

# 抗真菌药的PK/PD研究和临床用药优化

王江峰\*, 范 辉#(浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科, 杭州 310016)

中图分类号 R978.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2094-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.30

**摘要** 目的:综述抗真菌药药动学与药效学(PK/PD)研究的最新进展,为临床合理用药提供参考。方法:查阅国内、外相关文献资料,并进行分析、归纳和总结。结果与结论:根据PK/PD参数治疗真菌感染,可以优化给药剂量和给药间隔、预测治疗效果,为临床用药,尤其是治疗危重患者和肝、肾损伤患者真菌感染时治疗方案的优化提供理论依据。

**关键词** 抗真菌药;药动学;药效学;给药间隔;给药剂量

近年来,随着广谱抗菌药物、化疗药和免疫抑制剂等的广泛使用,导致侵袭性真菌感染(Invasive fungal infection,IFI)的发病率和致死率逐年升高,其中最常见的致病菌是念珠菌属和曲霉菌属<sup>[1]</sup>。虽然自20世纪80年代开始,抗真菌药进入了一个快速发展阶段,新药不断涌现,但是临床上控制IFI的发作和治疗IFI的效果远远未达到人们的预期。

自20世纪90年代,人们逐渐开始重视抗真菌药的药动学与药效学(PK/PD)研究对个体化给药方案的指导作用。机体对药物的作用属于PK,药物对机体(含病原体)的作用属于PD。抗真菌药PK/PD的研究和应用有助于我们预测治疗效果、优化给药剂量和给药时间、指导血药浓度监测、减少不良反应发生、控制真菌耐药率、促进药物敏感性折点(Breakpoint)改进等。此外,虽然由体内、外动物实验和健康志愿者试验得到的数据与临床应用有很好的相关性,但是对于危重患者和肝、肾功能不全等特殊患者,由于其生理功能的改变,临床用药前需要谨慎评估,进一步优化给药方案。

## 1 抗真菌药的PK/PD参数

PK主要研究药物在人体内的经时变化规律,而抗真菌药PK研究最直接的目标是促成真菌感染部位获得足够的药物浓度。要达到足够的药物靶浓度,我们必须解决两个最基本的问题:间隔多长时间给药?每次给药多少剂量?PK/PD研究结合了PK与PD的研究方法,分析药物剂量相对应的时间-浓度-效应过程,反映药物-人体-致病菌之间的关系,为我们优化给药剂量和给药间隔提供了科学依据。

预测抗真菌药临床疗效的PK/PD的主要参数有:(1)  $T\%_{>MIC}$ ,即药物浓度大于最低抑菌浓度(MIC)的时间占给药间隔的百分比;(2)  $c_{max}/MIC$ ,即抗真菌血药峰浓度( $c_{max}$ )与MIC的比值;(3)  $AUC/MIC$ ,即药时曲线下面积(AUC)与MIC的比值。而有些抗真菌药即使药物浓度低于MIC水平仍能在一定时间内维持杀菌作用,这种现象称为抗真菌药后效应(Post-antifungal effective, PAFE)。根据杀菌作用的特性,可将抗真菌药分为浓度依赖型和时间依赖型药物,并考虑PAFE的长短,不同抗真菌药可采用不同的PK/PD参数(具体见表1)。浓度依赖型药物的抗菌活性在一定范围内随着浓度的增加而加强;而时间依赖型药物通常的药物浓度只需略大于MIC就能显示最大的抗菌作用,浓度继续升高反而会抑制抗菌活性。

研究认为,即使致病真菌对抗真菌药发生一定程度的敏感度漂移,PK/PD目标值仍然能有效评估疗效<sup>[2-3]</sup>。

表1 抗真菌药的PK/PD参数<sup>[3-4]</sup>

抗真菌药	PD特性			PK/PD参数	PD目标
	浓度依赖型	时间依赖型	PAFE		
两性霉素B(AmB)	√		长效	$c_{max}/MIC$	2~10
两性霉素B脂质体(LAmb)	√		长效	$c_{max}/MIC$	10~20
氟胞嘧啶		√	短效	$T\%_{>MIC}$	40%
三唑类		√	长效	$AUC/MIC$	25
棘白菌素类	√		长效	$c_{max}/MIC$	10~20
				$AUC/MIC$	10~20

## 2 抗真菌药的PK/PD分类与临床应用

### 2.1 多烯类

多烯类是较早用于临床的一类抗真菌药,包括制霉菌素、AmB等,代表品种为AmB。AmB可选择性地与细胞膜的麦角固醇结合,使之膜结构与功能发生改变,形成膜孔道,让细胞内物质外漏而致真菌死亡。原始剂型AmB的毒性(特别是肾毒性)较大,近年来研制出了几种含脂复合物,如AmB脂质复合物(ABLC)、LAmb、AmB胆固醇复合物(ABCD)。

体内、外研究表明,AmB为浓度依赖型药物,且具有长效PAFE,评价临床疗效的主要PK/PD参数为 $c_{max}/MIC$ 。在中性粒细胞减少念珠菌病小鼠模型中发现,AmB的抗菌作用随着浓度的增加而加强;在总给药剂量相同的情况下,长间隔大剂量给药能明显提高抗菌活性;当 $c_{max}/MIC$ 比值达到2~4时具有显著的抗菌作用, $c_{max}/MIC$ 比值为10时达到最大的抗菌作用。而在侵袭性肺曲霉病老鼠模型中对给药间隔进行比较(8、24、72 h),实验证明当给药间隔为72 h时,老鼠的存活率远大于24 h和8 h受试组;此外,当 $c_{max} > MIC$ 比值达到2~4时,具有显著的杀菌作用<sup>[3]</sup>。

AmB含脂复合物,由于脂质的存在、粒径和电位的改变,使其药动学特征、抗菌活性和毒性都发生了明显的改变。Andes D<sup>[3]</sup>研究发现,AmB对于念珠菌属的杀菌活性远高于LAmb和ABLC;当 $c_{max}/MIC$ 比值为10~20时,LAmb具有显著的抗菌作用;当 $c_{max}/MIC$ 比值达到50时,LAmb具有最佳的杀菌作用。而在LAmb治疗儿童IFI的临床试验中同样证明, $c_{max}/MIC$ 与治疗效果相关性最好,且当 $c_{max}/MIC$ 比值为40左右时疗效最为显著<sup>[2]</sup>。

AmB的蛋白结合率为91%~95%,半衰期( $t_{1/2}$ )约为24 h,在体内经肾缓慢排出,不易为透析所清除。虽然肝、肾功能损伤对AmB代谢和排泄无显著影响,但由于它具有明显的肝、肾毒性,因此临床上一般不建议使用AmB治疗危重患者和肝、肾

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学抗感染方向。电话:0571-86006804。E-mail:air008@163.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0571-86006804。E-mail:zjhfrank@yahoo.com.cn

功能损伤患者。在AmB各种制剂治疗ICU患者的PK研究中发现,与不接受连续性静-静脉血液滤过(CVVHF)治疗的ICU患者相比, CVVHF患者AmB的清除率显著升高[0.07 L/(h·kg) vs. 0.35 L/(h·kg)],  $t_{1/2}$ 显著减小(26~30 h vs. 9.35 h); ABCD的清除率和表观分布容积( $V_d$ )都有所增加,但是 $t_{1/2}$ 无显著改变;而ABLC的PK参数无显著改变。所以,连续肾脏替代疗法(CRRT)患者使用AmB治疗IFI时,AmB和ABCD需要适当增加给药剂量才能使 $c_{max}/MIC$ 达到目标值<sup>[5]</sup>(具体见表2。“X”表示无需加用起始剂量;“CVVHD”为连续性静-静脉血液透析;“CVVHDF”为连续性静-静脉血液透析滤过)。胆汁淤积性肝损伤的ICU患者在首次使用AmB后,其血药浓度高于肝功能正常患者,但稳定血药浓度无异常,无需调整剂量。

表2 CRRT治疗患者抗真菌药给药方案<sup>[6-8]</sup>

抗真菌药	起始剂量	CRRT治疗给药剂量 (CVVHF; CVVHD; CVVHDF)
AmB	X	0.5~1 mg/kg, q24h
LAmb	X	3~5 mg/kg, q24h
氟胞嘧啶	X	25 mg/kg, q12h
氟康唑	400~800 mg	200~400 mg, q24h; 400~800 mg, q24h; 800 mg, q24h
伊曲康唑	X	先200 mg, q12h × 4 d; 后200 mg, q24h
伏立康唑	400 mg, po, q12h × 2 d	200 mg, po, q12h
泊沙康唑	X	200 mg, q8h
米卡芬净	X	治疗: 100~150 mg, q24h; 预防: 50 mg, q24h
卡泊芬净	70 mg	50 mg, q24h
阿尼芬净	200 mg	100 mg, q24h

## 2.2 核苷类

5-氟胞嘧啶(Flucytosine, 5-FC)是核苷类抗真菌药的代表,它可通过干扰真菌核酸的合成起到抗真菌作用。近年来5-FC耐药率普遍较高,因此临床上一般将5-FC与其他抗真菌药联用治疗IFI。

5-FC为时间依赖型药物,无(或具短效)PAFE,抗菌活性与 $T\%_{>MIC}$ 相关性最好。5-FC的PK/PD研究多为临床前动物实验研究。在念珠菌动物模型中发现,小剂量多次给药能优化5-FC的治疗效果,而当 $T\%_{>MIC}$ 比值达到40%~50%时,5-FC具有显著的抗菌作用;同时,应用蒙特卡罗模拟计算相关实验数据,计算结果表明成人推荐剂量150 mg/(kg·d)分4次给药(即每次给药37.5 mg/kg),可使 $T\%_{>MIC}$ 达到目标值,此外还能减少骨髓抑制的发生。在曲霉菌动物实验中同样发现,给药间隔6 h的治疗效果优于给药间隔12 h和24 h<sup>[9]</sup>。

5-FC蛋白结合率低,药物组织浓度与血药浓度相当, $t_{1/2}$ 为2~6 h,90%以上的药物自肾小球滤过以药物原型自肾清除。当5-FC血药浓度超过100 μg/ml时容易导致骨髓抑制和肝损伤。而接受CRRT治疗的患者, $t_{1/2}$ 显著增加<sup>[5]</sup>。因此,肝、肾功能不全患者和CRRT患者在使用5-FC时,应减少给药剂量和缩短给药间隔时间,同时加强血药浓度监测。

## 2.3 三唑类

三唑类抗真菌药为抑菌剂,它通过竞争作用于甾醇14 $\alpha$ -去甲基化酶,抑制细胞膜中麦角固醇的合成,从而破坏细胞膜的完整性,达到杀灭真菌的作用。目前国外应用于临床的有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑,前3种已在国内上市。三唑类抗真菌药为时间依赖型药物,且有长效PAFE,预期疗效PK/PD参数为AUC/MIC<sup>[3]</sup>。但也有文献通过对比实验提出了不同的观点,认为三唑类为短效PAFE( $\leq 0.5$  h)<sup>[9]</sup>。

### 2.3.1 氟康唑。氟康唑是首个应用于临床的三唑类抗真菌

药,能有效抑制念珠菌属和隐球菌属等生长。氟康唑为时间依赖型药物,在体外实验中发现其浓度达到2×MIC时具有显著的抗菌作用。而念珠菌动物实验研究表明,氟康唑药物浓度升高,其抗菌活性变化趋势不明显;药物浓度低于MIC,仍能长时间保持抗菌活性;抗菌疗效与给药总剂量相关,与给药间隔无明显的相关性;当AUC<sub>24h</sub>/MIC比值为12~25时具有显著的抗菌作用。而在回顾性实验中发现,当AUC<sub>24h</sub>/MIC>25时,念珠菌感染治愈率高达80%;而当AUC<sub>24h</sub>/MIC<25时,治愈率仅为50%<sup>[2]</sup>。

氟康唑在体内组织中分布广泛,蛋白结合率为12%左右, $t_{1/2}$ 为27~37 h,主要经肾排出,而其给药量的80%以上是以药物原型自尿中排出,因此肾功能的改变会严重影响氟康唑的消除。研究发现,当肌酐清除率(CrCl)<40 ml/min时, $t_{1/2}$ 将延长至72 h以上,对于这样的患者,氟康唑200 mg/d给药量就能充分实现AUC/MIC目标值。氟康唑体内清除与肝脏功能关系不大,但仍有单剂量研究试验发现轻度肝损伤可导致AUC<sub>24h</sub>增加15%<sup>[10]</sup>。氟康唑在ICU患者(肾功能正常)中的 $V_d$ 和 $t_{1/2}$ 显著增加,因此清除率也发生了显著改变。同时有研究指出,当AUC<sub>24h</sub>/MIC>55.2时,中性粒细胞正常念珠菌感染的ICU患者存活率明显增加<sup>[9]</sup>。此外,群体药动学研究发现,氟康唑在CVVHDF患者中的清除率是健康人群的2.3倍,而蒙特卡罗模拟计算表明,400 mg、bid能够实现AUC/MIC目标值<sup>[11]</sup>。

2.3.2 伊曲康唑。伊曲康唑与氟康唑同为第1代三唑类抗真菌药,对念珠菌、曲霉菌和隐球菌等都有效。伊曲康唑为时间依赖型抗真菌药,体外试验中发现其抗菌活性与浓度无显著相关性<sup>[12]</sup>;念珠菌动物实验证明伊曲康唑抗菌活性和给药总剂量有关<sup>[13]</sup>。在ICU患者的临床试验中发现,当AUC<sub>24h</sub>>30 mg·h/L时治愈率为60%,AUC<sub>24h</sub><30 mg·h/L时治愈率仅为25%,而在200 mg/d的常规剂量下20%的ICU患者AUC<sub>24h</sub>/MIC比值达不到25<sup>[14]</sup>。

伊曲康唑的血浆蛋白结合率为99.8%, $t_{1/2}$ 为20~30 h,主要在肝脏中代谢,偶可致严重肝毒性,因此肝功能不全患者必须慎用。与肾功能正常者相比,透析伊曲康唑对PK影响不明显,因此肾功能不全患者无需剂量调整;但是当CrCl<30 ml/min时,容易导致伊曲康唑注射剂中的赋形剂环糊精在体内蓄积,此时应改用口服剂。此外有报道表明,透析滤过能有效清除伊曲康唑注射剂中的环糊精<sup>[10]</sup>。

2.3.3 伏立康唑。伏立康唑为第2代三唑类抗真菌药,对广泛念珠菌、曲霉菌和隐球菌等均具有外敏感性。伏立康唑为时间依赖型药物,在体外试验中发现其浓度达到3~4×MIC时具有最大的抗菌活性;念珠菌动物实验证明AUC<sub>24h</sub>/MIC比值为20~25时,伏立康唑有显著的疗效<sup>[15]</sup>。而伏立康唑治疗念珠菌感染的Ⅲ期临床试验证实,当AUC<sub>24h</sub>/MIC>25时,治疗成功率达72%~85%;当AUC<sub>24h</sub>/MIC<25时,治疗成功率仅为55%<sup>[3]</sup>。尽管如此,在最近的群体PK研究中发现,伏立康唑的疗效与AUC<sub>0-12h</sub>无显著相关性<sup>[16]</sup>。

伏立康唑的蛋白结合率为58%, $t_{1/2}$ 为6~9 h,主要通过肝脏代谢,因此肝损伤患者使用伏立康唑的需要优化给药方案。单剂量口服伏立康唑200 mg后,轻度和中度肝硬化患者(Child-Pugh A和B)的AUC较肝功能正常者高233%。在多剂量口服伏立康唑试验中发现,中度肝硬化患者(Child-Pugh B)服用半剂量(100 mg, q12h)和健康人群服用全剂量(200 mg, q12h)后的AUC值相当(56.2 mg·h/L vs. 57.8 mg·h/L)。而重

度肝硬化患者(Child-Pugh C)建议使用1/4的量(50 mg, q12h),同时加强血药浓度监测。伏立康唑的体内代谢和CrCl无明确的相关性,因此肾功能不全患者使用伏立康唑时无需调整剂量。但是当CrCl<50 ml/min时,伏立康唑注射剂中的赋形剂碘丁倍他环糊精钠极易在体内蓄积,此时应改用口服剂<sup>[40]</sup>。肾功能正常的ICU患者使用伏立康唑时,其PK参数均未发生显著改变;而肾功能减退的ICU患者在使用伏立康唑后,其清除率降低,AUC显著增高<sup>[5]</sup>。伏立康唑在CVVHDF患者体内的 $t_{1/2}$ 显著延长(14.7 h vs. 6.7 h)<sup>[6]</sup>。

## 2.4 棘白菌素类

棘白菌素(Echinocandins)是一类新型抗真菌药,它通过抑制 $\beta$ -(1,3)-D-葡萄糖合成酶,阻断葡聚糖的生物合成,导致细胞壁结构破坏,从而杀灭真菌。目前国外上市的有卡泊芬净、阿尼芬净和米卡芬净,国内上市的只有卡泊芬净和米卡芬净两种。棘白菌素为浓度依赖型药物,且有长效PAFE,预期疗效PK/PD参数为 $c_{max}/MIC$ 或AUC/MIC,前者优于后者<sup>[3]</sup>。

2.4.1 卡泊芬净。卡泊芬净是已注册上市的第1个 $\beta$ -(1,3)-D-葡萄糖合成酶抑制剂,对包括曲霉菌和念珠菌属在内的真菌均有良好的抗菌作用,而新型隐球菌不含 $\beta$ -(1,3)-D-葡萄糖合成酶,故对卡泊芬净天然耐药。卡泊芬净为浓度依赖型药物。Louie A等<sup>[17]</sup>在念珠小鼠鼠动物研究中发现,卡泊芬净的抗菌活性与给药总剂量呈正相关,给药间隔不影响其抗菌活性,同时证明AUC/MIC能有效预测卡泊芬净的疗效。但是Andes D等<sup>[3]</sup>在念珠菌小鼠动物研究中得出了不同的结论,实验结果显示 $c_{max}/MIC$ 能更有效预测疗效,目标值为10。另有研究同样证明 $c_{max}/MIC$ 能有效预测卡泊芬净治疗曲霉菌感染的效果,目标值为10~20。但值得注意的是,3个PK/PD参数均不能预测卡泊芬净应用于小儿患者的疗效<sup>[18]</sup>。

卡泊芬净的蛋白结合率大约为97%,注射后出现一个短时间的 $\alpha$ 相,接着出现一个半衰期为9~11 h的 $\beta$ 相,另外还会出现一个半衰期为40~50 h的 $\gamma$ 相。卡泊芬净在肝脏中代谢缓慢,约有41%和35%的代谢物分别从尿和粪便中排出,仅有1.4%以原型药形式从尿中排出。轻度肝损伤患者无需调整剂量,但只有卡泊芬净在中度肝损伤患者体内AUC比正常增加75%,需要减量(35 mg/d)使用<sup>[19]</sup>。Spriet I等<sup>[20]</sup>报道了1例ICU患者肺部感染曲霉菌合并中度肝损伤的病例,指出减量(35 mg/d)使用卡泊芬净不能有效清除该患者体内的曲霉菌。治疗失败可能与危重患者的生理状态和基础代谢的变化导致药物PK改变有关。因此在卡泊芬净治疗肝损伤重症患者IFI的过程中,实施剂量调整时必须充分考虑由此带来的利益和风险,同时加强药物浓度监测。肾功能不全和CRRT患者无需调整剂量<sup>[5,10]</sup>。

2.4.2 米卡芬净。米卡芬净是第2个应用于临床的棘白菌素类抗真菌药,对大多数念珠菌和曲霉菌都有较好的抑制活性,对新型隐球菌、镰刀菌等无抑制活性。米卡芬净为浓度依赖型药物,念珠菌动物实验显示AUC/MIC能有效预测米卡芬净的疗效,预测值为10~20。而临床试验发现,当AUC/MIC>3 000时,念珠菌感染治愈率高达98%;当AUC/MIC<3 000时,治愈率为84%。考虑到米卡芬净99%的蛋白结合率,动物实验和临床试验结果一致<sup>[2]</sup>。Gumbo T等<sup>[21]</sup>在念珠菌动物模型给药间隔的研究中发现,每周1次给药的疗效优于qd或tid给药。而临床试验则显示,150 mg、q24h与300 mg、q48h疗效相当<sup>[3]</sup>。

米卡芬净的蛋白结合率为99%, $t_{1/2}$ 为14~15 h,经肝脏代

谢,不被细胞色素P<sub>450</sub>酶系代谢,多数以无活性形式从胆汁和尿中排出,以药物原型从尿中排出的<1%。肾功能变化、CVVHDF治疗甚至肝、功能异常均不会造成米卡芬净PK参数的改变,因此肝、肾功能不全患者无需调整剂量<sup>[5]</sup>。

2.4.3 阿尼芬净。阿尼芬净是第3代棘白菌素类的半合成抗真菌药,对念珠菌有极强的杀菌作用,对曲霉菌也有抑菌作用,对新型隐球菌、镰刀菌等无效。阿尼芬净为浓度依赖型药物,疗效与总剂量相关, $c_{max}/MIC$ 和AUC/MIC均能有效预测阿尼芬净的临床疗效<sup>[3]</sup>。Lepak A等<sup>[22]</sup>在光滑念珠菌动物实验中发现,当AUC/MIC>13.2时具有显著的杀菌效果。Seyedmousavi S等<sup>[23]</sup>在曲霉菌动物实验中发现,当AUC/MIC>126.5时具有显著的杀菌效果。

阿尼芬净的蛋白结合率为84%, $t_{1/2}$ 为24 h。阿尼芬净经一系列生物转化,在血浆中缓慢化学降解,转化成无活性的代谢产物,经胆汁排出体外。由于其特殊的代谢方式,肝、肾功能不全患者使用阿尼芬净无需调整剂量,肝移植患者使用阿尼芬净安全、有效、耐受性良好<sup>[24]</sup>,CRRT对阿尼芬净PK参数无影响<sup>[10]</sup>。此外,ICU患者对阿尼芬净推荐剂量(200 mg首日,100 mg/d维持)同样安全、有效、耐受性良好<sup>[25-26]</sup>。

## 3 小结

抗真菌药PK/PD的研究有利于优化给药剂量和给药间隔,为我们制订合理、安全、有效的个体化给药方案提供理论依据。侵袭性真菌感染的药物治疗主要分为预防性用药、经验治疗、早期积极治疗和确诊治疗。治疗侵袭性真菌感染时,我们应该综合评估患者的整体状况,酌情合理选择抗真菌药,根据PK/PD原则制订高效、低毒的给药方案。对于病情严重、耐药率高、预后差的侵袭性真菌感染患者,可以考虑不同作用机制抗真菌药的联用,帮助患者早日康复。

## 参考文献

- [1] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1): 133.
- [2] Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(5): 491.
- [3] Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2006, 20(3): 679.
- [4] Lepak AJ, Andes DR. Antifungal PK/PD considerations in fungal pulmonary infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 783.
- [5] Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, et al. Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(1): 1.
- [6] Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(5): 562.
- [7] 唐蕾, 钱爱民. 抗深部真菌药临床应用研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(42): 4 010.
- [8] 黄桂霞, 陈文瑛, 肖翔林, 等. 连续性肾脏替代疗法对抗菌药物药动学的影响及其剂量调整[J]. *中国药房*, 2010, 21(14): 1 332.

- [9] Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, *et al.* A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2):386.
- [10] Cota J, Burgess D. Antifungal dose adjustment in renal and hepatic dysfunction: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Current Fungal Infection Reports*, 2010, 4(2):120.
- [11] Patel K, Roberts JA, Lipman J, *et al.* Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration: using monte carlo simulations to predict doses for specified pharmacodynamic targets[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5 868.
- [12] Burgess DS, Hastings RW, Summers KK, *et al.* Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Candida albicans*[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000, 36(1):13.
- [13] Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses[J]. *Drugs*, 1989, 37(3):310.
- [14] Hagihara M, Kasai H, Umemura T, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(2):224.
- [15] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(7):649.
- [16] Hope WW. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):526.
- [17] Louie A, Deziel M, Liu W, *et al.* Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12):5 058.
- [18] Li CC, Sun P, Dong Y, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5):2 098.
- [19] Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, *et al.* Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(8):951.
- [20] Spriet I, Meersseman W, Annaert P, *et al.* Pharmacokinetics of caspofungin in a critically ill patient with liver cirrhosis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(7):753.
- [21] Gumbo T, Drusano GL, Liu W, *et al.* Once-weekly micafungin therapy is as effective as daily therapy for disseminated candidiasis in mice with persistent neutropenia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3):968.
- [22] Lepak A, Castanheira M, Diekema D, *et al.* Optimizing echinocandin dosing and susceptibility breakpoint determination via in vivo pharmacodynamic evaluation against *Candida glabrata* with and without fks mutations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5 875.
- [23] Seyedmousavi S, Bruggemann RJ, Melchers WJ, *et al.* Pharmacodynamics of anidulafungin (AFG) against clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in a non-neutropenic murine model of disseminated aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(1):303.
- [24] Sganga G, Pepe G, Cozza V, *et al.* Anidulafungin—a new therapeutic option for *Candida* infections in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(7):1 982.
- [25] Dimopoulos G, Paiva JA, Meersseman W, *et al.* Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive *Candida* infections: a post hoc analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(6):521.
- [26] Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, *et al.* Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(7):680.

(收稿日期:2012-11-13 修回日期:2012-12-28)

## 重庆市“基层医疗机构医师、药师《国家基本药物目录(2012年版)》培训学习班”成功举办

为了认真贯彻落实《国家基本药物目录(2012年版)》有关精神,切实加强基层医疗机构医务人员的相关知识培训,进一步促进基层单位合理用药,保障用药安全,保护患者的合法权益,由重庆市卫生局委托中国药房杂志社举办的“基层医疗机构医师、药师《国家基本药物目录(2012年版)》培训学习班”于2013年5月25日在重庆长城宾馆圆满落下帷幕。

出席本次学习班的领导包括重庆市卫生局程超副巡视员、重庆市卫生局药政处邓莉处长等;嘉宾有解放军第305医院主任药师、《国家基本医疗保险药品目录》和《北京市基本药物和工伤保险药品目录》遴选组专家贡联兵教授,国家食品药品监督管理局总局执业药师资格认证中心专家、国家卫生和计划生育委员会《中国国家处方集》、《全国合理用药监测系统》办公室核心组专家、北京大学第四临床医学院、北京积水潭医院主任药师张石革教授,卫生部北京医院药学部主任胡欣教授,重庆医科大学附属第一医院老年科主任肖谦教授,第三军医大学新桥医院药剂科主任药师张恩娟教授,重庆医科大学附属儿童

医院药剂科副主任药师贾运涛教授,第三军医大学西南医院药学部主任药师刘松青教授,第三军医大学附属新桥医院药学部主任张蓉教授等。

此次培训班的学习内容,不仅包括专家从宏观政策方面的解读报告,如胡欣教授的“2012年版《国家基本药物目录》分析”,张恩娟教授的“基本药物临床使用中应该注意的问题”;还包括来自临床各专科的专题报告,如贡联兵教授的“《国家基本药物目录》保肝药临床合理应用”,张石革教授的“国家基本药物——抗血小板药和抗凝血药治疗监护”,肖谦教授的“老年人合理用药”,贾运涛教授的“儿童基本药物使用相关事项”等。

参加此次培训班的学员,有来自重庆市各区县卫生局基本药物采购联合体办公室负责人,还有基层医疗卫生机构负责人和分管负责人,药剂科负责人和具体负责基本药物采购结算的操作人员,以及临床科室负责人和医师等,共约350人。

本刊社