

特征[J]. 中国抗感染化疗杂志,2002,2(3):170-172.

- [5] 朱成冬,徐英青,王 辉,等. 1 种新的  $\beta$ -内酰胺酶 CTX-M 族及其临床意义[J]. 感染性疾病新动态,2000,3(2):2.
- [6] NORRBY S R, FINCH R G, GLAUSER M. Monotherapy in serious hospital acquired infections, a clinical trial of ceftazidime versus

imipenem/cilastatin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1993, 31 (9): 927-937.

- [7] HANCOCK R E. Resistance mechanisms in pseudomonas aeruginosa and other nonfermentantative gram-negative bacteria [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(Suppl 1):93-99.

# 根据浓度依赖型与时间依赖型抗菌药物的特点制定给药方案

石焕阶

(湖北省赤壁市人民医院药剂科,437300)

**[摘要]** 应用药效学体内活性指标和相关参数,综合分析并归纳浓度依赖型和时间依赖型抗菌药物对获得最佳临床和细菌学疗效的重要作用。浓度依赖型抗菌药物的  $C_{max}$  和药物浓度-时间曲线下面积(AUC)是体内效能的主要决定因素,对细菌清除和防止细菌产生耐药性密切相关,增加每次给药剂量,使  $AUC_{24}/MIC$  和  $C_{max}/MIC$  达较高水平,易达到最大杀菌作用;时间依赖型抗菌药物杀菌效果主要取决于血药浓度超过所针对细菌的最小抑菌浓度(MIC)的时间,其持续时间应超过给药期间的 40%~50% 才能获得最佳治疗效果。根据浓度依赖型和时间依赖型抗菌药物药理学参数及其特点,来制订临床治疗方案,对获得最佳的临床疗效,和指导临床合理用药具有重要意义。

**[关键词]** 抗菌药物;浓度依赖;时间依赖;药效学

**[中图分类号]** R978;R969.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)09-1222-02

抗菌药物对活体的治疗作用取决于其在体内的浓度和维持的时间,过去在评价抗菌药物治疗细菌感染性疾病时,通常采用药效学指标如最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)来反映药物抗菌活性的高低,但对药物抗菌活性所持续的时间长短和药物是否有抗生素后效应(PAE)及药物在体内的变化过程却无法了解<sup>[1]</sup>。近年来将药物浓度、作用时间和抗菌活性进行了整合,以药动学/药效学(PK/PD)的相关参数为依据,根据抗菌药物的抗菌活性存在浓度依赖和时间依赖关系和药动学特点,来制订临床治疗方案<sup>[2]</sup>,对获得最佳的临床和细菌学疗效以及指导临床合理用药有着重要意义。

## 1 根据抗菌药物的体内杀菌活性可分为浓度依赖型和时间依赖型

**1.1 浓度依赖型** 即药物浓度愈高,杀菌作用愈强。此类药物通常具有首剂效应(FEE)和较长的抗生素后效应(PAE)。PAE 是指抗生素作用于细菌一定时间停止接触后,其抑制细菌生长的作用仍可持续一段时间,此时间(h)即为 PAE<sup>[3]</sup>。PAE 的存在提示药物在血清和组织浓度低于 MIC 时仍能抑制细菌的生长,药物的有效性并未消失。

**1.1.1 浓度依赖型抗菌药物的药效学参数** 浓度依赖型抗菌药物的血药峰浓度( $C_{max}$ )和药物浓度-时间曲线下面积(AUC)是体内效能的主要决定因素,对细菌清除和防止细菌产生耐药性密切相关。24 h  $AUC/MIC$  ( $AUC$ ) > 125 时不但起效快,且

能有效杀灭细菌和抑制耐药菌株产生,临床有效率可 > 90%,故应该大剂量每日 1 次给药。其血药浓度  $C_{max}/MIC$  的比值应 > 8。研究表明,如果  $AUC > 100$  时,细菌即使未被清除,其对药物的敏感率仍维持在 > 90%;如果  $AUC < 100$ ,则耐药菌会逐日增加,最终细菌几乎全部耐药,最终导致治疗失败。

**1.1.2 浓度依赖型抗菌药物及其特点** 此类药物有氨基糖苷类、氟喹诺酮类、硝基咪唑类和两性霉素 B 等。其特点为:①抑菌活性与抗菌药物的浓度呈一定的正相关,当  $C_{max}$  大于致病菌 MIC 的 8~10 倍时,抑菌活性最强;②有较显著的 PAE;③血药浓度低于 MIC 时对致病菌仍有一定的抑菌作用。

**1.2 时间依赖型** 时间依赖型抗菌药物其杀菌效果主要取决于血药浓度超过所针对细菌的 MIC 的时间,与血药峰浓度关系不大。这些药物没有或很少有 PAE。

**1.2.1 时间依赖型抗菌药物的药效学参数** 时间依赖型抗菌药物  $C_{max}$  相对不重要,而药物浓度维持在 MIC 以上的时间对预测杀菌力更为重要<sup>[4,5]</sup>。时间依赖型抗菌要求血药浓度 > MIC,其持续时间应超过给药期间的 40%~50%。以通常剂量给药,血药浓度达到 MIC 值的 4~5 倍,其杀菌作用即处于饱和状态,药物浓度继续增高时,其杀菌活性及速率并无明显改变<sup>[6]</sup>。但杀菌活性与药物浓度超过细菌 MIC 时间的长短有关,血或组织内药物浓度低于 MIC 值时,细菌可迅速重新生长繁殖。这些药物没有或很少有 PAE,维持其血药浓度的时间取决于药物的半衰期。

**1.2.2 时间依赖型抗菌药物及其特点** 此类药物有  $\beta$ -内酰胺类(青霉素类、头孢菌素类),大环内酯类,林可霉素类,万古霉素等。其特点为:①当血药浓度超过对致病菌的 MIC 后,抑菌

**[收稿日期]** 2008-07-14

**[作者简介]** 石焕阶(1974-),男,湖北赤壁人,主管药师,学士,主要从事临床药学工作。电话:0715-5369127, E-mail: shj5158@126.com。

作用并不随抗菌药物浓度的升高而有显著增强,而与抗菌药物的血药浓度超过  $MIC$  的时间呈正相关,一般要求 24 h 内药物的血药浓度超过  $MIC$  的时间比应达 50% ~ 60%; ②仅有一定的 PAE 或无 PAE; ③血药浓度低于  $MIC$  时一般无显著的抑菌作用。根据有无 PAE 及 PAE 的长短,可将时间依赖性抗菌药物分为两类:一类基本无 PAE 的药物,包括青霉素类、多数头孢菌素类及氨基糖苷类;另一类有较明显的 PAE,包括林可霉素类、大环内酯类、万古霉素及碳青霉烯类。

## 2 根据浓度依赖型和时间依赖型抗菌药物药学参数及其特点,制订用药方案

### 2.1 浓度依赖型抗菌药物

选择所患疾病致病原敏感性较强的抗菌药物,增加每次给药剂量,使  $AUC_{24}/MIC$  和  $C_{max}/MIC$  达较高水平,易达到最大杀菌作用。由于  $AUC > 125$  和  $C_{max}/MIC$  的比值  $> 8$  时不但起效快,且能有效地杀灭细菌和抑制耐药菌株产生,临床有效率可  $> 90%$ ,故应该大剂量每日 1 次给药。如氨基糖苷类为每日 1 次。因为当革兰阴性菌暴露于氨基糖苷类时,在给药后 2 h 发生显著的适应性耐药,6 ~ 16 h 耐药性最高,24 h 细菌的敏感性部分恢复,40 h 左右完全恢复,耐药性持续的时间一般为  $14t_{1/2} \sim 18t_{1/2}$ 。传统的氨基糖苷类药物给药方案,第 2 次给药间隔时间通常为 8 ~ 12 h,此时细菌耐药性最大。所以不仅起不到杀菌作用,而且会加大细菌耐药性的发生<sup>[7]</sup>。所以氨基糖苷类大剂量一次使用,不仅使  $C_{max}/MIC$  的比值  $> 8$ ,临床有效率达到 90%,而且还可显著减少耳肾毒性。但喹诺酮类药物与其不良反应有明显的浓度依赖性及中枢神经系统毒性,所以不能采用每日 1 次给药方法。喹诺酮类药物推荐每日 1 或 2 次给药。所以临床上限制喹诺酮类使用较高的剂量,也不建议日剂量集中使用。应用  $AUC$  参数,可有效药物地预计喹诺酮类药物的临床治愈率。研究表明,当喹诺酮类药物的  $AUC > 100$  时,细菌即使未被清除,其对药物的敏感率仍维持  $> 90%$ ; 如果  $AUC < 100$ ,则耐药菌会逐日增加,最终细菌几乎全部耐药。

另外还需注意:浓度依赖性药物 1 日 1 次给药的治疗方案并非适用于所有感染患者。例如对感染性心内膜炎患者的治疗,氨基糖苷类抗生素仍需 1 日多次给药<sup>[8]</sup>。研究结果也证实,氨基糖苷类抗生素治疗肠球菌心内膜炎时,对赘生物中活菌数的减少,1 日多次给药优于 1 日单次给药;虽然组织液中药物浓度与血药浓度呈平行关系,但由于药物进入组织内需经穿透过程,因此组织液药物高峰浓度较血药峰浓度滞后到达,组织液内药物谷浓度亦滞后于血药谷浓度,因此基于血药浓度获得的  $C_{max}/MIC$  值可能被估计过高,而药物浓度  $> MIC$  值则估计过低,在制订给药方案时需综合考虑这些影响因素。

### 2.2 时间依赖型抗菌药物

对时间依赖型抗菌药物在选择致病原敏感的前提下,应将组织中抗菌药物浓度超过病原菌的时间 ( $> MIC$  的时间)增至最大作为目标,其持续时间应超过给药期间的

40% ~ 50%。在设计给药方案时,除了半衰期外,还需注意患者的临床症状、病原菌等综合因素。如半衰期短、免疫功能低下和高  $MIC$  病原菌的患者,可采用持续静脉滴注的方法给药;如果药物对致病菌极度敏感,就要减少给药次数(能达到足够的血药浓度超过  $MIC$  的时间)。如头孢噻肟,对常见致病菌的  $MIC$  值都很低,只需每隔 12 h 给药就足以治疗下呼吸道感染<sup>[9]</sup>。反之,那些半衰期短的药物(如青霉素类  $t_{1/2}$  30 ~ 60 min),则需通过每天 3 或 4 次给药或连续滴注才能使血药浓度超过  $MIC$  时间达到最长。如用青霉素 1 000 ~ 2 000 万 U 静脉滴注,1 日 1 次的给药方法是错误的。因为青霉素的半衰期  $< 1$  h,随意延长给药间歇时间,将不能保证时间  $> MIC$  的时间和持续时间超过给药期间的 40% ~ 50% 的要求。对于半衰期长的药物,如头孢曲松半衰期为 8 ~ 12 h,但对肺炎链球菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和克雷白杆菌具有相当高的疗效,所以每日只需给药 1 次,1 g 的剂量,就足以在 24 h 内维持超出这些致病菌的  $MIC$  的血药浓度。对于具有明显的 PAE 的抗菌药物,虽然其血药浓度超过  $MIC$  的时间也很重要,但由于 PAE 的存在,允许药物浓度在剂量间隔的相当大部分时间低于  $MIC$  的时间,属此类型药物有阿奇霉素、四环素类、万古霉素、碳青霉烯类和氯林可霉素等。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.09.051

### [参考文献]

- [1] NIGHTINGALE C H, MURAKAWA T, AMBROSE P G, et al. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice* [M]. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002: 385 - 408.
- [2] ZHANEL G G. Influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles on antibiotic selection [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2004, 3 (1): 29 - 34.
- [3] ODENHOLD-TORNGVIST I, HOHN S E. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations [J]. *Scan J Infect Dis*, 1997, 74 (1): 94.
- [4] 许景峰. 根据 PK/PD 参数使用抗生素即关闭或缩小 MSW 可有效遏制抗生素耐药性的发生 [J]. *中华医学实践杂志*, 2006, 5 (9): 999 - 1001.
- [5] 黄长武, 李兴禄, 黄坤容, 等. 大肠埃希菌耐药性分析 [J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2004, 4 (6): 356.
- [6] 卫京平. 抗菌药物药效学和药动力学研究进展 [J]. *天津药学*, 2001, 13 (1): 8.
- [7] VOGELNAN B, CRAIG W A. Postantibiotic effects [J]. *J Anti Chem*, 1985, 15 (1): 37.
- [8] HYATT J M, MCKINNON P S, ZIMMER G S, et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome [J]. *Clin Pharmacol*, 1995, 28 (2): 143 - 160.
- [9] YANO H, KUGA A, OKAMOTO R, et al. Plasmid-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenem, especially meropenem [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45 (5): 1343.