

## 抗生素的合理应用<sup>①</sup>

董宗祈

抗生素在临床的广泛应用已使不少感染性疾病的预后大有改观,但它同时也带来了许多严重的不良后果。如何合理应用抗生素,已成为临床工作中十分关注的问题。本文将从抗生素的作用机制入手讨论抗生素在临床的合理应用。

### 1 抗生素后效应与临床用药的关系

抗生素后效应(Post antibiotic effect, PAE)是指细菌与抗生素短暂接触,当药物消除后,细菌的生长仍受到抑制的效应。它是评价抗生素的重要参数,是设计临床给药方案的重要依据。PAE的产生与药物对细菌生长繁殖规律的影响有关;与人体免疫机制在杀灭细菌过程中的重要作用有关;前二者协同作用十分重要。调整给药时间,可根据血药浓度超过 MIC 或 MBC + PAE 的持续时间确定。

(1)β-内酰胺类抗生素:①青霉素类:PAE = 1.4 h;②头孢菌素类:头孢唑啉的 PAE = 1.2 ~ 4.5 h;头孢噻肟的 PAE = 4.6 h;头孢孟多的 PAE = 3.9 h。

(2)氨基糖甙类抗生素:卡那霉素的 PAE = 2.7 h;庆大霉素的 PAE = 3.5 h ~ 4.6 h,妥布霉素的 PAE = 2.7 ~ 6.5 h。

(3)氟喹酮类抗生素:PAE = 1 ~ 2

h,如果血药浓度为 6 mg/ml 时,各药的 PAE 可持续 2 ~ 5 h,各药对大肠杆菌的 PAE 比对金葡菌长。

PAE 的研究仍在不断深入和发展。多种抗生素对相同的细菌具有不同的 PAE;同一种抗生素对不同的细菌具有不同的 PAE;PAE 的长短与药物浓度呈依赖关系。

### 2 抗生素的时间和浓度依赖性

依赖性与临床用药的关系:时间依赖性抗生素,即当抗生素的血药浓度或组织浓度在致病菌的 MIC 以上时才有抗菌效应,低于 MIC 时则细菌可再生长繁殖。当血药浓度一旦超过致病菌 MIC 4 倍时,其杀菌效应便达到饱和程度,继续增加血药浓度,其杀菌效应也不再有多大的增加,这种情况下血药峰浓度或 AUC 与杀菌作用关系不大,血药浓度超过细菌 MIC 或 MBC 的接触时间是临床疗效的预测因素。即 50% 以上的给药间歇时间的血药浓度要能维持在细菌的 MIC 以上。

β-内酰胺类抗生素属于时间依赖性抗生素,它们对金葡菌有 PAE,对革兰氏阴性杆菌和链球菌没有 PAE。

为了延长 β-内酰胺类抗生素的血药浓度,使其达到 MIC 以上的时间,其方法有以下几种:①采用延长其药物

的排出时间;②低剂量多次给药;③持续静脉给药;④选用长半衰期而作用相等的 β-内酰胺类抗生素;⑤先静滴后口服,作序贯治疗。

浓度依赖性抗生素,即体外实验证明,当 CP MAX/MIC = 8 ~ 10 倍时,可达到最大杀菌效应,为提高疗效,将传统的总剂量分作 2 ~ 3 次静脉滴注的药物,改为 1 日 1 次静脉点滴,可达到最好疗效。氨基糖甙类抗生素为浓度依赖性抗生素,1 日给药 1 次,不仅疗效与 1 日 2 ~ 3 次静点疗效相同,而且耳、肾毒性也有所减轻,这与肾脏的皮质和内耳的淋巴液中的药物积累量较小有关。

### 3 细菌耐药问题与临床用药的关系

60 年代前出现了链球菌和以后的葡萄球菌耐药性,70 年代革兰氏阴性菌,尤其是绿脓杆菌,成为院内最难对付的细菌。80 年代革兰氏阳性菌耐药问题再次出现,头孢菌素的应用似乎诱发了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和肠球菌的增加。90 年代面临的三大问题,即①G<sup>-</sup>性菌中的 β-内酰胺酶,特别是超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)问题;②先是肠球菌后是葡萄球菌发生了耐万古霉素的问题;③其他细菌的耐药问

① 作者单位:430016 武汉市儿童医院

题。

$\beta$ -内酰胺酶可使 $\beta$ -内酰胺类抗生素失活,其机理是酶与 $\beta$ -内酰胺的羧基的共价结合,使其酰胺链水解。

ESBL是丝氨酸蛋白酶的衍生物,是由 $\beta$ -内酰胺上的1~4氨基酸发生突变而来,通过质粒传播。质粒是细菌染色体以外的DNA。ESBL可包裹抗生素,有的与抗生素结合,有些不结合,其结果是水解 $\beta$ -内酰胺环。ESBL最常見于肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌,二者的质粒上还常常携带着其他抗生素耐药的基因,包括妥布霉素耐药基因、庆大霉素耐药基因、增效新诺明耐药基因,甚至包括特美汀、环丙沙星等。

ESBL肺炎克雷伯杆菌败血症中的1/3是由使用了第三代头孢菌素诱导的,另2/3是院内交叉感染引起的。病原菌是具有ESBL的大肠杆菌和克雷伯杆菌,应用加用了 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的抗生素可取得较好的疗效。

80年代由于耐甲氧西林金葡萄菌(MRSA)的增加,万古霉素的应用大幅度上升,1989年后出现了耐万古霉素肠球菌(VRE),1996年耐药率已上升至18%。1996年和1997年分别在日本和美国发现3例对万古霉素敏感性降低的金葡萄菌株。

#### 4 合理应用抗生素

抗生素的合理应用是指:针对致病病原菌,选用合适的抗生素,正确的剂量、恰当的疗程,达到消灭病原菌和控制感染的目的,同时支持治疗以增强机体免疫功能,并防止药物不良反应的发生。

(1)合理选用:选用最佳类型和品种。①根据临床诊断和感染部位先进行经验治疗,经验治疗应考虑社区感染或院内感染、新生儿或年长儿感染、营养好或营养不良基础上的感染、急性或慢性感染、感染的不同部位、当地耐药菌株的流行情况及变迁情况等等。②根据抗生素的抗菌谱、抗菌活性、体内外药代动力学特点及临床使用中抗生素的药效学特点、不良反应、药源及价格等,选用合适的类别及品种。③病因特异性治疗,应用抗生素前应采集相应的标本作病原学检查或培养,根据细菌学诊断及药敏结果,选用敏感抗生素,即由经验治疗转为病因治疗。

(2)合理使用:选择最佳给药方案采用正确的剂量、合适的给药途径、给药间隔时间和恰当疗程,使之达到最大杀菌(抑菌)效应,并尽量减少毒副作用。

(3)合理联用:选择最佳联用方案。联用指征如下:①病因不明的严重感染;②单一抗生素不能控制的严重感染;③单一抗生素不能控制的混合感染;④长期用药细菌有产生耐药可能性

者。

(4)联用的机理:①二者作用机理相同,作用环节或作用点不同,如磺胺抑制二氢叶酸合成酶,TMP抑制二氢叶酸还原酶,使细菌叶酸代谢双重受阻。又如青霉素作用于PBP-2,使细菌成为球状体,美西林作用于PBP-3,使细菌形成丝状体。②二者作用机理不同,有协同作用,如青霉素和头孢类抗生素作用于细菌细胞壁,使其形成受阻,而氨基糖甙类抗生素易通过受损的细胞壁,进入菌体靶位发挥作用。③与酶抑制剂联合,如:氨苄青霉素+青霉烷砜=舒氨新;阿莫西林+棒酸=安美汀;替卡西林+棒酸=特美汀;头孢哌酮(先锋必)+青霉烷砜=舒普深;亚胺硫霉素+去氢肽酶抑制剂=泰能。④以不同的方式抑制不同的耐药菌株,如:羧苄青霉素和氧哌嗪青霉素之一种+丁胺卡那霉素,对粪链球菌、鼠伤寒沙门氏菌、绿脓杆菌、克雷伯杆菌感染效果较好;万古霉素+利福平对MRSA疗效最佳;第三代头孢菌素+氨基糖甙类对肺炎杆菌有效;羟氨苄+氨基糖甙类对流感杆菌有效;泰能对绿脓杆菌和克雷伯杆菌有效;罗力得+新诺明对流感杆菌有效。

(收稿日期:1999-03-16)

(本文编辑:黄榕)