

# 儿医 药讯

(季刊)

2022年第2期

总第82期

主办

河南省儿童医院  
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

副主编：金志鹏

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

马 捷 吕 萌

朱颖涛 乔岩岩

刘 蕾 刘纪坤

闫聪聪 安晓霞

李 燕 李依琪

张 涛 周宇雪

段彦彦 高俊星

黄 伟 裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

儿科药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流

欢迎指正 欢迎投稿

## 目 录

### 药事头条

- 1 国家药监局发布对《药品追溯码标识规范》等2个标准的解读
- 2 国家卫健委、国家药监局印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》
- 4 国家卫生健康委办公厅关于印发不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）的通知
- 7 平均降价48%！胰岛素集采陆续落地，惠及千万患者
- 8 2022版医保药品目录调整方案正式公布

### 工作与技术研究

- 10 多黏菌素B治疗儿童耐碳青霉烯革兰阴性菌医院获得性肺炎的临床分析
- 12 我院静脉用药调配中心以创建医疗卫生信息和管理协会7级为契机实施闭环管理模式的实践
- 15 基于用药服务平台的儿科药学服务实践

### 抗菌药物临床应用

- 18 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识
- 45 2021年新生儿感染：抗菌药物预防性与治疗性使用指南解读

### 科普讲堂

- 48 儿童近视防控误区，您中招了吗？

### 药物警戒

- 50 英国警告60mg地舒单抗因高钙血症风险不应用于18岁以下患者
- 51 美国建议对注射含碘造影剂的婴儿和幼儿进行甲状腺功能监测
- 52 加拿大提示美沙酮低血糖症的潜在风险
- 53 日本警示头孢哌酮舒巴坦的过敏反应相关的急性冠状动脉综合征风险
- 53 欧盟建议暂停羟乙基淀粉注射液上市许可
- 55 国家药监局关于修订肠炎宁制剂、茵栀黄口服制剂和银杏内酯注射液等药品说明书的公告



## 药事头条

# 国家药监局发布对《药品追溯码标识规范》等 2个标准的解读

医保函〔2021〕229号

为贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》规定，推动药品信息化追溯体系建设，国家药监局组织制定了《药品追溯码标识规范》《药品追溯消费者查询结果显示规范》2项信息化标准并于6月28日发布。《药品追溯码标识规范》自2023年6月23日起实施，《药品追溯消费者查询结果显示规范》自发布之日起实施。

相关解读如下：

### 一、标准的编制背景和依据

1. 为什么要制定《药品追溯码标识规范》《药品追溯消费者查询结果显示规范》2个标准？

前期，国家药监局发布了《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》等10个药品追溯标准规范，获得了行业的广泛关注。在标准实施过程中，业界对药品追溯码的标识、药品追溯信息查询显示等部分实施细节存在不同的理解和做法。为从技术实施角度指导药品上市许可持有人和生产企业开展药品追溯相关工作，在国家药监局药品注册司、药品监管司的指导下，国家药监局信息中心组织编制了《药品追溯码标识规范》《药品追溯消费者查询结果显示规范》2个标准。

2. 制定《药品追溯码标识规范》《药品追溯消费者查询结果显示规范》2个标准的依据有哪些？

标准的编制严格依据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品注册管理办法》《药品说明书和标签管理规定》《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》（国药监药管

〔2018〕35号）等相关法律法规，遵循《重要产品追溯 追溯体系通用要求》等国家标准以及我局已发布的药品追溯标准。

### 二、标准的主要内容

3. 《药品追溯码标识规范》的主要内容有哪些？适用于什么情况？

《药品追溯码标识规范》规定了药品追溯码标识的原则、一般要求、样式要求、位置要求和质量要求，适用于规范和指导药品上市许可持有人和生产企业在我国境内销售和使用药品的各级销售包装单元上以印刷、粘贴等方式进行药品追溯码的标识。

4. 《药品追溯消费者查询结果显示规范》的主要内容有哪些？适用于什么情况？

《药品追溯消费者查询结果显示规范》规定了通过药品追溯码在药品追溯系统查询到的药品追溯信息结果的总体要求、显示方式要求和显示内容要求，适用于规范和指导药品上市许可持有人和生产企业通过药品追溯系统向消费者提供的药品追溯信息查询结果。

### 三、有关内容的说明

5. 什么是药品追溯码标识？

药品追溯码标识是在药品包装上采用印刷、粘贴等方式对药品追溯码及其相关信息所做的标识，由数字、字母、文字、条码组成。

6. 药品追溯码标识应包括哪些内容？

药品追溯码标识的内容应包括“药品追溯码”字样、药品追溯码人眼识读的字符和药品追溯码设

备识读的符号（一般包括一维条码或二维码）。

#### 7. 药品追溯码标识原则有哪些？

药品追溯码标识原则包括：一是易识别性，药品追溯码标识应保证能够被使用者和相关设备方便、准确地识读。二是清晰性，药品追溯码标识应保证图像清晰、颜色与底色对比分明。三是显著性，药品追溯码应标识在明显可见之处，便于使用者快速寻找和定位。

#### 8. 药品追溯码标识的一般要求有哪些？

药品追溯码标识的一般要求包括：一是药品追溯码标识应符合国家相关法律法规和标准的要求。二是药品追溯码标识应清晰可读，可被扫码设备和人眼识读。

#### 9. 如何在药品大包装标识药品追溯码？

为方便药品大包装堆放时的扫描作业，在药品大包装标识药品追溯码时，宜在 2 个及以上的平面上标识，企业可结合储运具体情况，选择不同的平面标识药品追溯码。

10. 在反光材质、热缩膜等特殊包装材质上标识药品追溯码时，应注意哪些问题？

在特殊包装材质上标识药品追溯码时，应充分考虑包装材质对药品追溯码识读造成的影响，确保

药品追溯码可识读。如在反光材质的包装上标识药品追溯码时，应采取相应措施消除反光对药品追溯码识读（包括人眼和设备识读）造成的影响；在热缩膜上标识一维条码时，应充分衡量并克服变形对一维条码识读（包括人眼和设备识读）造成的影响，一维条码的条方向应与热缩膜的缩率最大的方向一致。

11. 药品追溯消费者查询结果显示的总体要求有哪些？

药品追溯消费者查询结果显示的总体要求包括：一是通过药品追溯码在药品追溯系统查询到的药品追溯信息结果应符合国家相关法律法规和标准的要求。二是通过药品追溯码在药品追溯系统查询到的药品追溯信息应与药品实际情况一致。

12. 药品追溯消费者查询结果显示方式要求有哪些？

为便于消费者查询和避免引起误导，药品追溯系统提供的查询结果应直接显示药品追溯信息，包含“药品追溯信息”字样，并应在显著位置告知本次查询结果的药品追溯信息提供方，推荐采用“本追溯信息由 ××××（上市许可持有人）授权本追溯系统提供”字样。

（文章来源：国家药监局网站）

## 国家卫健委、国家药监局印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》

国家卫健委网站 29 日消息，国家卫健委、国家药品监督管理局印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》。

《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》政策解读

### 一、背景与意义

2019 年以来，国家短缺药品供应保障工作会

商联动机制牵头单位国家卫生健康委与各成员单位通力协作，加快短缺药品供应保障体系建设，加大工作力度，重点保障基本药物和急（抢）救、重大疾病、妇儿专科等领域用药。经过不懈努力，我国药品短缺现象得到了极大缓解，大范围、长期性药品短缺情况大幅减少，患者临床用药得到基本保障。

我国人口基数大，疾病谱复杂，所需药品种类多，用药呈个体化差异，药品供应保障难度日趋增大，面临着严峻挑战。近期，尤其是一些特殊人群少量特定药品出现了短缺现象，引发社会各方关注。为进一步完善药品供应保障政策，满足人民群众对于氯巴占等国外已上市、国内无供应的少量特定临床急需药品需求，并以此为契机形成一套较为完整的临床急需药品临时进口方案，国家卫生健康委、国家药监局依照《中华人民共和国药品管理法》有关规定，联合制定印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》（以下分别简称《方案》和《氯巴占方案》）。

两个方案的制定与公布，有利于稳妥解决患者少量特定医疗需求问题，对于指导医疗机构规范临床使用，保障患者用药安全具有重要意义。

需临时进口的药品中，有很多已在国外注册上市使用多年，因此鼓励国内有能力的生产企业加快仿制，同时，也鼓励临床急需的境外药品生产企业积极在中国申请注册上市。

## 二、制定过程及主要内容

按照要求，国家卫生健康委牵头研究起草了两个方案初稿，充分征求国家药监局、发展改革委、工业和信息化部、财政部、司法部、海关总署、国家医保局、中央军委后勤保障部等部门及医疗机构专家意见，召开专家论证会，同时向社会公开征求意见并进行修改完善，最终形成两个方案。

《方案》规定了适用药品范围、申请工作流程、药品使用管理以及相关方权责等内容，同时，明确国务院授权的省、自治区、直辖市人民政府可参照本工作方案结合自身工作实际制定相应工作程序及要求，属于总体指导性文件，为今后解决类似情况提供了遵循依据。

《氯巴占方案》根据《方案》的有关规定，在前期摸清临床用药需求量和医疗机构资质的基础上，明确了氯巴占临时进口的申请工作流程、药品使用管理、处方医师的资质条件和管理要求、相关方权责等内容，作为临时进口药品使用管理的个体方案。

## 三、关于临床用药风险管理

目前，国内注册上市药品包括药品不良反应在內的用药风险是按照《中华人民共和国药品管理法》和《药品不良反应报告和监测管理办法》进行管理的。为加强临时进口药品用药安全相关管理，采取了以下措施：

一是医疗机构、经营企业依法对临时进口药品承担风险责任。医疗机构应当与经营企业签订协议，经营企业应当与境外生产企业签订协议，明确双方责任，保证药品质量。

二是医疗机构应按照《医疗机构药事管理规定》，监测记录临床急需药品使用相关的资料和数据，并长期保存。

三是若发生严重不良反应，及时通报医疗机构所在省份的药品监督管理部门、卫生健康主管部门、国内药品经营企业。省级药品监督管理部门与省级卫生健康主管部门共同研判临床用药风险，必要时采取停止使用等紧急控制措施，并分别报告上级主管部门。

## 四、关于医疗机构使用管理

按照《中华人民共和国药品管理法》有关规定，临时进口的药品应当在指定医疗机构内用于特定医疗目的。为确保这类药品临床合理申请与规范使用，我们对医疗机构使用管理提出了要求：

一是按相关规定，医疗机构可根据临床实际需求，提出临时进口申请。

二是使用临时进口药品的医疗机构按照《医疗机构药事管理规定》，采取制定临床技术规范、建立专项管理制度、制定完善的安全防范措施和风险监控处置预案等相应措施，并做好充分告知和书面知情同意工作。

三是鉴于氯巴占属于国家麻醉药品和精神药品品种目录中第二类精神药品，因此《氯巴占方案》对选定使用的医疗机构条件、处方医师的资质条件和管理要求进行了明确和细化。根据对诊治能力的评估，为保障各地患者用药需求，各省份至少选定一家医疗机构可以使用氯巴占。

### 五、关于依托罕见病协作网管理罕见病用药

近年来，国家高度重视罕见病患者群体，着力加强罕见病研究和用药保障，进一步促进了罕见病规范化诊疗。2015年12月，国家卫生健康委成立罕见病诊疗与保障专家委员会。2019年2月，国家卫生健康委办公厅印发《关于建立全国罕见病诊疗协作网的

通知》（国卫办医函〔2019〕157号），建立起覆盖全国324家医院的罕见病诊疗协作网，其主要工作任务是建立协作机制、实施规范诊疗、加强质量控制、保障药品供应、开展病例登记及加强临床研究。协作网的建立为罕见病的防治提供了有力支撑，也为此次临时进口罕见病用药管理工作提供了保障。

（文章来源：中国政府网药物政策与基本药物制度司）

## 国家卫生健康委办公厅关于印发不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

2022年3月以来，全球多个国家和地区报告了不明原因儿童严重急性肝炎（acute severe hepatitis of unknown aetiology in children, ASHep-UA），且重症病例占比较高，引起广泛关注。目前该病病因不明，我国暂无相关病例报告。为提前做好医疗救治准备，我委组织制定了《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）》。现印发给你们，请参照执行。

国家卫生健康委办公厅

2022年6月14日

### 不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南

（试行）

2022年3月31日，英国苏格兰地区首次报道不明原因儿童严重急性肝炎（acute severe hepatitis of unknown aetiology in children, ASHep-UA），此后全球多个国家或地区出现此类病例，且重症病例占比较高，引起广泛关注。2022年4月12日以来，欧洲疾病预防控制中心和世界卫生组织（WHO）官方网站多次公布此病相关信息。2022年4月23日，WHO发布了诊断建议，但因病因不明，对治疗方案尚无推荐意见。我国尚无相关病例报告。为切实强化该病的早期识别和规范诊疗，全力提升救治效果，我委根据相关报道和文献，结合肝炎诊疗

实践，形成《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）》。

#### 一、流行概况

2022年3月31日，英国苏格兰地区报道5名儿童在3周内发生不明原因严重肝炎，患儿年龄为3~5岁。2022年4月5日，英国向WHO报告10岁以下健康儿童中不明原因急性肝炎病例有所增加，患儿多有呕吐、黄疸，伴转氨酶升高等表现。截至2022年5月20日，欧洲监测系统数据显示，该病可见于各年龄段儿童，5岁以下多见；住院患

儿中 14.1% 需住重症监护病房。2022 年 5 月 27 日，WHO 公布，33 个国家报告 650 例疑似病例，至少 38 例需肝移植，死亡 9 例。

现有证据未发现各病例之间存在明显的流行病学关联，尚不支持其为传染性疾病。

## 二、病因和发病机制

不明原因儿童严重急性肝炎的病因和发病机制尚在研究中。目前 WHO 认为，尽管将腺病毒感染作为病因的假说有一定合理性，但腺病毒通常引起低龄儿童轻度、自限性的消化道或呼吸道感染，不能完全解释该病一些较严重的临床表现，故该病与腺病毒的关联需进一步明确。大部分患儿未接种过新冠病毒疫苗，不支持该病与新冠病毒疫苗副作用有关的假说。其他致病因素尚在探索中，例如新冠肺炎流行期间，腺病毒流行水平较低致儿童易感性增加；出现新型腺病毒；腺病毒合并新冠病毒感染；新冠病毒感染并发症导致超级抗原介导的免疫细胞活化，从而引起儿童多系统炎症综合征等。对其他病原体的探索也在进行中，非感染性因素也需进一步排除。

## 三、临床表现

急性起病，多表现为乏力和纳差、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状，随之出现尿色黄赤，皮肤、巩膜黄染，部分患儿可有大便颜色变白、肝脏肿大、发热和呼吸道症状，个别可有脾脏肿大。少数病例可在短时间内进展为急性肝衰竭，出现黄疸进行性加重、肝性脑病等表现。

## 四、病例定义

(一) 疑似病例：自 2021 年 10 月 1 日起，患有急性肝炎（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）且血清转氨酶  $> 500\text{IU/L}$ （ALT 或 AST），年龄在 16 岁及以下。

(二) 流行病学关联病例：自 2021 年 10 月 1 日起，与疑似病例密切接触的任何年龄的急性肝炎（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）患者。

(三) 目前暂无确诊病例诊断标准。

疑似病例和流行病学关联病例须注意排除药

物、常见非肝炎病毒感染（如 EB 病毒、巨细胞病毒等）、自身免疫性疾病、遗传代谢病等所致肝炎。

## 五、急性肝衰竭的诊断

疑似病例或流行病学关联病例同时符合以下 3 条标准：

1. 急性发作的肝脏疾病，没有慢性肝病的证据；
2. 有严重肝损伤的生化证据；
3. 维生素 K 不能纠正的凝血异常，且满足以下 2 条之一：（1）凝血酶原时间（PT） $\geq 15\text{s}$  或国际标准比值（INR） $\geq 1.5$ ，伴肝性脑病；（2）PT  $\geq 20\text{s}$  或 INR  $\geq 2$ ，伴或不伴肝性脑病。

## 六、实验室检查

根据病情需要进行以下实验室检查，以辅助明确病因和判断病情等。

(一) 常规检查。血常规和网织红细胞、C 反应蛋白、降钙素原及尿、便常规等指标。

(二) 血生化检查。

1. 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素和直接胆红素、白蛋白、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶、胆汁酸等。

2. 其他：血电解质、血糖、乳酸、血氨、肾功能、心肌酶谱等。

(三) 凝血功能检查。PT、凝血酶原活动度、INR 和活化部分凝血活酶时间等。

(四) 病原学检查。

在除外甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染的情况下，应尽可能留取多种样本以便进行病因学调查，包括血液（全血和血浆）、呼吸道（鼻咽或口咽拭子、鼻咽吸取物等）、粪便和尿样本等。若临床需要穿刺检查，可保存组织样本。建议优先进行下列病原学检查。无条件检测时，应积极收集标本并妥善保存备检。

1. 核酸检测：合适标本为血液、呼吸道或组织样本，有条件者尽量完成新冠病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、人疱疹病毒 6 型、人肠道病毒（肠道病毒通用型）、单纯疱疹病毒、腺病毒（注意试剂可检测的腺病毒型别，应尽量包括腺病毒 40/41 型）、

细小病毒 B19 型等病毒核酸检测；有吐泻等胃肠道症状者，可用大便标本进行腺病毒、轮状病毒及诺如病毒等核酸检测。

2. 抗原检测：有吐泻等胃肠道症状者，可在大便标本中进行腺病毒、轮状病毒、诺如病毒等抗原检测。

3. 血清特异性抗体检测：有条件者尽量完成新冠病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19 型和单纯疱疹病毒等病毒特异性 IgM 和 IgG 检测。

4. 上述病原学检查阴性，临床高度疑似的感染者，可对血、肝穿刺组织等样本进行宏基因组二代测序。

(五) 其他检查。根据临床诊治需要可进行毒物筛查、药物检测、免疫功能检查、自身免疫性抗体检查及遗传代谢病筛查等。

(六) 肝穿刺活检。根据病情诊治需要确定是否进行肝穿刺活检，活检组织可进行病理和病原学等检查。

## 七、影像学表现

(一) 腹部超声。建议首选。超声检查可用于评估肝脏大小、轮廓、硬度、肝实质回声、胆囊胆道及腹水等情况，还可作为肝移植前的评估手段。

(二) 腹部核磁共振成像。可根据患儿情况酌情选择。

## 八、治疗措施

应采取对症和支持治疗为主的综合救治措施，要密切观察病情变化，评估精神状态，监测实验室指标，预防并发症。肝衰竭患者应及时转诊至有救治能力的医院。

(一) 肝炎期治疗。

1. 一般治疗及护理：

(1) 休息：减少体力消耗，避免剧烈运动；出现黄疸、呕吐、乏力、纳差时，应适当卧床休息。

(2) 营养支持：保证热量摄入，对能进食的患儿给予高碳水化合物、低脂、优质蛋白饮食，并补充多种维生素。进食不足者需静脉补充。

(3) 监测病情变化，积极纠正低白蛋白血症、低血糖、水电解质及酸碱平衡紊乱，警惕肝衰竭等

并发症。

2. 对症治疗：酌情选用护肝药物，有胆汁淤积者可使用熊去氧胆酸等；注意保持大便通畅，便秘者可使用乳果糖，以减少毒物吸收。

(二) 肝衰竭治疗。

可转入重症监护病房，在严密监护下给予生命支持治疗。多学科团队的密切协作有助于提高患者存活率。

1. 液体治疗：应限制静脉输液总量，避免使用含乳酸的液体，根据血糖水平调整葡萄糖输注速率，维持电解质平衡，注意纠正低白蛋白血症。如出现循环不稳定，应予液体复苏。

2. 肝性脑病和颅内高压：保持环境安静；减少不必要的刺激；谨慎使用镇静药物；及时发现并治疗可能使病情加重的因素，包括感染、休克、消化道出血、急性肾损伤和水电解质紊乱等；有脑水肿、颅内高压者，可予甘露醇、高渗盐水和利尿剂等。

3. 高氨血症：血氨明显升高或伴有肝性脑病时，应将蛋白摄入量降至 1g/kg/d；给予乳果糖等口服或高位灌肠促进排便，减少肠道内氨的吸收；静脉输注精氨酸、门冬氨酸-鸟氨酸等促进氨的排泄；酌情使用支链氨基酸。若仍无效或血氨严重增高，应考虑血液净化治疗。

4. 凝血功能障碍：静脉补充维生素 K1；有活动性出血或侵入性操作时补充新鲜冰冻血浆和 / 或血小板，纤维蛋白原降低 ( $< 1\text{g/L}$ ) 可予冷沉淀物等；若无活动性出血或侵入性操作，不建议常规给予血液制品纠正凝血异常，以避免液体超载等输血相关不良反应。

5. 呼吸衰竭：出现缺氧时予鼻导管吸氧，仍不缓解或加重者，酌情予无创或有创通气。

6. 心血管功能障碍：维持有效循环血容量；出现血压降低、心功能障碍者可予升压和强心药物维持适当血压，改善心肌收缩力。

7. 急性肾损伤：减少或停用利尿剂，避免使用肾毒性药物，维持有效血容量。伴低血压者可选用特利加压素或去甲肾上腺素联合白蛋白输注。药物治疗后仍有严重少尿或无尿、液量超载、血清肌酐



进行性升高、严重电解质及酸碱平衡紊乱者可予肾替代治疗。

8. 控制继发感染：疑有继发感染时应在留取相关病原学标本后开始抗菌药物治疗，病原明确后根据培养和药敏结果及时调整，感染控制后尽早停用。

9. 体外肝脏支持治疗：主要用于常规治疗不能缓解的严重凝血异常、肝性脑病等，或作为肝移植前的过渡治疗。可酌情选用血浆置换、血液灌流及

血浆吸附等。

10. 肝移植：对内科治疗无效的严重肝衰竭患者，应尽早组织多学科团队评估，决定是否行肝移植。

## 九、防控措施

(一) 加强手卫生，注意佩戴口罩和饮食卫生等。

(二) 在临床工作中，医务人员需采取标准预防措施，一旦发现疑似病例，应按要求及时上报。

(文章来源：国家卫健委官网)

# 平均降价 48%！胰岛素集采陆续落地，惠及千万患者

胰岛素是治疗糖尿病的常用药物。今年 5 月以来，国家药品集中带量采购胰岛素专项的中选品种陆续在各地落地实施，平均降价 48%。

6 月 2 日，第六批国家组织药品集中带量采购（胰岛素专项）在重庆正式落地执行。至此，除上海受疫情影响外，其他省份均落地实施胰岛素集采。据悉，随着上海市全面恢复生产生活秩序，将于 6 月份落地实施胰岛素集采中选结果。

胰岛素专项集采于 2021 年 11 月产生中选结果。此次集采共 3.2 万家医疗机构参与胰岛素需求报量，首年采购需求量 2.1 亿支，涉及金额 170 亿，据估算，集采之后每年能节省胰岛素费用约 90 亿元。

## 最大降幅 73% 提高药品可及性

本次集采中选产品最大降幅 73%，平均降幅 48%，降价后，患者使用胰岛素的负担有效减轻。以临床常用的某精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（25R）为例，集采前价格 67.72 元/支，集采中选价格为 18.89 元/支，按患者每月使用 3 支估算，集采后每月费用由 203 元降至 57 元，全年只需 680 元，日均费用不到 2 元。

湖南糖尿病患者吴建军每个月都要到湖南省

人民医院内分泌科注射长效胰岛素。自 5 月 31 日起，吴建军感受到了价格上明显的变化，“过去每一支是 190 多元，一个月大概要 3 支，现在每一支只要 79 元了。”

此次胰岛素专项集采涵盖了临床常用的二代、三代胰岛素产品，共有 11 家企业 77 个产品中选，在我省临床使用的胰岛素企业和品种基本得以保留，并且新增了部分厂家和产品，可有效保障临床供应的稳定性和患者用药的延续性，满足临床多样化用药需求。

北京大学人民医院内分泌科主任纪立农认为本次胰岛素集采落地实施不会影响医生的用药选择，反而通过本次集采的落实，很多基层的医院都有了这些中选的胰岛素，使药品的可及性得到了很大的改善。

集采后，临床上使用的胰岛素 95% 都是降价后的中选产品，非中选胰岛素很少。针对非中选胰岛素产品，国家医保局与国家卫健委联合下发通知，明确非中选的胰岛素产品属于医保基金支付范围的，支付标准不超过同类别中选产品最高中选价格或医保谈判价格，患者使用非中选产品，价格超出医保支付标准的部分由患者自付。

首都医科大学国家医疗保障研究院院长助理

蒋昌松表示，“如果说个别患者对非中选的高价的胰岛素还有需求，就按照医保支付标准付给医院，剩下的就需要您自己自付。这样对于不同的患者待遇的公平，以及企业之间的公平竞争都有益处。”

### 提高用药层次 让群众用到更好的药品

胰岛素专项集采是国家首次针对生物制药进行集中带量采购，最终 42 个产品中选，91 个具体品种可供使用。在减轻患者负担的同时，也提高了患者用药的持续性，对控制病情发展非常有益。

本次胰岛素专项集采覆盖了临床常用的二代人胰岛素和三代胰岛素类似物。其中，二代人胰岛素平均降幅 45% 左右，而三代胰岛素类似物平均降幅超过 50%。

目前，我国糖尿病人群达 1.4 亿人，超过 1000 万患者需要长期甚至终生注射胰岛素。据悉，在我国有 20% 左右的糖尿病患者曾经因经济负担较重，在治疗过程中中断胰岛素的使用。胰岛素专项集中采购中选药品，包含市场上 95% 的胰岛素品种，集采降价后，将较好的解决这一问题。

蒋昌松向记者介绍，“三代胰岛素类似物使用更广泛，安全性、有效性、方便性都更好。集采更有利于三代胰岛素类似物在临床上的运用，让更多的群众享受到更好的药品，提高胰岛素的用药层次。”

天津市胸科医院内分泌科苏文凌主任表示：“本轮集采一方面减轻了糖尿病患者的经济负担，另一方面将积极带动胰岛素在临床应用上的升级换代。此前由于三代胰岛素价格较高，其应用范围不及二代胰岛素。此次集采进一步缩小第三代胰岛素与第二代胰岛素的价格区间，甚至部分产品还发生了价格倒挂，三代胰岛素已经具备了替换二代胰岛素的有利价格条件。相信随着医保政策的不断完善，更多的患者将用上更为质优价廉的三代胰岛素。”

苏文凌主任表示，“而对于患者而言，在血糖控制稳定基础上，在医生的引导下，二代和三代胰岛素之间，以及同类型的胰岛素之间可以进行品牌转换。我院也将积极引导患者采用更为经济的药物，减轻患者负担。”

（文章来源：健康界）

## 2022 版医保药品目录调整方案正式公布

6 月 29 日晚间，国家医保局官网正式挂出《2022 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》，正式方案的公布，意味着新版医保目录调整正式进入了轨道。

方案明确：将于 7 月 1 日正式启动申报，11 月份公布结果，明年 1 月 1 日落地执行。6 种情况企业可以参与申报。申报条件向罕见病患者、儿童等特殊人群适当倾斜；完善了准入方式，非独家药品准入时同步确定支付标准；改进了续约规则，更利于稳定预期。

2021 年居民医保人均筹资只有 900 元左右，且其中三分之二来源于财政补助。因此，必须牢牢

把握“保障基本”的制度定位，重点将临床价值高、价格合理、能够满足基本医疗需求的药品纳入目录。

坚持“保障基本”，尽力而为、量力而行。坚持“保障基本”的定位，综合考虑基金和患者承受能力、药品价值等因素，稳步提升保障水平。

### 2022 年药品目录调整范围如下：

#### （一）目录外西药和中成药

符合《基本医疗保险用药管理暂行办法》第七条、第八条规定，且具备以下情形之一的目录外药品，可以申报参加 2022 年药品目录调整。

1. 2017年1月1日至2022年6月30日(含,下同)期间,经国家药监部门批准上市的新通用名药品。

2. 2017年1月1日至2022年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化的药品。

3. 纳入最新版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》的药品。

4. 纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。

5. 纳入鼓励仿制药品目录或鼓励研发申报儿童药品清单,且于2022年6月30日前,经国家药监部门批准上市的药品。

6. 2022年6月30日前,经国家药监部门批准上市的罕见病治疗药品

#### (二) 目录内西药和中成药

1. 2022年12月31日协议到期的谈判药品。

2. 2023年12月31日协议到期,且2017年1月1日至2022年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化,企业主动申报调整医保支付范围的谈判药品。

3. 2017年1月1日至2022年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化,企业主动申报调整医保支付范围的常规目录部分的药品。

4. 符合《基本医疗保险用药管理暂行办法》第九条、第十条规定的药品。

#### (三) 中药饮片不需要申报

与前几轮目录调整相比,本次调整具有以下特点:

一是优化了申报范围,向罕见病患者、儿童等特殊人群适当倾斜。

贯彻落实《政府工作报告》“加强罕见病用药保障”要求,对罕见病用药的申报条件没有设置“2017年1月1日后批准上市”的时间限制,同

时增加了纳入国家鼓励仿制药品目录、鼓励研发申报儿童药品清单的药品可以申报今年医保目录。

二是完善了准入方式,非独家药品准入时同步确定支付标准。

解决非独家药品由于个别企业价格较高导致该通用名药品无法纳入目录问题。借鉴谈判原理,由专家测算确定医保支付意愿,然后企业自主报价,只要有一家企业参与且报价低于医保支付意愿,该通用名就可纳入目录,并以最低报价作为该通用名的支付标准(如最低报价低于医保支付意愿的70%,以医保支付意愿的70%作为支付标准)。

国家医保局将指导地方探索完善管理措施,支持同通用名下价格不高于支付标准的品种优先使用,有效减轻患者负担,更好发挥保障功能。

三是改进了续约规则,更利于稳定预期。

将非独家药品(无论协议是否到期),以及已经历过两个协议期(4年)但支付标准和支付范围均无变化的独家药品纳入常规目录管理;对今年调整医保支付范围但对基金影响预算不大(未超1倍)的药品也可以简易续约。上述做法有利于稳定企业和社会各方面预期。

四是优化了工作流程,评审更加科学高效。

基于专家评审环节的工作日趋成熟,申报药品数据资料更加全面,将评审环节优化整合为综合组和专业组专家共同联合评审。

此外,今年增加了通过形式审查药品名单的“公告”环节,组织企业提交申报药品摘要幻灯片,完善升级了申报和评审信息模块,实现申报资料电子化提交,有利于提升工作效率,增强工作规范性。

将于7月1日正式启动申报,11月份公布结果,明年1月1日落地执行。

按照目前安排,今年的调整程序仍分为准备、申报、专家评审、谈判/竞价、公布结果5个阶段。如进展顺利,将于7月1日正式启动申报,11月份公布结果,明年1月1日落地执行。

(文章来源:米内网)

## 工作与技术研究

# 多黏菌素 B 治疗儿童耐碳青霉烯革兰阴性菌 医院获得性肺炎的临床分析

吴光华, 邢亚兵, 张森 等

近年来, 抗生素的滥用导致细菌耐药性问题日益严重, 尤其是儿童重症监护病房 (ICU), 由耐碳青霉烯革兰阴性菌 (carbapenem-resistant gramnegative bacteria, CR-GNB) 引起的感染并发症和死亡率高, 给临床抗感染治疗带来巨大挑战, 肺部往往为主要感染部位。儿童作为特殊群体, 临床可选用的药物有限, 而新药研发速度明显变缓, 因此部分老的抗生素如多黏菌素重新应用于临床, 已成为耐药革兰阴性菌治疗的最后一道防线。

多黏菌素是一种环肽类抗菌药物, 有 A、B、C、D、E 5 种, 临床用于治疗 CR-GNB 的只有多黏菌素 B 和多黏菌素 E, 多黏菌素 B 与 E 相比, 药动学特性优且肾毒性小, 在临床使用上更有优势。郑州大学附属儿童医院是河南省唯一一家三级甲等综合性儿童医院, 为国家儿童区域医疗中心建设主体单位。自多黏菌素 B 在国内批准上市后, 所有患儿使用前需经特殊使用级抗菌药物管理工作组会诊同意, 由临床医生申请药品临时采购, 经审批同意后方可进行采购。目前多黏菌素 B 在儿童医院获得性肺炎中应用的临床数据有限, 本研究以郑州大学附属儿童医院使用多黏菌素 B 治疗医院获得性肺炎患儿为研究对象, 评价其临床疗效和不良反应, 以期临床用药提供参考。

### 1. 资料与方法

#### 1.1 研究对象

采用回顾性分析方法, 选取 2018 年 5 月 -2021 年 12 月入住郑州大学附属儿童医院因医院获得性肺炎使用多黏菌素 B 治疗的患儿, 医院获得性肺炎诊断标准参照《儿童医院获得性肺炎管理方案 (2010 版)》。纳入标准: (1) 病原学证实为

CR-GNB 感染; (2) 多黏菌素 B 治疗疗程  $\geq 3d$ 。排除标准: 多黏菌素 B 治疗疗程  $< 3d$ 。

#### 1.2 信息收集方法

收集患儿人口统计学数据、用药信息及实验室检查结果。人口统计学数据包括年龄、性别、体质量, 基础疾病、感染部位和手术。用药信息包括多黏菌素 B 给药途径、用量、疗程及合并使用抗菌药物。实验室检查包括病原学培养结果、药敏报告、肾功能 (尿素氮、肌酐、尿量)、白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、降钙素原等。

#### 1.3 疗效评估标准

参照《抗菌药物临床实验技术指导原则》, 将临床治疗效果分为有效和无效, 收集患儿病例资料, 由 2 位高年资医生进行疗效评价。临床有效: 患儿症状、体征、影像和实验室检查指标恢复正常; 或提示感染后状态、基础疾病, 而不提示活动的感染。无效: 经治疗后症状、体征持续或不完全消失或恶化, 包括死亡、复发或放弃治疗。

#### 1.4 微生物评价标准

清除: 连续 2 次培养病原菌转阴; 替换: 连续 2 次培养结果提示为其他病原菌生长; 未清除: 培养结果仍为治疗前病原菌。清除和替换合并计算细菌清除率。

清除率 = (清除例数 + 替换例数) / 总例数

#### 1.5 不良反应评估

多黏菌素 B 治疗期间评估患儿肾毒性和其他可能相关的不良反应; KDIGO 标准用于评判急性肾损伤。

#### 1.6 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件统计分析, 正态分布的计

量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间采用 t 检验; 不符合正态分布采用中位数 (最小值, 最大值) 表示; 组间采用秩和检验。计数资料以例数表示, 组间采用 Fisher 确切概率法。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 一般资料情况

52 例患儿中, 男 28 例, 女 24 例。其中 20 例存在基础疾病, 以先天性心脏病为主 (10 例); 4 例给予体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗; 13 例入院后接受手术治疗, 其中 8 例行心脏手术、3 例行开颅手术、2 例行腹部手术。患儿经多黏菌素 B 治疗后, 有效 28 例 (有效组), 无效 24 例 (无效组), 总体有效率 53.8%。两组患儿年龄、体质量、性别、ICU 入住时间、住院时间、治疗前白细胞和 C 反应蛋白、多黏菌素 B 启动时间、细菌清除率及基础疾病均无统计学差异。有效组多黏菌素 B 治疗时间较无效组长 (P < 0.05), 最终死亡例数低于无效组 (P < 0.05)。

### 2.2 病原学及药敏结果

52 例患儿使用多黏菌素 B 前均获得病原学阳性结果, 共检出病原菌 55 株, 鲍曼不动杆菌 34 株, 肺炎克雷伯菌 20 株, 阴沟肠杆菌 1 株, 其中 3 例为鲍曼不动杆菌合并肺炎克雷伯菌。全部菌株对多黏菌素 B 敏感、碳青霉烯耐药; 替加环素对鲍曼不动杆菌敏感性较低, 9 例中有 7 株为中介。

### 2.3 多黏菌素 B 用药情况及细菌清除率

15 例患儿在初始抗感染方案 (碳青霉烯、 $\beta$ -内酰胺酶 / 抑制剂) 治疗失败后换用多黏菌素 B 治疗, 37 例患儿在分离出病原菌后立即启用多黏菌素 B。52 例患儿均给予以多黏菌素 B 为基础的联合治疗, 其用法均为静脉滴注, 剂量为 1.5 ~ 4.0 mg/(kg·d), 每 12 h 给药 1 次。使用多黏菌素 B 后, 16 例细菌清除, 36 例未清除, 细菌清除与病原体种类、联用抗生素及多黏菌素 B 启动时机均无相关性, 但与疗程相关 (P < 0.05)。

### 2.4 不良反应

用药期间共 7 例患儿发生药品不良反应, 发生率为 13.5%。2 例发生急性肾损伤, 临床表现为

血肌酐值较基线升高 2 倍以上, 发生于用药后 4、7d。1 例患者出现嗜酸性粒细胞计数升高, 用药前基数  $5.9 \times 10^8/L$ , 使用 3d 后增至  $1.6 \times 10^9/L$ , 14d 后增至  $5.3 \times 10^9/L$ 。4 例患儿出现皮肤色素沉着, 临床表现为全身皮肤变黑, 发生于用药后 3 ~ 15d。根据我国《药品不良反应报告与监测管理办法》(卫生部令第 81 号) 进行关联性评价, 3 例可能相关, 4 例很可能相关。

## 3. 讨论

CR-GNB 引起的感染性疾病已成为挑战全球健康的问题, 其引起的死亡率高达 50%, 最常见的病原菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。本研究中耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌检出率为 61.8%, 且死亡率较高 (38.2%)。2021 年中国细菌耐药监测网数据显示, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 65.6%、66.5%, 而对多黏菌素 B 保持较高敏感性, 耐药率仅为 0.7%, 对于该细菌引起的感染推荐选用以多黏菌素 B 为基础的联合治疗。

研究显示, 单用多黏菌素 B 易产生耐药性, 因此多推荐联合治疗以预防或减少耐药性的发生。Rigatto 等研究发现, 对于泛耐药鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌感染患者, 以多黏菌素 B 为基础的联合治疗较单药治疗可降低 30d 死亡率。对产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染患者, 多黏菌素 B 联合阿米卡星治疗可明显降低病死率。本研究中患儿经联合治疗后未发现多黏菌素 B 耐药, 提示联合治疗可维持多黏菌素 B 对细菌的敏感性。但上述结果多基于观察性研究, 尚需更多临床上去验证。本研究给予多黏菌素 B 为基础的联合治疗后, 临床治疗有效率为 53.8%。李珍等发现给予小儿重症 CR-GNB 患者多黏菌素 B 治疗后, 有效性为 66.7%; 国外 1 项回顾性研究显示, 多黏菌素 B 用于儿童多重耐药革兰阴性菌感染时有效率为 57.1%。本研究有效率稍低于文献报道, 分析原因可能有两方面: 一是文献中纳入患儿病例数相对较少, 原因二是文献中患儿感染类型不仅局限于肺部感染。本研究中 15 例患儿初始治疗失败后换用多黏菌素 B, 其中 10 例患者治疗无效, 分析原因可

能为患者合并严重基础疾病或病情严重无法逆转。多黏菌素 B 启动时机对治疗效果的影响结果不一，本研究发现早期启用多黏菌素 B 对患者预后无影响，这与 Lu 等结果相似；有研究显示早期使用可改善患者预后。不同研究中细菌清除率差异较大，本研究细菌清除率为 30.8%。1 项前瞻性研究表明，多黏菌素 B 治疗组和对照组之间细菌清除率无显著差异，表明病原体和宿主是影响细菌清除的重要因素，并非药物本身。此外尚无证据表明细菌清除与患儿预后相关。本研究中细菌清除率与患儿预后也无统计学相关性，但目前多黏菌素 B 在儿童中应用经验有限，尚缺乏前瞻性大样本随机对照试验，因此无法准确评估其治疗有效性。

目前，关于多黏菌素 B 治疗肺部感染的疗效尚存在争议，小鼠感染模型研究显示，多黏菌素 B 对于肺部感染的疗效不如大腿感染。对于医院获得性肺炎 / 呼吸机相关性肺炎患者，指南建议多黏菌素 B 静脉注射联合雾化吸入治疗，因多黏菌素 B 雾化吸入的研究有限，推荐多基于多黏菌素 E 的临床观察。本研究缺乏雾化对照研究，尚无法评估雾化吸入联合静脉注射或单独雾化吸入是否效果更佳。

成人研究显示，多黏菌素 B 静脉注射给予负荷剂量可更快达到稳态血药浓度，提高治疗达标率，最大用量 3mg / (kg·d) (不超过 200mg/d)。目前多黏菌素 B 在儿童中的药动学数据缺乏，美国食品药品监督管理局 (FDA) 说明书中推荐婴儿和儿童静脉用药范围分别为 1.5 ~ 4mg / (kg·d) 和 1.5 ~ 2.5mg / (kg·d)；Siddiqui 等报道中 14 名婴

儿及儿童 (1 月 ~ 12 岁) 多黏菌素 B 用量为 4mg / (kg·d)。基于成人数据，有学者推荐多黏菌素 B 用于儿童 CR-GNB 时可给予负荷剂量 2.5mg/kg，之后每 12h 给予 1.5mg/kg (最大用量 2mg/kg)。本研究中所有患儿用量均符合 FDA 说明书和文献推荐用量，但无 1 例患儿使用负荷剂量，因此亟需开展一系列临床研究来探讨多黏菌素 B 在儿童中的最佳用量。

肾毒性和皮肤色素沉着是多黏菌素 B 常见的不良反应，肾毒性发生率为 38.1%，色素沉着发生率为 8.0% ~ 15.0%，但数据研究多来自于成人。本组资料中肾毒性发生率为 3.8%，在评估多黏菌素 B 肾毒性时，很难完全肯定由多黏菌素 B 引起，因为也可能为本身疾病进展或合用的其他药物所致。色素沉着成人多见于面部和颈部，新生儿和婴儿则见于全身，本研究中色素沉着也发生于全身，可能与婴儿和儿童肝肾功能发育不全。总体来说，多黏菌素 B 在儿童中应用安全性尚可，但仍需对照研究进一步评估。

本研究为回顾性研究，样本量有限，缺乏对照组，无法获得与其他抗菌药物的临床疗效差异。但近半数患儿获益于多黏菌素 B 治疗，不良反应发生率低，说明多黏菌素 B 可以作为危重患儿 CR-GNB 肺部感染的一种选择，但仍需设计严谨、大规模的临床试验进一步验证其有效性和安全性。作为临床药师，应严格审核多黏菌素 B 用药指征，避免用于轻中度或有其他替代药物可选用的感染，提高临床合理用药；同时在用药过程中严密监测患儿可能出现的不良反应，更好的为临床提供药学服务。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：现代药物与临床，2022，37(4):876-881.)

# 我院静脉用药调配中心以创建医疗卫生信息和管理协会 7 级为契机实施闭环管理模式的实践

黄伟，段彦彦

医疗卫生信息和管理协会 (HIMSS) 是全球

性非营利组织，是世界公认的医学信息系统评级

的权威机构，是医院获得国际化认证的金标准。2006年HIMSS提出电子病历应用模型（electronic medical record adoption model, EMRAM），即HIMSS EMRAM标准，此标准共有8个级别（0~7级），HIMSS 7级代表了目前全球医院信息化水平的最高级别，实现了全面医疗的信息化管理，全院的无纸化办公，各工作环节可追踪和可控性，有效改善了患者看病等候时间长等相关问题，不仅确保了患者医疗安全，而且提高了医院的工作效率，促进了医疗卫生服务行业的发展。

河南省儿童医院（郑州儿童医院）于2017年9月通过HIMSS 6级评审，2019年5月通过了HIMSS 7级评审。基于此次评审，该院静脉用药调配中心（PIVAS）实现了全流程的闭环管理。整个流程包括：医师开具医嘱、护士确认生成医嘱、药师审方、调配成品液体、配送、病房接收、护士执行结束。PIVAS闭环管理，做到了全流程的追踪性；电子信息的监控保证了用药安全；信息系统的辅助提高了PIVAS工作效率，保证了合理用药。本文以此为契机，介绍改进前后PIVAS在工作流程、用药安全和病区体验方面的提升效果。

## 1. 资料和方法

### 1.1 一般资料

从我院医院信息系统（HIS）中调取2018年6-11月、2019年6-11月所有PIVAS处方审核记录、内部差错登记本、成品液体外送记录本等项目并对相关信息进行整理和分析，对比改进前（2018年6-11月）和改进后（2019年6-11月）处方合格率、处方审核时间、内部差错率以及液体打包时间等相关指标。

### 1.2 改进前后工作流程的变化

本院PIVAS工作基本流程：接受医嘱→医嘱审核→确认医嘱→汇总取药→打印瓶签→分签（根据批次）→贴水→半成品核对→入仓调配→复核→出仓分科室→外送至病区。信息化改进后，借力于审方数据库和配药药师手执个人数字助理（PDA）和扫描枪。

### 1.3 评价指标

我院基于PIVAS信息化改进前后，分别从前

置处方审核时间、处方合格率、内部差错发生率、成品液体外送平均出发时间、病区护士满意度等5个方面进行评价。

1.3.1 前置处方审核时间本院PIVAS处方审核是大批量集中审核的模式。审方药师为固定工作人员，每天审核医嘱数量为当天00:00-14:30全院长期医嘱，审核时间为14:30开始直至审核完毕。对审方药师登记本中2018年6-11月和2019年6-11月两个时间段中每日审方开始时间和结束时间进行统计汇总，计算改进前后的审方时间平均值。

1.3.2 处方合格率在HIS中调取了2018年6-11月和2019年6-11月两个时间段医师开具的所有处方以及每日登记的不合理处方，计算信息系统改进前后的处方合格率。

1.3.3 内部差错发生率将PIVAS 2018年6-11月和2019年6-11月两个时间段所有登记的内部差错例数进行统计汇总，计算改进前后的内部差错发生率。

1.3.4 成品液体打包时间对成品液体外送记录本和系统记录中2018年1-6月和2019年6-11月每日1批和4批的成品液体打包时间进行统计分析。

1.3.5 病区护士满意度每个季度本院PIVAS会对病区发放电子调查问卷，了解病区对PIVAS工作的建议和需要提升的方向，进行满意度评价。满意度 = (满意例数 + 基本满意例数) / 总例数 × 100%。

## 1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0统计学软件，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用t检验，计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 前置处方审核时间

PIVAS信息系统改进后医嘱审核时间为(2464.22 ± 48.26) s，与改进前的(4821.56 ± 37.42) s比较，前置处方审核时间明显缩短，差异有统计学意义(t=519.34,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 处方合格率

PIVAS 信息系统改进前 2018 年 6-11 月总审核医嘱 948704 份, 不合理医嘱 17663 份 (1.86%), 平均处方合格率为 98.14%, 改进后 2019 年 6-11 月总审核医嘱 840885 份, 不合理医嘱 8776 份 (1.04%), 平均处方合格率为 98.96%, 较改进前有所升高 ( $\chi^2=20.946$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.3 内部差错发生率

2018 年 6-11 月内部差错共 298 例, 改进后 2019 年 6-11 月内部差错共 147 例, 差错发生率由 0.314% 降至 0.175%, 两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=34.794$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.4 成品液体打包时间

改进后, 1 批成品液体和 4 批成品液体打包时间与改进前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.5 病区护士满意度

改进前 2018 年 6-11 月病区护士满意度为 88.77%, 2019 年 6-11 月为 97.92%, 改进后病区满意度明显升高 ( $\chi^2=6.482$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3. 讨论

本文分别从前置处方审核时间、处方合格率、内部差错发生率、成品液体外送平均打包时间、病区护士满意度 5 个方面对 PIVAS 信息化改进进行评价, 改进后如以上任何流程出现遗漏, 该流程的下一个环节系统会有提醒, 结果显示改进后我院 PIVAS 工作的各环节质量都得到了提升。

### 3.1 审方环节

医嘱前置审方由改进前的药师人工审方模式转变为审方系统自动审核和药师二次审核的双重审核模式。审方系统的建立和维护, 缩短了审方时间, 缓解了审方药师长时间审方的疲劳, 提高了审方药师工作的效率和准确率, 减少了人为原因造成的漏审和错审。

### 3.2 打印瓶签和取药汇总单

改进前, 审核合理的医嘱, 按照批次、输注途径 (静脉滴注或泵入)、药品品种进行打印标签。经过改进后, 增加瓶签上需要排水的标志和非整支药品的标志, 同时打印取药批次二维码汇总单。

儿童医院调配成品液体, 存在很多需要排水溶媒和非整支药品的现象。改进前, 入仓前核对需要

在排水溶媒和非整支药品处人工划线, 给调配人员以示提醒作用。但由于液体量大和工作人员疲劳原因, 人工划线会有漏划现象, 液体在未排水的情况下直接被调配, 造成药品和溶媒浪费, 同时延长送药时间。改进后瓶签上直接显示下划线, 缩短了入仓前审核时间, 提高了整个工作环节的工作效率。

### 3.3 摆药环节

改进前, 药师根据每个批次的取药汇总单明细逐个取药, 往往会有漏取药品和药品数量取错的情况。改进后, 药师用 PDA 扫描取药汇总单的二维码, PDA 界面显示该批次所有待取药品, 此时药品均为红色标识。扫描药架上待取药品二维码后, 该药品标识变为绿色, 表示继续支持扫描, 最后统一提交, 系统会记录摆药药师工号和具体的摆药时间。同时取药过程中, 有语音提醒扫描药品对应的名称 (通用名和商品名) 和数量。改进后的 PIVAS 逐步实现了无纸化办公, 节省打印纸和打印取药单的时间, 提升了此环节的工作效率和准确率。

### 3.4 调配复核环节

改进前, 调配人员和复核人员在液体瓶签上盖章确保双人核对, 但后期无法追踪配药时间。改进后, 调配人员和复核人员扫描成品液体瓶签二维码, 系统记录了双人核对的信息和时间, 便于查阅。

### 3.5 成品液体打包外送环节

改进前, 工勤人员人工分科室, 利用外送单逐个数数确认病区成品液体数量, 如果数量不对, 再对照外送单明细一一核对, 打包过程耗时较长且准确率不高, 往往会有送错科室或者晚送的情况, 造成病区护士工作不便。改进后, 利用 PDA 扫描病区对应批次的外送单二维码, 再扫描成品液体瓶签一一匹配相应科室。PDA 界面显示该病区液体总量, 液体明细 (患儿姓名、床号和具体药品信息) 及已装箱数。并增加差错提醒功能, 扫错科室, 系统会有语音提醒, 若液体总数不够, 可以直接查出缺少液体的明细。装箱后, 增加工勤人员扫描外送单和员工二维码确认转运, 建立关联, 记录信息, 确定时间点, 便于追溯。

### 3.6 病区接收环节

改进前, 病区护士通过数数确认成品液体数量, 因为 1 个工勤人员要送多个科室, 病区确认过



程耗时较多。改进后,护士用PDA扫描外送单二维码一键接收。PDA显示该病区本批次液体总量,实际送达液体总量,缺失液体具体信息,转运时间等信息。护士扫描瓶签二维码,进行床旁执行。系统会记录签收护士工号和具体签收时间。

作者通过参与整个信息化改进过程,体会了信息化在PIVAS保障患儿用药安全的重要性。在信息化的助力下,提高了PIVAS工作人员的工作效率,降低了部门的内部差错率和外部差错率,将药学服务贯穿到整个医疗服务中,提升了医嘱的合格率和药品调配的安全性,增加了病区对PIVAS工

作的满意度。改进后的PIVAS实现了全部工作环节的药品闭环管理。利用二维码识别技术完成全程数字化管理,确保了PIVAS每个步骤可记录可追踪。当然,PIVAS闭环管理需要护理部的支持和配合,病区护理人员对成品液体百分百的扫描,才能保障此闭环管理的完整。同时PIVAS的管理模式也从传统的管理模式向精细化模式转换,PIVAS每个工作流程分工明确,且可记录可追踪,便于绩效管理。信息化升级后的PIVAS,体现了药师的价值,实现了新医改下PIVAS药师的工作转型和自我价值。

(参考文献及表格均已省略,全文摘自:儿科药学杂志,2022,28(4):28-31)

## 基于用药服务平台的儿科药学服务实践

张满月,张森,赵云等

随着公立医院改革的不断深入,对医疗服务质量的要求越来越高,医院药学已经从单纯的药品供应向药学服务转型,药学服务模式正在由“以药品为中心”转变为“以患者为中心”。为此,药师熟练掌握临床用药相关知识,为患者提供用药咨询、用药信息宣教等服务十分必要。由于生理结构和代谢特点,儿童患者更容易发生药品不良反应。儿童用药剂型少和家长用药知识缺乏是造成儿童用药安全事故的两大主要因素。由于各因素的影响,虽然我国相关政策鼓励儿童用药的研发和生产,保障和规范儿童用药,但我国依然存在诸多如超说明书用药、适宜规格和剂型不足、新药研发慢等问题,加之家长对用药知识的缺乏,儿童不合理用药问题尤为突出,提示药师应该对患儿家长进行针对性的用药指导和宣教。近年来,互联网高速发展,移动互联网技术逐渐影响到人们的生活和工作。药师通过互联网平台对外界提供药学服务,包括药物咨询、药品推荐、健康科普等,已经成为一种必然趋势。微信作为目前国内第一大社交信息平台,具有用户广、黏性强、使用方便等特点,是一个能够实现特

定群体双方的互动、提供良好交流的平台。

河南省儿童医院(本院)为儿童专科三甲医院,依托微信平台,开设了“河南省儿童医院公众服务号”,构建了本院用药服务平台。通过开通“服务”功能,实现药师实时在线,为用户提供用药咨询解答、健康科普宣讲等,以期做好儿科药学服务工作,打造儿童专科药学服务品牌。

### 1. 资料与方法

#### 1.1 用药服务平台的构建

本院微信公众号“河南省儿童医院服务号”设有“就医服务”功能,主要从3个方面构建用药服务平台:①用药咨询服务:在“门诊服务”下设“药品咨询”版块,患儿家长可以点击“我要咨询”进行用药咨询。用药服务小组通过药师端口进行实时解答。用药服务小组由科主任、临床药师、处方审核、门/急诊药师共同参与,共有成员16人。门/急诊药师负责提供科普素材进行创作,临床药师收集用药信息进行用药咨询回复,科主任负责审核。②科普教育服务:在“药品咨询”版块,开展科普教育服务,分别设有“药师推荐”“用药宝典”“知

识讲堂”“视频专栏”4部分内容,上传的科普作品来自微信公众号“儿科药点”和科普号“福堂儿童用药咨询中心”。药师结合儿童专科医院的特点,选取本平台用户感兴趣的知识点进行上传。③推送服务:用药服务平台方通过加设后台推送功能,对门/急诊取药人群提供用药服务,当患儿家长门诊缴费取药后,本用药服务平台可以有针对性地进行用药交代,提供所取药品的用法用量、注意事项等相关信息。

### 1.2 资料收集

收集本用药服务平台的药品在线咨询记录,从后台导出数据,通过 Excel 软件对记录进行整理,2020年11月~2021年3月共收集1272条门诊用药咨询。按照性别、年龄、咨询内容、咨询药品种类等进行归纳和分析,删除无效咨询内容后,得到947条用药咨询。无效咨询的判别标准包括:①用药咨询问题表述不清。②咨询问题与用药无关。③所咨询药品非本院使用药品。

## 2. 结果

### 2.1 用药服务平台科普教育服务

本院药师以当下热点事件、儿科常见用药问题、咨询人数较多的用药问题等作为切入点,定期进行科普创作,发布至微信公众号“儿科药点”。截至2021年3月,共发布179篇原创科普文章,其中文字类136篇,视频类43篇。订阅人数达到2057人次,涉及科普知识面广泛,其中有多篇科普如《家中常备小药箱》《拆封后的药品有效期,你了解么?》等阅读量2000余次。此外,科普团队还创作了系列作品,如前段时间讨论比较多的话题“海淘药品”“儿童常用皮肤用药”等。这些科普作品经用药服务小组筛选上传至“药师推荐、用药宝典、知识讲堂、视频专栏”4个栏目,供患儿家长学习参考。通过用药服务平台进行科普展示,促进合理用药的同时极大地提升了本院药师的影响力。

### 2.2 用药服务平台用药咨询服务

#### 2.2.1 咨询对象的基本情况

947条用药咨询信息的统计分析结果显示,涉及患者年龄在28天~17岁,其中1~12岁者高达

945例,包括男童372例,女童575例。本平台咨询对象以患儿家长为主。

#### 2.2.2 咨询内容

咨询内容多样,排名前3的分别是药物用法用量(354例,37.38%)、药品不良反应(281例,29.67%)和疾病症状询问(55例,5.81%);其他咨询内容包括药物适应症(33例,3.48%)、相互作用(33例,3.48%)、注意事项(14例,1.48%)、配伍禁忌(7例,0.74%)。

#### 2.2.3 咨询药物分类

咨询药物种类繁多,由于不同咨询案例可能会涉及同一种药物,因此涉及药物数远小于咨询案例数,共涉及药物131种。按照《新编药理学》药品分类方法对咨询涉及药物进行分类,其中外用药物(168例,40.29%)、解热镇痛抗炎药(67例,16.07%)、抗生素(53例,12.71%)、消化系统用药(40例,9.59%)居多;其他药物种类包括营养类药物(38例,9.11%)、神经系统药物(27例,6.47%)以及其他(24例,5.76%)。

## 3. 讨论

本院作为儿童专科医院,患者年龄普遍较小,免疫力相对较低。对于年纪小的患儿,注意事项较多,尤其需要药师的正确宣教和指导,来保证合理用药。基于伦理学方面的考虑,儿童用药临床试验一直受限,导致儿童用药安全性和有效性数据严重缺乏。用药咨询中,排名第1的是药品的用法用量,说明随着健康意识的提升,患儿家长对如何用药、用药多少、何时用药越来越关注。如家长询问“孩子5岁,体重46kg,服用马来酸氯苯那敏片(4mg/片),具体服用量是多少?”药师回复“本品说明书无明确用药剂量,通常可以根据患儿体重、年龄、体表面积综合考虑用药量,按照孩子体重,建议每次1/2片,每天服用3次”。又如某些药品说明书中关于儿童用药的信息较少,并存在“遵医嘱”“儿童用量酌减”等模糊用语,药师需要查阅处方集、文献等专业资料后给出建议。

用药咨询中,排名第2的是药品不良反应,产生药品不良反应的情况有多种。由于儿童肝肾脏器处于发育阶段,对药品耐受程度存在差异,正确服

用药物时仍有可能发生药品不良反应,药师应根据具体情况予以指导。此外,由于家长用药知识缺乏导致的药品不良反应也比较常见,如患儿家长咨询“孩子2岁,因感冒服用蓝芩口服液、蒲地蓝消炎口服液,用药后患儿腹泻不止。”药师回复“这2种药品都是中成药,且都含有黄芩。黄芩性寒,具有泻火解毒的作用,孩子胃肠道功能不完善,重复用药会加重不良反应,故而服用后导致腹泻。”除了重复用药导致药品不良反应外,超剂量用药、多药联用等也有可能致药品不良反应,需要药师的正确指导,远离用药误区。

用药咨询中,患儿疾病症状询问占第3位,患儿家长通过描述疾病症状,询问如何选择药物。如家长问“孩子1岁,体重10kg,最近出现感冒伴有咳嗽,该选用什么药物进行治疗?”针对这个问题,药师回答“感冒的病因有多种,细菌、病毒感染都会引发感冒,另外喉炎、支气管炎、鼻窦炎等都可能引起咳嗽的症状,建议明确病因再用药。”药师能够帮助患儿家长了解药品的适应症,但是具体情况具体分析,药物是否适用于该患儿当前症状,还需要到医院进行专业的诊断。此外,患儿家长还会咨询药品的其他相关问题,如药品的适应症、注意事项、配伍禁忌等,这些内容大部分都会在药品说明书中呈现。药品说明书是药品信息最重要的法定文件,是药品的法定指南,是医护人员、患儿家长获取用药信息最重要的参考依据。但是,说明书的表述比较专业,有时还需要药师用更通俗易懂的话进行解释。

儿童常患过敏性皮肤病、呼吸道疾病、胃肠道疾病等,这些疾病的特点决定了儿童常用药物类别。在咨询药物分类方面,位于前3的是外用药物、解热镇痛抗炎药和抗生素。对于外用药物,尤其是外用乳膏、鼻喷剂、眼膏等,即使说明书有详细的使用方法或示意图,有的患儿家长看后也不清楚如何正确使用,需要药师进行专业的指导和宣教,可以通过将说明文字制成短视频等简洁易懂的方式指导用药。小儿发热是极其常见的疾病症状,

针对解热镇痛抗炎药,患儿家长更关注的是药品的用法用量以及联合用药。儿童时期,免疫系统发育不完善,容易受到细菌和病毒的侵袭。抗生素是儿童常用药物,而且抗生素的用量较小,经常会出现1/2、2/3包等用药剂量。对于此类药物,患儿家长询问较多的是用法用量。此外,儿童肝肾功能不完善,家长会担心服用抗生素会产生不良反应。

以往药师用药指导服务主要分2种:调剂窗口药师指导和电话咨询。调剂窗口药师指导时间短、交流少、用药指导不全面;电话咨询容易出现漏接、用药指导不及时等情况,而且也不能得到有效的结果反馈,想要通过面对面进行健康知识的普及教育在短期内还有些难度。《“健康中国2030”规划纲要》提出,要持续改进服务质量,推进合理用药,加大健康科学知识宣传力度,利用新媒体拓展健康教育。本院作为儿童专科医院,咨询对象多为患儿家长,年龄分布多在30~45岁左右,具有年轻化、高学历的特点,更倾向于接受互联网智能服务及健康教育。本院用药服务平台科普创作团队,结合儿童专科用药特点及用药咨询,寻找工作和生活中的热点问题,创作一些简单易懂、有趣实用的科普作品,反响良好,得到患儿家长的广泛认可。这种药学科普服务与传统药学服务相结合的方式高效便捷,既能达到宣传健康用药的目的,又能更好地发挥药师价值,实现了双赢。

在互联网+药学服务的实践过程中,我们也逐步发现了一些不足。随着平台关注人数的增加,用药咨询人数不断上涨,导致药师在繁忙的工作之余无法及时回复问题。此外,系统不能有效地对咨询问题进行分类整理,需要药师后续进行大量的统计工作。对此,我们将借助第三方平台继续进行改进。本院通过建立用药服务平台,落实《“健康中国2030”规划纲要》,使药学服务形式多样化、内容丰富化,同时提升药学服务质量,树立药师形象,助力药学发展。今后,我们会继续研发和维护本院用药服务平台,提升药师团队的整体能力,探索药学服务新模式,进一步提高本院的药学服务水平。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国合理用药探索,2022,19(3):25-28.)

## 抗菌药物临床应用

# 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) 是应用药理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大分子的结合程度。常用抗菌药物的  $V_d$  见表。亲水性抗菌药物不易通过脂质细胞膜, 主要

分布于血液与体液中，其  $V_d$  一般较小；常见的亲水性抗菌药有  $\beta$ -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。利奈唑胺属于中度亲脂性抗菌药物。

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  $PB > 70\%$ 、 $30\% \sim 70\%$  和  $< 30\%$  的抗菌药物分别称为高、中和低 PB 抗菌药物。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血症患者中的  $V_d$  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。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。

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  $V_d$  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。

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。

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. 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  $10^{10} \text{CFU}$  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。

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, 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,  $SI = MPC/MIC$ , 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  $\beta$ -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。

与抗细菌药物的 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  $\beta$ -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  $5 \times 10^5$  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 (lgCFU/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)。

### 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。

### 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  $\mu$ 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。

### 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 = MICA 药联用 / MICA 药单用 + MICB 药联用 / MICB 药单用。当 FICI ≤ 0.5 时提示协同效应，FICI 为 0.5 ~ <1 为部分协同效应，1 为相加效应，>1 ~ <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<sub>max</sub> 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 ~ 24h，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<sub>max</sub>，而与作用时间关系不密切，即血药 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>/MIC 或 AUC<sub>0-24</sub>/MIC。因此，提高此类抗菌药物疗效的策略主要是提高血药 C<sub>max</sub>，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<sub>1/2β</sub> 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<sub>1/2β</sub> 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<sub>0-24</sub>/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 的分类定义同抗细菌药物，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。

##### 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 PAE 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用药，可优化药物应用方案，促进抗菌药物的合理应用。

下面介绍主要类别抗菌药物的 PK/PD 特点。

### 1. $\beta$ -内酰胺类：

是化学结构式中含有典型或非典型  $\beta$ -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。

$\beta$ -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  $\beta$ -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  $\%T>4 \sim 5 \times MIC$  越高，疗效越好，故需适当提高给药剂量才能达到靶值。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 1g/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 2.0g/次，1 次/8h，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 2g 负荷剂量静脉滴注，延长滴注时间（3 ~ 4h）；或 3 ~ 4g，24h 连续滴注来提高临床与细菌学疗效。

### 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 ~ 7.5h。预测疗效的 PK/PD 指标主要为  $C_{max}/MIC$ ，比值应  $\geq 8 \sim 10$  或  $AUC_{0-24}/MIC \geq 100$ （有报道阿米卡星  $AUC/MIC > 75$ ）。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  $T_{1/2\beta}$  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  $T_{1/2\beta}$ ，克拉霉素对葡萄球菌和链球菌的 PAE 为 4 ~ 6h，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， $AUC_{0-24}/MIC \geq 125$ 或 $C_{max}/MIC \geq 8$ 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(TMSW)和MPC。与传统PK/PD指数相比，TMSW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。研究结果表明，TMSW<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 $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -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100mg，1次/12h给药时抑制甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus 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15~20，目前推荐的米诺环素给药方式是100mg，1次/12h。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200mg，随后50mg/6h。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(100mg，1次/12h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100mg，1次/12h，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100mg，之后50mg/12h。

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1.8~2.9h和4.9h，对肺炎链球菌为8.9h。 $AUC_{0-24}/MIC$ 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<2.6g/L时， $fAUC_{0-24}/MIC > 0.9$ ，临床抗菌疗效为57%；当白蛋白水平>2.6g/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。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200mg，之后100mg，1次/12h，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200mg，维持剂量为100mg，1次/24h，但

应注意剂量增高带来的不良反应。

### 7. 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。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 个用于临床的唑烷酮类药物,说明书推荐剂量为 600mg,1 次/12h。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 ~ 3.9h。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 2mg/L 时,600mg,1 次/12h 给药的达标率 >90%;当 MIC 值分别为 4mg/L 和  $\geq 8$ 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 200mg,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。评价杀菌作用的  $fAUC_{0-24}/MIC$  值为 788 ~ 1460。达托霉素主要经肾脏排泄。在 12mg/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,  $V_d$  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  $8mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  (或 750mg/d) 或  $10mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  (1000mg/d)。烧伤患者  $V_d$  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  $10 \sim 12 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。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 500mg/6h,或 1g,1 次/12h,每次静脉滴注在 60min 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 2g,一般不超过 4g/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 ~ 30mg/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 ~ 20mg/L。当万古霉素血药谷浓度过低 (<10mg/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  $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ 。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 ~ 30mg/kg,或增加维持剂量(1.5g,1 次/12h)或持续滴注(3g,1 次/24h),以确保达到适宜的谷浓度。

替考拉宁:负荷剂量应为 400mg (6mg/kg),1 次/12h,连续 3 次;然后 400mg (6mg/kg),1 次/d 维持剂量,以确保谷浓度 >15mg/L;骨关节感染应为 800mg (12mg/kg),1 次/12h,连续 3 ~ 5 次;然后 800mg (12mg/kg),1 次/d 维持剂量,维持谷浓度 >20mg/L;感染性心内膜炎时 800mg (12mg/kg),1 次/12h,连续 3 ~ 5 次;然后 800mg (12mg/kg),1 次/d 维持剂量,维持谷浓度 >30mg/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0.2~4.5h，当治疗一般感染时 $AUC_{0-24}/MIC \geq 125$ 可达到较好的治疗效果；治疗重症感染时则需要 $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$ 。

#### 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1326~1506，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20h或更长时间，血药浓度可维持在5~6mg/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 $fAUC_{0-24}/MIC$ 。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PAFE。各类抗真菌药物的PK特征及PK/PD指数见表。

#### 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PAFE的药物，免疫抑制小鼠感染模型中，两性霉素B的PAE长达20h。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。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5mg/mL，再用5%葡萄糖注射液进一步稀释至10mg/100mL，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 $14\alpha$ -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， $fAUC_{0-24}/MIC$ 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 $fAUC_{0-24}/MIC$ 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、伏立康唑及艾莎康唑的药效较好， $fAUC_{0-24}/MIC$ 靶值更低，达到半数有效量（median effective dose, ED50）或抑菌效果所需的 $fAUC_{0-24}/MIC$ 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 $AUC_{0-24}/MIC$ 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（6~12mg/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 $fAUC_{0-24}/MIC > 25$ 时，临床治愈率为91%~100%；当 $fAUC_{0-24}/MIC < 25$ 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 $fAUC_{0-24}/MIC$ 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， $fAUC_{0-24}/MIC = 20$ 为预测临床疗效的PK/PD靶值，当 $fAUC_{0-24}/MIC > 20$

时, 临床治愈率可达 72% ~ 92%。伏立康唑口服 200 ~ 300mg 或静脉给药 4mg/kg, 1 次 /12h 给药可达到  $fAUC_{0-24}/MIC$  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 2mg/L 时, 临床疗效最佳。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  $1-\log_{10} CFU$  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, 达到静态和  $1-\log_{10} CFU/mL$  杀菌效果所需的  $fAUC_{0-24}/MIC$  值分别为 5 和 11。

### 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)- $\beta$ -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  $fAUC_{0-24}/MIC$ 。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  $1-\log_{10} CFU/ml$  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 /8h 或 1 次 /6h)。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

### 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。

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  $\beta$ -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%。

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  $\beta$ -内酰胺类和氨基糖苷类等药物难以进入细胞内。

##### (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 and 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。

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），对常见致病源的抗感染药物选择推荐如下：（1）肺炎链球菌：青霉素（MIC<2mg/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  $\beta$ -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 ~ 8mg/L）也可以碳青霉烯类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  $\beta$ -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  $\geq$  1mg/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，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 ~ 3h，美罗培南 3 ~ 4h）增加 %T>MIC。当应用替加环素治疗 HAP 时（MIC>1mg/L），推荐首剂 200mg，然后 100mg，1 次/12h；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（100mg，1 次/12h）的疗效明显高于中剂量组（75mg）和亚胺培南组。另一项研究结果显示，当致病菌 MIC 为 0.5 ~ 1.0mg/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（100mg，1 次/12h）的 CFR 为 89.86%，而低剂量（50mg，1 次/12h）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为：阿米卡星推荐 400mg，1 次/12h，或 25mg/kg，1 次/d；妥布霉素 300mg，1 次/12h。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/12h，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。

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， $\beta$ -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。

### (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:(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  $\leq 0.06$  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  $\geq 0.12$  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  $\geq 1$  mg/L)者可用万古霉素。(3)流感嗜血杆菌:不产  $\beta$ -内酰胺酶者用氨苄西林,产  $\beta$ -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基糖苷类等;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,替代药物为氨基糖苷类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、氨基糖苷类、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,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 15mg/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 ~ 1200mg/d,分次静脉滴注,1次/8h 或 12h,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 3h,可成功治疗耐药革兰阴性菌所致脑膜炎。

#### 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<sub>CSF</sub>/AUC<sub>S</sub> 高达 100% 以上。有学者系统评价了中国 1985-2010 年 8769 例隐球菌病,其中 2371 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。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 ~ 40mg,儿童剂量为 0.16mg/kg,最大 10mg)的 83 例患者,成功率为 89%。

建议:(1)第三、四代头孢菌素、氨基糖苷类、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、 $\beta$ -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。

## (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)  $\geq 10$ ; 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。

### 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 2017 年制定的指南推荐应用哌拉西林 / 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 指南推荐头孢唑啉 1 ~ 2g, 1 次 / 8h; 头孢呋辛 1.5g, 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 3.375g, 1 次 / 4h; 或 4.5g, 1 次 / 6h, 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 / 24h; 庆大霉素、妥布霉素 5 ~ 7mg/kg, 静脉滴注, 1 次 / 24h。2017 年美国外科感染学会指南则提出阿米卡星 7.5mg/kg, 静脉滴注, 1 次 / 8 ~ 12h; 庆大霉素 4 ~ 7mg/kg, 静脉滴注, 1 次 / 24h; 妥布霉素 4 ~ 7mg/kg, 静脉滴注, 1 次 / 24h。

建议: (1) 青霉素类、头孢菌素类、 $\beta$ -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, 根据有无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 Vd 和 PB 考量, 当药物 Vd 越小, PB 越高, 表示药物向组织渗透较慢, 血液浓度高, 停留时间长, 对血流感染效果越佳。

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

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、 $\beta$ -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：（1）金黄色葡萄球菌：MSSA 应用苯唑西林或头孢唑林；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  $\beta$ -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、头孢唑林、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（ $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）联合其他敏感的抗菌药物如庆大霉素、利奈唑胺、磺胺甲唑/甲氧苄啶或  $\beta$ -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  $\geq 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，最高不超过  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时有效率较高，不良反应未随剂量升高而增加。治疗 MSSA 感染的苯唑西林及头孢唑林均属于时间依赖性药物，推荐用法是增加给药频次，分别为 2g，1 次/4h 和 2g，1 次/6h。

建议：（1）苯唑西林、替卡西林、头孢唑林、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。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。

### （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  $\beta$ -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, 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;  $\beta$ -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, 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 4g, 滴注 3h, 1次/8h 或美罗培南 1g, 滴注 3h, 1次/6h), 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 100mg, 接续 50 mg, 1次/12h 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  $\beta$ -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, 此时  $\beta$ -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有较高的浓度。

### (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)。

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 $\beta$ -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。 $\beta$ -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。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。

### 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 $\beta$ -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）、 $\beta$ -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。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。

### （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（6mg/kg），其中万古霉素的血清谷浓度需达到15~20mg/L。铜绿假单胞菌感染时，推荐 $\beta$ -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。

#### 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600~1200mg/d，重度感染可用900mg，1次/8h或600mg，1次/6h。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。

在糖尿病足的治疗中，达托霉素6mg/kg，1次/d，给药3h后组织和骨浓度已达到较高浓度，此剂量下， $fAUC_{0-24}/MIC$ 靶值达到100，能够有效治疗MRSA和凝固酶阴性葡萄球菌（ $MIC_{90}$ 为0.25~0.5mg/L）和 $\beta$ -溶血链球菌（ $MIC$ 为0.25mg/L）引起的骨关节感染。

#### 3. 根据PK/PD特点优化给药方案：

Bue 等报道, 在膝关节围手术期给予单剂量万古霉素 1000mg 静脉滴注后, 骨松质药物浓度在给药 44min 后可达到 4mg/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 600mg, 静脉滴注 1h 后, 给予  $30 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  持续泵入, 治愈率达到 92%。

建议: 骨关节感染应选择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、血浆白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:

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影响; (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:

(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(氨基糖苷类和头孢哌酮)、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, 包括氨基糖苷类、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)、喹诺酮类及茶啶酸等。

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。肾功能不全时抗菌药物给药方案用药建议如下: (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 $\beta$ -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：

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：

(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，氨基糖苷类中的庆大霉素、妥布霉素、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，按 Child-Pugh 分级的剂量调整。

## 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

#### 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  $V_d$ ，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  $V_d$  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  $V_d$ ，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。

#### 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。对于高 PB 及部分中 PB 的药物（如万古霉素、氨基糖苷类），在治疗危重患者时推荐进行 TDM，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，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。

（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。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（CrCl>120 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。

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（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，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、 $t_{1/2\beta}$ 、 $fT>MIC$ 、 $AUC_{0-24}/MIC$ 等PK/PD指数，根据PK/PD目标靶值进行调整，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。

#### 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，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。

### 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。（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）

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， $\beta$ -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 ( $\%T > 4 \sim 5 \times MIC$ )。

### 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，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 24h 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。

### 3. 调整给药方式：

时间依赖性抗菌药物通过延长给药时间、24h 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。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。

#### 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。

### （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。

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。

调整肌酐值 = 血清肌酐 × 校正因子；

校正因子 =  $[\text{入院体重 (kg)} \times 0.6 + \text{每日液体平衡量}] / \text{入院体重 (kg)} \times 0.6$ 。

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 ~ 48h；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。

#### 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。

（四）TDM 与个体化给药方案设计的必要性

AKI 时其肾功能变化迅速，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没有慢性肝病的基础上，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。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. 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物（如磺胺甲唑 / 甲氧苄啶等）。

### （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。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。

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、急性心力衰竭

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，指严重心脏低排血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  $\leq 90$  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。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、供氧和液体滞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。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。（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。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。

## (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, 且部分患者合并肝肾功能不全, 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  $>500$  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。

### 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。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 Vd 较大, 低蛋白血症和渗液导致的 Vd 影响较小, 无需调整。AHF 合并肝肾功能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, 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。

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。

(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、Vd 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 Vd 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。

(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 <5000 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。Vd 越小，药物在血液中的浓度越高，CRRT 时越容易被清除；Vd 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 (CIR)、肾外器官清除 (CINR) 和体外清除 (CIEc) 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 35000 ~ 55000，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 >60000，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  $\beta$ -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，Vd 大，CVVHDF 清除只占药物总清除率的 (11 ± 7)%，CVVH 和 CVVHDF 之间亦无显著差异。(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。

### (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 × 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 × 总体清除率)，然后推算出 24h 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 × 总体清除率 / Vd)，推算给药间隔。

(3) 参考现有临床资料推荐的抗菌药物给药方案，表格中推荐的抗菌药物剂量及用法均来自于已有文献报道，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,  $Vd < 0.2 \text{ L/kg}$  和  $PB > 80\%$  的药物易被 TPE 清除, 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。

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滤过器, 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-Peszynska 等在体外比较了 MARS 与 CVVHD 对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 6h 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。

若在体外肝脏支持技术治疗期间（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。

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。

### 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。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 24h 的吸附高达 71%，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 24h 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。常规剂量的美罗培南 1g，1 次 /8h 对于 MIC = 2mg/L 的病原菌可获得 100%T>MIC，但对于 MIC = 8mg/L 的耐药菌，需要给予 2g，1 次 /8h，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。

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。（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。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。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。

### 附录：抗菌药物 PK/PD 的研究方法简介

抗菌药物 PK/PD 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病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。

#### 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。

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、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> 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）。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  $f\%T>MIC$  与其 PD 参数（细菌菌落计数变化值， $\Delta \log_{10} CFU$ ）的 PD 模型（如 SigmoidalE<sub>max</sub> 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 E<sub>max</sub> 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、V<sub>d</sub> 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（ $f\%T>MIC$ ），并建立与 PD 值（ $\Delta \log CFU_{24 h}$ ）的 S 形的量效关系。

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（ $\Delta \log CFU_{24 h}$  取值 -1、-2、-3）计算 PK/PD 指数  $fC_{max}/MIC$ 、 $fAUC_{0-24}/MIC$  或  $f\%T>MIC$  值。定义该菌在抗菌药物浓度作用下降低 3  $\Delta \log CFU_{24 h}$ （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  $f\%T>MIC$ ）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  $f\%T>MIC$ ），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<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub>), 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<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub>, 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<sub>90</sub> 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 (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。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (6): 409-446)

# 2021 年新生儿感染: 抗菌药物预防性与治疗性使用指南解读

贺雨, 史源

新生儿感染是导致新生儿及 5 岁以下儿童死亡的重要原因。由于新生儿血培养及脑脊液培养阳性率较年长儿及成年人低, 加之高质量的临床研究不足, 新生儿细菌感染抗菌药物的选择以及疗程是困扰临床医生的重大难题。英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care

Excellence, NICE) 起源于 1999 年成立的英国国家优质临床服务研究院, 工作旨在减少医疗服务在不同地区的质量差异。2021 年 4 月 NICE 发布了“新生儿感染: 抗菌药物预防性与治疗性使用指南” (以下简称 NICE 指南), 旨在为 28 日龄或校正 28 日龄以内怀疑或确诊细菌感染的新生儿提供诊疗意

见。该指南不仅希望能够早期及时识别细菌感染、尽早展开针对性治疗，而且希望减少不必要的抗菌药物使用。现就 NICE 指南中与新生儿诊疗紧密相关的要点进行解读。

### 一、新生儿早发败血症 (early onset sepsis, EOS) 处理原则解读

在 NICE 指南中，关于新生儿早发败血症早期处置原则与中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的“新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)” (以下称 19 版共识) 以及美国儿科学会制定的“新生儿早发败血症管理指南”基本一致，即根据风险因素及临床表现决定是否使用抗菌药物，无需等待实验室检查结果；C 反应蛋白 (C reaction protein, CRP) 等非特异性标志物更多用于指导停用抗菌药物。其基本处置流程为若患儿有任何重要风险因素或重要临床指征或 2 项及 2 项以上次要风险因素或次要临床指征，则即刻开始使用抗菌药物，并进一步完善相关检查；对于仅有 1 项次要风险因素或 1 项次要临床指征的患儿，需谨慎评估是否使用抗菌药物及进行连续监测；对于无风险因素及临床指征的患儿则不需使用抗菌药物。

1. 风险因素的判定：NICE 指南提出，多胎中 1 胎已确认或者高度怀疑有 EOS 是其余几胎新生儿发生 EOS 的重要风险因素。次要风险因素如绒毛膜羊膜炎、胎膜早破等与 19 版共识基本一致，所不同的是 NICE 指南将足月儿与早产儿胎膜早破分别进行定义即足月儿为出生前 24 h，早产儿为出生前 18 h。同时 NICE 指南将母体 B 族链球菌 (group B Streptococcus, GBS) 感染及定植、自发性早产等也纳入次要风险因素中。除此之外，还建议将怀疑或确诊由细菌感染引起的孕妇产时发热与绒毛膜羊膜炎区分开，作为 2 个独立的次要风险因素，这是希望临床中警惕非绒毛膜羊膜炎所引起的产时细菌感染，因为其会增加 EOS 风险。

2. 异常临床表现的判定：NICE 指南中指出呼吸暂停、惊厥、心肺复苏、休克为 EOS 重要临床指征，一旦出现上述临床表现应立即使用抗菌药物。次要临床指征中，相较于 19 版共识，NICE 指南认为只要患儿有呼吸窘迫表现就应当警惕 EOS，而无需等待 6 h 观察呼吸窘迫是否进行性加重而影响早期经验性抗菌药物应用。同时相较于 19 版共

识，NICE 指南未将少尿纳入提示 EOS 的异常临床表现是因为少尿与 EOS 关联较低。

3. 抗菌药物使用与疗程：19 版共识指出患儿有围生期风险因素或异常临床表现则应立即使用抗菌药物；NICE 指南认为若患儿有 1 项重要风险因素或重要临床指征，或  $\geq 2$  项次要风险因素或次要临床指征，则应立即使用抗菌药物；若患儿仅有 1 项次要风险因素或次要临床指征，是否使用抗菌药物由临床医生决定。相较于国内 19 版共识，在抗菌药物使用指征方面，NICE 指南建议更强调医生经验。尽管 NICE 指南相较 19 版共识纳入了更多次要风险因素，但建议也指出仅有 1 项次要风险因素并不是患儿使用抗菌药物的绝对指征。在抗菌药物疗程方面，19 版共识认为疑诊 EOS 需在 2~3 d 评估感染可能性，除外败血症后立即停用抗菌药物。NICE 指南则进一步将评估时间缩短，在使用抗菌药物 36 h 后即可再评估，若血培养阴性、临床无异常表现、感染指标正常则可停用抗菌药物。除此之外，NICE 指南还强调连续追踪评估，即针对使用抗菌药物 36 h 后未达到停用抗菌药物指征患儿，每 24 小时再次评估临床表现及感染指标，决定是否停用抗菌药物。现有研究表明，早期抗菌药物使用对新生儿肠道菌群影响巨大，因此减少非必需的抗菌药物使用有利于患儿远期预后。对于血培养阳性的 EOS 患儿，19 版共识指出疗程为 10~14 d，而 NICE 指南提出疗程至少 7 d，具体疗程根据患儿血培养病原种类以及临床中患儿对治疗的反应而定。在 EOS 经验性用药选择方面，NICE 指南指出首选青霉素联合庆大霉素。19 版共识指出由于国内相关部门已明确规定 <6 岁儿童禁用氨基糖苷类药物，所以建议氨苄西林或青霉素联合第三代头孢菌素作为 EOS 经验性用药的首选。国外研究表明，庆大霉素不会增加患儿远期听力损伤的概率，但目前国内尚无远期随访新生儿使用庆大霉素类药物耳或肾毒性的相关报道，因此国内未将氨基糖苷类药物推荐为一线经验性用药。

4. 新生儿 EOS 计算器运用：NICE 指南指出，针对出生胎龄 >34 周患儿，还可以使用 Kaiser Permanente EOS 计算器帮助评估 EOS 可能性及决定是否应用抗菌药物。该计算器涵盖母体高危因



素、产前抗菌药物使用情况及患儿临床表现，录入患儿相应信息后计算器会给出如“使用抗菌药物”“密切观察患儿病情”等相应建议。纳入 175752 例患儿的 1 项研究表明，相较于传统评估方法，使用该计算器能在不影响患儿预后情况下减少 45% 的抗菌药物使用。值得注意的是该计算器尚未在不同人种中进行验证，且该计算器需要局部地区 EOS 发病率数据，因此国内新生儿科医生需谨慎使用该计算器评估 EOS 诊疗，建议相关研究人员在获得 Kaiser Permanente EOS 计算器版权后，进一步调研各地区 EOS 发病率，在中国不同地区人群中进行验证并评估其在国内人群中使用效果后，酌情使用。

## 二、新生儿晚发败血症 (late onset sepsis, LOS) 处理原则解读

相较于 19 版共识，NICE 指南详细描述了 LOS 临床预警表现，这有利于临床医生判断患儿是否需警惕 LOS 发生。NICE 指南中 LOS 患儿处理流程与 19 版共识一样，一旦患儿有可疑 LOS 表现，应完善血培养及炎症指标检查，并立即使用抗菌药物。同时，NICE 指南强调针对可疑 LOS 患儿，在使用抗菌药物 48 h 后即应该再次评估病情（包括血培养结果、临床表现好转情况及炎症指标恢复情况），若血培养阴性、临床预警表现消失且 CRP 正常即可停用抗菌药物。若血培养阳性（凝固酶阴性链球菌除外），LOS 患儿疗程至少 7 d。如患儿临床表现未缓解，或者血培养为革兰阴性菌或金黄色葡萄球菌，或者有特殊部位感染如导管相关感染、骨髓炎等，抗菌药物疗程应更长。在抗菌药物选用原则方面，NICE 指南指出：应尽量选用窄谱抗菌药物，能同时覆盖革兰阳性及革兰阴性菌，应根据当地 LOS 监测的病原菌种类选择抗菌药物。若怀疑合并新生儿坏死性小肠结肠炎，需选择能覆盖厌氧菌的抗菌药物。

LOS 中约有 2% 病原为侵袭性真菌，因此，NICE 指南指出对于出生胎龄 <30 周或出生体重 <1500 g 的早产儿发生 LOS 时应预防性使用抗真菌药物，并指出对于可经肠内给药的患儿优先考虑使用制霉菌素而不是目前国内常用的氟康唑；在不能经肠内给药时，可静脉给予氟康唑。值得注意的是，

NICE 指南推荐制霉菌素更多是基于经济效益，因为制霉菌素价格较氟康唑更便宜。Meta 分析结果显示，与预防性使用氟康唑相比较，预防性使用制霉菌素并未明显减少真菌感染发生率及患儿病死率。此外，有研究报道经验性预防真菌药物使用的预测因素除胎龄以及体重之外还包括使用第三代头孢菌素、血小板减低等。美国感染病学会推荐针对侵袭性白色念珠菌发生率 >10% 的新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU)，对于体重 <1000 g 的患儿应予以预防性使用氟康唑 6 周。因此，建议新生儿科医生应在详细了解当地 NICU 真菌感染率基础上，酌情针对特殊人群预防性使用抗真菌药物。

## 三、关于新生儿化脓性脑膜炎治疗的解读

针对由于 EOS 或 LOS 伴发化脓性脑膜炎的患儿，NICE 指南指出在没有病原学证据情况下选择阿莫西林联合头孢噻肟，此后根据脑脊液培养及药敏结果调整抗菌药物使用；19 版共识则建议首选氨苄西林联合头孢噻肟。此外 NICE 指南还指出若明确脑脊液培养出 GBS 建议选择青霉素联合庆大霉素，若明确培养出李斯特菌选择阿莫西林联合庆大霉素。值得注意的是，针对李斯特菌感染引起的化脓性脑膜炎，无论是选用阿莫西林或氨苄西林，均需采用大剂量治疗。

## 四、小结与展望

相较于 19 版共识，NICE 指南进一步缩减了疑诊 EOS 及 LOS 经验性使用抗菌药物时间，强调 36~48 h 后需评估患儿是否需继续使用抗菌药物。除此之外，在经验性抗菌药物使用方面，与美国儿科学会 2018 年发布的指南类似，NICE 指南再次指出尽量使用窄谱抗菌药物，如针对 EOS 建议选择青霉素联合庆大霉素。国内因有关部门已明确规定在 <6 岁小儿禁用氨基糖苷类药物，因此 19 版共识指出针对 EOS 首选氨苄西林或青霉素联合第三代头孢菌素。2 项 Cochrane 系统评价表明，针对新生儿 EOS 或 LOS，全世界尚无高水平的随机对照试验明确最优化的抗菌药物使用方案。因此，建立全国的新生儿败血症病原及药敏监测网络，以指导不同地区制定更为优化的经验性使用抗菌药物策略。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中华儿科杂志，2022，60(2):84-87.)

## 科普讲堂

# 儿童近视防控误区，您中招了吗？

### 导语：

近视是一种最常见的屈光不正，主要表现为视远物模糊，而视力相对正常。世界卫生组织已把它列入亟待解决的可致盲性眼病之一。近年来，电子产品的普及也使得近视呈现低龄化的趋势，儿童青少年近视率的增加让越来越多的学生家长焦虑不已，很多家长们对近视还有不少误区，今天就跟大家说一说近视防控中存在的一些误区。

### 误区一：孩子年龄小，不会近视

很多家长认为学龄前儿童不会近视，孩子上学以后用眼多，才有可能近视。实际上，从近视发生的原因来看：遗传因素，父母近视也可能激活孩子近视；后天环境因素，如现在孩子很早就接触电子产品且使用时间过长、睡眠与运动时间不足等也会诱发近视。所以一般建议3岁的儿童就可以进行初步的视力检查，每三个月到半年进行一次视力筛查，有助于尽早发现眼疾、屈光异常等，及时进行干预防控。

另外，家长如果发现孩子斜着看、歪头看、眯眼看、揉眼看或很近距离看电视和书时，就应及时带孩子到正规医疗机构，为孩子建立屈光发育档案。

**误区二：近视了千万别给孩子戴眼镜，过早配戴眼镜会让近视加深**

孩子近视了，有很多家长谈“镜”色变。其实，

眼镜只是一个小小的、帮助眼睛看得清晰的“工具”。很多家长认为戴上眼镜后就再也离不开了，近视度数就会越来越高，事实真的如此吗？

事实上，近视就是因为眼球“长大了”，物体不能聚焦在视网膜上而是聚焦在了视网膜的前面，导致看远一片模糊，看近则是清楚的，眼镜弥补了“长大了”的眼球欠缺的功能，对已经近视的眼睛没有任何伤害，它只是帮助近视的眼球让物体聚焦在视网膜上，使眼睛看得清晰。近视发生后，特别是处于生长发育期的孩子，近视度数将持续增长，处于光学离焦状态、看不清楚的近视眼球，如果不能给予及时准确配镜，近视度数的增长将会更快。

### 误区三：孩子近视不去医院检查，直接配镜

很多家长在发现孩子近视后，不是带孩子去专门眼科医院和诊所检查，而是先带孩子到眼镜店配镜，这是一种非常错误的行为。

近视分为假性近视和真性近视。假性近视无需配镜，可通过患者自身强化眼肌锻炼等方法进行治疗。但如果像对待真性近视那样直接验光配镜，而非及时治疗，长期下来，孩子就会从假性近视变成真性近视。想要区别假性近视和真性近视，唯一的方法就是散瞳验光，但散瞳验光是医学验光，只有专门的眼科医院和诊所才能做该项检查，普通眼镜店是不能做，否则容易对孩子的眼睛造成伤害。

因此，家长在发现孩子近视后，应该立刻带孩子去

专门眼科医院和诊所检查，而不是配镜。

#### 误区四：孩子长大后做激光手术就可以治愈近视

近年来，近视手术的效果被自媒体宣传得神乎其神，有些家长认为近视不是什么严重的疾病，成年以后通过激光手术就可以治好。实际上，近视是无法治愈的，近视眼激光手术，仅仅是通过对角膜的切削，改变角膜的厚度，减少角膜的屈光能力，从而使光线能够重新聚焦在视网膜上。这样可以达到不想戴眼镜的目的，但是对已经近视的眼睛，近视结构的改变是无法逆转的。如果术后不爱护自己的眼睛，度数仍可继续增加，这样可能需要再次戴镜，而高度近视的并发症是不可能避免的。所以，一副合适的眼睛，不仅不会让近视度数加深，反而会控制度数增长，让孩子近视发展慢下来，有效防控近视的快速增长，早期干预对将来可能有高度近视风险的小朋友来讲，则更为重要。

#### 误区五：擅自、盲目使用 0.01% 的阿托品眼药水预防治疗近视

阿托品是一种很常见的眼科用药，眼球内外的炎症、内眼手术、小儿眼科准确的屈光矫正都离不开它。近年来，国内外研究机构经研究认为，低浓度的阿托品（0.01% ~ 0.1%）可以抑制近视引起的眼轴增长，从而延缓近视的过快进展。但是家长们注意了，这还只是在研究阶段，目前为止没有确切的研究报道显示其真正的疗效。在眼科门诊还有

一个最常见的问题，家长们一方面对医生建议的短时间使用的阿托品散瞳验光顾虑重重，认为散瞳对眼睛有害，而拒绝散瞳。另一方面又盲目代购，在没有医生严格监测的情况下自作主张给孩子每天滴用阿托品。家长们需要意识到阿托品是一种毒性较强的处方药，即使是低浓度的阿托品，也仍然会存在一定的副作用，长期使用后会出现诸多问题，如瞳孔散大、眼压升高、畏光、看近模糊、面红、发热，口干等症状。目前临床上主要用于光学矫正方法控制近视效果不佳者的合并治疗，但长期使用的安全性还有待于进一步的研究，需在医嘱下使用。

#### 误区六：玩 1 小时手机会伤害眼睛，看书写字 10 小时眼睛不会有事

对青少年来说，在排除遗传因素的影响外，造成近视发生发展的原因还有两个最大的后天因素：缺乏户外活动和过多的近距离用眼。手机、iPad 等电子产品与书本作业等载体虽无实质差别，但从本质上看，都是近距离使用。所以无论是使用电子产品还是看书写字，都需要定期休息眼睛。暑期即将来临，在此也呼吁家长们一定要监督孩子，不要做一个很宅的孩子。其实，现在很多小孩子的近视，不是先天遗传，而是后天引起的。在孩子近视还没发生的幼儿阶段就要开始重视，如每天保证 2 小时以上在自然光下进行户外活动，因为适宜的阳光接触能促进眼睛分泌神经递质多巴胺，从而有助于抑制眼轴的增长，预防近视发生。

（药学部 马晓雨 供稿）

## 药物警戒

# 英国警告 60mg 地舒单抗因高钙血症风险不应用于 18 岁以下患者

2022 年 5 月 17 日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，在成骨不全的临床试验中和超说明书使用期间，使用地舒单抗 60mg 的儿童和青少年报告了严重和危及生命的高钙血症。地舒单抗 60mg 规格（商品名：普罗力）批准用于患有骨质疏松症和其他骨质流失疾病的成年人，不应当用于 18 岁以下的儿童和青少年。

地舒单抗 60mg 规格（普罗力）批准用于骨折高风险的绝经后妇女和成年男性的骨质疏松症治疗；也适用于有关长期全身性糖皮质激素治疗或前列腺癌激素消融术治疗的骨折高风险成人患者的骨质流失。地舒单抗 120mg 规格（安加维）批准用于治疗不可手术切除或手术切除后可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤患者，包括成人和骨骼发育成熟的青少年；也适用于预防成人晚期骨恶性肿瘤的骨相关事件（病理性骨折、骨骼放射性治疗、脊髓压迫或骨骼手术）。

地舒单抗是一种单克隆抗体（IgG2），通过阻断破骨细胞前体和破骨细胞表面的 RANK 受体来防止骨丢失，减少骨破坏，从而使骨骼变得更强壮、不容易折断。通过增加骨强度，该药与治疗期间血液中的低钙血症相关（参见 MHRA 2012 年 10 月和 2014 年 9 月发布的安全性信息）。此外，120mg 规格地舒单抗也与骨巨细胞瘤患者停止治疗后血液中的高钙血症相关（反弹性高钙血症）。

在临床试验中，18 岁以下的儿童和青少年服用 60mg 规格地舒单抗后出现严重和危及生命的高钙血症，需要住院治疗，并伴有急性肾损伤。这些临床

试验旨在研究地舒单抗对 18 岁以下成骨不全患者的治疗。成骨不全是一组罕见的遗传性疾病，导致骨骼非常脆弱。在普罗力超说明书用于 18 岁以下儿童和青少年治疗期间，截至 2021 年 8 月 26 日有 20 例疑似高钙血症不良事件报告，包括成骨不全的儿科患者以及其他各种疾病的患者。在停止治疗后的 18 岁以下患者中也有少量的高钙血症报告（反弹性高钙血症）。高钙血症的症状包括口渴、排尿过多、嗜睡、思维混乱、注意力不集中、恶心、便秘和肌肉无力等。严重的高钙血症可导致严重的肾脏问题（急性肾损伤）、昏迷、心律异常和心脏骤停。

欧洲最近的一项评估审查了这些严重高钙血症病例，并建议对 18 岁以下的儿童和青少年使用普罗力提出强烈警告。MHRA 在考虑此评估及安全数据后，同意更新产品信息。MHRA 称，鉴于严重高钙血症的安全性问题，普罗力的产品特性概要（SmPC）已更新，建议 18 岁以下的儿童和青少年不要使用 60mg 地舒单抗。目前 SmPC 中已经包括该药在动物研究中抑制 RANK/RANK 配体（RANKL）可能与抑制骨生长和缺乏牙齿萌出有关的警告。

安加维的 SmPC 中指出，在骨骼发育期患者停止服用后出现具有临床意义的高钙血症是一种已知的风险。由于存在该风险，地舒单抗 120mg 不推荐用于骨骼正在生长的患者。骨骼发育成熟的青少年和成人骨巨细胞瘤患者中，也报告了有临床意义的高钙血症，有时在停药后数周至数月发生（反弹型高钙血症）。

（文章来源：国家药品监督管理局）

# 美国建议对注射含碘造影剂的婴儿和幼儿进行甲状腺功能监测

2022年3月30日美国食品药品监督管理局（FDA）发布通报，对2015年11月发布的“使用含碘造影剂进行医学影像检查的婴儿出现甲状腺功能低下的罕见病例”内容进行更新。

美国FDA根据最近对已发表研究的回顾，建议新生儿和3岁以下儿童在注射含碘造影剂进行X光和其他医学成像后3周内进行甲状腺功能监测。FDA评估表明，甲状腺功能低下或甲状腺激素水平暂时降低是罕见的，然而应尽早发现并治疗这些情况以防止可能出现的并发症。新生儿尤其是早产儿，以及有心脏问题等基础疾病的3岁以内儿童，出现甲状腺问题的风险可能更高一些。

FDA已批准对3岁以下儿童使用所有含碘造影剂注射液的处方信息和监测建议提出新的警告。该警告提示了甲状腺功能低下或甲状腺激素水平暂时下降的风险。这些风险和建议与通过动脉或静脉注射含碘造影剂有关。

## 一、FDA 研究数据汇总

自2015年FDA首次提醒公众使用含碘造影剂的婴儿出现甲状腺功能低下的病例以来，又有6项评估该风险的研究发表。FDA回顾了这6项研究和之前的5项医学文献，这些研究共评估了3481名暴露于含碘造影剂的3岁以下儿童的甲状腺功能状况，其中6项研究是前瞻性的，5项是回顾性的。这11项研究有7项在欧盟，3项在美国，1项在以色列进行。有2项（美国、以色列各1项）是分别对2320名和843名儿童开展的较大规模研究，均对接触含碘造影剂的儿童在1年内是否出现甲状腺功能不全进行了监测。其余9项研究还包括了出生

体重极低、有心脏病史或在重症监护室的儿童。

大多数报告病例表现为短暂的亚临床甲状腺功能减退，不需要治疗。甲状腺功能不全报告的发生率在1%至15%之间，新生儿（尤其是早产儿）的发病率更高。心脏病患者的风险最高，因为他们有创心脏手术（如导管插入术和计算机断层扫描CT）期间通常需要注入高剂量的对比剂。从使用含碘造影剂到诊断为甲状腺功能不全的时间在8.5到138天之间（大多数发生在3周内）。

2015年FDA要求含碘造影剂药品生产企业开展研究以进一步调查这一安全性问题。目前，FDA根据对已发表的11项研究充分评估后得出结论，新生儿和3岁以内儿童在接触含碘造影剂后存在甲状腺功能低下或甲状腺激素水平暂时下降的风险显著；对此，生产企业不需要再开展相关研究。

## 二、医务人员参考信息

建议医务人员对使用含碘造影剂的儿童患者从出生到3岁期间进行监测，以评估甲状腺功能减退或甲状腺激素水平暂时降低的可能性，因为在生命早期发生甲状腺功能低下可能对运动、听力和认知发育有害，并且需要短暂的T4替代治疗。尤其是对足月、早产新生儿以及有某些基础疾病的儿童，考虑在3周内监测甲状腺功能。如果检测到甲状腺功能不全，应根据临床需要治疗并监测甲状腺功能，以避免可能出现的认知障碍和其他发育障碍。

某些儿科患者的风险会增加，包括新生儿、出生体重极低、早产、存在心脏问题或其他疾病例如需要在新生儿或儿科重症监护室护理的患者。心脏

病患者的风险可能最大，因为在有创心脏手术（如导管插入术和计算机断层扫描 CT）期间，他们通常需要高剂量的对比剂。

建议告知父母及看护人，儿童在接受含碘造影剂后可能发生甲状腺功能减退或甲状腺激素水平暂时降低的风险，以及可能需要进行后续监测。

### 三、父母和看护人参考信息

X 射线扫描和其他类型的医学成像对帮助医务人员诊断各种疾病非常重要，但需要特别注意婴儿和幼儿使用注射含碘造影剂后的情况。因此，FDA 建议新生儿和 3 岁以下儿童在注射含碘造影剂后由

医务人员进行适当的甲状腺功能监测。甲状腺是颈部的一种腺体，可释放激素有助于控制身体许多功能。

婴儿和幼儿在使用含碘造影剂后出现甲状腺功能低下或甲状腺激素水平暂时下降并不常见；但是新生儿尤其是早产儿，以及 3 岁内患有心脏病等基础疾病的儿童可能面临较高的风险。

婴儿和幼儿通常不会表现出任何明显的甲状腺功能低下或甲状腺激素水平暂时下降的迹象。评估这些甲状腺功能障碍状况可通过血液检测。

如果您的孩子已经或将要使用含碘造影剂，请咨询医务人员。

（文章来源：国家药品监督管理局）

## 加拿大提示美沙酮低血糖症的潜在风险

2022 年 2 月 9 日，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息称，加拿大卫生部基于一项安全性审查结论认为，美沙酮的使用与低血糖症风险之间可能存在关联。低血糖症是指患者的血糖水平低于正常水平。低血糖症的体征和症状可能包括颤抖、出汗和易怒。随着低血糖症的恶化，症状可能包括意识混乱和意识丧失。加拿大卫生部将与生产企业合作，更新美沙酮的加拿大产品安全性信息（加拿大产品专论），将低血糖症风险纳入。

美沙酮自 20 世纪 60 年代开始在加拿大上市使用，美沙酮制剂（商品名为 Metadol，包括 1，5，10，25 mg 片剂，1 mg/mL 口服液，10mg/mL 口服浓缩液；商品名为 pms-Methadone，包括 1，5，10，25 mg 片剂）被获批在加拿大上市销售，用于缓解以前使用过阿片类药物患者的严重疼痛，或用于需要替代治疗的阿片类药物依赖患者，以防止患者出现停止使用其他阿片类药物时的副作用（阿片类药物戒断症状）。药剂师也可以使用美沙酮粉末

来配制美沙酮溶液。在与调味液体混合后，这些制剂被分配给患者用于口服给药。在 2020 年，加拿大约有 1200 万张美沙酮处方。

加拿大卫生部在获知美国已公布 1 例美沙酮与低血糖症有关的病例后，审查了使用美沙酮引起低血糖症（低血糖）的潜在风险。加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、世界卫生组织药品不良反应数据库和已发表的文献检索获得的现有信息。在审查期间，加拿大卫生部未收到任何与美沙酮使用相关的低血糖症的加拿大报告。本次安全性审查回顾了 19 例国际上使用美沙酮后发生低血糖症的成人病例，其中许多病例信息不完整或患者正在服用其他药物或患有可能导致低血糖症的疾病（肾脏疾病和 / 或糖尿病）。尽管有上述限制，加拿大卫生部仍发现了足够的证据，确定 3 例报告美沙酮使用与低血糖症风险之间的关联性为很可能，9 例报告关联性为可能。另外 2 例报告不太可能与美沙酮使用有关，而其余 5 例没有足够的信息进行进一

步评估。在 12 例与美沙酮使用有关联的病例中，5 例为肾病患者，3 例为糖尿病患者，1 例为过去因不明原因而接受胰岛素治疗的患者。在这 12 例中有 11 例报告了低血糖症的缓解，通常是在停用美沙酮或减少其剂量之后。

加拿大卫生部还评估了 6 项已发表的报告美沙酮使用后发生低血糖症的研究。这些研究在设计上存在缺陷，包括数据收集不完整，患者数量少，以及在使用美沙酮的同时还使用其他已知会导致低血糖症的阿片类药物。尽管存在上述缺陷，但仍发

现了美沙酮使用与低血糖症风险之间的可能关联，包括解释美沙酮如何导致低血糖症的可能生物学机制。加拿大卫生部的审查未确定美沙酮使用后发生低血糖症的风险因素、使用时间、疾病情况、剂量范围或美沙酮组方相关的任何趋势。

加拿大卫生部的审查发现，美沙酮的使用与低血糖症风险之间可能存在关联。加拿大卫生部将与美沙酮生产企业合作，更新加拿大产品专论，将低血糖症风险纳入。

（文章来源：国家药品监督管理局）

## 日本警示头孢哌酮舒巴坦的过敏反应相关的急性冠状动脉综合征风险

《世界卫生组织药物通讯》2022 年第 1 期中，日本厚生劳动省（MHLW）和药品和医疗器械管理局（PMDA）发布消息，要求同时含有头孢哌酮和舒巴坦药品的产品信息进行修订，以包括过敏反应相关的急性冠状动脉综合征的风险。头孢哌酮钠和舒巴坦钠用于治疗对这些成分敏感的感染性疾病。

MHLW 和 PMDA 审查了使用该产品治疗后出现过敏反应相关的急性冠状动脉综合征的 2 例来自日本的病例。日本在过去的 3 个财年里共报告了 2 例过敏反应相关的急性冠状动脉综合征（这些病例

中药品和事件之间有合理的因果关系），其中包括 1 例死亡病例（该病例药品与事件发生后死亡之间存在合理的因果关系）。MHLW/PMDA 咨询了专家顾问后得出结论，认为有必要修订药品说明书。说明书修订摘要如下：

1. 在“重要注意事项”项下的休克、过敏反应部分增加“过敏反应相关的急性冠状动脉综合征”。
2. “临床显著不良反应”项下的“休克、过敏反应（呼吸困难等）”应修订为“休克、过敏反应（呼吸困难等）、过敏反应相关的急性冠状动脉综合征”。

（文章来源：国家药品监督管理局）

## 欧盟建议暂停羟乙基淀粉注射液上市许可

2022 年 2 月 11 日，欧盟（EMA）安全委员会

（PRAC）建议在欧盟境内暂停羟乙基淀粉（HES）

注射液的上市许可。羟乙基淀粉产品作为急性（突然）失血后血浆置换治疗的补充。

2013年，在两个独立的程序中对羟乙基淀粉注射液的安全性进行了审查，并制定了一系列限制和措施，以最大限度地降低特定患者（危重患者、烧伤患者或败血症患者、血液中的细菌感染患者）的肾损伤和死亡风险。

2018年进行的第三次审查结果显示，羟乙基淀粉注射液的使用被进一步限制在经认证的医院，而且必须对处方或管理药物的医疗卫生保健专业人员进行适当使用的培训。此外，在产品说明书中加入警告，提醒医疗卫生保健专业人员 HES 注射液禁忌用于败血症或肾损伤或危重患者。实施这些措施，是为了确保羟乙基淀粉注射液不被在某些特定患者人群中使用。因为这些患者具有增加的受伤风险。羟乙基淀粉产品的持证商被要求开展药物利用研究，以检查临床实践中是否遵守了限制措施，并将研究结果提交给 EMA。

PRAC 审查了这项研究的结果，结果表明，羟乙基淀粉注射液的使用仍超出产品信息中的建议范围。委员会得出结论认为，2018年引入的进一步限制措施并不能充分确保药物的安全使用，羟乙基淀粉产品被继续用于特定患者群体，上述特定群体被证明受到了严重伤害。

PRAC 审查了这项研究的结果，研究显示羟乙基淀粉产品仍然在产品说明书推荐的范围外使用。PRAC 认为 2018 年实施的限制措施，未能充分保证这些产品被安全使用，羟乙基淀粉产品仍然被用于特定人群，这些患者群体仍然面临着严重伤害的风险。

鉴于遵守 2018 年商定的一系列措施是安全使用羟乙基淀粉注射液的条件，而研究结果表明这并未发生，这些药物的受益不再被认为大于风险。PRAC 研究了增加更多额外措施来确保羟乙基淀粉产品按照说明书使用的可能性，结论是缺乏可行的且可以充分保护患者的其它措施或组合措施。

考虑到某些特定患者群仍然面临严重风险，因此，PRAC 建议暂停羟乙基淀粉注射液在欧盟的上市许可。

已将 PRAC 建议发送至“人用药物相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）”，后者于 2022 年 2 月 23 日采纳了 PRAC 的建议，并以多数票通过。现将其提交给欧盟委员会，欧盟委员会将在适当的时候做出一项在欧盟境内具有法律约束力的决定。

### 为患者提供的信息

\* 羟乙基淀粉（HES）注射液是为创伤或手术后失血的患者提供的替代液体。

\* EMA 建议从欧盟市场暂停上述药物，因为特定患者（例如重病或血液中毒患者）存在严重风险（肾损伤和死亡）。

\* 存在其他治疗选择。

### 医疗保健专业人士信息

\* 鉴于特定患者群体（包括重症患者和败血症患者）存在肾损伤和死亡风险，建议暂停羟乙基淀粉产品的上市许可。

\* 尽管在 2013 年引入了禁忌症和警告，并在 2018 年采取了进一步措施，但最新的药物使用研究表明，羟乙基淀粉产品的使用仍超出了产品说明书范围，特定患者群体仍面临严重风险。

\* 由于无法确定其他可行且有效的措施来降低风险，EMA 建议暂停在欧盟的羟乙基淀粉产品，以保护患者健康。

\* 应根据相关临床指南的规定选择其他可行的治疗方案。

如果欧盟委员会确认暂停，将在适当时刻向相关医疗专业人员发送直接的医疗专业沟通（DHPC），并在 EMA 网站的专用页面上发布该信息。

### 更多关于药物的信息

羟乙基淀粉注射液用于治疗急性失血引起的低血容量症（低血容量），仅用于“晶体”替代溶



液治疗不够的情况。

羟乙基淀粉注射液属于胶体类药物。除了血液制品，还有两种用于血浆容量置换的药物：晶体和胶体。胶体含有淀粉等大分子，而晶体是低分子量

物质的溶液，包括盐水和林格溶液。

在欧盟境内，羟乙基淀粉注射液已获得上市许可，并在多个欧盟成员国境内以不同的商品名销售。

（文章来源：国家药品监督管理局）

## 国家药监局关于修订肠炎宁制剂、茵栀黄口服制剂和银杏内酯注射液等药品说明书的公告

（2022 年第 41 号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对肠炎宁制剂、茵栀黄口服制剂和银杏内酯注射液等药品说明书【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2022 年 8 月 19 日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。自备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师和患者合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当及时督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

### 肠炎宁制剂处方药说明书修订要求

#### 一、【不良反应】项应当包括：

监测数据显示，肠炎宁制剂可见以下不良反应：恶心、呕吐、便秘、口干、胃部不适、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏反应等。

#### 二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

#### 三、【注意事项】项应当包括：

1. 服药期间饮食宜清淡，忌食辛辣、生冷、油腻食物。
2. 本品不宜用于寒湿泄泻者。
3. 过敏体质者慎用。

## 肠炎宁制剂非处方药说明书修订要求

### 一、【不良反应】项应当包括：

监测数据显示，肠炎宁制剂可见以下不良反应：恶心、呕吐、便秘、口干、胃部不适、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏反应等。

### 二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

### 三、【注意事项】项应当包括：

1. 症状严重或有里急后重、脓血便的患者应及时去医院就诊。

2. 本品不宜用于寒湿泄泻者，主要表现为泄泻清稀，甚至如水样，肠鸣腹痛，舌苔薄白或白腻。

3. 按照用法用量服用，服药期间如出现腹痛、腹泻等加重者，应停药并及时去医院就诊。

## 茵栀黄口服制剂说明书修订要求

### 一、【不良反应】项修改为：

监测数据显示，茵栀黄口服制剂有腹泻、呕吐、皮疹、瘙痒、发热、头晕等不良反应报告。有新生儿应用茵栀黄口服制剂后出现严重腹泻、大便带血的报告。

### 二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

### 三、【注意事项】项应当增加：

1. 本品【用法用量】为成人用法用量。

2. 黄疸属阴黄者不宜使用。

3. 本品为处方药，应在医生指导下使用。服药过程中，注意观察大便性状，如出现腹泻应及时告知医生，如出现腹泻水样便、蛋花汤样便、粘液便、血便，或大便带血及肛周红肿等情况，应停药并及时就医。

（注：原说明书中如有与上述内容不一致的，应一并进行修订。）

## 银杏内酯注射液说明书修订要求

### 一、“警示语”修改为：

警告：本品不良反应包括过敏性休克，应当在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应是具备治疗过敏性休克等严重过敏反应的资质或曾接受过过敏性休克抢救培训的医师，用药期间应当注意密切观察，出现过敏反应等严重不良反应者应当立即停药并及时进行救治！

### 二、【不良反应】项应当增加：

监测数据显示，本品可见以下不良反应：

过敏反应：皮疹、瘙痒、过敏性皮炎、呼吸困难、呼吸急促、胸闷、心悸、潮红、过敏性休克等，有喉水肿病例报告。

全身：发热、寒战、乏力、疼痛等。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、红斑、多汗、过敏性皮炎、皮肤发红、皮肤发热、紫绀等。

心血管系统：心悸、胸闷、心前区不适、胸痛、心动过速、血压升高、血压降低等。

呼吸系统：呼吸困难、呼吸急促、憋气等。

神经精神系统：头晕、头痛、眩晕、头部不适、抽搐、震颤、舌麻木、烦躁不安等。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹部不适、腹胀、腹痛、口干等，有肝功能生化指标异常病例报告。

注射部位反应：静脉炎、疼痛、输液部位红肿热痛、条索状等。

其他：有眼睑水肿、结膜充血等病例报告。