

· 专家共识 ·

成人脓毒症患者 β - 内酰胺类抗生素延长输注专家共识

成人脓毒症患者 β - 内酰胺类抗生素延长输注专家共识编写组

【摘要】 脓毒症是宿主对感染的异常反应所引起的危及生命的器官功能障碍综合征，早期和恰当的抗感染治疗可以改善其预后。 β - 内酰胺类抗生素是治疗脓毒症的常用抗感染药物。 β - 内酰胺类抗生素延长输注时间是一种简便有效的优化药物 PK/PD，提高药物治疗效果的方法。本共识就成人脓毒症患者 β - 内酰胺类抗生素延长输注时间的基础理论、有效性、安全性及临床使用要点展开讨论，总结现有的循证医学证据，以供临床实践参考。

【关键词】 脓毒症； β - 内酰胺类抗生素； 延长输注； 持续输注

Experts consensus on extended infusion of β -lactam antibiotics in adult sepsis patients Task Force on Experts Consensus on Extended Infusion of β -Lactam Antibiotics in Adult Sepsis Patients

Corresponding authors: Chen Yuguo, Email: chen919085@sdu.edu.cn; Yu Kaijiang, Email: drkaijiang@163.com; Lyv Ben, Email: xybenlu@csu.edu.cn; Wang Hao, Email: wanghao34@126.com

【Abstract】 Sepsis is a pathologic syndrome of life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host immune response to infection. Early and appropriate anti-infection treatment can improve the prognosis. β -lactam antibiotics are common antibiotics for the treatment of sepsis. Extended infusion of β -lactam antibiotics is a simple and effective method to optimize pharmacokinetic/pharmacodynamics and improve the efficiency. In the experts consensus, we discuss the basic theory, efficiency, safety, and clinical application on extended infusion of β -lactam antibiotics in adult sepsis patients, and summarize the evidence-based medicine for reference.

【Key words】 Sepsis; β -lactam antibiotics; Extended infusion; Continuous infusion

脓毒症是宿主对感染的异常反应所引起的危及生命的器官功能障碍综合征，早期和恰当的抗感染治疗可以改善其预后^[1]。 β - 内酰胺类抗生素是治疗脓毒症的常用抗感染药物，包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、 β - 内酰胺酶抑制剂及其复方制剂、单环 β - 内酰胺类等，共同作用机制为抑制细菌细胞壁肽聚糖合成，其关键的药物动力学 / 药效学 (pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD) 参数为游离药物浓度高于病原体最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的时间占给药间隔的百分比 ($\%fT>MIC$)^[2]。但受其本身

的病理生理变化及不同的器官支持治疗和致病菌耐药性增加等多种因素的影响，脓毒症患者 β - 内酰胺类抗生素的 PK 与 PD 均发生显著改变， $\%fT>MIC$ 难以达到有效目标^[3-4]。延长输注时间是一种简便、有效的优化药物 PK/PD、提高 $\%fT>MIC$ 的方法^[5-7]，包括延时输注 (extended infusion, EI) 和持续输注 (continuous infusion, CI) 两种方案。EI 通常指单次剂量抗生素 CI 2~4 h，CI 通常指每日剂量抗生素持续 24 h 输注。

本共识由来自多学科专家团队，结合国内外最新研究进展和相关指南及共识，通过函审、讨

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2024.04.001

基金项目：国家自然科学基金项目 (82072231)；山东省自然科学基金项目 (ZR2023YQ068)；泰山学者青年专家项目 (tsqn202103165)

通信作者：陈玉国, Email: chen919085@sdu.edu.cn; 于凯江, Email: drkaijiang@163.com; 吕奔, Email: xybenlu@csu.edu.cn; 王昊, Email: wanghao34@126.com



中华医学电子音像出版社
CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

论会等方式,反复讨论、修改,最终定稿。专家组首先进行系统的文献检索,对于每条推荐项目进行文献检索,检索数据库包括 PubMed、Scopus、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Web of Science、MedRxiv、万方数据库、中国知网等,检索关键词包括脓毒症、 β -内酰胺、EI、CI、预后等。本共识中的证据级别参考《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》,对纳入的研究进行证据质量评价和分级(1~5 级)^[8]。本共识默认 1 级证据为高质量证据,2 级和 3 级证据为中等质量证据,4 级和 5 级证据为低质量证据。本共识中的推荐意见强度参考推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)分级系统的指导原则,结合证据质量将推荐强度归为强(A 级推荐)和弱(B 级推荐)两个等级。强推荐代表共识专家组对该推荐意见有很高的信心,对净效应利大于弊有高把握度;弱推荐代表共识专家组对净获益的信心有限,净效应真实值有可能接近估计值,但仍存在二者不同的可能性^[9]。当某一临床问题的证据难以通过评级进行总结,但专家组一致认为干预措施明显利大于弊时,则使用最佳实践声明(best practice statement, BPS)来表达推荐意见。专家组通过对研究证据公开讨论后,按照以上推荐意见形成原则,共识中的推荐意见或 BPS 须在专家组中达到 75% 的共识率才可通过。本共识通过国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)进行了注册(注册号:PREPARE-2023CN765)。

本共识就成人脓毒症患者 β -内酰胺类抗生素延长输注的基础理论、有效性、安全性及临床使用要点展开讨论,总结现有的循证医学证据,以供临床实践参考。脓毒症患者分布于重症医学科、感染病科、呼吸科等相关科室,患者年龄、体质指数、脏器功能等情况各异,不同医院及科室发展水平不同,因此本专家共识仅作 β -内酰胺类抗生素延长输注的一般性探讨,并非临床工作的强制性标准。本专家共识中部分谈及的抗生素用法及用量超出说明书规定,临床应用时请酌情综合考虑。

推荐意见 1: 脓毒症患者中延长 β 内酰胺类抗生素输注时间能够提高其药理学目标达成率。(证据级别 2, 推荐强度:弱)

脓毒症患者的病理生理变化会显著影响 β -内

酰胺类抗生素的 PK/PD^[10]。该类抗生素是亲水性药物,主要分布于血液、组织液等细胞外液,表观分布容积(apparent volume of distribution, Vd)偏低。与健康志愿者和非危重病患者相比,脓毒症患者毛细血管渗漏、低蛋白血症和额外的液体复苏等,会导致第三间隙明显水肿,Vd 增加,从而导致血浆中抗生素浓度下降^[11]。除此之外,脓毒症导致的肝肾功能变化也是影响 PK/PD 的常见原因。肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)常发生于脓毒症早期,指男性和女性的肌酐清除率(creatinine clearance rate, CrCl)分别大于 130 ml/(min·1.73 m²)和 120 ml/(min·1.73 m²),同时血清肌酐值正常^[12],与脓毒症原发疾病、血流高动力状态、使用血管活性药物等因素相关。即使增加抗生素剂量,ARC 仍然可能导致抗生素暴露不足,并增加抗生素治疗失败的概率^[13]。脓毒症相关肝功能损伤会对药物的转化、代谢和排泄过程产生影响。例如,有研究发现胆红素和头孢曲松存在竞争性结合,肝功能损伤会降低头孢曲松的蛋白结合率,从而影响血药浓度,并且这种影响的程度难以在个体患者中进行预测^[14]。除此之外,肥胖、肌肉萎缩及 ICU 获得性肌无力、高龄等因素也是应用 β -内酰胺类药物时需要考虑的因素。

针对脓毒症器官损伤的支持治疗措施也会显著影响抗生素的 PK/PD。例如,脓毒症合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者常需要连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),CRRT 增加药物的清除、降低血浆抗生素浓度,并增加抗生素剂量不足的风险^[15]。与此同时,CRRT 时设置的血流速、置换液流速、前稀释或后稀释模式、所用膜的类型和表面积、交付剂量与规定剂量之间的差异等众多参数的差异,明显增加了 PK/PD 的不确定性^[16]。对于部分脓毒症患者来说,可能需要接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗。应用 ECMO 时,血流动力学的改变、体外循环管路的容积及相关的全身炎症可进一步增加 Vd 并改变机体对药物的代谢^[17]。ECMO 对脓毒症患者 β -内酰胺类药物的代谢影响有待进一步研究。

β -内酰胺类抗生素为时间依赖性抗菌药物,决定治疗效果的关键参数为 %fT>MIC。增加单次给药剂量可使血药浓度短时间内大幅度提高,但并不

会显著提高 $\%fT>MIC$ 。同时, β -内酰胺类抗生素没有或者只有很短的抗生素后效应 (post antibiotic effect, PAE), 当感染部位的游离药物浓度降至 MIC 以下时, 未被杀灭的菌群可以迅速恢复增长。此外, 尽管对于一般感染而言, 不同种类的 β -内酰胺类抗生素发挥抗菌作用所需的 $\%fT>MIC$ 目标值不同 (例如, 碳青霉烯类、青霉素类和头孢菌素类抗生素分别为 40%、50% 和 50%~70%), 但高水平的 $\%fT>MIC$ (如 100%) 对控制重症感染是有益的^[18]。延长 β -内酰胺类抗生素的输注时间是提高 β -内酰胺类抗生素 $\%fT>MIC$ 的有效方法^[5, 19-20], 不同输注方式的血药浓度-时间曲线见图 1。基于药物浓度监测计算抗生素 PK/PD 参数, 并以特定 PK/PD 靶值作为目标, 通过蒙特卡洛模拟计算抗生素不同给药方案对某一特定 MIC 的达标概率, 即可得到药理学目标达成率 (probability of target attainment, PTA)。纳入两项随机对照临床试验 (randomized controlled clinical trial, RCT)、177 例脓毒症患者的 Meta 分析提示延长输注时间能够提高 PTA (RR=0.40, 95% CI: 0.21~0.75)^[20]。

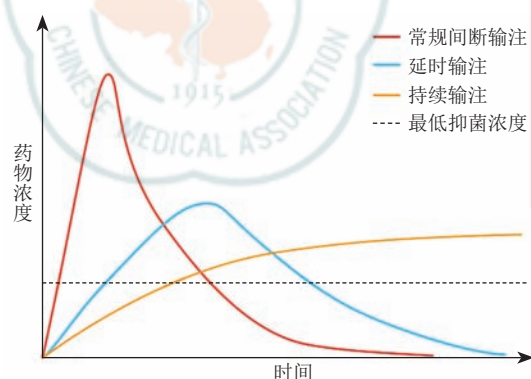


图 1 β -内酰胺类抗生素不同输注方式的血药浓度-时间曲线

推荐意见 2: β -内酰胺类抗生素延长输注时间不增加神经毒性、肝肾毒性等常见不良反应。(证据级别 1, 推荐强度: 强)

β -内酰胺类抗生素的常见不良反应包括神经毒性、艰难梭菌感染、精神异常、胃肠道症状、肝功能异常等^[21-24]。肾毒性也不罕见, 可表现为急性间质性肾炎、肾病、溶血性贫血和 AKI 等^[25-26]。纳入 3 项 RCT、691 例患者的 Meta 分析提示延长输注时间不增加上述不良反应发生率 (RR=1.01, 95% CI: 0.95~1.06), 且既往研究中报道的不良

反应大多较轻微^[27]。近期一项纳入 15 个临床研究、2130 例患者的 Meta 分析也证实延长输注组患者的常见不良反应无明显增加 (RR=0.91, 95% CI: 0.64~1.29)^[28-29]。2024 年 6 月发表的一项为期 5 年的在澳大利亚、比利时、法国、马来西亚、新西兰、瑞典和英国的 104 个 ICU 中进行的开放标签、随机对照临床试验 (BLING III 研究), 纳入了 7031 例接受哌拉西林-他唑巴坦或美罗培南治疗脓毒症的成人重症患者, 发现与间断输注 (intermittent infusion, II) 相比, 延长输注不增加皮疹、肝酶升高、发热、胆红素升高、脑病、高血压/低血压等不良反应 (0.3% vs 0.2%, $P=0.33$)^[30]。随后发表的纳入 BLING 研究在内的 18 项 RCT 研究、9108 例成人脓毒症或脓毒症休克患者的 Meta 分析显示, 延长输注组的不良反应发生率与 II 组无显著差异 (RR=0.89, 95% CI: 0.51~1.57)^[29]。此外, 某些抗生素有一些相对独有的不良反应, 如头孢哌酮/舒巴坦对凝血功能有一定影响。有 1 项观察性队列研究纳入 93 例接受头孢哌酮/舒巴坦输注的患者, 常规输注组凝血功能异常不良反应发生率为 2.2% (1/45), 延长输注组为 3.7% (2/54), 差异无统计学意义^[31]。

推荐意见 3: 脓症患者使用 β -内酰胺类抗生素延长输注时间不增加细菌耐药性。(证据级别 1, 推荐强度: 强)

2012 年一项 RCT 研究纳入了 102 例患者、比较了常规 II 和 CI β -内酰胺类抗生素的细菌学疗效, 表明 CI 不增加耐药菌发生率 (2.1% vs 3.9%)^[22]。2023 年一项纳入 607 例患者的 RCT 研究结果显示, 美罗培南 CI 并没有增加泛耐药菌株的出现 (24% vs 25%)^[32]。此外, 一项对头孢他啶/阿维巴坦 EI/CI 的队列研究也得出了相似的结论^[33]。汇总上述两项 RCT 进行的 Meta 分析显示: 延长输注时间未增加耐药菌株出现 (RR=0.92, 95% CI: 0.69~1.23)。2024 年 6 月发表的 BLING 显示: 延长输注时间不增加多耐药微生物或难辨梭状杆菌的分离、定植或感染概率 (RR=0.96, 95% CI: 0.80~1.15)^[30]。近期的临床数据表明, 通过 EI/CI 可以达到更积极的 PK/PD 目标 (如达到 100% $fT>4$ 倍 MIC), 不仅可以提高临床疗效, 还可能抑制细菌耐药性的出现。Cojutti 等^[34]的研究在实时进行治疗药物浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 的基础上调整美罗培南 CI 的剂量, PK/PD 目标为稳态

浓度与最低抑菌浓度比值 (Css/MIC) 可达到 4~8 倍, 并能够有效防止耐碳青霉烯的肠杆菌科细菌 (carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 的出现, 在随后 3 个月的随访期间直肠标本中未分离出 CRE。总体来说, 现有证据提示, β -内酰胺类抗生素 EI/CI 在提高细菌清除率的同时不会明显增加耐药菌的检出率^[35]。

推荐意见 4: 脓毒症患者中使用 β -内酰胺类抗生素延长输注时间时, 条件允许可实施 TDM。(BPS)

对于不同状态的脓毒症患者, β -内酰胺类药物表现出显著不同的 PK/PD 特性^[36]。例如, Jaruratanasirikul 等^[37]评估了 50 例 ICU 患者在不同肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 时亚胺培南/西司他丁的 PTA。对于 GFR 60~120 ml/min 的患者, 当目标为 75%*f*T>MIC 时, 为达到 90% PTA, 需要 0.5 g q6 h EI, 每剂输注 4 h (MIC=2 mg/L) 或 1 g q6 h 每剂输注 4 h (MIC=4 mg/L)。对于 GFR 30~59 ml/min 的患者, 为达到相同的目标, 需要 0.5 g q8 h 每剂输注 4 h (MIC=2 mg/L)、0.5 g q6 h 每剂输注 1 h (MIC=2 mg/L)、1 g q8 h 每剂输注 1 h (MIC=2 mg/L) 或 1 g q6 h 每剂输注 1 h (MIC=2 mg/L)。对于 GFR 15~29.9 ml/min 的患者, 为达到相同的目标, 需要 0.5 g q8 h 每剂输注 1~4 h (MIC=2 mg/L) 或 0.5 g q6 h 每剂输注 1~4 h (MIC=4 mg/L)。该研究表明患者的肾功能状态及细菌耐药情况都会显著影响抗感染效果。临床实践中, 这些因素对 PK/PD 的影响难以预测。实际上, 多个临床研究发现脓毒症患者存在 PK/PD 的

高度变异, 并存在 β -内酰胺类抗生素暴露不足的风险^[38-39]。因此, TDM 是优化抗感染方案的手段之一^[40]。研究表明, 根据 TDM 的结果调整抗生素使用剂量及方案可以优化 PK/PD 参数, 并改善最终的临床结局^[41-43]。例如, 一项为期 4 年的单中心病例系列研究共纳入 484 例患者, 该研究发现在 TDM 下进行延长输注时间, 能够指导 449 例患者调整给药剂量, 提高了 280 例 (62.4%) 患者的 PTA, 并降低了潜在药物过量的风险^[44]。另外一个单中心的病例系列报道也有类似发现^[45]。但是, TDM 的实行可能受实验室条件及临床实际情况的限制, 因此抗感染治疗过程中鼓励药师参与患者管理并调整治疗方案, 根据现有条件做到最优的个体化治疗。

推荐意见 5: 脓毒症患者中使用 β -内酰胺类抗生素延长输注时间时, 应充分考虑药物溶液的稳定性。(BPS)

β -内酰胺类抗生素 EI/CI 时药物溶液放置时间延长, 因此需要充分考虑药物化学、物理、微生物等方面的稳定性。根据美国 FDA 相关规定, 抗生素溶液中 24 h 内损失不应超过 10%。影响药物稳定性的因素众多, 包括溶媒、溶液浓度、容器材质、输管路材质、温度、光照及输液配伍等^[46-47]。尤其需要注意的是, 在常温下药物溶液放置时间过长, 可出现药物降解并导致药物浓度下降和给药剂量不足^[48], 出现的降解产物甚至可能存在毒性作用^[47]。因此, 已配制的溶液需要在允许放置的时间内使用, 常用 β -内酰胺类抗生素溶液的稳定性见表 1。为避免其他药物影响, 建议使用单独的输液通路输注^[49]。

表 1 常用 β -内酰胺类抗生素延长输注时间用法举例及溶液稳定性

药品名	说明书用法	临床研究用法举例	说明书稳定性
哌拉西林他唑巴坦	须缓慢静脉滴注给药 (如, 给药时间 20~30 min 以上)	4.5 g/次, 每 8~12 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) ^[50] ; 4.5 g 负荷剂量后 3.375 g/次, 每 6 h 1 次, 每次维持 3 h (EI) ^[23] ; 2.25 g 负荷剂量后 9 g/d, 维持输注 (CI) ^[18]	室温 (20~25℃) 24 h; 冷藏 (2~8℃) 48 h
头孢吡肟	约 30 min 滴注完毕	2 g/次, 每 8 h 1 次, 每次维持 3 h (EI) ^[51] ; 2 g/次, 每 8 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) 或 6 g/d (CI) ^[52]	未提及
头孢他啶	无说明	6 g/d CI ^[46] ; 2 g 负荷剂量后 2~6 g/d (CI) ^[53]	2~8℃ 冷藏可存放 24 h
美罗培南	15~30 min 内完成给药	每剂 250 mg 推注, 然后 750 mg 维持 3 h, 每 8 h 1 次 (EI) ^[54] ; 1 g/次, 每 8 h 1 次, 每次维持 4 h ^[16] ; 0.5 g 负荷剂量维持 30 min, 3 g/d (CI) ^[55] ; 3~6 g/d (CI), 或 2 g/次, 每 8 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) ^[56]	室温下应于 6 h 内使用
亚胺培南/西司他丁	500 mg 静脉输注, 持续 20~30 min; 1000 mg 静脉输注, 持续 40~60 min	1 g/次, 每 6 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) ^[57]	室温 (25℃) 4 h; 冷藏 (4℃) 24 h

续表 1

药品名	说明书用法	临床研究用法举例	说明书稳定性
比阿培南	0.3 g 滴注 30~60 min	0.3 g/ 次, 每 6 h 1 次, 每次维持 3 h (EI), 或 1.2 g/d (CI) ^[37] ; 室温 6 h; 0.6 g/ 次, 每 12 h 1 次, 每次维持 2~4 h (EI) ^[57] ; 冷藏 (8℃) 24 h 0.3~0.6 g/ 次, 每 6~12 h 1 次, 每次维持 2~4 h (EI) ^[58-60]	
厄他培南	常用剂量为 1 g, 输注时间应超过 30 min	1 g/ 次, 1 次 /d, 每次维持 0.5 h (EI) ^[61] ; 1 g/ 次, 1 次 /d, 每次维持 1 h (EI) ^[62]	室温 (25℃) 6 h; 冰箱 (5℃) 中贮存 24 h, 并在移出冰箱后 4 h 内使用
头孢哌酮 / 舒巴坦	静脉滴注时间应至少为 15~60 min	3 g/ 次, 每 8 h 1 次, 每次维持 3 h (EI); 或 9 g/d (CI) ^[31, 62] ;	未提及
头孢他啶 / 阿维巴坦	输注时间 2 h	2.5 g/ 次, 每 8 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) ^[63] ; 2.5 g/ 次, 每 8 h 1 次, 每次维持 3 h (EI) ^[64] ; 10 g/d (CI) ^[65]	已证实在 2~8℃ 中 24 h 及后续在 25℃ 以下 12 h 内的化学和物理稳定性; 从微生物学角度考虑, 2~8℃ 下保存时间不应超过 24 h
氨曲南	滴注时间 20~60 min	2 g/ 次, 每 6 h 1 次, 每次维持 4 h (EI) ^[66] ; 2 g/ 次, 每 8 h 1 次, 每次维持 2 h (EI); 或 2 g 负荷剂量维持 2 h, 然后 8 g/d (CI) ^[55]	未提及

注: EI 为延时输注; CI 为持续输注

推荐意见 6: 脓毒症患者中使用头孢他啶时, 可以考虑延长输注时间。(证据级别 2, 推荐强度: 弱)

药理学研究发现头孢他啶的清除率与 GFR、Vd 和疾病种类有关, 并且头孢他啶 6 g CI 与 2 g q8 h II 相比, PK/PD 参数得以优化^[67]。一项队列研究分析了头孢他啶 CI 的药代动力学特点, 发现 CI 联合 TDM 可以在 84.3% 的患者中达到药物稳态浓度与最低抑菌浓度比值 > 5 的目标, 提高抗感染效果的同时避免药物不良反应的出现^[68]。在严重腹腔内感染合并脓毒症患者中, 与头孢他啶 II (1.5 g/ 次, q8 h) 相比, 头孢他啶 CI (负荷剂量 1 g, 4.5 g/d) 时血清药物浓度和腹水药物浓度更高, 抗感染效果更好^[69]。与之相似, 应用头孢他啶治疗呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 时, 与 II (20 mg/kg, q8 h, 每剂维持 0.5 h) 相比, CI [负荷剂量 20 mg/kg, 随后 60 mg/ (kg · d)] 时头孢他啶在上皮细胞衬液 (epithelial lining fluid, ELF) 中浓度较高^[70]。一项小样本单中心 RCT 研究 (35 例)^[71] 证实头孢他啶 CI (3 g/d) 可以在更小的抗生素使用总剂量的情况下达到与 II (2 g, q8 h) 相似的生存率、ICU 住院时间和呼吸机使用时间, 且 CI 组的细菌耐药性无明显增加, 因此具备更优的经济价值。

推荐意见 7: 脓毒症患者中使用头孢吡肟时, 如存在铜绿假单胞菌感染, 可以考虑延长输注时间。(证据级别 4, 推荐强度: 弱)

脓毒症休克等危重患者中头孢吡肟的药代动力

学数据差异较大, 患者往往无法达到理想的 PTA, 当病原体 MIC 为 4~8 mg/L 时更是如此^[72-73]。有药理学研究指出, 当病原体 MIC > 4 mg/L 时, 只有 4 g qd CI 才能获得较好的 PTA^[74]。还有研究表明, 头孢吡肟 EI (2 g q8 h 或根据 CrCl 调整, 每剂维持 3 h) 可以显著提高 %fT > MIC^[75]。但这种 PK/PD 参数的改善带来的临床效果却是不确切的。Bauer 等^[76] 的单中心队列研究 (87 例患者) 发现, 应用头孢吡肟治疗铜绿假单胞菌时, EI (2 g q8 h 或根据 CrCl 调整, 每剂维持 4 h) 较 II (2 g q8 h 或根据 CrCl 调整, 每剂维持 0.5 h) 可以显著降低病死率 (3% vs 20%), 缩短住院时间 (8 d vs 18.5 d), 差异均有统计学意义, 且经济学更优。但是, Georges 等^[77] 的小样本单中心队列研究显示, 头孢吡肟 CI (4 g/d, 无负荷量) 与 II (2 g/ 次, 2 次 /d) 相比, 临床结局与细菌清除率等无显著差异。另一项回顾性队列研究^[78] 比较了头孢吡肟 EI 和 II 的临床效果, 发现两种用药方式的效果相当, 但不良反应无明显增加, 安全性较高。

共识制定团队纳入上述 3 项队列研究进行了 Meta 分析, 发现头孢吡肟延长输注时间对降低住院病死率 (OR=0.34, 95% CI: 0.08~1.47) 和 ICU 住院时间的有益作用并无统计学差异, 但能显著提高铜绿假单胞菌清除率 (OR=2.33, 95% CI: 1.21~4.47), 并显著降低机械通气时间达 3.43 d (95% CI: 6.22~0.64)。

推荐意见 8: 脓毒症患者中使用美罗培南时, 推荐在条件允许下延长输注时间。(证据级别 1, 推荐强度: 弱)

美罗培南 II 治疗脓毒症时 PTA 往往较低, 当致病性微生物的 MIC 在 4~8 mg/L 时更是如此, 因此应及时考虑使用 EI/CI 的输注方式^[79]。美罗培南 EI/CI 降低病死率、提高临床治愈率的疗效得到较多临床研究的证实。一项 RCT^[80] 比较了美罗培南 EI 和 II 治疗医院获得性肺炎的效果, 其中 EI (负荷剂量 250 mg, 随后 750 mg 维持 3 h, q8 h) 较 II (1000 mg, q8 h, 每剂维持 0.5 h) 有更高的肺部感染治愈率和 28 d 生存率。Ahmed 等^[54] 的队列研究也得到相似的结论, 发现美罗培南 EI (1 g, q8 h, 每剂维持 3 h) 和 II (0.5 g, q6 h, 每剂维持 0.5 h) 相比, 能降低病死率并缩短血管活性药物应用时间。EI 美罗培南在免疫抑制患者中同样可以获得更好的治疗效果, 且较为安全。一项研究比较了美罗培南 EI (1 g, q8 h, 每剂维持 4 h) 和 II (1 g, q8 h) 治疗发热伴中性粒细胞减少患者的临床疗效, 结果显示 EI 组患者临床症状改善更明显, 炎症指标下降更快^[55]。2018 年的一项 Meta 分析纳入 6 个 RCT 及 4 个观察性研究, 结果显示, 与 II 相比, EI/CI 在提高临床治愈率及细菌学治愈率 (OR=2.26, 95%CI: 1.40~3.67)、降低病死率 (OR=0.66, 95%CI: 0.50~0.88) 等方面具有明显优势^[50]。

2023 年, Monti 等^[32] 进行了一项纳入 607 例患者的 RCT 得出了阴性结果。该研究发现, 与美罗培南 II 相比, CI 组 (美罗培南 CI 3 g/24 h 或根据肾功能调整剂量) 并没有改善 28 d 病死率。但该研究耐碳青霉烯革兰氏阴性菌的基线检出率较高 (如耐碳青霉烯克雷伯菌在 CI 组为 50%, 在 II 组为 37%)、入选患者的基线健康状况较差且病情严重, 这可能导致了单纯改变输注方式未能达到预期效果。此后一项纳入了上述研究及其他 4 个 RCT 的 Meta 分析结果, 仍然显示延长美罗培南输注时间可以获得更高的临床成功率 (RR=1.49, 95% CI: 1.30~1.70), 且能显著降低重症患者的全因病死率 (RR=0.76, 95%CI: 0.60~0.96)^[81]。近期发表的纳入 BLING III 研究在内的 10 个 RCT 研究、2568 例患者的 Meta 显示, 美罗培南延长输注时间组的患者 90 d 全因病死率有一定的下降趋势 (RR=0.88, 95%CI: 0.71~1.04), 但未达到统计学差异^[82]。基于上述研究结果, 本共识建议脓毒症患者中使用美

罗培南时, 在条件允许下延长输注时间。

推荐意见 9: 脓毒症患者中使用厄他培南时, 暂不推荐延长输注时间。(BPS)

Liebchen 等^[83] 发现合并低蛋白血症的 ICU 患者在应用厄他培南间隔期的血药浓度仍然可以维持在较高水平。治疗 VAP 时厄他培南 II (1 g, qd, 维持 1 h) 患者血浆和 ELF 中均可到达较高的药物浓度^[84]。此外, 缩短厄他培南的给药间隔或改为 CI 后, 药物稳定性较差^[85], 尤其在葡萄糖溶液中。其 0.9% NaCl 溶液稳定性与浓度密切相关^[49]。上述结论提示患者可能难以从厄他培南延长输注时间中获得较好的 PK/PD 目标, 因此暂不推荐该药物延长输注时间。

推荐意见 10: 脓毒症患者使用比阿培南时, 推荐在条件允许下延长输注时间。(证据级别 2, 推荐强度: 强)

根据已有的比阿培南药代动力学数据及铜绿假单胞菌耐药性进行模拟, 发现比阿培南 II (每剂维持 0.5 h) 不能达到满意的 PK/PD 目标^[86]。考虑到细菌耐药性增加的情况, 为了取得更好的治疗效果, 应该考虑使用更高剂量的比阿培南和 EI 时间 (EI, 0.3 g, q6 h, 每剂维持 3 h; 或 CI, 1.2 g/d)^[57]。一项干预性对照研究比较了比阿培南 II (0.3 g, q6 h 或 q12 h, 每剂维持 0.5 h, 根据肝肾功能调整剂量) 和 EI (0.3 g, q6 h~q12 h, 每剂维持 3 h, 根据肝肾功能调整剂量) 治疗重症肺炎的效果, 发现 EI 组患者的临床疗效更好, 表现为更高的临床治疗优良率 (89.74% vs 70%)、更少的治疗时间 (3.86 d vs 7.26 d) 和治疗花费 (4072 元 vs 5642 元), 上述差异均有统计学意义, 但不良反应发生率并未增加^[60]。其他的临床研究也得出相似结论, 所使用的比阿培南 EI 多为 0.3 g, q6 h~q12 h 或 0.6 g, q12 h, 每剂维持 2~3 h^[58-59, 62]。

推荐意见 11: 脓毒症患者中使用哌拉西林/他唑巴坦时, 推荐在条件允许下延长输注时间。(证据级别 1, 推荐强度: 弱)

对于肾功能正常的脓毒症患者, 哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g、q6 h II 的给药方法在病原体 MIC 为 16 mg/L 时难以达到理想的 PK/PD 目标^[19]。一项纳入了 10 个国家、68 个 ICU 的 211 例患者的队列研究, 发现延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间可克服 II 的局限性, 并提高 30 d 生存率和临床治愈率^[87]。一项纳入 14 个 RCT 的 Meta 分析比较了哌

拉西林 / 他唑巴坦 II 与 EI/CI 抗感染效果的差别。在纳入分析的研究中, II 方案为哌拉西林 / 他唑巴坦 2.25~4.5 g / 次, 3~4 次 / d, 每剂维持 20~30 min。EI/CI 方案为哌拉西林 / 他唑巴坦每日总剂量为 6.75~13.5 g, 分 3~4 次输注, 每剂维持 3 h 以上或持续泵入。结果显示, 与 II 相比, EI/CI 可以提高临床治愈率 (OR=1.88, 95%CI: 1.29~2.73) 并降低病死率 (OR=0.67, 95%CI: 0.50~0.89), 而 2 组的不良反应发生率无明显差别^[88]。另一项 Meta 分析也得到了类似的结论^[35]。近期的 BLING III 中, 纳入的 7031 例患者中大部分使用了哌拉西林 / 他唑巴坦 (5495 例, 占比 78.2%), 发现与 II 相比, 哌拉西林 / 他唑巴坦延长输注时间组患者 90 d 全因病死率的下降已接近于有统计学差异 (RR=0.89, 95% CI: 0.79~1.01)^[30]。纳入 BLING III 研究在内的 7 个 RCT 研究、6009 例患者的 Meta 显示, 哌拉西林 / 他唑巴坦延长输注时间组的患者 90 d 全因病死率有下降趋势 (RR=0.91, 95%CI: 0.83~1.00)^[82]。然而, 在部分肾功能正常或合并 ARC 的脓毒症患者中, EI 仍然不能达到理想的 PK/PD 目标^[89]。对于此类患者或耐药菌感染的患者, 哌拉西林 / 他唑巴坦 CI 可能更为有利^[90]。

推荐意见 12: 脓毒症患者中使用头孢哌酮 / 舒巴坦时, 可以考虑延长输注时间。(证据级别 4, 推荐强度: 弱)

药理学研究发现头孢哌酮 / 舒巴坦 EI/CI 可以改善药代动力学参数, 提高 %fT>MIC; 同时部分重症肺炎患者对头孢哌酮 / 舒巴坦的清除增加, 因此药物峰浓度低于健康志愿者, 且低于药品说明书中标注的平均血药峰浓度。一项回顾性队列研究比较了头孢哌酮 / 舒巴坦 (2:1 剂型) EI 和 II 方案的临床疗效, 发现 EI (3 g q8, 每剂维持 3 h) 与 II (3 g q8 h, 每剂维持 0.5 h) 相比, 临床效果更优 (治愈率 61.9% vs 82.3%), 且住院时间缩短 [(23±14) d vs (30±19) d], 差异均有统计学意义^[91]。另一项回顾性队列研究比较了头孢哌酮 / 舒巴坦 CI (3 g q8 h, 每剂维持 8 h)、EI (3 g, q8 h, 每剂维持 3 h) 和 II (3 g q8 h, 每剂维持 0.5 h) 的治疗效果^[92]: 3 组患者中控制感染所需天数无显著差异; CI 组较另外 2 组患者的细菌清除率 (CI, EI 和 II 组分别为 58.1%、42.9% 和 38.5%)、治疗有效率 (CI, EI 和 II 组分别为 100.0%、71.4% 和 92.3%) 有升高趋势, 但差异均无统计学意义。

共识制定团队纳入上述两项队列研究进行了 Meta 分析, 发现头孢哌酮 / 舒巴坦延长输注时间的治疗有效率提高 (OR=2.60, 95% CI: 1.06~6.40), 但细菌清除率差异无统计学意义 (OR=1.67, 95% CI: 0.80~3.46)。此外, 必须指出的是, 头孢哌酮 / 舒巴坦说明书中未标注溶液稳定性。有研究表明, 头孢哌酮 / 舒巴坦溶液室温下可保存 6~10 h^[49, 93]。总体来说, 头孢哌酮 / 舒巴坦 EI/CI 在理论上可以优化 PK/PD 参数, 但相关循证医学证据主要来源于小样本回顾性观察性队列研究, 且结果不一致, 还需进一步积累高质量证据。

推荐意见 13: 脓毒症患者中使用头孢他啶 / 阿维巴坦时, 推荐在条件允许下延长输注时间。(证据级别 2, 推荐强度: 强)

头孢他啶 / 阿维巴坦是新型 β -内酰胺 / β -内酰胺酶抑制剂复方制剂, 可用于治疗肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌等耐药菌导致的复杂性腹腔感染和医院获得性肺炎。对于 CrCl>50 ml/min 的成年患者, 目前推荐的剂量为 2.5 g (头孢他啶 2 g : 阿维巴坦 500 mg) q8 h; 若 CrCl<50 ml/min, 则根据具体情况调整药物剂量^[65]。然而, Veillette 等^[94]研究了头孢他啶 / 阿维巴坦在肺炎克雷伯杆菌肺炎患者中的药代动力学数据, 发现在该类患者中药物的半衰期和分布容积均改变, 常规输注方式可能不是最佳方案。Gatti 等^[95]学者认为, 为了达到更积极的 PK/PD 目标并提高抗感染效果, 合并肾功能亢进、深部感染、大面积烧伤的脓毒症患者应该延长头孢他啶 / 阿维巴坦的输注时间。一项多中心大样本队列研究 (577 例患者) 发现头孢他啶 / 阿维巴坦 EI (头孢他啶 2 g : 阿维巴坦 500 mg, q8 h, 或根据 CrCl 调整, 输注时间 3 h 以上) 是患者死亡的独立保护因素 (OR=0.52, 95% CI: 0.34~0.79)^[96]。另一项病例系列研究表明, 头孢他啶 / 阿维巴坦 CI (头孢他啶 4 g : 阿维巴坦 1 g, q12 h) 具有较高的临床治愈率 (80%) 及细菌学治愈率 (90%), 在提高感染部位的药物浓度的同时, 不增加药物不良反应^[33]。除此之外, 多个病例报道也认为头孢他啶 / 阿维巴坦 EI/CI 可以增强抗感染效果, 改善预后^[64, 97-98]。

推荐意见 14: 脓毒症患者中使用亚胺培南 / 西司他丁时, 可以考虑延长输注时间。(证据级别 2, 推荐强度: 弱)

Suchánková 等^[99]通过蒙特卡罗模拟评估亚胺

培南的药代动力学,发现与 II(每剂维持 0.5 h)相比, EI(每剂维持 3 h)可以更好地达到 PK/PD 目标。Huang 等^[100]进一步提出亚胺培南/西司他丁两步给药方案,即每次剂量的一半在 30 min 内给药,另一半剂量在随后的 90 min 内给药。Ibrahim 等^[101]开展为期 2 年的队列研究,比较亚胺培南/西司他丁 II(每剂维持 0.5~1 h)与 EI(每剂维持 3 h)对 VAP 疗效的区别,结果表明接受 EI 组患者的病死率(4% vs 20%)、复发感染比例(2% vs 14%)、机械通气时间[(9.3±2.3) d vs (15.1±3.8) d]和 ICU 住院时间[(9.6±2.1) d vs (15.3±3.8) d]均显著降低。一项国内的干预性对照研究^[102]比较了 II(亚胺培南 0.5 g:西司他丁 0.5 g, q6 h, 每剂维持 0.5 h)和 EI(亚胺培南 0.5 g:西司他丁 0.5 g, q6 h, 每剂维持 2 h)治疗重症肺炎的效果,发现 EI 可以改善临床症状、显著缩短住院时间[(7.0±1.4) d vs (12.6±3.3) d]、明显降低炎症指标水平,差异有统计学意义。国内其他研究也有类似报道,所使用的每剂维持时间为 2~3 h^[102-103],也有研究采用了 CI 方法^[104-105]。但是,需要指出的是,亚胺培南/西司他丁溶液在室温下的稳定性仅有 3.5~4 h^[105],EI/CI 时要注意药物溶液的使用时间不能过长,以免药物分解失效。

推荐意见 15:脓毒症患者中使用氨曲南时,可以考虑延长输注时间。(证据级别 5, 推荐强度:弱)

氨曲南是第一个应用于临床的单环类 β-内酰胺类抗生素,具有抗革兰氏阴性菌活性,临床上主要用于治疗敏感菌导致的尿路感染、下呼吸道感染、血流感染、皮肤软组织感染等。氨曲南虽能被超广谱 β-内酰胺酶(extended spectrum β lactamases,)、产 KPC 型碳青霉烯酶(KPC 酶)及头孢菌素酶(AmpC 酶)等水解,但能抵抗 B 类碳青霉烯酶(金属酶),因此在耐碳青霉烯的革兰氏阴性菌感染的治疗中有独特的作用^[106]。对于肾功能正常的脓毒症患者,氨曲南的推荐给药方案为 2 g q6~8 h; CrCl 下降时药物剂量相应减少^[107]。Veiga 等^[11]对接受氨曲南 II(2 g, q6 h, 每剂维持 0.5 h)的外科重症患者进行药理学评估,发现氨曲南在该类患者中分布容积明显增加。Cornwell 等^[108]也得出类似结论。上述结果提示脓毒症患者中氨曲南的药代动力学有所不同,常规输注方式难以达到理想的药理学目标。Burgess 等^[109]在健康人群中开展了氨曲南 CI(6 g/d)的研究,发现氨曲南 CI 可以显著

提高血药浓度,且未观察到输注相关的不良反应。进一步研究表明,氨曲南联合头孢他啶/阿维巴坦治疗耐药菌时,对于肾功能基本正常的患者,增加氨曲南剂量(如 2 g q6 h)或 CI(2 g 负荷剂量, 8 g/d)可以达到理想的 PK/PD 目标^[66]。总体来说,氨曲南 EI/CI 的临床研究循证证据尚不充分,这一方法的有效性安全性还需进一步研究证实。

由于临床证据的缺乏或有效数据的缺失,本共识在以下方面未制定推荐意见,因此存在一定的局限性:(1)β-内酰胺类抗生素延长输注时间时的负荷剂量问题;(2)β-内酰胺类抗生素延长输注时间的治疗疗程是否可以缩短;(3)CRRT、ECMO 等支持治疗的特殊情况下输注方案是否调整;(4)与敏感菌感染相比,耐药菌感染时延长输注 β-内酰胺类抗生素是否获益更多;(5)新型 β-内酰胺类药物,如头孢洛扎/他唑巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦等是否需要延长输注时间。

总之,本专家共识综合现有临床证据,总结了脓毒症患者使用 β-内酰胺类药物抗生素时,延长输注时间在提高临床治愈率及细菌学治愈率、降低病死率等方面的优势。但每种 β-内酰胺类药物特点各异,临床研究证据级别不同,在考虑延长输注时应进行个性化选择,并充分考虑患者的脏器功能、代谢状态和致病菌耐药性等问题,条件允许时行 TDM。

志谢 感谢山东省医学会重症医学分会在共识撰写和发布过程中的协助

本共识编写组成员

执笔人

张学海、韩辉、秦伟栋(山东大学齐鲁医院)

共识指导专家组成员(按姓氏拼音排序)

陈玉国(山东大学齐鲁医院),黄英姿(东南大学附属中大医院),李文雄(首都医科大学附属北京朝阳医院),吕奔(中南大学湘雅二医院),马朋林(贵黔国际总医院),马晓春(中国医科大学附属第一医院),彭军(山东大学齐鲁医院),邱海波(东南大学附属中大医院),孙运波(山东大学齐鲁医院青岛院区),王春亭(山东第一医科大学附属省立医院),徐峰(山东大学齐鲁医院),姚咏明(解放军总医院),于凯江(哈尔滨医科大学附属第一医院),于湘友(新疆医科大学第一附属医院),张西京(空军军医大学西京医院),赵鸣雁(哈尔滨医科大学附属第一医院)

共识讨论专家组成员(按姓氏拼音排序)

边圆、曹英娟、程梅（山东大学齐鲁医院），崔云亮（解放军第 960 医院），丁仁戡（中国医科大学第一附属医院），范玉琛（山东大学齐鲁医院），方巍（山东第一医科大学附属省立医院），弓清梅（山西省人民医院），宫晔（复旦大学附属华山医院），郭海鹏（山东大学齐鲁医院），郭强（苏州大学附属第四医院），康凯（哈尔滨医科大学附属第一医院），柯路（南京大学附属金陵医院），孔立（山东省中医药大学附属医院），廖雪莲（四川大学华西天府医院），李琛、李传保（山东大学齐鲁医院），李丕宝（山东省第一康复医院），刘安昌（山东大学齐鲁医院），刘虹（山西医科大学第一医院），刘娇（上海交通大学医学院附属瑞金医院），马德东（山东大学齐鲁医院），马四清（青海省人民医院），潘纯（四川省人民医院），庞佼佼（山东大学齐鲁医院），彭志勇（武汉大学中南医院），曲彦（青岛市立医院），尚游（华中科技大学同济医学院附属协和医院），邵敏（安徽医科大学第一附属医院），石秦东（西安交通大学第一附属医院），宋景春（解放军联勤保障部队第 908 医院），孙同文（郑州大学第一附属医院），田冕（复旦大学附属华山医院），佟飞（河北医科大学第二医院），王常松（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院），王刚（山东大学齐鲁医院），王岗（西安交通大学第二附属医院），王昊（山东大学齐鲁医院），王洪亮（哈尔滨医科大学附属第二医院），王磊、吴大玮（山东大学齐鲁医院），吴健锋（中山大学附属第一医院），吴铁军（聊城市人民医院），谢克亮（天津医科大学总医院），徐永昊（广州医科大学附属第一医院），许霞、杨建民（山东大学齐鲁医院），于凯江（哈尔滨医科大学附属第一医院），于涛（山东大学齐鲁医院），余剑波（天津市中西医结合医院），虞文魁（南京大学医学院附属鼓楼医院），张红雨（山东大学齐鲁医院），张琳琳（首都医科大学附属北京天坛医院），张义（山东大学齐鲁医院），章仲恒（浙江大学医学院附属邵逸夫医院），周建仓（浙江大学医学院附属邵逸夫医院），周敏（中国科学技术大学附属第一医院），曾振国（南昌大学第一附属医院），曾振华（南方医科大学南方医院）

实践指南注册

国际实践指南注册与透明化平台（PREPARE-2023CN765）

参 考 文 献

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- Bycroft BW, Shute RE. The molecular basis for the mode of action of Beta-lactam antibiotics and mechanisms of resistance [J]. *Pharm Res*, 1985, 2(1): 3-14.
- Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient [J]. *Chest*, 2012, 141(5): 1327-1336.
- Williams P, Cotta MO, Roberts JA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of β -lactams and therapeutic drug monitoring: from theory to practical issues in the intensive care unit [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(4): 476-487.
- Sumi CD, Roberts JA, Sime FB. Pharmacodynamic evaluation of intermittent versus extended and continuous infusions of piperacillin/tazobactam in a hollow-fibre infection model against *Klebsiella pneumoniae*-authors' response [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(3): 854-857.
- McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(4): 345-351.
- Yadav R, Bergen PJ, Rogers KE, et al. Meropenem-tobramycin combination regimens combat carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the hollow-fibre infection model simulating augmented renal clearance in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 64(1): e01679-01619.
- Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document) [EB/OL]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence/>.
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组，中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心，中国克罗恩病诊治指南（2023 年·广州）[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(2): 100-132.
- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(9): 539-543.
- Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 233.
- Luo Y, Wang Y, Ma Y, et al. Augmented renal clearance: what have we known and what will we do? [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 723731.
- Carrié C, Petit L, d'Houdain N, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 443-449.
- Schleibinger M, Steinbach CL, Töpper C, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 525-533.
- Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(10): 1009-1034.
- Jang SM, Gharibian KN, Lewis SJ, et al. A Monte Carlo simulation approach for beta-lactam dosing in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(10): 1254-1265.
- Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 66.
- Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, et al. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections [J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(5): 1087-1093.

- 19 Ollivier J, Carrié C, d'Houdain N, et al. Are standard dosing regimens of Ceftriaxone adapted for critically ill patients with augmented creatinine clearance? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(3): e02134-02118.
- 20 Rhodes NJ, Kuti JL, Nicolau DP, et al. Defining clinical exposures of Cefepime for gram-negative bloodstream infections that are associated with improved survival [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(3): 1401-1410.
- 21 Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients [J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(5): 497-506.
- 22 Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial [J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): R113.
- 23 Fan SY, Shum HP, Cheng WY, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent infusion of Piperacillin/Tazobactam in critically ill patients: a prospective clinical trial [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(1): 109-119.
- 24 Yang H, Zhang C, Zhou Q, et al. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116769.
- 25 Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2): 72-79.
- 26 Maguigan KL, Al-Shaer MH, Peloquin CA. Beta-lactams dosing in critically ill patients with gram-negative bacterial infections: a PK/PD approach [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(10): 1154.
- 27 Kondo Y, Ota K, Imura H, et al. Prolonged versus intermittent β -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 77.
- 28 Bouhanick B, Barbosa SS. Rapaglinide: Novonorm, an alternative in type 2 diabetes [J]. *Presse Med*, 2000, 29(19): 1059-1061.
- 29 Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 30.
- 30 Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, et al. Continuous vs Intermittent β -lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the BLING III randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 332(8): 629-637.
- 31 叶龙强, 石林惠, 董绍钧. 延长头孢哌酮/舒巴坦输注时间治疗重症监护病房鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(2): 164-166.
- 32 Monti G, Bradic N, Marzaroli M, et al. Continuous vs intermittent Meropenem administration in critically ill patients with sepsis: the MERCY randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(2): 141-151.
- 33 Goncette V, Layios N, Descy J, et al. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 26: 15-19.
- 34 Cojutti PG, Lazzarotto D, Candoni A, et al. Real-time TDM-based optimization of continuous-infusion meropenem for improving treatment outcome of febrile neutropenia in oncohaematological patients: results from a prospective, monocentric, interventional study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(10): 3029-3037.
- 35 Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 430.
- 36 Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, et al. β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(6): 489-496.
- 37 Jaruratanasirikul S, Boonpeng A, Nawakitransan M, et al. NONMEM population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of imipenem in critically ill patients with life-threatening severe infections during support with or without extracorporeal membrane oxygenation in an intensive care unit [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(7): 572-597.
- 38 Garot D, Respaud R, Lanotte P, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(5): 758-767.
- 39 Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. β -lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(2): 162-166.
- 40 Casu GS, Hites M, Jacobs F, et al. Can changes in renal function predict variations in β -lactam concentrations in septic patients? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(5): 422-428.
- 41 Neuner EA, Ahrens CL, Groszek JJ, et al. Use of therapeutic drug monitoring to treat Elizabethkingia meningoseptica meningitis and bacteraemia in an adult [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6): 1558-1560.
- 42 Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(8): 2369-2375.
- 43 De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(3): 380-387.
- 44 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.
- 45 Dräger S, von Rotz M, Labhardt ND, et al. Early target attainment with continuous infusion Meropenem and Piperacillin/Tazobactam and utilization of therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective cohort study from 2017 to 2020 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(4): ofad143.
- 46 Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, et al. Stability studies of 16 antibiotics for continuous infusion in intensive care units and for performing outpatient parenteral antimicrobial therapy [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(4): 458.
- 47 Xia M, Hang TJ, Zhang F, et al. The stability of Biapenem and structural identification of impurities in aqueous solution [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(4): 937-944.
- 48 Kuti JL, Nicolau DP. Stability of Ertapenem 100 mg/ml at room temperature [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2016, 69(3): 256-259.
- 49 McQuade MS, Van Nostrand V, Schariter J, et al. Stability and compatibility of reconstituted Ertapenem with commonly used i.v. infusion and coinfusion solutions [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, 61(1): 38-45.
- 50 Yu Z, Pang X, Wu X, et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of

- meropenem in severe infection: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201667.
- 51 Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(1): 39-44.
- 52 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1500-1506.
- 53 Al-Shaer MH, Philpott CD, Droege CA, et al. Cefepime population pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients on continuous renal replacement therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(6): e00144-00121.
- 54 Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, et al. Evaluation of Meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients [J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(8): 763-771.
- 55 Fehér C, Rovira M, Soriano A, et al. Effect of Meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(9): 2556-2562.
- 56 侯钦云, 赵京春, 姜红. 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的稳定性研究 [J]. 医药导报, 2009, 28(7): 946-948.
- 57 Dong J, Xiong W, Chen Y, et al. Optimal dosing regimen of Biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(3): 202-209.
- 58 司马燕. 泵注比阿培南延长给药时间治疗 ICU 重症肺炎的效果及安全性观察 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(30): 25-27.
- 59 徐继来. 泵注比阿培南延长给药时间治疗 ICU 重症感染临床分析 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(35): 119-120.
- 60 孙章萍, 程志华, 闫福栋, 等. 比阿培南延长输注治疗重症肺炎患者的疗效及药物经济学评价 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(12): 39-41, 50.
- 61 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(5): 989-991.
- 62 栗兰, 李明艳, 赖军华. 延长输注比阿培南治疗重症肺炎的疗效与药物经济学分析 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(1): 50-51, 56.
- 63 Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, et al. What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for Gram-Negative Bacteria? A systematic review [J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(11): 1407-1443.
- 64 Jacobs DM, DiTursi S, Ruh C, et al. Combination treatment with extended-infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(2): 225-227.
- 65 van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- 66 Falcone M, Menichetti F, Cattaneo D, et al. Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime/avibactam with aztreonam in complex patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(4): 1025-1031.
- 67 Leegwater E, Kraaijenbrink B, Moes D, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone administered as continuous or intermittent infusion in critically ill patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(6): 1554-1558.
- 68 Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, et al. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units [J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(4): 517-519.
- 69 Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(1): 121-128.
- 70 Cousson J, Floch T, Guillard T, et al. Lung concentrations of ceftazidime administered by continuous versus intermittent infusion in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 1905-1909.
- 71 Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 17(6): 497-504.
- 72 Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, et al. β -lactam dosage regimens in septic patients with augmented renal clearance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(9): e02534-02517.
- 73 Liu J, Neely M, Lipman J, et al. Development of population and Bayesian models for applied use in patients receiving Cefepime [J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(8): 1027-1036.
- 74 Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion [J]. Clin Ther, 2000, 22(1): 66-75.
- 75 Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1476-1481.
- 76 Bauer KA, West JE, O'Brien JM, et al. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 2907-2912.
- 77 Georges B, Conil JM, Cougot P, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2005, 43(8): 360-369.
- 78 Turner RB, Slain D, Petros K, et al. Clinical outcomes following hospital-wide implementation of prolonged-infusion cefepime and ceftazidime [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(1): 129-130.
- 79 Vourli S, Tsala M, Kotsakis S, et al. Comparison of short versus prolonged infusion of standard dose of Meropenem against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in different patient groups: a pharmacokinetic-pharmacodynamic approach [J]. J Pharm Sci, 2016, 105(4): 1513-1518.
- 80 王振红, 单梯超, 刘宇, 等. 美罗培南 3 h 和 30 min 输注给药治疗重症监护病房患者医院获得性肺炎的随机对照临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(9): 644-649.
- 81 Lokhandwala A, Patel P, Isaak AK, et al. Comparison of the effectiveness of prolonged infusion and intermittent infusion of Meropenem in patients with sepsis: a meta-analysis [J]. Cureus, 2023, 15(10): e46990.
- 82 Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, et al. Prolonged vs intermittent infusions of β -lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2024, 332(8): 638-648.
- 83 Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, et al. Unbound fraction of Ertapenem in intensive care unit patients [J]. J Antimicrob Chemother,

- 2014, 69(11): 3108-3111.
- 84 Boselli E, Breilh D, Saux MC, et al. Pharmacokinetics and lung concentrations of Ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(12): 2059-2062.
- 85 Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2): 277-284.
- 86 Hang Y, Chen Y, Xue L, et al. Evaluating Biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 484-487.
- 87 Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(1): 196-207.
- 88 Bao H, Lv Y, Wang D, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(3): 459-466.
- 89 Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? [J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R84.
- 90 Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(2): 156-163.
- 91 叶龙强, 石林惠, 董绍约. 延长头孢哌酮/舒巴坦输注时间治疗重症监护病房鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(2): 164-166.
- 92 李小玲, 董利民, 廖洁, 等. 头孢哌酮舒巴坦 (舒普深) 延长及持续输注在绿脓杆菌肺炎中的疗效对比研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2020, 40(4): 396-399.
- 93 Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(7): 1505.
- 94 Veillette JJ, Truong J, Forland SC. Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in two patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renal impairment [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(11): e172-e177.
- 95 Gatti M, Pea F. Continuous versus intermittent infusion of antibiotics in Gram-negative multidrug-resistant infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(6): 737-747.
- 96 Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing K. pneumoniae infections: a retrospective observational multicenter study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): 1664-1676.
- 97 Cowart MC, Ferguson CL. Optimization of Aztreonam in combination with Ceftazidime/Avibactam in a cystic fibrosis patient with chronic *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia using therapeutic drug monitoring: a case study [J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 146-149.
- 98 Tamma PD, Fan Y, Bergman Y, et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with Ceftazidime-Avibactam [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4): e02213-02217.
- 99 Suchánková H, Lipš M, Urbánek K, et al. Is continuous infusion of imipenem always the best choice? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(3): 348-354.
- 100 Huang Y, Xu K, Zhan Y, et al. Comparable effect of two-step versus extended infusions on the pharmacokinetics of imipenem in patients with sepsis and septic shock [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 2246-2255.
- 101 Ibrahim MM, Tammam TF, Ebaed M, et al. Extended infusion versus intermittent infusion of imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2677-2682.
- 102 郭新成, 孟浩, 苗云凤. 亚胺培南西司他丁 0.5g/2h 输注对重症肺炎患者的治疗效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(25): 62-64.
- 103 王晓雯, 刘澄英. 亚胺培南西司他丁在不同输注持续时间下对重症肺炎的临床疗效比较 [J]. *北方药学*, 2016, 13(11): 91.
- 104 叶少波, 黄跃清, 冯宝华. 亚胺培南西司他丁不同输注持续时间治疗重症肺炎的疗效研究 [J]. *北方药学*, 2016, 13(4): 94, 下转 93.
- 105 Viaene E, Chanteux H, Servais H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2327-2332.
- 106 Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by Metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae*? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4): e02243-02216.
- 107 Gross AE, Xu H, Zhou D, et al. Simplified Aztreonam dosing in patients with end-stage renal disease: results of a Monte Carlo simulation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11): e01066-01018.
- 108 Cornwell EE 3rd, Belzberg H, Berne TV, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in critically ill surgical patients [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(5): 537-540.
- 109 Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion [J]. *Clin Ther*, 1999, 21(11): 1882-1889.

(收稿日期: 2024-07-26)

(本文编辑: 卫轲)

成人脓毒症患者 β -内酰胺类抗生素延长输注专家共识编写组. 成人脓毒症患者 β -内酰胺类抗生素延长输注专家共识 [J/OL]. *中华重症医学电子杂志*, 2024, 10(4): 313-324.