

成人危重患者利奈唑胺个体化用药的研究进展[△]

张明^{1*}, 李国飞², 孙浩^{2#} (1. 中国医科大学附属盛京医院康复中心, 沈阳 110004; 2. 中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)12-1520-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.18



摘要 利奈唑胺是临床常用的一种抗感染药物。考虑到危重患者个体病情差异大、基础疾病重、脏器功能差、用药品种及数量多等因素,标准剂量的利奈唑胺可能并不适用。本文综述了近年来成人危重患者使用利奈唑胺的相关研究,分析了该类人群的药动学特征,归纳了危重患者常见生理/病理改变对药物的影响。在使用利奈唑胺时,临床应加强对这一特殊群体的综合评估,除适当减少肝/肾功能损伤患者的用药剂量外,还需在其他情况下多考虑适当增加用药剂量。用药后,为避免药物暴露过量或不足,临床应加强用药监护,尤其应利用好治疗药物监测这一重要手段。

关键词 利奈唑胺;成人危重患者;药动学;治疗药物监测

Progress in individualized use of linezolid in adult critically ill patients

ZHANG Ming¹, LI Guofei², SUN Hao² (1. Rehabilitation Center, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT Linezolid is an anti-infective drug commonly used in clinic. Considering the large difference of individual condition, severe basic disease, poor organ function and large variety and quantity of drugs, standard dose of linezolid may not be suitable for all critically ill patients. This paper reviews the relevant researches on the application of linezolid in adult critically ill patients in recent years, analyzes the pharmacokinetic characteristics of critically ill patients, and summarizes the influence of common physiological and pathological changes in critically ill patients on drugs. When using linezolid, the clinical comprehensive evaluation of this special group should be strengthened. In addition to appropriately reducing the drug dosage of patients with liver/kidney function injury, it is also necessary to consider appropriately increasing the drug dosage in other cases. After medication, in order to avoid excessive or insufficient drug exposure, clinical medication monitoring should be strengthened, especially the important mean as therapeutic drug monitoring should be used well.

KEYWORDS linezolid; adult critically ill patients; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

利奈唑胺(linezolid)是一种恶唑烷酮类合成抗菌药物,对链球菌、耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐药结核菌等多种革兰氏阳性菌具有良好的抑制活性,可用于临床治疗危及生命的成人医院获得性肺炎及复杂性皮肤软组织感染,且有效性、安全性良好^[1-2]。利奈唑胺的药品说明书推荐成人标准剂量为600 mg (q12 h, 静脉注射),即便是肝/肾功能损害或行脏器功能替代治疗的患者也无需进行剂量调整。目前,精准用药理念日益深入,考虑到危重患者个体病情差异大、基础疾病重、脏器功能差、用药品种及数量多等因素,标准剂量的利奈唑胺可能并不适用^[3]。为此,本文拟综述近年来成人危重患者使用利奈唑胺的相关研究,分析该类人群的药动学特征,归纳危重患者常见生理/病理改变对药物的影响,旨在为利奈唑胺的个体化应用提供参考。

1 药动学特征

对于非危重患者,利奈唑胺的口服吸收相对完全;而对于危重患者,由于其不能口服或口服吸收的不确定性,临床常采用静脉给药的方式。利奈唑胺具有高亲脂性,其血浆蛋白结合率为31%,在几乎所有组织和细胞中都具有良好的渗透性,组织穿透能力强,表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)为30~50 L^[4]。有研究指出,该药约有35%以原型通过尿液排出,另50%则通过非肝药酶代谢转化生成两个非活性代谢产物经尿液排出,药物半衰期(half life, $t_{1/2}$)为5~7 h,清除率(clearance, CL)为80~138 mL/min^[5]。目前,学界公认以利奈唑胺血药谷浓度(minimum concentration, c_{min})和浓度-时间曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值作为预测其治疗效果的最佳指标,以 $c_{min} \geq 2$ mg/L和AUC/MIC > 100作为确保疗效的理论阈值^[6]。危重患者的生理/病理改变可显著影响利奈唑胺的 V_d 及CL,从而造成个体间巨大的血药浓度差异^[7]。

[△] 基金项目:辽宁省自然科学基金联合项目(No.20180550266)

* 主管技师。研究方向:疾病康复治疗。电话:024-96615-65191。E-mail:279307831@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:重症抗感染药物治疗。电话:024-96615-71130。E-mail:sunh@sj-hospital.org

2 影响因素

2.1 生理因素

2.1.1 年龄/性别 有研究表明,年龄与利奈唑胺的CL呈线性负相关,这对该药的药动学参数有显著影响^[8-9]。有研究强调,这种影响对>80岁的患者尤为明显,且随着年龄的增长,利奈唑胺的 c_{min} 有升高的趋势^[10]。同时,Morata等^[11]研究发现,女性患者利奈唑胺的 V_d 小于男性患者,药物清除能力也较低,但目前尚无依照年龄或性别进行剂量调整的用药建议。

2.1.2 体质量 利奈唑胺在血浆和皮下脂肪组织间液中大量分布,患者的体质量与药物 V_d 和CL呈线性正相关,可用以解释该药12.0%~44.9%的药动学参数变异^[10]。与非肥胖患者相比,肥胖患者体内利奈唑胺的AUC和靶部位的药物浓度分别减小或降低了20.4%和37.7%^[11]。由此可见,体质量大是造成肥胖患者利奈唑胺药物浓度偏低的重要原因之一。有报道建议将肥胖患者利奈唑胺的单次用药剂量增加至900~1 200 mg^[12],但考虑到利奈唑胺代谢水平在不同个体间存在较大的可变性,暂不建议盲目增加肥胖患者的用药剂量^[13]。

2.1.3 遗传因素 基因多态性致利奈唑胺临床疗效的个体化差异受到越来越多学者的关注。有研究发现,CYP3A5基因GA型和AA型患者在利奈唑胺标准剂量治疗时存在药物暴露不足的高风险,而P-糖蛋白编码基因多态性的影响似乎不大^[14]。还有研究发现,ABC13435C>T基因突变可影响利奈唑胺的药动学参数:CC型和CT/TT型患者利奈唑胺的 $t_{1/2}$ 分别为2.78、5.45 h, V_d 分别为37.43、46.71 L,CL分别为13.19、7.82 L/h,提示使用相同剂量的不同基因型患者体内的药物暴露量可能存在差异,利奈唑胺的治疗效果将受到影响^[15]。因此,有必要将该位点多态性作为利奈唑胺个体化给药的重要参考。

2.2 病理因素

2.2.1 脓毒症 脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征。一项针对脓毒症患者的药动学研究结果显示,脓症患者体内利奈唑胺的CL为11.2 L/h,远高于非脓毒症患者的6.35~7.67 L/h;对于非肾功能损害的脓症患者,利奈唑胺的推荐剂量为800 mg,q12 h^[16]。对于接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的脓症患者,有学者建议利奈唑胺的剂量为600 mg,q12 h^[17]。一项体外模拟研究结果显示,脓症患者若合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),其体内纤维蛋白原和乳酸浓度将发生改变,利奈唑胺的清除将会增加82%^[18]。对于合并ARDS的脓症患者,有学者建议利奈唑胺的日剂量应达到1 400 mg,以q6 h的频率持续输注^[19]。有研究表明,利奈唑胺体内暴露不足可能导致脓症患者心

输出量增加、肾小球滤过偏高、药物肾脏清除增强(augmented renal clearance, ARC)^[20]。针对ARC的脓症患者,可考虑增加利奈唑胺的剂量至600 mg,q8 h^[21];甚至能以75~100 mg/h的速度持续输注,尤其对于致病菌MIC为2 mg/mL的患者^[22-23]。此外,低蛋白血症在脓症患者中十分常见,利奈唑胺的蛋白结合水平下降是血浆白蛋白水平下降的直接结果,总体表现为药物消除加快、血浆浓度明显降低^[24]。但也有研究指出,利奈唑胺的蛋白结合水平不高,这种影响十分有限^[4]。

2.2.2 肝损伤 肝损伤是利奈唑胺相关血液毒性的危险因素之一^[25]。不同程度的肝损伤对利奈唑胺清除的影响有所差别,轻、中、重度肝损伤组中分别有11.8%、42.1%、66.7%的患者利奈唑胺的 c_{min} 高于治疗窗上限(8 mg/L),其中重度肝损伤患者利奈唑胺的 c_{min} 显著高于轻、中度肝损伤患者[(19.3±6.5)mg/L vs. (7.5±3.2)mg/L和(11.6±3.2)mg/L, $P<0.05$]^[26]。Luque等^[27]研究发现,中、重度肝硬化患者使用标准剂量的利奈唑胺,其 c_{min} 会超过8 mg/L,同时有41.7%~66.7%的患者会出现血小板降低。为了达到有效治疗浓度,依据Child-Pugh分级标准,A、B级肝损伤患者通常不需要调整利奈唑胺的剂量,而C级肝损伤患者则需要降低利奈唑胺日处方剂量至600 mg以下^[28]。

2.2.3 肾损伤 基础肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)水平是决定危重患者利奈唑胺使用剂量的重要因素之一^[29]。与无肾损伤患者相比,急性肾功能损伤患者体内利奈唑胺及代谢产物PNU-142300、PNU-142586的中位血药浓度分别高出1.6、3.3、2.8倍^[30],其中代谢产物的蓄积与骨髓毒性等不良事件关系密切^[20]。有研究指出,肾功能减退($\text{Ccr}<90\text{ mL/min}$)可导致患者利奈唑胺血药浓度过高($>8\text{ mg/L}$),是诱发血小板降低、贫血和乳酸中毒等不良反应的主要预测因素^[25,31]。进一步研究发现,患者 $\text{Ccr}<60\text{ mL/min}$ 或 $\text{Ccr}<40\text{ mL/min}$ 与利奈唑胺过度暴露的相关性更为密切^[11,32]。对于 Ccr 为30~59 mL/min的患者,有学者建议给予利奈唑胺300 mg,q12 h;对于 Ccr 为60~90 mL/min的患者,建议给予利奈唑胺常规剂量600 mg,q12 h,如治疗效果不佳或病原学证据(细菌培养结果)不敏感($\text{MIC}\geq 2\text{ mg/L}$),建议将利奈唑胺剂量调整至900 mg,q12 h;对于 $\text{Ccr}>90\text{ mL/min}$ 的患者,建议给予利奈唑胺2 400 mg,持续输注24 h^[33-34]。

2.2.4 替代治疗 无论采用何种CRRT模式,利奈唑胺都会吸附在聚甲基丙烯酸甲酯、聚砜和聚丙烯腈膜等材料上,该吸附作用可能会导致利奈唑胺暴露不足;但实际体外研究发现,这种吸附作用十分短暂,且随后会迅速出现反弹现象^[35]。整体看来,各种模式的CRRT都不会显著影响利奈唑胺的生物利用度和总清除情况,所以接受CRRT的患者的利奈唑胺使用剂量与肾功能正常的

患者一致^[36]。但也有研究发现,在接受CRRT的肾损伤患者中,利奈唑胺的药动学参数相较于肾功能正常患者存在很大差异^[37]。此外,对于终末期肾病患者,应重视其残留肾功能评估情况,因为CRRT对肾脏有功能($Ccr \geq 10 \text{ mL/min}$)和肾脏无功能($Ccr < 10 \text{ mL/min}$)患者的利奈唑胺体外CL影响存在明显差异(47% vs. 16%),并会严重影响药物治疗达标情况^[38]。关于接受体外膜肺氧合技术治疗的患者,仅有个案报道显示利奈唑胺600 mg, q8 h未能取得良好的治疗效果^[39],具体用药剂量选择还需进一步探索。

2.3 药物相互作用

体外研究表明,利奈唑胺不能抑制人体内最重要的细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶亚型,不与经CYP酶代谢的临床常用药物发生相互作用^[40]。(1)利奈唑胺与5-羟色胺能药物联用可引起5-羟色胺综合征,特别是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂。美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)警告,对于使用此类药物的患者应尽量避免使用利奈唑胺,以免发生5-羟色胺综合征;如需使用,应尽量先停用5-羟色胺能药物至少2周^[41]。(2)利福平可使利奈唑胺的血药浓度降至治疗水平以下,从而导致治疗失败;此外,在此时增加剂量或停药均不能使利奈唑胺达到有效治疗浓度^[42]。(3)CYP3A诱导剂可加快利奈唑胺的清除^[43]。(4)联用P-糖蛋白诱导剂(如左甲状腺素),可降低利奈唑胺的血药浓度;而联用P-糖蛋白抑制剂(如克拉霉素、某些质子泵抑制剂),则可增加利奈唑胺的血药浓度。

2.4 复杂/耐药菌感染

标准剂量的利奈唑胺可满足大多数 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$ 致病菌感染患者的治疗需求^[38]。但也有研究表明,随着近年来多重耐药菌、广泛耐药菌临床检出率的日益升高,当致病菌MIC为2 mg/L时,无论患者(包括CRRT患者)是否危重,标准剂量利奈唑胺的治疗达标率几乎为0^[43-44]。模拟研究结果建议将给药剂量调整至600 mg, q8 h~q6 h或900 mg, q12 h^[45-46]。对于颅内感染等复杂感染,除增加给药剂量、频次外,也可以考虑延长输注时间,甚至可以采用持续输注的给药方式。当致病菌 $MIC \geq 4 \text{ mg/L}$ 时,任何剂量的利奈唑胺都难以达到预期治疗效果^[47]。

3 个体化用药策略

3.1 限制过度使用

由于利奈唑胺处方数量的增加,尤其过度使用和误用的增多,加速了利奈唑胺耐药菌株的出现和传播^[48]。两项用药合理性调查研究结果显示,利奈唑胺处方不合理率分别达到33%和52%^[49-50]。这警示临床应加强药物使用管理,具体措施包括严格把握药物使用适应证、减少不必要的经验性用药、适时降级治疗、探索替换应

用其他窄谱抗菌药物的可能性等^[51]。

3.2 加强用药监护

骨髓抑制是利奈唑胺的主要不良反应之一,常导致患者治疗终止;此外,在利奈唑胺治疗期间,有48.4%的患者发生血小板减少症,10.4%的患者出现贫血。因此,若使用利奈唑胺超过7 d,临床应每周监测患者的血小板计数和血红蛋白水平,尤其是治疗初期血小板计数低的患者^[32,52];若使用利奈唑胺超过28 d,临床还应进行常规眼科检查、神经系统评估、血乳酸监测等^[53]。

3.3 合理选择用药剂量

依据现有药动学/药效学循证研究结果,科学设计初始利奈唑胺治疗方案,可提升患者临床治疗的有效性和安全性。虽然,用药剂量因危重患者的不同生理/病理状况而异,但大多数危重患者血浆药物浓度水平是偏低的。因此,建议在使用利奈唑胺时,临床应借鉴循证研究结果,通过增加用药剂量或给药频次、延长输注时间等手段来提高利奈唑胺的治疗达标水平,改善患者的抗感染治疗效果^[54]。为避免相关不良反应的发生,危重患者也可考虑采用持续输注利奈唑胺的治疗方式^[55]。

3.4 开展治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是一种临床用药策略,是利用现代化测试手段,定量分析患者的药物暴露量,再结合患者的治疗反应,协助临床调整用药方案,以最大限度地提高疗效、降低毒性反应^[56]。危重患者利奈唑胺血药浓度个体间差异可达20倍,但大多数医师并没有依据TDM结果及时调整用药剂量,即使存在明显的利奈唑胺过量暴露^[10]。有研究证实,基于TDM结果的剂量调整可明显降低患者的治疗失败率,并保证肾损伤患者的治疗效果,减少血小板降低和乳酸中毒等不良反应的发生风险^[25,31,57]。关于 c_{min} 上限阈值,各研究结果并不一致,但总体上认可可将 c_{min} 设定为8 mg/L^[20-21,58]。对于危重患者,建议临床在连续用药第3天时,于给药前抽取患者血样并检测利奈唑胺及其代谢产物的血药浓度,将TDM目标 c_{min} 设为2~8 mg/L^[5]。

4 结语

危重患者不同于普通患者,其自身常伴随复杂的生理/病理改变,包括生理因素(如年龄、体质量、基因多态性)、病理因素(如脓毒症、肝肾功能损伤、CRRT等脏器替代治疗)、药物相互作用和复杂/耐药菌感染等。这些因素主要通过影响药物分布和清除两个过程来显著改变利奈唑胺原有的药动学/药效学参数。在使用利奈唑胺时,临床应加强对这一特殊群体的综合评估,除适当减少肝/肾功能损伤患者的用药剂量外,还需在其他情况下多考虑适当增加用药剂量。用药后,为避免药物暴露过量或不足,临床应加强用药监护,尤其应利用好TDM这一重要手段。

参考文献

- [1] 陈胜兰,祝春亚,周华,等.利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染的效果及安全性[J].中华医学杂志,2017,97(14):1084-1088.
- [2] 王月芳,钟伟,陈东琳.利奈唑胺、替考拉宁及万古霉素治疗院内MRSA肺炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(26):3708-3710.
- [3] FUJII M, KARUMAI T, YAMAMOTO R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(5):415-430.
- [4] GILBERT D N, CHAMBERS H F, ELIOPOULOS G M, et al. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南: 新译第48版[M]. 范洪伟, 主译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 96.
- [5] SAZDANOVIC P, JANKOVIC S M, KOSTIC M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(6):595-600.
- [6] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J W 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.
- [7] HEFFERNAN A J, MOHD SAZLY LIM S, LIPMAN J, et al. A personalised approach to antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2021, 40(6):100970.
- [8] 张雷,白楠,刘又宁,等.利奈唑胺在中国人的群体药代动力学特点[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(12):924-928.
- [9] TSUJI Y, HOLFORD N H G, KASAI H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8):1758-1772.
- [10] CATTANEO D, GERVASONI C, COZZI V, et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(6):728-731.
- [11] MORATA L, DE LA CALLE C, GÓMEZ-CERQUERA J M, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(9):1183-1187.
- [12] EHMANN L, SIMON P, BUSSE D, et al. Risk of target non-attainment in obese compared to non-obese patients in calculated linezolid therapy[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(9):1222-1228.
- [13] CORCIONE S, PAGANI N, BAIETTO L, et al. Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(8):2417-2418.
- [14] CHELI S, FUSI M, DE SILVESTRI A, et al. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: the role of CYP3A5[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111631.
- [15] ALLEGRA S, DI PAOLO A, CUSATO J, et al. A common MDR1 gene polymorphism is associated with changes in linezolid clearance[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5):602-609.
- [16] MINICHMAYR I K, SCHAEFTLEIN A, KUTI J L, et al. Clinical determinants of target non-attainment of linezolid in plasma and interstitial space fluid: a pooled population pharmacokinetic analysis with focus on critically ill patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(6):617-633.
- [17] DOU L J, MENG D D, DONG Y L, et al. Dosage regimen and toxicity risk assessment of linezolid in sepsis patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96:105-111.
- [18] TAUBERT M, ZOLLER M, MAIER B, et al. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9):5254-5261.
- [19] TAUBERT M, ZANDER J, FRECHEN S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(8):2304-2310.
- [20] PEA F, COJUTTI P G, BARALDO M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4):303-308.
- [21] COJUTTI P G, BARBARINO C, DE MONTE A, et al. Higher than standard meropenem and linezolid dosages needed for appropriate treatment of an intracerebral hemorrhage patient with augmented renal clearance[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(8):1091-1092.
- [22] BARRASA H, SORALUCE A, USÓN E, et al. Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 93:329-338.
- [23] WANG X P, WANG Y F, YAO F, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2129-2141.
- [24] FURUKAWA M, KINOSHITA K, YAMAGUCHI J, et al. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(4):539-548.
- [25] DAI Y, JIANG S Y, CHEN X O, et al. Analysis of the risk factors of linezolid-related haematological toxicity in Chinese patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3):807-813.
- [26] 孟丹丹,陈利红,董亚琳,等.肝损伤患者利奈唑胺的治疗

- 药物监测[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(3):275-281.
- [27] LUQUE S, MUÑOZ-BERMUDEZ R, ECHEVERRÍA-ESNAL D, et al. Linezolid dosing in patients with liver cirrhosis: standard dosing risk toxicity[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(6):732-739.
- [28] CHENG C N, LIN S W, WU C C. Early linezolid-associated lactic acidosis in a patient with Child's class C liver cirrhosis and end stage renal disease[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10):841-844.
- [29] KIM H S, LEE E, CHO Y J, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1):84-90.
- [30] SOUZA E, CRASS R L, FELTON J, et al. Accumulation of major linezolid metabolites in patients with renal impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5):e00027-e00020.
- [31] CHENG C N, WU C C, KUO C H, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients-therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 2):466-475.
- [32] HANAI Y, MATSUO K, OGAWA M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and *Anemia*[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8):536-542.
- [33] CRASS R L, COJUTTI P G, PAI M P, et al. Reappraisal of linezolid dosing in renal impairment to improve safety[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8):e00605-e00619.
- [34] ZHANG S H, ZHU Z Y, CHEN Z, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6):e00133-e00120.
- [35] SARTORI M, LOREGIAN A, PAGNI S, et al. Kinetics of linezolid in continuous renal replacement therapy: an *in vitro* study[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5):579-586.
- [36] HIRAIWA T, MORIYAMA K, MATSUMOTO K, et al. *In vitro* evaluation of linezolid and doripenem clearance with different hemofilters[J]. Blood Purif, 2020, 49(3):295-301.
- [37] VILLA G, DI MAGGIO P, DE GAUDIO A R, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review[J]. Crit Care, 2016, 20(1):374.
- [38] BARRASA H, SORALUCE A, ISLA A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: influence of residual renal function on PK/PD target attainment[J]. J Crit Care, 2019, 50:69-76.
- [39] NIKOLOS P, OSORIO J, MOHRIEN K, et al. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11):877-881.
- [40] BLASSMANN U, ROEHR A C, FREY O R, et al. Decreased linezolid serum concentrations in three critically ill patients: clinical case studies of a potential drug interaction between linezolid and rifampicin[J]. Pharmacology, 2016, 98(1/2):51-55.
- [41] OKAZAKI F, TSUJI Y, SETO Y, et al. Effects of a rifampicin pre-treatment on linezolid pharmacokinetics[J]. PLoS One, 2019, 14(9):e0214037.
- [42] ROGER C, MULLER L, WALLIS S C, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2):464-470.
- [43] ZHENG J B, SUN Z D, SUN L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in patients with sepsis receiving continuous venovenous hemofiltration and extended daily hemofiltration[J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 2):S279-S287.
- [44] DONG H Y, XIE J, WANG T T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(3):259-264.
- [45] 陈杏凯,张海霞.蒙特卡罗模拟评价中国成人患者的利奈唑胺给药方案[J].药学与临床研究,2020,28(5):345-348.
- [46] WU X F, TANG Y, ZHANG X H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in plasma/cerebrospinal fluid in patients with cerebral hemorrhage after lateral ventricular drainage by Monte Carlo simulation[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:1679-1684.
- [47] BALANDIN B, LOBO B, ORDEN B, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci in an intensive care unit[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(5):343-349.
- [48] MATRAT L, PLAISANT F, BARRETO C, et al. Increasing use of linezolid in a tertiary NICU during a 10-year period: reasons and concerns for the future[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1):156.
- [49] DENTAN C, FORESTIER E, ROUSTIT M, et al. Assessment of linezolid prescriptions in three French hospitals[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(7):1133-1141.

(下转第1536页)