

结合PK/PD理论、内生肌酐清除率及降阶原则评价血液透析并发肺部感染患者抗菌药物应用的合理性

邓昕^{1*}, 宋香清^{2,3}(1.郑州市第六人民医院药剂科, 郑州 450035; 2.湖南省肿瘤医院药学部, 长沙 410013; 3.中南大学湘雅医院临床药师培训基地, 长沙 410008)

中图分类号 R969;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2864-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.31

摘要 目的:利用PK/PD理论、内生肌酐清除率(CCr)及降阶原则分析血液透析并发肺部感染患者抗菌药物用法用量及更换时机的合理性,并为抗菌药物的合理应用提供参考。方法:从抗菌药物药动/药效学(PK/PD)理论的主要评价参数药物浓度高于最低抑菌浓度的时间($T_{>MIC}$)、AUC/MIC、 c_{max}/MIC ,结合CCr分析抗菌药物给药剂量,利用降阶原则评价抗菌药物的降阶处理,并以此为依据优化用药方案。结果:通过PK/PD理论及CCr分析,患者抗菌药物的用法用量在一定程度上欠合理,降阶处理的时机过早。结论:PK/PD理论及CCr是肾功能不全患者抗菌药物有效应用并优化给药方案的依据,医师的经验性用药方案应该以药理学理论为指导,以便为患者提供安全、有效和合理的个体化用药。

关键词 PK/PD理论;降阶原则;血液透析;肺部感染;抗菌药物

Evaluation of the Application Rationality of the Antibiotics of Lung Infection in Hemodialysis Patients with PK/PD Theory, CCr and Degraded Principle

DENG Xin¹, SONG Xiang-qing^{2,3} (1.Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Sixth People's Hospital, Zhengzhou 450035, China; 2.Dept. of Pharmacy, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410013, China; 3. Clinical Pharmacist Training Base, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the rationality of usage and dosage of antibiotics and replacement timing with PK/PD theory, CCr and degraded principled, and to provide reference for rational use of antibiotics. METHODS: The doses of antibiotics was analyzed with the main evaluation parameters ($T_{>MIC}$, AUC/MIC, c_{max}/MIC) of PK/PD theory and CCr, and the degraded principle was adopted to evaluate the degrading of the antibiotics, and the programs was optimized on the basis of above results. RESULTS: The usage and dosage of antibiotics were not reasonable to some extent by the analysis of PK/PD theory and CCr; the degraded was carried out untimely. CONCLUSIONS: PK/PD theory and CCr are the effective application basis of antibiotics and the optimized regimen in patients with renal insufficiency, and the empiric regimen of the physician should be based on pharmacy theory so as to provide patients with safe, effective, rationale and individualized treatment scheme.

KEYWORDS PK/PD theory; Degraded principle; Hemodialysis; Lung infection; Antibiotics

血液透析是肾功能不全终末期患者净化血液、延长生命的一种重要的治疗手段^[1]。由于患者肾脏病变等其他综合因素,免疫功能难免受损,血液透析患者易出现严重的感染性并发症,是仅次于心血管并发症导致血液透析患者死亡的主要危险因素,也是导致血液透析患者住院的主要原因^[2],而且感染可能会进一步加速病情进展^[3],故有效安全的抗感染治疗成为重要的对症治疗手段。由于血液透析患者肾功能低下,故抗菌药物的用药方案有别于肾功能正常的患者。药动学(PK)/药效学(PD)理论是多数学者倡导抗菌药物安全有效应用的一种方法,越来越多的临床数据也支持这一理论的可行性^[4-6],同时内生肌酐清除率(CCr)是肾功能不全患者抗菌药物调整剂量最具参考价值的指标。因此本文结合PK/PD理论、CCr及降阶原则对血液透析患者肺部感染抗菌药物的合理性应用进行分析,供广大同行借鉴和指正。

1 病例资料

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0371-55132906。E-mail:hn-dengxin@163.com

1.1 患者病史简介

患者,男性,62岁,体质量61.75 kg。2012年11月10日因手指外伤化脓感染后出现肉眼血尿,小便全程红色,伴尿量急剧减少(约400~500 ml/d),当地医院诊断为泌尿系统感染,予环丙沙星缓释片0.5 g,qd,症状无明显缓解。13日出现颜面部和双下肢凹陷性水肿,尿量进行性减少至约200 ml/d,伴恶心、腹泻、里急后重,解黄色水样便(约5~7次/d),未予特殊处理。21日我院门诊检查示血清肌酐1 330.0 $\mu\text{mol/L}$,行血液透析。28日第1次入住河南郑州市第六人民医院(以下简称“我院”),治疗后病情好转出院。

出院后规律服药并透析(3次/周),小便呈浓茶色(约400~500 ml/d),颜面部及双下肢浮肿。2012年12月25日第2次入院,入院后患者畏寒发热,体温最高39.5 $^{\circ}\text{C}$,双肺呼吸音粗,可闻及湿啰音,结合胸片结果考虑存在导管相关性感染可能,予以拔除右颈内静脉置管,送导管尖端查革兰染色、细菌培养、厌氧菌培养均阴性,予以右股静脉插管继续维持透析治疗。先后予以阿莫西林克拉维酸钾、亚胺培南/西司他丁、哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗后,于2013年1月8日出院。

出院后转院继续治疗,规律服药和透析(3次/周),小便呈淡茶色(约1 000~1 100 ml/d),血压控制可,颜面部及双下肢轻度浮肿,咳嗽咳痰较前明显好转,无畏寒发热、腹泻腹痛等症状,2013年1月15日为行环磷酰胺冲击治疗第3次入院。入院时诊断有肺部感染,予以哌拉西林/他唑巴坦和阿奇霉素联合抗感染治疗。

合抗感染治疗。

1.2 抗感染药物治疗及相关检查

患者3次入住我院,针对住院过程中使用抗菌药物作如下总结,表1表示患者3次入院时的血清肌酐值(SCr)以及住院中的相关检查及用药医嘱。

表1 患者3次入院时的SCr及住院中的相关检查及用药医嘱

Tab 1 Sc_r, related examination and medical order of patients when being admitted to hospital for three times

入院次数及住院时间	抗感染药	住院时间		
		第1次住院2012年11月28日-12月18日	第2次住院2012年12月25日-2013年1月8日	第3次住院2013年1月15-22日
感染诊断		肺部感染(院感)	肺部感染	肺部感染
抗感染药物用法用量及用药持续时间	阿莫西林/克拉维酸钾		2.4 g, q8h, ivgtt (12月25-27日)	
	亚胺培南/西司他丁		0.5 g, q8h, ivgtt (12月27-30日)	
	哌拉西林/他唑巴坦	①4.5 g, q8h, ivgtt (12月3-7日) ②2.25 g, q8h, ivgtt (12月7-8日)	4.5 g, q12h, ivgtt (12月30日-1月7日)	①4.5 g, q12h, ivgtt (1月16-19日) ②4.5 g, q8h, ivgtt (1月19-21日)
	阿奇霉素片		0.5 g, qd, po (①12月26-29日 ②1月4-7日)	0.5 g, qd, po (1月16-21日)
入院时血肌酐(μmol/L)		1 330.0	692.0	603.0

2 对抗菌药物的合理性应用分析

2.1 基于PK/PD理论评价抗菌药物用法用量的合理性

PD的重要指标包括最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC),但两者只能反映药物对细菌抑菌或杀菌活性的高低,并不能说明药物抑菌或杀菌活性持续时间的长短,也不能反映药物与细菌停止接触后是否有抗生素后效应(PAE)等。诸多研究表明MIC与临床结果并不完全一致,不能很好预测临床结果,根据MIC设计给药方案并不理想^[6-8]。PK可了解抗菌药物在血液循环、体液和组织中浓度的高低及持续时间,但PK参数与药物抗菌作用之间的关系并不明确。故只有将PK和PD结合才能制订有效的治疗方案,达到最佳的临床和细菌学疗效。

根据PK/PD特点^[9],抗菌药物大致分为以下3类:(1)浓度依赖性药物。如氨基糖苷类和氟喹诺酮类等,其杀菌作用取决于峰浓度(c_{max}),一定范围内浓度越高杀菌力越强,而与作用时间关系不密切,可通过提高 c_{max} 来提高临床疗效。其PK/PD的主要评价参数有 AUC_{0-24h}/MIC (即AUC)和 c_{max}/MIC 。(2)时间依赖性且PAE较短者。如大多数β-内酰胺类和林可霉素类等,其 c_{max} 相对不重要,而药物浓度维持在MIC以上的时间更为重要。其PK/PD的主要评价参数为 $T_{>MIC}$ 和药-时曲线下面积(AUC)>MIC。如广谱头孢菌素,一般认为 $T_{>MIC}$ 超过给药间隔的40%,对临床葡萄球菌属抗感染疗效最佳^[10]。对于这类药物,当药物浓度在MIC的4倍以上时,即使再增加药物剂量也不会增加多少疗效,相反,过大剂量还会导致全身性不良反应和耐药几率增加^[11]。(3)时间依赖性且PAE较长者。如阿奇霉素、链阳菌素、糖肽类以及唑类抗真菌药等其PK/PD的主要评价指标是 AUC_{0-24h}/MIC 。抗菌药物的药-时曲线与抗菌作用模式及相关参数释义见图1。

根据文献^[12-13],院内获得性肺炎病原菌以包括铜绿假单胞菌和大肠埃希菌的革兰阴性(G⁻)杆菌为主,而社区获得性肺炎以肺炎链球菌等革兰阳性(G⁺)球菌最为多见,故以上述主要致病菌来确定患者使用过的抗菌药物的PK/PD相关参数。

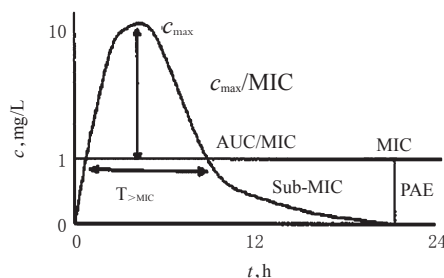


图1 抗菌药物的药时曲线与抗菌作用模式及相关参数释义
Fig 1 Drug concentration-time curve of antibiotics, antibacterial action model and related parameters paraphrase

患者使用过的抗菌药物除阿奇霉素是大环内酯类外,都是β-内酰胺类,其PK/PD的评价参数分别是 AUC_{0-24h}/MIC 和 $T_{>MIC}$ 超过给药间隔的40%。这些抗菌药物的PK/PD参数见表2。

假设上述抗菌药物的药动学模型为单房室模型,则符合一级动力学消除的静脉滴注多剂量给药的药物浓度动力学公式表达如下:

$$\text{公式① } c_n = X_0(1 - e^{-nk\tau})e^{-k\tau}/(1 - e^{-k\tau})V;$$

$$\text{公式② } (c_{max}^{ss}) = X_0/(1 - e^{-k\tau})V;$$

口服多剂量给药的药物浓度公式表达如下:

$$\text{公式③ } c_n = FX_0K_a/V(K_a - K)[(1 - e^{-nk\tau})e^{-k\tau}/(1 - e^{-k\tau}) - (1 - e^{-nk\tau})e^{-K_a\tau}/(1 - e^{-K_a\tau})].$$

k :消除速率常数; X_0 :给药剂量; V :表观分布容积; n :给药次数; c_n :经过第 n 次给药后 t 时间点的血药浓度; τ :给药时间间隔; c_{max}^{ss} :稳态时最大血药浓度; K_a :吸收速率常数; F :生物利用度

由公式①和公式②,可推得公式④ $c_n = c_{max}^{ss}(1 - e^{-nk\tau})e^{-k\tau}$,以本患者使用的阿莫西林/克拉维酸钾(2.4 g, q8h, ivgtt)为例,当患者血药浓度达到稳态时,则稳态血药峰浓度 $c_{max}^{ss} = 108.3 \text{ mg/L}$ [肾功能不全患者因消除减慢 c_{max}^{ss} 会大于此数值],当阿莫西林/克拉维酸钾开始失去杀菌效应时,则 c_n 会下降到MIC以下。当阿莫西林/克拉维酸钾体内血药浓度从 c_{max}^{ss} 下降到MIC时,设

表2 患者住院中使用过的抗菌药物的常用PK/PD参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of antibiotics used during the hospitalization

PK/PD 参数	抗菌药物			
	阿莫西林克拉维酸钾(以静脉滴注2.4 g计算)	亚胺培南/西司他丁(以静脉滴注0.5 g计算)	哌拉西林/他唑巴坦(以静脉滴注4.5 g计算)	阿奇霉素片(以口服0.5 g计算)
MIC, mg/L	0.02	1	不详	1~16 mg/L
$t_{1/2}$, h	1.3(5~20)	1.0(4)	1.0(3)	35~48(不详)
c_{max} , mg/L	108.3	21~58	298	0.4~0.45
消除速率常数 k_e , h	0.533(0.137~0.035)	0.693(0.173)	0.693(0.231)	0.020~0.014(不详)
F, %				37%

注:本表中数据摘自2005年版《实用抗感染治疗学》,括号内数据表示肾功能低下时的数据

Note: the data of the tablet come from *Practical Pharmacology of Anti-infective Agents* (2005 edition), the data in bracket means renal hypofunction

此段时间间隔为 Δt 。故将 $c_{max}^{ss} = 108.3 \text{ mg/L}$ 、 $MIC = 0.02 \text{ mg/L}$ 、 $n = 1$ (即静脉滴注1次)、 $\tau = 8$ (即患者的实际给药时间间隔)、 $t_{1/2} = 5$ (以患者肾功能低下时阿莫西林克拉维酸钾的消除最短半衰期计算)代入公式④,可得 Δt 为59.40 h。当然这一数据只是整个 $T_{>MIC}$ 的一部分,因为上述数据仅表示药物浓度达到 c_{max}^{ss} 后下降到MIC的时间段,并没有考虑到药物从静脉滴注开始血药浓度上升到达MIC再上升到 c_{max}^{ss} 这一时间段。这一数值远远大于患者实际给药时间间隔的40%即3.2 h(8×40%),当然具有超长久的持续杀菌效应。理论上这正是时间依赖性抗生素所需要的理想结果,也就是说对于时间依赖性抗生素我们希望 $T_{>MIC}$ 的时间段越长越好;但对于肾功能低下患者,由于药物的消除半衰期延长,过短的给药时间间隔(患者的q8h相对于59.40 h)和过大的给药剂量(患者使用的单次给药剂量2.4 g相对于说明书推荐的单次给药剂量1.2 g)既增加不了多少疗效,而且还可能会导致全身性不良反应和耐药几率的增加^[11]。据此,笔者认为阿莫西林/克拉维酸钾的用法用量一定程度上不妥,建议给药方案改为1.2 g、q24h,甚至可改为首次负荷剂量1.2 g,然后每24 h给予0.6 g,这与阿莫西林/克拉维酸钾说明书推荐的给药方案相符。同理,计算亚胺培南/西司他丁的 $T_{>MIC}$ 的时间间隔)为16 h,远大于实际给药时间间隔的40%,故上述给药方案一定程度上也是不合理的。笔者认为为避免药品不良反应,建议更改亚胺培南/西司他丁为0.5 g、q12h,甚至0.25 g、q12h行抗感染治疗,这与说明书推荐的给药方案也相符。

2.2 基于CCr评价抗菌药物用法用量的合理性

根据肾功能减退程度调整给药方案是抗感染治疗有效而安全的重要措施,尤其是具有肾毒性的抗菌药物。由于CCr与肾小球滤过率(GFR)基本呈平行关系,可定量正确反映患者肾功能状态,故以CCr估算肾功能损害程度并以此调整给药剂量最具参考价值^[14]。

虽哌拉西林和他唑巴坦可分泌至胆汁经粪便排出,两者的消除半衰期在肾功能减退时延长不显著,药物蓄积的可能性小,导致的其他不良反应也少见^[15]。但大剂量给药时,偶可出现青霉素脑病,尤易出现在肾功能衰竭患者中^[14]。同时《中国医师药师临床用药指南》及药品说明书指出:血液透析患者除医院获得性肺炎外,其他所有适应证的最大剂量为2.25 g、q12h,医院获得性肺炎的最大剂量为2.25 g、q8h;由于血液透析可清除给药剂量的30%~40%,血液透析当天每次透析结束后需另加本品0.75 g。经分析:患者3次入院时的CCr分别为4.43、8.51、9.76 ml/min,均小于10 ml/min,已处于尿毒症期;并且该患者每周以3次的频率进行血透,其中有2~3 d的间歇期,间歇期内药物总的用药剂量至少达18 g(以4.5 g、q12h计

算),很可能导致药物蓄积性毒性。患者第1次肺部感染为医院获得性肺部感染,予4.5 g、q8h静脉滴注;第2、3次肺部感染予4.5 g、q12h,甚至4.5 g、q8h静脉滴注,给药剂量或给药频次似乎偏高。亚胺培南/西司他丁能提高中枢神经系统兴奋性而导致癫痫发作,特别在肾功能减退(尤其CCr<20 ml/min时)或剂量过大时,癫痫发生率更高^[14],故应严格按照患者CCr给药。该患者CCr<10 ml/min,鉴于亚胺培南/西司他丁的中枢神经系统不良反应,推荐用量为0.25 g、q12h,由于血液透析可清除本品,建议血液透析当天透析结束后补加0.25 g。同理,阿莫西林/克拉维酸钾推荐静脉滴注首剂1.2 g,后每24 h以0.6 g维持,因血液透析可清除本品,应在透析后补充0.6 g。

上述理论分析与相关资料推荐的用法用量,与根据PK/PD理论的药动学公式计算出来的结果相一致。根据PK/PD理论的药动学公式计算出来的结果指出患者使用的抗菌药物确实存在给药剂量过大或给药时间间隔过短。这两种方式的分析结果相互证明了该患者使用的抗菌药物存在一定程度的不合理性。其实对于时间依赖性的哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸钾以及亚胺培南/西司他丁,如低剂量显示良好的抗菌效果时没必要再加大剂量,否则不仅增加不了多大的抗菌效果,还会导致全身性不良反应和耐药几率的增加。

阿奇霉素以原形约50%自胆管、约12%自尿中排出,消除半衰期长达35~48 h。因血液透析对本品基本不清除,而且仅少部分药物从肾脏排出,肾功能不全时,无需作剂量调整。故对大部分感染可选用3 d或5 d方案,即每日0.5 g顿服,连用3 d;或第1天0.5 g顿服,后4天每日0.25 g一次性服用。对于该患者,阿奇霉素的用药方案基本合理。

2.3 基于降阶原则评价抗菌药物更换时机的合理性

降阶治疗包括2个阶段^[6]:第一阶段是使用广谱抗菌药物的经验性治疗;第二阶段是根据微生物学检查和药敏结果降级使用相对窄谱、具有针对性的抗菌药物。患者第2次住院期间肺部感染使用了阿莫西林克拉维酸钾、亚胺培南/西司他丁以及哌拉西林/他唑巴坦分别联合阿奇霉素抗感染治疗。对于老年人或有基础疾病患者的肺部感染,一般选择第二代头孢、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂,或联合大环内酯类、新喹诺酮类。鉴于第二代头孢和喹诺酮类对血液透析患者肾毒性原因,故一般选择 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂单用或联合大环内酯类。因此该患者抗感染治疗首选阿莫西林/克拉维酸钾联合阿奇霉素理论上说是合理的,但患者使用2 d后体温不降反升,白细胞和中性粒细胞计数仍然 $>10.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,感染症状无好转。究其原因可能有二:①过早撤药。感染症状改善及反映感染的指标是否好转是抗菌药物与病原微生物相互斗争的过程,一般来说在抗菌药物使用3 d后才会表现出来。针对此

种情况,建议上述给药方案使用3~4 d后,根据患者体温及感染相关检查指标是否改变再作调整。②降阶治疗的起始抗菌药物选择不当,没有充分覆盖所有可能的致病菌。对于危重患者反复感染,并在之前接受过抗菌药物治疗的患者,应考虑细菌耐药性问题,早期经验治疗应及时选用强有力的广谱抗菌药物或联合用药以拓宽抗菌谱,充分覆盖所有可能的致病菌,在治疗初期即给予充分治疗。该血液透析患者反复并发肺部感染,有广谱抗菌药物用药史,可能存在细菌耐药问题,如降阶梯治疗的起始用药首选碳青霉烯类抗生素可能会更有效。碳青霉烯类如亚胺培南/西司他丁钠除抗菌作用强抗菌谱广外,而且对超广谱 β -内酰胺酶也有较好的稳定性,相关文献报道常见G⁻菌对碳青霉烯类的耐药率很低^[17];同时结合我院2012年前三季度常见肺部感染致病菌对亚胺培南/西司他丁的耐药率低(几乎不耐药)的药敏结果,亚胺培南/西司他丁可能会更适用于作为严重感染患者经验治疗的起始用药。

该患者在使用阿莫西林/克拉维酸钾联合阿奇霉素出现上述现象后,换用了亚胺培南/西司他丁联合阿奇霉素抗感染治疗,2 d后咳嗽咳痰症状减轻,体温恢复正常,但白细胞和中性粒细胞计数仍然偏高($>10.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$),便停用了上述给药方案,降阶改为哌拉西林/他唑巴坦联合口服阿奇霉素。根据文献^[18],降阶治疗至少满足以下几条标准:①感染的临床症状及体征已显著改善或消失;②患者24 h内体温正常或最高体温不超过37.9℃;③重复检测,连续2次外周血白细胞计数及分类计数中性粒细胞百分比正常。一般来说,社区获得性肺炎临床病情稳定的平均时间为3 d,对于更严重的患者,病情稳定所需的时间为4~6 d,之后再予以降阶或序贯治疗,过早的降阶可能会增加细菌的耐药几率。患者亚胺培南/西司他丁联合阿奇霉素的治疗方案只使用了2 d便行降阶治疗,可能为时过早,建议继续治疗2~4 d后,根据患者白细胞和中性粒细胞计数再作降阶调整。同时,根据降阶梯治疗第二阶段原则,该患者依然选用广谱的哌拉西林/他唑巴坦可能欠妥,建议留取标本做微生物学检查和药敏,并以此更换针对性更强的、相对窄谱的抗菌药物,以减少细菌耐药,避免广谱抗菌药物的不良反应。

3 讨论

回顾该病例抗菌药物的使用情况,发现主要涉及的问题是血液透析患者的药物选择、剂量调整、换药时机和药品不良反应等。因血液透析患者特殊的生理、病理条件,导致其药物治疗方案和可能发生的药品不良反应均不同于正常患者。医师虽具有十分丰富的诊断治疗知识和用药经验,但对于特殊人群用药的PD和PK等知识相对欠缺。PK/PD理论是制订安全有效的抗感染治疗方案的原则,CCr是肾功能不全患者药物剂量调整的参考指标,对于血液透析并发肺部感染的患者,临床医师应该结合PK/PD理论与CCr制订个体化给药方案。对于感染严重的患者,抗菌药物的选择应充分考虑细菌耐药性以及既往抗菌药物用药史,降阶换药时机应符合抗菌药物PK相关理论以及疾病本身恢复的进展过程,尽量减少药品不良反应,使患者获得更优良的医疗服务。

参考文献

- [1] 劳海燕,杨敏,林秋晓,等.透析用水和透析液中细菌内毒素考察[J].中国药房,2008,19(1):46.
- [2] 陈晓农,陈楠.血管通路相关的感染[J].中国血液净化,2009,8(7):359.
- [3] 孙世澜.急性肾小球肾炎的病因和分类[J].内科急重症杂志,2002,8(3):148.
- [4] Dagan R, Klugman KP, Craig WA, et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(2): 129.
- [5] Cazzola M, Di Perna F, Boveri B, et al. Interrelationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefaclor advanced formulation in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *J Chemother*, 2000, 12(3): 216.
- [6] Craig WA. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Re-evaluating current antibiotic therapy [J]. *Respir Med*, 2001, 95(Suppl A): 12.
- [7] Fridmodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19(4): 333.
- [8] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(1): 1.
- [9] Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993, 12(Suppl 1): S6.
- [10] Holly MM, Maryanne B, Dadong L, et al. Pharmacodynamic assessment of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2001, 45(7): 2092.
- [11] Janknegt R, Wijnands WJ, Stobberingh EE. Antibiotic policies in dutch hospitals for the treatment of pneumonia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34(3): 169.
- [12] 肖琴,庄俊媛.我院外科抗菌药物临床应用状况分析[J].中国现代医生,2008,46(21):140.
- [13] 解斌,董震海,王建忠,等.实用新药学[M].北京:中国医药科技出版社,2007:532.
- [14] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2005:155-158,202-203,282-283.
- [15] 韩培红,冯国梁.哌拉西林他唑巴坦的不良反应及防治[J].中国药业,2010,19(7):84.
- [16] 易冬玲,陈东风.抗菌药物降阶梯治疗特点及临床应用[J].重庆医学,2011,40(21):2162.
- [17] 熊瑛,陈孝治.抗菌药物给药方案的研究进展[J].中国药房,2004,15(4):247.
- [18] 李光辉.应用抗生素序贯疗法应注意的几个问题[J].中国实用儿科杂志,2003,18(4):200.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-11-16)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA)收录期刊,欢迎投稿、订阅