

# 临床药师在儿童危重症抗感染治疗中的药学服务探讨

周佳<sup>1,2\*</sup>,朱晓东<sup>1#</sup>(1.上海交通大学医学院附属新华医院小儿重症医学科,上海 200092;2.上海交通大学医学院附属新华医院药学部,上海 200092)

中图分类号 R453.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3715-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.33

**摘要** 目的:探讨临床药师在儿童危重症抗感染治疗中的作用,为临床合理用药提供参考。方法:结合相关典型案例,介绍临床药师在儿童危重症抗感染治疗决策制订中的药学服务切入点。结果:临床药师可以结合病原微生物学检查结果制订多药耐药病原菌抗感染治疗方案、以药动学/药效学为工具优化抗感染用药方案,排除药品不良反应对儿科抗感染治疗的干扰,以及在充分遵循指南的同时兼顾患儿家庭的经济因素为切入点,为医师提出切实可行的抗感染治疗方案。结论:临床药师运用自身所掌握的药学专业知识,在儿童危重症抗感染治疗中开展药学服务,可充分发挥专业协助作用,确保治疗过程的安全、有效、经济。

**关键词** 儿童;临床药师;危重症感染;抗感染药物;药学服务

## Investigation of Pharmaceutical Care for Pediatric Severe Infection Treatment by Clinical Pharmacists

ZHOU Jia<sup>1,2</sup>, ZHU Xiaodong<sup>1</sup>(1. Dept. of Pediatric ICU, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in pediatric severe infection treatment, and to provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: Based on related typical cases, the breakthrough points of clinical pharmacists providing pharmaceutical care in pediatric severe infection treatment plan were introduced. RESULTS: Clinical pharmacists formulated multi-drug resistance pathogenic antibacterial plan according to the results of pathogenic microbiological examination, use pharmacokinetics/pharmacodynamics, excluded interference to pediatric anti-infection treatment from ADR, and guideline and eco-

- [3] Bittner A, Greenberger PA. Incidence of re-sensitization after tolerating penicillin treatment[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2004, 25(3):161-164.
- [4] Antonino R, Francesco G, Rocco LV, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5):994-999.
- [5] Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity[J]. *Med Clin North Am*, 2010, 94(4):805-820.
- [6] Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, et al. Overview of penicillin allergy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 43(1/2):84-97.
- [7] Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(1):24-29.
- [8] Perez-Inestrosaa E, Suaua R, Montanez MI, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(4):323-330.
- [9] Atanaskovic MMF, Gavrovic JM. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins[J]. *Allergy*, 2008, 63(2):237-240.
- [10] Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, et al. Lmipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26):2835-2837.
- [11] Tunkel AR, Scheid WM. Aztreonam[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1990, 11(9):486-494.
- [12] Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(3):405-410.
- [13] Sullivan TJ, In Middleton EJr, et al. Eds. *Allergy: principles and practice*[M]. 4th dition. St.Louis: Mosby, 1993:1726-1746.
- [14] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination[J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2498-2505.
- [15] Sade K, Holtzer I, Leva Y. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(4):501-506.
- [16] 韩梅,宋志勇,刘海净.基于药品说明书分析头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验[J]. *中国药房*, 2013, 24(22):2098-2100.
- [17] 刘祉莉,沃红缨,陈萍.头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验现状的医疗风险分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(33):3087-3089.

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 儿科临床药学。电话: 021-25077155。E-mail: zjjq1222@sina.com

# 通信作者: 主任医师。研究方向: 小儿抗感染与重症医学。电话: 021-25078350。E-mail: xinhuxiaodong@126.com

(收稿日期: 2016-05-29 修回日期: 2017-05-20)

(编辑: 杨小军)

nomical factors of patients. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists adopt professional knowledge of pharmacy to provide pharmaceutical care in pediatric severe infection treatment and play professional assisted role so as to guarantee safe, effective and economical treatment.

**KEYWORDS** Children; Clinical pharmacists; Severe infections; Anti-infective drugs; Pharmaceutical care

感染性疾病属于儿科常见疾病,其中危重症感染患儿救治是难点。儿童正处在生长发育期,大多数抗感染药物进入其体内后会呈现出与成人不同的药动学(PK)特点。如何针对不同病原微生物感染和患儿的病理生理特点制订适宜的用药方案,已成为临床医师面临的挑战之一。本研究拟通过介绍儿童危重症抗感染治疗面临的问题,从结合病原微生物学检查结果制订多药耐药病原菌抗感染治疗方案、以PK/药效学(PD)为工具优化抗感染用药方案、排除药品不良反应(ADR)对儿科抗感染治疗的干扰、充分遵循指南的同时兼顾经济性原则等方面,以分析临床药师在儿童抗感染决策制订中的药学服务为切入点,探讨临床药师在儿童危重症感染治疗过程中的作用,为临床合理用药提供参考。

## 1 儿童危重症抗感染治疗面临的问题

据世界卫生组织统计,全球每年死于感染性疾病的5岁以下儿童超过360万,占该年龄段儿童总死亡人数的64%<sup>[1]</sup>。可见,必须高度重视儿童感染性疾病尤其是危重症感染的治疗。随着越来越多的治疗技术尤其是侵入性治疗手段应用于临床,儿童发生耐药菌感染的比例逐年增高,感染多药耐药、泛耐药、全耐药菌株患儿屡见不鲜<sup>[2-3]</sup>。儿童对某些抗感染药是有相对或绝对使用禁忌的,如新生儿使用氯霉素后可能发生“灰婴综合征”<sup>[4]</sup>;氨基糖苷类药物是造成儿童失聪等ADR的代表药物<sup>[5]</sup>。这些用药风险及ADR使得抗菌药物的选择严重受限。某些抗感染药缺乏临床试验数据支持其在儿童中使用,临床时常由于经济性药品短缺等因素超说明书用药于患儿,倘若把握不好风险受益点就会造成ADR频发,甚至危及患儿生命<sup>[6]</sup>。2015年,我国首次颁布的《抗菌药物超说明书用法专家共识》<sup>[7]</sup>,从循证角度分析和评价临床抗感染药超说明书使用现象,一定程度上为临床超说明书用药提供了支持和参考,但儿科相关证据支持有限。由此表明,儿科医师在抗感染方案的制订中需要临床药师更全面、细致的药学专业知识协助。

## 2 结合病原微生物学检查结果制订抗泛耐药病原菌感染治疗方案

近年来,随着循证医学理念的深入,许多抗感染指南被应用于临床实践,儿科领域亦如此。如美国儿科协会与抗感染学会联合发布的《3个月以上婴儿和儿童社区获得性肺炎的管理指南》,已被全球众多儿科医师采用<sup>[8]</sup>。该指南中有基于明确病原体基础的用药推荐或建议,但对于泛耐药甚至全耐药病原菌感染的药物选择涉及甚少。

在临床,泛耐药甚至全耐药病原菌常导致重症感染。这时,一方面需要及时获得微生物学检查结果;另一方面,需要围绕特定的病原菌治疗现状进行充分的文献分析,从而制订、优化抗感染治疗方案。2014年,笔者所在科室曾收治1例重症皮炎伴多脏器功能障碍综合征患儿。该患儿因呼吸困难和低氧血症接受机械通气治疗,3周后病情缓解。在准备撤离呼吸机时,患儿突然腹泻、高热,直至表现出严重的脓毒症症状。实验室检查结果示患儿的血白细胞计数 $37.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,C反应蛋白86 mg/L,降钙素原14.69 ng/mL;随后的双侧血培养与中心静脉导管末端培养结果示肺炎克雷伯菌,且仅对复方磺胺甲噁唑敏感,其余均耐药,故临床医师诊断为“泛耐药肺炎克雷伯菌血流感染”。唯一药敏敏感的复方磺胺甲噁唑因菌种特点不能选用:虽然绝大多数细菌不能利用已有的叶酸及其衍生物,必须自行合成四氢叶酸,但是肺炎克雷伯菌却能利用外源性叶酸,导致其在体内对复方磺胺甲噁唑的敏感性降低,从而影响临床疗效<sup>[9]</sup>。由于患儿感染严重且伴多脏器功能障碍,仅予以口服磺胺类药物进行治疗,难以保证疗效。临床药师查阅文献后提出:针对泛耐药肺炎克雷伯菌感染,药敏结果为碳青霉烯类药耐药,但碳青霉烯类药仍是该泛耐药菌株治疗领域的重要品种<sup>[10-11]</sup>。相关文献指出,不敏感菌株产碳青霉烯酶,如果最低抑菌浓度(MIC)较低,仍可使用碳青霉烯类药,但需监测MIC;如果 $\text{MIC} > 8 \mu\text{g/mL}$ ,可通过调整碳青霉烯类药的给药频次和剂量以提高抗菌药物超过MIC的时间,是有可能取得治疗成功的<sup>[12]</sup>。在针对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌治疗中,仅通过PK/PD优化碳青霉烯类用药方案即可实现较高的单药治疗成功率,如果药敏试验结果提示耐药,建议考虑联合用药<sup>[13]</sup>。研究表明,当肺炎克雷伯菌株对碳青霉烯类的 $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ 时,碳青霉烯类药联合另一种敏感药物(如氨基糖苷类、多黏菌素、替加环素)可增强抗菌活性,获得较好的转归;此时,“大剂量、长时间滴注”方案的优化效果也越突出<sup>[13]</sup>。据一项多中心临床研究表明,磷霉素在危重成人患者所发生泛耐药和全耐药革兰氏阴性菌感染中能发挥一定的作用<sup>[14]</sup>。磷霉素之所以具有独特的治疗优势,可能与其下述作用机制有关:磷霉素可与催化肽聚糖合成的关键酶(磷酸烯醇丙酮酸转移酶)不可逆结合,以灭活此关键酶,阻断细菌细胞壁的合成,导致细菌死亡<sup>[14]</sup>。另外,由于磷霉素属于小分子结构,很容易穿过肽聚糖,通过膜孔蛋白穿入外膜,与其他抗菌药物之间无交叉耐药<sup>[14]</sup>。虽然目前缺乏统一的磷霉素对肺

炎克雷伯菌的MIC,但是可用于多药耐药和/或泛耐药肠杆菌科菌株引发的尿路感染<sup>[9]</sup>。基于上述信息,患儿治疗方案最终确定为大剂量碳青霉烯类(美罗培南 20 mg/kg, q6 h, ivgtt)联合磷霉素(0.1 g/kg, q8 h, ivgtt)治疗,疗程为 22 d。此外,由于患儿发生了急性感染期发生败血症休克,启用了血管活性药物,5 d后患儿生命体征平稳,停用血管活性药物。治疗 18 d后,患儿相关感染指标均降至正常范围,23 d脱离机械通气,39 d离开监护病房,49 d顺利出院,现已随访近 21 个月,无感染复发。

上述病例的成功救治,关键在于准确获得了病原微生物检查结果,同时学习了国内外抗感染治疗经验,结合 PK/PD 特点,充分显现出临床药学、临床医学、临床微生物学检验技术所发挥的相互协同作用。

### 3 以 PK/PD 为工具优化抗感染用药方案

鉴于儿童各脏器功能尚未发育成熟,在发生危重症感染时,其体内的病理生理变化可导致体液重新分布,造成药物的表观分布容积发生变化,从而影响药物在血液中的浓度<sup>[15]</sup>。药物在体内有 PK、PD 两方面特点,PK 反映的是体内药物浓度与时间的关系,PD 反映的是体内药物浓度与作用效应强度的关系,儿科危重症抗感染用药必须遵循 PK/PD 原则。临床药师应以此为契机,以遵循 PK/PD 原则为目标,以血药浓度监测为手段,促进儿科危重症抗感染用药更加规范。

万古霉素是针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物,在儿科危重症感染治疗中,对其实施血药浓度监测对确保临床疗效、预防 ADR 有重要作用<sup>[16]</sup>。针对儿科暂时没有相关的血药(谷)浓度标准,2009 年,美国感染病学会、卫生系统药师协会推荐:为确保成人患者严重 MRSA 感染的治愈率(如菌血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎、肺炎、坏死性筋膜炎),万古霉素的血药(谷)浓度应维持在 15~20 μg/mL<sup>[17]</sup>。目前在不少医院儿科应用万古霉素进行血药浓度监测已成为常规,但其监测结果往往达不到成人的水平。有研究指出,儿科应用万古霉素,若按常规推荐剂量治疗效果不佳时,可考虑参照成人标准适当增加剂量,实现血药(谷)浓度达到 15~20 μg/mL,以获得较满意的疗效<sup>[18]</sup>。国外研究发现,将万古霉素的日剂量提高至 60 mg/kg,有助于达到上述推荐的血药(谷)浓度范围<sup>[19]</sup>。笔者曾借助药动力学软件(Phoenix WinNonlin 6.0 软件)模拟不同优化给药方案下万古霉素达稳态后峰、谷浓度的变化情况,并采用蒙特卡罗模拟(MCS)评价不同给药方案对万古霉素在重症感染患儿体内的 PK/PD 指标的达标概率(PTA)。结果发现,在提高日剂量的同时,适当延长万古霉素的滴注时间,可使 PTA 从 51.73% 上升至 87.5%<sup>[20]</sup>。因此,对于一些 MRSA 导致的脑膜炎、感染性心内膜炎、骨髓炎,临床药师应结合血药浓度监测及临床治疗情况,必要时将日剂量提高至 60 mg/kg,同时延长单次静

脉滴注时间。与此同时,为了避免盲目监测万古霉素的血药浓度,造成不必要的经济浪费,临床药师提出只有在下述情况时才有必要监测<sup>[21]</sup>:(1)基础疾病为恶性肿瘤,现有资料表明因特殊的病理生理状态导致患儿体内的万古霉素清除率较高;(2)同时接受具有肾功能受损风险的药物治疗,如氨基糖苷类药物等;(3)已经存在肾功能受损;(4)接受体外循环治疗;(5)万古霉素的日剂量超过 40 mg/kg。这些药学建议对确保儿科抗感染治疗安全、有效起到了重要的作用。

### 4 排除 ADR 对儿科抗感染治疗的干扰

作为 ADR 高发群体之一,儿科患儿的药物使用一直受到高度重视。特别是评估药物对肝、肾功能的影响已达成共识,如,在万古霉素的使用过程中,可参考如下指标监测患儿急性肾功能不全的发生:若用药过程中 48 h 血肌酐浓度上升值  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ,或上升值大于用药前基础值的 50%(儿科血肌酐浓度与年龄有关),或超过 6 h 的尿量  $\leq 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ <sup>[22]</sup>。

不少药品说明书中会提及“肝、肾功能受损时慎用”等表述,但缺乏进一步的资料说明如何“慎用”,或肝、肾功能受损时如何通过减少药物用量来提高安全性,因此给存在肝、肾功能受损的患儿制订用药方案时带来困惑。作为临床药师,通过自身拥有的专业的、全面的 ADR 知识,帮助临床医师权衡用药受益和风险是一个非常有意义的药学服务切入点。

如,阿昔洛韦是一种常用抗病毒药,但其说明书提示:肝功能受损者慎用。据国外相关流行病学资料显示,阿昔洛韦的主要 ADR 是肾损害和血小板减少,偶有无症状且自限性的轻度到中度谷丙转氨酶升高,并多发生在高剂量静脉用药过程中<sup>[23]</sup>。从药理机制上分析,阿昔洛韦主要在受病毒感染的细胞内代谢,很少通过肝脏代谢<sup>[4]</sup>。故对于轻度肝功能受损的患儿,临床药师建议医师有必要根据病情治疗需要,继续按照常规剂量使用阿昔洛韦,无需过度担心其可能对患儿肝功能造成的损害。

又如,在儿科常用的抗感染药物中,很多均对嗜麦芽窄食单胞菌耐药,此时,磺胺类药仍可作为首选品种之一<sup>[24]</sup>。针对已经存在轻度肝损伤的患儿,如何权衡利弊持续用药是一个棘手的问题。相关 PK 资料显示:(1)复方磺胺甲噁唑在体内有肝和肾两种代谢途径,制剂中两种成分的 50% 都是经肾脏排泄,从而提示肝功能受损时,更多的药物可经肾脏排出体外<sup>[4]</sup>;(2)虽然复方磺胺甲噁唑 50% 经肝脏代谢,其主要代谢酶是乙酰化和葡醛酸化两种二相代谢酶,而肝功能受损时主要受影响的是细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP)一相代谢酶<sup>[25]</sup>。由此,临床药师可建议医师,患儿轻度肝功能受损时,无需调整剂量;只有严重肝实质受损时才考虑禁用,肝功能受损并不是磺胺类药物使用的绝对禁忌证。

针对临床出现的疑似ADR需仔细甄别,以免误判影响临床治疗。笔者科室曾收治1例新生儿坏死性小肠结肠炎肠造瘘术后并发真菌血流感染的患儿。根据相关文献和指南,使用氟康唑进行治疗,临床医师最初采用每日6 mg/kg的剂量,由于是侵袭性血流感染,临床药师建议将剂量提高至每日12 mg/kg<sup>[26]</sup>。剂量调整1 d后,发现患儿的血尿素氮从6.0 mol/L增高至9.0 mol/L,临床医师遂将剂量下调至每日6 mg/kg,但随后真菌感染指标监测显示未明显回落。临床药师遂重新梳理患儿的相关病史与检查结果,发现患儿血尿素氮升高更可能与当时全身炎症反应较重、未获得肠内外营养支持而出现以分解代谢为主的新陈代谢模式相关,而非重点考虑氟康唑所致的ADR,随后的文献查阅进一步支持了这一判断<sup>[27]</sup>。医师采纳了临床药师的建议,将氟康唑的剂量上调至每日12 mg/kg,用药1周后复查真菌G试验数值明显回落,提示抗真菌治疗有效。治疗期间,随着肠外营养的跟进,患儿的尿素氮水平也逐渐回落至正常范围。

在上述治疗过程中,临床药师不再仅仅局限于对药物本身的认识,而是从整体治疗角度综合分析影响检验指标的因素,从而协助医师排除了ADR对治疗决策的干扰。

## 5 在充分遵循指南的同时还需兼顾患儿家庭的经济因素

卫生经济学是临床医疗过程中不可回避的话题。我国幅员辽阔,各地区经济发展相对不平衡,在治疗方案的制订过程中应充分遵循指南的选药建议,同时还需兼顾患儿家庭的经济承受能力,因为这是关乎治疗方案能否顺利实施的关键。

曾有1例18个月大的感染性心内膜炎患儿,血培养示溶血葡萄球菌与近平滑念珠菌均呈阳性,临床经验性选用万古霉素与氟康唑进行治疗。虽然药敏试验结果提示近平滑念珠菌对氟康唑敏感,但鉴于真菌性心内膜炎的高复发率与病死率,目前的相关研究并不推荐单药治疗<sup>[28]</sup>。参考美国抗微生物治疗指南《热病》第44版中的推荐:针对念珠菌性心内膜炎,首选两性霉素B或卡泊芬净单用,或联用5-氟胞嘧啶<sup>[29]</sup>。鉴于患儿已接受万古霉素治疗溶血葡萄球菌,为了避免加重对肾功能的影响,医师未考虑首选两性霉素B抗真菌治疗,而是选用了卡泊芬净。但卡泊芬净对近平滑念珠菌的MIC较高,为了确保疗效一定要用足剂量<sup>[30]</sup>。经过预算,整个疗程仅卡泊芬净的治疗费用就将高达数万元,而患儿家庭的经济状况难以承受,拒绝使用该药。由于该患儿1年前曾接受过伏立康唑抗真菌治疗,且当时耐受性良好并取得了较好的疗效,因此提出仍希望使用伏立康唑。临床药师查阅资料后发现,国外已有多例2岁以下患儿接受伏立康唑治疗成功的报道<sup>[31]</sup>。ADR在该年龄段患儿中

并没有特别突出的报道,仅以视力障碍、皮疹、轻度或中度肝酶升高等为代表。伏立康唑引发视力障碍后很少需要停药治疗,大多数症状随着治疗的进行会逐渐自行减轻或消退,目前也尚无因伏立康唑对视网膜造成永久损害的报道。其引起的皮疹大多也是较轻微的,极少引发表皮坏死松懈综合征等重度皮肤损害,但在治疗中,需尽可能避免阳光直射以免引发皮肤光敏反应。其引发的肝损伤也以肝酶升高为主,大多数无临床症状,若肝酶进行性升高则可减量或停用,停药后会逐渐缓解<sup>[32]</sup>。如果选用伏立康唑治疗,预计治疗费用会降低很多,最终经医师和患儿家长协商,确定选用伏立康唑。由此可见,在抗感染用药方案的制订中,在充分遵循指南的同时,还需兼顾患儿家庭的经济因素,从而给患儿提供一个切实可行的治疗方案。

综上所述,面对严峻的儿科危重症抗感染治疗,临床药师可充分运用自身所掌握的药学专业知识,在小儿重症监护室抗感染治疗中开展药学服务,协助临床医师制订、优化抗感染用药方案,确保治疗过程的安全、有效、经济。

## 参考文献

- [1] Liu L, Hope L, Cousens S, *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832):2151-2161
- [2] Drew RJ, Turton JF, Hill RL, *et al.* Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital[J]. *J Hosp Infect*, 2013, 84(4):300-304.
- [3] Maltezos HC, Kontopidou F, Katerelos P, *et al.* Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(4):e151-e154.
- [4] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:346-347.
- [5] Ruhl DS, Cable BB, Martell DW, *et al.* Medication associated with hearing loss: 25 years of medical malpractice cases in the United States[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(3):431-437.
- [6] 宋乐乐,邢蓉.儿科超说明书用药的问题与对策[J]. *中国药房*, 2016, 27(2):262-264.
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(6):410-444.
- [8] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7):e25-e76.

- [ 9 ] Cheston B, Cunha MD, Burke A, et al. *Antibiotic essentials* [M]. 12th edition. Burlington: Jones&Bartlett Learning, 2013:6-7.
- [10] Zarkotou O, Pourmaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(12):1798-1803.
- [11] Lee GC, Burgess DS. Treatment of klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2012, 13(12):11-32.
- [12] Tambyah PA, Hara GL, Daikos GL, et al. Treatment of extensively drug-resistant gram-negative infections in critically ill patients: outcome of a consensus meeting at the 13th Asia-pacific congress of clinical microbiology and infection[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2013, 1 (3) : 117-122.
- [13] Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(8):1135-1141.
- [14] Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria[J]. *Int J Antimicrob Agent*, 2014, 43 (1) : 52-59.
- [15] 周佳, 蔡和平, 王学彬, 等. 败血症影响药动学行为的病理生理机制及其对抗生素 TDM 监测的指导[J]. *药品评价*, 2013, 10(8):27-31.
- [16] 周佳, 朱晓东. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的现状与治疗进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(2): 125-128.
- [17] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3):325-327.
- [18] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285-292.
- [19] Eiland LS, English TM, Eiland EH. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45 (5) : 582-589.
- [20] 周佳, 朱月钮, 张明军, 等. 基于儿科万古霉素血药浓度监测模拟临床给药方案优化的研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(6):383-386.
- [21] Thomas MP, Steele RW. Monitoring serum vancomycin concentrations in children: is it necessary? [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(4):351-353.
- [22] Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37 (2):95-101.
- [23] Nunez M. *Hepatic toxicity of antiviral agents*. In: *Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease* [M]. 3rd edition. Amsterdam: Elsevier, 2013:505-518.
- [24] 张永信. 难治性感染性疾病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007:81-85.
- [25] Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, et al. Dose adjustment in patients with liver disease[J]. *Drug Saf*, 2005, 28 (6):529-545.
- [26] Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(4):772-784.
- [27] Sobotka L, Soeters PB, Raguso CA, et al. Basics in clinical nutrition: nutritional support in critically ill and septic patients[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 5(2):e97-e100.
- [28] Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of candida endocarditis: a meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2011, 90(4):237-249.
- [29] Jay P. Sanford. 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 44版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015:115-116.
- [30] Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Pediatric antifungal agents[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2009, 22 (6):553-558.
- [31] Doby EH, Benjamin DK, Blaschke AJ, et al. Therapeutic monitoring of voriconazole in children less than 3 years of age: a case report and summary of voriconazole concentrations for 10 children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(6): 632-635.
- [32] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (5) : 630-637.

(收稿日期:2017-03-28 修回日期:2017-06-20)

(编辑:杨小军)