

# 多黏菌素 B 治疗危重症患者多药耐药革兰阴性菌感染的给药方案优化<sup>△</sup>

张祎景\*, 陈姣姣, 王楚慧, 丘愈澜, 滕蒙蒙, 白楚琪, 董亚琳# (西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0153-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.006



**摘要** 目的:优化多黏菌素 B 在危重症患者中的给药方案,为多黏菌素 B 的合理使用提供依据。方法:基于群体药动学模型和药动学/药效学靶标,使用蒙特卡洛模拟计算在不同体重危重症患者中多黏菌素 B 不同给药方案的达标概率(PTA)及在 3 种病原菌中的累积反应分数(CFR)。认为 PTA 或 CFR $\geq$ 90%且肾毒性发生率 $<$ 50%的最小剂量为最佳方案。结果:(1)多黏菌素 B 给予负荷剂量可以提高危重症患者第 1 日的 PTA。(2)最低抑菌浓度(MIC) $\leq$ 0.5 mg/L 时,体重 $\geq$ 50 kg 的患者推荐 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.5 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量,体重 40~ $<$ 50 kg 患者的维持剂量需要增至 0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次。MIC=1 mg/L 时,体重 40~ $<$ 50 kg 的患者推荐 2 mg/kg 的负荷剂量和 1.25 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量;体重 50~ $<$ 70 kg 患者的维持剂量需减至 1 mg/kg、每 12 h 给药 1 次;体重 70~100 kg 的患者推荐 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.5~0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量。MIC=2 mg/L 时,虽有给药方案可达标,但此时肾毒性发生率也较高,暂无推荐方案。(3)对于肺炎克雷伯菌或鲍曼不动杆菌感染,体重 $\geq$ 50 kg 的患者建议 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.5 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量;对于铜绿假单胞菌感染,上述剂量仅适用于体重 90~100 kg 的患者,体重 50~ $<$ 70 kg 的患者需要 2 mg/kg 的负荷剂量和 1~1.25 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量,体重 70~ $<$ 90 kg 的患者推荐 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量。结论:多黏菌素 B 在危重症患者中的给药方案应考虑患者特征及病原菌的类型和敏感性,必要时可进行治疗药物监测调整后给药方案。

**关键词** 多黏菌素 B; 危重症患者; 多药耐药革兰阴性菌感染; 药动学/药效学; 给药方案优化

## Dose Optimization of Polymyxin B in the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients<sup>△</sup>

ZHANG Yijing, CHEN Jiaojiao, WANG Chuhui, QIU Yulan, TENG Mengmeng, BAI Chuqi, DONG Yalin (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To optimize the administration of polymyxin B in critically ill patients, so as to provide evidence for rational use of polymyxin B. **METHODS:** Based on the population pharmacokinetic model and pharmacokinetic/pharmacodynamic target, Monte Carlo simulation was used to predict the probability of target achievement (PTA) for different dosing regimens and the cumulative response of fraction (CFR) of three bacteria in critically ill patients with different weights. The minimum dosage with PTA or CFR  $\geq$  90% and the incidence of nephrotoxicity  $<$  50% was considered as the optimal regimen. **RESULTS:** (1) A loading dose could improve the PTA in critically ill patients in the first day. (2) When the minimum inhibitory concentration (MIC) was  $\leq$  0.5 mg/L, the loading dose of 1.5 mg/kg and maintenance dose of 0.5 mg/kg every 12 hours were recommended for patients weighing  $\geq$  50 kg, and the maintenance dose should be increased to 0.75 mg/kg every 12 hours for patients weighing 40 to  $<$  50 kg. When MIC was 1 mg/L, for patients weighing 40 to  $<$  50 kg, the loading dose of 2 mg/kg and maintenance dose of 1.25 mg/kg every 12 hours were recommended; for patients weighing 50 to  $<$  70 kg, the maintenance dose should be reduced to 1 mg/kg every 12 hours; for patients weighing 70 to 100 kg, the loading dose of 1.5 mg/kg and maintenance dose of 0.5 to 0.75 mg/kg every 12 hours were recommended. When MIC was 2 mg/L, although there were regimens that attained the target, the incidence of nephrotoxicity was higher, and no regimen was recommended. (3) For *Klebsiella pneumoniae* or *Acinetobacter baumannii* infection, the loading dose of 1.5 mg/kg and maintenance

△ 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目(No. 2023-CX-PT-43)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: zhangyijing995@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:临床药学与临床药理学。E-mail: dongyalin@mail.xjtu.edu.cn

dose of 0.5 mg/kg every 12 hours were recommended for patients with body weight  $\geq 50$  kg. For *Pseudomonas aeruginosa* infection, the above dosage was only suitable for patients weighing 90 to 100 kg, and patients weighing 50 to  $<70$  kg need a loading dose of 2 mg/kg and maintenance dose of 1 to 1.25 mg/kg every 12 hours. The loading dose of 1.5 mg/kg and maintenance dose of 0.75 mg/kg every 12 hours were recommended for patients weighing 70 to  $<90$  kg. CONCLUSIONS: Optimal regimens of polymyxin B should be formulated and optimized based on the characteristics of the patients and the type and sensitivity of the pathogenic bacteria in critically ill patients, the subsequent dosing regimen can be adjusted by therapeutic drug monitoring if necessary.

**KEYWORDS** Polymyxin B; Critically ill patients; Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infection; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Dose optimization

近年来,多药耐药革兰阴性菌(multidrug-resistant Gram-negative bacteria,MDR-GNB)感染逐渐成为全球公共卫生的重大威胁<sup>[1]</sup>。感染MDR-GNB的危重症患者住院时间更长,死亡率更高<sup>[2-3]</sup>。多黏菌素B对几乎所有MDR-GNB均有效,已逐渐成为治疗MDR-GNB感染的最后一道防线<sup>[4-5]</sup>。但该药的治疗窗较窄,肾毒性是其最常见的不良反应,且不同患者间肾毒性发生率差异很大<sup>[6]</sup>。此外,在危重症患者中,相关疾病因素可能会影响药物的体内药动学(PK)特性,从而导致药物暴露水平在个体间存在显著差异<sup>[7]</sup>。针对危重症患者的MDR-GNB感染,多黏菌素B的具体给药方案仍需进一步研究优化。因此,基于PK/药效学(PD)优化危重症患者给药方案,对提高疗效和减少肾毒性发生至关重要。本研究基于多黏菌素B在重症患者中的群体药动学(PPK)模型和最低抑菌浓度(MIC)数据,采用蒙特卡洛模拟的方法评估其不同给药方案,以提高MDR-GNB感染的重症患者抗菌治疗的有效性和安全

性,为临床合理使用多黏菌素B提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 多黏菌素B的PK参数收集

在PubMed数据库中检索建库至2024年5月发表的危重症患者多黏菌素B的PPK模型文献,通过文献筛选,纳入质量较高、PPK参数及公式明确、预测性、稳定性和可靠性较好的模型。最终选择的PPK模型相关PK参数:血浆清除率(CL)为 $(1.19 \pm 0.60)$  L/h;中央室分布容积为 $(11.8 \pm 9.53)$  L;外周室分布容积为 $(7.92 \pm 13.21)$  L<sup>[8]</sup>。

### 1.2 MIC分布和多黏菌素B的PK/PD靶标

多黏菌素B对肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的MIC分布见表1<sup>[9]</sup>。多黏菌素B疗效的PK/PD靶标为血药浓度时间曲线下面积(AUC<sub>0-24h</sub>)/MIC $>50$ <sup>[5]</sup>。同时认为,稳态时谷浓度(C<sub>min</sub><sup>ss</sup>) $\geq 3.13$  mg/L与多黏菌素B肾毒性发生风险增加相关<sup>[10]</sup>。

表1 多黏菌素B对不同细菌的MIC分布百分数(%)

病原菌	MIC									
	0.125 mg/L	0.25 mg/L	0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L	8 mg/L	16 mg/L	32 mg/L	64 mg/L
肺炎克雷伯菌	0.46	26.21	65.78	4.93	1.85	0.15	0.61	0	0	0
铜绿假单胞菌	0.39	0.58	7.74	87.82	1.93	1.35	0	0	0	0.19
鲍曼不动杆菌	0	1.53	93.13	4.96	0	0	0	0	0	0.38

### 1.3 蒙特卡洛模拟

依据指南和前期的研究<sup>[4,11-12]</sup>,本研究模拟不同体重(40~100 kg)危重症患者的5种不同给药方案,使用Oracle Crystal Ball软件(11.1.2.4版)对虚拟的5000例患者进行蒙特卡洛模拟,计算5种给药方案在第1日(给予1剂负荷剂量和1剂维持剂量)和第4日(2剂维持剂量)分别在MIC为0.5、1、2和4 mg/L时的达标概率(PTA),选择PTA $\geq 90\%$ 且肾毒性 $<50\%$ 的最小剂量作为最佳方案<sup>[10]</sup>。计算5种给药方案在3种病原菌中的累积反应分数(CFR),选择CFR $\geq 90\%$ 为治疗该病原菌的最佳给药方案, $\geq 80\%$ 为次优给药方案。PTA和CFR的计算公式:PTA = Probab(AUC<sub>0-24h</sub>/MIC $\geq target$ ); CFR =  $\sum_{i=1}^n PTA_i \cdot P_i$ , PTA<sub>i</sub>是在特定MIC值中的目标到达概率;P<sub>i</sub>为在群体菌株中各个MIC分布的百分数。

## 2 结果

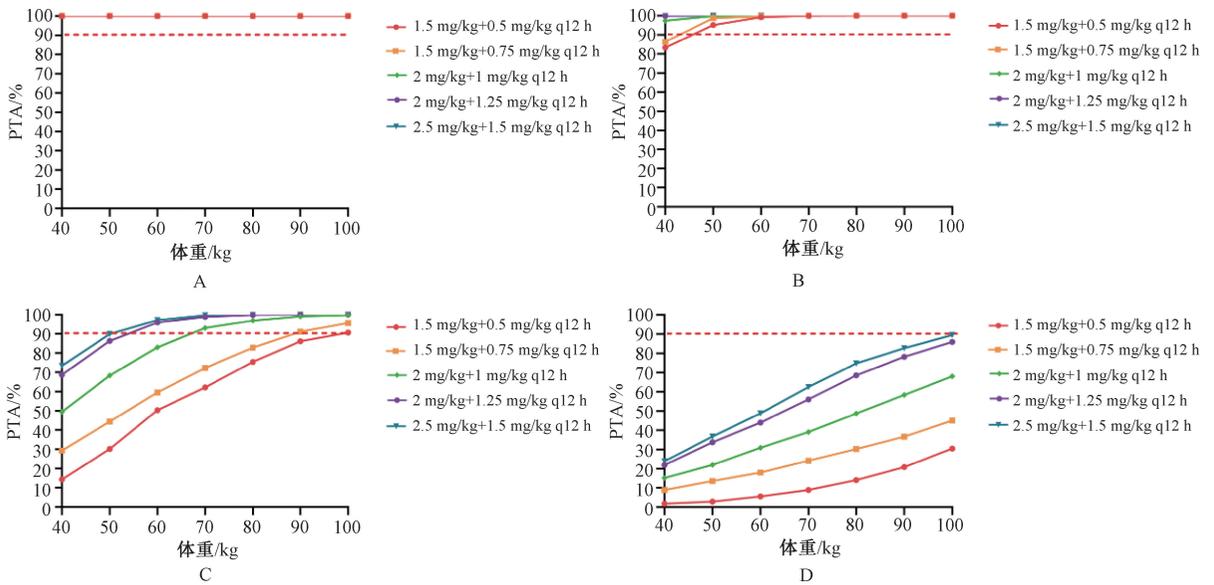
### 2.1 5种多黏菌素B给药方案的PTA

多黏菌素B的5种给药方案在不同MIC下在第1、4日的PTA达标情况见图1—2。由图1可见,增加负荷剂量可以明

显提高患者在第1日的PTA达标率。MIC $\leq 0.5$  mg/L时,1.5 mg/kg的负荷剂量和0.5 mg/kg、每12 h给药1次的维持剂量可使体重50~100 kg患者的PTA达标;40~ $<50$  kg患者的维持剂量需要增至0.75 mg/kg、每12 h给药1次。MIC = 1 mg/L时,2 mg/kg的负荷剂量和1.25 mg/kg、每12 h给药1次的维持剂量对体重40~ $<50$  kg患者是足够的;对于50~ $<70$  kg患者,建议维持剂量降至1 mg/kg、每12 h给药1次;70~ $<90$  kg患者建议使用1.5 mg/kg的负荷剂量和0.75 mg/kg、每12 h给药1次的维持剂量;90~100 kg患者建议维持剂量减小至0.5 mg/kg、每12 h给药1次。MIC = 2 mg/L时,2~2.5 mg/kg的负荷剂量和1.25~1.5 mg/kg、每12 h给药1次的维持剂量可以使体重70~100 kg患者的PTA达标,但同时其肾毒性的发生风险也较高(63.1%~89.0%,见表2),故暂无推荐的方案。MIC = 4 mg/L时,所有方案均无法达到90%PTA。

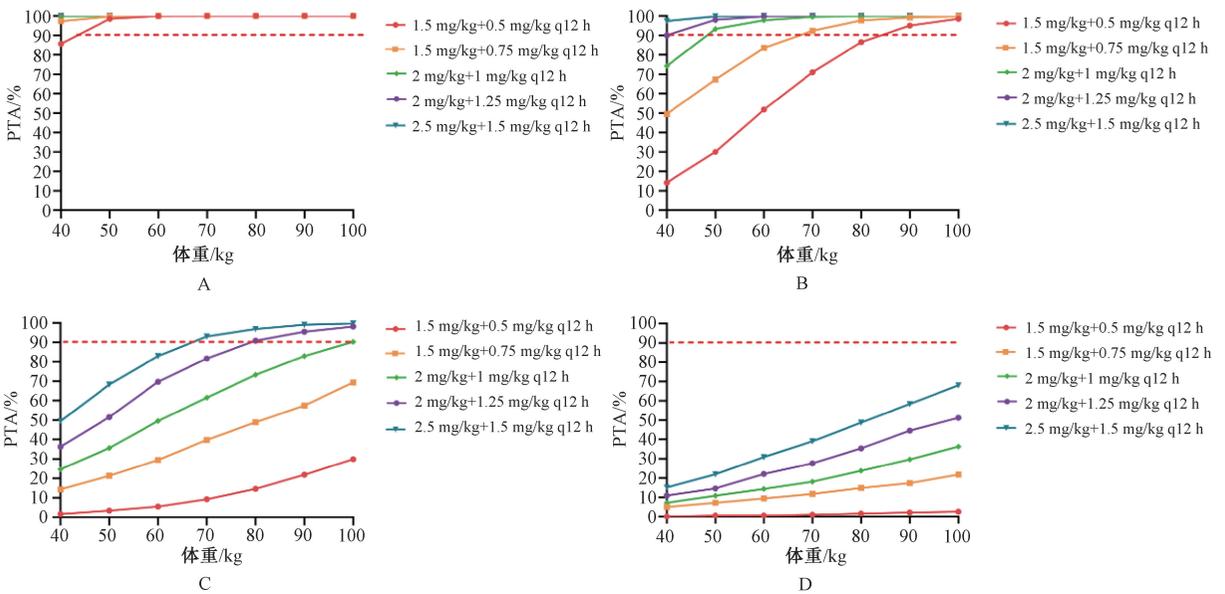
### 2.2 5种多黏菌素B给药方案在3种病原菌中的CFR

多黏菌素B的5种给药方案对3种病原菌的CFR达标情况见表3。对于肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌感染,体重 $\geq 50$  kg的患者推荐1.5 mg/kg的负荷剂量和0.5 mg/kg、每12 h



A. MIC=0.5 mg/L; B. MIC=1 mg/L; C. MIC=2 mg/L; D. MIC=4 mg/L; 虚线表示 PTA 为 90%。

图 1 多黏菌素 B 不同给药方案在第 1 日的 PTA



A. MIC=0.5 mg/L; B. MIC=1 mg/L; C. MIC=2 mg/L; D. MIC=4 mg/L; 虚线表示 PTA 为 90%。

图 2 多黏菌素 B 不同给药方案在第 4 日的 PTA

表 2 多黏菌素 B 不同给药方案发生肾毒性的风险

给药方案	不同体重患者的肾毒性发生概率/%						
	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
1.5 mg/kg+0.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	1.8	2.9	5.1	8.0	16.2	19.1	25.2
1.5 mg/kg+0.75 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	5.2	9.8	14.1	20.5	41.5	52.0*	64.1*
2 mg/kg+1 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	11.1	18.3	27.4	36.2	58.8*	80.0*	87.1*
2 mg/kg+1.25 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	18.4	27.0	40.1	51.2*	72.6*	89.0*	92.2*
2.5 mg/kg+1.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	27.2	40.6	52.3*	63.1*	79.2*	98.0*	99.8*

注：“\*”表示肾毒性发生概率≥50%。

给药 1 次的维持剂量;对于 40~<50 kg 的患者,建议维持剂量增加至 0.75 mg/kg,每 12 h 给药 1 次。对于铜绿假单胞菌感染,40~<50 kg 患者建议 2.5 mg/kg 的负荷剂量和 1.5 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量;50~<70 kg 患者需要 2 mg/kg 的

负荷剂量和 1~1.25 mg/kg,每 12 h 给药 1 次的维持剂量。70~<90 kg 患者推荐 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量;90~100 kg 患者建议维持剂量降低至 0.5 mg/kg,每 12 h 给药 1 次。

表3 多黏菌素 B 不同给药方案对于肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的 CFR

病原菌	给药方案	不同体重患者的 CFR/%						
		40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
肺炎克雷伯菌	1.5 mg/kg+0.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	83.8 <sup>#</sup>	93.1 <sup>*●</sup>	95.1 <sup>*●</sup>	96.1 <sup>*●</sup>	97.0 <sup>*●</sup>	97.6 <sup>*●</sup>	97.9 <sup>*●</sup>
	1.5 mg/kg+0.75 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	93.4 <sup>*●</sup>	96.1 <sup>*</sup>	97.3 <sup>*</sup>	98.0 <sup>*</sup>	97.9 <sup>*</sup>	98.5 <sup>*</sup>	98.7 <sup>*</sup>
	2 mg/kg+1 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	96.5 <sup>*</sup>	97.6 <sup>*</sup>	98.3 <sup>*</sup>	98.6 <sup>*</sup>	98.8 <sup>*</sup>	99.0 <sup>*</sup>	99.2 <sup>*</sup>
	2 mg/kg+1.25 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	97.6 <sup>*</sup>	98.3 <sup>*</sup>	98.7 <sup>*</sup>	99.0 <sup>*</sup>	99.2 <sup>*</sup>	99.3 <sup>*</sup>	99.4 <sup>*</sup>
	2.5 mg/kg+1.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	98.2 <sup>*</sup>	98.7 <sup>*</sup>	99.0 <sup>*</sup>	99.2 <sup>*</sup>	99.3 <sup>*</sup>	99.4 <sup>*</sup>	99.5 <sup>*</sup>
铜绿假单胞菌	1.5 mg/kg+0.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	20.1 <sup>△</sup>	35.1 <sup>△</sup>	54.3 <sup>△</sup>	71.3 <sup>△</sup>	85.0 <sup>#</sup>	92.6 <sup>*●</sup>	95.9 <sup>*●</sup>
	1.5 mg/kg+0.75 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	52.4 <sup>△</sup>	68.4 <sup>△</sup>	82.9 <sup>#</sup>	91.0 <sup>*●</sup>	95.2 <sup>*●</sup>	97.2 <sup>*</sup>	98.0 <sup>*</sup>
	2 mg/kg+1 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	74.4 <sup>△</sup>	88.5 <sup>#</sup>	95.7 <sup>*●</sup>	97.6 <sup>*</sup>	98.2 <sup>*</sup>	98.5 <sup>*</sup>	98.8 <sup>*</sup>
	2 mg/kg+1.25 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	88.7 <sup>#</sup>	96.0 <sup>*●</sup>	98.0 <sup>*</sup>	98.5 <sup>*</sup>	98.8 <sup>*</sup>	99.0 <sup>*</sup>	99.1 <sup>*</sup>
	2.5 mg/kg+1.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	95.4 <sup>*●</sup>	98.0 <sup>*</sup>	98.6 <sup>*</sup>	98.9 <sup>*</sup>	99.1 <sup>*</sup>	99.2 <sup>*</sup>	99.4 <sup>*</sup>
鲍曼不动杆菌	1.5 mg/kg+0.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	82.0 <sup>#</sup>	94.8 <sup>*●</sup>	97.2 <sup>*●</sup>	98.2 <sup>*●</sup>	99.0 <sup>*●</sup>	99.4 <sup>*●</sup>	99.6 <sup>*●</sup>
	1.5 mg/kg+0.75 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	94.6 <sup>*●</sup>	97.8 <sup>*●</sup>	98.8 <sup>*●</sup>	99.2 <sup>*●</sup>	99.5 <sup>*●</sup>	99.6 <sup>*●</sup>	99.6 <sup>*●</sup>
	2 mg/kg+1 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	98.3 <sup>*</sup>	99.1 <sup>*</sup>	99.5 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>
	2 mg/kg+1.25 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	99.1 <sup>*</sup>	99.5 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>				
	2.5 mg/kg+1.5 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次	99.5 <sup>*</sup>	99.6 <sup>*</sup>					

注：“\*”表示 CFR≥90%；“#”表示 CFR 在 80%~<90%；“△”表示 CFR<80%；“●”代表推荐方案。

### 3 讨论

多黏菌素 B 作为治疗危重症患者 MDR-GNB 感染的最后一道防线,其在危重症患者中的最佳给药方案推荐亟待研究。本研究基于已发表的 PPK 模型数据,针对不同体重、不同病原菌和不同 MIC,对多黏菌素 B 进行最佳方案推荐,为临床精准用药提供理论依据。

负荷剂量可以使血药浓度更快达到稳态血药浓度<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,多黏菌素 B 给予负荷剂量可以使重症患者在第 1 日 PTA 达标,故推荐在危重症患者中使用负荷剂量。本研究结果显示, MIC ≤ 0.5 mg/L 时, 1.5 mg/kg 负荷剂量和 0.5~0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次维持剂量的方案可以在所有体重范围达标。 MIC = 1 mg/L 时, 1.5 mg/kg 的负荷剂量和 0.75 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量可保证体重 ≥ 70 kg 的患者达标; < 70 kg 患者推荐 2 mg/kg 的负荷剂量和 1~1.25 mg/kg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量。上述结果比 Xie 等<sup>[13]</sup>得到的结果低,原因可能是本研究纳入模型(Hanafin 等<sup>[8]</sup>)的 CL(1.19 L/h)低于 Xie 等<sup>[13]</sup>所选模型(Sandri 等<sup>[12]</sup>)的 CL[0.027 6 L/(h·kg)]。可能是由于 Hanafin 等<sup>[8]</sup>的模型中纳入的肾脏替代治疗危重症患者数更多,肌酐清除率更低,导致 CL 更低。此外, MIC = 2 mg/L 时,虽然有可达标的方案,但由于肾毒性过大,未进行推荐。提示虽然多黏菌素 B 不需要依据肾功能调整给药方案,但由于危重症患者病理生理状况不同,可能导致药物的 CL 降低,肾毒性发生风险可能会增加,故在临床中需要依据危重症患者个体情况进行给药,并及时进行肾功能和血药浓度监测。同时,在病原菌 MIC ≥ 2 mg/L 时,建议进行多黏菌素 B 联合治疗或更换药物治疗。

对于 CFR,多黏菌素 B 对肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的达标率都较高,展示出其在治疗 MDR-GNB 方面较好的应用潜力。治疗铜绿假单胞菌感染时,所需剂量高于肺炎克雷伯菌或鲍曼不动杆菌感染,这可能是由于肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对多黏菌素 B 更敏感(MIC 集中在 0.5 mg/L),而铜绿假单胞菌的 MIC 多集中在 1 mg/L(表 1),对药物的敏感性较前 2 种细菌低,故综合而言,对于铜绿假单胞菌感染,多黏菌素 B 需要更高剂量才能达标。

目前,临床使用多黏菌素 B 时常基于固定剂量给药,虽然

固定剂量的给药方案<sup>[14]</sup>相比于基于体重的给药方案在实际应用时更为方便,但基于体重的给药方案考虑到了患者的个体差异,将体重作为影响患者 PK 参数的一个重要协变量,可以提高用药的精准性,提高治疗的有效性和安全性。

本研究也存在一些局限性。(1)在临床应用中,多黏菌素 B 通常需进行联合用药,本研究对单一疗法进行的模拟可能存在偏差和限制。(2)多黏菌素 B 对某一地区病原菌的 MIC 可能无法外推到我国其他地区的 MIC 分布。(3)本研究仅模拟了静脉给药,没有考虑到雾化等局部给药措施,后续应考虑其他给药方式的模拟。未来还需要更多的临床研究来验证本研究推荐的给药方案,实现 MDR-GNB 感染的危重症患者基于 PK/PD 的精准用药。

### 参考文献

- [1] FERRI M, RANUCCI E, ROMAGNOLI P, et al. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(13): 2857-2876.
- [2] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S521-S528.
- [3] QIN X H, WU S, HAO M, et al. The colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China[J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 2): S206-S214.
- [4] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292-310.
- [5] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-Infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 10-39.

(下转第 160 页)