

· 诊疗方案 ·

抗菌药物药代动力学/药效学理论 临床应用专家共识

中国医药教育协会感染疾病专业委员会

抗菌药物药代动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)理论对于指导临床抗菌药物合理应用的重要性不断得到关注。2016 年美国感染性疾病学会/美国胸科协会(IDSA/ATS)联合发布的医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎(hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia, HAP/VAP)指南中,在学术界首次强调医生不应按药品说明书用药,而应根据抗菌药物的 PK/PD 用药。这种说法我们并不完全赞同,但却足以提示了抗菌药物 PK/PD 对于指导临床治疗的重要性。

在目前细菌耐药迅速变迁、新抗菌药物研发严重滞后的情况下,PK/PD 理论的临床应用是发挥现有抗菌药物治疗潜力的可靠策略之一,务必给予足够的重视。近年来关于抗菌药物 PK/PD 的研究进展迅速,研究发现重症感染患者与健康人的 PK/PD 数据明显不同,为此国外相关指南做出了相应修改。感染性疾病的诊治需要多学科协作,临床医师需要掌握足够的临床药理学知识指导临床治疗,但目前我国尚缺少完整统一的关于抗菌药物 PK/PD 的专家共识。

中国医药教育协会感染疾病专业委员会(IDSC)是国内聚集了众多知名专家、多学科联合共同从事感染疾病研究与诊治的学术组织,领衔制定并推广本共识责无旁贷。我们在大量循证医学信息的基础上,广泛征求多学科专家的建议,制定了本共识。殷切希望通过本共识的发布与推广,进一步提高我国临床医生抗菌药物的应用水平。

第一部分 抗菌药物 PK/PD 理论相关概念

一、抗菌药物的药代动力学简介

药代动力学(pharmacokinetics, PK)是应用动力学原理与数学模式定量描述与概括药物通过各种途径(如静脉注射、静脉滴注、口服给药等)进入体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(elimination),即 ADME 过程中药物浓度随时间变化的动态规律的一门科学。

利用 PK 模型可以描述药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,应用相关 PK 软件计算 PK 参数,了解药物的体内过程对制定合理的给药方案、减少不良反应及评估药物相互作用有重要意义。

1. 吸收:药物从给药部位进入血循环的过程称为吸收。影响药物吸收的因素包括药物解离度和脂溶性、胃排空时间、肠蠕动功能、血流量及首过效应等。浓度依赖性抗菌药物吸收越快、越完全,药物峰浓度越高,治疗作用越强。与吸收相关的 PK 参数有生物利用度、达峰时间(T_{max})和血药峰浓度(C_{max})等。

药物联用会影响胃肠道的吸收,如口服喹诺酮类和四环素类等与含 Al^{3+} 、 Fe^{2+} 和 Ca^{2+} 等阳离子药物合用易形成难溶性螯合物,使上述药物的吸收大大减少。进食可使口服四环素类、利福平和异烟肼等的吸收减少。

2. 分布:药物从给药部位进入血循环后,通过各种生理屏障向组织转运称为分布。抗菌药物在感染部位的浓度决定了抗菌药物的疗效及抗菌活性的持续时间。药物对组织的穿透力与药物的脂溶性、相对分子质量、分子结构和血清蛋白结合率等有关。与分布有关的 PK 参数有表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)和蛋白结合率(protein binding, PB)。 V_d 反映了药物分布的广泛程度或与组织中高分子的结合程度。常用抗菌药物的 V_d 见表 1^[1]。亲水性抗菌药物不易通过脂质细胞膜,主

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 06. 004

通信作者:刘又宁,100853 北京,解放军总医院呼吸科,Email: liuyn301@126.com;邱海波,210009 南京,东南大学附属中大医院重症监护室,Email:haiboq2000@163.com;王睿,100853 北京,解放军总医院药物临床研究中心,Email:wangrui301@vip.sina.com;施毅,210002 南京军区总医院呼吸科,Email:shiyi56@126.com

要分布于血液与体液中,其 Vd 一般较小;常见的亲水性抗菌药有 β -内酰胺类、氨基糖苷类、糖肽类、多黏菌素和氟康唑。亲脂性抗菌药物主要分布于脂肪组织,容易透过细胞膜进入细胞内。常见的亲脂性抗菌药物有喹诺酮类、大环内酯类、林可霉素和替加环素^[2]。利奈唑胺属于中度亲脂性抗菌药物^[3]。

表 1 常用抗菌药物的表观分布容积(Vd)

抗菌药物	Vd(L/kg)
氨苄西林	0.23 ~ 0.39
替卡西林	0.17 ~ 0.23
苯唑西林	0.32
萘夫西林	0.17
舒巴坦	0.36
克拉维酸	0.21
头孢唑啉	0.19
头孢呋辛	0.20
头孢噻肟	0.23
头孢哌酮	0.14 ~ 0.20
头孢曲松	0.34 ~ 0.37
头孢吡肟	0.26
亚胺培南	0.23
美罗培南	0.17 ~ 0.29
达托霉素	0.10 ~ 0.10
甲硝唑	0.25 ~ 0.85
多西环素	0.75
利奈唑胺	0.57 ~ 0.86
万古霉素	0.30 ~ 0.43
替考拉宁	0.60 ~ 1.20
环丙沙星	2.20
左氧氟沙星	1.36
莫西沙星	2.00

只有药物的游离型分子才能从血液向组织转运,并在作用部位发挥作用。若药物与血浆 PB 高,起效时间将受到显著影响。常将 PB > 70%、30% ~ 70% 和 < 30% 的抗菌药物分别称为高、中和低 PB 抗菌药物。常见抗菌药物的 PB 见表 2^[2]。高 PB 抗菌药物在低蛋白血症时可能会发生显著变化,如头孢曲松、厄他培南、达托霉素及替考拉宁等在低蛋白

表 2 常用抗菌药物的血浆蛋白结合率

蛋白结合率(%)	抗菌药物
< 30	氨基糖苷类、 β -内酰胺类(头孢曲松、苯唑西林除外)、碳青霉烯类(厄他培南除外)、利奈唑胺(3.85 ~ 32.03)、环丙沙星(20 ~ 40)、左氧氟沙星(24 ~ 38)
30 ~ 70	万古霉素(30 ~ 55)、莫西沙星(39 ~ 52)
> 70	头孢曲松(90)、苯唑西林(88 ~ 94)、厄他培南(90)、替考拉宁(90)、替加环素(73 ~ 79)、多黏菌素(85.9 ~ 97.6)、达托霉素(93.92)

注:括号内为蛋白结合率(%)

血症患者中的 Vd 可能增加,游离型药物增加,药物清除也会增加。

3. 代谢:药物进入机体后,经酶转化变成代谢产物,这个过程称为代谢。肝微粒体细胞色素 P450 酶(CYP450)系统是促进药物生物转化的主要酶(即肝药酶)。因遗传多态性和其他影响因素(如年龄、疾病、营养),酶水平或活性的个体差异较大。该酶系统易受药物的诱导或抑制。经 CYP450 代谢的抗菌药物有红霉素等大环内酯类、酮康唑、氟康唑、咪康唑、伊曲康唑、环丙沙星及异烟肼等。对 CYP450 有诱导作用的抗菌药物有利福平等;对 CYP450 有抑制作用的抗菌药物有氯霉素、磺胺嘧啶、甲硝唑、大环内酯类、喹诺酮类、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、异烟肼、伊曲康唑、伏立康唑、咪康唑及酮康唑等。

4. 排泄:药物主要通过肾脏或经肝脏代谢后以原形或代谢物经尿液或肠道排出体外。大多数抗菌药物主要经肾脏排泄,部分抗菌药物通过肝肾双通道排泄,表 3 为常见抗菌药物的消除途径。肾脏疾病时因肾小球滤过或肾小管功能受损,影响抗菌药物的消除。同样,肝脏疾病也可减弱对药物的代谢或排泄。与代谢和排泄有关的参数主要有消除半衰期($T_{1/2\beta}$)和清除率。

表 3 常见抗菌药物的清除途径

清除途径	代表药物
主要经肝脏清除	氯霉素、利福平、大环内酯类、克林霉素、林可霉素、异烟肼、两性霉素 B、四环素类、磺胺类、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、甲硝唑等
经肝、肾双途径清除	美洛西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、氨曲南、环丙沙星、莫西沙星等
主要由肾脏排泄	氨基糖苷类、糖肽类、头孢唑林、头孢他啶、多黏菌素、羧苄西林、左氧氟沙星、亚胺培南

药物自身的理化性质可影响药物的体内过程。抗菌药物的溶解性对 Vd 产生影响,临床有时需要选择具有足够穿透性并在特定感染部位分布较大的抗菌药物。另外,抗菌药物的 PB 决定了游离型抗菌药物的浓度,也会影响抗菌药物的疗效。抗菌药物的主要清除路径也很重要,特别是在疾病状态下发生器官功能障碍或重症感染时,药物浓度会相应增加(如肾功能不全)或减少。

抗菌药物体内 PK 过程的影响因素复杂,对其是否能迅速发挥作用或维持疗效综合判断。掌握各种抗菌药物 PK 参数对于合理用药至关重要。

二、抗菌药物的主要药效学(PD)指标

抗菌药物的 PD 主要研究药物对病原体的作用,反映药物的抗微生物效应和临床疗效。通过对抗菌药物 PD 的研究,可以确定抗菌药物对致病菌的抑制或杀灭效果,相关的指标包括最低抑菌浓度、最低杀菌浓度、最低有效浓度、防耐药突变浓度、异质性耐药、联合抑菌指数及血清杀菌效价等。

1. 最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC):是抗菌药物对病原菌抗菌活性的主要定量参数,是指在体外培养基中可抑制细菌生长所需的最低抗菌药物浓度。常用的测定方法有琼脂稀释法、微量/常量肉汤稀释法及 E-test 试验等^[4]。

2. 最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC):是指可杀死 99.9% ($\Delta\log_{10}\text{CFU} \geq 3$) 的病原菌所需的最低药物浓度。MBC 与 MIC 值比较接近时说明该药可能为杀菌剂^[4]。

3. 抗真菌药物最低有效浓度(minimum effective concentration, MEC):在棘白菌素抗真菌药物的抗丝状真菌药敏试验中,与自然生长的菌丝形态对照,能使菌丝形成小的、圆形的、致密的形态所需的最低抗真菌药物浓度。用以定量描述棘白菌素类对丝状真菌的抗真菌活性^[4]。

4. 防耐药突变浓度(mutant prevention concentration, MPC):是指防止耐药突变菌株被选择性富集扩增所需的最低抗菌药物浓度。细菌耐药突变的自然发生频率为 $10^{-7} \sim 10^{-8}$,故需在接种菌量为 10^{10}CFU 的琼脂平板上测定。当抗菌药物浓度 $\geq \text{MPC}$ 时,可同时抑制敏感菌株和单次耐药突变菌株的生长,此时病原菌必须同时发生 2 次或更多次耐药突变才能继续生长。MPC 值可判断抗菌药物防细菌耐药突变能力^[4]。

5. 耐药突变选择窗(mutant selection window, MSW):是指细菌 MPC 与 MIC 之间的浓度范围(图 1),在此范围内,耐药突变菌株更易被选择性富集。常以选择指数(selection index, SI)表示, $\text{SI} = \text{MPC}/\text{MIC}$,SI 越大表示 MSW 越宽,越易选择出耐药突变株。当治疗药物浓度高于 MPC 时,在保证疗效的同时也能防止耐药突变;药物浓度如果在突变选择窗内,即使抑制了敏感菌生长,临床治疗可能成功,但也可能导致耐药突变。

6. 抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE):PAE 是抗菌药物药效动力学的一个重要指标,是指抗菌药物与细菌短暂接触后,细菌受到非致死性损伤,当药物清除后,细菌恢复生长仍然持续受到抑制

的效应。具体测定方法:将细菌短暂暴露于抗菌药物后,清除所有抗菌药物,测定细菌在恢复对数生长期与空白药物对照组比较,数量增加 10 倍所需的时间差。PAE 的发生机制可能与作用在靶位的抗菌药物未解离而持续发挥作用,或是在抗菌药物打击下细菌生理功能缓慢恢复有关。PAE 的大小反映抗菌药物作用后细菌恢复再生长延迟相的长短,亦反映抗菌药物作用于细菌后的持续抑制作用,故又称持续效应。PAE 在不同抗菌药物和不同细菌中差异较大,且受抗菌药物浓度和作用时间等的影响。对于革兰阳性菌,几乎所有抗菌药物都有一定的 PAE;对于革兰阴性菌,干扰蛋白和核酸合成的抗菌药物都有较长的 PAE,这些药物包括氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、氯霉素类及利福平等,多数 β -内酰胺类对革兰阴性菌表现为短 PAE 或无 PAE,但碳青霉烯类对革兰阴性菌仍有较长的 PAE^[5]。

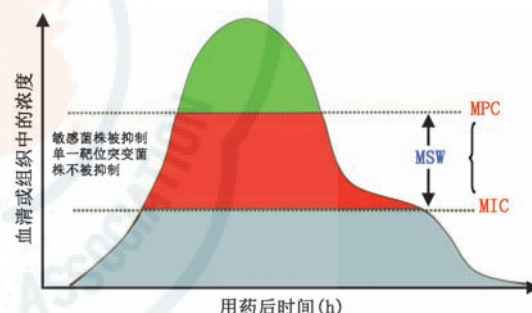


图 1 耐药突变选择窗(MSW)示意图

与抗菌药物的 PAE 相对应,抗真菌药物与真菌短暂接触,当药物浓度低于 MIC(或 MEC)或药物清除后,真菌生长仍然持续受到抑制的效应称为抗真菌后效应(post-antifungal effect, PAFE)。PAE 与 PAFE 的研究方法有形态学方法、活菌菌落计数法及生物发光法等。

7. 抗菌药物后白细胞活性增强效应(post-antibiotic leukocyte enhancement, PALE):是指在体内抗菌药物作用后,细菌形态发生变化,有利于增加白细胞识别趋化或吞噬活性,表现为体内 PAE 延长,如氨基糖苷类和喹诺酮类在白细胞存在时,通常其 PAE 可延长一倍;但白细胞对 PAE 时间短的抗菌药物,如 β -内酰胺类未见有明显的增强效果。

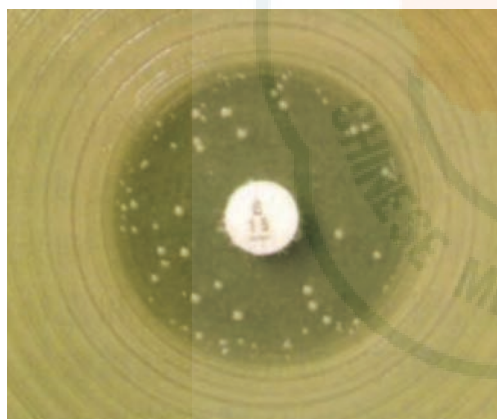
8. 亚抑菌浓度(Sub-MIC)效应:指细菌直接暴露于低于 MIC 的抗菌药物浓度时,细菌生长仍可受到一定程度抑制的效应。

9. 杀菌曲线(time-kill curve):是抗菌药物的时

效曲线。测定方法是将不同浓度(如 1/2、1、2、4 及 64 MIC)的抗菌药物加入终浓度约 5×10^5 CFU/ml 的细菌悬液中,于不同时间点取菌药混合物进行菌落计数。以菌落计数($\lg$ CFU/ml)对数为纵坐标,药物作用时间为横坐标绘制出的药物作用时间-细菌浓度曲线,称为杀菌曲线。

浓度依赖性抗菌药物在较高浓度范围内,随着抗菌药物浓度的增加,杀菌速度和能力增大,且 PAE 可能延长。非浓度依赖性抗菌药物的特征是一旦浓度达到一个阈值,即使再增加浓度,其杀菌速度和能力仍保持相对稳定。这种杀菌活性的饱和状态通常出现在 MIC 的低倍数(4~5 倍)^[6]。

10. 异质性耐药(hetero-resistance):是细菌耐药的一种特殊类型,指在体外的常规药敏试验中,菌群中大部分亚群敏感,但也会出现小部分耐药亚群,极少数亚群甚至出现高水平耐药,即为异质性耐药(图 2)。



注:纸片扩散法测定金黄色葡萄球菌对红霉素的体外药敏,抑菌圈内仍有菌落生长,表明存在异质性耐药

图 2 异质性耐药

11. 抗菌药物折点:折点是药敏试验中用来判断菌株对抗菌药物的敏感性或耐药性的界值。根据试验方法的不同,折点可用浓度(mg/L 或 $\mu\text{g/ml}$)或抑菌圈直径(mm)表示。通常情况下,所有药敏试验均需依据折点将实验结果解释为敏感、中介或耐药。“折点”有多种解释:(1)野生型折点指用于区分野生株菌群、获得性或选择性耐药菌群的 MIC 界值,有时也称为微生物学折点;(2)临床折点:用于区分预后良好的感染病原菌和治疗失败的感染病原菌,临床折点来源于感染患者的前瞻性临床研究;(3)PK/PD 折点:来源于感染动物模型,并依据抗菌药物的 PK/PD 参数,通过数学或统计学方法推广至临床^[7-9]。

12. 剂量依赖性敏感(susceptible-dose dependent, SDD):在药敏试验中,当菌株的药敏试验结果位于 SDD 区间时,意味着该菌株的抗菌药物治疗成功率取决于药物应用的剂量。对体外药敏试验结果为 SDD 的菌株如要达到临床疗效,有必要使用一个相对高于折点规定的参考药物的剂量(可通过使用增加剂量或高频率给药等方式实现)。当药物有多个批准的使用剂量时,建议对 SDD 的菌株治疗采用最大允许剂量,以保证达到最高的达标概率,同时需要参照说明书和器官功能进行剂量调整。

13. 联合抑菌指数(fractional inhibitory concentration index, FICI):临床治疗重度细菌感染时常需要联合应用两种有协同或相加作用的抗菌药物。体外联合药敏试验通常以棋盘法设计,采用微量稀释法测定,计算 FICI。FICI = $\text{MIC}_{\text{A药联用}} / \text{MIC}_{\text{A药单用}} + \text{MIC}_{\text{B药联用}} / \text{MIC}_{\text{B药单用}}$ 。当 FICI ≤ 0.5 时提示协同效应, FICI 为 $0.5 \sim < 1$ 为部分协同效应, 1 为相加效应, $> 1 \sim < 4$ 为无关效应, FICI ≥ 4 为拮抗效应。

14. 血清杀菌效价(serum bactericidal activity, SBA):指患者或健康人接受抗菌药物后一定时间(一般为达到 C_{max} 时间)采集血清,测定能抑制细菌生长的最高血清稀释倍数。血清杀菌效价实验是在患者应用抗菌药物后峰时和谷时取血,将血清做连续倍比稀释,在 96 孔微量平板上与致病菌共同孵育 18~24 h 后,确定可抑制细菌生长的最大稀释度;再取无菌生长各孔内容物置于无药 MH 肉汤(Mueller-Hinton Broth)中继续孵育 18~24 h,以最终无菌生长孔的最大稀释度确认为 SBA。SBA 与抗菌药物浓度呈正相关,与 MBC 呈负相关,是一个能综合反映抗菌药物 PK 与 PD 特性的重要参数。

三、抗细菌药物和抗真菌药物 PK/PD 的分类依据与特点

抗菌药物 PK/PD 是将药物浓度与时间和抗菌活性结合起来,阐明抗菌药物在特定剂量或给药方案下血液或组织浓度抑菌或杀菌效果的时间过程。因此,基于 PK/PD 原理制定的抗菌治疗方案,可使抗菌药物在人体内达到最大杀菌活性和最佳临床疗效和安全性,并减少细菌耐药性的发生和发展。目前,抗菌药物 PK/PD 理论已应用于指导抗菌新药临床初始给药方案的确定、药敏试验折点的制定及再评价,以及指导临床抗菌治疗给药方案进一步优化。

(一)抗细菌药物 PK/PD 的分类与相关指数

抗细菌药物按照 PK/PD 的特点分为以下 3 类。

1. 浓度依赖性:该类药物对致病菌的杀菌效应

和临床疗效取决于 C_{max} , 而与作用时间关系不密切, 即血药 C_{max} 越高, 清除致病菌的作用越迅速、越强。氨基糖苷类、氟喹诺酮类、达托霉素、多黏菌素、硝基咪唑类等属于浓度依赖性抗菌药物。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 C_{max}/MIC 或 AUC_{0-24}/MIC 。因此, 提高此类抗菌药物疗效的策略主要是提高血药 C_{max} , 一般推荐日剂量单次给药方案, 但对于治疗窗较窄的药物需注意不能使药物浓度超过最低毒性剂量。

2. 时间依赖性: 该类药物的抗菌效应与临床疗效主要与药物和细菌接触时间密切相关, 而与浓度升高关系不密切, 当血药浓度高于致病菌 MIC 的 4~5 倍以上时, 其杀菌效能几乎达到饱和状态, 继续增加血药浓度, 其杀菌效应不再增加。大多数 PAE 或 $T_{1/2\beta}$ 较短的 β -内酰胺类、林可霉素、部分大环内酯类药物等属于此类。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 $\%T > MIC$ 。对于时间依赖性抗菌药物应以提高 $\%T > MIC$ 来增加临床疗效, 一般推荐日剂量分多次给药和(或)延长滴注时间的给药方案。延长滴注时间优化 β -内酰胺类的给药方案需要关注抗菌药物在输液中的稳定性, 对于不稳定的时间依赖性抗菌药物可以考虑增加给药频次。

3. 时间依赖性且抗菌作用时间较长: 该类药物虽然为时间依赖性, 但由于 PAE 或 $T_{1/2\beta}$ 较长, 使其抗菌作用持续时间延长。替加环素、利奈唑胺、阿奇霉素、四环素类、糖肽类等属于此类。评估此类药物的 PK/PD 指数主要为 AUC_{0-24}/MIC 。一般推荐日剂量分 2 次给药方案。

(二) 抗真菌药物 PK/PD 的分类与相关指数

根据化学结构, 抗真菌药主要分为多烯类、吡咯类、棘白菌素类和氟胞嘧啶类。抗真菌药物 PK/PD 的分类定义同抗菌药物, 仅 PAE 在抗真菌药物中称为 PAFE。各类 PK/PD 指数和代表药物如下^[10]。

1. 浓度依赖性且具有长 PAFE 的药物: 该类药物的杀菌效应在很大范围内随药物浓度的增高而增加, 浓度越高, 杀菌速度越快且作用越强。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 AUC_{0-24}/MIC 或 C_{max}/MIC 。代表药物有两性霉素及其脂质制剂和棘白菌素类药物, 如卡泊芬净、米卡芬净及阿尼芬净等。

2. 时间依赖性: 该类药物杀真菌的效应主要与药物接触真菌时间的长短有关, 因而较迟缓, 且与浓度关系不密切。杀菌速率在一定浓度时达到饱和, 在此以后, 浓度的增加不再产生疗效的相应增加。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 $\%T > MIC$ 。代

表药物有氟胞嘧啶类。

3. 时间依赖性且抗真菌作用时间较长的药物: 该类药物的特点虽为时间依赖性, 但因 PAFE 较长, 使其抗菌作用持续时间延长。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 AUC_{0-24}/MIC , 代表药物有吡咯类。

四、各类抗菌药物的 PK/PD 特点

根据各类抗菌药物的 PK/PD 特点指导抗菌药物的临床应用, 可优化药物应用方案, 促进抗菌药物的合理应用。不同抗菌药物应用时所需要达到的靶值见表 4^[11]。

表 4 各类抗菌药物的最佳 PK/PD 指数及其靶值^a

抗菌药物	最佳 PK/PD 指数	杀菌靶值 (%) ^b	临床疗效靶值 (%) ^c
青霉素类	$\%T > MIC$	$\geq 40 \sim 50$	$\geq 40 \sim 50$
头孢菌素类	$\%T > MIC$	$\geq 60 \sim 70$	$\geq 45 \sim 100$
碳青霉烯类	$\%T > MIC$	≥ 40	$\geq 50 \sim 75$
氨基糖苷类	C_{max}/MIC (最优)	-	≥ 8
	AUC_{0-24}/MIC	80 ~ 160	50 ~ 100
喹诺酮类	AUC_{0-24}/MIC (最优)	30 ~ 200	35 ~ 250
	C_{max}/MIC	≥ 8	≥ 8
多黏菌素	AUC_{0-24}/MIC	50 ~ 65	-
达托霉素 ^d	AUC_{0-24}/MIC (最优)	388 ~ 537	-
	C_{max}/MIC	59 ~ 94	-
利奈唑胺	AUC_{0-24}/MIC (最优)	50 ~ 80	≥ 80
	$\%T > MIC$	≥ 40	≥ 85
万古霉素	AUC_{0-24}/MIC	86 ~ 460	400 ~ 600
替加环素	AUC_{0-24}/MIC	-	12.8 ~ 17.9
大环内酯类	AUC_{0-24}/MIC (克拉霉素和阿奇霉素)	-	25
米诺环素	AUC_{0-24}/MIC	-	200 ^{ef}
		-	15 ~ 20 ^{eg}

注: ^a 所有数值均为游离药物浓度; ^b 动物研究; ^c 临床研究; ^d 总药物浓度; ^e 体外研究; ^f MRSA; ^g 鲍曼不动杆菌; - : 无数据

下面介绍主要类别抗菌药物的 PK/PD 特点。

1. β -内酰胺类: 是化学结构式中含有典型或非典型 β -内酰胺环的一大类抗菌药物, 包括青霉素类、头孢菌素类、酶抑制剂复方制剂及碳青霉烯类等。这类药物主要通过作用于青霉素结合蛋白, 抑制细菌细胞壁合成, 发挥抗菌作用。此类药物抗菌谱广、活性强、毒性低且品种多, 是临床上常用的重要抗菌药物。从 PK/PD 角度看, 这类药物多属于典型的时间依赖性抗菌药物, 多数无或具有短的 PAE, 但碳青霉烯类例外。

β -内酰胺类药物疗效的相关参数为游离抗菌药物的 $\%T > MIC$, 即 $\%fT > MIC$ 。不同类别药物的 $\%T > MIC$ 靶值不同, 头孢菌素类为 60% ~ 70%, 青霉素类为 40% ~ 50%, 碳青霉烯类为 40% ~ 50%; 同

一药物对不同病原菌的% T > MIC 靶值也有差异,如治疗葡萄球菌感染所需的靶值通常低于革兰阴性杆菌感染,这是由于 β -内酰胺类药物对葡萄球菌有一定的 PAE。多重耐药 (multi-drug resistance, MDR) 菌或重症感染时,这类药物可通过增加给药次数、延长滴注时间提高% T > MIC,达到优化治疗的目的。有关重症感染的研究结果均显示,% T > MIC 越高,甚至% T > 4 ~ 5 $\times$ MIC 越高,疗效越好^[12],故需适当提高给药剂量才能达到靶值(表 5)。临床常用的碳青霉烯类抗菌药物可通过增加给药剂量与频次提高疗效;美罗培南的常规剂量为 1 g/次,2 ~ 3 次/d,静脉滴注,广泛耐药的革兰阴性菌感染或中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染,美罗培南的剂量可增至 2.0 g/次,1 次/8 h,静脉滴注。鉴于美罗培南的稳定性较好,对于重症感染患者可采用 2 g 负荷剂量静脉滴注,延长滴注时间(3 ~ 4 h);或 3 ~ 4 g,24 h 连续滴注来提高临床与细菌学疗效^[13-14]。

2. 氨基糖苷类:临床上主要品种有庆大霉素、妥布霉素等天然氨基糖苷类和阿米卡星、异帕米星等半合成氨基糖苷类。氨基糖苷类抗菌药物 PK/PD 的特点属于浓度依赖性。氨基糖苷类的 PAE 较长,约为 0.5 ~ 7.5 h。预测疗效的 PK/PD 指标主要为 C_{max}/MIC,比值应 $\geq 8 \sim 10$ 或 AUC_{0~24}/MIC ≥ 100 (有报道阿米卡星 AUC/MIC > 75)^[15]。考虑到这类药物的 PK/PD 特点和耳肾对氨基糖苷类药物的摄取具有“饱和性”,氨基糖苷类药物推荐的给药方式多为每日剂量一次给予,在获得抗菌作用所需的较高 C_{max},同时又可减少毒性。

3. 大环内酯类:是指分子结构中具有 14 ~ 16 碳内酯环的抗菌药物的总称。第一代是红霉素及其酯类衍生物,第二代有阿奇霉素、克拉霉素等,第三代包括泰利霉素和喹红霉素。大环内酯类药物的 PK/PD 特点属于时间依赖性。因药物不同,PAE 不同。以红霉素为代表的部分大环内酯类药物属于短 PAE,且 T_{1/2 β} 短的时间依赖性,% T > MIC 为预测疗效的 PK/PD 指数。这类药物通常需要每日多次给

药;而克拉霉素及阿奇霉素具有长 PAE 和长 T_{1/2 β} ,克拉霉素对葡萄球菌和链球菌的 PAE 为 4 ~ 6 h,预测疗效的 PK/PD 指数为 fAUC_{0~24}/MIC,靶值为 25。

4. 喹诺酮类:是合成抗菌药物,通过阻断细菌 DNA 复制发挥抗菌作用。这类药物的抗菌谱较广,其中环丙沙星和左氧氟沙星对铜绿假单胞菌有很强的活性,莫西沙星、左氧氟沙星、吉米沙星、奈诺沙星对呼吸道感染常见致病菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等有很好的抗菌作用。喹诺酮类属于有一定 PAE 的浓度依赖性抗菌药物,PK/PD 评价指标为 AUC_{0~24}/MIC 和 C_{max}/MIC,其比值大小与这类药物治疗感染的疗效、细菌清除和防耐药突变密切相关。一般对于革兰阴性菌,AUC_{0~24}/MIC ≥ 125 或 C_{max}/MIC ≥ 8 时,可获得良好的临床疗效和杀菌效果,并可有效减少细菌产生耐药性。治疗革兰阳性菌感染所需的 AUC_{0~24}/MIC 靶值为 30 ~ 40。近年来,在优化喹诺酮类药物疗效的研究中,常需评价抗菌药物在耐药突变选择窗中存在的时间百分比 (T_{MSW}) 和 MPC。与传统 PK/PD 指数相比,T_{MSW} 和 MPC 在兼顾感染控制的同时,可显示更有效地限制耐药突变体选择的能力。研究表明,T_{MSW} < 20% 是预测防止出现耐药的有效参数。左氧氟沙星和莫西沙星采用每日剂量一次给药的方式,而环丙沙星由于半衰期短,不良反应有一定浓度依赖性,仍然采用每日剂量分 2 ~ 3 次给药的方式。

5. 四环素类:是快速抑菌的广谱抗菌药物,通过抑制肽链延长和蛋白质合成发挥抗菌作用。主要品种有四环素、多西环素和米诺环素。米诺环素对包括产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -Lactamases, ESBL) 肠杆菌科细菌和碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌在内的 MDR 革兰阴性菌具一定的抗菌活性,对铜绿假单胞菌无抗菌作用。多西环素与米诺环素的抗菌特点类似。四环素类属长 PAE 的时间依赖性药物,PK/PD 参数是药时曲线下面积 (area under the curve, AUC)_{0~24}/MIC。米诺环素 100 mg,1 次/12 h 给药时抑制甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus*

表 5 约翰·霍普金斯相关指南对部分 β -内酰胺类药物的推荐方案(静脉滴注)

药物	常规剂量和给药间隔	严重和耐药菌感染时剂量和给药间隔
氨苄西林/舒巴坦	1.5 ~ 3.0 g, 1 次/6 h	3 g, 1 次/4 h
哌拉西林/他唑巴坦	3.375 g, 1 次/6 h	3.375 g, 1 次/4 h, 静脉滴注 4 h; 4.5 g, 1 次/6 h, 静脉滴注 4 h
头孢吡肟	2.0 g, 1 次/8 h	2 g 负荷量 30 min, 此后 6.0 g 持续静脉滴注
头孢他啶	1.0 ~ 2.0 g, 1 次/8 h	2 g 负荷量 30 min, 此后 6.0 g 持续静脉滴注
亚胺培南	0.25 ~ 0.50 g, 1 次/6 ~ 8 h	1 g, 1 次/6 ~ 8 h

aureus, MRSA) 的 AUC_{0-24}/MIC 值约为 200。对于鲍曼不动杆菌,米诺环素治疗需要的 $fAUC_{0-24}/MIC$ 靶值为 $15 \sim 20$ ^[16],目前推荐的米诺环素给药方式是 100 mg, 1 次/12 h。治疗多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB)、全耐药鲍曼不动杆菌 (pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, PDR-AB) 感染时推荐米诺环素口服首剂 200 mg, 随后 50 mg/6 h。口服米诺环素或静脉滴注多西环素可与其他药物联用治疗 MRSA 和 MDR 菌,特别是鲍曼不动杆菌引起的呼吸道感染。治疗泛耐药 (extensively drug-resistant, XDR) 和 PDR-AB 引起的呼吸道感染可给予大剂量舒巴坦或含舒巴坦制剂 (如头孢哌酮/舒巴坦或氨苄西林/舒巴坦) + 多西环素 (100 mg, 1 次/12 h 或 3 次/d, 静脉滴注); 治疗 XDR-AB 和 PDR-AB 引起的中枢神经系统感染及血流感染时可大剂量给予头孢哌酮/舒巴坦 + 多西环素 + 美罗培南 (参照 MIC)。治疗嗜麦芽窄食单胞菌时米诺环素或多西环素 100 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注或口服。

6. 甘氨酸环素类 (替加环素): 替加环素是首个甘氨酸环类抗菌药物,是米诺环素的衍生物,为抑菌剂。该药对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和非典型病原体均具有抗菌活性,尤其对多耐药革兰阴性菌包括产 ESBL 的肠杆菌科细菌和碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌具有良好的抗菌活性。对铜绿假单胞菌和变形菌属细菌无抗菌活性。说明书用法推荐首剂 100 mg, 之后 50 mg/12 h。

替加环素属于时间依赖性抗菌药物,具有较长的 PAE, 对大肠埃希菌体外和体内 PAE 分别为 1.8 ~ 2.9 h 和 4.9 h, 对肺炎链球菌为 8.9 h。 AUC_{0-24}/MIC 为预测替加环素临床和微生物疗效的最佳 PK/PD 指数,靶值为 17.9; 对于社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 患者,当游离药物浓度计算的 $AUC(fAUC)_{0-24}/MIC \geq 12.8$ 时可取得较好疗效。目前说明书推荐的剂量对于复杂性成人腹腔感染中大多数 $MIC \leq 0.5$ mg/L 的革兰阴性杆菌可达到其 PD 的靶值,但该剂量对某些 $MIC > 1$ mg/L 的多药耐药革兰阴性菌,如鲍曼不动杆菌引起的严重感染较难达标。

替加环素的 PB 为 71% ~ 89%, 患者白蛋白水平的变化可影响其疗效,当白蛋白水平 < 2.6 g/L 时, $fAUC_{0-24}/MIC > 0.9$, 临床抗菌疗效为 57%; 当白蛋白水平 > 2.6 g/L 时, 临床抗菌疗效增至 93%。

对于严重全身感染和 MDR 或 XDR 革兰阴性菌

感染的患者,常规剂量难以获得临床疗效^[16]。近期的随机对照研究结果显示,提高替加环素给药剂量,即首剂给药 200 mg, 之后 100 mg, 1 次/12 h, 可提高重症感染的临床和微生物疗效。因此,对于低蛋白血症患者、严重感染、MDR 或 XDR 革兰阴性菌感染的患者,建议替加环素的给药方案的负荷剂量为 200 mg, 维持剂量为 100 mg, 1 次/24 h^[17], 但应注意剂量增高带来的不良反应。

7. 噁唑烷酮类: 主要有利奈唑胺和特地唑胺, 对包括 MRSA、万古霉素耐药肠球菌 (vancomycin resistant enterococcus, VRE) 和青霉素耐药肺炎链球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 在内的革兰阳性菌有强大的抗菌活性。其抗菌作用机制的独特之处是与 50S 亚基结合阻断 70S 起始复合物形成。噁唑烷酮类为时间依赖性且具有长 PAE 特点的药物,其 PK/PD 指数为 AUC_{0-24}/MIC 。

利奈唑胺: 是第 1 个用于临床的噁唑烷酮类药物,说明书推荐剂量为 600 mg, 1 次/12 h。利奈唑胺为长 PAE 的时间依赖性抗菌药物,对肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌的 PAE 为 3.6 ~ 3.9 h。预测疗效的 PK/PD 靶值为 $AUC_{0-24}/MIC > 100$ 。有研究者认为,对于 MRSA, 当 MIC 值为 2 mg/L 时, 600 mg, 1 次/12 h 给药的达标率 $> 90\%$; 当 MIC 值分别为 4 mg/L 和 ≥ 8 mg/L 时, 达标率分别只有 40% 和 0。

特地唑胺 (Tedizolid): 是继利奈唑胺之后开发的第 2 个噁唑烷酮类抗菌药物,抗菌谱同利奈唑胺,主要用于治疗某些敏感细菌,如金黄色葡萄球菌 (包括 MRSA)、各种链球菌属和球菌属引起的急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染。特地唑胺对利奈唑胺耐药菌株仍可能具有抗菌活性,消化系统的不良反应和血小板减少症较利奈唑胺少。特地唑胺的常规推荐剂量为 200 mg, 1 次/d, 静脉注射和口服给药,与利奈唑胺类似,口服生物利用度高达 91.7%。

特地唑胺与利奈唑胺相同,对肺上皮细胞衬液和肺泡巨噬细胞具有良好的渗透性,可有效用于肺炎的治疗。在金黄色葡萄球菌肺炎感染模型中,抑制及降低 1-log_{10} CFU/lung 的葡萄球菌的 $fAUC_{0-24}/MIC$ 靶值分别为 20.0 和 34.6。

8. 达托霉素: 是一种新型环脂肽类抗菌药物,对包括 MRSA 和 VRE 在内的绝大多数革兰阳性菌具有快速杀菌活性。达托霉素为浓度依赖性抗菌药物, AUC_{0-24}/MIC 为最佳 PK/PD 评价指数,预测治疗的靶值目标为 666^[18]。评价杀菌作用的 $fAUC_{0-24}/MIC$ 值为 788 ~ 1 460。达托霉素主要经

肾脏排泄。在 12 mg/kg 的剂量范围内呈线性药物代谢动力学特征。达托霉素的 PB 为 92.0% ~ 96.4%。危重症患者的毛细血管通透性增加,血浆蛋白减少,Vd 增加可达 23%,血浆和组织液中的药物浓度下降,C_{max} 显著降低,此时应增加给药剂量。MRSA 菌血症,专家推荐 8 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (或 750 mg/d) 或 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (1 000 mg/d)。烧伤患者 Vd 增加 64%,总清除率增加 77%,血清 C_{max} 降低 44%,AUC_{0~24} 降低 47%,推荐剂量为 10 ~ 12 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。达托霉素可被肺表面活性物质灭活,不适用于肺部感染。

9. 糖肽类:通过抑制细胞壁合成发挥抗菌作用。我国应用的产品有万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁。主要用于革兰阳性菌,尤其是 MRSA 引起的各种感染。本类药物为具有长 PAE 的时间依赖性杀菌剂,其 PK/PD 评价指数为 AUC_{0~24}/MIC。

万古霉素:常规推荐剂量为每 500 mg/6 h,或 1 g,1 次/12 h,每次静脉滴注在 60 min 以上,可按年龄、体重、病情严重程度适量增减。单次剂量不超过 2 g,一般不超过 4 g/d。对于重症感染患者(如血流感染、脑膜炎、重症肺炎及感染性心内膜炎等),可用负荷剂量 25 ~ 30 mg/kg。万古霉素血药谷浓度监测是指导剂量调整的最关键与常用的方法。对 MRSA 引起的复杂或重症感染则建议将其血药谷浓度维持在 15 ~ 20 mg/L。当万古霉素血药谷浓度过低(<10 mg/L)时易诱发耐药。

万古霉素是具有一定 PAE 的时间依赖性抗菌药物,临床和细菌学疗效的 PK/PD 参数为 AUC_{0~24}/MIC,对于 MRSA 所致的下呼吸道感染应达到 AUC_{0~24}/MIC ≥ 400。万古霉素的 PB 为 30% ~ 60%,低蛋白血症的重症感染患者应用万古霉素时建议给负荷剂量 20 ~ 30 mg/kg,或增加维持剂量(1.5 g,1 次/12 h)或持续滴注(3 g,1 次/24 h),以确保达到适宜的谷浓度。

替考拉宁:负荷剂量应为 400 mg (6 mg/kg),1 次/12 h,连续 3 次;然后 400 mg (6 mg/kg),1 次/d 维持剂量,以确保谷浓度 > 15 mg/L;骨关节感染应为 800 mg (12 mg/kg),1 次/12 h,连续 3 ~ 5 次;然后 800 mg (12 mg/kg),1 次/d 维持剂量,维持谷浓度 > 20 mg/L;感染性心内膜炎时 800 mg (12 mg/kg),1 次/12 h,连续 3 ~ 5 次;然后 800 mg (12 mg/kg),1 次/d 维持剂量,维持谷浓度 > 30 mg/L。

替考拉宁的 PB 为 90% ~ 95%,主要以原形从肾脏排除。替考拉宁的 PAE 为 0.2 ~ 4.5 h,当治疗

一般感染时 AUC_{0~24}/MIC ≥ 125 可达到较好的治疗效果;治疗重症感染时则需要 AUC_{0~24}/MIC ≥ 345。

10. 多黏菌素:属多肽类抗生素,目前用于临床的主要为多黏菌素 B 硫酸盐 (Polymixin B)、多黏菌素 E (又称黏菌素,Colistin) 硫酸盐和甲磺酸盐。多黏菌素 B 及 E 具有相似的抗菌谱,对各类临床高度耐药革兰阴性菌均具有良好的体外抗菌活性,MDR、XDR 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌等多黏菌素类的耐药率低,但存在异质性耐药现象,可影响体内疗效。本类药物与碳青霉烯类、利福平、替加环素或舒巴坦等联合对 MDR、XDR 鲍曼不动杆菌具有良好的协同杀菌作用,并可降低耐药菌产生。

多黏菌素 B:多黏菌素 B 对铜绿假单胞菌的杀菌效果与 fAUC_{0~24}/MIC 相关。小鼠肺部感染模型中雾化吸入多黏菌素 B 对铜绿假单胞菌的 PK/PD 指数的测定结果显示,针对 3 株铜绿假单胞菌抑菌相关的 AUC_{0~24}/MIC 在上皮细胞衬液中为 1 326 ~ 1 506,在血浆中为 3.14 ~ 4.03。

多黏菌素 E:快速静脉滴注多黏菌素 E 1.25 ~ 2.5 mg/kg 后,再静脉缓滴相同剂量 20 h 或更长时间,血药浓度可维持在 5 ~ 6 mg/L。药物不易渗透到胸腔、关节腔,也难以进入脑脊液。PB 约为 50%。多黏菌素 E 的 PK/PD 指数为 fAUC_{0~24}/MIC^[19-20]。多黏菌素 E 在重症感染患者的 PK/PD 显示,给予负荷剂量有助于该药在体内快速达到稳态浓度。

五、不同抗真菌药物的 PK/PD 特点

抗真菌药可分为 4 大类:多烯类、吡咯类、棘白菌素类和氟胞嘧啶类。临床常用的抗真菌药物按照 PK/PD 特点分为 3 类,即浓度依赖性、时间依赖性、时间依赖性并有较长 PAE。各类抗真菌药物的 PK 特征及 PK/PD 指数见表 6。

1. 多烯类抗真菌药物:两性霉素 B 为浓度依赖性并具有较长 PAE 的药物,免疫抑制小鼠感染模型中,两性霉素 B 的 PAE 长达 20 h。尽管其毒性大,但在危重真菌感染时仍是最重要的治疗选择,在抗真菌治疗指南中常被推荐作为一线药物使用,其主要 PK/PD 指数为 C_{max}/MIC。两性霉素 B 脂质体的临床推荐剂量是两性霉素 B 的 5 倍左右,其相应的 C_{max}/MIC 靶值也是两性霉素 B 的 4 ~ 6 倍^[21]。因两性霉素 B 有严重的静脉输液反应,虽然是浓度依赖性药物,也应严格按照说明书,先用灭菌注射用水稀释成 5 mg/ml,再用 5% 葡萄糖注射液

表 6 抗真菌药物的 PK 特征、PK/PD 指数及其靶值^[27]

抗真菌药物	成人剂量	口服生物利用度 (%)	C _{max} (mg/L)	AUC (mg·h ⁻¹ ·L ⁻¹)	PB (%)	脑脊液 ^a (%)	玻璃体液 ^a (%)	尿液 ^a (%)	半衰期 (h)	PK/PD 指数
AMB	0.6~1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<5	0.5~2.0	17	>95	0~4	0~38	3~20	50	C _{max} /MIC: 4~10 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >100
ABCD	4.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<5	4	43	>95	<5	0~38	<5	30	-
ABLC	5.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<5	1.7	14	>95	<5	0~38	<5	173	C _{max} /MIC >40 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >100
LAMB	3.0~5.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<5	83	555	>95	<5	0~38	5	100~153	C _{max} /MIC >40 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >100
FLU	6.0~12.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	>90	6~20	400~800	10	>60	28~75	90	31	AUC ₀₋₂₄ /MIC >25
ITRA	200 mg, 2 次/d	50	0.5~2.3	29.2	99.8	<10	10	1~10	24	AUC ₀₋₂₄ /MIC >25
VOR	6.0 mg·kg ⁻¹ ·12 h ⁻¹ 负荷剂量, 4.0 mg·kg ⁻¹ ·12 h ⁻¹ 维持剂量	>90	3.0~4.6	20.3	58	60	38	<2	6	AUC ₀₋₂₄ /MIC >25
ISZ ^[26]	200 mg, 3 次/d, 2 d 负荷剂量; 200 mg, 1 次/d 维持剂量	98	2.6	34~42	98~99	-	-	<1	80~120	AUC ₀₋₂₄ /MIC >25
POS	600~800 mg/d	-	1.5~2.2	8.9	99	-	26	<2	25	AUC ₀₋₂₄ /MIC >400 (8-25 游离药物 ^b)
ANI	200 mg 负荷剂量, 100 mg/d 维持剂量	<5	6~7	99	84	<5	0	<2	26	C _{max} /MIC >10 (游离药物) 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >20
CAS	70 mg 负荷剂量, 50 mg/d 维持剂量	<5	8~10	119	97	<5	0	<2	30	C _{max} /MIC >10 (游离药物) 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >20
MICA	100~150 mg/d; 50 mg/d (预防)	<5	10~16	158	99	<5	<1	<2	15	C _{max} /MIC >10 (游离药物) 或 AUC ₀₋₂₄ /MIC >20
5-FC	100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	80	30~40	30~62	4	60~100	49	90	3~6	%T > MIC 20%~40%

注: ^a 占血浆药物浓度的百分比; ^b AUC₀₋₂₄/MIC > 400 为泊沙康唑对烟曲霉小鼠感染模型的靶值; 8-25 为泊沙康唑治疗念珠菌小鼠感染模型且测定药物浓度为游离浓度时的 AUC₀₋₂₄/MIC 靶值; AMB: 两性霉素 B; ABCD: 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物; ABLC: 两性霉素脂质复合物; LAMB: 两性霉素 B 脂质体; FLU: 氟康唑; ITRA: 伊曲康唑; VOR: 伏立康唑; ISZ: 艾沙康唑; POS: 泊沙康唑; ANI: 阿尼芬净; CAS: 卡泊芬净; MICA: 米卡芬净; 5-FC: 5-氟胞嘧啶 - : 无资料

进一步稀释至 10 mg/100 ml, pH 值应 > 4.2, 慢速滴注, 具体滴注速度应根据患者的病情和药物药效具体调节。

2. 吡咯类抗真菌药: 吡咯类又可分为咪唑类和三唑类。咪唑类以酮康唑、咪康唑、克霉唑等为代表。三唑类有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑及新上市的艾沙康唑。

吡咯类抗真菌药主要通过抑制细胞色素 P450 酶介导的 14 α -甾醇去甲基化, 抑制真菌细胞膜上麦角固醇生物合成, 从而破坏真菌细胞膜的完整性, 达到抑制真菌生长的目的, 但对人体细胞膜胆固醇合成无影响。吡咯类属于时间依赖性且 PAFE 较长的药物, fAUC₀₋₂₄/MIC 是其主要的 PK/PD 指数。念珠菌感染动物模型中, 不论是敏感或耐药的白色念珠菌、热带假丝酵母菌或克柔念珠菌, 三唑类抗真菌药的 fAUC₀₋₂₄/MIC 为 25~50 时, 可达到 50% 的最大杀菌效果。曲霉感染动物模型中, 泊沙康唑、伏立康唑及艾沙康唑的药效较好, fAUC₀₋₂₄/MIC 靶值更低, 达到半数有效量 (median effective dose, ED₅₀) 或

抑菌效果所需的 fAUC₀₋₂₄/MIC 仅为 1.7~11, 且敏感菌和耐药菌的靶值相近。在新型隐球菌性脑膜炎小鼠模型中, 氟康唑达到最大杀菌效果所需的 AUC₀₋₂₄/MIC 为 389。

氟康唑口服吸收完全 (生物利用度 > 90%), 故其口服和静脉给药剂量相同 (6~12 mg/kg), 均为 1 次/d。临床应用研究中, 氟康唑治疗口咽念珠菌感染的 fAUC₀₋₂₄/MIC > 25 时, 临床治愈率为 91%~100%; 当 fAUC₀₋₂₄/MIC < 25 时, 治愈率仅为 27%~35%。其他的侵袭性念珠菌感染的研究结果也证实氟康唑的 fAUC₀₋₂₄/MIC 为 25~50 时与临床疗效密切相关。

由于伏立康唑的代谢具有可饱和性, 所以其 PK 呈非线性。伏立康唑治疗念珠菌病的临床研究结果同样显示, fAUC₀₋₂₄/MIC = 20 为预测临床疗效的 PK/PD 靶值, 当 fAUC₀₋₂₄/MIC > 20 时, 临床治愈率可达 72%~92%。伏立康唑口服 200~300 mg 或静脉给药 4 mg/kg, 1 次/12 h 给药可达到 fAUC₀₋₂₄/MIC 值为 20 的靶值。而对于侵袭性曲霉感染, 伏立

康唑的药效则与谷浓度密切相关,当谷浓度约为 2 mg/L 时,临床疗效最佳^[23]。临床治疗药物浓度监测可采用血药谷浓度作为参考指标。

伊曲康唑是一种亲脂性三氮唑类广谱抗真菌药,餐后立即服用的生物利用度增高。伊曲康唑的血浆 PB > 99%, 皮肤和脂肪中的浓度比血浆浓度高 19 和 17 倍。

泊沙康唑为伊曲康唑的衍生物,难溶于水,有口服悬液剂和注射剂,后者需经中央静脉导管或经外周静脉穿刺中央静脉导管给药。其抗真菌活性优于其他三唑类药物,尤其对毛霉有特殊的活性。血浆 PB 高达 98% ~ 99%。高脂食品能增加泊沙康唑的吸收。在侵袭性曲霉感染动物模型中,达到静态抑菌和 1-log₁₀ CFU 抑菌效果所需的 fAUC_{0~24}/MIC 值分别为 1.1 和 2.1。

艾沙康唑是一种三氮唑类广谱抗真菌药,以前药艾沙康唑硫酸酯的形式给药,该前药易溶于水。在侵袭性曲霉感染动物模型中^[24],达到静态和 1-log₁₀ CFU/ml 杀菌效果所需的 fAUC_{0~24}/MIC 值分别为 5 和 11^[24]。

3. 棘白菌素类:棘白菌素类通过抑制丝状真菌和酵母细胞壁的(1,3)-β-D-葡聚糖的合成而杀灭真菌,因人体细胞无细胞壁,因此该类药毒性较小,已成为临床治疗深部真菌感染的重要药物。主要有卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净等,该类药物口服不能吸收,只能静脉给药,呈线性动力学特征,体内血清 PB 高,脑脊液浓度低,体内分布容积小。

棘白菌素类对假丝酵母为杀菌剂,对曲霉为抑菌剂。该类药为浓度依赖性且具有较长 PAFE 效应的药物,其主要 PK/PD 指数为游离药物峰浓度(fC_{max})/MIC 或 fAUC_{0~24}/MIC^[25]。在白色念珠菌感染动物模型中,当 fC_{max}/MIC > 1 或 fAUC_{0~24}/MIC 为 10 ~ 20 时,可达到 1-log₁₀ CFU/ml 单位的杀菌效果,但对近平滑念珠菌和平滑念珠菌的靶值较白色念珠菌高 2 ~ 3 倍。侵袭性曲霉体内感染模型中的靶值较念珠菌属高很多,达到静态抑菌效果所需的 fC_{max}/MIC 为 10 ~ 20。侵袭性念珠菌感染的临床研究中,当米卡芬净的 AUC_{0~24}/MIC > 25(游离药物)时,临床治愈率为 98%; AUC_{0~24}/MIC < 25 时,治愈率为 84%。

4. 氟胞嘧啶类:以 5-氟胞嘧啶为代表,该药为化学合成的抗真菌药,主要抗真菌谱为念珠菌属和隐球菌属,低浓度抑菌,高浓度杀菌。该类药为时间依赖性,PAFE 非常短,% T > MIC 为其 PK/PD 指

数。在侵袭性念珠菌感染动物模型中,当 % T/MIC > 40% 可达到静态杀菌效果。此外,氟胞嘧啶药物高浓度(> 100 mg/L)时易引起毒性反应,因此临床用药时应降低给药剂量,增加给药次数(1 次/8 h 或 1 次/6 h)。5-氟胞嘧啶一般应与其他抗真菌药物联合应用。

六、抗真菌药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)及给药方案的优化

目前推荐的抗真菌药物进行 TDM 的原则见表 7^[26]。

第二部分 常见感染性疾病、慢性器官功能不全及低蛋白血症患者抗菌药物 PK/PD 的特点与给药方案优化

一、细菌性下呼吸道感染

下呼吸道感染是指各种病原体引起的气管、支气管和肺实质感染,最常见的是由细菌与非典型病原体引起的 CAP 和医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)。

(一) 抗菌药物在下呼吸道组织的分布

了解常用抗菌药物在下呼吸道组织的分布,对于合理选择抗菌药物至关重要。大环内酯类、喹诺酮类、替加环素和利奈唑胺在呼吸道上皮衬液中的浓度高于血药浓度,见表 8。

喹诺酮类药物在支气管黏膜或分泌物中的浓度高于血药浓度,而 β-内酰胺类药物在支气管黏膜或分泌物中的浓度低于血药浓度的 50%(表 9)。

大环内酯类和喹诺酮类药物在肺泡巨噬细胞中的浓度高,而 β-内酰胺类和氨基糖苷类等药物难以进入细胞内。常用抗菌药物的肺泡巨噬细胞浓度/血药浓度见表 10。

(二) 优化给药方案的建议

1. 按常见致病菌与耐药特点选择药物:我国 CAP 常见致病菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体和嗜肺军团菌等,其中肺炎链球菌和肺炎支原体对大环内酯类的耐药率较高。我国 HAP 常见病原体包括鲍曼不动杆菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等,也有少量的非典型病原体和真菌。HAP 中肠杆菌科细菌产 ESBL 的比例很高,近年来开始出现耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE),且分离率逐年增加;而非发酵菌(鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌)对碳青霉烯类的耐药率居高不下。

表 7 抗真菌药物治疗药物浓度监测 (TDM) 的原则^[28]

抗真菌药物	是否推荐 TDM	取血样时间	目标浓度值	TDM 指征	备注
两性霉素 B 及其脂质体制剂	否	-	-		通过提高 C _{max} 来提高疗效,但同时应密切关注高浓度所引起的药物不良反应
5-氟胞嘧啶	是	给药后 3~5 d, C _{max}	10~15 mg/L	起始治疗,肾功能不全,出现毒性反应	浓度 > 100 mg/L 时有骨髓毒性和肝毒性
伊曲康唑	是	给药后 5~7 d, 任意时间	治疗用药 > 1 mg/L, 预防用药 > 0.5 mg/L	起始治疗,临床疗效不佳,合并使用肝酶抑制剂等有相互作用的药物	β-环糊精口服制剂较口服胶囊制剂生物利用度高 20%~50%;口服胶囊制剂吸收程度受 pH 值影响,进食时服用将提高生物利用度;酸性饮料可促进吸收;服用质子泵抑制剂及 H ₂ -受体拮抗剂等可影响生物利用度
伏立康唑	是	给药后 2~3 d, 谷浓度	0.5~2.0 mg/L	起始治疗,临床疗效不佳,剂量改变,合并使用肝酶抑制剂等有相互作用的药物	主要通过 CYP2C19 P450 酶代谢。亚裔人群中纯合子快代谢型酶比例 (35%) 低于白种人群 (75%),因此亚裔人群中伏立康唑血药浓度比白种人群普遍偏高 谷浓度 > 6 mg/L 时易发生中枢神经系统毒性
泊沙康唑	是	给药后 3~5 d, 任意时间	> 1.5 mg/L	起始治疗,临床疗效不佳,合并使用肝酶抑制剂等有相互作用的药物	泊沙康唑半衰期虽然长 (> 24 h),但吸收存在饱和现象,建议 2~4 次/d 给药
棘白菌素类	否	-	-		通过提高 C _{max} 来提高疗效,该类药物相互作用较少,安全性较高

注: -: 无资料

表 8 常用抗菌药物的肺泡上皮衬液浓度/血药浓度^[29]

ELF/血药浓度 (%)		
≥ 100	50~100	5~50
红霉素	哌拉西林	阿莫西林
克拉霉素	庆大霉素	头孢他啶
阿奇霉素		头孢地尼
环丙沙星		头孢匹罗
莫西沙星		美罗培南
左氧氟沙星		厄他培南
替加环素		万古霉素
利奈唑胺		
头孢吡肟		

表 9 常用抗菌药物的支气管黏膜或分泌物浓度/血药浓度^[30]

支气管黏膜或分泌物浓度/血药浓度 (%)		
≥ 100	10~50	< 10
环丙沙星	阿莫西林	头孢噻肟
莫西沙星	哌拉西林	
左氧氟沙星	头孢地尼	
	头孢克肟	
	头孢他啶	
	头孢哌酮	
	亚胺培南	

表 10 常用抗菌药物的肺泡巨噬细胞浓度/血药浓度^[31]

抗菌药物	肺泡巨噬细胞中浓度/血药浓度 (%)
阿莫西林	不可测
头孢地尼	不可测
庆大霉素	肺泡巨噬细胞中浓度与细胞外浓度比值为 0.5~0.8
克拉霉素	≥ 100
阿奇霉素	≥ 400
环丙沙星	14~18
莫西沙星	17~70
左氧氟沙星	20

2 mg/L)、第一二代头孢菌素;青霉素不敏感菌株可选用头孢曲松、头孢噻肟、喹诺酮类(包括左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星和新一代无氟喹诺酮奈诺沙星),不推荐使用大环内酯类药物。(2)肺炎支原体:推荐四环素类和喹诺酮类等药物。大环内酯类不推荐首选,如使用时应参照当地药敏试验结果。(3)金黄色葡萄球菌:甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin susceptible staphylococcus aureus, MSSA) 可用头孢唑啉或苯唑西林等;MRSA 可选用利奈唑胺、万古霉素及替考拉宁等药物。(4)肠杆菌科细菌:不产 ESBL 的细菌首选第三代头孢菌素;产 ESBL 的细菌可选碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦等酶抑制剂合剂,或敏感的非典型 β-内酰胺类药物(如拉氧头孢、氟氧头孢等);CRE 则选用以多黏菌素或替加环素为基础的联合用药,对碳青霉烯类低度耐药时 (MIC 为 4~8 mg/L) 也可以碳青霉烯类

参考我国 CAP 和 HAP 病原学流行病学和体外药敏试验结果及中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)^[32],对常见致病原的抗感染药物选择推荐如下:(1)肺炎链球菌:青霉素 (MIC <

为基础联合其他药物。(5) 鲍曼不动杆菌: 通常需要选用下列药物联合治疗, 如舒巴坦(或头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、阿米卡星、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南)、多黏菌素类及替加环素。(6) 铜绿假单胞菌: 抗假单胞菌属 β -内酰胺类联合氨基糖苷类、抗铜绿假单胞菌喹诺酮类或多黏菌素类。

2. 选择肺组织分布浓度较高的抗菌药物: 治疗军团菌、支原体和衣原体等非典型病原体感染时, 可选用大环内酯类、喹诺酮类或四环素类。需要覆盖 MRSA 且万古霉素 MIC ≥ 1 mg/L 时, 推荐选用利奈唑胺。而达托霉素在肺部易被肺泡表面活性物质灭活, 不能用于肺部感染的治疗。

3. 根据抗菌药物 PK/PD 的特点优化给药方案: 根据抗菌药物在肺组织分布和 PK/PD 特点调整用药方案, 提高达标率, 可增强疗效。如 XDR 革兰阴性菌感染推荐应用碳青霉烯类与其他抗菌药物联合治疗时^[33-34], 对碳青霉烯类不敏感的菌株, 可通过使用充分的剂量或延长静脉滴注时间(亚胺培南 2~3 h, 美罗培南 3~4 h) 增加 %T > MIC。当应用替加环素治疗 HAP 时 (MIC > 1 mg/L), 推荐首剂 200 mg, 然后 100 mg, 1 次/12 h; 一项国际多中心随机双盲试验结果显示, HAP/VAP 患者替加环素高剂量组 (100 mg, 1 次/12 h) 的疗效明显高于中剂量组 (75 mg) 和亚胺培南组^[35]。另一项研究结果显示, 当致病菌 MIC 为 0.5~1.0 mg/L 时, 随着替加环素剂量的增加, 累积响应百分率 (CFR) 随之增加, 高剂量组 (100 mg, 1 次/12 h) 的 CFR 为 89.86%, 而低剂量 (50 mg, 1 次/12 h) 组为 61.62%。

4. 雾化吸入抗菌药物的必要性与给药方案优化: 当肺部感染是由 XDR 或全耐药 (pan-drug resistant, PDR) 的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌等所致时, 可在全身抗菌治疗的基础上联合吸入治疗, 以增加肺组织局部浓度, 提高疗效。雾化吸入的抗菌药物多选择黏膜不吸收且局部组织浓度高的药物, 目前采用的药物主要有氨基糖苷类(妥布霉素、阿米卡星)和多黏菌素 E 等。吸入抗菌药物的方案^[36]为: 阿米卡星推荐 400 mg, 1 次/12 h, 或 25 mg/kg, 1 次/d; 妥布霉素 300 mg, 1 次/12 h。稳定期支气管扩张患者的随机对照临床研究结果证实, 吸入多黏菌素 E (100 万 IU/次, 1 次/12 h, 持续 6 个月) 组较安慰剂组急性加重的间歇期显著延长, 痰菌负荷呈时间依赖性降低^[37]。

建议: (1) 应根据抗菌药物在肺组织分布和

PK/PD 特点调整用药方案, 提高达标率。大环内酯类、喹诺酮类和利奈唑胺在呼吸道上皮衬液中浓度高, 可同时参考致病原敏感性用于肺部感染, β -内酰胺类药物也是治疗呼吸道感染的常用药物, 但在选用时应考虑到需要给予足够剂量, 以达到合适的肺组织浓度; (2) XDR 或 PDR 菌致严重肺部感染时, 可全身用药配合吸入抗菌药物治疗。

二、细菌性脑膜炎与脑脓肿

CNS 感染是各种病原体侵犯脑实质、被膜及血管等引起的急性或慢性感染。CNS 感染按致病原可分为细菌性、病毒性和真菌性。按部位可分为脑膜感染和脑实质感染。本节主要介绍细菌性脑膜炎和脑脓肿。

(一) 抗菌药物在 CNS 组织的分布

抗感染药物在 CNS 的分布不仅取决于药物的相对分子质量、电荷、亲脂性、血浆蛋白结合率、血-脑屏障等, 也与宿主自身因素有关。常见抗菌药物脑脊液/血药物浓度见表 11。

表 11 常用抗菌药物的脑脊液/血药浓度

脑脊液/血药浓度 (%)				脑脊液药物 浓度微量或 不可测
≥ 50	5~50	<5		
磺胺嘧啶	磺胺甲噁唑	亚胺培南 ^c	苯唑西林	克林霉素
甲硝唑	甲氧苄啶	美罗培南	头孢唑林	红霉素
氟康唑	氨苄西林	帕尼培南	头孢西丁	克拉霉素
氟胞嘧啶	替卡西林 ^a	左氧氟沙星		阿奇霉素
异烟肼	哌拉西林 ^a	氧氟沙星		罗红霉素
吡嗪酰胺	青霉素 G ^b	环丙沙星		多黏菌素 ^d
齐多夫定	头孢吡肟	万古霉素		伊曲康唑
阿昔洛韦	头孢唑肟	利福平		两性霉素 B ^d
	头孢他啶	乙胺丁醇		
	头孢噻肟	更昔洛韦		
	头孢曲松	氨基糖苷类		
	头孢呋辛			
	氨曲南			

注: ^a 尚不能达到对铜绿假单胞菌脑膜炎的治疗浓度; ^b 高剂量时亦不能达到对青霉素高度耐药肺炎链球菌脑膜炎的治疗浓度; ^c 亚胺培南易致惊厥等不良反应, 慎用于 CNS 感染; ^d 可鞘内注射的药物

(二) 优化给药方案建议

1. 按常见致病菌与耐药特点选药: 细菌性脑膜炎常见致病菌是脑膜炎双球菌、肺炎链球菌和葡萄球菌属等。脑脓肿常见致病菌有链球菌属、肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌等。对常见致病菌的抗感染药物选择推荐如下^[38-40]: (1) 脑膜炎双球菌: 青霉素 G, 若为不敏感菌选用头孢曲松。(2) 肺炎链球菌: 青霉素敏感肺炎链球菌 (penicillin sensitive streptococcus pneumoniae, PSSP, MIC ≤ 0.06 mg/L)

选青霉素 G, 青霉素不敏感肺炎链球菌 (penicillin nonsusceptible streptococcus pneumoniae, PNSSP) 当青霉素 MIC ≥ 0.12 mg/L、第三代头孢敏感且 MIC < 1 mg/L 时可用头孢曲松或头孢噻肟; 第三代头孢菌素不敏感 (MIC ≥ 1 mg/L) 者可用万古霉素。(3) 流感嗜血杆菌: 不产 β -内酰胺酶者用氨苄西林, 产 β -内酰胺酶者用第三代头孢菌素。(4) 葡萄球菌属: MSSA 应用苯唑西林、头孢唑林, MRSA 应用万古霉素。(5) 肠杆菌科细菌: 非产 ESBL 菌选用第三代头孢菌素, 如头孢曲松或单环类氨曲南等; 产 ESBL 菌可选碳青霉烯类, 如美罗培南等 (亚胺培南因易产生惊厥一般不用于脑膜炎)。(6) 不动杆菌属: 对碳青霉烯类敏感者应用美罗培南; 碳青霉烯耐药者应用多黏菌素, 并可脑室内给药。(7) 铜绿假单胞菌: 头孢吡肟或美罗培南, 替代药物为氨曲南或具有抗假单胞菌活性的喹诺酮类。

2. 选择脑脊液浓度较高的抗菌药物: 第三、四代头孢菌素、氨曲南、碳青霉烯类、磺胺类、喹诺酮类、万古霉素、利福平及异烟肼等药物的血-脑屏障穿透性较高, 脑脊液中浓度较高 (表 11), 可参考病原菌的药敏试验结果选择上述药物单用或联合治疗。

3. 根据抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案: 浓度依赖性药物治疗细菌性脑膜炎时可增加剂量, 如阿米卡星 15 mg/kg, 静脉滴注治疗敏感菌引起的细菌性脑膜炎; 大剂量环丙沙星可用于铜绿假单胞菌脑膜炎成人患者, 800 ~ 1 200 mg/d, 分次静脉滴注, 1 次/8 h 或 12 h, 也可同时联用氨基糖苷类药物。

时间依赖性的碳青霉烯类治疗细菌性脑膜炎时, 可在给予充分剂量的基础上适当延长滴注时间以提高疗效, 如美罗培南延长滴注时间至 3 h, 可成功治疗耐药革兰阴性菌所致脑膜炎^[39-40]。

4. 鞘内注射抗菌药物的必要性与给药方案优化: 当 CNS 感染全身给药疗效不佳时, 可考虑鞘内给药, 以发挥局部给药的优势。如万古霉素 20 mg, 1 次/d, 脑室给药。两性霉素 B 静脉给药时脑脊液浓度极低, 而鞘内给药时 AUC_{CSF}/AUC_S 高达 100% 以上^[39]。有学者系统评价了中国 1985—2010 年 8 769 例隐球菌病, 其中 2 371 例为 CNS 隐球菌感染, 两性霉素 B 鞘内给药的病死率明显低于非鞘内注射^[41]。MDR 革兰阴性菌 CNS 感染应用多黏菌素鞘内注射安全有效。在治疗 MDR 和 XDR 鲍曼不动杆菌引起的脑室炎和脑膜炎时, 多黏菌素鞘内治疗 (成人剂量为 1.6 ~ 40 mg, 儿童剂量为 0.16 mg/kg,

最大 10 mg) 的 83 例患者, 成功率为 89%^[42-43]。抗菌药物脑室内给药的推荐方案见表 12。

建议: (1) 第三、四代头孢菌素、氨曲南、碳青霉烯类、磺胺类、喹诺酮类、万古霉素、利福平及异烟肼等药物脑脊液中浓度较高, 可根据致病原的敏感性选择上述药物; (2) 细菌性脑膜炎时, 可通过增加剂量提高浓度依赖性药物的疗效, 应用时间依赖性药物在给予充分剂量的基础上, 可适当延长滴注时间, 以提高疗效; (3) 当 CNS 感染全身给药治疗效果不佳时, 可考虑同时鞘内给药。

三、细菌性腹腔感染

细菌性腹腔感染是指各种细菌引起的腹腔内感染, 包括原发性与继发性腹膜炎、腹腔内脓肿、腹膜透析相关腹膜炎等浆膜腔感染, 阑尾炎、胆囊炎、胆管炎、急性胰腺炎、胰腺脓肿、肝脓肿、脾脓肿及胃肠道、肾脏等腹腔器官感染等。腹腔感染可分为社区获得性腹腔感染、医院获得性腹腔感染、复杂性及非复杂性腹腔感染。

(一) 抗菌药物在腹腔组织的分布

青霉素类、头孢菌素类、 β -内酰胺酶抑制剂合剂、喹诺酮类、碳青霉烯类、甲硝唑及万古霉素在腹水中浓度高 (表 13)。

(二) 优化给药方案建议

1. 根据常见致病菌与耐药特点选药: 引起腹腔感染的病原菌多源于肠道, 部分源自血行感染。腹腔感染通常为肠杆菌科细菌、肠球菌属和拟杆菌属等厌氧菌的混合感染。我国以大肠埃希菌为代表的革兰阴性杆菌是腹腔感染最常见的病原菌, 耐药性较高。除常见的需氧菌外, 原则上所有治疗方案都应该覆盖腹腔感染的常见厌氧菌。对拟杆菌属等厌氧菌推荐使用甲硝唑等硝基咪唑类。美国外科感染学会 2017 年最新修订的腹腔感染指南推荐根据临床风险因素、治疗结局和患者基础健康状况进行评估, 将患者分为治疗失败或死亡高风险 [符合脓毒症和脓毒症休克标准的腹腔感染患者; 急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II 评分) ≥ 10 ; 存在至少 2 项风险因素的弥漫性腹膜炎; 感染源控制延迟或不足者等] 和低风险, 分别给予不同的药物推荐 (表 14, 15)。

2. 选择腹腔分布浓度较高的抗菌药物: 经验性治疗需覆盖大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌时, 可选择哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶等腹腔组织浓度高的药物。美国外科感染学会

表 12 抗菌药物脑室内给药的推荐剂量及不良反应^[44]

抗菌药物	成人剂量	不良反应
庆大霉素	5 (4 ~ 10) mg/24 h	听力减退 (暂时性)、癫痫发作、无菌性脑膜炎、脑脊液嗜酸粒细胞增多
妥布霉素	5 (~ 10) mg/24 h	类似庆大霉素
阿米卡星	30 (5 ~ 50) mg/24 h	听力减退 (暂时性)
万古霉素	10 ~ 20 mg/24 h	听力丧失 (暂时性)
多黏菌素 E (3 万 IU = 1 mgCBA)	25 万 IU/12 ~ 24 h 12.5 万 IU (2 万 ~ 25 万 IU/24 h)	脑膜炎、高剂量时诱发癫痫发作、食欲减退、焦虑、嗜酸粒细胞增多、水肿、疼痛、蛋白尿
达托霉素	5 ~ 10 mg/24 ~ 72 h	发热
两性霉素 B	0.1 ~ 0.5 mg/24 h	耳鸣、发热、颤抖、帕金森综合征

注: CBA 为基于黏菌素的活性

表 13 抗菌药物在腹腔组织中的浓度^[45-47]

药物腹水浓度/血药浓度 (%)		
≥50		
青霉素	替加环素	头孢呋辛
哌拉西林/他唑巴坦	亚胺培南	厄他培南
替卡西林/克拉维酸	美罗培南	氨曲南
头孢唑啉	环丙沙星	
头孢吡肟	莫西沙星	
头孢噻肟	甲硝唑	
头孢他啶	万古霉素	
头孢西丁		

表 14 腹腔感染经验性抗感染治疗的推荐药物^[48]

给药方式	社区获得性腹腔感染	
	低风险患者	高风险患者
单药	厄他培南、莫西沙星、 头孢哌酮/舒巴坦	哌拉西林/他唑巴坦、 多利培南、亚胺培南、 美罗培南
联合	头孢噻肟或头孢曲松 + 甲硝唑、环丙沙星 + 甲硝唑	头孢吡肟 + 甲硝唑、氨 曲南 + 甲硝唑 + 万 古霉素
医院获得性腹腔感染		
经验性治疗	哌拉西林/他唑巴坦、多利培南、亚胺培南、美罗培南、 或头孢吡肟 + 甲硝唑；头孢他啶 + 甲硝唑； 氨曲南 + 甲硝唑 + 万古霉素	

2017 年制定的指南^[48]推荐应用哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶 + 甲硝唑作为成人和儿童治疗失败或死亡高风险患者的经验性治疗, 低风险患者可单用替卡西林/克拉维酸。

(三) 按抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案

腹腔感染时, 应用时间依赖性药物, 如头孢唑啉、头孢呋辛、替卡西林可通过增加给药频次提高药物浓度超过 MIC 的时间占给药间隔的百分率 (% T > MIC) 而提高疗效。美国外科感染学会制定的 2017 指南^[48]推荐头孢唑啉 1 ~ 2 g, 1 次/8 h; 头孢呋辛 1.5 g, 1 次/8 h。治疗铜绿假单胞菌感染时, 哌拉西林/他唑巴坦可增加每日给药次数, 如 3.375 g, 1 次/4 h; 或 4.5 g, 1 次/6 h, 并延长滴注时间, 可增

加 % T > MIC, 从而增加疗效。浓度依赖性药物 (如甲硝唑等), 增加单次给药剂量或日总剂量不变, 减少给药次数, 提高 C_{max}/MIC 和 AUC_{0~24}/MIC。

2010 年 IDSA 制定的腹腔感染指南^[49]中推荐浓度依赖性药物, 如氨基糖苷类药物阿米卡星 15 ~ 20 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/24 h; 庆大霉素、妥布霉素 5 ~ 7 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/24 h。2017 年美国外科感染学会指南^[48]则提出阿米卡星 7.5 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/8 ~ 12 h; 庆大霉素 4 ~ 7 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/24 h; 妥布霉素 4 ~ 7 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/24 h。

建议: (1) 青霉素类、头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂、莫西沙星、环丙沙星、碳青霉烯类、甲硝唑及万古霉素腹水中浓度高, 适合应用于腹腔感染; (2) 应用上述药物中的时间依赖性药物可通过增加给药频次, 提高 % T > MIC 而提高疗效; 对于浓度依赖性药物可增加单次给药剂量或日总剂量不变, 减少给药次数, 提高 C_{max}/MIC 和 AUC_{0~24}/MIC, 提高临床疗效。

四、细菌性血流感染

血流感染是致病菌侵入血液中生长繁殖并释放毒性物质和代谢产物而引起的急性感染性疾病, 包括菌血症和脓毒症。血流感染根据发病场所可分为社区获得性和医院获得性, 根据有否原发疾病分为原发性和继发性。

(一) 抗菌药物在血流中的分布

常用抗菌药物在血流中的分布情况, 可综合药物 V_d 和 PB 考量, 当药物 V_d 越小, PB 越高, 表示药物向组织渗透较慢, 血液浓度高, 停留时间久, 对血流感染效果越佳。

V_d 较高的药物有喹诺酮类和大环内酯类; V_d 居中的有甲硝唑、多西环素和利奈唑胺; V_d 较低的有青霉素类、头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类、万古霉素及达托霉素等。

表 15 医院获得性腹腔感染目标性抗感染治疗的推荐药物^[48]

可能的致病原	推荐药物	备注
产 ESBL 肠杆菌科细菌	碳青霉烯类	
产 KPC 肺炎克雷伯菌	碳青霉烯类 + 氨基糖苷类、多黏菌素、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦	
MDR 铜绿假单胞菌	氨基糖苷类 + 多黏菌素或哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦	
MRSA 或 MRSE	万古霉素、利奈唑胺、达托霉素	
肠球菌属	氨苄西林、万古霉素	耐万古霉素的肠球菌属可选利奈唑胺或达托霉素

注:ESBL:超广谱 β -内酰胺酶;KPC:碳青霉烯酶;MDR:多重耐药;MRSA:甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌;MRSE:甲氧西林耐药的表皮葡萄球菌

PB 高的药物有苯唑西林、头孢哌酮、头孢唑啉、头孢曲松、多西环素、替考拉宁及达托霉素;PB 居中的有替卡西林和万古霉素;PB 较低的为部分青霉素类、头孢菌素类、 β -内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类、喹诺酮类、甲硝唑及利奈唑胺。

综合 Vd 和 PB 考量,苯唑西林、替卡西林、头孢唑啉、头孢曲松、达托霉素及万古霉素的血药浓度较高,在血浆中停留时间较长,对血流感染疗效较佳。

(二)优化给药方案的建议

1. 根据常见致病菌与耐药特点选药:在我国,血流感染最常见的临床分离细菌依次为葡萄球菌属、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、肠球菌属和铜绿假单胞菌等。近年来,血流感染病原菌中革兰阳性球菌有逐年上升的趋势,其变迁与广谱抗革兰阴性杆菌药物的广泛应用以及留置导管增多等因素有关。葡萄球菌属、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌等菌属的耐药率不断上升,MDR 与 XDR,甚至 PDR 菌也有出现。

对常见致病原的抗感染药物推荐如下^[38,50]:

(1)金黄色葡萄球菌: MSSA 应用苯唑西林或头孢唑啉;MRSA 应用万古霉素、达托霉素和替考拉宁。当 MRSA 对万古霉素 MIC > 2 mg/L 时,宜选用达托霉素。(2)凝固酶阴性葡萄球菌:甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin susceptible coagulase negative staphylococcus, MSCNS) 可选苯唑西林;甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 可选择万古霉素、替考拉宁或达托霉素。(3)肠球菌属:青霉素敏感菌株可选用氨苄西林,耐青霉素但对万古霉素敏感菌株可选择万古霉素,耐万古霉素菌株选择达托霉素或利奈唑胺。(4)铜绿假单胞菌:具有抗假单胞菌属活性的第三四代头孢菌素类、碳青霉烯类或哌拉西林/他唑巴坦,联合氨基糖苷类或具有抗假单胞菌属活性的喹诺酮类。(5)肠杆菌科细菌:不产 ESBL 的细菌首选第三代头孢菌素;产

ESBL 的细菌可选碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦等酶抑制剂合剂,或敏感的非典型 β -内酰胺类药物 (如拉氧头孢、氟氧头孢等);CRE 则选用以多黏菌素或替加环素为基础的联合用药,对碳青霉烯类低度耐药时 (MIC 为 4 ~ 8 mg/L) 也可联用碳青霉烯类。(6)不动杆菌属:常需联合应用舒巴坦或氨苄西林/舒巴坦、碳青霉烯类 (MIC 为 4 ~ 8 mg/L)、多黏菌素、替加环素或多西环素等。

2. 选择血流分布浓度较高的抗菌药物:根据病原菌的敏感性选择相应血药浓度高的药物,如为革兰阳性菌可选择苯唑西林、头孢唑啉、头孢曲松、万古霉素、替考拉宁或达托霉素等;如为革兰阴性杆菌,可选择血药浓度较高的第三代头孢菌素中的头孢曲松、头孢哌酮或碳青霉烯类。利奈唑胺血浓度低,仅适用于肺炎引起的菌血症或万古霉素耐药菌所致的菌血症。

3. 根据抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案:血流感染时,浓度依赖性药物要增加单次给药剂量,时间依赖性药物在给予充分剂量的基础上增加给药频次或延长滴注时间。如达托霉素为浓度依赖性药物,增加单次给药剂量有助于提高血药 C_{max} 和 AUC,优化疗效。IDSA 关于 MRSA 感染治疗的临床实践指南^[51]建议,对于持续性 MRSA 菌血症和万古霉素治疗失败的患者,如果药敏试验结果提示对达托霉素敏感,应采用高剂量 (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合其他敏感的抗菌药物如庆大霉素、利奈唑胺、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶或 β -内酰胺类治疗。一项大型、多中心、回顾性研究结果显示,复杂性革兰阳性球菌感染的患者达托霉素给药剂量 ≥ 8 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,最高不超过 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 时有效率较高,不良反应未随剂量升高而增加^[52]。治疗 MSSA 感染的苯唑西林及头孢唑啉均属于时间依赖性药物,推荐用法是增加给药频次,分别为 2 g, 1 次/4 h 和 2 g, 1 次/6 h。

建议:(1)苯唑西林、替卡西林、头孢唑啉、头孢曲松、碳青霉烯类、万古霉素及达托霉素的血药浓度较高,在血浆中停留时间较长,适用于治疗血流感染;(2)治疗血流感染时,应用浓度依赖性药物时应增加单次给药剂量,应用时间依赖性药物时,在给予充分剂量的基础上增加给药频次或延长滴注时间。MDR 或 XDR 革兰阴性杆菌感染需要联合用药。

五、细菌性皮肤及皮肤软组织感染

细菌性皮肤及皮肤软组织感染(skin and soft tissue infection, SSTI)主要是由化脓性致病菌侵犯表皮、真皮和皮下组织引起的感染性疾病,可分为非坏死性浅表感染和坏死性感染等^[53]。SSTI 也分为社区获得性和医院获得性。

(一)抗菌药物在皮肤及皮肤软组织中的分布

抗菌药物在皮肤及皮肤软组织的渗透性主要通过皮肤疱液法和微量透析法进行分析。一般亲脂性抗菌药物常较亲水性抗菌药物有更高的皮肤及皮肤软组织渗透性,亲水性抗菌药物组织 AUC 与血浆 AUC 比值要低于亲脂性药物^[53]。

(二)优化给药方案的建议

1. 根据常见致病菌与耐药特点选药:社区获得性皮肤及皮肤软组织感染(community acquired-SSTI, CA-SSTI)的致病菌主要是葡萄球菌属和化脓性链球菌,前者占 52.7%。医院获得性 SSTI 多见于创伤和烧伤患者,以金黄色葡萄球菌为主,且 MRSA 比例更高。SSTI 分离到的 β -溶血链球菌对红霉素的耐药率为 89.1%。特殊情况下,如糖尿病、免疫抑制、外伤后或动物咬伤等时,病原菌较复杂,存在条件性或少见致病菌感染及多种细菌的混合感染。青霉素类、头孢菌素类仍是治疗多数非复杂性 SSTI 的首选药物,当存在过敏或耐药时,可选择喹诺酮类^[54],后者可有效治疗复杂性和非复杂性 SSTI。确诊 MRSA 感染可应用万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素及替加环素; β -溶血链球菌感染可应用青霉素 G、克林霉素或糖肽类、利奈唑胺、替加环素及达托霉素;梭菌气性坏疽和肌坏死时,可应用万古霉素联合哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类。坏死性皮肤与皮肤软组织混合性感染可应用哌拉西林/他唑巴坦、第三代头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类,或联合氨基糖苷类、甲硝唑或克林霉素。

2. 选择皮肤及皮肤软组织中浓度较高的抗菌药物:一般亲脂性抗菌药物在皮肤软组织中渗透性较高,亲水性抗菌药物组织渗透性较低。合并脓毒症时,对亲脂性抗菌药物的分布影响较小,一般不需

调整剂量;但对亲水性抗菌药物的 Vd 影响大,需调整剂量。可选择皮肤及皮肤软组织中浓度和渗透性较高的抗菌药物,如替加环素、利奈唑胺及左氧沙星等药物。

3. 根据 PK/PD 特点优化给药方案:研究结果显示^[55],与快速推注比较,静脉缓慢滴注时间依赖性抗菌药物(如哌拉西林 4 g,滴注 3 h,1 次/8 h 或美罗培南 1 g,滴注 3 h,1 次/6 h),可获得更高的 PK/PD 靶值达标率。亲脂性抗菌药物如替加环素负荷剂量 100 mg,接续 50 mg,1 次/12 h 也显示出良好的皮肤软组织渗透性。SSTI 导致的脓毒症和感染性休克时,使用 β -内酰胺类药物 1.5 倍的负荷剂量可快速达到稳态浓度,其后,再根据肾功能调整维持剂量。20%~40% 的重症患者会出现药物清除增加,这对亲水性抗菌药物影响更显著^[56],此时 β -内酰胺类药物应延长滴注时间或 24 h 持续静脉滴注给药,以提高达靶标值。而浓度依赖性亲水性抗菌药物如达托霉素,则需要给予更高的剂量以达到理想的组织浓度和目标靶值。

建议:根据 SSTI 的常见致病原可选用青霉素类和头孢菌素类,MRSA 感染则选择糖肽类、利奈唑胺或达托霉素等;亲脂性药物如喹诺酮类、替加环素等的组织浓度更高,适用于 SSTI。

六、细菌性泌尿系统感染

细菌性泌尿系统感染分为单纯性尿路感染和复杂性尿路感染。单纯性尿路感染又可依据感染位置分为膀胱炎和肾盂肾炎。复杂性尿路感染主要与影响机体防御和尿道通畅的因素有关,如尿路梗阻、免疫抑制剂的应用、肾功能衰竭、肾移植、妊娠、结石和留置导尿管等。

(一)抗菌药物在泌尿系统的分布

细菌性下尿路感染应选择尿液中有效浓度高的敏感抗菌药物;细菌性上尿路感染时,因可能伴有血流感染,需同时保证在尿液和血液中均有较高的浓度。尿路感染常用抗菌药物以原型从尿中的排泄率见表 16。

(二)优化给药方案的建议

1. 根据常见致病菌与耐药特点选药:我国复杂性尿路感染致病菌谱中产 ESBL 肠杆菌科细菌和肠球菌属感染比例逐年增加。2016 年 CHINET 中国细菌耐药监测报告中尿液标本培养资料显示,革兰阴性菌占 76.1%,其中大肠埃希菌占 46.3%(产 ESBL 菌占 54.9%),克雷伯菌属占 9.4%(产 ESBL 菌占 55.5%),肠球菌属占 19.2%,铜绿假单胞菌占

4%。轻中度泌尿系统感染或初始经验性治疗选择左氧氟沙星、环丙沙星等喹诺酮类,可覆盖尿路感染的常见致病菌,对产 ESBL 大肠埃希菌也有一定的杀菌活性,但要注意我国大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对喹诺酮耐药率高。也可选择第二代头孢菌素(头孢呋辛、头孢替安等),第三代头孢菌素对非产 ESBL 肠杆菌科细菌有很高的杀菌活性。口服磷霉素氨丁三醇对复杂性尿路感染的大肠埃希菌、粪肠球菌及肺炎克雷伯菌等均有较好的抗菌活性。重症或初始经验性治疗失败的患者可选择哌拉西林/他唑巴坦、第三四代头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟)或碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南及比阿培南)。

表 16 尿路感染常用抗菌药物以原型从尿中的排泄率

药物	尿排泄率(%)
磷霉素	90
头孢呋辛	89
头孢吡肟	85 ~ 95
头孢他啶	84 ~ 87
阿米卡星	84 ~ 92
万古霉素	80 ~ 90
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	59.2(原型) + 25.3(代谢产物)/66.8(原型)
左氧氟沙星	80
美罗培南	70
比阿培南	63.4
哌拉西林/他唑巴坦	68/63(原型) + 15.7(代谢产物)
头孢孟多	65 ~ 85
头孢替安	60 ~ 75
达托霉素	59.7
庆大霉素	50 ~ 93
环丙沙星	41
呋喃妥因	40
吉米沙星	39
利奈唑胺	30
莫西沙星	20
克林霉素	10

2. 选择泌尿系统中浓度较高的抗菌药物:抗菌药物原形或其活性成分是否通过泌尿系统排泄,是选择药物的重要因素。多数喹诺酮类和 β -内酰胺类药物的血药浓度和尿中浓度均较高,可用于治疗上尿路和下尿路感染。喹诺酮类药物中左氧氟沙星和环丙沙星的尿液浓度高,不推荐莫西沙星,因其尿液中的浓度不高。 β -内酰胺类药物中第二代头孢菌素(头孢呋辛、头孢替安)尿液中浓度较高;某些第三代头孢菌素和第四代头孢菌素除了尿液中浓度较高外,还具有抗假单胞菌属活性(头孢他啶、头孢吡肟)。呋喃妥因和磷霉素等药物在尿液中的浓度非

常高,但因其血药浓度较低,故仅用于治疗下尿路感染^[57]。磷霉素的抗菌活性随着尿液 pH 值的降低而增高,当尿 pH 值降低到 6.0 时,细菌对磷霉素的敏感率显著增高^[58]。

3. 根据 PK/PD 特点优化给药方案:上尿路感染合并脓毒症时,推荐增加浓度依赖性抗菌药物剂量以获得足够的血清和尿液浓度,时间依赖性药物可延长滴注时间来增加药物与细菌的接触时间,以提高疗效。

导尿管和结石导致的细菌生物被膜相关尿路感染,如铜绿假单胞菌感染,在移除导尿管等感染原因的同时,应选择对生物被膜有效的敏感抗菌药物,此时环丙沙星等喹诺酮类药物的疗效优于 β -内酰胺类。因此,存在铜绿假单胞菌感染时,推荐具有抗假单胞菌作用的喹诺酮类药物。

建议:(1)细菌性泌尿系统感染应选择尿液和血液中浓度高的抗菌药物,包括主要经尿排泄的药物,如某些喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星)、 β -内酰胺类及磷霉素等;(2)上尿路感染合并脓毒症时,要兼顾尿与血中的药物浓度,浓度依赖性抗菌药物应增加剂量,时间依赖性药物可延长滴注时间,必要时应用负荷剂量并进行 TDM 和个体化给药。

七、细菌性骨和关节感染

细菌性骨和关节感染是指病原菌侵入骨组织或关节造成的感染。按感染部位分为骨髓炎、关节炎、植入物感染;按感染途径可分为临近接触性感染、直接种植感染和血行播散感染;从病程上可分为急性、亚急性和慢性感染。其他还包括糖尿病足感染、术后或创伤后感染、脊椎骨髓炎等特殊类型^[59]。因骨本身结构的特殊性导致大部分药物无法穿透,因此发生感染时既要考虑体外致病菌的敏感性,更要考虑药物在骨组织中的浓度。

(一) 抗菌药物在骨和关节组织中的分布

能在骨和关节组织中达到有效治疗药物浓度的抗菌药物有林可霉素、克林霉素、磷霉素、喹诺酮类及万古霉素,而大剂量青霉素类和头孢菌素类也可达到一定浓度。常用药物的骨组织浓度见表 17。

(二) 优化给药方案的建议

1. 根据常见致病菌与耐药特点选药:我国流行病学数据显示,位于骨和关节感染前 5 位的致病细菌分别是肺炎克雷伯菌(14.0%)、大肠埃希菌(13.2%)、鲍曼不动杆菌(12.1%)、金黄色葡萄球菌(9.6%)和铜绿假单胞菌(6.3%);金黄色葡萄球菌中 MRSA 占 36.0%。当致病菌明确时,应根据抗

菌药物的敏感性和骨、关节组织中的浓度进行选择。当致病菌不明确时,留取细菌培养标本后应尽早行经验性治疗。骨髓炎时,MSSA 感染可选用苯唑西林或头孢唑林;MRSA 感染可选用万古霉素、替考拉宁或达托霉素(6 mg/kg),其中万古霉素的血清谷浓度需达到 15 ~ 20 mg/L。铜绿假单胞菌感染时,推荐 β -内酰胺类(头孢他啶和头孢吡肟)联合氨基糖苷类;不推荐单用喹诺酮类。链球菌属感染可选用青霉素 G 或头孢曲松;非产 ESBL 肠杆菌科细菌感染可选用头孢曲松;产 ESBL 肠杆菌科细菌感染可选用亚胺培南、美罗培南或环丙沙星;厌氧菌感染可选用哌拉西林/他唑巴坦或阿莫西林/克拉维酸^[60-61]。

表 17 常用抗菌药物的骨组织浓度

抗菌药物	骨组织浓度($\mu\text{g/g}$)
磷霉素	96.4
头孢呋辛	19.4
利奈唑胺	15.1 $\pm$ 4.1 ^a (松质骨)
万古霉素	10.8 (松质骨), 4.0 (皮质骨)
林可霉素	10.4 (松质骨和皮质骨混合)
替考拉林	7.1 (24 h)
达托霉素	4.7
克林霉素	2.63 $\pm$ 1.76 ^a
亚胺培南	2.6
比阿培南	12.7 mg/L (关节液)

注:^a 为均值 $\pm$ 标准差

2. 选择骨和关节组织中浓度较高的抗菌药物:应选择骨和关节组织中浓度高、起效快的杀菌药物并给予充分的剂量,如克林霉素在轻、中度感染时应用 600 ~ 1 200 mg/d,重度感染可用 900 mg,1 次/8 h 或 600 mg,1 次/6 h。青霉素类、林可霉素、克林霉素、喹诺酮类等单药治疗易产生耐药性,临床使用时可与其他药物联合,为保证血液及骨组织中的杀菌浓度,初始治疗时应静脉滴注给药^[60,62]。

在糖尿病足的治疗中,达托霉素 6 mg/kg,1 次/d,给药 3 h 后组织和骨浓度已达到较高浓度,此剂量下,fAUC₀₋₂₄/MIC 靶值达到 100,能够有效治疗 MRSA 和凝固酶阴性葡萄球菌(MIC₉₀ 为 0.25 ~ 0.5 mg/L)和 β -溶血链球菌(MIC 为 0.25 mg/L)引起的骨关节感染。

3. 根据 PK/PD 特点优化给药方案:Bue 等^[63]报道,在膝关节围手术期给予单剂量万古霉素 1 000 mg 静脉滴注后,骨松质药物浓度在给药 44 min 后可达到 4 mg/L,骨组织药物浓度和达峰时间均存在延迟,因此,不推荐围手术期使用单剂量万古霉素预

防感染。Zeller 等^[64]应用时间依赖性的克林霉素治疗骨、关节感染,采用负荷剂量 600 mg,静脉滴注 1 h 后,给予 30 ~ 40 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹持续泵入,治愈率达到 92%。

建议:骨关节感染应选择在骨和关节组织中浓度较高的药物,如林可霉素、克林霉素、磷霉素、喹诺酮类及万古霉素等。大剂量青霉素类和头孢菌素类在血液和骨关节感染也可达到一定浓度。

八、慢性肾功能不全

慢性肾功能不全是指各种原发病或继发性慢性肾脏疾病导致进行性肾功能损害所出现的一系列症状和(或)代谢紊乱的临床综合征。

(一)慢性肾功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. 慢性肾功能不全时主要病理生理改变:慢性肾功能不全时含氮代谢产物和其他毒性物质排出障碍,在体内蓄积,造成水、电解质和酸碱平衡紊乱,引起多脏器和系统病变:刺激胃肠道引起炎症,甚至溃疡和出血;水钠潴留、肾缺血、肾素分泌增加引起的心力衰竭、肺水肿;促红素生成不足、体内代谢产物抑制骨髓造血功能引起贫血和出血等。

2. 慢性肾功能不全对抗菌药物 PK 的影响:表现为药物或其代谢产物经肾脏排泄减少,半衰期延长,导致血药浓度升高。肾功能不全时药物由肾小管重吸收速率及吸收程度均降低,因水肿、血浆蛋白降低使药物与蛋白的结合量减少,药物游离部分增多,影响血药浓度。

(二)优化给药方案的推荐意见

1. 慢性肾功能不全时抗菌药物选择原则^[65]:肾功能不全时,需根据以下因素调整抗菌药物的剂量:(1)肾功能减退程度;(2)抗菌药物对肾毒性的程度;(3)药物的体内过程,即 PK 特点;(4)抗菌药物经血液透析或腹膜透析后可清除的程度。主要经肾脏排泄的药物,其半衰期可因肾功能减退而延长,因此,半衰期可作为调整用药的重要依据。但同一药物在不同患者的血半衰期差异较大,如有条件应进行血药浓度监测,进行个体化给药。

2. 慢性肾功能不全时抗菌药物剂量调整原则^[65]:(1)正常应用或剂量略减:包括主要经肝胆系统代谢或排泄的抗菌药物,如大环内酯类、青霉素类和头孢菌素类的部分品种(氨苄西林和头孢哌酮)、多数抗真菌药物、抗分枝杆菌的多数品种及利奈唑胺等。(2)可选用,但剂量需适当减少:主要经肾脏排泄,药物本身并无肾毒性或仅有轻度肾毒性的抗

菌药物,需按照肾功能减退程度调整给药方案,包括青霉素类、头孢菌素、碳青霉烯类的多数品种、左氧氟沙星及磺胺甲噁唑等。(3)应避免应用,确有指征使用时,需在监测治疗药物浓度的情况下减量应用:药物本身或其代谢产物主要经肾脏排出,且有较大毒性,包括氨基糖甙类、多黏菌素类及糖肽类等。(4)不宜应用:包括四环素类(多西环素除外)、呋喃类及茶啉酸等。

3. 依据肌酐清除率与抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案:基于肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)或肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)的差异,按不同肾脏损害程度进行剂量调整^[66]。肾功能不全时抗菌药物给药方案用药建议如下^[67-69]:(1)给药间隔不变,减少单次剂量:除首次剂量仍按正常剂量给药外,以后根据患者的 CrCl 减少用量,多见于半衰期短的药物和时间依赖性抗生素(如 β -内酰胺类)。(2)延长给药间隔,单次给药剂量不变:多见于半衰期较长的药物及浓度依赖性抗菌药物等(如氨基糖苷类)。(3)减少单次剂量和延长给药间隔相结合(如糖肽类)。(4)终末期肾病接受规律肾脏替代治疗的患者,应根据 CrCl 及各种血液透析参数等调整给药方案。

九、慢性肝功能不全

慢性肝功能不全是指肝脏长期反复受到某些严重且广泛损害引起明显的物质代谢障碍、解毒功能降低、胆汁的形成和排泄障碍以及出血倾向等肝功能的异常改变。

(一)慢性肝功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. 慢性肝功能不全的主要病理生理改变:可发生诸如肝细胞受损、胆汁排泄、肝血流量和药物 PB 的改变等。

2. 慢性肝功能不全对抗菌药物 PK 的影响^[65]:肝功能不全引起肝脏自身代谢和清除能力降低,导致药物蓄积,表现为血浆蛋白合成减少使药物游离部分增加;大量腹水致药物的分布容积增大;胃肠道淤血、水肿,影响口服药物的吸收;对肝药酶的诱导作用减少,导致血药浓度增高;累及肾功能,造成药物及其代谢产物在体内的蓄积。

(二)优化给药方案推荐意见

1. 慢性肝功能不全时抗菌药物选择原则:目前常用的肝功能试验并不能全面反映肝脏对药物的代谢清除能力,因此不能作为调整给药方案的依据。肝病时抗菌药物的选用及其给药方案的制定可参

考:(1)肝功能不全对该类药物的 PK 影响;(2)肝功能不全时该类药物发生毒性反应的可能性。

2. 避免与慎用有肝毒性的抗菌药物^[65,67]:(1)该类药物主要经肝脏清除或代谢,并可发生毒性反应,肝功能不全时清除减少,应避免使用。这些药物包括氯霉素、利福平、红霉素酯化物、两性霉素 B、四环素类、磺胺类、异烟肼、酮康唑和咪康唑等。(2)虽然主要经肝脏清除的药物,但并无明显毒性发生:可正常应用,必要时减量,治疗过程中需严密监测肝功能。该类药物包括红霉素等大环内酯类(不包括酯化物)、林可霉素及克林霉素等。(3)药物经肝、肾双途径清除:严重肝病,尤其是肝、肾功能同时减退的患者在使用此类药物时需减量应用。包括青霉素类中的美洛西林、阿洛西林和哌拉西林,头孢菌素类中的头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟,氨基糖苷类中的培氟沙星、氟罗沙星等。(4)药物主要由肾脏排泄不需调整剂量:包括氨基糖苷类(庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星)、青霉素、头孢唑林、头孢他啶、万古霉素及多黏菌素等。

3. 依据肝功能损伤程度调整给药方案:Child-Pugh 分级将肝功能损害程度分为轻度、中度和重度^[70],按 Child-Pugh 分级的剂量调整(表 18)^[71]。

表 18 根据 Child-Pugh 分级抗菌药物的剂量调整

抗菌药物	Child-Pugh 分级		
	轻度	中度	重度
替加环素	无需调整	无需调整	首剂 100 mg,之后 25 mg/12 h
利奈唑胺	无需调整	无需调整	无资料
甲硝唑	无需调整,但要监测不良反应		减少 50% 的剂量
氧氟沙星	有严重肝功能不全时,应 ≤ 400 mg/d		
克拉霉素	剂量调整与否主要取决于肾功能;如已有应用后产生黄疸或肝损害史者则禁用		
克林霉素	无需调整		监测肝功能
氯霉素	监测血清水平		
利福平	监测肝功能		
异烟肼	监测肝功能,禁用于急性肝脏疾病患者;稳定期肝脏疾病患者也要谨慎使用并进行监测		
伏立康唑	负剂量不变,维持剂量减半		无资料
泊沙康唑	无需调整,但要密切监测		
艾沙康唑	降低维持剂量 50%		无资料
卡泊芬净	无需调整	负剂量不变,维持剂量为 35 mg/d	无资料

十、低蛋白血症

低蛋白血症指血清白蛋白 $< 25 \text{ g/L}$, 是临床上较为常见的一种合并症, 多见于危重症患者。主要病因可分为两大类: (1) 摄入和(或)合成不足, 如肝病、营养不良等; (2) 消耗和(或)丢失过多, 如长期发热、烧伤、肾病综合征等。感染性疾病患者出现低蛋白血症的主要原因为白蛋白消耗过多。低蛋白血症主要影响高蛋白结合率的抗菌药物在体内的 PK。

(一) 低蛋白血症对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. 抗菌药物的 PB: 抗菌药物的 PB 可分为高、中、低三类(表 19)^[72]。

表 19 常用抗菌药物的蛋白结合率(PB, %)

高 PB(>70%)	中度 PB(70% ~ 30%)	低 PB(<30%)
苯唑西林(93)	青霉素 G(65)	氨苄青霉素(15 ~ 25)
氯唑西林(94)	哌拉西林(30)	阿莫西林(17 ~ 20)
双氯西林(97)	替卡西林(55)	头孢他啶(17)
氟氯西林(95)	头孢呋辛(33 ~ 50)	头孢吡肟(16 ~ 19)
萘夫西林(90)	头孢噻肟(40)	头孢匹罗(9)
头孢唑啉(75 ~ 85)	氨基糖苷(60)	亚胺培南(20)
头孢西丁(80 ~ 50)	万古霉素(30 ~ 60)	美罗培南(2)
头孢曲松(85 ~ 95)	阿奇霉素(7 ~ 51)	多利培南(8)
头孢哌酮(90)	克拉霉素(42 ~ 50)	诺氟沙星(10 ~ 15)
厄他培南(85 ~ 95)	环丙沙星(20 ~ 40)	阿米卡星(0 ~ 11)
法罗培南(96 ~ 99)	左氧氟沙星(50)	妥布霉素(<30)
达巴万星(93)	莫西沙星(30 ~ 50)	黏菌素(<10)
特拉万星(92 ~ 94)	呋喃妥因(40)	多黏菌素 B(<10)
替考拉宁(90 ~ 95)	氯霉素(60)	异烟肼(0 ~ 10)
红霉素(73 ~ 81)	利奈唑胺(31)	乙胺丁醇(20 ~ 30)
米诺环素(75)	磺胺甲噁唑(68)	甲硝唑(<20)
多西环素(93)	甲氧苄氨嘧啶(45)	磷霉素(0)
替加环素(71 ~ 89)	伏立康唑(58)	氟康唑(11 ~ 12)
夫西地酸(95 ~ 97)		
克林霉素(90) ^a		
林可霉素(80 ~ 90)		
达托霉素(9093) ^b		
利福平(80)		
磺胺异噁唑(92)		
伊曲康唑(99.8)		
泊沙康唑(>97)		
卡泊芬净(97)		
阿尼芬净(>99)		
两性霉素 B(90)		

注: ^a 克林霉素 90% 与 $\alpha 1$ -酸糖蛋白结合; ^b 达托霉素 30% 与 $\alpha 1$ -酸糖蛋白结合。 $\alpha 1$ -酸糖蛋白由肝脏合成, 相对分子质量为 40 000, 可与部分抗菌药物结合, 产生等同于白蛋白与抗菌药物结合的效应

2. 低蛋白血症对抗菌药物分布的影响: 低蛋白血症对抗菌药物 PK 的影响很少被关注, 但对于临床医生却非常重要, 其主要影响高 PB 的抗菌药物如头孢曲松和替考拉宁等。抗菌药物的 PB 有重要的临床意义: (1) 只有未结合的药物(药物的游离部

分)才能发挥作用; (2) 抗菌药物在组织中的分布取决于未结合药物的浓度, 即抗菌药物的 Vd, 白蛋白-药物复合物与未结合药物形成动态平衡, 在条件改变时白蛋白-药物复合物可进一步解离以增加未结合药物的浓度; (3) 只有未结合的药物可以被肝脏或肾脏清除, 因此血清白蛋白水平对高 PB 药物的 Vd 与清除均有显著的影响。低蛋白血症可使游离抗菌药物浓度升高, 从而使抗菌药物的清除率出现不同程度的升高, 此外, 低蛋白血症还可增加抗菌药物的 Vd, 进一步减低血清药物浓度。

(二) 优化给药方案建议

1. 抗菌药物的选择与给药方案优化(推荐): 低 PB 的抗菌药物, 在低蛋白血症时无需调整剂量; 低蛋白血症时常用抗菌药物应用剂量推荐见表 20^[72]。

2. 抗菌药物 TDM 与个体化给药方案设计的建议(包括血浆白蛋白监测): TDM 是指在应用抗菌药物治疗感染性疾病时, 对所应用治疗药物的血药浓度进行监测, 明确其血药浓度是否达到预期治疗所需浓度。大部分抗菌药物临床疗效取决于药物的谷浓度, 因此应重点监测谷浓度, 同时血液中药物的游离浓度较总浓度更具有预测价值^[70]。对于高 PB 及部分中 PB 的药物(如万古霉素、氨基糖苷), 在治疗危重患者时推荐进行 TDM^[73-75], 同时监测血浆白蛋白浓度, 根据监测结果调整用药剂量、频次和滴注时间等。

第三部分 重症感染、急性器官功能不全对抗菌药物 PK/PD 的影响与给药方案优化

一、PK/PD 导向的重症患者抗菌药物的给药原则

重症患者由于病情严重、低蛋白血症、器官功能障碍及持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等器官支持手段等多重因素均可影响患者的 PK(图 3), 故临床应用抗菌药物时 PK/PD 很难达到理想的靶值, 对治疗效果有更多的影响, 是对临床的严峻挑战。

(一) 多重因素影响抗菌药物在重症患者体内的分布

重症患者体内抗菌药物的 Vd 多明显增加, 病情越严重, 炎症反应越强, 血浆白蛋白水平越低, Vd 增加越明显。

表 20 低蛋白血症经验性应用中或高蛋白结合率抗菌药物的推荐剂量(ICU 住院患者均为静脉滴注剂量)

抗菌药物	标准剂量	调整后负荷剂量	调整后维持剂量
氨曲南	1 g, 1 次/8 h	2 g, 1 次/8 h × 3 次	增加使用频次(如 1 g, 1 次/6 h)
头孢曲松	1 g, 1 次/12 h	首次剂量增加为 2 g	增加使用频次(如 1 g, 1 次/8 h)
氟氯西林	2 g, 1 次/6 h	2 g	可考虑持续滴注(8~12 g, 匀速滴注, 1 次/24 h)
厄他培南	1 g, 1 次/24 h	首次剂量增加为 2 g	增加使用频次(如 1 g, 1 次/12 h)
万古霉素	1 g, 1 次/12 h	首次剂量增加为 20~30 mg/kg	增加剂量(如 1.5 g, 1 次/12 h)或持续滴注(如 3 g, 匀速滴注, 1 次/24 h), 监测谷浓度在 15~25 mg/L
替考拉宁	负荷剂量: 6 mg/kg, 1 次/12 h × 3 次; 维持剂量: 6 mg/kg, 1 次/24 h	6 mg/kg, 1 次/12 h × 3 次	3~6 mg/kg, 1 次/12 h; 监测谷浓度 > 15 mg/L
达托霉素	4~6 mg/kg, 1 次/24 h	6~8 mg/kg	6 mg/kg, 1 次/24 h

(二) 器官功能状态及器官支持治疗对抗菌药物代谢和清除的影响

重症患者急性器官功能障碍发生率高,一旦器官功能出现异常将不同程度地影响药物代谢和清除^[76]。如大量液体复苏可导致心输出量增加,药物清除率也随之增加;急性肾功能障碍时,经过肾脏排泄药物的清除显著减少,但也约有 20%~30% 的重症患者肾功能亢进($\text{CrCl} > 120 \text{ ml/min}$),使经过肾脏排泄的药物清除明显增加。CRRT、肝脏体外支持技术(血浆置换、分子吸附再循环系统及血液灌流)和 ECMO 等器官支持手段广泛应用于重症患者,均可不同程度地影响药物的分布和清除^[77]。

建议:当重症患者器官功能发生变化或使用 CRRT、肝脏体外支持技术和 ECMO 等器官支持手段时,需要关注抗菌药物 PK/PD 指数是否达标。

(三) 重症感染抗菌药物剂量个体化调整策略

1. 一般情况下,下列情况不需要调整抗菌药物剂量及应用策略:(1)与药物特性相关:亲脂性、Vd 较大的药物:重症感染或感染性休克时 Vd 变化不显著,一般也不需要调整初次给药剂量;低 PB 的抗菌药物($\text{PB} < 30\%$)在感染、低蛋白血症时的分布和代谢受影响较小,一般不需要调整给药剂量及策略。

(2)与药物代谢途径有关:患者功能障碍器官不影响药物代谢或清除途径时,药物剂量不需要调整。如肾功能障碍患者使用主要经肝脏代谢的药物,一般不需要调整剂量。(3)与药物代谢和清除器官的功能状态有关:器官功能障碍越严重对药物的代谢和清除影响越大,如伏立康唑主要经过肝脏代谢,轻度肝功能障碍时伏立康唑的给药剂量不需要调整,但中重度肝功能

障碍患者则需要减量。

建议:重症感染患者使用亲脂性、低 PB 的抗菌药物一般不需要调整给药剂量。

2. 依据器官功能及器官支持手段优化抗菌药物给药策略:重症患者需要常规监测并评估器官功能,同时也要评估器官功能支持手段对抗菌药物分布、代谢和清除的影响^[77],并结合感染部位、感染严重程度、抗菌药物自身的 PK/PD 特点等决定给药途径、方式、剂量和频次。

3. PK/PD 导向的抗菌药物策略调整是临床用药的金标准:对于某些“特殊”患者,药物浓度监测是抗菌药物剂量调整的基础和前提。目前暂时难以直接进行药物的组织浓度监测,多通过血药浓度监测来计算 Vd 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $\text{fT} > \text{MIC}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ 等 PK/PD 指数,根据 PK/PD 目标靶值进行调整^[78],以期达到优化给药策略。

综上所述,重症感染患者由于个体差异大,影响抗菌药物 PK/PD 的因素多,血药浓度监测是调整药物的基础和前提,应尽量实施。此外,由重症、感染、微生物、药学等临床专科共同搭建多学科诊疗模式,更有利于为患者制定恰当的治疗方案,实现精准化、个体化治疗。

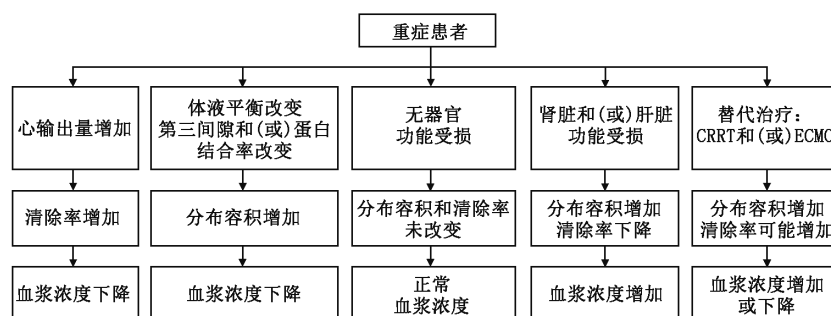


图 3 影响重症患者 PK/PD 的因素

二、重症感染或感染性休克

重症感染、感染性休克是 ICU 医生面临的难题,病死率达 20% ~ 30%。病情严重程度、个体差异、休克、低蛋白血症、器官功能障碍及器官支持手段等均可影响重症感染患者抗菌药物的 PK/PD 指数^[78],如何优化个体化用药方案是临床治疗的关键。

(一)重症感染或感染性休克对抗菌药物 PK 的影响

1. 影响药物分布:(1)炎症反应、组织水肿导致 Vd 增加:重症感染或感染性休克时炎症介质大量释放,使毛细血管通透性增加,大量的液体进入第三间隙,组织水肿明显,显著增加药物的 Vd,致血药浓度下降。亲脂性药物在组织中浓度较高,原本 Vd 大,因此当患者病情加重时 Vd 较基础情况变化并不显著。而亲水性药物在血浆中药物浓度高,Vd 小,当患者病情加重时药物的血浆浓度降低,药物向组织中的分布增加,Vd 明显增大。(2)病情严重程度:与健康志愿者和普通患者相比,一般重症感染患者抗菌药物的 Vd 显著增加,且病情越严重、感染越严重,Vd 增加越显著。(3)低蛋白血症:重症患者低蛋白血症的发生率高,第三间隙组织水肿明显,致药物 Vd 显著增加。(4)液体复苏:感染性休克患者的液体管理分为 4 个阶段,每个阶段对抗菌药物 Vd 的影响不同。第一阶段——积极液体复苏期:感染性休克早期需要快速补液、恢复有效循环血量,同时大量炎症介质释放,致血管通透性增加,液体进入第三间隙,抗菌药物 Vd 显著增加;第二阶段——优化血流动力学阶段:评估容量反应性和心脏泵功能,滴定容量状态,提高心输出量和氧输送,此时 Vd 仍较高;第三阶段——循环稳定期:休克逆转,没有组织低灌注表现,血管活性药物开始减量,不再需要大量补液甚至出现负平衡,抗菌药物的 Vd 开始下降;第四阶段——液体负平衡期:休克逆转,第三间隙水肿减轻,抗菌药物 Vd 显著下降^[79]。

2. 影响药物清除:(1)血流动力学状态:“高排低阻”是感染性休克典型的血流动力学特点,明显增加的心输出量使肝脏、肾脏血流量增加,从而经过肝脏和(或)肾脏的药物清除显著增加。(2)低蛋白血症:低蛋白血症患者使用高 PB 药物时,游离状态的药物浓度增加,药物清除增快^[78]。(3)肝肾功能障碍:重症感染患者常合并肝肾功能障碍,使药物清除减少(详见相关章节)。(4)器官支持手段:CRRT 及 ECMO 等器官功能支持手段应用越来越广泛,可影响药物的清除(详见相关章节)^[74]。

3. 不同感染严重程度的抗菌药物 PK/PD 目标靶值:感染严重程度不同对抗菌药物 PK/PD 靶值的要求不同,如轻中度感染, β -内酰胺类药物 %T > MIC 超过 60% 即可获得良好的疗效。重度感染为了获得最佳的疗效,%T > MIC 可能需要达到 100%,甚至需要超过 4 ~ 5 倍 MIC (%T > 4 ~ 5 × MIC)。

4. 不同感染部位的抗菌药物 PK 目标靶值:抗菌药物在不同组织的穿透能力不同,在选择抗菌药物时应充分考虑药物在责任病灶的穿透能力,针对不同感染部位使用抗菌药物的目标血药浓度及 PK/PD 靶值也不同^[80],如替加环素在胆道、结肠的浓度较高,治疗复杂腹腔感染时 PK/PD 的靶值为 $AUC_{0-24}/MIC > 6.96$,但替加环素在皮肤软组织中的浓度是血浓度的 60%,治疗皮肤软组织感染时替加环素的 AUC_{0-24}/MIC 靶值则需要 > 18。

(二)优化重症感染或感染性休克患者的抗菌药物使用策略

1. 负荷剂量:重症感染或感染性休克时亲水性药物的 Vd 增加明显,需要增加负荷剂量;而亲脂性药物在重症感染或感染性休克时 Vd 变化并不显著,不建议改变负荷剂量。

2. 维持剂量:在估算给药剂量时,先计算总体清除率[总体清除率 = 肾脏清除率(CCr) + CRRT 清除率(CRRT 治疗剂量)],若为时间依赖性抗菌药物则计算清除率(清除率 = 目标血药浓度 × 总体清除率)及 24 h 给药总剂量;若为浓度依赖性抗菌药物,则计算清除半衰期(清除半衰期 = $0.693 \times$ 总体清除率/Vd)和给药间隔。抗菌药物给药达到稳态后监测血药浓度,根据 PK/PD 目标调整临床给药方案^[81]。

3. 调整给药方式:时间依赖性抗菌药物通过延长给药时间、24 h 持续给药或增加给药次数以获得更好的疗效;浓度依赖性抗菌药物通过增加单次给药剂量和延长给药间隔,达到更理想的 C_{max}/MIC 和 AUC_{0-24}/MIC 等 PK/PD 目标。

三、急性肾功能损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指由多种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征,表现为肾功能急剧下降,体内代谢废物蓄积,水、电解质及酸碱平衡紊乱等全身症状,ICU 的发病率可高达 57%,其中约 47.5% 的 AKI 患者病因为脓毒症^[82]。AKI 可导致抗菌药物 PK/PD 的改变,同时部分抗菌药物也可加重肾脏损伤,因此,AKI 合并感

染的患者根据 PK/PD 原则应用抗菌药物尤为重要。

(一) AKI 对抗菌药物 PK 的影响

AKI 患者抗菌药物的 PK 与正常人相比有如下特点。

1. 分布:对于 AKI 患者来说,一方面由于血清白蛋白合成减少或血清蛋白细胞外移增加,体内抗菌药物与血清蛋白结合减少,导致抗菌药物 Vd 增加;另一方面,血清蛋白减少可致组织水肿,使抗菌药物的 Vd 进一步增加。在脓毒症 AKI 过程中,毛细血管渗漏、液体复苏、静脉营养等均可使液体体积过大,抗菌药物的 Vd 明显增加。药物的 PB 和亲水亲脂特性等均可影响 Vd 的改变^[83]。

2. 代谢:AKI 如合并肝脏功能障碍时,将进一步影响某些抗菌药物(如唑类抗真菌药物)的代谢。

3. 排泄:多数抗菌药物经肾脏排泄,发生 AKI 时,抗菌药物的清除能力降低,排泄时间延长^[84]。

(二) 优化给药方案的建议

1. 避免与慎用有肾毒性的抗菌药物:AKI 的治疗中建议不使用氨基糖苷类药物,除非没有其他更为合适、肾毒性更小的药物选择(表 21)。

2. 依据肾功能损伤程度和抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案:AKI 时,抗菌药物的清除能力与内生 CrCl 直接相关,临床上应根据内生 CrCl 调整抗菌药物的应用。但由于 AKI 时肾功能变化迅速,内生 CrCl 的测定有一定滞后性,可使用改良 Jelliffe 方程计算 CrCl,用来指导抗菌药物剂量的调整^[85]。

调整肌酐值 = 血清肌酐 × 校正因子;

校正因子 = [入院体重(kg) × 0.6 + 每日液体平衡量]/入院体重(kg) × 0.6。

根据 CrCl 调整抗菌药物剂量时参照表 22^[86],无需调整剂量的药物参照表 23^[86]。

建议:用药前评估肾功能,根据 CrCl 指导抗菌药物剂量的调整。

(三) 脓毒症 AKI 的抗菌药物除根据以上原则外,还需根据抗菌药物亲水性与否进行调整(图 4)

1. 初始剂量:在严重脓毒症早期使用亲水性抗

菌药物时,Vd 及药物清除率可能增大,需要给予足够的初始负荷剂量,尤其在最初的 24 ~ 48 h;脓毒症时,疏水性抗菌药物的 Vd 变化对药物浓度影响不大,可根据肾脏功能进行调节。

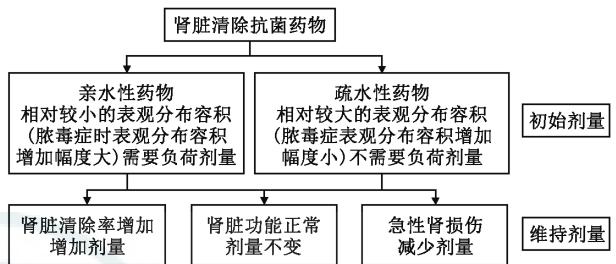


图 4 抗菌药物亲水与否及肾功能障碍程度对抗菌药物剂量调整的影响^[84]

2. 维持剂量:在治疗过程中可根据患者的肾功能进行维持剂量的调整(表 25,26)。

(四) TDM 与个体化给药方案设计的必要性

AKI 时其肾脏功能变化迅速,抗菌药物浓度随之波动较大。尤其是治疗窗窄、对肾脏功能有影响的抗菌药物应用更应重视血药浓度监测。

建议:在条件允许的情况下,病情复杂的 AKI 合并感染患者的抗菌药物应在治疗药物浓度监测下使用,并及时调整药物剂量。

四、急性肝功能损伤

急性肝功能损伤是指患者在无慢性肝病的基础上,由各种病因短时间内导致肝脏细胞损伤而发生的临床综合征,轻者表现为血清转氨酶、胆红素升高,严重者可发生急性肝衰竭。肝功能损伤可影响药物的生物利用度、在肝内的循环及药物的分布、代谢、清除及胆汁排泄等,另一方面部分抗菌药物原本就有引起急性肝功能损伤的风险,因此,伴有急性肝功能损伤的感染患者抗菌药物给药方案的影响因素复杂,有必要进一步制定规范。

(一) 急性肝功能损伤对抗菌药物 PK/PD 的影响

肝脏功能损伤主要影响药物的吸收、分布、代谢及清除。与慢性肝功能损伤相比,急性肝功能损伤

表 21 急性肾损伤时避免与慎用的抗菌药物^[86]

应用与否	抗菌药物			
避免应用	庆大霉素	链霉素	万古霉素	两性霉素 B 去氧胆酸盐
确有指征应用时,需在治疗药物浓度监测下或按肌酐清除率调整给药剂量	妥布霉素		替考拉宁	伊曲康唑注射液
	奈替米星		多黏菌素 B	伏立康唑注射液
	阿米卡星		多黏菌素 E	
慎用	四环素	呋喃妥因		

表 22 需根据肌酐清除率 (CrCl) 水平调整的抗菌药物^[86]

抗菌药物	剂量(肾功能正常)	CrCl 水平 (ml/min)		
		50 ~ 90	10 ~ 50	< 10
抗细菌药物				
氨基糖苷类				
阿米卡星	7.5 mg/ kg, 1 次/12 h,2 次/d	7.5 mg/kg, 1 次/12 h,2 次/d	7.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	7.5 mg/kg, 1 次/48 h
庆大霉素	1.7 ~2.0 mg/kg, 1 次/8 h, 3 次/d	1.7 ~2.0 mg/kg, 1 次/8 h, 3 次/d	1.7 ~2.0 mg/kg,1 次/12 ~ 24 h, 1~2 次/d	1.7~2.0 mg/kg, 1 次/48 h
奈替米星	1.7 ~2.0 mg/kg, 1 次/8 h, 3 次/d	1.7 ~2.0 mg/kg, 1 次/8 h, 3 次/d	1.7 ~2.0 mg/kg,1 次/12 ~ 24 h, 1~2 次/d	1.7~2.0 mg/kg, 1 次/48 h
碳青霉烯类(静脉)				
亚胺培南	500 mg,1 次/6 h, 4 次/d	250 ~500 mg, 1 次/6 ~8 h, 3~4 次/d	250 mg, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	125 ~250 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
美罗培南	1 g, 1 次/8 h, 3 次/d	1 g, 1 次/8 h, 3 次/d	CrCl 为 25 ~50: 1 g, 1 次/12 h,2 次/d;CrCl 为 10 ~ 25:0.5 g,1 次/12 h, 2 次/d	0.5 g,1 次/d
头孢菌素类(静脉)				
头孢替坦	1~2 g, 1 次/12 h, 2 次/d	1~2 g, 1 次/12 h, 2 次/d	1~2 g, 1 次/d	1~2 g, 1 次/48 h
头孢西丁	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	2 g, 1 次/24 ~48 h
头孢呋辛	0.75 ~1.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	0.75 ~1.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	0.75 ~1.5 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	0.75 ~1.5 g, 1 次/d
头孢噻肟	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g,1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	2 g,1 次/12 ~24 h, 1~2 次/d	2 g ,1 次/d
头孢唑肟	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	2 g, 1 次/12 ~24 h, 1~2 次/d	2g, 1 次/d
头孢曲松	1~2 g, 1 次/12 ~24 h, 1 ~ 2 次/d	1 ~ 2 g, 1 次/12 ~ 24 h, 1~2 次/d	1 ~ 2 g, 1 次/12 ~ 24 h, 1~2 次/d	1 ~ 2 g, 1 次/12 ~ 24 h, 1~2 次/d
头孢吡肟	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	CrCl >60: 2 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	CrCl 为 30 ~60: 2 g, 1 次/12 h,2 次/d; CrCl 为 11 ~29: 2 g, 1 次/d	1 g,1 次/d
头孢他啶	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	2 g, 1 次/12 ~24 h, 1~2 次/d	2 g, 1 次/24 ~48 h
头孢他啶/阿维巴坦	2.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	CrCl 为 31 ~50: 1.25 g, 1 次/8 h,3 次/d;CrCl 为 16 ~ 30: 0.94 g,1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 10 ~ 15: 0.94 g, 1 次/24 h	CrCl 为 6 ~10: 0.94 g,1 次/24 h,0.94 g, 1 次/48 h,CrCl ≤5: 0.94 g,1 次/48 h
Ceftolozane/他唑巴坦	1.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	1.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	CrCl 为 30 ~50: 750 mg, 1 次/8 h,3 次/d;CrCl 为 15 ~30: 375 mg,1 次/8 h, 3 次/d	CrCl <15: 750 mg ×1,后 150 mg, 1 次/8 h, 3 次/d (透析后透后给药)
头孢洛林	600 mg (输注时间 >1 h), 1 次/12 h, 2 次/d	600 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl 为 30 ~50: 400 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 15 ~ 30: 300 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl <15:200 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
头孢比普	500 mg, 1 次/8 h, 3 次/d	500 mg, 1 次/8 h, 3 次/d	CrCl 为 30 ~50: 500 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 10 ~ 30: 250 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	250 mg, 1 次/d
单环类(静脉)				
氨曲南	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	2 g, 1 次/8 h, 3 次/d	1~1.5 g, 1 次/8 h, 3 次/d	500 mg, 1 次/8 h, 3 次/d
青霉素类(静脉)/β-内酰胺酶抑制剂合剂				
氨苄西林/舒巴坦	3 g, 1 次/6 h, 4 次/d	3 g, 1 次/6 h, 4 次/d	3 g, 1 次/8 ~12 h, 2~3 次/d	3 g ,1 次/d
哌拉西林/他唑巴坦(非抗假单胞菌剂量)	3.375 g, 1 次/6 h, 4 次/d (滴注 30 min 以上)	CrCl >40: 3.375 g, 1 次/6 h, 4 次/d	CrCl 为 20 ~40: 2.25 g, 1 次/6 h,4 次/d; CrCl <20: 2.25 g,1 次/8 h, 3 次/d	2.25 g, 1 次/8 h, 3 次/d
哌拉西林/他唑巴坦(抗假单胞菌剂量)	4.5 g, 1 次/6 h, 4 次/d (滴注 30 min 以上)	CrCl >40: 4.5 g, 1 次/6 h, 4 次/d	CrCl 为 20 ~40: 3.375 g, 1 次/6 h, 4 次/d; CrCl <20: 2.25 g, 1 次/6 h, 4 次/d	2.25 g, 1 次/6 h, 4 次/d
喹诺酮类(静脉)				
环丙沙星	400 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	400 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	400 mg, 1 次/d	400 mg, 1 次/d
糖肽类、脂肽类(静脉)				

续表 22

抗菌药物	剂量(肾功能正常)	CrCl 水平(ml/min)		
		50~90	10~50	<10
达托霉素	4~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	CrCl 为 30~49; 4~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; CrCl < 30: 6 mg/kg, 1 次/48 h	
替考拉宁	12 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d ×3 (负荷剂量), 后 12 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (维持剂量)	12 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (维持剂量)	12 mg/kg, 1 次/48 h (维持剂量)	12 mg/kg, 1 次/72 h (维持剂量)
万古霉素	15~30 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d	15~30 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d	15 mg/kg, 1 次/24~96 h	7.5 mg/kg, 1 次/48~72 h
大环内酯类				
阿奇霉素	250~500 mg, 静脉滴注或口服, 1 次/d	250~500 mg, 1 次/d	250~500 mg, 1 次/d	250~500 mg, 1 次/d
克拉霉素(非缓释剂型)	500 mg, 口服, 1 次/12 h, 2 次/d	500 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	500 mg, 1 次/12~24 h, 1~2 次/d	500 mg, 1 次/d
其他类抗菌药物				
甲硝唑	7.5 mg/kg, 静脉滴注或口服, 1 次/6 h, 4 次/d	7.5 mg/kg, 1 次/6 h, 4 次/d	7.5 mg/kg, 1 次/6 h, 4 次/d	7.5 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d
恶唑烷酮类				
利奈唑胺	600 mg, 静脉滴注或口服, 1 次/12 h, 2 次/d	600 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	600 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	600 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
特地唑胺	200 mg, 静脉滴注或口服, 1 次/d	200 mg, 1 次/d	200 mg, 1 次/d	200 mg, 1 次/d
多黏菌素类				
黏菌素(多黏菌素 E) 基于 105 例患者(AAC 55: 3284, 2011)。所有剂量指黏菌素基质(mg)	负荷量: 4 × (患者体重 kg, 采用理想体重或实际体重中较低者) 12 h 后开始维持剂量	CrCl ≥ 90: 180 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 80~90: 170 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 70~80: 150 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 60~70: 137.5 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 50~60: 122.5 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl 为 40~50: 110 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 30~40: 97.5 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 20~30: 87.5 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl 为 10~20: 80 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl 为 5~10: 72.5 mg, 1 次/12 h, 2 次/d; CrCl < 5: 65 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
甘氨酸环素类(静脉)				
替加环素	100 mg, 后 50 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	100 mg, 后 50 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	100 mg, 后 50 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	100 mg, 后 50 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
抗真菌药				
氟康唑	100~400 mg, 静脉滴注或口服, 1 次/d	100~400 mg, 1 次/d	50~200 mg, 1 次/d	50~200 mg, 1 次/d
伊曲康唑	200 mg, 静脉滴注, 1 次/12 h, 2 次/d	200 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl < 30 时, 因环糊精载体蓄积禁用静脉伊曲康唑	
伊曲康唑(口服液)	100~200 mg, 口服, 1 次/12 h, 2 次/d	100~200 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	100~200 mg, 1 次/12 h, 2 次/d	50~100 mg, 1 次/12 h, 2 次/d
伏立康唑	6 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/12 h, 2 次/d × 2 剂, 后 4 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d	6 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d × 2 剂, 后 4 mg/kg, 1 次/12 h, 2 次/d	CrCl < 50 时, 因环糊精载体蓄积, 应用口服制剂或停用	

表 23 无需根据 CrCl 水平调整剂量的抗菌药物

抗细菌药物	抗真菌药物
阿奇霉素	米诺环素
头孢曲松	莫西沙星
氯霉素	萘夫西林
环丙沙星缓释剂	奥他万星
克林霉素	多黏菌素 B
多西环素	乙胺嘧啶
利奈唑胺	利福昔明
	泰地唑利
	替加环素

患者一般不存在门脉高压和大量腹水, 对口服药物的吸收代谢、水溶性药物的体内分布影响均较小, 主要是影响静脉药物的代谢和清除。

1. 急性肝功能损伤对抗菌药物代谢和清除的影响: 肝脏对抗菌药物代谢清除的能力取决于肝脏的血流量和肝脏药物代谢酶[多种细胞色素 P450 (CYP) 同工酶和多种药物结合酶]的活性, 急性肝功能损伤时两者同时受影响, 肝脏血流减少且酶活性下降。另外, 肝功能损伤还影响抗菌药物与血浆

蛋白的结合,以上因素均影响抗菌药物的清除^[70]。因此,目前可行的急性肝功能损伤对抗菌药物 PK 影响的评估方法,根据药物在肝脏的处理过程分类^[2]。肝内摄取率(E)是指药物首次通过肝脏的摄取百分比,其计算公式为: $E = \frac{fu \times Cli}{Q + (fu \times Cli)}$, Q 代表肝脏血流;Cli 代表固有肝内清除率,反映肝脏不依赖血流而对特定药物的代谢能力;fu 代表游离药物(未与血清蛋白结合)的百分比。肝内清除率(Cl_{hep})的计算公式为: $Cl_{hep} = Q \times E = Q \times \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} = \frac{Q \times (fu \times Cli)}{Q + (fu \times Cli)}$,其中 C_{in} 代表在门静脉的药物浓度,C_{out} 代表肝静脉的药物浓度,若药物的肝脏摄取率(fu × Cli)很高,远远超过肝脏血流量的影响,则药物的肝内清除率接近或等于血流量,特将此类药物定义为“高摄取率药物”;反之,若药物的肝脏摄取率低于肝脏血流量的影响,则药物的肝内清除率接近或等于肝脏摄取率,将此类药物定义为“低摄取率药物”,主要取决于肝脏对此药物的代谢能力,大部分药物在这两者之间。根据肝摄取率和 PB 将抗菌药物分类,区别肝功能损伤对各类抗菌药物 PK 的影响(表 24)^[87-88]。

2. 急性肝功能损伤对抗菌药物经肝脏排泄的影响:急性肝损伤可引起胆汁淤积,肝脏的 CYP 系列酶活性受损,影响肝脏代谢功能,导致药物肝内清除减少。急性肝损伤的病因之一是胆道梗阻,使胆汁排泄减少,以胆道排泄清除为主要代谢途径的药物分泌将减少,从而清除率下降,如部分头孢菌素类药物(头孢哌酮、头孢曲松)及环丙沙星等。

3. 急性肝功能损伤合并肾功能不全对抗菌药物 PK 的影响:肝功能障碍时常合并肾脏功能损伤,研究结果显示,由于肾小球滤过率下降引起肾功能障碍,急性肝损伤可能与 AKI 同为创伤、脓毒症等引起的器官损害,此时抗菌药物的清除将明显减少。

4. 抗菌药物引起的急性肝功能损伤:药物性急性肝损伤分为肝细胞型、胆汁淤积型及混合型。肝细胞型常见的抗菌药物有异烟肼、酮康唑、吡嗪酰胺、利福平及四环素类;淤积型常见的抗菌药物有阿莫西林/克拉维酸、红霉素及特比萘芬;混合型常见的抗菌药物有克林霉素、呋喃妥英及磺胺类药(如磺胺甲噁唑/甲氧苄啶等)^[89]。

(二)优化给药方案的建议

急性肝损伤患者应尽量避免与慎用有肝毒性的抗菌药物,如大环内酯类、磺胺类、四环素类及多数抗真菌类药物。

文献报道以肝脏(包括代谢和胆汁排泄)为主要清除途径的药物,可根据肝脏摄取率(E)的分类指导肝功能损伤患者用药,但没有可量化的标准,可操作性不强,因此目前的研究仍以 Child-Pugh 分级作为患者肝功能的评估标准,结合 PK 参数指导抗菌药物剂量的调整^[71]。不经肝代谢的抗菌药物不需调整剂量,如氨基糖苷类和糖肽类药物等。主要经肝代谢或有急性肝功能损伤风险的常见抗菌药物的具体给药方案调整可参见慢性肝衰竭章节内容。

建议:以肝脏为主要清除途径的抗菌药物,可根据急性肝功能损伤 Child-Pugh 分级指导剂量的调整。

重症患者病情复杂,常伴多器官功能障碍,以单个器官评估来调整药物剂量有时不适合治疗的需求,随着精准医学的发展,应按个体化治疗。目前 TDM 逐渐在临床上开展,有肝毒性抗菌药物的 TDM 临床意义较大,有助于提高急性肝功能损伤时药物选择和剂量调整的合理性,目前关于抗真菌药物的 TDM 实施也显示 TDM 有指导意义^[90]。

建议:急性肝功能损伤患者使用以肝脏为主要清除途径的抗菌药物时,建议用 TDM 指导剂量调整。

综上所述,急性肝功能损伤可引起部分抗菌药

表 24 不同肝摄取率的抗菌药物在急性肝功能损伤时的药代动力学(PK)变化

肝摄取率(%)	抗菌药物(肝摄取率值,%)	急性肝功能损伤时 PK 的变化
高摄取率(≥60)		肝功能损伤时可影响肝脏血流,抗菌药物的清除延缓
中摄取率(30~60)	环丙沙星(40),红霉素(38), 伊曲康唑(40)	肝功能损伤时可影响肝脏血流,同时药物肝脏摄取率不高,肝内清除减少
低摄取率(≤30)		
低中 PB(<90)	美罗培南(4),伏立康唑(16)	主要取决于药物代谢酶(CYP)及结合酶的活性、血清蛋白的容量,肝功能损伤时可影响酶活性,同时蛋白合成减少,肝内清除减少
高 PB(>90)	头孢曲松(无资料),卡泊芬净(1)	主要取决于药物代谢酶活性,肝功能损伤时白蛋白低致游离药物增多,肝内清除不变甚或增加

注:PB:蛋白结合率

物 PK/PD 指数的改变,应根据变化调整药物剂量,目的是保护急性肝功能损伤患者肝功能不受药物不良反应影响的前提下,尽量达到抗菌药物的最佳临床疗效。

五、急性心功能衰竭

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)指心力衰竭症状和(或)体征迅速发作或恶化。感染是引发心力衰竭急性发作的常见诱因,同时 AHF 患者合并感染和死亡的风险高。AHF 患者血流动力学变化可导致抗菌药物 PK/PD 指数的变化,同时某些抗菌药物也可导致 AHF 患者的不良反应,应制定个体化给药方案。

(一) AHF 对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. AHF 对血流动力学的影响: AHF 临床类型分为急性心源性肺水肿、慢性心力衰竭急性失代偿及心源性休克,其中心源性休克是 AHF 最严重的形式,指严重心脏低排量导致血压下降和组织低灌注,临床表现为持续的低血压(通常收缩压 ≤ 90 mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),或需要使用血管活性药物维持收缩压 > 90 mmHg,且合并组织灌注不足的表现(如皮肤湿冷、少尿、昏睡),伴或不伴器官充血的证据^[91]。AHF 通常由原发性心脏病或慢性心力衰竭急性加重引起,虽然其主要病变器官为心脏,但可通过影响组织供血、供氧和液体潴留而导致全身器官功能不全。

2. AHF 对抗菌药物排泄的影响: (1) AHF 和心源性休克通过血流动力学障碍影响其他器官功能血流量及代谢能力,代谢器官的灌注血流量变化影响抗菌药物的清除率,导致药物半衰期变化。药物的清除率与器官血流量及器官清除能力相关,其计算公式为: $CL_o = Q_o \times \frac{f_u \times CL_{int;o}}{Q_o + (f_u \times CL_{int;o})}$, Q_o 代表肝脏或肾脏血流, $CL_{int;o}$ 代表固有肝脏或肾脏清除率,反映肝脏及肾脏不依赖血流而对特定药物的代谢能力; f_u 代表游离药物(未与血浆蛋白结合)的百分比。心力衰竭合并肾功能不全时,对经肾脏代谢比例(FR) > 0.7 的药物代谢影响较大;合并肝功能不全时,对 FR < 0.3 的药物影响较大^[92]。(2) AHF 和心源性休克影响药物的 Vd。AHF 存在液体超负荷,表现为肺水肿、脏器淤血、外周水肿及第三间隙积液等,引起 Vd 变化。此外,28.9% 的 AHF 患者合并低蛋白血症,感染又增加其发生率,加重渗液及组织水肿。血管内液体转移至组织间隙,致组织间隙体液过剩,使亲水性抗菌药物的 Vd 增大,从而降

低血药浓度^[92]。当 AHF 合并胃肠道淤血时也可影响口服抗菌药物的吸收。

3. 对心脏有不良反应的抗菌药物: 抗菌药物对心脏的不良反应主要为心律失常,其中 Q-T 间期延长和尖端扭转型室性心动过速(torsades de pointes, TdP)因高死亡风险而备受关注。药物通过影响心肌动作电位 2 相钾离子外流导致 Q-T 间期延长,进而引起室性早搏,并促发 TdP,甚至心室颤动及心源性猝死。可引起 Q-T 间期延长和 TdP 的常用抗菌药物包括大环内酯类、喹诺酮类及唑类抗真菌药,其中大环内酯类(PD 及 PK 双重机制)及个别喹诺酮类引起 Q-T 间期延长及 TdP 的危险性较大,如再合并其他危险因素则进一步增加 Q-T 间期延长及 TdP 的发生率。这些危险因素包括女性、器质性心脏病、低血钾、合用多个延长 Q-T 间期的药物(如胺碘酮)及过量、合用影响药物代谢的药物(如经 CYP3A4 代谢药物)、长 Q-T 间期或先天性长 Q-T 间期综合征家族史、肝功能损伤等。也有报道部分头孢菌素类药物可致室性早搏、频发多源型室性早搏及 TdP^[93]。

(二) 优化给药方案的建议

1. 避免与慎用有心脏毒性的抗菌药物: AHF 及心源性休克患者几乎均患有器质性心脏病,多合并心律失常,合并用药较多,且部分患者合并肾功能不全,因此具有多个 Q-T 间期延长及 TdP 危险因素。AHF 合并感染的患者抗菌药物治疗时建议: (1) 充分评估危险因素,包括合并用药、电解质紊乱、长 Q-T 间期家族史、肝肾功能、心电图等来权衡抗菌药物方案的风险及受益; (2) 使用易致心律失常的抗菌药物时应密切监测心电图及电解质浓度; (3) 控制抗菌药物的浓度和滴速; (4) 减少合并用药; (5) 当心电图校正 Q-T 间期 $> 500 \text{ ms}$,或较基线延长 60 ms 以上时需警惕潜在危险,重新评估治疗方案,并监测心电图至恢复正常^[93]。

2. 依据心功能损伤程度和抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案: 目前, AHF 合并感染患者的抗菌药物 PK/PD 临床研究资料很少,仅限于重症医学领域的个别研究^[94]。对于心输出量降低的 AHF 患者,尤其是伴器官、外周组织低灌注者,抗菌药物清除率下降,药物谷浓度升高,可适当减少抗菌药物的剂量以避免药物蓄积导致的不良反应。具有多种清除代谢途径的药物,如头孢曲松和环丙沙星等,药物蓄积情况则相对较少,可不予调整。其次, AHF 合并低蛋白血症及组织水肿时,亲水性抗菌药物的 Vd 增大,常规剂量难以达到有效血药浓度,应调正剂

量,并应用首剂负荷量以尽快使血药浓度达到目标值。亲脂性抗菌药物本身 V_d 较大,低蛋白血症和渗液导致的 V_d 影响较小,无需调整^[92]。AHF 合并肝肾功不全及需血液净化技术时详见“急性肝功能损伤”、“急性肾功能损伤”及“CRRT”章节。

3. 抗菌药物 TDM 与个体化给药方案的必要性: AHF 合并感染时 PK/PD 指数多变,血流动力学不稳定,多合并使用血管活性药物和利尿剂,以上多重因素同时影响抗菌药物的 PK/PD,使药物清除率、半衰期等参数变化较大,因此抗菌药物给药方案应根据 PK/PD 的特点及病原菌药敏试验结果进行动态调整^[92],尤其需对药物治疗窗较窄的药物进行 TDM 并调整方案。新型 PK/PD 软件(如 PK-PD Compass)通过整合患者的临床特征、病原体敏感性和 PK/PD 数据,为临床医师提供床旁个体化抗菌药物给药方案,可应用于 AHF 患者^[95]。

综上所述,AHF 和心源性休克患者的病理生理学特征可影响抗菌药物的 PK/PD,且个体差异较大,认识其意义并根据不同种类抗菌药物的 PK/PD 特点,适当调整抗菌药物剂量和滴注方式,同时注意抗菌药物引发的不良反应,可获得良好疗效,提高安全性。但目前尚缺乏充足的循证医学依据,需开展相关研究。

六、持续肾脏替代治疗(CRRT)

CRRT 已广泛应用于重症患者,药物是否通过 CRRT 被清除、影响 CRRT 时抗菌药物是否需要调整、怎么调整,是临床医生面临的重要问题^[77]。

(一) CRRT 时需考虑调整剂量的抗菌药物的特性

一般情况下,水溶性、PB 低、 V_d 小、相对分子质量小、主要经过肾脏代谢的药物容易在 CRRT 被清除,需要调整剂量;反之,不经过肾脏代谢、PB 高、脂溶性和 V_d 大、相对分子质量大的药物,CRRT 对药物的清除有限,一般不需要调整剂量^[96]。

(二) CRRT 对抗菌药物 PK 的常见影响因素

1. 患者相关因素:年龄、性别、体重、感染严重程度、肝肾功能障碍、严重低蛋白血症等均可明显影响药物的 PK 和 PD(详见相关章节)。

2. 抗菌药物自身特性及清除途径:(1) 药物自身特性对 CRRT 时药物清除的影响:如相对分子质量 $< 5\,000$ 的药物可通过弥散作用被清除,相对分子质量越小,通过透析清除的速度越快。血液滤过主要通过对流对药物进行清除,对流对药物的清除主

要与超滤率有关,超滤率越大,清除率越高,与相对分子质量大小关系较小。 V_d 越小,药物在血液中的浓度越高,CRRT 时越容易被清除; V_d 越大,CRRT 时越不易被清除。药物的 PB 越高,游离状态的药物越少,CRRT 对药物的清除影响越小;相反,则 CRRT 对药物的清除率大。目前临床所用大多数滤器的血液侧带正电荷,能吸附带负电荷的抗菌药物,此类药物的清除增加。药物的相对分子质量、PB、电荷及滤过膜的特性均可影响筛过系数(sieving coefficients, Sc)。Sc 越接近 0 说明药物越难被清除;越接近 1,则药物越容易被清除。(2) 药物清除途径的影响:通常药物的清除是肾脏清除(Cl_R)、肾外器官清除(Cl_{NR})和体外清除(Cl_{Ec})的总和。若药物主要通过肾脏清除,则在 AKI 时 CRRT 可能是该药物的主要清除途径,须关注药物剂量的调整;若药物清除以肾外途径为主(如主要经肝脏清除),CRRT 对药物的清除影响不大,一般不需调整剂量。

3. CRRT 滤器及治疗参数:(1) 滤膜的特性:滤膜的孔径决定滤膜的最大截留相对分子质量,一般在 $35\,000 \sim 55\,000$,最大截留相对分子质量越大,抗菌药物清除越快。一般高 PB 的抗菌药物不易被清除,但近年来研发的高通透性滤膜最大截留(Cut-offs)相对分子质量 $> 60\,000$,使得高 PB 抗菌药物的清除显著增加。滤膜的面积越大,对药物的清除越多。滤膜的吸附能力也是 CRRT 清除溶质的途径之一,主要影响滤膜吸附能力的因素有:①滤膜材质:不同膜材吸附能力不同,如与天然膜材相比,聚丙烯腈膜对氨基糖甙类和左氧氟沙星的吸附能力较强;②滤膜面积:滤膜面积越大,吸附能力越强;③滤膜所带电荷:多数膜材血液侧带正电荷,对带负电荷的抗菌药物吸附能力较强,但不容易吸附带正电荷的药物(如氨基糖甙类);④滤器使用时间:滤膜对药物吸附清除是一个逐渐饱和的过程,滤器使用时间越长,通过吸附清除抗菌药物的量越小。滤膜两侧跨膜压越大,对药物的清除率越高。(2) CRRT 模式:主要通过肾脏清除的药物(如 β -内酰胺类)持续静脉-静脉血液滤过透析(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)的清除效率高于持续静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)。对于非肾脏清除药物,CRRT 对其清除影响小。各种 CRRT 模式对清除率影响区别不明显,如伏立康唑主要通过肝脏代谢,PB 高, V_d 大,CVVHDF 清除只占药物总清除率的 $(11 \pm 7)\%$,CVVH 和 CVVHDF 之间亦无显著差

异^[80]。(3) CRRT 治疗剂量: 置换液量、前稀释、后稀释、负平衡、血流速和红细胞压积等均可影响 CRRT 治疗剂量(超滤率)。治疗剂量越大, 药物清除速度越快, 如置换液量越大、超滤率越高、头孢他啶的清除越多^[80]。

(三) CRRT 时的抗菌药物剂量调整策略

1. 根据目标血药浓度计算负荷量: 药物负荷量 = 目标血药浓度 $\times$ Vd。

2. 根据患者残余肾功能和 CRRT 治疗剂量推算药物维持量: 计算总体清除率[总体清除率 = 肾脏清除率(CCr) + 肾外清除率(CCr) + CRRT 清除率], 若 CRRT 对药物的清除占总清除率 $> 25\%$, 需考虑调整抗菌药物剂量和方案:(1) 参考现有临床资料(文献、药品说明书等)初步决定给药剂量和给药方案。(2) 推算维持量/给药间隔, 时间依赖性抗生素计算清除率(清除率 = 目标血药浓度 $\times$ 总体清除率), 然后推算出 24 h 需要给药的总剂量; 浓度依赖性抗菌药物, 计算清除半衰期(清除半衰期 = $0.693 \times$ 总体清除率/Vd), 推算给药间隔^[2]。(3) 参考现有临床资料推荐的抗菌药物给药方案(表 25), 表格中推荐的抗菌药物剂量及用法均来源于已有文献报道^[97], 假定残余肾功能为 0 ml/min, CRRT 置换液为 1~2 L/h, 透析液为 1~2 L/h。

(四) 重症感染时行 CRRT 应开展 TDM

影响重症 CRRT 患者抗菌药物分布和代谢的因素多, 药物浓度可能受各种因素的影响较大, 建议行 TDM, 指导制定个体化给药方案。

综上所述, CRRT 时影响抗菌药物清除的因素较多, 药物剂量的调整应根据药物本身的 PK/PD 特性, 并结合患者的器官功能状态、疾病严重程度及 CRRT 本身多种因素综合判断。个体化给药方案仍应建立在 TDM 的基础上。若暂时无法监测药物浓度, 可依据残余肾功能与 CRRT 的清除率推算调整用药。

七、体外肝脏支持技术

肝衰竭患者经有效的内科综合治疗后的病死率仍高达 70%~80%, 体外肝脏支持技术(人工肝)已成为肝衰竭治疗的有效方法。人工肝是暂时替代肝脏部分功能的体外支持系统, 通过体外的机械、理化和生物装置, 清除各种有害物质, 补充必需物质, 改善内环境, 为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件, 或作为肝移植前的桥接。人工肝分为非生物型、生物型和混合型, 而非生物型人工肝是行之有效的体外肝脏支持技术, 是本节重点讨论的内容, 主要包括血

浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)、血液吸附、血液灌流及分子吸附再循环系统(molecular absorbent recirculating system, MARS)等, 这些方法均通过特殊滤器将大部分血浆成分在体外进行分离、置换和吸附, 达到清除体内大分子物质的目的, 同时也能清除部分抗菌药物, 影响其疗效和安全性。

(一) 人工肝对抗菌药物 PK/PD 的影响

1. TPE 对抗菌药物清除的影响: 目前临床上最常用的、最易实施的人工肝是 TPE, 其对抗菌药物 PK/PD 影响的研究也最多。TPE 是利用大孔径中空纤维膜分离技术, 将血液中含有毒素的成分(主要为蛋白结合毒素)滤出膜外, 因此 TPE 对抗菌药物 PK 的影响主要表现在药物清除的改变, 主要与抗菌药物内在的 PK 参数及 TPE 的进程有关:(1) 抗菌药物内在的 PK 参数: 抗菌药物的 Vd 和 PB 与 TPE 有关, Vd < 0.2 L/kg 和 PB $> 80\%$ 的药物易被 TPE 清除^[98-99], 详见其他有关章节。(2) TPE 参数的设置: TPE 的持续时间、置换总量和频次均可影响抗菌药物的清除总量。置换时间越长, 置换频次越多, 置换总量越大, 药物清除越多。另外, 药物开始滴注的时间与 TPE 开始时间的间隔也影响药物的清除, 间隔越短, 药物在体内尚未完全分布到血管外组织就被清除出体外, 药物浓度明显降低。抗菌药物在 TPE 中清除的重要决定因素:(1) 药物相关: 在 TPE 期间药物浓度越高, 越容易被清除(药物分布半衰期); PB 越低, 越不容易被清除; Vd 越大, 越不容易被清除。(2) TPE 相关: TPE 的持续时间、成功进行 TPE 的频次、TPE 置换总量及 TPE 置换的液体种类^[100]。

2. 分子吸附再循环系统(MARS)对抗菌药物清除的影响: 目前 MARS 主要在欧美国家使用, 国内也有不少大型医院开展, 临床研究结果显示, MARS 与其他体外肝脏支持技术比较, 对毒素、胆红素及血氨的清除效能最佳。MARS 是通过白蛋白透析清除蛋白结合毒素和水溶性毒素。血液被泵出体外后通过 1 个白蛋白包被的高通量过滤器, 富含白蛋白的透析液在滤器中与血液逆流, 血液中的有害代谢产物被转移到透析液中, 随后透析液通过活性炭或离子交换树脂的吸附柱, 将其中的有害代谢产物清除, 而白蛋白透析液重新回到滤器中, 再次与血液进行交换。MARS 对抗菌药物 PK 影响的研究很少, 且均为个案报道或仅涉及数个抗菌药物。Majcher-Peszyńska 等^[101]在体外比较了 MARS 与 CVVHD 对

表 25 成人血液透析和血液滤过时抗菌药物的用法及推荐剂量

抗菌药物 ^a	CRRT 时的 负荷剂量	维持量 ^b			IHD ^d
		CVVH ^c	CVVHD	CVVHDF	
阿米卡星	无	7.5 mg/kg, 1 次/24~48 h ^e	7.5 mg/kg, 1 次/24~48 h ^e	7.5 mg/kg, 1 次/24~48 h ^e	5~7.5 mg/kg, 1 次/ 48~72 h ^f
两性霉素 B 脱 氧胆酸盐	无	0.5~1 mg/kg, 1 次/24 h	0.5~1 mg/kg, 1 次/24 h	0.5~1 mg/kg, 1 次/24 h	0.5~1 mg/kg, 1 次/24 h
两性霉素 B 脂 质体	无	3~5 mg/kg, 1 次/24 h	3~5 mg/kg, 1 次/24 h	3~5 mg/kg, 1 次/24 h	3~5 mg/kg, 1 次/24 h
氨苄西林	2 g	1~2 g, 1 次/8~12 h	1~2 g, 1 次/8 h	1~2 g, 1 次/6~8 h	1~2 g, 1 次/12~24 h
阿奇霉素	无	250~500 mg, 1 次/24 h	250~500 mg, 1 次/24 h	250~500 mg, 1 次/24 h	250~500 mg, 1 次/24 h
氨基南	2 g	1~2 g, 1 次/12 h	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/12 h ^g	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/ 12 h ^g	500 mg, 1 次/12 h
卡泊芬净	70 mg	50 mg, 1 次/24 h	50 mg, 1 次/24 h	50 mg, 1 次/24 h	50 mg, 1 次/24 h
头孢唑啉	2 g	1~2 g, 1 次/12 h	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/ 12 h ^h	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/12 h ^h	500~1 000 mg, 1 次/24 h ^h
头孢吡肟	2 g	1~2 g, 1 次/12 h	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/12 h ⁱ	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/ 12 h ⁱ	500~1 000 mg, 1 次/24 h ^h
头孢噻肟	无	1~2 g, 1 次/8~12 h	1~2 g, 1 次/8 h	1~2 g, 1 次/6~8 h	1~2 g, 1 次/24 h
头孢他啶	2 g	1~2 g, 1 次/12 h	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/ 12 h ⁱ	1 g, 1 次/8 h 或 2 g, 1 次/ 12 h ^{ij}	500~1 000 mg, 1 次/24 h ^h
头孢曲松	2 g	1~2 g, 1 次/12~24 h	1~2 g, 1 次/12~24 h	1~2 g, 1 次/12~24 h	1~2 g, 1 次/24 h
环丙沙星	无	200~400 mg, 1 次/12~24 h	400 mg, 1 次/12~24 h	400 mg, 1 次/12 h	200~400 mg, 1 次/24 h
克林霉素	无	600~900 mg, 1 次/8 h	600~900 mg, 1 次/8 h	600~900 mg, 1 次/8 h	600~900 mg, 1 次/8 h
多黏菌素	无	2.5 mg/kg, 1 次/48 h ^k	2.5 mg/kg, 1 次/48 h ^k	2.5 mg/kg, 1 次/48 h ^{kl}	1.5 mg/kg, 1 次/24~48 h
达托霉素	无	4~6 mg/kg, 1 次/48 h	4~6 mg/kg, 1 次/48 h	4~6 mg/kg, 1 次/48 h	4~6 mg/kg, 1 次/48~72 h ^m
氟康唑	400~800 mg	200~400 mg, 1 次/24 h	400~800 mg, 1 次/24 h ⁿ	800 mg, 1 次/24 h ^o	200~400 mg, 1 次/48~72 h 或 100~200 mg, 1 次/24 h
庆大霉素	2~3 mg/kg				负荷量 2~3 mg/kg
轻度尿路感染或 协同作用	1 mg/kg, 1 次/24~36 h(当血药浓度<1 mg/L 应再次给药)				维持量 1 mg/kg, 1 次/ 48~72 h ^p
中度重度尿路 感染	1~1.5 mg/kg, 1 次/24~36 h(当血药浓度<1.5~2 mg/L 应再次给药)				维持量 1~1.5 mg/kg, 1 次/ 48~72 h
革兰阴性菌全身 性感染	1.5~2.5 mg/kg, 1 次/24~48 h(当血药浓度<3~5 mg/L 应再次给药)				维持量 1.5~2 mg/kg, 1 次/ 48~72 h ^q
亚胺培南	1 g	500 mg, 1 次/8 h ^r	500 mg, 1 次/6~8 h ^r	500 mg, 1 次/6 h ^r	250~500 mg, 1 次/12 h
伊曲康唑	无	2.00 mg, 1 次/12 h × 4, 然后 200 mg, 1 次/24 h	2.00 mg, 1 次/12 h × 4, 然后 200 mg, 1 次/24 h	2.00 mg, 1 次/12 h × 4, 然后 200 mg, 1 次/24 h	2.00 mg, 1 次/12 h × 4, 然后 200 mg, 1 次/24 h
左氧氟沙星	500~750 mg	250 mg, 1 次/24 h	250~500 mg, 1 次/24 h	250~750 mg, 1 次/24 h	250~500 mg, 1 次/48 h
利奈唑胺	无	600 mg, 1 次/12 h	600 mg, 1 次/12 h	600 mg, 1 次/12 h	600 mg, 1 次/12 h
美罗培南	1 g	0.5~1 g, 1 次/12 h ^r	0.5~1 g, 1 次/8~12 h ^r	0.5~1 g, 1 次/8~12 h ^{rs}	500 mg, 1 次/24 h
甲硝唑	无	500, 1 次/6~12 h ^t	500 mg, 1 次/6~12 h ^t	500 mg, 1 次/6~12 h ^t	500 mg, 1 次/8~12 h ^t
米卡芬净	无	治疗: 100~150 mg, 1 次/24 h	预防: 50 mg, 1 次/24 h	预防: 50 mg, 1 次/24 h	
莫西沙星	无	400 mg, 1 次/24 h	400 mg, 1 次/24 h	400 mg, 1 次/24 h	400 mg, 1 次/24 h
青霉素 G	400 万 U	200 万 U, 1 次/4~6 h	2 万~300 万 U, 1 次/4~6 h	2~400 万 U, 1 次/4~6 h	首剂 2 万~400 万 U, 然后首 剂 25%~50%, 1 次/4~6 h 或首剂 50%~100%, 1 次/8~12 h ^u
哌拉西林/他唑巴坦	无	2.25~3.375 g, 1 次/6~8 h	2.25~3.375 g, 1 次/6 h	3.375 g, 1 次/6 h	2.25 g, 1 次/8~12 h
利福平	无	300~600 mg, 1 次/12~24 h ^t	300~600 mg, 1 次/12~24 h ^t	300~600 mg, 1 次/12~24 h ^t	300~600 mg, 1 次/12~24 h ^t
替卡西林/克拉维酸	3.1 g	2 g, 1 次/6~8 h	3.1 g, 1 次/6~8 h	3.1 g, 1 次/6 h	2 g, 1 次/12 h ^v
替加环素	100 mg	50 mg, 1 次/12 h	50 mg, 1 次/12 h	50 mg, 1 次/12 h	50 mg, 1 次/12 h
妥布霉素	2~3 mg/kg	1.5~2.5 mg/kg, 1 次/24~48 h			与庆大霉素相同
TMP-SMX(TMP)	无	2.5~7.5 mg/kg(TMP), 1 次/12 h ^t	2.5~7.5 mg/kg(TMP), 1 次/12 h ^t	2.5~7.5 mg/kg(TMP), 1 次/12 h ^w	2.5~10 mg/kg(TMP), 1 次/ 24 h 或 5~20 mg/kg, 3 次/ 周(透后) ^t
万古霉素	15~25 mg/kg	10~15 mg/kg, 1 次/24~48 h ^x *	10~15 mg/kg, 1 次/24 h ^{x#}	7.5~10 mg/kg, 1 次/12 h ^x	负荷量 15~25 mg/kg(第 1 天), 透后给药 5~10 mg/ kg ^{x*}

续表 25

伏立康唑	400 mg 口服, 200 mg 口服, 1 次/12 h [*] 1 次/12 h × 2	200 mg 口服, 1 次/12 h [*]	200 mg 口服, 1 次/12 h [*]	200 mg 口服, 1 次/12 h [*]
------	---	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

注:此表来源于 Pharmacotherapy, 2009, 29(5):562-577; CRRT:连续性肾脏替代治疗; CVVH:连续静脉-静脉血液滤过; CVVHD:连续静脉-静脉血液透析; CVVHDF:连续静脉-静脉血液透析滤过; IHD:间歇性血液透析; I:诱导剂量; M:维持剂量; ^a 推荐的剂量来源于文献资料供参考; 但这些建议不应取代临床判断; ^b 所有的 CRRT 剂量都假定超滤和透析流量为 1~2 L/h, 残余肾功能为 0; ^c CVVH 模式下抗菌药物的清除取决于 CVVH 的滤过率, 主要针对的是抗菌药物低蛋白结合和 Vd(氨基糖苷类、头孢唑林、头孢噻肟、头孢他啶、亚胺培南和哌拉西林); ^d 血液透析:每周 3 次; ^e 严重革兰阴性菌感染时, C_{max} 为 15~30 mg/L, 当血药浓度 < 10 mg/L 时调整剂量; ^f 血液透析前血药浓度 < 10 mg/L 或血液透析后血药浓度 < 6~8 mg/L 时调整剂量; ^g 1 g, 1 次/8 h, 静脉注射的血药浓度与 2 g, 1 次/12 h 结果相似; ^h 透析后给药 1~2 g, 1 次/48~72 h 静脉滴注; ⁱ MIC ≥ 4 mg/L 建议 2 g, 1 次/8 h, 静脉滴注; ^j CVVHDF 患者, 建议头孢他啶负荷剂量为 2 g, 后 3 g 持续静脉滴注 24 h; ^k 药物清除主要取决于肾脏替代模式、血流量、感染部位、病原体的 MIC 等因素, 不同的情况下推荐剂量可能不同; ^l 对高度耐药革兰阴性菌感染的 CVVHDF 患者建议多黏菌素的最大剂量为 2.5 mg/kg, 1 次/24 h 静脉滴注以达到足够的血药浓度; ^m CRRT 时, 达托霉素 4~6 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/48 h, 可能导致严重的剂量不足。建议严重感染的 CRRT 患者或对标准剂量治疗无反应的重症患者静脉注射 4~6 mg/kg, 1 次/24 h(或 8 mg/kg, 1 次/48 h), 同时需要密切监测血清肌酐水平; ⁿ CVVHD 的患者, 如果透析液流量 ≥ 2 L/h, 和(或)对氟康唑可能耐药的念珠菌(如光滑念珠菌), 建议氟康唑 800 mg, 口服, 1 次/d; ^o 有研究推荐 CVVHDF 患者, 氟康唑剂量为 500~600 mg, 1 次/12 h; ^p 血液透析前庆大霉素血药浓度: < 1 mg/L(轻度尿路感染); < 1.5~2 mg/L(中度~严重尿路感染); < 3~5 mg/L(严重的耐药革兰阴性菌感染)需要考虑调整庆大霉素剂量。对于血液透析后血药浓度 < 1 mg/L(尿路感染和协同效应)和 < 2 mg/L(严重的耐药革兰阴性菌感染)时, 需要考虑调整庆大霉素剂量; ^q CRRT 时建议亚胺培南静脉滴注给药剂量为 500 mg, 1 次/6 h, 以达到足够的目标治疗; ^r CVVH: 推荐美罗培南剂量为 500 mg, 1 次/8 h 或 1 g, 1 次/12 h; CVVHD(F): 推荐剂量为 500 mg, 1 次/6~8 h 或 1 g, 1 次/8~12 h; ^s CVVHDF 建议美罗培南静脉滴注剂量为 750 mg, 1 次/8 h 或 150 mg, 1 次/12 h, 以优化 PK; ^t 给药方案主要取决于临床指征(如阴道滴虫病和梭状芽胞杆菌为甲硝唑); ^u 静脉滴注: 中-重度感染: 50~100 万 U, 1 次/4~6 h 或 100~200 万 U, 1 次/8~12 h; 神经梅毒、心内膜炎或严重感染: 剂量达到 200 万 U; ^v 建议透析后补充 3.1 g, 如为深部感染可考虑静脉滴注 2 g, 1 次/8 h; ^w 肺孢子菌肺炎患者行 CVVHDF, 建议 10 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注; ^x 万古霉素剂量需要在监测血药浓度基础上进行个体化调整, 谷浓度 < 10~15 mg/L 应考虑调整万古霉素剂量。* CVVH 的患者万古霉素的静脉滴注剂量为 500~1 500 mg, 1 次/24~48 h, 差异较大; ^y CVVHD 的患者建议静脉滴注 7.5 mg/kg, 1 次/12 h; ^z 根据血液透析前万古霉素血药浓度调整剂量: 若血液透析前血药浓度 < 10 mg/L, 给予 1 000 mg; 若血液透析前血药浓度为 10~25 mg/L, 给予 500~750 mg; 若血液透析前血药浓度 > 25 mg/L, 暂时不给予万古霉素。血液透析后血药浓度 < 10~15 mg/L 考虑再次给予万古霉素 500~1 000 mg; [☆] 口服伏立康唑的生物利用度 > 95%, 有利于防止 β-环糊精的蓄积

抗菌药物血浓度的影响, 结果显示, 头孢曲松(高 PB、低 Vd)和替考拉宁(高 PB、高 Vd)在 MARS 的 6 h 后血药浓度下降幅度显著高于 CVVHD, 而头孢他啶(低 PB、低 Vd)和左氧氟沙星(低 PB、高 Vd)在 MARS 与 CVVHD 的血药浓度下降幅度相同, 两者的清除均与透析流速密切相关。由此可见, MARS 主要增加 PB 高的抗菌药物的清除, 而与抗菌药物的 Vd 关系不大, 同时 MARS 的持续时间、白蛋白透析总量等可影响抗菌药物的清除。

(二)优化给药方案的建议

体外肝脏支持技术对抗菌药物 PK 的影响表现在 TPE 及 MARS 均可增加抗菌药物的清除, TPE 对低 Vd 和高 PB 的抗菌药物较容易清除, MARS 则对高 PB 的抗菌药物清除增加, 均可使某些抗菌药物浓度降低, 影响抗感染效果。

若在体外肝脏支持治疗期间(包括 TPE、MARS)必须使用高 PB 或低 Vd 的抗菌药物时, 治疗结束后, 可根据情况增加剂量, 建议治疗过程中进行 TDM 以指导抗菌药物的剂量调整。TPE 时高 PB 的抗菌药物的用药建议见表 26^[98]。

建议:进行体外肝脏支持技术与抗菌药物使用

时间不要太近, 在 TPE 治疗期间尽量不要使用抗菌药物, 避免抗菌药物迅速被清除; 建议治疗过程中进行 TDM, 以指导抗菌药物剂量的调整。

表 26 血浆置换(TPE)时对高蛋白结合率抗菌药物的用药建议

抗菌药物	用法	建议
头孢曲松	IV 或 IM	TPE 后使用, TPE 前至少 15 h
头孢他啶	IV	TPE 前至少 2 h
	IM	TPE 前至少 3 h
万古霉素	IV	TPE 后使用, 调整剂量达到目标浓度
妥布霉素	IV 或 IM	TPE 后使用或 TPE 前至少 2 个半衰期调整剂量达到目标浓度

注:IV:静脉滴注;IM:肌肉注射

八、体外膜氧合技术(ECMO)

ECMO 是将经氧合器氧合后的静脉血通过静脉或动脉泵回体内, 为急性呼吸或循环衰竭的重症患者提供器官功能支持的方法。使用 ECMO 的患者往往需要抗菌药物治疗, 由于体外循环、药物及患者相关因素等的影响, 抗菌药物的 PK/PD 常发生改变^[102]。但目前关于 ECMO 患者抗菌药物的 PK/PD

研究不多,本节根据现有的临床研究证据对 ECMO 患者抗菌药物的给药方案进行阐述。

(一)ECMO 影响重症患者抗菌药物 PK/PD 的主要机制

1. ECMO 相关因素:(1)ECMO 改变药物 Vd:ECMO 时,预冲和液体复苏主要增加抗菌药物的 Vd,使血药浓度下降。氨基糖苷类(如庆大霉素和妥布霉素)的 PB 低、亲水性高,重症患者的 Vd 明显增加,ECMO 使 Vd 进一步加大,故需要较高负荷剂量。因此,对于 Vd 小的亲水性药物建议 ECMO 时增加负荷剂量。(2)ECMO 增加药物吸附,降低血药浓度,ECMO 管路和膜肺直接对药物的吸附作用可造成药物被吸附扣留。ECMO 对不同药物的吸附存在差异,主要与膜材和药物本身的性质有关,特别是对亲脂性药物和高 PB 药物影响较大。吸附增加药物的 Vd,降低血药浓度。如伏立康唑因其脂溶性强,ECMO 时血药浓度发生显著变化,给药后 24 h 的吸附高达 71%^[103],需要增加负荷剂量和维持剂量。卡泊芬净体外实验结果显示回收率下降,可能与 ECMO 膜肺和管路表面的吸附有关。两性霉素 B 脂质体蛋白结合力高,可能因吸附等因素导致血药浓度下降。氟康唑 PB 低,不受 ECMO 膜肺和管路吸附的影响,其在 24 h 的平均药物回收率达 91%,不需要调整剂量。

2. 患者相关因素:ECMO 支持的重症患者往往存在肺以外的器官功能不全,药物清除减少导致血药浓度升高。肾血流量减少或功能减退将导致 GFR 下降,影响亲水性药物的消除,而肝脏功能降低则导致需要肝脏代谢的药物血药浓度增加。大量输液和毛细血管渗漏等也是导致 Vd 增加的因素。

3. 药物因素:(1)药物的亲水性和 PB:亲水性药物的 Vd 较低,其浓度受体液改变和大容量液体复苏的影响。亲脂性药物容易分布到组织中,Vd 大,导致血药浓度低。由于重症患者血浆蛋白水平下降,PB 高的药物,其游离药物浓度显著增加。(2)药物的 PK/PD 特征:优化时间依赖性抗菌药物的杀菌效果可通过延长大于 MIC 的时间来实现。研究显示,美罗培南或哌拉西林/他唑巴坦治疗的 ECMO 患者中,约 30% 的患者没有达到有效治疗的 PK/PD 靶标,需要适当增加剂量、缩短间隔时间和延长静脉滴注时间^[104]。常规剂量的美罗培南 1 g,1 次/8 h 对于 MIC = 2 mg/L 的病原菌可获得 100% T > MIC,但对于 MIC = 8 mg/L 的耐药菌,需要给予 2 g,1 次/8 h,方可维持 100% T > MIC。

(二)优化 ECMO 患者的抗感染治疗

行 ECMO 的重症患者抗菌药物 PK/PD 影响因素较多,制定和调整抗菌药物给药方案时需根据病原菌及对药物的敏感性选择合适的药物,还应考虑每种药物的理化特性及 ECMO 对 PK/PD 的影响,给予合适的剂量和给药方案^[105]。

在明确致病微生物进行目标性治疗的基础上,根据抗菌药物 TDM 结果进行调整是理想的 PK/PD 指数优化手段。此外,感染灶的控制和引流、致病微生物的 MIC 及耐药性等也是影响 ECMO 患者抗菌药物疗效的重要因素。此外,采用新材料和新技术可减少 ECMO 膜材和管路对抗菌药物的吸附,也是减少 ECMO 对抗菌药物 PK 影响的重要措施。

九、机械通气

(一)机械通气对抗菌药物 PK/PD 的影响

有限的研究表明,机械通气可通过直接作用和间接作用影响抗菌药物的 PK/PD 指数。

1. 机械通气对抗菌药物 PK 的直接影响:(1)机械通气对全身给药抗菌药物在肺内分布的影响:若机械通气参数设置不当,出现机械通气相关性肺损伤,肺泡-毛细血管膜的通透性变大,增加抗菌药物在肺上皮表层的分布,可能影响抗菌药物的疗效与消除速度^[106]。(2)机械通气影响经气道雾化吸入给药的抗菌药物在肺内的沉积:经气道给药可提高抗菌药物在肺组织中的浓度,提高抗菌药物的效能,减少因血药浓度增加导致的肝肾毒性。雾化给药时药物输送效率决定抗菌药物在肺组织的沉积量,直接影响 PK/PD 指数。抗菌药物的输送效率受机械通气多种参数的影响^[107]。呼吸机模式:使用定量雾化吸入器(MDI)给药时,持续正压通气(CPAP)模式比控制呼吸的输送效率高 30%。对于呼吸系统顺应性好及气道阻力低的患者,使用雾化器给药时容量控制通气模式的输送效率比压力控制通气模式高。吸气流速:吸气流速越慢,药物在肺组织的沉积越多,吸气流速升高,湍流越明显,药物微粒间的碰撞增加,药物在肺组织的沉积减少,输送效率降低;体外模型研究结果表明,潮气量及吸气时间相同时,30 L/min 的恒定气流比峰流速为 60 L/min 的减速气流的输送效率更高。潮气量:潮气量与雾化药物的输送效率直接相关,潮气量越大,雾化药物在肺组织的沉积越多;潮气量过低,气流可能不足以将气雾剂从雾化器输送到患者肺部。偏流:偏流对雾化药物的输送效率也有一定影响,偏流从 2 L/min 增加至 5 L/min,气流对雾化药物的稀释增加,

在 2 次呼吸之间更多的药物从呼出端洗脱,导致药物在肺组织的沉积下降。雾化器在呼吸机管路中的位置:雾化器在呼吸机管路中的位置与药物微粒在呼吸机管路的沉积量密切相关,雾化器的最佳位置取决于雾化器的工作模式;持续雾化时,将雾化器置于距离“Y”形管一定距离的位置,可利用呼吸机送气管路的储气罐增加抗菌药物的输送效率;雾化与呼吸机送气同步时,雾化器距离患者越近,药物的输送效率越高。湿化器:湿化气流将使雾化微粒吸附水分后直径变大,加速雾化微粒的沉积,增加药物在呼吸机管路及人工气道的沉积,减少下呼吸道药物沉积,降低输送效率;热湿交换器则完全阻断了气雾剂的输送,雾化时应移除。

2. 机械通气对抗菌药物 PK 的间接影响:机械通气主要通过影响血流动力学对抗菌药物的 Vd 及消除产生间接影响^[108-109]。采用间歇指令通气或压力释放通气等促进自主呼吸的模式对脏器功能的影响较小。正压通气和 PEEP 对脏器功能的影响较大,可导致心输出量减少,肝肾的灌注降低。胸内压升高使肺血管阻力增加,右心后负荷增大,影响右心室功能,使静脉回流受阻,导致内脏淤血;机械通气还能使腹内压升高,影响静脉回流,引起腹腔脏器淤血,上述机制均可导致肝肾及胃肠道血流减少,功能受损,从而影响药物的吸收及消除。此外,正压通气和呼气末正压(PEEP)可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,抗利尿激素释放增加,心房钠尿肽分泌减少,导致肾脏灌注和 GFR 降低,钠排泄和尿量减少,导致水钠潴留,影响药物的 Vd。

(二)优化给药方案的建议

建议:机械通气患者经静脉应用水溶性抗菌药物时应考虑机械通气对 Vd 的影响,适当增加剂量,必要时应用负荷剂量。机械通气患者雾化抗菌药物治疗时,应尽量采用有利于药物在肺部沉积且减少药物损失的通气模式及参数(表 27)^[107]。

附录:抗菌药物 PK/PD 的研究方法简介

抗菌药物 PK/PD^[110]的研究方法包括非临床 PK/PD 研究方法和临床 PK/PD 研究方法。抗菌药物体外 PD 结合体外 PK/PD 研究和动物 PK/PD 研究等非临床 PK/PD 研究可间接反映抗菌药物进入机体后在感染灶内达到抑菌或杀菌效果的动态过程,预测药物在人体内的杀菌或抑菌效果,

对临床 PK/PD 研究及给药方案制定具有重要的参考价值;临床 PK/PD 研究是决定临床给药方案的制定,包括剂量的优化、亚组剂量选择等的重要依据。

表 27 抗菌药物雾化给药时呼吸机模式及参数设置

呼吸机模式	容量控制模式
呼吸机参数	潮气量 > 8 ml/kg 低呼吸频率(12 ~ 15 次/min) 恒定吸气流速(30 ~ 50 L/min) 长吸气时间(吸呼比 ≤ 50%) 较低的 PEEP(5 ~ 10 cmH ₂ O) 吸气末暂停(预设为呼吸周期的 20%) 较低的偏流
雾化器位置	持续雾化时,将雾化器连接于送气端,距离 Y 形接口 15 ~ 40 cm
湿化	雾化与呼吸机送气同步时,将雾化器连接于 Y 形接口前关闭加热湿化器或更换干燥管路,移除热湿交互器

一、非临床阶段的 PK/PD 研究方法

包括了体外研究方法和动物体内研究方法两部分,前者主要为体外 PD 研究和体外 PK/PD 研究,后者指感染动物 PK/PD 的研究方法,其目的是阐明抗菌药物的 PD 特性,确定 PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值^[111]。

1. 体外 PD 的研究方法:(1)选择抗菌药物治疗的目标:将临床适应证的目标病原菌作为受试菌株测定其 MIC,测定结果描述包括 MIC 范围、MIC₅₀、MIC₉₀ 和 MIC 众数等,受试菌一般应选择近 2 ~ 3 年的临床分离菌株;(2)测定抗菌药物对目标病原菌的 MBC:测定结果描述需包括 MBC 范围、MBC₅₀、MBC₉₀、MIC₅₀/MBC₅₀ 和 MIC₉₀/MBC₉₀ 等;(3)测定临床适应证的主要菌种 PAE;(4)时间杀菌曲线(time-kill curve),观察药物对受试菌的杀菌活性及杀菌速率随浓度和时间的变化过程,初步分析该抗菌药物的杀菌模式和 PK/PD 特性属浓度依赖性或非浓度依赖性。

2. 体外 PK/PD 研究是一种借助体外装置模拟抗菌药物在机体内药物浓度随时间变化(PK 过程)的抑制或杀灭细菌(PD)的动态过程,描述机体用药后抗菌药物作用、细菌生长(或死亡)与时间的定量关系,也可称为体外动态杀菌模型,此模型可用于抗菌药物体外 PK/PD 指数及靶值的制定及给药方案(给药剂量、给药间隔)的筛选。主要体外 PK/PD 模型包括稀释模型和扩散模型,常用的扩散模型为

中空纤维感染模型 (hollow fiber infection model, HFIM)^[112]。在体外 PK/PD 模型中模拟抗菌药物不同给药方案下药时曲线,依据其 $C_{\max}$ 、AUC 和 $t_{1/2\beta}$ 等 PK 参数,结合该药对受试菌的 MIC 值,建立 3 个 PK/PD 指数 $fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 和 $\%ft > MIC$ 与其 PD 参数(细菌菌落计数变化值, $\Delta\log_{10}CFU$)的 PD 模型(如 SigmoidalE_{max} 模型等)。根据拟合度大小选择代表该抗菌药物的最佳体外 PK/PD 指数。

采用 Emax 模型分析抗菌药物的 PK/PD 指数和确立靶值。根据体外模型中抗菌药物不同给药方案下药时曲线,以房室模型法获得抗菌药物的 PK 参数 $C_{\max}$ 、AUC、Vd 及消除速率常数,结合该药对受试菌的 MIC 值,计算 PK/PD 指数 $fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 、游离药物浓度超过 MIC 的时间占给药间隔的百分率($\%ft > MIC$),一般计算见公式 1,并建立与 PD 值($\Delta\log CFU_{24h}$)的 S 形的量效关系(公式 2)。

$$\%ft > MIC = \text{Ln} \left(\frac{\text{Dose} \cdot f}{Vd \cdot MIC} \times \frac{Vd}{CL_r} \times \frac{100}{DI} \right) \quad (1)$$

$$\Delta \log CFU(24h) = E_0 + \frac{(E_{\max} - E_0) \cdot X^\gamma}{EC_{50}^\gamma + X^\gamma} \quad (2)$$

公式 1 中, f 和 DI 分别为游离药物分数和给药间隔, Ln 表示自然对数。公式 2 中, Dose 为剂量, $\Delta\log CFU(24h)$: 24 h 的菌落计数对数与 0 h 测量值的差值,为因变量; X : PK/PD 指数,为自变量; γ : Hill 系数,表示 PD 值随 X 变化的曲线陡度; $E_{\max}$: 药效最大值; EC_{50} : 50% $E_{\max}$ 所对应的 PK/PD 参数值, E_0 : PD 基线值。

比较上述 3 个 PK/PD 指数与 PD 值的拟合度 (R^2 越接近 1 越好),拟合度最高者即代表该抗菌药物的 PK/PD 指数。

以受试菌菌落计数降低 1、2、3 个 $\log_{10}$ 单位时 ($\Delta\log CFU_{24h}$ 取值 -1、-2、-3) 计算 PK/PD 指数 $fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 或 $\%ft > MIC$ 值。定义该菌在抗菌药物浓度作用下降低 3 $\Delta\log CFU_{24h}$ (预期体内达到最大杀菌效果)时的 PK/PD 指数值为抗菌药物对该受试菌的体外 PK/PD 靶值。

3. 动物体内研究方法:动物感染模型可用于研究各种抗菌药物不同给药方案,进入感染动物体内的 PK 特点、抑菌或杀菌效果(感染部位细菌菌落计数降低或动物存活率/病死率)及治疗时间(疗程)的长短,计算 PK/PD 指数 ($fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 或 $\%ft > MIC$)与抑菌或杀菌效果的相关性,据此获得该药的动物 PK/PD 指数及靶值,其与临床研究结局有较好的一致性,对临床和微生物学疗效的

预测性优于体外 PK/PD 模型。现有的动物感染模型有大腿感染、肺炎、心内膜炎、尿路感染、腹腔感染和全身感染模型等。PK/PD 模型一般采用的感染动物为小鼠或大鼠等,可同时在免疫缺陷感染小鼠和免疫正常感染小鼠体内评价抗菌药物的体内活性。可通过腹腔注射环磷酰胺的方法导致嗜中性粒细胞减少,以消除免疫状态对结果的干扰。常用免疫缺陷鼠大腿感染模型和免疫缺陷鼠肺炎模型等,其药效判断指标明确(组织中细菌菌落计数的变化值),该方法重复性好且简单方便。有条件时可同时采用微透析技术动态测定小鼠/大鼠腿部感染、肺部感染组织中的药物浓度,评价血液及靶组织中的 PK/PD 特性。

二、临床的 PK/PD 研究方法

(一)确定临床 PK/PD 靶值

在目标适应证患者群体中,采用稀疏点采样方法开展抗菌药物在感染患者中的群体 PK (PPK) 研究,建立 PPK 模型。采用 Bayesian 法等获取感染患者个体 PK 参数,结合该患者自身感染病原菌的 MIC 值,计算出该患者的 PK/PD 指数 ($fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 或 $\%ft > MIC$),并与该群体患者临床疗效(治愈或失败)、微生物学疗效(病原菌清除或未清除)进行相关性分析,建立 PD 模型(如 logistic 回归模型)。据此从临床 PK/PD 的角度确定该药的 PK/PD 指数,同时确定其临床 PK/PD 靶值。一般而言,临床治愈率、细菌清除率达到 90% 时的 PK/PD 值即为体内达到最大杀菌效果的临床 PK/PD 靶值。根据临床 PK/PD 靶值筛选和优化抗菌药物最佳给药方案具有临床意义。需要注意的是:在一些抗菌药物临床研究中,由于细菌培养阳性率不高,患者同时获取 PK 和 PD 数据较为困难;临床研究中分离到的细菌种类和数量缺乏代表性等因素,导致 PK/PD 参数和其疗效间的定量关系较难建立,不易获得准确的临床 PK/PD 靶值,此时可参考非临床 PK/PD 分析及结果。

(二)确定临床给药方案的方法

1. 单点估计法:PK 参数来自健康受试者或患者(从经典 PK 或 PPK 研究中获得),PD 参数来自体外 PD 研究中的 MIC 结果 (MIC_{50} 和 MIC_{90}),计算抗菌药物不同给药方案下 PK/PD 指数 $fC_{\max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 或 $\%ft > MIC$ 数值,其中 MIC 指 MIC_{50} 和 MIC_{90} ,评价抗菌药物不同给药方案对不同菌种的各种细菌的 PK/PD 值,综合分析后建议临床给药方案。该研究方法的缺陷在于 PK 和 PD 数据

均为单点估计值,未考虑 PK 参数个体间和个体内的变异及细菌 MIC 的分布情况。

2. 蒙特卡洛模拟 (MCS) 指采用来自健康受试者和(或)患者 PK 和(或)PPK 数据(平均值及变异值)进行模拟,产生模拟数据。模拟时,需要按照数据的实际分布,通过相应的参数进行模拟。为了获取可信的结果和 95% 的置信区间,需进行多次模拟平均值及变异值产生模拟数据。PD 参数通常为体外 PD 研究中 MIC(MIC 分布)或临床研究中分离自患者致病菌的 MIC 结果(MIC 分布)产生的模拟数据。根据其 PK/PD 特点,计算 fC_{max}/MIC 、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 或 $\%fT > MIC$,以非临床或临床 PK/PD 靶值为目标,计算抗菌药物不同给药方案对某一细菌的 PK/PD 指数在不同 MIC 值时达到该靶值的达标概率(PTA),并据此总和各 MIC 值时细菌分布百分率与相应 PTA 乘积,即达到该靶值的累积响应百分率(cumulative fraction of response, CFR)。一般而言,抗菌药物给药方案对某一细菌 CFR 值高于 90% 时,提示该给药方案对该细菌具有最大的杀菌效果,为优选方案。当给药方案在某 MIC 值时的 PTA 值高于 90%,且该 MIC 值位于野生型菌株 MIC 分布范围的上端[包括 MIC_{90} 和(或)流行病学界值]时,认为此给药方案为有效治疗方案。根据 PTA 和 CFR 结果确定达到最佳临床和微生物学疗效时抗菌药物的给药方案,包括给药剂量、间隔时间和给药方式^[113](如注射液为间断或连续静脉滴注等),进行 PTA 分析时可按抗菌药对病原菌的 MIC 值和 PK/PD 靶值($\Delta\log_{10}CFU$ 取值 0、-1 或 -2)列出分析结果。进行 CFR 分析时,建议按病原菌种属和 PK/PD 靶值列出分析结果。如果分析目的是使临床疗效和微生物学疗效有效率与疾病治疗最佳条件下的有效率相当,可根据以下选择靶值:(1)感染可能危及生命时(有较高的病原菌负荷且自发缓解率较低,如 HAP 或呼吸机相关性肺炎),通常选择菌落计数至少降低 10 倍($\Delta\log_{10}CFU \geq 1$)所需的 PK/PD 指数作为靶值;(2)感染有较轻的病原菌负荷量,或可通过抗菌治疗联合其他干预措施时(如急性细菌性皮肤和皮肤结构感染及腹腔感染,常采用手术治疗),选择至少抑制细菌生长($\Delta\log_{10}CFU \geq 0$)所需的 PK/PD 指数作为靶值。

主审专家:管向东,于凯江,吕媛

执笔人:张菁,吕媛,于凯江,管向东,黄英姿,康焰,崔俊昌,梁蓓蓓,杨毅,严静,赵铁梅,苏欣,孙文述,杨启文,倪文涛,王韧韬,王常松,黎丽芬,虞意华,刘松桥,肖军,刘漪,陈碧琳

参 考 文 献

- [1] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient [J]. Crit Care Med, 2009, 37(3): 840-851. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
- [2] Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline-a new glycylcycline antimicrobial agent [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005, 52(3): 165-171. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.006.
- [3] Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, et al. Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(7): 439-447. DOI: 10.2165/11319960-000000000-00000.
- [4] Gorgensen JH. Manual of clinical microbiology [M]. 11th ed. 2015.
- [5] Levin BR, McCall IC, Perrot V, et al. A numbers game: ribosome densities, bacterial growth, and antibiotic-mediated stasis and death [J]. MBio, 2017, 8(1): e02253-16. DOI:10.1128/mBio.02253-16.
- [6] Andes D, Anon J, Jacobs MR, et al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections [J]. Clin Lab Med, 2004, 24(2): 477-502. DOI:10.1016/j.cll.2004.03.009.
- [7] Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 391-408. DOI:10.1128/CMR.00047-06.
- [8] 李耘,郑波,吕媛,等.新抗菌药物临床试验折点制定方案专家共识 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 1069-1076. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.11.040.
- [9] 杨启文,Ja H,徐英春.抗菌药物敏感性试验折点的解读与应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(4): 1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.04.001.
- [10] Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 5(5): a019653. DOI:10.1101/cshperspect.a019653.
- [11] Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(1): 136-153. DOI:10.1055/s-0034-1398490.
- [12] Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing beta-lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(7): 677-688. DOI:10.1080/14787210.2017.1338139.
- [13] Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(2): 272-282. DOI:10.1093/cid/cis857.
- [14] Jamal JA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 41-45. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.09.009.
- [15] White BP, Lomaestro B, Pai MP. Optimizing the initial amikacin dosage in adults [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 7094-7096. DOI:10.1128/AAC.01032-15.
- [16] Alfouzan WA, Noel AR, Bowker KE, et al. Pharmacodynamics of minocycline against *Acinetobacter baumannii* studied in a pharmacokinetic model of infection [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(6): 715-717. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.06.026.

- [17] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline-pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(3): 257-267. DOI:10.1080/14787210.2017.1268529.
- [18] Canut A, Isla A, Betriu C, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2227-2235. DOI:10.1007/s10096-012-1560-7.
- [19] Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(5): 464-469. DOI:10.1016/j.coph.2011.07.004.
- [20] Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, et al. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(9): 1984-1990. DOI:10.1093/jac/dkq226.
- [21] Andes D, Safdar N, Marchillo K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(2): 674-684. DOI:10.1128/AAC.50.2.674-684.2006.
- [22] Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, et al. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(9): 3022-3028. DOI:10.1128/AAC.00116-08.
- [23] Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(3): 819-826. DOI:10.1128/JCM.44.3.819-826.2006.
- [24] Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, et al. Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an in vivo murine model of invasive pulmonary aspergillosis against wild-type and cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6284-6289. DOI:10.1128/AAC.01355-13.
- [25] Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, et al. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2497-2506. DOI:10.1128/AAC.01584-09.
- [26] Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779. DOI:10.1007/s15010-017-1042-z.
- [27] Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(8): 805-817. DOI:10.4065/mcp.2011.0247.
- [28] Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(2): 167-172. DOI:10.1097/FTD.0b013e318167d0e0.
- [29] Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(10): 637-664. DOI:10.2165/11594090-000000000-00000.
- [30] Bergogne-Berezin E. New concepts in the pulmonary disposition of antibiotics [J]. *Pulm Pharmacol*, 1995, 8(2-3): 65-81.
- [31] Conte JE Jr, Golden JA, Duncan S, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and of erythromycin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(2): 334-338.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [33] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1): 9-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005.
- [34] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 3-8. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
- [35] Ni WT, Liang BB, Cai Y, et al. A pharmacodynamic simulation to evaluate tigecycline in treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(3): 463-467.
- [36] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(6): 410-444. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.06.005.
- [37] Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 975-982. DOI:10.1164/rccm.201312-2208OC.
- [38] Antibiotic guidelines 2015-2016 [EB/OL]. [2018-03-04]. http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf.
- [39] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284. DOI:10.1086/425368.
- [40] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6): 701-706. DOI:10.1093/cid/cix152.
- [41] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985 - 2010): review of cases from Chinese database [J]. *Mycopathologia*, 2012, 173(5-6): 329-335. DOI:10.1007/s11046-011-9471-1.
- [42] Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review [J]. *Infez Med*, 2016, 24(1): 3-11.
- [43] Karaikos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 499-508. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
- [44] Nau R, Seele J, Djukic M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(1): 57-68. DOI:10.1097/QCO.0000000000000418.
- [45] Wittman DH, Schassan HH. Penetration of eight beta-lactam antibiotics into the peritoneal fluid. A pharmacokinetic investigation [J]. *Arch Surg*, 1983, 118(2): 205-213. DOI:10.1001/archsurg.1983.01390020055010.
- [46] Murao N, Ohge H, Ikawa K, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(3): 393-398. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.025.
- [47] Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(11): 2064-2067. DOI:10.1345/aph.1H229.
- [48] Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(1): 1-76. DOI:10.1089/sur.2016.261.
- [49] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and

- management of complicated intra-abdominal infection in adults and children; guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133-164. DOI:10.1086/649554.
- [50] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection; 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(1): 1-45. DOI:10.1086/599376.
- [51] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18-55. DOI:10.1093/cid/ciq146.
- [52] Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections; a large, multicenter, retrospective study [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(6): 527-536. DOI:10.1592/phco.31.6.527.
- [53] Pea F. Practical concept of pharmacokinetics/pharmacodynamics in the management of skin and soft tissue infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(2): 153-159. DOI:10.1097/QCO.0000000000000256.
- [54] Montravers P, Snaawaert A, Welsch C. Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(2): 131-138. DOI:10.1097/QCO.0000000000000242.
- [55] De Waele J, Carlier M, Hoste E, et al. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin; a pharmacokinetic analysis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(12): 1302-1309.
- [56] Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients; a focus on antibiotics [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(11): 1063-1075. DOI:10.1002/phar.1653.
- [57] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, (4): 245-248. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.04.002.
- [58] Fedrigo NH, Mazucheli J, Albiero J, et al. Pharmacodynamic Evaluation of Fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Urinary Tract Infections and the Influence of pH on Fosfomycin Activities [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): pii:e02498-16. DOI:10.1128/AAC.02498-16.
- [59] 卓超, 钟南山. 骨关节外科相关感染国外指南述评 [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2015, (1): 128-132. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2015.01.029.
- [60] Korean Society for Chemotherapy, Korean Society of Infectious Diseases, Korean Orthopaedic Association. Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea [J]. *Infect Chemother*, 2014, 46(2): 125-138. DOI:10.3947/ic.2014.46.2.125.
- [61] 《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》撰写协作组. 应用抗菌药物防治外科感染的指导意见(草案) XVII——骨和关节感染 [J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(4): 270-272. DOI:10.3760/j.issn:0529-5815.2005.04.020.
- [62] Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(6): 971-977. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x.
- [63] Bue M, Tottrup M, Hanberg P, et al. Bone and subcutaneous adipose tissue pharmacokinetics of vancomycin in total knee replacement patients [J]. *Acta Orthop*, 2018, 89(1): 95-100. DOI:10.1080/17453674.2017.1373497.
- [64] Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, et al. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 88-92. DOI:10.1128/AAC.01081-09.
- [65] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 168-172.
- [66] 国家食品药品监督管理局. 肾功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则. [EB/OL]. [2018-02-5]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/90966.html>.
- [67] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则 [M]. 2015 年版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 5-8.
- [68] Gilbert DN, Chambers HF, Gm E, 等. 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 新译第 46 版. 北京: 北京协和医科大学出版社, 2017.
- [69] 何礼贤, 肖永红, 陆权, 等. 国家抗微生物治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [70] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(12): 1147-1161. DOI:10.1007/s00228-008-0553-z.
- [71] Bupsilondingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, et al. Relevance of liver failure for anti-infective agents; from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2014, 2(1): 17-42. DOI:10.1177/2049936113519089.
- [72] Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 99-110. DOI:10.2165/11539220-000000000-00000.
- [73] Brink AJ, Richards GA, Lautenbach EE, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 647-651. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2015.01.015.
- [74] Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients; can we successfully predict unbound concentrations? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6165-6170. DOI:10.1128/AAC.00951-13.
- [75] Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. beta-Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill; optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(2): 162-166. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.10.002.
- [76] Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(5): 412-420. DOI:10.1097/MCC.0000000000000229.
- [77] Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7): 2268-2282. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181aab3d0.
- [78] Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6): 497-504. DOI:10.1097/QCO.0000000000000206.
- [79] Taccone FS, Bond O, Cavicchi FZ, et al. Individualized antibiotic strategies [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(2): 166-171. DOI:10.1097/ACO.0000000000000302.
- [80] Tangden T, Ramos Martin V, Felton TW, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(7): 1021-1032. DOI:10.1007/s00134-017-4780-6.
- [81] Schleibinger M, Steinbach CL, Topper C, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 525-533. DOI:10.1111/bcp.12636.
- [82] Nussbag C, Weigand MA, Zeier M, et al. Issues of acute kidney

- injury staging and management in sepsis and critical illness: a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1387-1411. DOI:10.3390/ijms18071387.
- [83] Eyler RF, Mueller BA, Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(4): 226-235. DOI:10.1038/nrneph.2011.12.
- [84] Blot S, Lipman J, Roberts DM, et al. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(1): 77-84. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.015.
- [85] Charhon N, Neely MN, Bourguignon L, et al. Comparison of four renal function estimation equations for pharmacokinetic modeling of gentamicin in geriatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(4): 1862-1869. DOI:10.1128/AAC.05634-11.
- [86] David N, MD. Gilbert, George M, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017 (Guide to Antimicrobial Therapy (Sanford)) [M]. 47th, ed. U S A: Antimicrobial Therapy, Inc., 2017.
- [87] Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, et al. Dose adjustment in patients with liver disease [J]. *Drug Saf*, 2005, 28(6): 529-545.
- [88] Gonzalez M, Goracci L, Cruciani G, et al. Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects with liver disease [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(10): 1397-1408. DOI:10.1517/17425255.2014.952628.
- [89] Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6-7): 617-623. DOI:10.1080/00365521.2017.1291719.
- [90] Spriet I, Meersseman W, Annaert P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in a critically ill patient with liver cirrhosis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(7): 753-755. DOI:10.1007/s00228-011-1066-8.
- [91] Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 147-163. DOI:10.1007/s00134-015-4041-5.
- [92] Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously) [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(3): 169-185. DOI:10.1007/s40262-012-0029-2.
- [93] Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management [J]. *Can Pharm J (Ott)*, 2016, 149(3): 139-152. DOI:10.1177/1715163516641136.
- [94] Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 77: 3-11. DOI:10.1016/j.addr.2014.07.006.
- [95] Bulik CC, Bader JC, Zhang L, et al. PK-PD compass: bringing infectious diseases pharmacometrics to the patient's bedside [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2017, 44(2): 161-177. DOI:10.1007/s10928-017-9518-0.
- [96] Kubin C, Dzierba A. The effects of continuous renal replacement on anti-infective therapy in the critically ill [J]. *J Pharmacy Practice*, 2005, 18(2): 109-117. DOI:10.1177/0897190004273596.
- [97] Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(5): 562-577. DOI:10.1592/phco.29.5.562.
- [98] Kintzel PE, Eastlund T, Calis KA. Extracorporeal removal of antimicrobials during plasmapheresis [J]. *J Clin Apher*, 2003, 18(4): 194-205. DOI:10.1002/jca.10074.
- [99] Erstad BL. Designing drug regimens for special intensive care unit populations [J]. *World J Crit Care Med*, 2015, 4(2): 139-151. DOI:10.5492/wjccm.v4.i2.139.
- [100] Ibrahim RB, Balogun RA. Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose [J]. *Semin Dial*, 2012, 25(2): 176-189. DOI:10.1111/j.1525-139X.2011.01030.x.
- [101] Majcher-Peszynska J, Peszynski P, Muller SC, et al. Drugs in liver disease and during albumin dialysis -MARS [J]. *Z Gastroenterol*, 2001, 39(Suppl 2): s33-35. DOI:10.1055/s-2001-919048.
- [102] Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation; the evidence is building [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 66. DOI:10.1186/s13054-017-1644-y.
- [103] Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4): 767-770. DOI:10.1093/jac/dkp026.
- [104] Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al. beta-Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 278-282. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005.
- [105] Shekar K, Roberts JA, Smith MT, et al. The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13(1): 7-16. DOI:10.1186/1471-2253-13-7.
- [106] Medellin-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01249-17. DOI:10.1128/AAC.01249-17.
- [107] Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 640-646. DOI:10.1016/j.cmi.2017.03.018.
- [108] Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(4): 402-414. DOI:10.1164/rccm.201602-0420CP.
- [109] Richard C, Berdeux A, Delion F, et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics [J]. *Chest*, 1986, 90(6): 837-841. DOI:https://doi.org/10.1378/chest.90.6.837.
- [110] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(5): 601-607. DOI:10.1093/jac/dki079.
- [111] Czock D, Markert C, Hartman B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(5): 475-487. DOI:10.1517/17425250902913808.
- [112] Gloede J, Scheerans C, Derendorf H, et al. In vitro pharmacodynamic models to determine the effect of antibacterial drugs [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(2): 186-201. DOI:10.1093/jac/dkp434.
- [113] Martinez MN, Papich MG, Drusano GL. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 2795-2805. DOI:10.1128/AAC.05360-11.

(收稿日期:2018-04-24)

(本文编辑:李文慧)