

抗感染药物在临床应用时会面对很多实际问题和临床特殊状况的处理,有时指南、共识并不能完全覆盖临床问题。因此,“抗感染药物的临床应用”是一个值得交流讨论的话题。此前专栏中我们已讨论了抗感染药物超说明书用药的问题,受到了读者的广泛关注与好评。

本期专栏我们将继续讨论抗感染临床过程中医生们非常关注的抗感染药物联合应用问题。解放军总医院呼吸病研究所所长刘又宁教授、北京朝阳医院副院长马迎民教授、解放军总医院临床药理研究室主任王睿教授、首都医科大学附属北京潞河医院呼吸科主任王金祥教授、辽宁医学院附属第一医院呼吸科主任陆思静教授等,就是否需要抗感染药物的联合应用、如何合理联用抗感染药物,以及常见的几种联合应用方案、联合应用禁忌等问题展开了讨论,并分享了自己的临床经验。



刘又宁 教授



马迎民 教授



王睿 教授



王金祥 教授



陆思静 教授

专家热议抗感染药物联用焦点问题

▲ 本报记者 裘佳

了解抗感染药物联合应用

抗感染药物联合应用概念有狭义和广义之分

抗感染药物联合应用的概念有狭义和广义之分。王睿教授介绍,精确的或狭义的联合用药指仅针对特定致病原,用两种或两种以上药物联合应用。广义的联合用药指针对同一个适应证,覆盖该适应证涉及的一些致病原。如社区获得性肺炎(CAP)致病原除常见的肺炎链球菌、嗜血流感杆菌等以外,还有非典型致病原。腹腔感染也如此,

对同一个适应证,覆盖该适应证涉及的一些致病原。如社区获得性肺炎(CAP)致病原除常见的肺炎链球菌、嗜血流感杆菌等以外,还有非典型致病原。腹腔感染也如此,

有肠杆菌科细菌,同时还需要覆盖厌氧菌感染。免疫功能低下、中性粒细胞降低或移植患者,针对不同病毒、细菌、真菌可能发生感染而预防性联合应用抗感染药物也属于广义

的联合用药。

“因此,联合应用的概念上需明确一点,典型的(狭义的)抗感染药物联合应用是指针对单一目标致病原。”刘又宁教授表示。

抗感染药物联合应用具有重要临床意义

临床中,抗感染药物的联合应用具有重要的意义,体现在几个方面:

增强疗效 马迎民教授认为,联合用药最主要的原因与病原体有关。如分枝杆菌感染,选择的药物需能进入到细胞内,军团菌重症感染时往往采取联合用药,以增强疗效。院内感染多为革兰阴性杆菌,多为耐药菌,多药耐药甚至泛耐药,联合用药后可能发挥协同作用,因此院内感染多为联合用药。

刘又宁教授表示,临床上对于特殊的病原菌,即使药物很敏感有时也需

要联合用药。如环丙沙星对铜绿假单胞菌很敏感,但一般铜绿假单胞菌的感染不主张单药,因为细菌杀灭难度比较大。

广覆盖 扩大抗菌谱,即针对同一个适应证,覆盖不同致病原。马迎民教授表示,重症感染情况紧急时,短时间内不可能知道致病原,通过临床经验,往往也选择联合用药。有研究显示,单用二代头孢与二代头孢联用大环内酯类比较,联合用药可减少CAP患者死亡率。器官移植等低免疫情况下联合应用抗菌药预防感染也是广

覆盖的体现。陆思静教授表示,对于有基础疾病(如糖尿病)的CAP患者,革兰阴性杆菌感染的可能性增加,往往会考虑到联合用药。

刘又宁教授认为,即使培养出了病原菌,有时也会有需要广覆盖的情况,如肺炎、腹腔感染常合并厌氧菌感染,而厌氧菌感染不易培养,但治疗方案里会覆盖厌氧菌,如头孢菌素+甲硝唑、氨基糖苷类等,碳青霉烯覆盖厌氧菌,可单独用。

减少不良反应 王睿教授举例表示,多粘菌素和

碳氢酶烯类联用可适当降低多粘菌素剂量,减少毒性/不良反应较大抗菌药的剂量,减少整体不良反应。

降低细菌耐药突变浓度 王睿教授介绍,抗结核药物常为四联,这4个药物多数都是抑菌药,且其防耐药突变浓度(MPC)值都非常高,突变选择窗也很宽,易短期耐药。联合用药可缩窄耐药突变选择窗,长期保持药物敏感性,更好地发挥杀菌作用。刘又宁教授表示,从耐药产生机制方面来说,主张不同抗菌机制的药物联用,使其不易产生耐药。

不盲目联合用药

尽管联合用药有很多优势,刘又宁教授强调,不主张盲目、滥用联合,特别是预防目的联合用药。刘教授表示,首先需明确并非重症感染都需要联合用药,耐药与感染的严重程度并非直线关系。如肺炎链球菌感染的症状

可以很重,有败血症、脑膜炎、休克等,但如果确定是肺炎链球菌就没有必要联合用药。相反,结核感染短期不致命,但必须联合用药。

王睿教授表示,需要注意的是,并非病原菌耐药性越高,其致病就越严

重。最典型的就血清K1型肺炎克雷白菌在糖尿病患者中常引起严重、传播迅速,出现肝脓肿等重症感染。这是肝脓肿里最常见的敏感肺炎克雷白菌感染,但病情可以非常严重。

“在ICU里也是如此,并非耐药细菌多所以

重症多,而应考虑患者的基础状况,如免疫功能情况、血流动力学指标等。因此可以说,和重症相比,联合用药可能针对耐药更多一些。”刘又宁教授补充解释。此外,联合用药还需考虑禁忌症、药物相互作用,效价比等。

药物联用结果和体外检测

体外快速检测方法为药物合理联用提供指导

联合用药拮抗、协同作用的概念是由临床药理学提出的。王睿教授介绍了目前判定联合用药结果的体外快速检测方法。

微量琼脂平板稀释法 是目前常用的检测方法。使用一块96孔板,通过棋盘法设计,衡量和单用药相比,在不同药物浓度组合下,能否尽快杀灭细菌。主要有4级判定标准:联合药敏指数(FIC) < 0.5,说明两个药物有协同作用;FIC为0.5~1,则具有部分协同作用;FIC为1~4,则无关; > 4则是拮抗。

王教授表示,微量琼脂稀释法操作比较简单,一块96孔板即能快速出结果,可在医院微生物科开展,并指导临床。但目前很多医院的微生物科尚未常规开展。

体外杀菌曲线

横坐标是反应时间,纵坐标是细菌计数。如果联合用药在同一时间(如4h以后),能使细菌计数下降两个数量级(即100倍),说明有协同作用。王教授表示,目前在国外SCI期刊上发表体外药物联合作用的文章,通常需要同时采用微量琼脂平板稀释法和杀菌曲线

固体琼脂平板法 对于个别药物,如林霉素,微量琼脂稀释法可能对其MIC的判定有一定影响,要求用固体琼脂平板法来测定,但需和微量琼脂平板稀释法进行比对。

此外,王教授表示,药敏试验可能给临床提供一定的参考。一般进行的药敏试验都是单药的药敏情况,联合用药的药敏需定期收集近期在临床上分离的一些细菌进行体外试验,体现临床上这段时间的药敏,给临床提供参考。另外,也可参考近期一些文献的体外实验结果。

(下转第17版)



主办: 中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办: 解放军呼吸病研究所

主 编: 刘又宁

执行主编:

王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 俞云松 王明贵
陈伯义 胡必杰

本期轮值主编: 刘又宁

编 委:

陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦

