1例类鼻疽脓毒症患者的全程个体化药学监护Δ

王　敏[1*]，林　叶[1,2]，赵　洁[3]，符香香[1,4]，吴　华[5]，吴琼诗[1]，谢　甜[3#]（1.海南省人民医院/海南医学院附属海南医院药学部，海口　570311；2.海南省肿瘤医院药学部，海口　570312；3.海南省人民医院/海南医学院附属海南医院呼吸与危重症医学科，海口　570311；4.海南医学院药学院，海口　571199；5.海南省人民医院/海南医学院附属海南医院检验科，海口　570311）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）01-0101-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.18

摘　要　目的　为类鼻疽脓毒症（MS）抗菌药物治疗方案的调整、不良反应的识别和个体化药学监护提供参考。**方法**　临床药师利用血药浓度和基因检测全程参与1例MS患者强化期和根除期治疗过程。通过测定β-内酰胺类和复方磺胺甲噁唑（TMP/SMZ）血药浓度并计算其药代动力学与药效学（PK/PD）参数，结合文献对MS抗菌药物治疗方案进行调整；同时通过高通量测序检测药物相关基因多态性，对药物不良反应的发生原因进行分析并进行处理。**结果**　临床药师利用血药浓度和基因检测手段，提出了亚胺培南西司他丁钠（IMP）给药剂量调整建议，分析了多种药物不良反应的发生原因；通过测定β-内酰胺类药物和TMP/SMZ血药浓度计算PK/PD靶标，通过查询指南和文献为临床医生解释类鼻疽患者脓毒症期和非脓毒症期状态下的达标情况；利用血药浓度和基因检测分析MS患者神经毒性与IMP c_{min}的相关性，并发现肾毒性与TMP/SMZ的c_{max}无关，而与患者饮水量相关。经全程抗菌药物治疗后，患者病情好转出院，不良反应得到有效处理。**结论**　临床药师基于抗菌药物血药浓度和基因检测结果解读情况协助临床医生制定MS治疗方案，并为患者提供全程用药监护，提高了临床药物治疗的安全性和有效性。

关键词　类鼻疽脓毒症；β-内酰胺类抗菌药物；复方磺胺甲噁唑；血药浓度；基因检测；药学监护

Whole-process individualized pharmaceutical care for a case of melioidosis sepsis

WANG Min[1], LIN Ye[1,2], ZHAO Jie[3], FU Xiangxiang[1,4], WU Hua[5], WU Qiongshi[1], XIE Tian[3]（1. Dept. of Pharmacy, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570312, China; 3. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 4. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, China; 5. Dept. of Clinical Laboratory, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the adjustment of antibiotic treatment regimens, identification of adverse reactions, and individualized pharmaceutical care for melioidosis sepsis (MS). **METHODS** Clinical pharmacists participated in the intensive and eradicating therapeutic processes for an MS patient by using blood concentration and gene detection. Based on the literature, antibiotic treatment regimens of MS were adjusted by determining the blood concentrations of β-lactam and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) and calculating PK/PD parameters. The causes of adverse drug reactions were analyzed and addressed by detecting drug-related gene polymorphisms through high-throughput sequencing. **RESULTS** Clinical pharmacists used blood concentration and genetic testing methods to propose adjustments to imipenem-cilastatin sodium dosage and analyze the causes of various adverse drug reactions. PK/PD targets were calculated by measuring the blood concentrations of β-lactam and TMP/SMZ. Clinical pharmacists explained to clinical doctors the compliance status of patients with melioidosis in sepsis and non-sepsis stages through reviewing guidelines and literature; the results of blood concentration and genetic test were used to analyze the correlation of neurotoxicity of MS patients with IMP c_{min}, and it was found that nephrotoxicity was not related to the c_{max} of TMP/SMZ, but to the patient's water intake. After whole-process antibiotic treatment, the patient's condition improved and was discharged, and the adverse

Δ **基金项目** 海南省重点研发计划项目（No.ZDYF2022SHFZ050，No.ZDYF2019141）；海南医学院校级创新科研项目（No.HYYS2022B14）

＊ **第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：合理用药。E-mail：wangmin2020@hainmc.edu.cn

\# **通信作者** 主任医师，硕士。研究方向：呼吸与危重症医学。E-mail：hpphxietian@163.com

reactions were effectively treated. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists use blood concentration and genetic tests to assist clinicians in formulating MS treatment regimens, and provide whole-course pharmaceutical care for a MS patient. This method has improved the safety and effectiveness of clinical drug therapy.

KEYWORDS melioidosis sepsis; β-lactam antibiotic; trimethoprim/sulfamethoxazole; blood concentration; genetic test; pharmaceutical care

类鼻疽是一种由假鼻疽伯克霍尔德菌(*Burkholderia pseudomallei*,Bp)引起的感染性疾病[1]。据流行病数据统计结果,海南是我国类鼻疽报道最多的地区[2]。类鼻疽的临床表现包括肺部、皮肤软组织、骨关节、神经系统等部位感染和(或)前列腺、脾脏、肝脏、肾脏等多部位脓肿,有约20%的病例会出现脓毒症[3]。研究指出,Bp感染的风险因素包括糖尿病、嗜酒、肝硬化、地中海贫血、肾病或任何形式的全身免疫抑制等[3]。根据《达尔文类鼻疽治疗指南》,β-内酰胺类抗菌药物美罗培南(meropenem,MEM)或亚胺培南西司他丁钠(imipenem-cilastatin sodium,IMP)、头孢他啶(ceftazidime,CAZ)和复方磺胺甲噁唑(trimethoprim/sulfamethoxazole,TMP/SMZ)是治疗该病的首选抗菌药物[4-5]。目前在类鼻疽患者的治疗过程中,存在未进行抗菌药物个体化给药、疗程过长以及不良反应分析不深入等问题。Angus等[6]和Gunasekaran等[7]利用血药浓度监测手段分别探讨了类鼻疽重症患者的CAZ药代动力学参数和MEM的给药剂量。基因多态性检测在β-内酰胺类抗菌药物和TMP/SMZ的应用过程中对于阐释其疗效和不良反应有一定的价值。本研究利用前期建立的MEM、IMP、CAZ、TMP/SMZ血药浓度检测方法[8],结合药物相关基因多态性检测数据,为1例类鼻疽脓毒症(melioidosis sepsis,MS)患者提供全程药学监护,为临床合理用药提供参考。

1 病例资料

1.1 一般资料

患者,男性,48岁,2022年9月28日出现咳嗽、咳痰(少量黄色黏痰),未到医院诊治。10月23日,患者淋雨后出现发热、畏寒,体温峰值达40.0 ℃,热型无规律,伴胸闷、气促和全身肌肉酸痛;在外院查胸部CT示左肺上叶实变、模糊影,入院诊断为“脓毒症、脓毒性休克、肺炎、2型糖尿病”。临床医生经验性使用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,静脉滴注,q8 h治疗无明显改善。患者于10月28日(D1)入住海南省人民医院(以下简称我院)急诊重症监护室(emergency intensive care unit,EICU)寻求进一步诊治。

1.2 既往史

患者有2型糖尿病病史3年余,曾使用胰岛素控制血糖,自觉好转后于3个月前自行停药;否认食物及药物过敏史;平时吸烟20支/d,每天饮米酒2顿,每顿约100 mL。

1.3 入院体格检查

患者身高175 cm,体重60 kg,体温38.8 ℃,脉搏128次/min,呼吸43次/min,血压108/72 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同);需无创呼吸机辅助通气,神志清楚,精神疲倦;双肺听诊呼吸音弱,可闻及干湿性啰音;其他查体无异常。

1.4 辅助检查

血常规检测示:白细胞计数9.07×10^9 L^{-1},中性粒细胞比率95.1%,血小板计数83×10^9 L^{-1},C反应蛋白215.92 mg/L,降钙素原15.65 ng/mL;肾功能检查示:血肌酐56 μmol/L,尿素1.15 mmol/L;肝功能检查示:血清白蛋白19.9 g/L,丙氨酸转氨酶86.8 U/L,天冬氨酸转氨酶78 U/L,碱性磷酸酶76.4 U/L,γ-谷氨酰基转移酶165.1 U/L,总胆红素23.5 mmol/L,直接胆红素15.5 mmol/L,间接胆红素7.95 mmol/L;血电解质检查示:钠134.5 mmol/L,钾3.5 mmol/L,氯102.2 mmol/L,钙1.96 mmol/L,磷0.20 mmol/L;动脉血气分析(氧浓度80%)示:pH7.43,氧气分压(PaO_2)107 mmHg,二氧化碳分压($PaCO_2$)31 mmHg,氧合指数134,葡萄糖16.1 mmol/L。胸部X射线检查示:双肺多发感染性病变,大部分实变呈团片状。

1.5 诊断

依据上述体格检查与辅助检查结果,该患者的诊断为MS、类鼻疽重症肺炎、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)(涉及呼吸、循环、肝脏、血液)、代谢性脑病、肝功能不全、肾功能不全、继发性血小板减少症、2型糖尿病。

2 治疗经过

本例患者抗感染治疗方案在临床医生与临床药师共同讨论下确定。D1,患者精神疲倦,发热,体温峰值为38.8 ℃,序贯性器官功能衰竭(sequential organ failure assessment,SOFA)评分为5分,感染指标高,给予IMP 0.5 g,维持输注24 h。D3,患者仍高热,感染指标下降不明显,血培养检出Bp(对IMP、CAZ和TMP/SMZ均敏感),遂加用TMP/SMZ 0.96 g口服,q8 h。D4,患者IMP稳态血药浓度(c_{ss})为4.18 mg/L,继续前治疗方案。D6,

患者体温峰值下降，复查感染指标较前下降，继续前治疗方案。D12，患者体温峰值下降，SOFA评分为1分，各项感染指标明显好转，肌酐为93 μmol/L，较前升高；由EICU转到呼吸与危重症医学科（pulmonary and critical care medicine，PCCM），同时调整IMP剂量为0.5 g，静脉滴注，q6 h，维持输注3 h。D16，患者体温和感染指标下降，复测肌酐和尿素分别为137 μmol/L、13 mmol/L；血药浓度检测示：IMP血药谷浓度（c_{min}）为4.58 mg/L、峰浓度（c_{max}）为11.78 mg/L，SMZ c_{max}为60.38 mg/L，TMP c_{max}为3.97mg/L；高通量测序示：*G6PD*基因Fushan、rs1050828、rs137852327、rs137852340、rs137852342、rs72554664、rs72554665位点分别为GG、CC、CC、TT、GG、CC、CC型，*NAT2*基因rs1801280、rs1799930、rs1799931、rs1208、rs1041983、rs1801279位点分别为TT、GG、GG、GG、CC、GG型。临床药师询问得知患者近1周饮水量仅为200 mL，考虑肌酐和尿素升高可能与TMP/SMZ形成肾结晶有关，故停用该药。D20，患者出现夜间躁动，有攻击倾向，感染指标较前下降，复测IMP c_{min}为6.41 mg/L、c_{max}为12.19 mg/L，停用IMP，换用CAZ 2 g，静脉滴注，q8 h。D22，患者体温正常，未见夜间躁动，无攻击倾向，复查血培养呈阴性。D25，患者体温正常，感染指标正常，肌酐和尿素恢复至正常，血药浓度检测示：CAZ c_{min} 4.58 mg/L、c_{max} 11.78 mg/L。D27，患者停用CAZ，出院；院外继续口服TMP/SMZ 1.44 g，q12 h。3个月后门诊复诊无发热，排尿正常，感染指标正常，肝功能正常，肌酐和尿素分别为149 μmol/L和14.5 mmol/L，胸部CT检测示双肺多发感染性病变明显吸收，临床考虑其治疗疗程足够，遂停用TMP/SMZ；半个月后再次复查肌酐和尿素分别为63 μmol/L和6.5 mmol/L。患者治疗期间重要临床信息及抗感染治疗时间轴见图1。

3 分析与讨论

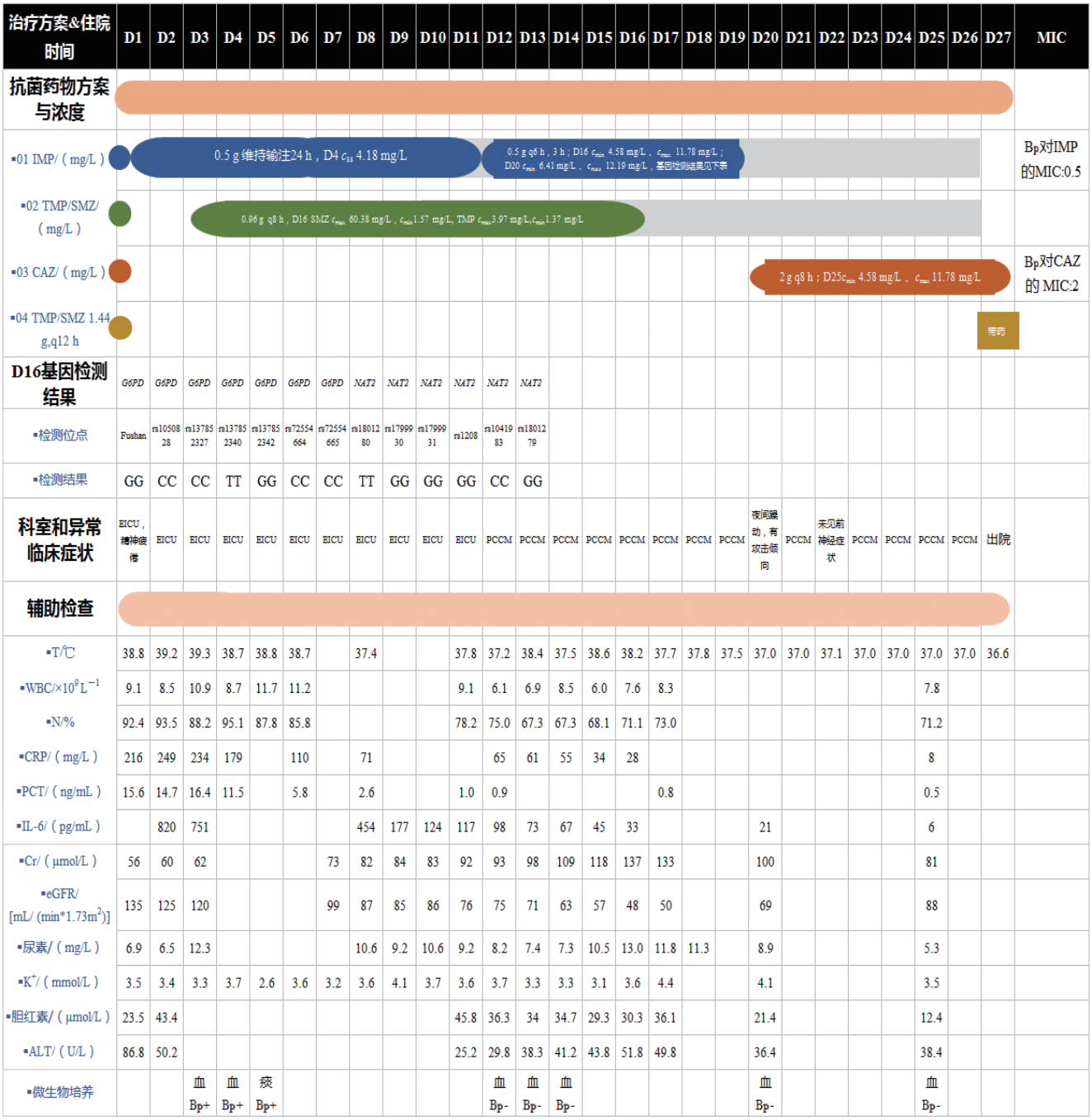
3.1 MS强化期与根除期治疗方案的确定与调整建议

本例患者SOFA评分大于2，诊断为MS且存在多肺叶大范围病灶，其临床症状、抗菌药物方案、辅助检查、血药浓度和基因检测等结果如图1所示。根据2022年《类鼻疽诊断与治疗专家共识》[4]和2020年《达尔文类鼻疽治疗指南》[5]，类鼻疽的治疗分为强化期和根除期两个阶段。临床药师协助临床医生对该患者强化期和根除期的治疗方案进行评估并给予了以下8点建议：（1）根据一项前瞻性观察研究结果，50岁以下且存在肾清除增强（augmented renal clearance，ARC）的亚洲重症加强护理病房（intensive care unit，ICU）患者体内β-内酰胺类药物的药动学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD）靶点不足，需要增加给药剂量和优化给药方式[9]。本例患者存在ARC，初始使用IMP为药品说明书推荐的最大剂量并持续24 h优化输注方式，通过测定IMP c_{ss}计算得PK/PD参数——给药间隔时间内游离血药浓度超过最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）的时间占给药间隔时间的百分比（fT＞MIC）为100%（即100%fT＞MIC）。（2）国内外指南均推荐MS或持续血培养阳性类鼻疽患者使用碳青霉烯类联合TMP/SMZ方案[4—5]。本例患者选择IMP联合TMP/SMZ使用符合指南推荐。（3）该患者肾功能正常，使用TMP/SMZ 0.96 g，口服，q8 h符合《ABX指南——感染性疾病的诊断与治疗》推荐的最大剂量240/1 200 mg，口服，q12 h[10]。（4）D12，患者抗感染治疗有效且eGFR[75 mL/（min·1.73 m^2）]较前下降，遂根据肾功能变化降低IMP剂量。（5）D16，患者出现持续肌酐和尿素升高，评估IPM血药浓度能达靶标，SMZ和TMP无蓄积，且*G6PD*和*NAT2*基因检测位点未见异常，排除药物浓度蓄积和基因因素引起的肾毒性后，临床药师通过沟通得知患者近日饮水量少，考虑肌酐和尿素升高与TMP/SMZ肾结晶有关，故停用该药。（6）D20，患者出现夜间躁动且有攻击倾向，临床药师发现IMP c_{min}高易导致神经毒性，故停用IMP换用CAZ 2 g，静脉滴注，q8 h降阶梯治疗。（7）依据《达尔文类鼻疽治疗指南》，若患者伴有淋巴结病或入住ICU或有血培养阳性的单侧或双侧多叶肺炎，其强化期至少为4周，根除期至少为3个月[5]。D27，临床药师考虑该患者双肺多叶病变已有27 d，约4周，强化期疗程符合指南推荐，故停用CAZ，更换为TMP/SMZ 1.44 g，口服，q12 h继续院外治疗3个月。为提高患者院外用药依从性，临床医生采纳药师建议，保持TMP/SMZ总剂量不变而减少给药频次。（8）患者出院后，药师每半个月对患者进行一次药学随访，问询其感染情况及使用TMP/SMZ相关不良反应表现，建议患者多饮水，并定期复查感染指标、肝/肾功能、电解质等。3个月后患者无少尿情况，复查肾功能发现肌酐和尿素升高，考虑根除期疗程足够，遂停用TMP/SMZ，半个月后复查肾功能正常。

3.2 临床药师对治疗药物监测结果的解读及建议

3.2.1 对IMP和CAZ血药浓度的解读及建议

脓毒症引起全身炎症反应可以显著改变ICU患者抗菌药物的PK特征。IMP和CAZ均为水溶性且蛋白结合率低的药物，在重症患者中的血药浓度存在显著个体差异[11]。2020年欧洲危重成年患者的抗菌治疗药物监测倡议书[12]和2019年法国危重患者β-内酰胺类抗菌药物治疗优化指南[13]推荐危重患者使用β-内酰胺类药物的PK/PD靶标分别为100%fT＞MIC和100%fT≥（4～8）×MIC。上述靶标可以通过延长输注时间或连续输注实



T：体温；WBC：白细胞计数；N%：中性粒细胞百分率；CRP：C反应蛋白；PCT：降钙素原；IL-6：白介素6；Cr：肌酐；eGFR：估算的肾小球滤过率；ALT：丙氨酸转氨酶。

图1　患者治疗期间重要临床信息及抗感染治疗时间轴

现，从而提高重症患者临床治愈率。临床分别在D4、D16和D20 3次测定IMP血药浓度，在D25测定CAZ血药浓度，结合Bp对IMP和CAZ的MIC分别为0.5 mg/L和2 mg/L，计算得100%fT≥4×MIC或100%fT＞MIC，均符合指南推荐的PK/PD靶标[12—13]，故评估抗感染治疗有效。考虑到患者的非脓毒症状态和需降低抗菌药物限定日剂量，可维持药物原剂量或适当减少CAZ剂量为2 g，静脉滴注，q12 h。治疗过程中，患者先后出现肌酐和尿素升高、神经系统不良反应。有研究显示，肾功能不全可引起亚胺培南的血清浓度升高从而出现毒性表现[14]；β-内酰胺类抗菌药物达到100%fT＞8×MIC时可能会引起神经毒性等[13]。另外，一项IMP治疗药物监测与住院患者安全性评价的回顾性队列研究结果显示，该药导致神经毒性的c_{min}＞5.2 mg/L[15]。本研究中，患者在D20前出现肾功能不全，D20出现夜间躁动和攻击倾向，且血液浓度检测示IMP c_{min}为6.41 mg/L，与文献报道的导致神经毒性的c_{min}吻合[15]；后停用IMP，换为CAZ，使神经毒性反应得到改善。

3.2.2　对TMP/SMZ血药浓度的解读及建议

TMP/SMZ是类鼻疽强化期联合用药和根除期首选药物。90%以上类鼻疽患者如果无过敏史或者其他不耐受原因均可使用TMP/SMZ。有研究认为TMP c_{max}≥2×c_{min}、SMZ c_{max}≥38×c_{min}可能为治疗类鼻疽的靶标[16]。卢张阳等[17]研究显示，TMP c_{max}＞8.75 mg/L与高钾血症的发生概率增加存在相关性。但是，对于SMZ c_{max}引起其他系统，特别是肾脏不良反应的相关性和阈值仍然不太明确[18－19]。TMP/SMZ常见肾功能损伤的不良反应是结晶致肾小管阻塞。本例患者TMP c_{max}/c_{min}＝2.9、SMZ c_{max}/c_{min}＝38.4均在文献[16]推荐的靶值范围内，评估临床治疗有效 。

3.2.3　对TMP/SMZ相关基因检测结果的解读及建议

有研究报道，TMP/SMZ的不良反应与基因检测有关，例如*HLA-B*基因突变与皮疹有关[20]；汉族人群*NAT2*基因突变与药物性肝损伤和肾损伤的高风险相关[21]；*G6PD*基因突变与血液系统不良反应增加存在相关性[22]。本例患者的TMP/SMZ血药浓度在PK/PD靶标内，*NAT2*和*G6PD*基因检测各位点未见异常，可以排除基因异常可能导致的药物肾功能损伤。

3.3　临床药师对药物不良反应的监测

治疗过程中，该患者出现神志淡漠、偶有躁动、谵妄等神经系统不良反应，肾功能损伤前和出现肾功能损伤时的IMP c_{min}分别为4.58、6.41 mg/L，结合法国指南[13]和一项回顾性队列研究[23]发现，神经毒性与IMP c_{min}升高有关。该患者停用IMP换用CAZ后未再出现神经毒性，临床药师推测其神经毒性可能与肾功能损伤时其IMP c_{min}高于神经毒性阈值有关。

近年来的一项回顾性研究显示，服用TMP/SMZ的患者中，有19.6%符合急性肾损伤标准，有15.4%出现高钾血症[24]。TMP和SMZ导致肾毒性时的c_{max}分别为13.6、372 mg/L[18]。本例患者TMP和SMZ的c_{max}均未超过上述质量浓度，且不存在引起肾毒性的基因突变。临床药师通过床边询问得知，患者的每日饮水量少，仅200 mL，而血肌酐和尿素分别升高了50%和40%，考虑强化期抗感染治疗有效，遂停用TMP/SMZ。出院时，临床药师特别嘱咐患者每天饮水至少1 500～2 000 mL，同时为提高其依从性，减少了给药频次。随访初期，临床药师发现患者能做到足量饮水，但治疗约3个月后，患者再次出现饮水量少的情况，且复查肌酐和尿素再次升高，考虑疗程已足够，故停用抗菌药物治疗。

综上，临床药师利用血药浓度和基因检测手段，为临床医生治疗MS过程中提出了IMP给药剂量调整建议，分析了多种药物不良反应的发生原因；同时，通过测定β-内酰胺类药物和TMP/SMZ血药浓度计算PK/PD靶标，通过查询指南和文献为临床医生解释类鼻疽患者脓毒症期和非脓毒症期状态下的达标情况；最后，利用血药浓度和基因检测分析了MS患者神经毒性与IMP c_{min}的相关性，并发现肾毒性与TMP/SMZ的c_{max}无关，而与患者饮水量相关。临床药师可运用其药学专业特长，为临床制定合理的治疗方案提供帮助，保证药物治疗安全、有效。

参考文献

[1] CHAKRAVORTY A，HEATH C. Melioidosis：an updated review[J]. Aust J Gen Pract，2019，48(5)：327-332.

[2] ZHENG X，XIA Q F，XIA L X，et al. Endemic melioidosis in southern China：past and present[J]. Trop Med Infect Dis，2019，4(1)：39.

[3] GASSIEP I，ARMSTRONG M，NORTON R. Human melioidosis[J]. Clin Microbiol Rev，2020，33(2)：e00006-e00019.

[4] 中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会，重庆市微生物学会临床微生物专业委员会，毛旭虎，等. 类鼻疽诊断与治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志，2022，40(10)：577-583.
Medical Microbiology，Immunology Committee of Chinese Society for Microbiology，Clinical Microbiology Committee of Chongqing Society For Microbiology，MAO X H，et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of melioidosis[J]. Chin J Infect Dis，2022，40(10)：577-583.

[5] SULLIVAN R P，MARSHALL C S，ANSTEY N M，et al. 2020 Review and revision of the 2015 Darwin melioidosis treatment guideline；paradigm drift not shift[J]. PLoS Negl Trop Dis，2020，14(9)：e0008659.

[6] ANGUS B J，SMITH M D，SUPUTTAMONGKOL Y，et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs. intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis[J]. Br J Clin Pharmacol，2000，50(2)：184-191.

[7] GUNASEKARAN K，AMLADI A，MATHEW S K，et al. A case of septicaemic melioidosis：utility of therapeutic drug monitoring and high-dose meropenem in successful management[J]. Indian J Med Microbiol，2018，36(4)：597-599.

[8] FU X X，ZHONG L L，WANG R，et al. Exploration of a high-performance liquid chromatography method for antibiotic drug monitoring in melioidosis patients and establishment of its sampling procedure[J]. Results Chem，2023，6：101187.

[9] WU C C，TAI C H，LIAO W Y，et al. Augmented renal

clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population：a prospective observational study[J]. Infect Drug Resist，2019，12：2531-2541.

[10] BARTLETT J G，AUWAERTER P G，PHAM P A.ABX指南：感染性疾病的诊断与治疗[M].北京：科学技术文献出版社，2018：721.
BARTLETT J G，AUWAERTER P G，PHAM P A.ABX guide：diagnose and treatment of infectious diseases [M]. Beijing：Science and Technical Documentation Press，2018：721.

[11] ROBERTS J A，ABDUL-AZIZ M H，LIPMAN J，et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill：challenges and potential solutions[J]. Lancet Infect Dis，2014，14(6)：498-509.

[12] ABDUL-AZIZ M H，ALFFENAAR J C，BASSETTI M，et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients：a Position Paper[J]. Intensive Care Med，2020，46(6)：1127-1153.

[13] GUILHAUMOU R，BENABOUD S，BENNIS Y，et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics（Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT）and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine（Société Française d’Anesthésie et Réanimation-SFAR）[J]. Crit Care，2019，23(1)：104.

[14] LAMOTH F，ERARD V，ASNER S，et al. High imipenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction[J]. Int J Antimicrob Agents，2009，34(4)：386-388.

[15] BRICHEUX A，LENGGENHAGER L，HUGHES S，et al. Therapeutic drug monitoring of imipenem and the incidence of toxicity and failure in hospitalized patients：a retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect，2019，25(3)：383.e1-383383.e4.

[16] CORSINI CAMPIOLI C，ABU SALEH O，MARA K C，et al. Observational study of the clinical utility of sulfamethoxazole serum level monitoring in the treatment of brain abscesses due to *Nocardia* species[J]. Medicine，2022，101(9)：e28951.

[17] 卢张阳，梁培，祁慧，等. 重症患者复方磺胺甲噁唑血药峰浓度与不良反应的相关性研究[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(2)：207-210.
LU Z Y，LIANG P，QI H，et al. The relationships of peak plasma concentration with toxicity of trimethoprim-sulfamethoxazole in ICU patients[J]. Chin J Hosp Pharm，2023，43(2)：207-210.

[18] BROWN G R. Cotrimoxazole-optimal dosing in the critically ill[J]. Ann Intensive Care，2014，4：13.

[19] ICE L L，BARRETO J N，DAO B D，et al. Relationship of sulfamethoxazole therapeutic drug monitoring to clinical efficacy and toxicity：a retrospective cohort study[J]. Ther Drug Monit，2016，38(3)：319-326.

[20] WANG C W，TASSANEEYAKUL W，CHEN C B，et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with co-trimoxazole hypersensitivity in Asians[J]. J Allergy Clin Immunol，2021，147(4)：1402-1412.

[21] HUANG Y S，TSENG S Y，CHANG T E，et al. Sulfamethoxazole-trimethoprim-induced liver injury and genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2C9 in Taiwan[J]. Pharmacogenet Genomics，2021，31(9)：200-206.

[22] RECHT J，CHANSAMOUTH V，WHITE N J，et al. Nitrofurantoin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency：a safety review[J]. JAC Antimicrob Resist，2022，4(3)：dlac045.

[23] MILLER A D，BALL A M，BOOKSTAVER P B，et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents：mechanism of action，seizure rates，and clinical considerations[J]. Pharmacotherapy，2011，31(4)：408-423.

[24] RAJPUT J，MOORE L S P，MUGHAL N，et al. Evaluating the risk of hyperkalaemia and acute kidney injury with cotrimoxazole：a retrospective observational study[J]. Clin Microbiol Infect，2020，26(12)：1651-1657.

（收稿日期：2023-06-30　修回日期：2023-11-26）
（编辑：刘明伟）