特殊人群中头孢他啶-阿维巴坦的PK/PD特性及剂量调整研究进展Δ

李光灿[1]*，张　萍[2]，郑姣妮[2]，黄兴艳[1]，单雪峰[2]#（1.重庆市开州区人民医院药学部，重庆　405400；2.重庆医科大学附属璧山医院药学部，重庆　402760）

中图分类号　R978.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2055-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.21

摘　要　头孢他啶-阿维巴坦（CAZ/AVI）是一种新型β-内酰胺类抗菌药物，具有广谱抗菌活性和良好的耐受性。特殊人群[包括肾功能亢进（ARC）患者、接受连续性肾脏替代治疗（CRRT）患者、新生儿及儿童、肥胖患者、行体外膜肺氧合（ECMO）患者、老年患者、肝功能受损患者]的生理病理差异，可能影响CAZ/AVI的药代动力学（PK）特性，导致治疗失败。目前关于CAZ/AVI在特殊人群中的剂量调整缺乏相应的指南或共识。本文综述了CAZ/AVI在特殊人群中的PK/药效动力学（PD）特性及剂量调整的相关研究，推荐CAZ/AVI的给药剂量为：ARC患者使用常规推荐剂量2.5 g，q8 h；接受CRRT患者感染敏感的菌株（即最低抑菌浓度＜4 mg/L）且感染部位为血流或尿路等亲水性抗菌药物分布较好的部位时，采用1.25 g，q8 h的给药方案；接受CRRT患者感染不太敏感的菌株或药物分布稍差的部位时，可采用2.5 g，q8 h或持续输注的给药方案；肾功能正常或轻度损伤的6个月～＜18岁儿童按62.5 mg/kg，q8 h，输注2 h（单次最大剂量不超过2.5 g）给药；肾功能正常或轻度损伤的3～6个月儿童按50 mg/kg，q8 h，输注2 h给药；肥胖患者可使用常规推荐剂量2.5 g，q8 h，建议行治疗药物监测；行ECMO患者、老年患者及肝功能损伤患者，也可使用常规推荐剂量2.5 g，q8 h。

关键词　头孢他啶-阿维巴坦；药代动力学；药效动力学；特殊人群；肾功能异常

Research advance in pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics and dose adjustment of ceftazidime-avibactam in special populations

LI Guangcan[1], ZHANG Ping[2], ZHENG Jiaoni[2], HUANG Xingyan[1], SHAN Xuefeng[2]（1. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Chongqing Kaizhou District, Chongqing 405400, China; 2. Dept. of Pharmacy, Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China）

ABSTRACT　Ceftazidime-avibactam（CAZ/AVI）is a novel β-lactam antibiotic with broad-spectrum antibacterial activity and good tolerability. However, the physiological and pathological differences in special populations [e.g. augmented renal clearance（ARC）patients, undergoing continuous renal replacement therapy（CRRT）patients, neonates and children, obese patients, undergoing extracorporeal membrane oxygenation（ECMO）patients, elderly patients and liver dysfunction patients] may affect the pharmacokinetic（PK）properties of CAZ/AVI, leading to treatment failure. At present, there is currently a lack of corresponding guidelines or consensus on dose adjustment of CAZ/AVI in special populations. This article summarizes the research on PK/pharmacodynamic（PD）characteristics and dose adjustment of CAZ/AVI in special populations and recommends the following dosing regimens: for ARC patients, the recommended dose is 2.5 g, q8 h; for undergoing CRRT patients with infections caused by sensitive strains（i.e. MIC＜4 mg/L）and infections at sites where hydrophilic antibiotics distribute well, a dose of 1.25 g, q8 h may be used; for undergoing CRRT patients with less sensitive strains or sites with poorer drug distribution, a dose of 2.5 g, q8 h or continuous infusion may be considered; for children aged 6 months to ＜18 years with normal or mildly impaired renal function, a dose of 62.5 mg/kg, q8 h is infused for 2 h（maximum dose not exceeding 2.5 g per dose）; for infants aged 3～6 months with normal or mildly impaired renal function, a dose of 50 mg/kg, q8 h is infused for 2 h; for obese patients, the recommended dose is 2.5 g, q8 h, with therapeutic drug monitoring recommended; undergoing ECMO patients, elderly patients, and those with impaired liver function may also use the recommended dose of 2.5 g, q8 h.

KEYWORDS　ceftazidime-avibactam; pharmacokinetic; pharmacodynamic; special populations; renal dysfunction

Δ**基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目（No.2021MSXM070）；重庆市璧山区社会民生领域科技计划项目（No.BSKJ2023019）

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：179368757@qq.com

#**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学、药物经济学。E-mail：83846674@qq.com

头孢他啶-阿维巴坦（ceftazidime-avibactam，CAZ/AVI）是一种新型β-内酰胺类抗菌药物，由CAZ和AVI按4∶1（质量比）比例组成，于2015年2月被美国FDA批准用于复杂性腹腔内感染（complicated intra-abdominal infection，cIAI）及复杂性尿路感染（complicated urinary tract infection，cUTI）的治疗；其于2016年6月被欧洲药品管理局批准用于cIAI、cUTI和医院获得性肺炎（hospital-acquired pneumonia，HAP）/呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）等治疗方法有限的革兰氏阴性菌导致的感染[1-2]。该药可抑制A、C类和某些D类β-内酰胺酶，尤其对肺炎克雷伯菌产的碳青霉烯酶具有显著的抑制活性[1,3-5]。已有研究发现，AVI与CAZ中的β-内酰胺环有许多相似之处，例如AVI 2位的氨甲酰基作用与CAZ 7位的氨酰基侧链相似，6位的硫酸盐作用相当于CAZ 4位取代基上的羧基，7位的羰基结构与头孢菌素类中β-内酰胺环的羰基结构相似等[2]。AVI通过非共价键与β-内酰胺酶结合区结合，对β-内酰胺酶丝氨酸残基进行酰化形成共价化合物从而发挥作用。CAZ/AVI具有广谱抗菌活性和良好的耐受性，可用于治疗革兰氏阴性菌感染。

药代动力学（pharmacokinetic，PK）是指药物在机体内的吸收、分布、代谢和排泄规律，其中最重要的是分布和排泄。PK特性决定了药物在体内的血药浓度，是影响疗效的重要因素之一。药效动力学（pharmacodynamic，PD）是指药物的浓度与药效之间的关系，其中最重要的指标是最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）和药时曲线下面积。药物的PK/PD特性可用于确定药物的最优剂量和给药方案，以达到最佳疗效和安全性。特殊人群是指肾功能亢进（augmented renal clearance，ARC）患者、接受连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）患者、新生儿及儿童、肥胖患者、行体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）患者、老年患者及肝功能损伤患者，这类人群由于生理状况、病情危重程度、合并症等不同，其PK/PD特性一般与普通人群存在显著差异，若按照常规经验性方案进行治疗，有可能致使患者血药浓度过高或过低，从而导致治疗效果欠佳或者出现严重不良反应。CAZ/AVI在特殊人群的个体化用药方案制订中缺乏相应指南和权威证据，因此，给特殊人群制订安全有效的个体化给药方案是临床急需解决的问题。本文综述了CAZ/AVI在特殊人群中的PK/PD特性及剂量调整的相关研究，并提出了特殊人群个体化给药建议，旨在为CAZ/AVI的临床应用提供参考。

1 CAZ/AVI的PK/PD特性及常规推荐剂量

CAZ和AVI具有相似的PK特性和蛋白质结合率，两种药物的半衰期均约为2 h，主要清除途径均为肾脏清除，中重度肾功能损伤患者使用时需调整剂量[6-7]。AVI的蛋白结合率较低（5.7%～8.2%），且蛋白结合程度与药物浓度无关，其稳态分布容积为15～25 L，其全身清除率、肾脏清除率与肌酐清除率呈线性相关；在肾功能正常的健康成人中，单次给药后大部分（≥80%）AVI在6～12 h内随尿排出[7-8]。CAZ的蛋白结合率约为10%，且蛋白结合程度与药物浓度无关，其稳态分布容积为14.3 L（范围10.8～17.1 L）[9]，单次给药后80%～90%的CAZ在24 h内随尿排出[6]。鉴于AVI本身没有明显的抗菌活性，且不会改变CAZ的相关PK参数，故只需要维持AVI阈值浓度（threshold concentration，CT），以达到充分的β-内酰胺酶抑制作用，保持CAZ的疗效即可[7,10]。由于抗菌药物在体内起作用的为其游离形式，因此以游离药物浓度超过MIC的持续时间（fT＞MIC）来反映抗菌药物在感染部位或血液中的药物浓度及其杀菌效果。有研究提示，CAZ/AVI理想的PK/PD靶值为CAZ 50%fT＞MIC（即血浆中游离CAZ浓度超过MIC的持续时间占给药间隔的比例大于50%）和AVI 50%fT＞1 mg/L（即血浆中游离AVI浓度大于1 mg/L的持续时间占给药间隔的比例大于50%）[6]。

根据CAZ/AVI的药品说明书和《桑福德抗微生物治疗指南》提示，一般情况下，CAZ/AVI常规推荐剂量2.5 g，q8 h即可达到PK/PD靶值，但在特殊人群中，CAZ/AVI的PK/PD靶值要求更高，所以需要根据新PK/PD靶值和患者的特殊生理状态调整CAZ/AVI剂量。例如，在碳青霉烯耐药革兰氏阴性菌血流感染和/或呼吸机相关性肺炎的严重肾病患者中，CAZ/AVI的PK/PD靶值为CAZ 100%fT≥4×MIC和AVI 100%fT＞4 mg/L[11]。

2 CAZ/AVI在特殊人群中的PK/PD研究及剂量调整

2.1 肾功能异常患者

2.1.1 ARC患者

ARC是由Udy等人于2010年提出的医学概念，指患者的肾功能显著增强，表现为肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）≥130 mL/（min·1.73 m^2）[12]，使得药物清除增加，在常规剂量下无法达到有效血药浓度。ARC是危重症人群中常见的一种继发于液体复苏的现象，鉴于CAZ/AVI的亲水性和主要经肾脏排泄，对ARC患者使用常规给药方案的CAZ/AVI可能导致药物暴露不足和治疗失败[13-14]。研究显示，ARC危重症患者给予常规推荐剂量（2.5 g，q8 h，输注2 h）的CAZ/AVI，尽管与健康志愿者相比，CAZ的分布容积有所增加，但仍能达到目

标靶值（50%fT＞MIC）[15]。另一项关于碳青霉烯耐药患者CAZ/AVI的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）研究发现，一例Ccr为194.98 mL/（min·1.73 m^2）的患者在给予CAZ/AVI 2.5 g，q6 h治疗3 d后，痰、尿培养均为阴性；而另一例Ccr为295.49 mL/（min·1.73 m^2）的患者在第1天给予CAZ/AVI 2.5 g，q8 h治疗后感染状况并没有得到改善[16]。由此推测，ARC患者可能需要更高日剂量的CAZ/AVI才能达到治疗效果。Li等[17]通过双室配置模型很好地描述了CAZ和AVI的PK，其中Ccr是决定清除率变异性的关键协变量，在Ccr为150～180 mL/（min·1.73 m^2）和180～395 mL/（min·1.73 m^2）的亚组中，CAZ/AVI给药方案为2.5 g，q8 h时，关键目标达到率仍然大于95%，表明在Ccr较高时抗菌药物清除率的增加相对较小。该结果支持ARC患者CAZ/AVI剂量方案为2.5 g，q8 h。由于现有研究结果存在明显差异，所以ARC对CAZ/AVI临床疗效的影响还有待进一步研究，但基于目前的循证证据，暂推荐ARC患者CAZ/AVI的给药方案为2.5 g，q8 h，输注2 h。

2.1.2　接受CRRT患者

CRRT是一种替代肾脏正常血液滤过功能的治疗方法，能模拟肾脏完成代谢并维持水电解质平衡，主要是通过弥散和对流等方式进行溶质交换和杂质清除的一种体外血液净化方式。CRRT的治疗模式主要包括连续性静脉-静脉血液滤过（continuous venous-venous hemofiltration，CVVH）、连续性静脉-静脉血液透析（continuous venous-venous hemodialysis，CVVHD）和连续性静脉-静脉血液透析滤过（continuous venous-venous hemodiafiltration，CVVHDF）。已有研究发现，由于CAZ/AVI的血浆蛋白结合率低、表观分布容积小，容易被CRRT清除[18]，所以对于接受CRRT的患者可能需要调整CAZ/AVI的剂量。

Gatti等[19]回顾性研究了8例接受CVVHDF治疗的危重患者持续性输注CAZ/AVI治疗难治性革兰氏阴性菌感染的PK/PD特性，发现CAZ/AVI 2.5 g的负荷剂量可以提供足够的初始浓度，但随后的维持剂量与患者的透析强度和肾功能密切相关：根据TDM结果，有2例患者可以继续使用CAZ/AVI 2.5 g，q8 h作为维持剂量，而另外6例患者则需减量至1.25 g，q8 h作为维持剂量。该研究表明，在病原菌MIC≤8 mg/L时，2.5 g，q8 h的持续给药方案可使CAZ/AVI达到PK/PD靶值。当TDM不可获得时，CAZ/AVI首次剂量2.5 g，输注2 h，随后1.25 g，q8 h的维持给药方案对于接受CRRT患者可能是一种有效的治疗方法，可以确保对敏感病原体（MIC≤8 mg/L）达到最佳PK/PD目标靶值。Kline等[20]进行了一项重症患者使用CAZ/AVI的PK研究，该研究将患者分为两组，一组为接受CRRT患者，另一组为未接受CRRT患者，对比分析不同时间点的血药浓度。结果显示，纳入的20例患者（涉及96份血样）中有7例患者接受CRRT，2例患者接受间歇性血液透析治疗，剩余11例患者Ccr的中位数为91 mL/（min·1.73 m^2）。接受CRRT的患者CAZ/AVI剂量为2.5 g，q8 h时，CAZ的PK/PD靶值100%fT＞MIC和100%fT＞4×MIC分别在90%和55%的患者中实现；AVI的PK/PD靶值100%fT＞1 mg/L和100%fT＞2.5 mg/L分别在100%和80%的患者中实现。这表明当CAZ/AVI的联合目标靶值设为CAZ 100%fT＞MIC和AVI 100%fT＞1 mg/L时，接受CRRT的患者使用2.5 g，q8 h的给药方案能够达标。Wenzler等[21]报道了1例行CVVH的危重多重耐药铜绿假单胞菌菌血症患者，使用CAZ/AVI 1.25 g，q8 h，输注2 h进行治疗，在整个8 h给药间隔内，患者血浆中的CAZ浓度超过MIC（6 mg/L）。假设CAZ的蛋白结合率为10%，该例患者在行CVVH期间，CAZ/AVI 1.25 g，q8 h的治疗方案能够达到最佳目标靶值（100%fT＞MIC）。Soukup等[22]报道了1例50岁的多药耐药铜绿假单胞菌肺炎（MIC＝8 mg/L）并接受CVVHDF治疗的危重患者，CAZ/AVI给药方案为2.5 g，q8 h，输注2 h，在第11次给药后0.5、2、4、6 h测定CAZ和AVI的血清总浓度，结果显示，该方案可使CAZ 100%fT＞4×MIC，AVI的100%fT＞1 mg/L。由此可见，行CVVHDF治疗的患者应使用CAZ/AVI标准治疗方案（2.5 g，q8 h）治疗肺炎。Zhang等[23]报道了2例接受CAZ/AVI治疗的临床病例，其中1例为接受CVVHD治疗的肺部感染患者，使用CAZ/AVI 2.5 g，q12 h的给药方案，给药3次后，CAZ/AVI可以达到PK/PD靶值。基于上述文献，对于使用CAZ/AVI并接受CRRT的危重患者，笔者建议根据CRRT模式、PK/PD特征、病原菌敏感性及感染部位等因素综合考虑推荐剂量，例如对于敏感的菌株（MIC＜4 mg/L）且感染部位为血流或尿路等亲水性抗菌药物分布较好的部位，可采用CAZ/AVI 1.25 g，q8 h的给药方案；而对于不太敏感的菌株，或药物分布稍差的部位，应考虑CAZ/AVI标准治疗方案（2.5 g，q8 h）或持续滴注的方法以防治疗失败或细菌耐药，同时，有条件的情况下可根据TDM调整CAZ/AVI剂量。

2.2　新生儿和儿童

CAZ/AVI在我国被批准用于18岁及以上患者，但在欧洲地区和美国被批准用于3个月及以上的患者，适用于cIAI和cUTI的治疗，而HAP/VAP适应证只限于欧洲地区[24－25]。Franzese等[24]采用蒙特卡罗模拟法和二室模型评估3个月～＜18岁的儿童应用CAZ/AVI的群体PK及最佳给药剂量，每个适应证、年龄队列和剂量组模拟1 000例患者。该研究结合了一项儿童单剂量Ⅰ期临床

研究（NCT01893346）和2项儿童多剂量Ⅱ期临床研究（NCT02475733、NCT02497781）的PK数据。结果显示，纳入153例儿童的数据用于模拟模型，9 628项观测值用于CAZ分析，14 223项观测值用于AVI分析。该研究结果推荐，对于肾功能正常或轻度异常[Ccr≥51 mL/（min·1.73 m^2）]儿童患者，6个月～＜18岁时CAZ/AVI给药剂量为62.5 mg/kg，q8 h，输注2 h（单次最大剂量不超过2.5 g）；3～＜6个月时CAZ/AVI给药剂量为50 mg/kg，q8 h，输注2 h。上述剂量用于cUTI、cIAI及HAP/VAP的治疗能够达到期望的PK/PD靶值，其中HAP/VAP的数据是根据成人数据进行模拟推理而来的，缺乏相关的临床试验数据。随后，该团队再次使用蒙特卡罗模拟法研究了肾功能不全[Ccr≤50 mL/（min·1.73 m^2）]儿童患者的CAZ/AVI推荐剂量和给药间隔，每个适应证、年龄队列和剂量组模拟1 000例患者[26]。在组合模型中，体重、2岁以下儿童的肾成熟度以及体表面积标准化Ccr（body surface area-normalized Ccr，NCcr）是预测CAZ和AVI清除率的关键独立协变量，研究结果根据不同年龄、不同适应证及不同肾功能亚组给予相应的剂量调整，最终模型数据显示，CAZ数据组包含2 130例受试者的9 628项观测值，AVI数据组包含2 403例受试者的14 223项观测值。CAZ/AVI推荐剂量结果见表1。

此外，一些病例报告和病例系列描述了使用CAZ/AVI治疗儿童耐药革兰氏阴性菌感染[27－28]，其中包含部分新生儿和＜3个月婴幼儿的PK数据。例如，Iosifidis等[27]报道了一个单中心回顾性病例系列研究，使用CAZ/AVI治疗泛耐药或全耐药肺炎克雷伯菌感染的新生儿和5岁以下儿童，其中包含5例重症监护室的早产儿和1例新生儿，CAZ/AVI的给药剂量为62.5 mg/kg，q8 h，所有患者治疗结局为有效，30 d内无死亡。Coskun等[28]报道了1例使用CAZ/AVI治疗肺炎克雷伯菌致尿路感染的出生25 d的早产儿，CAZ/AVI的给药剂量为50 mg/kg，q8 h，治疗的第3天患儿C反应蛋白水平开始下降，尿培养呈阴性。

2.3 肥胖患者

与非肥胖患者相比，肥胖患者的各种病理生理状态可能发生改变，如心输出量、去脂体重和肾血流量等，这些改变会影响肥胖患者的抗菌药物给药方案[29]。Kunz等[30]进行了一项回顾性队列研究，评估铜绿假单胞菌引起HAP/VAP的肥胖患者接受新型β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂（包括CAZ/AVI、头孢甲苯/他唑巴坦、美罗培南/瓦博巴坦）治疗的临床结局。该研究共纳入285例患者，其中使用CAZ/AVI的有73例，29例为病态肥胖[体重指数（body mass index，BMI）≥35 kg/m^2]患者，44例为非病态肥胖（BMI＜35 kg/m^2）患者。患者按照药品说明书给予CAZ/AVI的常规推荐剂量（2.5 g，q8 h），并按肾功能水平适当降低剂量。研究结果显示，与非病态肥胖患者相比，病态肥胖患者治疗失败的概率显著增加。总之，目前指导肥胖患者使用CAZ/AVI剂量的数据有限，考虑到这类人群在生理病理上存在的差异性，确定抗菌药物的暴露量十分困难，还需要更多的研究数据加以支持。结合《桑福德抗微生物治疗指南》，笔者建议肥胖患者可给予药品说明书推荐剂量CAZ/AVI 2.5 g，q8 h，必要时进行TDM指导治疗。

2.4 行ECMO患者

ECMO对抗菌药物的PK有多种影响，包括蛋白质结合改变、表观分布容积增加（继发于液体剂量、输血、药物被ECMO回路阻隔等）和清除率改变等，其中亲脂性高蛋白药物受到的影响最大[31]。CAZ/AVI具有亲水性和有限的蛋白结合率，危重疾病和ECMO的累加效应可能会改变其PK，但关于ECMO对CAZ/AVI影响的研究太少。根据现有的数据显示，ECMO似乎对新型β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂（包括CAZ/AVI、头孢吡普、亚胺培南/瑞巴坦、法硼巴坦）影响很小[32]。

表1 不同年龄组及不同肾功能亚组儿童患者的CAZ/AVI推荐剂量

肾功能	年龄	CAZ/AVI推荐剂量	适应证
肾功能正常[NCcr＞80 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	50/12.5 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP
	6个月～＜2岁	50/12.5 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
	3～＜6个月	40/10 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
轻度损伤[NCcr为＞50～80 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	50/12.5 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP
	6个月～＜2岁	50/12.5 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
	3～＜6个月	40/10 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
中度损伤[NCcr为＞30～50 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	25/6.25 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP
	6个月～＜2岁	25/6.25 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
	3～＜6个月	20/5 mg/kg，q8 h，输注2 h	cIAI
重度损伤[NCcr为＞15～30 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	18.75/4.75 mg/kg，q12 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP
	6个月～＜2岁	18.75/4.75 mg/kg，q12 h，输注2 h	cIAI
	3～＜6个月	15/3.75 mg/kg，q12 h，输注2 h	cIAI
极重度损伤[NCcr为＞5～15 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	18.75/4.75 mg/kg，q24 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP
终末期肾病[NCcr≤5 mL/（min·1.73 m^2）]	2～＜18岁	18.75/4.75 mg/kg，q48 h，输注2 h	cIAI、cUTI、HAP/VAP

2.5 老年患者及肝功能损伤患者

考虑到CAZ/AVI主要经肾脏排泄，老年患者肾功能下降的概率更大，因此剂量选择需谨慎，但目前尚无数据支持根据年龄调整CAZ/AVI的给药剂量。Feldman等[33]报道了一项肝硬化患者使用CAZ/AVI治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的回顾性单中心研究。该研究人群的中位年龄为60岁，单因素分析结果显示，年龄、性别与治疗失败均无显著相关性；无论肝功能损伤的严重程度如何，与不含CAZ/AVI的治疗组比较，含有CAZ/AVI的治疗组治疗成功率显著升高。由此可见，肝功能损伤对CAZ/AVI的影响较小。结合药品说明书、《桑福德抗微生物治疗指南》《国家抗微生物治疗指南》，笔者建议老年患者可根据肾功能调整CAZ/AVI的给药剂量；肝功能损伤患者按常规推荐剂量给予CAZ/AVI，暂无须调整剂量。

3 结语

由于特殊人群的生理病理改变，可能影响CAZ/AVI的PK特性。笔者通过总结现有研究数据，建议CAZ/AVI的给药剂量为：ARC患者使用常规推荐剂量（2.5 g，q8 h）；接受CRRT患者感染敏感的菌株（即MIC＜4 mg/L），且感染部位为血流或尿路等亲水性抗菌药物分布较好的部位时，可按1.25 g，q8 h给药；接受CRRT患者感染不太敏感的菌株，或感染部位为药物分布稍差的部位时，按2.5 g，q8 h或持续输注给药；肾功能正常或轻度损伤的6个月～＜18岁儿童按62.5 mg/kg，q8 h，输注2 h（单次最大剂量不超过2.5 g）给药；肾功能正常或轻度损伤的3～6个月儿童按50 mg/kg，q8 h输注2 h给药；肥胖患者可按药品说明书常规推荐剂量2.5 g，q8 h给药，建议行TDM；行ECMO患者、老年患者及肝功能损伤患者，也可使用常规推荐剂量2.5 g，q8 h给药。因证据受到样本量小和研究质量低的限制，本研究的推荐剂量仅能为临床医师和药师制订用药方案提供思路。同时，推荐临床在特殊人群使用CAZ/AVI时行TDM指导剂量调整。

参考文献

[1] European Medicines Agency.Zavicefta：medicine overview [EB/OL].(2024-02-20)[2024-03-01].https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta.

[2] US Food and Drug Administration. NDA multi-disciplinary review and evaluation -NDA 206494 supplements 005 and 006 AVYCAZ（ceftazidime/avibactam）for injection[EB/OL]. （2019-03-13） [2024-03-01]. https://www.fda.gov/media/124307/download.

[3] SHIRLEY M. Ceftazidime-avibactam：a review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections[J]. Drugs，2018，78(6)：675-692.

[4] KAZMIERCZAK K M，BIEDENBACH D J，HACKEL M，et al. Global dissemination of blaKPC into bacterial species beyond *Klebsiella pneumoniae* and *in vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam [J]. Antimicrob Agents Chemother，2016，60(8)：4490-4500.

[5] BARBER K E，POGUE J M，WARNOCK H D，et al. Ceftazidime/avibactam versus standard-of-care agents against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* harbouring blaKPC in a one-compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. J Antimicrob Chemother，2018，73(9)：2405-2410.

[6] SY S K B，ZHUANG L N，SY S，et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftazidime-avibactam combination：a model-informed strategy for its clinical development[J]. Clin Pharmacokinet，2019，58(5)：545-564.

[7] MERDJAN H，RANGARAJU M，TARRAL A. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers：results of two randomized，placebo-controlled studies[J]. Clin Drug Investig，2015，35(5)：307-317.

[8] MAWAL Y，CRITCHLEY I A，RICCOBENE T A，et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2015，8(6)：691-707.

[9] BULITTA J B，LANDERSDORFER C B，HÜTTNER S J，et al. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother，2010，54(3)：1275-1282.

[10] NICHOLS W W，NEWELL P，CRITCHLEY I A，et al. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets[J]. Antimicrob Agents Chemother，2018，62(6)：e02446-17.

[11] GATTI M，PASCALE R，COJUTTI P G，et al. A descriptive pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of continuous infusion ceftazidime-avibactam in a case series of critically ill renal patients treated for documented carbapenem-resistant gram-negative bloodstream infections and/or ventilator-associated pneumonia[J]. Int J Antimicrob Agents，2023，61(1)：106699.

[12] SILVA C M，BAPTISTA J P，SANTOS I，et al. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance：a systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents，2022，59(5)：106569.

[13] SHI A X，QU Q，ZHUANG H H，et al. Individualized antibiotic dosage regimens for patients with augmented renal clearance[J]. Front Pharmacol，2023，14：1137975.

[14] BILBAO-MESEGUER I，RODRÍGUEZ-GASCÓN A，

BARRASA H, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(9): 1107-1121.

[15] STEIN G E, SMITH C L, SCHARMEN A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ceftazidime/avibactam in critically ill patients[J]. Surg Infect, 2019, 20(1): 55-61.

[16] TENG X Q, QU Q, LUO Y, et al. Therapeutic drug monitoring of ceftazidime-avibactam concentrations in carbapenem-resistant *K. pneumoniae*-infected patients with different kidney statuses[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 780991.

[17] LI J G, LOVERN M, GREEN M L, et al. Ceftazidime-avibactam population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment across adult indications and patient subgroups[J]. Clin Transl Sci, 2019, 12(2): 151-163.

[18] GORHAM J, TACCONE F S, HITES M. Drug regimens of novel antibiotics in critically ill patients with varying renal functions: a rapid review[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 546.

[19] GATTI M, RINALDI M, GAIBANI P, et al. A descriptive pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of continuous infusion ceftazidime-avibactam for treating DTR gram-negative infections in a case series of critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF)[J]. J Crit Care, 2023, 76: 154301.

[20] KLINE E G, NGUYEN M H T, MCCREARY E K, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam among critically-ill patients with and without receipt of continuous renal replacement therapy[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(Suppl. 1): S663-S664.

[21] WENZLER E, BUNNELL K L, BLEASDALE S C, et al. Pharmacokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(7): e00464-17.

[22] SOUKUP P, FAUST A C, EDPUGANTI V, et al. Steady-state ceftazidime-avibactam serum concentrations and dosing recommendations in a critically ill patient being treated for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(12): 1216-1222.

[23] ZHANG X S, WANG Y Z, SHI D W, et al. Correction to: efficacy and pharmacodynamic target attainment for ceftazidime-avibactam off-label dose regimens in patients with continuous or intermittent venovenous hemodialysis: two case reports[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(6): 2321.

[24] FRANZESE R C, MCFADYEN L, WATSON K J, et al. Population pharmacokinetic modeling and probability of pharmacodynamic target attainment for ceftazidime-avibactam in pediatric patients aged 3 months and older [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(3): 635-645.

[25] VENUTI F, ROMANI L, DE LUCA M, et al. Novel beta lactam antibiotics for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children: a narrative review [J]. Microorganisms, 2023, 11(7): 1798.

[26] FRANZESE R, RICCOBENE T, CARROTHERS T, et al. Population pharmacokinetic modeling for ceftazidime-avibactam renal dose adjustments in pediatric patients 3 months and older[J]. Clin Pharmacol Ther, 2023, 113(1): 182-195.

[27] IOSIFIDIS E, CHORAFA E, AGAKIDOU E, et al. Use of Ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children 5 years of age[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 812-815.

[28] COSKUN Y, ATICI S. Successful treatment of pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection with ceftazidime-avibactam in a preterm infant: a case report[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(9): 854-856.

[29] ALOBAID A S, HITES M, LIPMAN J, et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(4): 259-268.

[30] KUNZ COYNE A J, ORZOL C, VEVE M P, et al. Weighing the odds: novel β-lactam/β-lactamase inhibitor use in hospital-acquired and ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia for patients who are morbidly obese[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(9): ofad454.

[31] DUCEPPE M A, KANJI S, DO A T, et al. Pharmacokinetics of commonly used antimicrobials in critically ill adults during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review[J]. Drugs, 2021, 81(11): 1307-1329.

[32] BAKDACH D, ELAJEZ R, BAKDACH A R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dosing considerations of novel β-lactams and β-lactam/β-lactamase inhibitors in critically ill adult patients: focus on obesity, augmented renal clearance, renal replacement therapies, and extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Clin Med, 2022, 11(23): 6898.

[33] FELDMAN S, RUSSO A, CECCARELLI G, et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(5): 1293-1300.

（收稿日期：2024-03-21　修回日期：2024-08-02）

（编辑：邹丽娟）