

抗菌药应按 PK/PD 而非按说明书给药？

▲ 解放军总医院呼吸内科 刘又宁

2016年，美国胸科协会（ATS）和感染病学会（IDSA）更新了医院获得性肺炎（HAP）和呼吸机相关肺炎（VAP）诊疗指南，在第13条中明确指出，推荐按抗菌药物PK/PD特点而不是说明书来治疗HAP和VAP。无可否认，药品说明书是抗感染药临床应用最重要、最基本的信息，但该建议提出的目的是借优化抗菌药物给药方案来提高临床疗效，这在耐药菌所致院内感染非常普遍的今天有十分重要的意义。

与其他药物不同，抗菌药物的作用靶点是致病菌，而不是人体的组织、器官，影响抗菌药物发挥作用的不仅仅是药物的剂量和在人体内的吸收、分布、代谢与排泄等过程，即药代动力学（PK），更有抗

菌药物对病原菌的抗菌活性即药效学（PD）。但在实际工作中，这两者常被割裂开来。临床医生大多只根据致病微生物的药敏试验结果，按药品说明书来治疗感染，以为敏感的即是有效的。这样做可能在治疗大部分敏感病原菌所致感染时有效，但当患者PK出现变化或者治疗接近耐药折点的“敏感菌株”所致感染时，仅按照说明书给药可能导致治疗失败。

早在20世纪80年代，美国Craig教授等便提出要在抗菌药物的PK和PD基础上，将药敏试验结果、临床疗效等结合起来，即用抗菌药物的PK/PD理论指导临床用药。近年来，随着耐药菌感染增多和新药物研发迟缓，合理使用现有药物，进一步



刘又宁（右五）、施毅（右四）、王睿（左五）、余丹阳（左二）等教授参与本次座谈讨论

发挥其潜力，以达到最佳治疗效果成为临床关注的热点问题，PK/PD理论也因此愈来愈受重视。

为提高临床医生对抗菌药物PK/PD理论

的认识，并能科学地应用于临床实践，笔者特邀国内部分有关专家召开了座谈讨论，并将该理论相关的概念和临床应用问题总结，概述如下，以供读者参考。

PK/PD理论主要相关概念

抗菌药主要代谢动力学（PK）参数

① **生物利用度（F）**：药物经血管外途径给药后吸收进入全身血液循环的相对量， $F = (\text{体内药物总量} / \text{用药剂量}) \times 100\%$ 。

② **负荷剂量**：首次增大剂量给药，使血药浓度尽快达到稳态水平的剂量，称为负荷剂量（图1），即将通常为达稳态浓度时的两次或更多次给药总量，当作负荷剂量一次性给药。这样以后每次给药量恰好等于稳态浓度时的体内药物消除量。

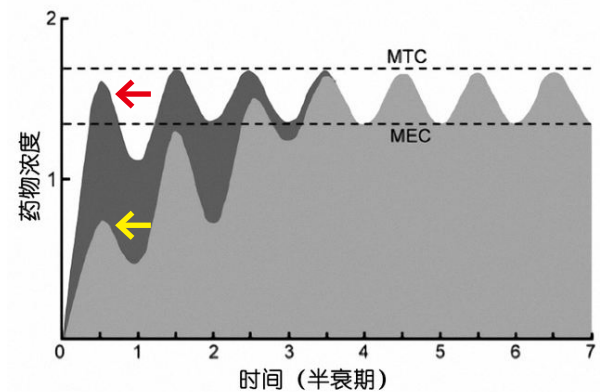


图1 未给负荷剂量时，需4~5个半衰期后血药浓度才能达到稳态血药浓度（黄色箭头）；给予负荷剂量时，初次给药后血药浓度已接近稳态血药浓度（红色箭头）

③ **血药峰浓度（C_{max}）**：给药后能达到的最高血药浓度，简称峰浓度，与给药剂量、给药途径、给药次数及达峰时间有关。

④ **达峰时间（T_{max}或T_{peak}）**：单次给药后，血药浓度达到峰值的时间。在此时间点，血药浓度最高。

⑤ **血浆蛋白结合率**：药物在血液内与血浆蛋白结合的比率。正常情况下，各种药物以一定比率与血浆蛋白结合，在血液中常同时存在结合型与游离型。药物与血浆蛋白的结合能力的大小，影响药物在体内的分布和转运速度，以及作用强度和消除速率。

⑥ **表观分布容积（V_d）**：当药物在体内达动态平衡后，体内药量与血药浓度比值称为表观分布容积。 $V_d = \text{给药量} \times \text{生物利用度} / \text{血浆药物浓度}$ （ $V_d = A/c$ ），单位为ml或ml/kg（体重）。V_d是一个假想的容积，它不代表体内现实的生理性容积，但V_d可反映药物分布的广泛程度或与组织中大分子的结合程度，是评估药物在体内分布的重要指标。如药物在人体内分布只限于血浆、细胞外液或全身的水分中，则相应的V_d分别约为40、170和580 ml/kg；如主要分布在富含脂肪的组织和器官中，则V_d可>1000 ml/kg。脂溶性药物V_d一般很大；血浆蛋白结合率高及水溶性药物一般V_d小。此外，V_d越小，药物排泄越快，在体内存留时间越短；V_d越大，药物排泄越慢，在体内存留时间越长。

⑦ **血浆清除率（CL）**：指单位时间内有多少血浆中的药物被清除干净，单位为：L/h，如按体重计算单位为L·kg/h。反映机体清除药物的能力，与机体的肝、肾等清除药物器官的功能状态密切相关。一般来说，肝功能不良主要影响脂溶性药物的清除率；肾功能不良主要影响水溶性药物的清除率，临床可依患者的肝或肾功能状态选用不同药物或适当调整剂量。

⑧ **消除速率常数（K_e）**：指单位时间内消除药物的百分比，单位为时间的倒数，如 $K_e = 0.1 \text{ h}^{-1}$ 则表示体内该药物每小时有10%被消除。

⑨ **半衰期（t_{1/2}）**：一般可称作生物半衰期或生物半衰期，指血液中药物浓度或体内药物量减低到原来1/2所花费的时间。按一级动力学消除的药物的t_{1/2}计算公式为： $t_{1/2} = 0.693/k_e$ 。

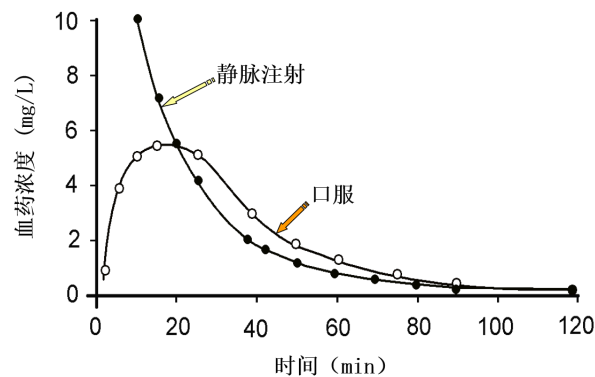


图2 单次口服或静脉给药后血药浓度时间曲线

⑩ **血药浓度-时间曲线下面积（AUC）**：

如图2所示，给药后体内药物浓度随时间迁移发生变化，这种变化以药物浓度（或对数浓度）为纵坐标，以时间为横坐标绘制曲线图，称为药物浓度时间曲线（C-T），由坐标横轴和曲线围成的面积称为曲线下面积，表示药物在相应时间内吸收到血中的相对累积量。



主 编：刘又宁

执行主编：

王 睿 徐英春 黄晓军

邱海波 俞云松 王明贵

陈佰义 胡必杰

本期轮值主编：刘又宁

编 委：

陈良安 解立新 施 毅

曹 彬 李光辉 马晓春

张湘燕 刘开彦

（下转第17版）

医师报
中国医师协会唯一报纸

关注医学 剖析医事 服务医师



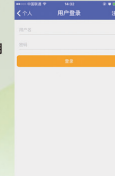
医师报APP：
为您开启全新、便捷的阅读模式，扫一扫，**免费**同步阅读全版内容。



步骤一：
打开左上角菜单，点击“立即登录”



步骤二：
点击右上角“注册”



步骤三：
编辑个人信息，输入手机号，获取验证码即可