	备注	肝功能不全时使用推荐
青霉素类				
青霉素	19%在肝内代谢	少量		无需调整剂量
普鲁卡因青霉素	同青霉素			
苄星青霉素	同青霉素			
青霉素V	同青霉素			
氟氯西林		少量	少数患者用药后发生胆汁淤积和转氨酶升高	慎用
氨苄西林	12%-50%在肝内代谢	0.10%	少数患者用药后出现慢性胆汁淤积、黄疸、严重的多形性红斑	慎用
磺苄西林		<20%	可见转氨酶一过性增高	慎用
阿莫西林		<30%	少数患者用药后偶见血清转氨酶升高	酌情减量
阿莫西林/克拉维酸钾	同阿莫西林			
氨苄西林/舒巴坦钠	同氨苄西林			
替卡西林		少量	偶有血清转氨酶升高，甚至出现恶心、呕吐、肝肿大和压痛等轻型无黄疸型肝炎症状，肝活检显示点状肝细胞坏死。	慎用

抗微生物药在妊娠期应用的危险性分类

FDA分类	抗微生物药			
A. 在孕妇中研究证实无危险性				
B. 动物中研究无危险性，但人类研究资料不充分，或对动物有毒性，但人类研究无危险性	青霉素类 头孢菌素类 青霉素类 + β 内酰胺酶抑制剂 氨曲南 美罗培南 厄他培南	红霉素 阿奇霉素 克林霉素 磷霉素	两性霉素B 特比萘芬 利福布丁 乙胺丁醇	甲硝唑 呋喃妥因
C. 动物研究显示毒性，人体研究资料不充分，但用药时可能患者的受益大于危险性	亚胺培南/西司他丁 氯霉素 克拉霉素 万古霉素	氟康唑 伊曲康唑 酮康唑 氟胞嘧啶	磺胺药/甲氧苄啶 氟喹诺酮类 利奈唑胺	乙胺嘧啶 利福平 异烟肼 吡嗪酰胺
D. 已证实对人类有危险性，但仍可能受益多	氨基糖苷类	四环素类		
X. 对人类致畸，危险性大于受益	奎宁	乙硫异烟胺	利巴韦林	

新生儿应用可能发生不良反应的抗菌药物

抗菌药物	不良反应	发生机制
氯霉素	灰婴综合征	肝酶不足，氯霉素与其结合减少，肾排泄功能差，使血游离氯霉素浓度升高
磺胺药	脑性核黄疸	磺胺药替代胆红素与蛋白的结合位置
喹诺酮类	软骨损害(动物)	不明
四环素类	齿及骨骼发育不良，牙齿黄染	药物与钙络合沉积在牙齿和骨骼中
氨基糖苷类	肾、耳毒性	肾清除能力差，药物浓度个体差异大，致血药浓度升高
万古霉素	肾、耳毒性	同氨基糖苷类
磺胺药及呋喃类	溶血性贫血	新生儿红细胞中缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

《国家抗微生物治疗指南(药学部分)》 内容

- 抗菌药物药效学
 - 抗菌药物药代动力学
 - 特殊个体抗菌药物应用
 - 抗菌药物相互作用&不良反应
-

药物不良反应&分类

- 药物不良反应：指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。
- 分类：
 - 量效关系密切型；
 - 量效关系不密切型；
 - 长期用药致病型；
 - 药后效应型。

神经系统

- 喹诺酮类;
 - β -内酰胺类;
 - 氨基糖苷类;
 - 抗结核药物;
 - 氯霉素;
 - 乙胺丁醇;
 - 抗真菌药物.
-

循环系统

- 喹诺酮类；
- 大环内酯类；
- 氟霉素；
- 抗真菌药物；

消化系统

- 肝损害
 - 四环素类
 - 大环内酯类
 - 喹诺酮类
 - 抗结核药物
 - 磺胺药物
 - 抗真菌药物
 - β -内酰胺类
 - 抗菌药物相关性腹泻
-

肾损害

- 氨基糖苷类;
 - 两性霉素B;
 - 多粘菌素;
 - 磺胺类;
 - 四环素类;
 - β -内酰胺类;
 - 糖肽类;
-

血液&骨髓

- 氟霉素;
 - 磺胺类;
 - β -内酰胺类;
 - 恶唑烷酮类;
 - 喹诺酮类;
 - 两性霉素B;
 - 大环内酯类.
-

皮肤&过敏反应

- 过敏：所有类别抗菌药物
 - 红人综合症：
 - 糖肽类
 - 棘白霉素类
 - 光敏反应：
 - 喹诺酮类；
 - 磺胺类；
 - 唑类抗真菌药物；
 - 四环素类
-

其他特殊反应

- 骨骼&肌肉
 - 四环素类;
 - 喹诺酮类;
 - 链阳霉素;
 - 大托霉素;
 - 血糖
 - 喹诺酮类
 - 跟腱炎&断裂
 - 肺: 呋喃妥因
-

抗菌药物不良反应

药物分类	不良反应	
青霉素类		
青霉素	青霉素类药物可引起下列不良反应： 1. 过敏反应：较常见，包括荨麻疹等各类皮疹、间质性肾炎、哮喘发作和血清病型反应等，过敏性休克偶见，用药前应进行青霉素皮试； 2. 胃肠道反应：口服青霉素可引起舌炎、胃炎、恶心、呕吐、腹泻等，全身给药有时也可引起恶心、食欲不振等反应。 3. 肝功能异常：轻者为一过性转氨酶升高，重者可发生胆汁郁积性肝炎。耐酶青霉素发生率较高，氟氯西林报道最多。 4. 青霉素脑病：大剂量静滴或鞘内给药可导致抽搐、肌肉阵挛、昏迷及严重精神症状，多见于婴儿、老年人和肾功能不全患者； 5. 血液系统异常：青霉素类可引起溶血性贫血，中性粒细胞减少症或白细胞减少症等。 6. 二重感染：可出现耐青霉素金葡萄菌、革兰阴性杆菌或念珠菌二重感染。	青霉素治疗梅毒、钩端螺旋体病等疾病时可发生赫氏反应和治疗矛盾。
普鲁卡因青霉素		
苄星青霉素		
青霉素V		国内有引起剥脱性皮炎的报道。
氟氯西林		有引起急性肾功能衰竭、出血性肠炎以及腹绞痛等的报道。
氨苄西林		国内报道少见的不良反应包括肝毒性反应、消化性溃疡、出血性肠炎、粒细胞减少、多形性红斑、药物热等。
磺苄西林		药疹发生率为1.2%，静滴过快可引起血栓性静脉炎。
阿莫西林		可引起注射部位疼痛和静脉炎、电解质紊乱(低钾血症或高钠血症)，剂量依赖性凝血功能障碍，紫癜和出血，出血性膀胱炎，尤其是囊性纤维化患者。
阿莫西林/克拉维酸钾		国外文献报道克拉维酸可引起罕见的可逆性胆汁淤积性肝炎。
氨苄西林/舒巴坦钠		
替卡西林		有引起罕见的下颌震颤的报道。
替卡西林/克拉维酸钾		有引起烦躁、抽搐，白细胞、血小板减少，严重粒细胞减少的报道。
哌拉西林		严重不良反应包括过敏性休克、中毒性大疱型表皮松解症、剥脱性皮炎、急性肾功能衰竭、低钾血症、频发室早、出血性膀胱炎、生殖器水肿和排尿困难等。
哌拉西林/舒巴坦		个别病例可见凝血功能异常、电解质紊乱(高钠血症)。
哌拉西林/他唑巴坦钠		
美洛西林		
阿洛西林		

抗菌药物相互作用

抗 感 染 药 物 (A)	其他药物 (B)	作用
青霉素	氯霉素、红霉素、四环素类、磺胺药等抑菌剂	干扰A的杀菌活性
	丙磺舒、阿司匹林、吲哚美辛、保泰松、磺胺药	减少A在肾小管的排泄，A血药浓度增高，毒性也可能增加
	重金属，特别是铜、锌和汞	B可破坏A的氧化噻唑环
	甲氨蝶呤	降低B的肾脏清除率，增加毒性
	考来烯胺、考来替泊	降低A的血药浓度
	酸性的葡萄糖注射液或四环素注射液	破坏A的活性
	头孢噻吩、林可霉素、四环素、万古霉素、琥乙红霉素、两性霉素B、去甲肾上腺素、间羟胺、苯妥英钠、盐酸羟嗪、丙氯拉嗪、异丙嗪、维生素B族、维生素C等	A输液加入B后将出现混浊
	华法林	B作用增强
	口服避孕药	降低B的效果
	伤寒活疫苗	降低B的免疫效应
阿洛西林	氯霉素、红霉素、四环素类、磺胺药等抑菌剂	干扰A的杀菌活性
	伤寒活疫苗	降低B的免疫效应
	氨基糖苷类	协同抗菌作用
	头孢噻肟、环丙沙星	减慢B在体内的清除
	丙磺舒、阿司匹林、吲哚美辛、保泰松、磺胺药	减少A在肾小管的排泄，A血药浓度增高，毒性也可能增加
	华法林	B作用增强
	溶栓药	可能会导致严重出血

THANKS

微博:

sina: @国家抗微生物治疗指南

sohu: @国家抗微生物治疗指南