

抗菌药临床应用严格管理 促进药物研发与生产改革

华山医院

传染病科
抗生素研究所

张永信



面临挑战

- 细菌种类变迁与耐药性显著加重
- 自上而下抗菌药临应用的严格管理
- 医患关系复杂,医疗机构与医药企业生存发展压力大

2010年中国CHINET细菌耐药监测

主要地区14所教学医院收集47850株
KB法药敏，CLSI 2009版判断结果
G+ 28.4%，G- 71.6%

- 朱德妹等,中国感染与化疗杂志 11:321, 2010

感染变化

G⁻ (71.6%)

肠杆菌科耐药产ESBLs增加
葡萄糖非发酵菌耐药增加
(绿脓、不动、产碱...)

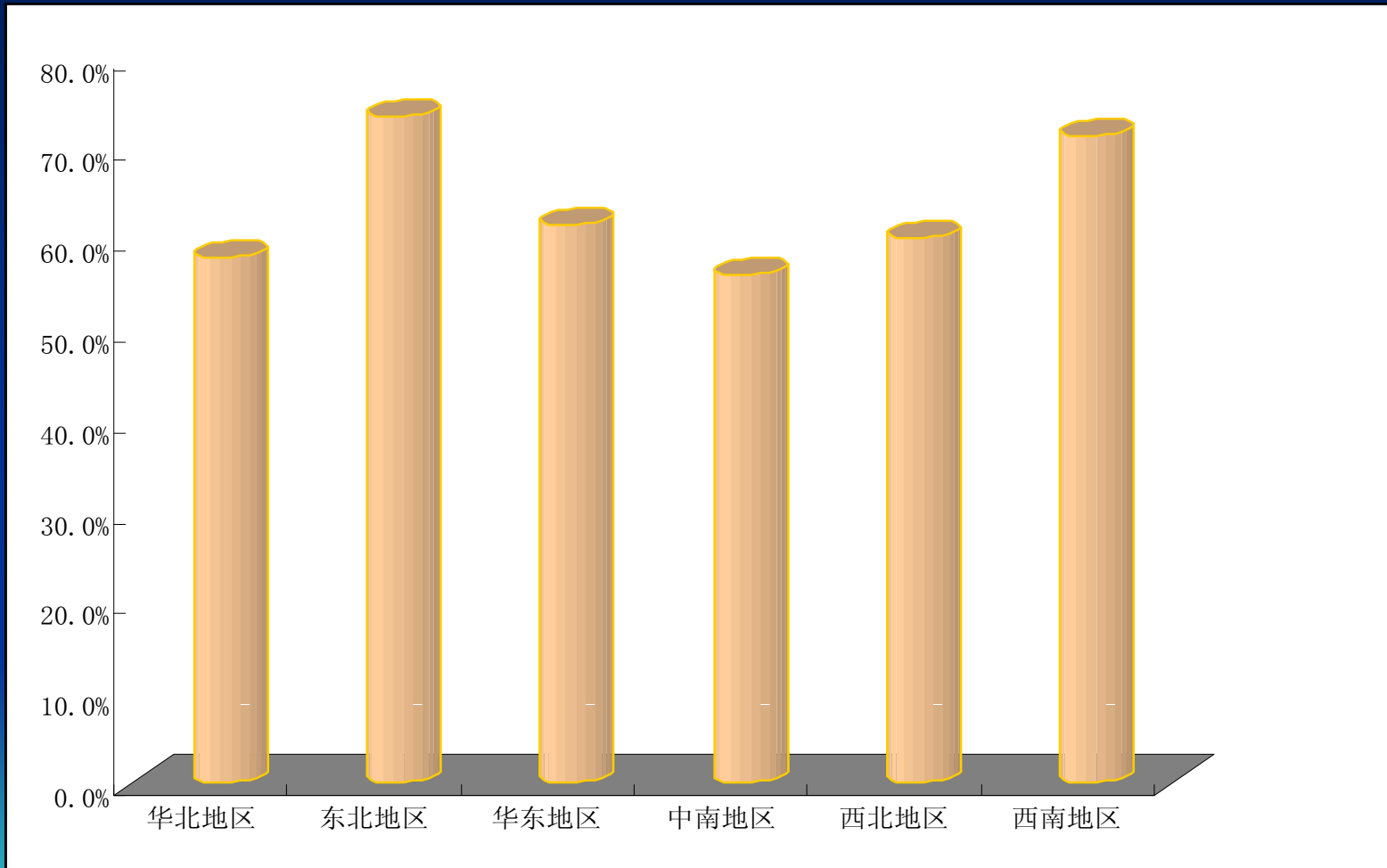
G⁺ (28.4%)

耐药葡(MRSA MRSE), PISP, 肠球菌

混合感染多

真菌增加

MRSA



葡萄球菌感染的药物选择

	首选	可选
不产酶	青G	红、林可、一代头孢
产酶	耐酶青	红、一代头孢、万古
耐甲氧西林 (MRSA, MRSE)	万古 去甲万古	替考拉宁、夫西地酸 SMZ-TMP、利奈唑胺 利福平、磷、二甲四 利奈唑胺
VRS		

主要抗MRS G+菌药物比较

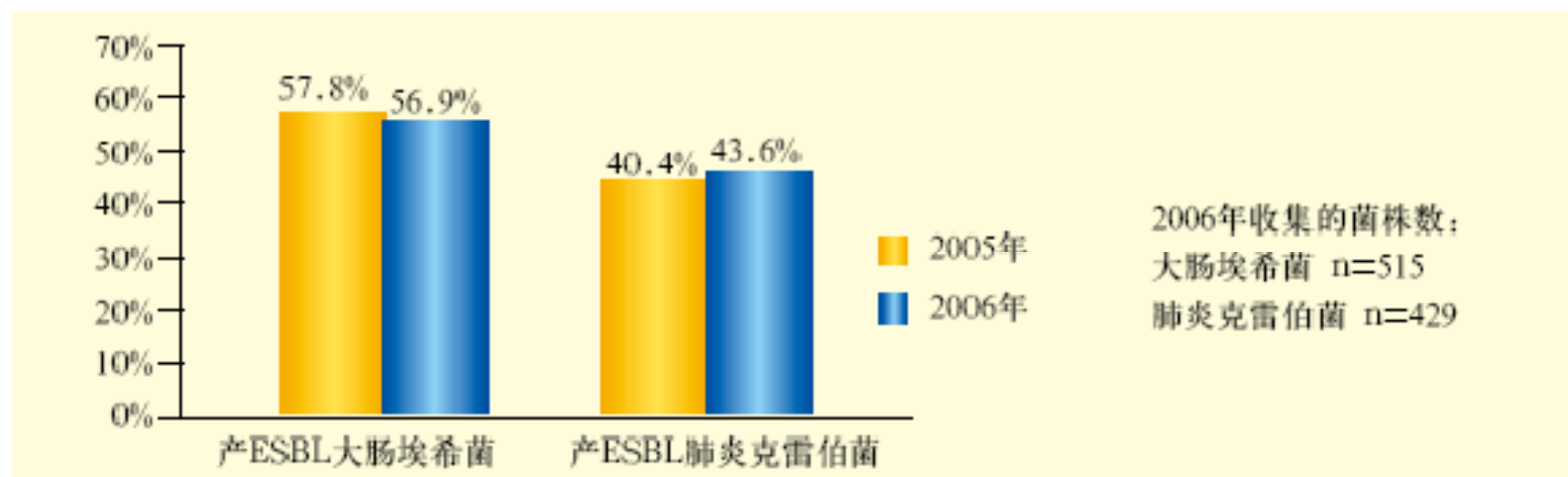
	万古霉素	去甲万古	替考拉宁	夫西地酸
抗菌G+菌作用	强	相似	相似，对凝固酶（-）葡稍差	对MRSA更强 对其他稍差
耐药	少	少	已出现	单用，易产生
入CSF	可透过	可透过	少	少
T1/2 (h)	6	6	47	14
毒性	耳肾	相似、红人综合症	低、局部痛	低微, 肝毒
TDM	必要时	必要时	不需	不需
给药途径	V	V	V. IM.	V. PO. 外用

产ESBLs菌大问题

- 中国产ESBLs菌耐药问题形式严峻
- 2008 56.2%, 43.6%
- 2009 56.5%, 41.4%
- 2010 56.2%, 43.6%

我国产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌形势严峻^[3]

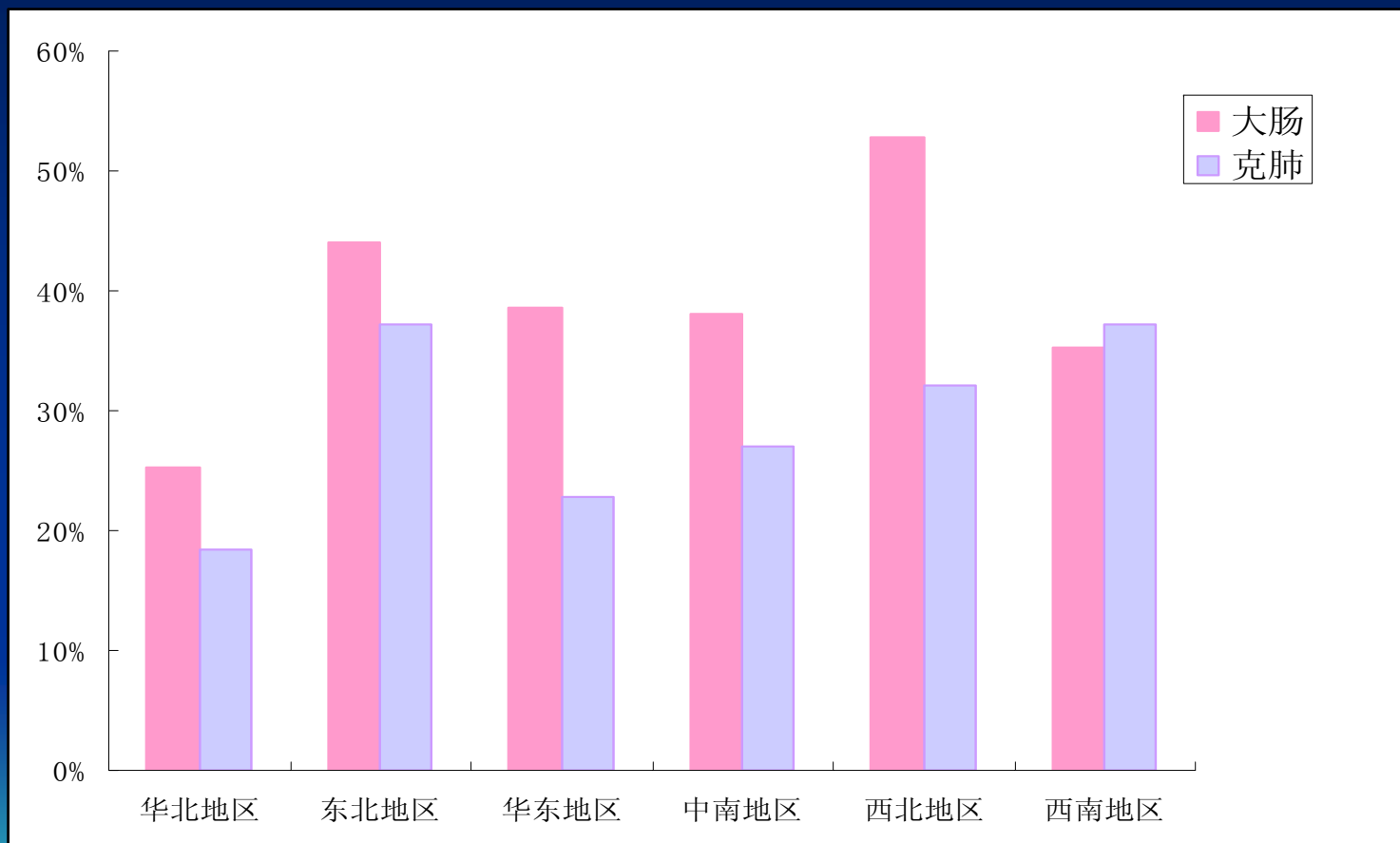
产ESBL大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对一、二、三代头孢菌素均耐药，其导致的感染是医院难治性感染之一，以肺部、泌尿系、腹盆腔感染为多见^[4]。



(2007年第七次全国临床微生物学术年会上发布的中国SEANIR 2005-2006年数据)

- 导致问题的原因是大量使用对 β -内酰胺酶不稳定的头孢类

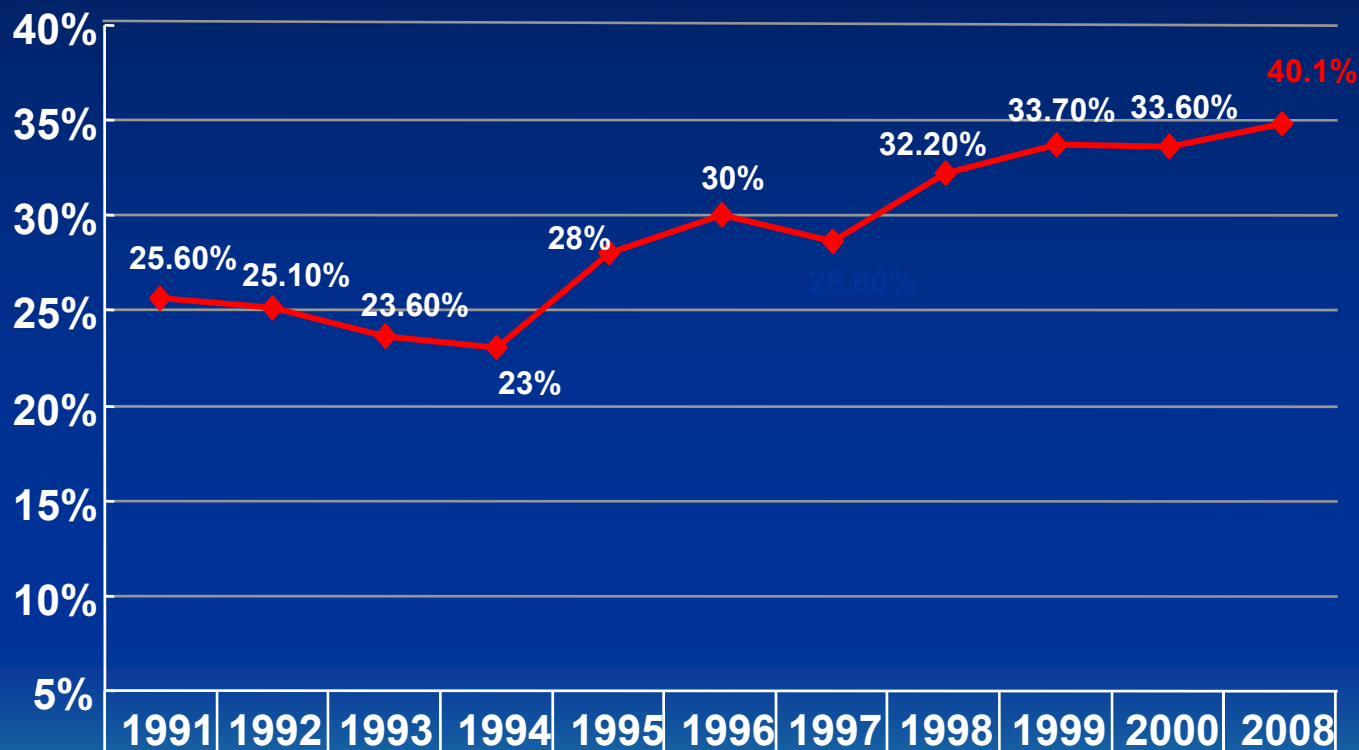
E.coli/ELBLs



ESBL_s感染的用药

- * 碳青霉烯类
- * 酶抑制剂复合剂（含舒巴坦、他唑巴坦）
- * 头霉素类
- * 三、四代头孢的选用看药敏

非发酵菌医院感染重要病菌



	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2008
革兰阴性杆菌(株数)	5702	6502	5152	5089	4805	5515	7101	9395	9725	11606	25184
非发酵菌(株数)	1461	1632	1215	1171	1369	1661	2028	3028	3273	3905	10319

汪复, 等. 中国抗感染化疗杂志.

非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔德	嗜麦芽
哌拉/三唑	23.9	64.6	22.1	—
替卡/克拉	41.2	—	—	—
阿米卡星	15.3	51.7	—	—
环丙	22.4	68.3	—	—
SMZ /TMP	—	—	27.6	11.2

非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔 德	嗜麦芽
亚胺培南	30.8	57.1	—	—
吡肟	19.3	64.1	—	—
他定	21.6	64.2	21.8	—
哌酮	29.5	—	—	—
氨苄/舒	—	—	—	—
哌酮/舒	17.9	30.7	—	13.8

临床实例

患者，男，73岁。因反复头晕14小时，伴意识障碍3小时于4月25日23:00来院就诊。

查体：嗜睡状态，呼吸尚平，呼之能睁眼，失语。体温36.8℃，HR80次/分，Bp130/80mmHg。右侧鼻唇沟变浅，伸舌不配合。颈软，无强直，颈静脉无充盈。胸廓无畸形，双肺呼吸音粗，未及明显干湿啰音。心律绝对不齐，未及异常病理性杂音。腹软，无压痛，肝脾肋下未及肿大。双下肢不肿，四肢肌力检查不配合（左侧肢体可及自主活动，右侧肢体肌力无自主活动），右侧肢体肌张力稍高，右侧巴氏征阳性。

既往患者有冠心病（缺血性心肌病型）、房颤、高血压病3级（极高危险组）、2型糖尿病、慢性肾功能不全（代偿期）、慢支史

病例介绍

实验室检查：尿素氮13.4mmol/L，肌酐126umol/L；

入院后即刻行头颅CT：双侧基底节区数枚腔隙性脑梗塞，老年性脑改变；2天后（4/27）复查：左侧丘脑及内囊后肢脑梗塞，为**新出现病灶**，双侧基底节区数枚腔隙性脑梗塞，老年性脑改变；4/27胸片：两肺慢支改变，心影增大。

入院诊断：脑梗塞；冠心病（缺血性心肌病型），房颤；高血压病3级，极高危险组；2型糖尿病；慢性肾功能不全（代偿期）；慢支，急性发作期。

诊疗经过

入院后即予以告**病危**，加强各项监护，并积极抢救治疗（活血化瘀、抗凝、抗血小板聚集、营养脑细胞、抑制脑水肿、改善微循环、稳定斑块、营养支持等）

患者于4月26日起出现昏迷、咳嗽咯痰、**无自主排痰能力伴发热**（ $T38.4^{\circ}\text{C}$ ）

予以抗感染（**美罗培南0.5q8h**）、加强护理、定时负压吸引器吸痰

4月27日夜间咳嗽咯痰加重、**张口呼吸**、体温上升至 **39.2°C** 。4月28日凌晨加用**磷霉素**。当日患者咳嗽咯痰气急有好转、热退、神志转为嗜睡状态。5月2日因病情平稳而停用美罗培南和磷霉素，改头孢他定

多重耐药鲍氏不动杆菌肺炎

5月6日起患者又出现咳嗽咯痰加重伴气急、发热（T38.6℃），之后4次痰培养见**鲍氏不动杆菌**：

5/8鲍氏不动杆菌对亚胺培南、美罗培南敏感，对头孢哌酮—舒巴坦、环丙沙星等皆耐药）MDR；

5/10鲍氏不动杆菌对亚胺培南、头孢哌酮—舒巴坦敏感，对美罗培南中敏，环丙沙星等耐药）；

5/13鲍氏不动杆菌对头孢哌酮—舒巴坦中敏，对亚胺培南、美罗培南、环丙沙星等耐药）；

5/17鲍氏不动杆菌对头孢哌酮—舒巴坦中敏，余皆耐药）。

5月6日停头孢他定、改用**美罗培南0.5q8h**静滴，但疗效不佳。5/15血常规示血WBC $13.6 \times 10^{12}/L$ 、N91.2%，当日停美罗培南、改为**头孢哌酮—舒巴坦3.0q12h**静滴，症状仍无明显好转，并出现意识障碍加重呈浅—深昏迷状态，张口呼吸、高热39.4℃。5/18血气分析示2型呼吸衰竭（ PO_2 50mmHg, PCO_2 53mmHg），予以持续无创呼吸机辅助呼吸，并加用静滴**环丙沙星0.3qd**抗感染，次日起患者病情明显好转，咳嗽、咯痰、气急、发热、意识障碍好转，血气分析示呼吸衰竭纠正，血常规渐趋于正常，痰培养示多重耐药**鲍氏不动杆菌转阴**。

鲍曼不动杆菌所致感染

- 鲍曼不动杆菌是有危险因素患者发生严重感染的常见院内致病菌，属非发酵革兰阴性杆菌，多为多重耐药菌，甚至为泛耐药菌。据国内文献报道，泛耐药鲍曼不动杆菌所致感染最多见于肺部，其次有泌尿系，伤口，胆道、胸腔、腹腔等处。大多患者有高龄、住院时间长、或合并多种基础疾病（脑血管、肺部疾患、糖尿病、恶性肿瘤等）、器官衰竭、机械通气、气管切开、中心静脉置管、血透等
- 除了必要的外科处理、引流、基础疾病治疗，及时拔管等措施外，可根据药敏选用有效的抗菌药物有**头孢哌酮/舒巴坦+米诺环素**，其次选亚胺培南等**碳青霉烯类**或**加阿米卡星、氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星**等。也可以抗铜绿假单胞菌青霉素或抗铜绿假单胞菌第三、四代头孢菌素+抗铜绿假单胞菌氨基糖苷类，**氟喹诺酮类+氨基糖苷类**，**多粘菌素B或E**，亚胺培南+多粘菌素+利福平，美罗培南+舒巴坦
- 国外还有选用**替加环素**

泛耐药菌株

- 近年来，在国内某些大的教学医院出现了对抗菌药都耐药的菌株，称为泛耐药菌（PDR）
- 主要为绿脓假单胞菌、鲍曼不动杆菌、弗氏柠檬酸杆菌和肺炎克雷伯菌，约占同类菌中的1.7~21.4%。大肠杆菌、阴沟肠杆菌中也出现PDR
- 有的定义为：对第三、四代头孢、 β -内酰胺酶抑制剂复合剂、碳青霉烯类、氟喹诺酮类和氨基糖苷五类抗菌药仅剩一类呈敏感的菌株称为MDR
- 对上述五类抗菌药物全部耐药的称为PDR
- 对所有抗菌药物包括多粘菌素都耐药的则称为极耐药菌株（XDR）

用药方案

PDR一旦引起严重感染，有效的抗菌药仅有**多粘菌素、替加环素**，或采用药敏呈耐药的抗菌药以**联合用药**提高抗菌效果的办法治疗：酶抑制剂复合剂、碳青霉烯类、阿米卡星、利福平、氟喹诺酮类

某些由**PDR**所致感染的预后并不差，而某些病例的预后不佳，已成为临床治疗上的难题

指导原则的基本内容

- 抗菌药的**适应证**
治疗性用药
预防性用药（内、外科）
- **针对病原选择疗效好、安全的品种**
尽早明确病原菌
依据药物的特点选择抗菌强、在感染部位达有效浓度、安全的品种
- **科学地给药**
途径、剂量、次数、疗程、联合用药
- **特殊（生理、病理状态）人群**的用药
- **落实药事管理措施**

卫生部具体细致工作

2004年颁布《抗菌药物临床应用指导原则》（以下称“**指导原则**”）在全国实施

把贯彻“指导原则”列为医疗机构医疗**质量管理**年的重要内容
建立和加强了全国性的**细菌耐药监测网**，及时公布药敏资料提供临床参考

通过“抗菌药物临床应用**监测中心**”严格考核医疗机构相关工作
组织专家编写统一的合理用药**教材**，对临床医师、临床药师进行
全面系列的专业培训

出台《医疗机构药事管理暂行规定》，《处方管理办法（试行）》
等相关文件

卫生部办公厅发布[2008]48, [2009] 38号文件，进一步加强抗菌药物临床应用的管理。

2010年推行**处方点评**。

2011年开展“抗菌药物应用**专项治理行动**”

卫生部办公厅关于**继续深入**开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知 卫办医政发〔2012〕32号

2011年全国抗菌药物临床应用 专项整治活动方案(4.18.)

- 1.明确抗菌药物临床应用管理责任制
- 2.开展抗菌药物临床应用基本情况调查
- 3.建立完善抗菌药物临床应用技术支撑体系
- 4.严格落实抗菌药物分级管理制度
- 5.加强抗菌药物购用管理
- 6.抗菌药物使用率和使用强度控制在合理范围内

2011年全国抗菌药物临床应用 专项整治活动方案

7. 定期开展抗菌药物临床应用**监测与评估**
8. 加强临床微生物标本检测和细菌**耐药监测**
9. 严格医师和药师**资质管理**
10. 落实抗菌药物**处方点评制度**
11. 建立**省级**抗菌药物临床应用和细菌耐药监测网
12. 建立抗菌药物临床应用**情况通报和诫勉谈话制度**
13. **严肃查处**抗菌药物不合理使用情况

医疗机构抗菌药物临床应用管理办法 (讨论参考)

抗菌药物的合理使用关系民生和公共卫生，是落实医改政策的重要环节，医疗机构应当认定**一把手为第一责任人**，亲自组织实施本机构抗菌药物的管理工作……

二级以上医院应当在药事管理与药物治疗学委员会下设立抗菌药物管理工作组，其他医疗机构设立抗菌药物管理工作组或指定专职人员，负责具体管理工作……

抗菌药物临床应用管理办法

（征求意见稿）

- 二级以上医院应当在药事管理与药物治疗学委员会下设立**抗菌药物管理工作组**，由医务、药学、感染性疾病、临床微生物、护理、医院感染管理等部门负责人和具有高级专业技术职务任职资格的人员组成。其他医疗机构设立抗菌药物管理工作小组或指定专职技术人员，负责具体管理工作。
- 医疗机构抗菌药物管理工作组职责

抗菌药物管理工作组职责 (征求意见稿)

- 贯彻执行抗菌药物管理相关的法律、法规、规章，制定本机构抗菌药物管理制度并监督实施；
- 制定本机构抗菌药物供应目录和抗菌药物临床应用相关技术性文件，并监督实施；
- 对本机构抗菌药物临床应用与细菌耐药情况进行监测，定期分析、评估监测数据并发布相关信息，提出干预和改进措施；
- 对医务人员进行抗菌药物管理相关法律、法规、规章制度和技术规范培训，组织对公众合理使用抗菌药物宣传教育。

感染科和临床微生物室

- 二级以上医院应当设置**感染科**，培养配备**专科临床医师**；在药学部门内应当建立**临床药师制**，培养配备**专职抗感染专业临床药师**。
- 三级医院必需建立**临床微生物室**，二级医院应创造条件建立**临床微生物室**，培养配备**专业技术人员**，开展**病原微生物培养、分离、鉴定和规范细菌药物敏感试验**。

抗菌药物临床应用管理办法

（征求意见稿）

- 医疗机构应当按照药品监督管理部门批准并公布的药品通用名称购进抗菌药物，优先选用《国家处方集》、《国家基本药物目录》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》收录的抗菌药物品种

抗菌药物临床应用管理办法

（征求意见稿）

- 三级医院购进抗菌药物品种不得超过**50**种，二级医院购进抗菌药物品种不得超过**35**种；同一通用名称抗菌药物品种，注射剂型和口服剂型各不得超过**2**种，处方组成类同的复方制剂**1—2**种。具有相似或相同药学特征的抗菌药物不得重复采购
- 三代及四代头孢菌素（含复方制剂）类抗菌药物口服剂型不得超过**5**个品规，注射剂型不得超过**8**个品规；碳青霉烯类抗菌药物注射剂型不得超过**3**个品规；氟喹诺酮类抗菌药物口服剂型和注射剂型各不得超过**4**个品规；深部抗真菌类抗菌药物不得超过**5**个品规

关于继续深入开展全国抗菌药物 临床应用专项整治活动的通知

深入贯彻落实深化医药卫生体制改革工作要求，以科学发展观为指导，坚持“标本兼治、重在治本”的原则，按照“突出重点、集中治理、健全机制、持续改进”的工作思路，将抗菌药物临床应用专项整治活动作为“三好一满意”活动和“医疗质量万里行”活动的重要内容，统一部署、统一安排、统一组织、统一实施，围绕抗菌药物临床应用中的突出问题和关键环节进行集中治理，务求实效。完善抗菌药物临床应用管理长效机制，提高抗菌药物临床合理应用水平，保障患者合法权益和用药安全，为人民群众提供安全、有效、方便、价廉的医疗卫生服务。

严格控制抗菌药物购用品种 品规数量

- 三级综合医院抗菌药物品种原则上不超过**50**种，二级综合医院抗菌药物品种原则上不超过**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。同一通用名称注射剂型和口服剂型各不超过**2**种，具有相似或者相同药理学特征的抗菌药物不得重复采购。**头霉素类**抗菌药物不超过**2**个品规；**三代及四代头孢菌素**（含复方制剂）类抗菌药物**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**口服剂型**和**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**个品种

分级管理制度

- 医疗机构应当实施抗菌药物分级管理制度。抗菌药物分为非限制使用、限制使用与特殊使用三级
- 非限制使用级抗菌药物。经长期临床应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较小，价格相对较低的抗菌药物
- 限制使用级抗菌药物。与非限制使用级抗菌药物相比较，在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等方面存在局限性，不宜作为非限制级药物使用
- 特殊使用级抗菌药物不可用于门诊。具有明显或者严重不良反应，不宜随意使用的抗菌药物；需要严格控制使用避免细菌过快产生耐药的抗菌药物；新上市不足5年的抗菌药物，疗效或安全性方面的临床资料较少，不优于现用药物的抗菌药物；价格昂贵的抗菌药物

对策之一:规范应用抗菌药

- ①提高**明确致病原**比例,使抗菌治疗具针对性。对危重感染、耐药菌感染、免疫缺陷者感染者获得抢救时机
- ②尽量选择**最佳用药方案**:即选用抗菌作用弦大的药物;选用在**感染部位**浓度高的品种;保证用药方案稳当落实从正确掌握药物**剂量、给药途径、次数、疗程**及恰当的**联合用药**
- ③充分顾及患者**自身因素**,如:严重肝、肾功能不全、自身免疫功能缺陷、外科因素等

对策之一:规范应用抗菌药

1.提高明确致病原比例

中度及重度感染在投用抗菌药前规范留取标本
二级,三级医院建立标准化微生物室
对临床医师作微生物学培训
细菌耐药监测,定期通报

对策之一:规范应用抗菌药

2.临床医师树立选择最佳用药方案理念

熟悉对常见菌,耐药菌作用最强大的药物

熟悉在各感染部位浓度高的品种

熟悉同组药品中较安全的品种

正确掌握药物剂量、给药途径、次数、疗程及恰当的联合用药



对策之二： 开发对耐药菌有效药

ESBLs抑制剂

对非发酵菌作用强的品种：多粘菌素，
替加环素

具利奈唑胺特点的类似产品

抗深部真菌药：伏立康唑，卡巴芬净，
两性B等

ESBL_s感染的用药

- * 碳青霉烯类
- * 酶抑制剂复合剂（含克拉维酸、他唑巴坦）
- * 头霉素类
- * 三、四代头孢的选用看药敏

碳青霉烯类

亚胺培南
泰能
Imipenem

美罗培南
Meropenem
比阿培南
Biapenem

帕尼培南
克倍宁
Panipene

G+	++	+~++	++~+++
肠杆菌科	+++	++++	++~++++
绿脓杆菌	++~+++	+++	++
厌氧菌	+++	+++	+++
对去氢肽酶	不稳	稳定	尚稳
稳定性			
中枢毒性	++	±	±

酶抑制剂复合剂对产酶耐药菌 独特的抗菌作用

β -内酰胺酶抑制剂+头孢或青



头孢或青
可能被 β -内酰胺酶降解

酶抑制剂
灭活 β -内酰胺酶

头孢或青到达
青霉素结合蛋白

	氨苄西林 舒巴坦	阿莫西林 克拉维酸	替卡西林 克拉维酸	头孢哌酮 舒巴坦	哌拉西林 三唑巴坦
--	-------------	--------------	--------------	-------------	--------------

	优力新	力百汀	特美汀	舒普深	特治星
--	-----	-----	-----	-----	-----

肠杆菌科	++	++	++~+++	+++	++~+++
绿脓、沙雷	-	-	++~+++	+++	++~+++
不动杆菌	√			√	
肠球菌	++	++	++~+++	-	+++
嗜麦芽窄食 单胞菌			+++	+++	
中枢感染	+	-	-	-	+



利奈唑胺

Linezolid

- 噁唑烷酮类合成抗菌药属抑菌剂
- 主要对**MSS**、**MRS**、肠球菌属，包括耐万古菌株，耐药肺炎球菌具良好抗菌作用
- 作用于核糖体**50S**亚基，浓度依赖性
- 口服全吸收
- 主要用于耐万古的葡萄球菌，肠球菌感染
- 可用于**MRS**危重感染，遵照适应证

两性霉素B不同制剂的比较

制剂	两性霉素B (AmB)	胶质分散体 (ABCD)	胶质复合体 (ABLC)	脂质体 (L-AmB)
用药时的反应	显著	较高	相仿	较低
肾毒性	显著	较低	较低	较低
血峰浓度	3.6	2.5	1.7	29
清除半衰期 (H)	34	235	173	23
分布容积 (L)	111	553	2286	25.9
清除	40.2	28.4	211	22.2
剂量	0.7-1.5	3-6	5	3-5
起始用试验剂量	需要	需要	不需	不需

卡伯芬净

Caspofungin

棘白菌素

广谱、曲霉、念珠菌、双相真菌、组织胞浆菌、
肺孢菌

隐球菌耐药

作用于胞壁、毒性低

可与两性B联合

$T_{1/2} \beta$ 9-11h

肾损、轻肝损者正常剂量 70mg→50mg/d

吡咯类抗真菌药

	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
抗真菌谱	广	不广	广
非白念珠菌	耐药增多	差异大	较强
曲霉	耐药	有一定作用	强
口服生物利用度	>90	55	96
入CSF	++~+++	±	++~+++
主要适应证	除曲霉外的多种真菌感染，中枢感染	芽生菌病，组织胞浆菌病，曲霉病等	曲霉病、足放线菌、镰孢菌严重感染
不良反应	胃肠道为主，一过性肝损	胃肠道为主肝损等	视力障碍，肝损、全身反应等



对策之三:

开发对常见感染有效安全方便给药便宜药品

反复发作的尿感:磷霉素氨丁三醇

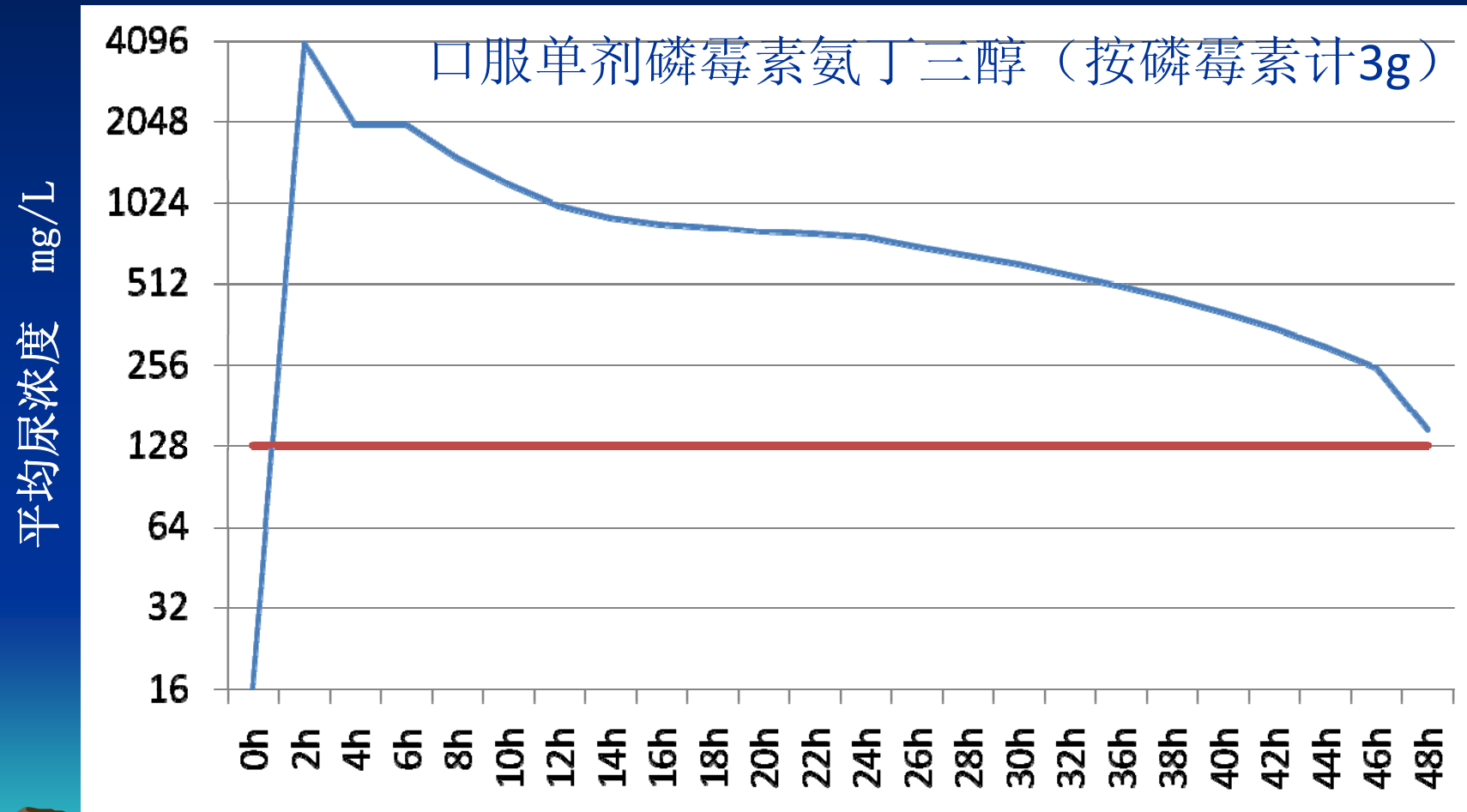
顺应性高的缓释剂

质量保证,工艺创新,价廉的基本药物

复合剂:抗结核药,抗HIV药



尿药浓度保持 > 128mg/L 超过 24h



Reference: Drugs, 1997, Apr. 53(4):637-656

国内外尿路感染经验用药

欧洲指南：

磷霉素氨丁三醇—匹美西林—呋喃妥因

国内处方：

喹诺酮类—口服头孢—磷霉素



有效合理的给药方案

➤ 为了使 $T > MIC$ 足够长, **建议**:

- 1、投药时间间隔短些 (每日投药三至四次)

不足之处: 服药依从性差, 影响疗效

- 2、制成缓释制剂 (每日服药二次)

优势在于: 减少给药次数, 提高服药的依从性, 保持平稳而有效的血药浓度, 提高了药物的安全性和有效性

国外抗生素缓释制剂

日本SHIONOGI等-头孢氨苄缓释胶囊

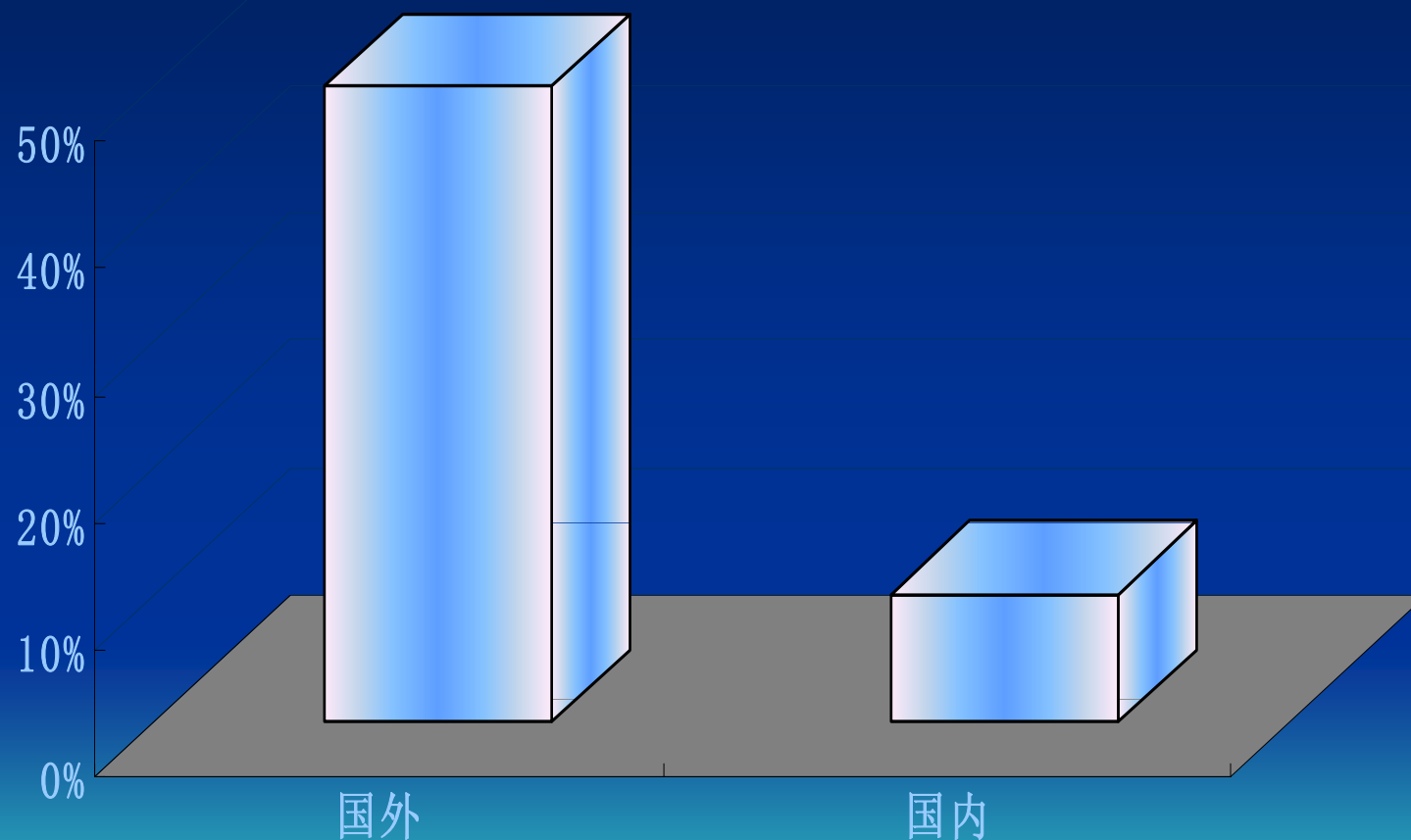
美国ELLILLY等-头孢克洛缓释片

美国ABOTT-克拉霉素缓释片等

已有产品

分类	通用名	规格
β-内酰胺类	头孢氨苄缓释胶囊	250mg×12/24粒/盒
	头孢克洛缓释胶囊	187.5mg×12/24粒/盒
	头孢拉定分散片	250mg×24片/盒
	头孢拉定胶囊	250mg×12粒/盒
大环内酯类	阿奇霉素片	250mg×4片/盒
	阿奇霉素片	250mg×6片/盒
	阿奇霉素干混悬	100mg×6袋/盒
	罗红霉素片	150mg×10片/盒
	罗红霉素片	50mg×10片/盒
	罗红霉素片	150mg×6片/盒
	罗红霉素干混悬	50mg×6袋/盒
	罗红霉素干混悬	50mg×8袋/盒

抗生素缓释制剂应用情况



红霉素

- 抗菌作用强
- 葡萄球菌等耐药明显
- 对胃酸不稳定，口服吸收少
- 消化道反应多；血栓性静脉炎；酯化物具肝毒性

红霉素适应证

青霉素过敏者G+、呼吸道感染、猩红热、白喉、蜂窝组织炎替代药

非典型病原所致呼吸道感染、非淋泌尿生殖系感染、结膜炎、鹦鹉热、Q热、回归热、军团菌病

其他：口腔感染、百日咳、空肠弯曲菌肠炎、淋病、皮肤软组织感染

16元环

麦迪、乙酰麦迪、螺旋、乙酰螺旋、交沙、柱晶白霉素

- 抗菌作用<红
- 不良反应轻,肝毒性甚微
- 柱晶白霉素静脉刺激小
- 用于G+菌所致呼吸道、皮肤软组织、五官、口腔等轻症感染

	红	阿奇	克拉	罗红
抗革兰阳性菌	+++	+++	+++~++++	++
抗革兰阴性球 菌	++	++~+++	++	++
抗流感杆菌	±	++	+	±
抗厌氧菌	+	+	+~++	+
抗军团菌	++	+	+++	++
抗衣原体	+++~++++	+++~++++	++++	+++
抗肺炎支原体	+++~++++	++++	+++~++++	+++
抗溶脲脲原体	++	++	++~+++	++
口服吸收	少	一般	较好	完全



新品种适应证

- 同红霉素
- 社区获得性呼吸道感染
- 克拉霉素联合其他药物治疗幽门螺杆菌感染
- 与其他抗菌药联合治疗免疫缺陷者分枝杆菌、弓形体感染

第三代大环内酯类

泰利霉素Telithromycin 酮内酯 Ketolide

作用机理: 与红霉素相似,但与细菌核糖体的结合点>2个

特点: 对红霉素类大环内酯类耐药菌仍具抗菌活性,尤对耐大环内酯肺炎链球菌作用强



抗菌谱

与红霉素类同

对G+菌具有一定抗菌活性

对淋球菌、脑膜炎双球菌、李斯德菌有效

对厌氧球菌有效

对衣原体、支原体、军团菌等胞内病原作用强

对部分耐红霉素菌株仍有作用

适应证

1. 肺炎链球菌、流感杆菌、卡他莫拉菌、金葡菌所致的鼻窦炎
2. 上述菌所致的慢性支气管急性发作
3. 肺炎链球菌(包括多重耐药株)、流感杆菌、肺炎支原体、衣原体所致的中轻度社区获得性肺炎等呼吸系感染

2006年.FDA取消1.2.

热病手册所示适应证

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009-
2010

成人社区获得性肺炎 门诊备选 ICU经验

肺炎 流感杆菌性 推荐

肺炎球菌性 推荐

流感杆菌感染 有效

卡他莫拉菌感染 次选



泰利霉素缺点

口服(800mg/日)生物利用度57%,仅适用轻、中度感染

不良反应: 仍具明显肝毒性。重症肌无力者禁用。一过性视物模糊

对孕妇属C类

肝或(和)肾功能不全者需减量

研制的大环内酯类新品种

赛霉素

(cethromycin ABT-773)

BAL 19403

EDP-420, EP-13420

OPT-80, ticacumicin B

JMC-04

酮内酯类

对丙酸杆菌作用强

桥双环内酯

十八元环酮内酯

十六元环内酯

泰乐霉素(tylocin)



避免开发生产前眇茫品种

加替沙星,洛美沙星等

缺乏循证医学证实优于类似品种:非公认的酶抑制剂复合剂

片面理解创新药:国外淘汰品种,过时品种

违反合理用药基本原则的品种:两性霉素

B局部用药,万古霉素局部用药

谢谢

