

(上接第18版)

## 2 药物清除率 (CL) 的改变

重症感染患者早期可能有高代谢, 再加上使用正性肌力药物、补液等也会增加心输出量, 从而增加肾血流量引起肾清除增大。此外, 低蛋白血症时游离药物增多也可导致药物 CL 增大, CL 增大会使 AUC/MIC 及 %T > MIC 均减小, 尤对 %T > MIC 影响更大, 故抗菌药物需酌情增加给药剂量和缩短给药时间。

重症感染患者常伴有肝肾功不全, 其中肾功能下降时对经肾脏清除的亲水性抗菌药物的 CL 下降, 如大部分 β 内酰胺类 (除哌拉西林、头孢曲松和头孢哌酮部分经胆汁排泄外), 故一般当 CLcr < 50 ml/min 时需适当降低剂量; 严重肾损伤患者需要肾脏替代疗法 (RRT) 时也会影响药物血液浓度, 如不同 RRT 方式、使用的过滤膜不同等因素使这种影响在个体间差异较大, CL 可能增大或减小, 需根据实际情况酌情调整用药方案。

肝功能异常时对经肝脏代谢的药物可能会有一定影响 (如大部分亲脂性抗菌药物), 但只有肝脏代谢能力降低 90% 以上时才可能影响到 CL。因此, 肝功能轻度异常时药物 CL 变化较小, 一般不需调整抗菌药物给药方案。

应注意, 即使是慢性肾功能不全患者, 因在脓毒症早期心输出量增多, 肾血流量增大, 也可表现为 CL 增大。

## 3 低蛋白血症的影响

重症感染患者因毛细血管通透性增加、液体外渗和肝功能障碍等易引起低蛋白血症。对于蛋白结合率高的药物 (厄他培南、替考拉宁、头孢曲松、氟氯西林等), 低蛋白血症时有效的游离药物浓度增加, 但低蛋白血症常伴有药物 Vd 和 CL 增加, 又会使药物浓度下降, 故高蛋白结合率药物, 尤其是时间依赖性者, 多酌情增加给药剂量和缩短给药时间。

## 问题三: 仅按照药敏折点选择抗菌药物的意义与局限性

抗菌药物的敏感和耐药折点是细菌药物敏感性试验的解释依据或标准, 用来判断某特定病原菌对抗菌药物是敏感、中介还是耐药。

敏感指的是细菌 MIC ≤ 敏感折点; 耐药是 MIC ≥ 耐药折点, 中介为 MIC 值介于敏感和耐药之间。折点的制定过程非常复杂, 是在总结宏量研究 (如体外 MIC 测定、体内外 PK/PD 研究、临床研究等) 基础上得到的。美国临床和实验室标准化学会 (CLSI) 和欧洲抗菌药物敏感性试验委员会 (EUCAST), 每年都会更新临床微生物实验室常规药

敏试验的解释标准。

临床微生物实验室测定的抗菌药物敏感性, 是所在医院临床医生合理选择抗菌药物治疗病原菌感染的一个重要依据, 但“敏感”并不总意味着“有效”。除上述重症感染等患者的病理生理变化会影响抗菌药物 PK, 细菌 MIC 值 (重要 PD 参数) 也会影响抗菌药物 PK/PD 值, 从而影响疗效。如 CLSI 中万古霉素对金黄色葡萄球菌的敏感折点为 ≤ 2 μg/ml, 在肾功能正常的患者, 当细菌 MIC ≤ 0.5 μg/ml 时, 1.5 g/d 的给药剂量达到 PK/PD 靶值 (AUC<sub>0-24h</sub>/MIC ≥ 400)

的概率接近 100%, 但当细菌 MIC=2 μg/ml 时 (仍判断为敏感菌株), 4 g/d 的高剂量也难以达到满意的 PK/PD 靶值, 意味着可能失败。

此外, 药物敏感性折点的确定, 往往以药代动力学中的血药浓度为依据, 而特定感染部位中的药物浓度可能与血药浓度差别较大, 如许多药物不能穿透血脑屏障, 一些药物因经肾脏或肝脏排泄, 尿液中的有效成分浓度会有很大差异等。

因此, 不能完全以药敏折点来作为抗菌药物选择的依据, 还要考虑抗菌药物在感染组织中的药代动力学

特点等。如卡泊芬净、米卡芬净对念珠菌属 (包括氟康唑耐药的光滑念珠菌和克柔念珠菌等) 有很好的抗菌活性, 但因在尿液中浓度低, 并不能用于治疗尿路感染; 咪唑妥因、磷霉素等药物的血药浓度很低, 但尿液中浓度很高, 故仅用于治疗下尿路感染。再如, 达托霉素对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌有很好的体外抗菌活性 (MIC<sub>90</sub>=0.5 μg/ml), 动物实验也证实肺组织中药物浓度较理想, 但因肺泡表面活性物质可以破坏其抗菌活性, 故达托霉素并不推荐用于治疗肺部感染。

## 问题四: 如何依据抗菌药物 PK/PD 治疗多重耐药菌感染?

近年来, 多重耐药 (MDR) 甚至广泛耐药 (XDR) 和全耐药 (PDR) 病原菌的分离率不断上升, 临床可选择的抗菌药物十分有限。按前述 MSW 理论, 不合理的抗菌药物选择和给药方案不仅会增加治疗失败率和病死率, 也会造成耐药菌的进一步产生和播散。因此, 依据 PK/PD 理论指导耐药菌感染时抗菌药物合理应用非常有必要。主要的策略有:

**基于病原菌 MIC 优化给药方案** 如前所述, MIC 不仅是药物敏感性判断的依据, 也是 PK/PD 理论中重要的 PD 参数。某些情况下, 细菌 MIC 值虽高于敏感折点 (耐药), 但在一定范围内, 仍可根据抗菌药物 PK/PD 特点优化给药方案 (增加剂量和延长给药时间等), 使达到 PK/PD 靶值, 从而达到期望的临床疗效。

如 CLSI 基于亚胺培南

和美罗培南 1g, q8h 给药方案制定的肠杆菌敏感折点为 1 μg/ml, 当病原菌 MIC ≥ 2 μg/ml 时已属耐药, 传统上认为不宜再选用此类药物。但如果采用加大剂量和延长静脉滴注的给药方案 (亚胺培南 1g, q6h 滴注 2h 或美罗培南 2g, q8h 滴注 3~4h), 仍有可能使 MIC 为 8 μg/ml 的病原菌达到 PK/PD 靶值。

**负荷剂量** 给予负荷剂量可使血药浓度快速达到稳态水平, 即快速达到 PK/PD 靶值所需的浓度, 使抗菌药物尽快发挥疗效, 避免延误治疗。是否给予负荷剂量对给药间隔时间长药物 (通常药物半衰期也较长) 的影响最为明显。

如糖肽类药物替考拉宁, 起始给予负荷剂量 (6 mg/kg, 1次/12h, 连续3次), 用药后 2~4 d 的血药浓度分别为 6.47、10.80 和 11.22 μg/ml, 而未给予负荷剂量的血

药浓度分别为 4.24、6.11 和 8.66 μg/ml。除糖肽类抗菌药物外, 治疗耐药菌感染时替加环素、多黏菌素、头孢他啶、抗真菌药氟康唑、卡泊芬净等也需要先给予负荷剂量。

**联合用药** 尽管结合病原菌 MIC, 加大给药量、延长给药时间等 PK/PD 优化给药方案对耐药菌感染可能有效, 但因药物毒性和稳定性等原因, 给药量和给药时间均有一定的限度。如氨基糖苷类的 PK/PD 靶值为 C<sub>max</sub>/MIC > 10, 当阿米卡星对致病菌 MIC ≥ 8 μg/ml 时, 即使 25 mg/kg 高剂量给药方案也难以达到目标值, 再增加剂量可能会造成肾毒性等不良反应。

再如替加环素的说明书给药方案为首剂 100 mg+ 维持剂量 50 mg, q12h, 此剂量仅能在 MIC ≤ 0.5 μg/ml 时达到 PK/PD 靶值, 即使剂量加倍 (首剂 200 mg+ 维持剂量 100 mg, q12h), 当菌株

MIC=2 μg/ml 时也难以达标。因此, 治疗耐药菌感染, 尤其是 XDR、PDR 病原菌感染时, 多推荐联合用药方案。

临床联合使用抗菌药物的目的主要为扩大抗菌谱、增强抗菌活性和减少细菌耐药发生, 而联合用药治疗耐药菌感染的目的主要是因为后两者。在预测单一用药不能达到 PK/PD 靶值或单一用药易产生耐药的情况下, 应选用联合用药方案。

关于如何选择联合用药方案治疗各类耐药菌感染, 我国近几年制定的《广泛耐药革兰阴性菌感染诊治专家共识》《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》《中国嗜麦芽芽生单胞菌感染诊治和防控专家共识》等已有详细介绍, 此处不再赘述。

(整理: 解放军总医院呼吸科 倪文涛)

# 《医师报》预祝大会圆满成功



中国医药教育协会感染疾病专业委员会第三届学术大会  
 第九届全国侵袭性真菌病实验室诊断及临床治疗新进展研讨会  
 第十一届重症肺部感染和肺部真菌诊治进展学习班

主办单位: 中国医药教育协会 北京协和医院 东南大学附属中大医院 解放军南京总医院  
 协办单位: IDSA ESCMID  
 会议时间: 2017年7月6-9日



扫一扫 关注 IDSC 微信平台

相关特刊、视频宣传合作欢迎致电: 15110105642 (裘佳)