

(上接第16版)



常见的联合应用

β 内酰胺 + 酶抑制剂

刘又宁教授介绍，针对产超广谱酶大肠杆菌，单用三代头孢无效，需联合舒巴坦。有两种用法：分别处方两种药物现配，或者药物种类、比例固定的成品复合制剂。一些国家不提倡用配制好的复合制剂，而把药物配比的权利交给医生。

酶抑制剂目前主要抑制超广谱酶，对高产

头孢菌素酶(AmpC酶)多无效。国外已有针对金属酶抑制剂的研发。因为酶抑制剂主要针对β内酰胺类药物产生β内酰胺酶而导致耐药。因此，即使已确定为产超广谱酶病原菌感染，如有败血症、休克、危及生命的情况，一般指南和临床上推荐首选碳青霉烯类药物，或许会比

酶抑制剂+β内酰胺更有效。

另外，刘教授表示，不主张3种常见酶抑制剂和几十种β内酰胺药物简单地排列组合，需要考虑两个药物体内代谢过程是否一致，如治疗尿路感染，一个药物是经由尿路排泄，另一个药物在肝脏就分解了，经肠道排泄，联用就没有效果。

β 内酰胺 + 氨基糖苷类

刘又宁教授表示，临床中最常用的抗感染药物联合应用就是β内酰胺+氨基糖苷类，既可降低毒性(可使丁胺卡那用量由800mg降至400mg，避免肾毒性的产生)，又有协同作用，覆盖的细菌又非常广，无论经验治疗还是目标治疗都非常有用。

王睿教授从机制及文献报道角度解释了这种联合用药的有效性。首先，两种药物抗菌谱相似，对多数革兰阴性

菌都有较强的作用；从作用机制看，β内酰胺类是快速期杀菌剂，氨基糖苷类是静止期杀菌剂，两个药在细菌繁殖的不同时期都有杀菌作用，理论上应具有协同作用。从文献报道看，这种联合用药对常见细菌感染有较好的协同作用。

针对联合用药制剂问题，几位专家提出了自己的见解。王睿教授表示，不同药物要求溶液的pH不同，理化环境也不同。氨基糖苷类

在pH=8左右，即碱性环境下最稳定、杀菌作用最强；β内酰胺类，如青霉素类一般都是pH=6左右时效果最好，这两类药混合对疗效会有影响。刘又宁教授表示，两药能否加到一起还应考虑稳定性问题，如是否有沉淀发生。因此目前最常规的是所有药都不要混合，分开输液。陆思静教授表示，这样的分开输液还应注意冲洗输液管，减少药物间的相互影响。

应对耐药革兰阴性菌的联合用药

刘又宁教授表示，近临床治疗指南中涉及的针对耐药革兰阴性菌的联合用药较多，主要针对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌。

马迎民教授介绍，对于铜绿假单胞菌的联合用药相对较成熟，包括特治星+氨基糖苷

类、环丙沙星+β内酰胺类等。嗜麦芽窄食单胞菌相对也较成熟，临床常在左氧氟沙星基础上联合用药。

鲍曼不动杆菌是最近较热的话题，临床主要用头孢哌酮/舒巴坦+替加环素。国外虽有报道选择亚胺培南+利福平+多粘菌素，但

临床上应用相对较少。存在碳青霉烯类+氨基糖苷类、多粘菌素类或舒巴坦的情况。针对临床危重患者需多个脏器保护，可选择头孢哌酮/舒巴坦+替加环素或舒巴坦+替加环素，还有用舒巴坦和碳青霉烯类组合来治疗鲍曼不动杆菌。

抗真菌的联合用药

刘又宁教授介绍，抗菌真菌的联合用药不多见，但5-氟胞嘧

啶只能联合用药。5-氟胞嘧啶+两性霉素有协同作用。对于隐球菌脑膜炎，常用氟康唑

+5-氟胞嘧啶。抗真菌药的联合应用多为挽救性治疗，如伏立康唑治疗曲霉感染无效时，会尝试联用两性霉素B。

常见问题讨论

同类药物联合需考虑其意义及合理性

对于同类药能否联合，刘又宁教授表示，首先肯定可以联合，如酶抑制剂必须组合才能发挥作用，而酶抑制剂本身也属于β内酰胺类。另外，针对铜绿假单胞菌，β内酰胺+氨基糖苷是临床很有用的选择。然而刘教授表示，这样的联合常用的并不多，临床中一些同类药物的联合应用还存在一些问

题。如两药联合做成复合制剂有其原则，两药的体外活性、结构是否冲突，特别是体内药动学如达峰时间、半衰期、消除时间需相对一致。而像我国已批准的头孢曲松+舒巴坦，头孢曲松半衰期长，每天给药1~2次即可，舒巴坦半衰期短，一天需给药4次以上，两药做成复合制剂并不合理。

王睿教授表示，碳青霉烯类联合目前有个别文章报道，但她认为意义不大。碳青霉烯类联合，因其作用靶点相同，可能有竞争性抑制作用，最后结果未必是协同作用。且同类药物联合的理论是其中一个药自杀性和细菌结合，消耗自己，保留另一个药的活性。这样，不如增大单药的剂量。

全身用药与局部用药联合

近年来，抗菌药的吸入治疗已成为抗感染治疗的一个热门话题。马迎民教授介绍，抗菌药的吸入治疗可减少一些药物的全身不良反应；对于肺部、气管的感染，通过吸入治疗，抗菌药可直接进入病变部位，更快速高效。由于吸入装置的限制，吸入微粒过大不能进入小气道。因此，过去抗菌药的吸入治疗发展比较慢，近年来吸入装置的快速发展已解决了这个问题。近年来一些国家的指南已对一些特定疾

病，如囊性肺纤维化，推荐吸入治疗。目前开展临床试验的有左氧氟沙星、万古霉素、丁胺卡钠的吸入剂型，已上市的是多粘菌素B的吸入剂。但吸入抗菌药准确剂量是多少，吸入肺的药物浓度是否达到有效浓度等问题，仍需进一步研究。联合用药方面，有静脉用碳青霉烯类，吸入氨基糖苷类的药物组合；国外有报道，碳青霉烯类既静脉给药，又吸入治疗的效果会更好。

对于吸入治疗，刘又

宁教授强调，并非所有可静脉给药的药物都可以用吸入给药方式，需考虑药物的理化特性对黏膜刺激作用，及药物在肺泡的停留时间。如水溶性的氨基糖苷类雾化吸入肺泡后马上进入毛细血管，这样的吸入给药就没有意义。

此外，刘教授表示，局部和全身联合用药除吸入和静脉给药，还包括皮肤软组织感染、烧伤的局部和静脉用药。此外，同一种药物不同给药方式同时应用，广义上说也是联合用药。

革兰阳性菌感染较少联合用药

相对于革兰阴性菌联合用药治疗的广泛，革兰阳性菌似乎无论是否敏感都很少联合用药。对此，马迎民教授解释，革兰阳性菌没有阴性菌耐药广泛，且临床中单药治

疗革兰阳性菌效果较好。

刘又宁教授介绍了革兰阳性菌感染中联合用药的特殊情况。如肺炎合并菌血症的患者使用利奈唑胺+达托霉素

或许效果更好。因为利奈唑胺无法治疗菌血症，而对肺炎疗效较好；达托霉素无法治疗肺炎，但可治疗菌血症。“但这些都还没有确切的结论。”刘教授说。

禁忌和慎重联合：关注药物相互作用

王睿教授表示，临床上联合用药时需注意抗菌药物代谢和相互作用。在抗菌药物中，大环内酯类、喹诺酮类、唑类抗真菌药对细胞色素P450酶有抑制作用；利福平、利福霉素类对P450酶有诱导作用；同时，唑类、磺胺类药物是P450酶的底

物。因此，大环内酯类或喹诺酮类+唑类药物，可能会使唑类药物的血药浓度升高；而利福平+唑类药物，会加快唑类药物代谢，降低其血药浓度。利福平+三唑类抗真菌药可能较常见，移植患者或免疫功能低下

者，需考虑可能有真菌感染和结核的问题，应用时需考虑药物相互作用。此外，都是酶底物的联合用药，如呼吸科会用到磺胺+伏立康唑，可能使磺胺血药浓度降低，临床作用受影响。