

脓毒症患者抗菌药物药物代谢动力学 和药物效应动力学研究进展

毛文超¹ 李莉² 严静²

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江杭州 310053; ²浙江医院重症医学科, 浙江杭州 310013

通信作者: 严静, Email: yanjing2013@163.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调而引起的器官功能障碍,病死率很高,合理使用抗菌药物是降低脓毒症患者病死率的关键。但是临床抗感染治疗经常失败,原因之一是脓毒症患者对抗菌药物的药物代谢动力学(PK)和药物效应动力学(PD)发生了变化。因此,掌握PK和PD知识有助于正确应用抗菌药物,降低脓毒症患者的病死率。现拟对脓毒症患者PK变化以及通过PK和PD优化抗菌药物给药方案的相关研究进展进行综述。

【关键词】 脓毒症; 抗菌药物; 药物代谢动力学; 药物效应动力学

基金项目: 国家自然科学基金(81772051)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.028

Research progress on pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in sepsis Mao Wenchao¹, Li Li², Yan Jing²

¹The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China;

²Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

Corresponding author: Yan Jing, Email: yanjing2013@163.com

【Abstract】 Sepsis is a sequence of sequential organ dysfunction caused by imbalance of organism response to infection, and the mortality is very high. Rational use of antibiotics is the key to reduce the mortality of patients with sepsis. However, using antibiotics for treatment of sepsis clinically often obtains failure result. One of the causes is the occurrence of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) changes of antibiotics in the septic patient, inducing the failure. Therefore, mastering PK/PD knowledge is conducive to the correct application of antibiotics and the reduction of mortality in septic patients. Here, the authors intend to review the progress of researches related to changes of PK in septic patients and via PK and PD to optimize antibiotic dosing regimens in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Antibiotic; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772051)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.028

脓毒症是机体对感染反应失调而引起的器官功能障碍,是重症监护病房(ICU)内患者死亡的重要原因。相关调查数据显示,2017年全球脓毒症发病人数高达4 890万人,病死率达22.49%,占全球死亡总数的19.7%^[1]。有效使用抗菌药物是治疗脓毒症的关键。Al-Sunaidar等^[2]的研究显示,合理使用抗菌药物可以降低脓毒症患者的病死率[风险比(HR)=0.610,95%可信区间(95%CI)为0.433~0.858,P=0.005]。脓毒症指南建议在确诊脓毒症1h内给予患者足量的广谱抗菌药物,然而多项研究显示,即使严格按照指南执行,脓毒症患者的靶组织浓度仍不足^[3-7]。De Waele等^[3]的研究提示,分别有19%和41%使用β-内酰胺类药物的脓毒症患者未达到血药浓度超过最低抑菌浓度(MIC)时间所占百分比(%fT>MIC)大于50%和100%的目标值。DALI研究表明,有16%使用β-内酰胺类抗菌药物的脓毒症患者未达到%fT>MIC大于50%的目标值,这部分患者治愈率更低[优势比(OR)=0.68,95%CI为0.52~0.91,P=0.009]^[4]。同样,在治疗性药物浓度监测(TDM)的指导下,Schoenenberger-Arnaiz等^[7]发现大部分患者抗菌药物浓度都未达到目标水平。这是因为脓毒症患者病理生理学状态发生了改变,多重因素影响着抗菌药物的药物代谢动力

学(PK),如低蛋白血症、肝肾功能不全以及行体外膜肺氧合(ECMO)、连续性肾脏替代治疗(CRRT)等^[8]。如果此时仍按常规方案给药,将导致靶组织浓度不足或药物蓄积,从而影响抗菌药物的疗效。因此,脓毒症患者的有效抗感染治疗不仅需要选择合适的抗菌药物,更需要根据脓毒症患者的病理生理学变化,同时结合抗菌药物的PK/药物效应动力学(PD)特点来优化给药方案。现拟对脓毒症患者对抗菌药物PK的变化以及基于PK/PD优化抗菌药物给药方案进行综述,以为临床抗菌药物治疗脓毒症提供参考意见。

1 PK/PD 概述

PK描述给药后抗菌药物吸收、分布、代谢和排泄的过程,反映药物浓度随时间的变化,脓毒症患者主要经静脉给药,因此不存在吸收过程;PD主要描述药物浓度与病原体之间的关系^[9]。将PK与PD相结合可以明确某一病原体所需的靶组织目标PK/PD值,通过调整抗菌药物的给药剂量或给药方式来达到该靶值,从而实现抗菌药物给药方案的优化。

2 PD评价指标及依据PD特点的抗菌药物分类

PD主要通过体外药敏试验确定,常用评价指标包括MIC、最低杀菌浓度(MBC)、抗菌药物后效应(PAE)、防耐药突变浓度(MPC)、联合抑菌指数(FIC)等^[9]。

根据 PD 特点,抗菌药物可分为时间依赖性抗菌药物、浓度依赖性抗菌药物以及作用时间较长的时间依赖性抗菌药物^[9]。对于时间依赖性抗菌药物,如 β -内酰胺类、林可霉素等,当其血药浓度为 MIC 值的 4~5 倍时,其抗菌活性达到饱和,增加剂量不会提高其疗效,此时抗菌活性主要取决于 $\%fT > MIC$ ^[10],因此对于此类抗菌药物,推荐日剂量多次给药、延长输注时间。而对于浓度依赖性抗菌药物,如氨基糖苷类、喹诺酮类等,其抗菌活性取决于血药峰浓度 (C_{max}),一般要求 C_{max} 与 MIC 比值 (C_{max}/MIC) $\geq 8 \sim 10$ ^[10], C_{max} 不足时临床效果不佳,过高则会增加不良反应的发生率,因此推荐日剂量单次给药以保证 C_{max} ,同时避免了谷浓度过低的情况发生。部分抗菌药物为时间依赖性抗菌药物,但具有较长时间的 PAE,且 PAE 与血药浓度有关,表现出一定的“浓度依赖性”,如替加环素、万古霉素等,其抗菌活性主要取决于浓度-时间受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 与 MIC 的比值 (AUC/MIC),此类抗菌药物可通过延长输注时间或增加单次给药剂量来提高疗效。

3 脓毒症患者 PK 变化

3.1 脓毒症患者抗菌药物分布变化: 抗菌药物的分布主要取决于其血浆蛋白结合率 (PB) 和表观分布容积 (V_d),脓毒症时抗菌药物 PB 和 V_d 均有不同程度改变。40%~50% 脓毒症患者合并低蛋白血症^[11],低蛋白血症常影响抗菌药物的疗效。Brink 等^[12]发现,合并低蛋白血症的重症患者厄他培南游离浓度明显升高,清除率 (CL) 明显增加,血浆有效浓度明显降低,且与白蛋白水平呈负相关。Zusman 等^[13]的研究显示,脓毒症合并低蛋白血症患者厄他培南血浆浓度较其他碳青霉烯类药物更低,病死率更高 ($OR=4.6$, $95\%CI$ 为 $2.1 \sim 10.1$, $P=0.03$)。低蛋白血症对 PB 较低的抗菌药物影响不大,而对于 PB 较高的抗菌药物,低蛋白血症时游离药物浓度明显升高,经肝肾清除增加,血浆有效浓度不足,从而导致疗效不佳。

脓毒症还导致抗菌药物 V_d 增大,且与患者病情严重程度相关。毛细血管渗漏、液体复苏、低蛋白血症等是 V_d 增大的常见因素^[14],这对水溶性抗菌药物的影响更大,而脂溶性抗菌药物本身 V_d 较大,脓毒症时对其影响较小。Dhaese 等^[15]的研究显示,重症患者使用哌拉西林的 V_d 较健康患者明显升高。Jaruratanasirikul 等^[16]在使用亚胺培南抗感染的脓毒症患者中发现,使用 ECMO 组 V_d 为 $(33.38 \pm 13.89)L$,未使用 ECMO 组 V_d 为 $(21.32 \pm 15.01)L$,健康对照组 V_d 为 $(9.41 \pm 1.44)L$,表明 ECMO 可增加 V_d 。Gastine 等^[17]发现,危重程度高的患者 [序贯器官衰竭评分 (SOFA) ≥ 10 分] 使用米卡芬净的 V_d 较低危重患者 (SOFA < 10 分) 降低 30.8%,表明疾病严重程度对 V_d 有不同的影响。

3.2 脓毒症患者抗菌药物代谢及排泄变化: 代谢及排泄的主要评价指标包括清除半衰期 ($T_{1/2}$) 和 CL。肝肾功能状态是影响药物代谢及排泄的主要因素,同时器官支持手段也会

影响 $T_{1/2}$ 和 CL。

脓毒症患者不同肾功能状态对代谢和排泄有着不同的影响。肾脏 CL 增强 (ARC) 可见于 18%~40% 的脓毒症患者^[10], ARC 与亚治疗浓度有关,常导致治疗失败及耐药。Sjövall 等^[18]的研究显示,部分脓毒性休克患者出现 ARC,需要美罗培南 2 g, 8 h 1 次或 1 g, 6 h 1 次才能达到目标治疗浓度,而肾功能正常者使用美罗培南 1 g, 8 h 1 次即可达到目标靶值。Andersen 等^[19]的研究表明,脓毒性休克患者 CL 从 83.9 mL/min 增加至 174.0 mL/min,哌拉西林 CL 增加了 79.5%,靶组织药物浓度显著降低。另一项研究显示,万古霉素治疗重症急性胰腺炎时,与非 ARC 组相比,ARC 组万古霉素谷浓度更低 ($mg/L: 6.7 \pm 3.5$ 比 8.2 ± 4.1 , $P < 0.01$), CL 显著增加 ($L/h: 9.8 \pm 2.9$ 比 7.7 ± 2.2 , $P < 0.01$)^[20]。

同时脓毒症患者常合并急性肾损伤 (AKI),发病率高达 40%~50%^[10]。AKI 导致肾小球滤过率下降,大部分经肾排泄的抗菌药物,如氨基糖苷类、糖肽类等清除减少,引起血药浓度升高以及代谢产物蓄积,增加药物毒性以及不良反应,需要根据肾小球滤过率调整给药方案。而对于经肝脏代谢排泄的抗菌药物,如替加环素、大环内酯类等,肾功能不全时此类药物的排泄变化不大,无需调整给药方案。

约 20% 的脓毒症患者需要接受肾脏替代治疗 (RRT)。水溶性、PB 较小、经肾脏排泄、相对分子量较小的抗菌药物在 RRT 时清除较多,需要调整给药剂量^[10]。此外, RRT 的模式、治疗量、治疗时间、滤器的材质等均会影响抗菌药物的清除^[9]。Roberts 等^[21]的研究显示,由于 CRRT 处方和肌酐 CL 的变化,抗菌药物浓度波动较大,美罗培南、哌拉西林、万古霉素谷浓度分别有 26%、36% 和 72% 未能达到最佳上限和目标治疗浓度。RRT 治疗量不足也会导致药物蓄积,Choi 等^[22]的研究提示,脓毒症患者行 CRRT 时 CL 被高估了 24%,常规治疗量可引起药物蓄积。

脓毒症患者常合并肝功能不全,肝功能对 PK 的影响取决于药物的化学性质、蛋白质结合率和摄取率等。肝功能不全对于经肾脏排泄的抗菌药物影响不大,而对于主要经肝脏排泄以及脂溶性药物,如头孢哌酮、卡泊芬净等,由于胆汁排泄、肝血流量、肝脏代谢酶、低蛋白血症等影响,抗菌药物清除排泄明显减少,易导致药物蓄积产生毒性反应^[23],需要调整药物剂量及给药方式。

ECMO 由于管路预充、循环血量增多,常导致抗菌药物 PK 发生变化^[24],尤其是水溶性抗菌药物, V_d 往往会明显增大。同时,由于 ECMO 回路吸附药物,有效血药浓度下降,这对脂溶性、高 PB 抗菌药物影响较大,如抗真菌药棘白菌素类、伏立康唑等。Winiszewski 等^[25]研究表明,使用伏立康唑治疗侵袭性曲霉感染的患者在使用 ECMO 期间,32 次血药浓度监测中仅 15 次达到目标血药浓度,达标率不足 50%。其他抗菌药物,如亚胺培南、万古霉素^[26]等也有类似的结果。同样,在血浆置换 (PE) 期间,对水溶性、 V_d 较小、

PB 较高的抗菌药物清除较多,导致血药浓度不足。

4 根据 PK/PD 优化抗菌药物给药方案

负荷剂量取决于 Vd。对于水溶性、PB 较高、Vd 较小的抗菌药物,脓毒症常导致 Vd 明显增大,尤其是水溶性抗菌药物。有研究表明,对脓毒性休克患者进行液体复苏时,多黏菌素处于亚治疗浓度,需要增加负荷剂量^[27]。同时,CRRT 期间水溶性抗菌药物清除增多,也需要增加负荷剂量。对于脂溶性抗菌药物,脓毒症对其 Vd 影响不大,一般不需要增加负荷剂量,但在 ECMO 治疗期间,由于管路吸附,常规剂量往往达不到治疗浓度,需要增加负荷剂量。高 PB 抗菌药物也需要调整负荷剂量,替加环素 PB 高达 71%~89%,推荐负荷剂量为 100 mg,随后以 50 mg、12 h 1 次维持^[9]。但对于脓症患者,替加环素的 Vd 明显增大,往往需要增加负荷剂量才能达到预期疗效。近期有研究表明,对于低蛋白血症、多重耐药菌感染的患者,负荷剂量改为 200 mg、维持剂量为 100 mg、12 h 1 次时,可提高抗感染的疗效^[28]。

维持剂量取决于 CL。对于时间依赖性抗菌药物,抗菌活性主要取决于 %fT>MIC,原则是改变给药剂量而不改变给药频次;而浓度依赖性抗菌药物抗菌效果取决于 Cmax,原则是不改变给药剂量而改变给药间隔,先计算 T1/2 (T1/2=0.693×Vd/CL),根据 T1/2 推算给药间隔^[29]。但是并非所有抗菌药物都需要调整剂量,主要取决于抗菌药物的药物特性、代谢途径以及器官功能状态^[9]。脓毒症对脂溶性药物的 Vd 影响较小,无需调整药物剂量;低蛋白血症对低 PB 药物影响较小,无需调整药物剂量;肝功能不全时,经肾代谢的抗菌药物无需调整剂量;而肾功能不全时,经肝代谢抗菌药物无需调整剂量。ECMO 治疗期间,脂溶性抗菌药物需要增加维持剂量;PE 期间,高 PB、水溶性抗菌药物需要增加维持剂量,同时与 PE 间隔至少 3 h 给药;CRRT 期间,水溶性抗菌药物清除较多,也需要增加维持剂量来保证足够的血药浓度^[9]。

对于时间依赖性抗菌药物,可以通过延长输注时间、增加给药频次或 24 h 持续输注来延长 %fT>MIC。一项荟萃分析显示,相比于间歇输注,哌拉西林/他唑巴坦 24 h 持续输注或延长输注时间至 3~4 h 可降低重症感染患者的病死率 (OR=0.69, 95%CI 为 0.56~0.84, P=0.011)^[30]。但有时仅通过延长输注时间并不能达到目标靶值,部分研究表明,先给予较高剂量保证靶浓度大于 MIC,随后通过增加剂量或延长输注时间达到目标的 %fT>MIC^[31]。美罗培南最佳抗菌活性要求 %fT>MIC 大于 40%。Kothekar 等^[32]的研究表明,对脓症患者输注美罗培南 1 g、8 h 1 次(3 h 内完成),在第 1 天和第 3 天分别有 33.3% 和 39.1% 的患者未能达到目标靶值,但是先给予美罗培南 0.5 g 后再给予 1.5 g、8 h 1 次(3 h 输注完成)可达到目标。同时,以 1 g、6 h 1 次输注时,2/3 的患者可以达到 %fT>4 mg/L 为 100% 和 fT>8 mg/L 为 100% 的目标。因此,对于 β-内酰胺类等时间依赖性抗

菌药物,可将输注时间延长至 3~4 h 或日剂量 24 h 持续输注,也可适当增加给药频率,如美罗培南 1 g、8 h 1 次可改为 1 g、6 h 1 次,使用或日剂量 3~4 g 通过 24 h 持续输注保证 %fT>MIC 大于 50% 的目标靶值。

浓度依赖性抗菌药物的抗菌活性主要取决于 Cmax/MIC 或 AUC 0~24/MIC,脓毒症时由于 Vd 增大等因素导致靶组织浓度不足,因此可以增加单次给药剂量提高 Cmax。近期有研究显示,对脓毒性休克患者给予阿米卡星 25 mg/kg 静脉输注,76% 的患者达到了 Cmax/MIC>8 的目标值,而给予 15 mg/kg 阿米卡星的患者仅有 40% 达到了目标值,表明对于脓毒性休克的患者需增加单次给药剂量来保证足够的 Cmax^[33]。达托霉素的 Cmax/MIC 和 AUC 0~24/MIC 目标要求至少分别为 60 和 666,常规推荐 4~6 mg/kg 每日 1 次^[9]。Urakami 等^[34]的研究显示,无论达托霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的 MIC 值为 0.5 mg/L 还是 1.0 mg/L,给予 10 mg/kg 达托霉素治疗 MRSA 的目标获得概率(PTA)和累积反应分数(CFR)均为 100%,而给予 4~6 mg/kg 的治疗量时 PTA 和 CFR 均较低,同时大剂量达托霉素治疗也未增加不良反应的发生率。

综上所述,脓毒症对抗菌药物 PK 的影响因素很多,需要根据患者的病理生理学变化结合抗菌药物 PK/PD 特点实现个体化给药。但是目前临床抗菌药物 PK 参数相关数据主要来源于健康人群,而脓症患者由于病理生理学变化以及器官支持手段的使用,PK 参数变化很大,来自于健康人群参数并不适用于此类人群。同时由于患者个体差异性,不同患者的 PK 参数也存在一定差异。而 PD 主要在体外进行测定,并不能如实反映体内抗菌药物的作用情况,因此仅通过 PK/PD 知识来优化脓症患者个体化给药存在较大的困难。而 TDM 有望成为今后个体化给药的优选方法,TDM 可以通过实时监测血药浓度变化来动态调整药物剂量和给药方式,从而实现个体化给药^[35]。多项研究显示,TDM 可提高脓症患者 PK/PD 参数达标率,改善患者预后^[36-37]。最近,欧洲重症医学会感染病分会提出,对氨基糖苷类药物和 β-内酰胺类药物应常规开展 TDM,而利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素和伏立康唑在危重患者中也需要开展 TDM。此外,一些临床给药软件的开发与应用在优化抗菌药物给药方案中也具有便捷性和时效性,值得进一步研究并在临床中开展应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Al-Sunaidar KA, Prof Abd Aziz N, Prof Hassan Y. Appropriateness of empirical antibiotics: risk factors of adult patients with sepsis in the ICU [J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42 (2): 527–538. DOI: 10.1007/s11096-020-01005-4.
- [3] De Waele JJ, Lipman J, Akova M, et al. Risk factors for target non-

- attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (9): 1340-1351. DOI: 10.1007/s00134-014-3403-8.
- [4] Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (8): 1072-1083. DOI: 10.1093/cid/ciu027.
- [5] Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, et al. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39 (6): 455-457. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.010.
- [6] Imani S, Buscher H, Day R, et al. An evaluation of risk factors to predict target concentration non-attainment in critically ill patients prior to empiric β -lactam therapy [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37 (11): 2171-2175. DOI: 10.1007/s10096-018-3357-9.
- [7] Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27 (e1): e30-e35. DOI: 10.1136/ejhp-2018-001713.
- [8] Carlier M, Carrette S, Stove V, et al. Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43 (5): 470-473. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.028.
- [9] 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 / 药效学理论临床应用专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (6): 409-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004.
- [10] Fujii M, Karumai T, Yamamoto R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16 (5): 415-430. DOI: 10.1080/17425255.2020.1750597.
- [11] Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50 (2): 99-110. DOI: 10.2165/11539220-000000000-00000.
- [12] Brink AJ, Richards GA, Schillack V, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33 (5): 432-436. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005.
- [13] Zusman O, Farbman L, Tredler Z, et al. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21 (1): 54-58. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.003.
- [14] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (3): 840-851; quiz 859. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
- [15] Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, et al. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51 (4): 594-600. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015.
- [16] Jaruratanasirikul S, Vattanavinit V, Samaeng M, et al. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with life-threatening severe infections during support with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39 (8): 787-798. DOI: 10.1007/s40261-019-00796-3.
- [17] Gastine S, Lanckohr C, Blessou M, et al. Pharmacokinetics of micafungin in critically ill patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 17741. DOI: 10.1038/s41598-019-53093-6.
- [18] Sjövall F, Alobaid AS, Wallis SC, et al. Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (1): 191-198. DOI: 10.1093/jac/dkx330.
- [19] Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in sepsis patients: should alternative dosing strategies be considered? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (5): e02306-17. DOI: 10.1128/AAC.02306-17.
- [20] 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. 重症急性胰腺炎伴肾功能亢进患者万古霉素的 PK/PD 研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (9): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009.
- [21] Roberts JA, Joynt GM, Lee A, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (8): 1369-1378. DOI: 10.1093/cid/ciaa224.
- [22] Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2010, 30 (3): 195-212. DOI: 10.1159/000321488.
- [23] Bjödingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, et al. Relevance of liver failure for anti-infective agents: from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2014, 2 (1): 17-42. DOI: 10.1177/2049936113519089.
- [24] 王芊霖, 陈文倩, 李朋梅, 等. 体外膜肺氧合对成人患者抗菌药物药代动力学影响的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 245-248. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00048.
- [25] Winiszewski H, Rougny AC, Lagoutte-Renosi J, et al. The pharmacokinetic challenge of treating invasive aspergillosis complicating severe influenzae assisted by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 355. DOI: 10.1186/s13054-018-2285-5.
- [26] Marella P, Roberts J, Hay K, et al. Effectiveness of vancomycin dosing guided by therapeutic drug monitoring in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (9): e01179-20. DOI: 10.1128/AAC.01179-20.
- [27] Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57 (4): 524-531. DOI: 10.1093/cid/cit334.
- [28] De Pascale G, Lisi L, Ciotti GMP, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 94. DOI: 10.1186/s13613-020-00715-2.
- [29] Stewart SD, Allen S. Antibiotic use in critical illness [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2019, 29 (3): 227-238. DOI: 10.1111/vec.12842.
- [30] Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (2): 236-243. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002836.
- [31] 黄英姿, 邱海波. 药代动力学导向的重症感染患者抗生素个体化与精准化治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (6): 425-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.004.
- [32] Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 4. DOI: 10.1186/s13613-019-0622-8.
- [33] De Winter S, Wauters J, Meersseman W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51 (4): 562-570. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.009.
- [34] Urakami T, Hamada Y, Oka Y, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of daptomycin and the necessity of high-dose regimen in Japanese adult patients [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25 (6): 437-443. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.01.011.
- [35] Šima M, Bakhouché H, Hartinger J, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotic agents: evaluation of predictive performance [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2019, 26 (2): 85-88. DOI: 10.1136/ejhp-2017-001396.
- [36] Richter DC, Frey O, Röhr A, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience [J]. *Infection*, 2019, 47 (6): 1001-1011. DOI: 10.1007/s15010-019-01352-z.
- [37] Hagel S, Fiedler S, Hohn A, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20 (1): 330. DOI: 10.1186/s13063-019-3437-x.