

着眼未来

造福后代

——正确认识和规范使用抗菌药物

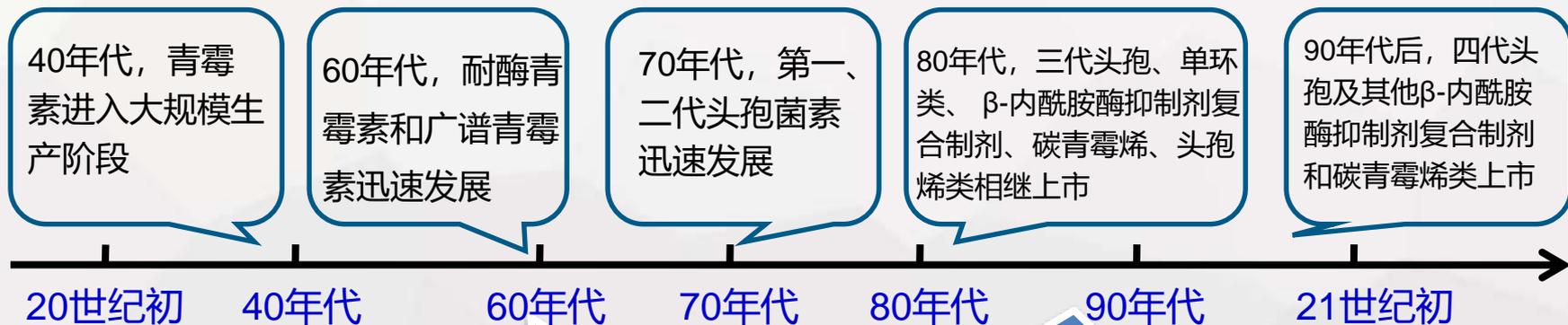
药械科 林家萍

抗生素是里程碑式的发明



1928年，英国科学家亚历山大·弗莱明发现了青霉素。从此揭开了抗生素时代的序幕。

细菌耐药性变迁推动抗菌药物发展



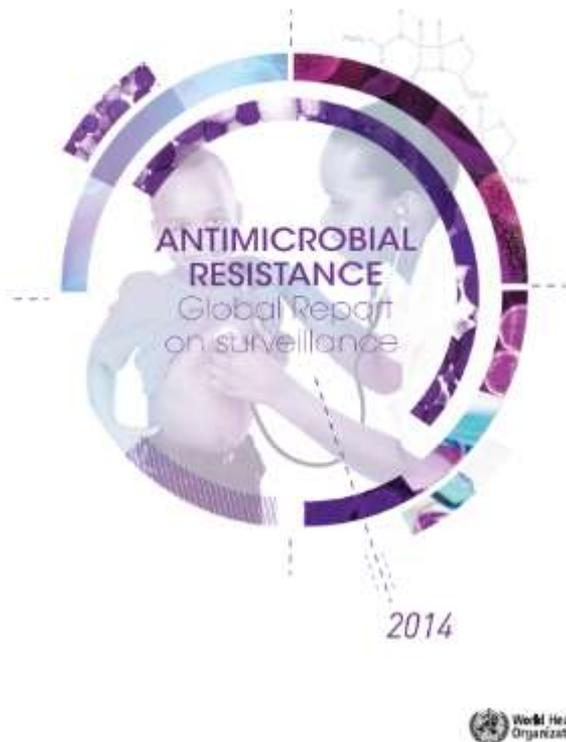
发现青霉素酶

发现头孢菌素酶

- β -内酰胺酶由普通酶进展为超广谱酶
- 细菌耐药问题逐渐引起重视, 针对 β -内酰胺酶开发新的抗菌药物成为当时药物主要研究方向之一

➤ 青霉素酶的出现促进了耐酶青霉素及头孢菌素的发展

➤ 随着 β -内酰胺酶的出现, 其他对酶稳定性更强的抗菌药物相继上市



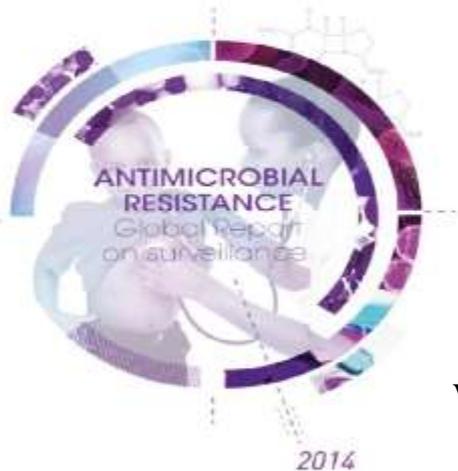
如果没有众多利益攸关方的紧急协调行动，世界就会迈向后抗生素时代，多年来可治疗的常见感染和轻微伤痛可再一次置人于死地。

——世卫组织卫生安全事务助理总干事

Keiji Fukuda博士

耐药菌挑战已经成为公共卫生热点

WHO发布全球耐药性细菌报告：情况极为严峻！



- 2014年4月，世界卫生组织（WHO）发布了史上最完整的基于114个WHO会员国资料的《2014全球抗菌药物耐药调查的报告》

抗菌药物的广泛耐药性，已经出现在世界上每一个角落

World Health Organization 2014. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on surveillance



- 《Nature》关注末日危机：后抗生素时代即将到来：即使是普通感染和轻伤感染也有可能致命

2016年杭州G20峰会的关注

2016年联合国大会的讨论议题

2016上海全球健康大会的议题



- G20公报46/48条有关抗生素耐药性问题阐述：
 - 抗生素耐药性严重威胁公共健康、经济增长和全球经济稳定。我们确认有必要从体现二十国集团自身优势的角度，采取包容的方式应对抗生素耐药性问题
- 细菌耐药为迄今为止列入联合国大会讨论议题的4个医学问题之一（另3个为艾滋病、结核病、埃博拉感染）
- 2016上海全球健康促进大会，李克强总理致辞中也提及控制细菌耐药的迫切性。大会开设了抗生素滥用的主题论坛

WHO呼吁全球应对耐药菌感染问题

- **2016年5月21日**，世界卫生组织发表文章呼吁应对全球耐药感染问题，并援引英国Jim O'Neill爵士本周发表的《全球抗菌素耐药回顾》报告及建议，**指出，到2050年，抗菌素耐药每年会导致1000万人死亡**。如果任其发展，可累计造成100万亿美元的经济损失。
- 英国Jim O'Neill爵士2016年5月发表《全球抗菌素耐药回顾》报告及建议，提出一个全面行动计划，呼吁不仅是一个国家、而是全世界合力预防耐药感染，战胜日益严重的抗菌素耐药威胁。

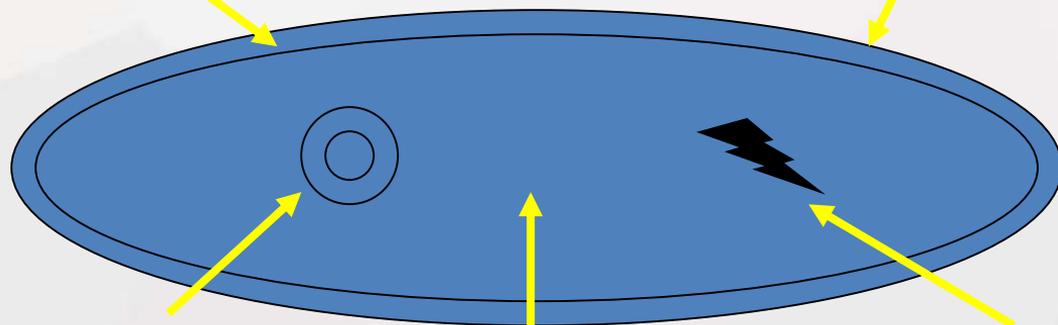
全球行动方案：五大策略性目标

- 提高对抗菌药物耐药性认识与理解
- 强化监测和研究
- 降低感染发生率
- 优化抗菌药物的使用
- 确保抗击细菌耐药的可持续投资

抗生素作用机制

1. 阻断细胞壁的合成
如β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
甲硝唑

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

抗菌药物的作用机制

- 抑制细菌细胞壁合成，使其失去结构的完整性而导致死亡。如，青霉素，头孢菌素等。
- 抑制细菌细胞内蛋白质的合成。如氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类等。
- 增加细胞膜通透性。如多粘菌素类。
- 抑制细菌DNA的合成。如喹诺酮类等。

抗菌谱/抗菌活性

- **抗菌谱**：药物抑制或杀灭病原微生物的范围称抗菌谱。某些抗菌药物仅作用于单一菌种或局限于一属细菌，其抗菌谱窄，另一些药物抗菌范围广泛称之为广谱抗菌药。
- **抗菌活性**：抗菌活性是指药物抑制或杀灭微生物的能力。一般可用体外与体内（化学实验治疗）两种方法来测定。体外抗菌试验对临床用药具有重要意义。
- **主要参数**：
 - **最低抑菌浓度 (MIC)**：药物可抑制细菌生长的最低浓度
 - **最低杀菌浓度 (MBC)**：药物杀死细菌所需的最低浓度

抗生素后效应

- 抗生素后效应（PAE）

系指细菌与抗菌药短暂接触，当药物浓度下降到低于最低抑菌浓度（MIC）或消除后，细菌的生长仍受到持续抑制的效应

PK/PD

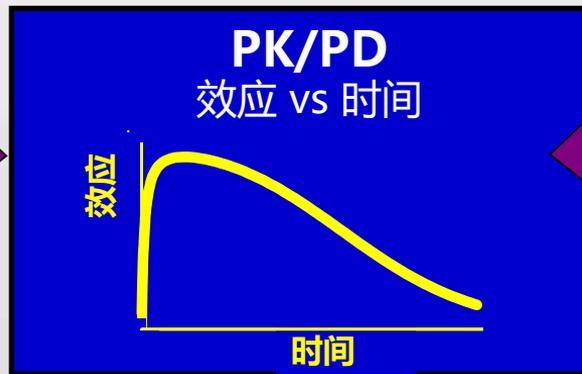
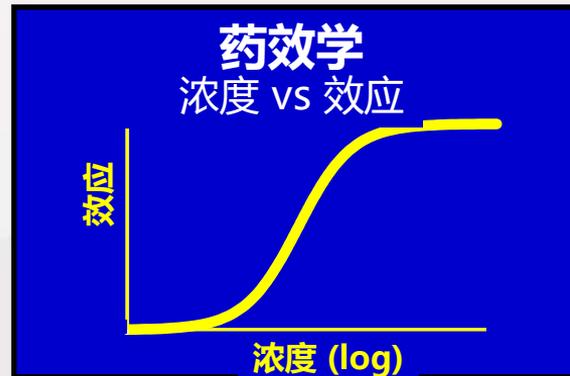
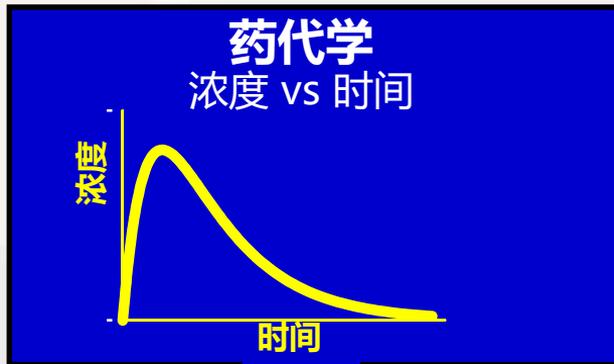
➤ 药代动力学 (pharmacokinetics, PK, 简称药代学)

- 研究机体对药物的作用以及药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程。

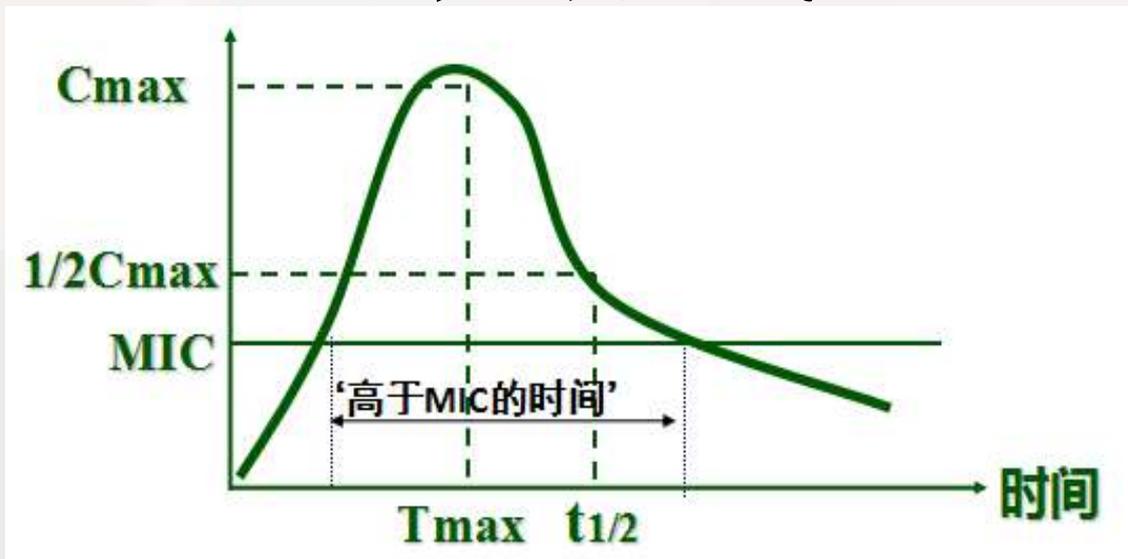
➤ 药效动力学 (pharmacodynamics, PD, 简称药效学)

- 反映药物对机体的作用，药物剂量对药效的影响，以及药物对临床疾病的效果
- 重要指标：MIC, MBC

PK/PD



药-时曲线



C_{max} : 峰浓度

MIC: 最小抑菌度

T_{max} : 达峰时间

AUC: 药时曲线下积

$t_{1/2}$: 清除半衰期

$T > MIC$: 高于MIC的时间

抗生素主要分类

β-内酰胺类	青霉素类、头孢菌素、非典型β-内酰胺类
四环素类	四环素
氨基糖甙类	链霉素、庆大霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素
大环内酯类	红霉素、罗红霉素、阿奇霉素
喹诺酮	诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左旋氧氟沙星
多肽类	杆菌肽、多粘菌素、万古霉素、替考拉宁

抗菌药物应用的基本原则

用不用抗生素

选何种抗生素

用何种给药方案

预防性

治疗性

抗生素预防性用药的基本原则

- 预防性使用主要存在于外科系统和手术科室，绝大部分外科医生常规对除四肢和表皮小手术外的其它手术患者进行抗生素预防性使用。
- 外科预防应用选择何种药物视预防目的而定。
 - ✓ 预防术后切口感染—针对金葡菌选用。
 - ✓ 预防手术部位或全身性感染—依据手术污染或可能的污染菌种类选用。
 - ✓ 选用的药物必须是疗效肯定、安全、使用方便及价格相对较低的品种。
 - ✓ 常用的预防药物：一代/二代头孢、哌拉西林+甲硝唑、青霉素、阿莫西林、氨苄西林、万古霉素
 - ✓ 外科手术预防用药不超过24小时

抗生素预防性用药流程



抗生素治疗性用药流程



治疗性使用原则

用不用抗生素

- 诊断为细菌性感染者
- 由真菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所感染

缺乏细菌及上述病原微生物感染的证据，诊断不能成立者，以及病毒性感染者，均无指征应用抗菌药物。

治疗性使用原则

用何种抗生素

根据病原菌种类及药敏结果选抗菌药物

- 病原不明者根据患者发病情况、原发病灶、基础疾病等推断最可能的病原菌，并结合当地细菌耐药状况先给予**经验治疗**
- 按照药物的抗菌作用特点及其体内过程特点选择用药
 - ✓ 药效学（抗菌谱和抗菌活性）
 - ✓ 药代动力学特点（吸收、分布、代谢、排出）
- 一般感染3天无效可以调整用药，特殊疾病特殊调整

治疗性使用原则

用何种给药方案

- **给药剂量：按抗菌药物治疗剂量范围给药**
- **给药途径：**
 - ✓ **轻症感染可接受口服给药者，选用口服吸收完全的抗菌药物**
 - ✓ **重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药，病情好转能口服时应及早转为口服给药。**
 - ✓ **抗菌药物的局部应用宜尽量避免。**
- **给药次数：PK/PD**
- **疗程：体温正常，症状消退72~96h，特殊疾病例外**

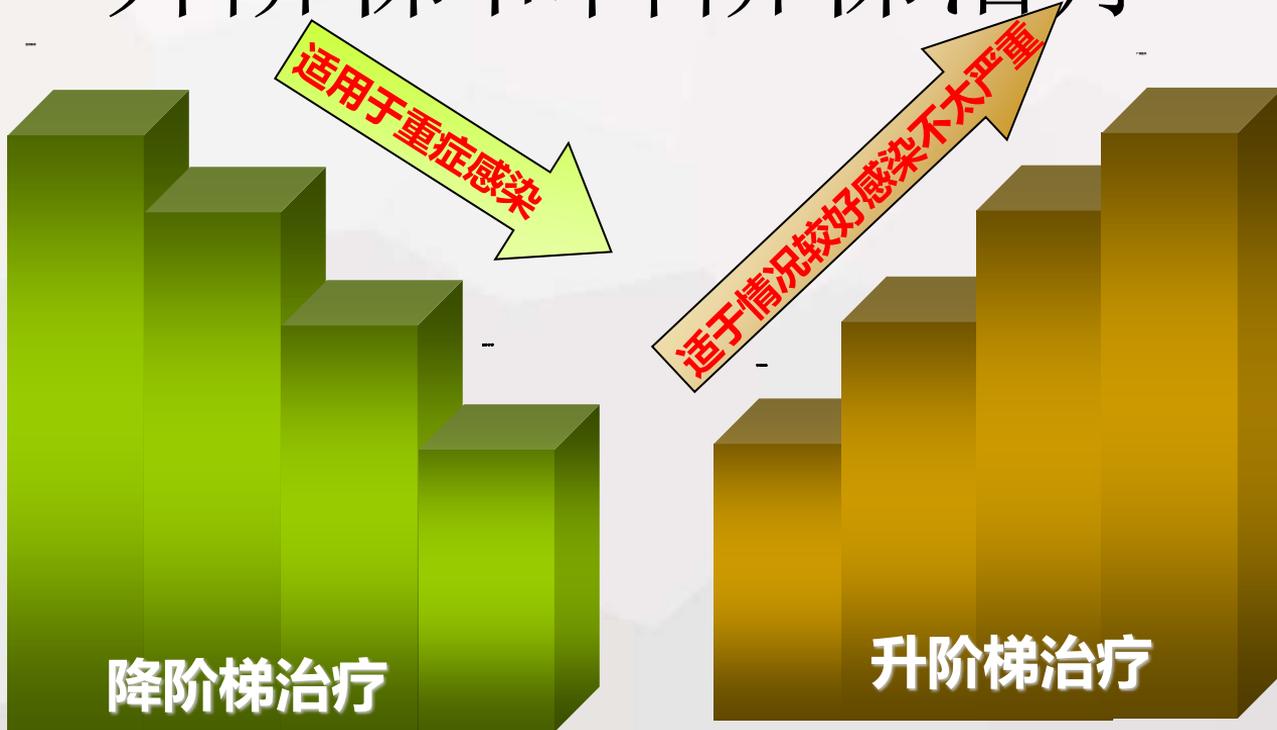
指南

- 国内临床公认有IDSA（美国感染病协会）和ATS（美国胸科协会）的相关指南，中华医学会的《抗菌药物临床应用指导原则》
- 指南一般以单一疾病为基础来制定，并定期更新，如《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》；《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》等
- 国内医生以指南结合经验进行治疗。

什么是经验性治疗

- 多数感染初始治疗时无法获得细菌学检查结果，也不确切知道该病原菌对何种抗生素更有效，医生基于他的知识和治疗经验选择某种治疗方法。感染病人前三天的治疗是经验性治疗。
- 经验性治疗要求如下：
 - 所选方案对可能的病原体有一定的覆盖面
 - 应尽量减少或避免抗菌药物的毒副作用
 - 避免诱导耐药及诱发二重感染
 - 参考药物在体内的药代动力学特性
 - 药物经济学概念，成本-效益
 - 经验性治疗成功率达60%-90%

升阶梯和降阶梯治疗



如：血液科，ICU，呼吸科复杂感染

如普外科，泌尿，妇科，呼吸等

THANK YOU