

(上接第17版)

PK/PD 临床应用相关问题

问题一: 如何根据抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案?

时间依赖性药物

优化此类抗菌药物给药方案目的是为了提 $%T > MIC$, 达到或高于上述目标 PK/PD 折点值, 主要有以下几种方式:

(1) 增加单次给药剂量, 但这种方式对于血浆半衰期较短的药物, 如大

多数 β 内酰胺类的 $%T > MIC$ 影响不大 (图 11), 因此不予提倡;

(2) 缩短给药间隔, 将每天给药次数增加: 一种是每日总剂量不变, 减少单次给药剂量并增加给药次数, 这种情况主要是

针对 MIC 值较低的敏感菌 (图 12); 一种是单次给药剂量不变, 增加给药次数, 每日总剂量增加, 主要针对 MIC 值较高的敏感菌及不敏感菌, 但增大日剂量, 要考虑到可能伴随不良反应增加;

(3) 延长每次给药的静脉滴注时间, 甚至 24 h 持续静脉滴注 (图 13), 这样可有效推迟达峰时间并提高谷浓度, 从而显著提高 $%T > MIC$, 但此方案的前提是需注意药物在溶液中的稳定性。

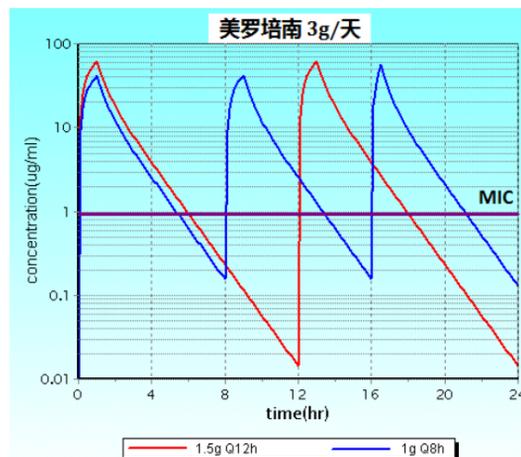


图 12 美罗培南 1.5g q12h 给药的药时曲线 (蓝色) 与 1g q8h 给药的药时曲线 (红色), 后者 $%T > MIC$ 时间明显增加

浓度依赖性药物

优化此类抗菌药物给药方案目的是为了提 AUC/MIC 或 C_{max}/MIC 值, 可通过减少给药次数, 如将每天总剂量不变情况下多次变成单次给药; 增加单次给药剂量。如氨基糖苷类 1 次 /d 给药不仅疗效优于多次给药, 且因耳、肾细胞对氨基糖苷类的摄取具有饱和性, 单次

给药还可能减低药物毒性反应。

半衰期较长的喹诺酮类抗菌药物一般也建议日剂量单次给药, 但需注意喹诺酮类的毒性作用呈浓度依赖性。临床应用中, 左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星可 1 次 /d 给药, 考虑到环丙沙星半衰期较短 (4 h), 则不建议单次给药。

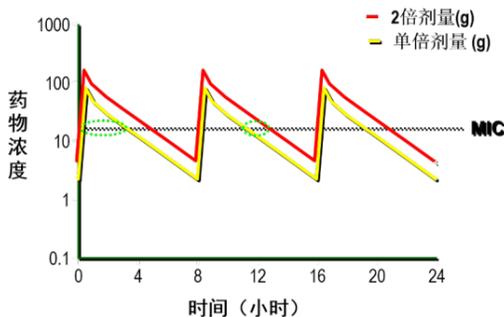


图 11 β 内酰胺药每次给药量加倍的情况下, 最高血药浓度 (C_{max}) 大幅度提高, 但 $%T > MIC$ 增加有限

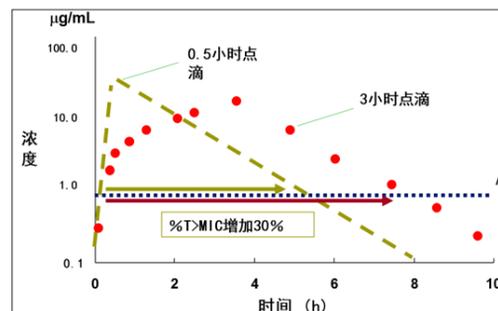


图 13 黄色是美罗培南点滴 0.5 h 的药时曲线, 红色是点滴 3 h 的药时曲线, 当点滴时间由 30 min 延长至 3 h, $T > MIC$ 增加 30%。

问题二: 重症感染患者抗菌药物按 PK/PD 给药的特点

重症感染患者病理生理变化较大, 常合并毛细血管渗漏、水肿及低蛋白血症、蛋白结合力改变、组织灌注不足、多器官功能损害或因心排量增加引起的肾脏清除率增加, 还有一些患者可能要接受血液透析、血液滤过等肾脏替代疗法或体外循环等。这些病理状况常导致抗菌

药物在体内的主要 PK 参数发生改变。如肝肾功能不良可致某些药物清除减少、血浆蛋白减少可致游离药物浓度增加等, 从而引起 PK/PD 变化。

因此, 在治疗重症感染患者, 尤其是多重耐药菌所致的重症感染时, 按抗菌药物 PK/PD 给药就尤为重要。

1 表观分布容积 (V_d) 的变化

重症感染患者因血管内皮细胞损伤严重, 液体渗透增加导致细胞外液增加; 另因患者心肾功能不全、大量补液、低蛋白血症、水钠潴留、使用血管扩张药物等也会增加细胞外液。

亲脂性抗菌药物主要分布于细胞内和脂肪组织中, V_d 很大, 如大部分喹诺酮类、大环内酯类、利奈唑胺、替加环素等, 故细胞外液增加对此类药物的 V_d 影响较小。亲水性抗菌主要分布于血浆中, V_d 较低, 如大部分氨基糖苷

类、 β 内酰胺类、糖肽类等抗菌药物, 但当细胞外液增大时, V_d 明显增大, 血浆内药物浓度降低, 尤其是 C_{max} 下降显著。

因此, 使用亲水性抗菌药物治疗有细胞外液明显增加的重症感染患者时, 浓度依赖性抗菌药物可能需酌情增加给药剂量, 时间依赖性抗菌药物需增加给药频次或延长滴注时间, 以期达到理想 PK/PD 靶值。

(下转第 19 版)

表 2 临床前研究和临床研究报道的各类抗菌药物 PK/PD 折点值 (Lancet Infect Dis.2014,14:498)

| | 临床前研究 | | 临床研究 | |
|--------------------------|--------|--|--------|---|
| 浓度依赖性抗菌药物 | | | | |
| 氨基糖苷类 | 最大杀菌活性 | AUC_{0-24h}/MIC 80~100 | 临床治愈 | C_{max}/MIC 8~10; $AUC_{0-24h}/MIC > 70$ |
| | 抑制耐药 | C_{max}/MIC 10~30 | 微生物学治愈 | — |
| 氟喹诺酮类 | 最大杀菌活性 | $AUC_{0-24h}/MIC > 30$ ~100 | 临床治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 125$ ~250; $C_{max}/MIC \geq 8$ |
| | 抑制耐药 | $AUC_{0-24h}/MIC > 160$; $AUC_{0-24h}/MPC \geq 22$ | 微生物学治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 34$ ~125; $C_{max}/MIC \geq 8$ |
| 多黏菌素 | 最大杀菌活性 | AUC_{0-24h}/MIC 7~23 | 临床治愈 | — |
| | 抑制耐药 | — | 微生物学治愈 | — |
| 达托霉素 | 最大杀菌活性 | AUC_{0-24h}/MIC 38~442 | 临床治愈 | — |
| | 抑制耐药 | $AUC_{0-24h}/MIC > 200$ | 微生物学治愈 | — |
| 时间依赖性抗菌药物 | | | | |
| 碳青霉烯类 | 最大杀菌活性 | 40% $T > MIC$ | 临床治愈 | 75% $T > MIC$; $C_{min}/MIC > 5$ |
| | 抑制耐药 | $16 \times MIC$; $C_{min}/MIC > 6.2$ | 微生物学治愈 | 54% $T > MIC$ |
| 头孢菌素类 | 最大杀菌活性 | 60%~70% $T > MIC$ | 临床治愈 | 100% $T > MIC$ |
| | 抑制耐药 | — | 微生物学治愈 | 60%~100% $T > MIC$; 95% $T > 4.3 \times MIC$ |
| 青霉素类 | 最大杀菌活性 | 40%~50% $T > MIC$ | 临床治愈 | — |
| | 抑制耐药 | 40%~50% $T > MIC$ | 微生物学治愈 | 40%~50% $T > MIC$ |
| 时间依赖性且 PAE 较长抗菌药物 | | | | |
| 万古霉素 | 最大杀菌活性 | AUC_{0-24h}/MIC 86~460 | 临床治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ ~450 |
| | 抑制耐药 | $AUC_{0-24h}/MIC > 200$ | 微生物学治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ |
| 利奈唑胺 | 最大杀菌活性 | — | 临床治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 85$; 85% $T > MIC$ |
| | 抑制耐药 | — | 微生物学治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC \geq 80$ ~120; 85% $T > MIC$ |
| 替加环素 | 最大杀菌活性 | 50% $T > MIC$ | 临床治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC > 12.8$ ~17.9; $fAUC_{0-24h}/MIC \geq 0.9$ |
| | 抑制耐药 | — | 微生物学治愈 | $AUC_{0-24h}/MIC > 6.9$ ~17.9 |