

# 复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识

《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识》编写组

关键词：复方磺胺甲噁唑；临床应用；治疗药物监测；专家共识；临床疗效

中图分类号：R978.2 文献标识码：C 文章编号：1009-7708(2024)05-0497-10

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.05.001

## Expert consensus on the clinical application of therapeutic drug monitoring for trimethoprim-sulfamethoxazole

Writing team for "Expert consensus on the clinical application of therapeutic drug monitoring for trimethoprim-sulfamethoxazole"

### 1 背景

复方磺胺甲噁唑是由甲氧苄啶（trimethoprim, TMP）和磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole, SMZ）以固定剂量（1 : 5）组成的复方制剂。TMP-SMZ 属于上个世纪 50 年代研发的抗菌药物，仍广泛用于特定感染性疾病的预防与治疗，作用机制涉及到细菌的叶酸合成途径。SMZ 的结构与细菌合成叶酸所需的对氨基苯甲酸（PABA）类似，可与 PABA 竞争二氢蝶酸合成酶（DHPS）的活性位点，从而抑制叶酸合成的中间产物二氢蝶酸的产生。TMP 是二氢叶酸还原酶（DHFR）的直接竞争性抑制剂，抑制 DHFR 活性，中止四氢叶酸的合成。四氢叶酸是细菌合成 DNA 和蛋白质所需嘌呤的来源，其缺乏会导致细菌的死亡。因此，TMP-SMZ 的协同作用机制是将 DHPS 和 DHFR 作为阻断叶酸和蛋白质合成的两个重要靶点，从而起到杀菌作用<sup>[1]</sup>。TMP-SMZ 抗菌谱包括革兰阳性菌和革兰

阴性菌、厌氧菌、寄生虫等（表 1），具有广泛的抗菌活性。

TMP-SMZ 在临床上可用于治疗多种病原菌引起的感染，包括泌尿系统感染、前列腺炎、慢性支气管炎急性加重、耐甲氧西林葡萄球菌导致的皮肤和软组织感染等。TMP-SMZ 还可用于免疫功能低下的感染患者<sup>[2]</sup>，在过去几十年里，随着免疫功能低下患者数量的增加，由机会性病原体包括耶氏肺孢子菌、嗜麦芽窄食单胞菌等引起的感染增加<sup>[3-5]</sup>。TMP-SMZ 仍然是轻、中、重度耶氏肺孢子菌肺炎（*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP）患者的首选一线治疗药物。此外，该药物还可用于预防 PJP，并适用于曾至少经历过一次耶氏肺孢子菌感染的患者。这包括 CD4 淋巴细胞计数  $\leq 200/\text{mm}^3$  或低于总淋巴细胞数 20% 的 HIV 阳性成人患者。

TMP-SMZ 和其他一些早期抗菌药物一样，早在现代药物审批程序建立之前就已经被引入临床应用。因此，有关药代动力学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD）研究、药敏折点以及不同类型感染的适当剂量和疗效数据相对匮乏。TMP-SMZ 的血药浓度个体间差异较大，长时间暴露于高血药浓度可能会导致毒性反应。然而以往研究数据显示，常规 TMP-SMZ 的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）在临床的使用有限。2020 年欧洲工作组发

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC2603800）；上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设项目（GWVI-11.1-11）；上海市创新医疗器械应用示范项目（23SHS06200-03）。

通信作者：李敏，上海交通大学医学院附属仁济医院检验科，E-mail: ruth\_limmin@126.com；张菁，复旦大学附属华山医院抗生素研究所，E-mail: zhangj61@fudan.edu.cn。

布的文件对 TMP-SMZ 的 TDM 持中立态度<sup>[5]</sup>, 认为需要更多临床研究和 PK 评估, 特别是在严重感染的住院患者中需要进行良好的随机对照试验。

目前, 关于 TMP-SMZ 的 TDM 规范以及监测的时间和频率方面存在文献意见不一致的情况, 因此, 根据现有的 PK、PD 和临床研究数据, 我们制定了《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识》, 为临床应用 TMP-SMZ 治疗各种感染, 尤其是危重症感染, 提供最佳给药方案的必要依据。

表 1 TMP-SMZ 抗菌谱及抗菌活性<sup>[6]</sup>

病原菌	TMP-SMZ 抗菌活性
耶氏肺孢子菌 ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> )	++
诺卡菌属 ( <i>Nocardia species</i> )	++
嗜麦芽窄食单胞菌 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> )	++
肉芽肿克雷伯菌 ( <i>Klebsiella granulomatis</i> )	++
类鼻疽伯克氏菌 ( <i>Burkholderia pseudomallei</i> )	+
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 [methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)]	+
ESBL 肠杆菌科 (ESBL <i>Enterobacteriaceae</i> )	+
结核分枝杆菌 ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	+
贝纳立克次体 ( <i>Coxiella burnetii</i> )	+
流感嗜血杆菌 ( <i>Haemophilus influenzae</i> )	+
金氏菌属 ( <i>Kingella species</i> )	+
军团菌属 ( <i>Legionella species</i> )	+
卡他莫拉菌 ( <i>Moraxella catarrhalis</i> )	+
多杀巴斯德菌 ( <i>Pasteurella multocida</i> )	+
鼠疫杆菌 ( <i>Yersinia pestis</i> )	+

“++”: 推荐, 为一线推荐治疗药物; “+”: 有活性, 为备选药物, 列为二线用药。

## 2 适用范围

本共识涵盖了开展 TMP-SMZ 的 TDM 全过程 (包括必要性、适用人群、监测指标、目标浓度、毒性浓度、采集时机、剂量调整以及检测方法和质量保证)。该共识的目的是为临床医师、药剂师和临床检验实验室人员等专业人员提供实施 TMP-SMZ 精准给药的实用操作指南。

## 3 制定过程

本共识由上海市医学会感染与化疗专业委员会、上海市医学会临床微生物专业委员会、上海药学会临床药专业委员会和中国药理学会治疗药物监测专业委员会发起。撰写小组由临床检验

专家、临床医师和临床药师等多学科专家组成, 共同参与共识的起草, 共识撰写小组由 3 位执行秘书组成, 经过 3 轮讨论和修改最终定稿。

以“sulfamethoxazol”“trimethoprim”“TMP-SMX”“TMP-SMZ”“trimethoprim/sulfamethoxazole”“cotrimoxazole”“therapeutic drug monitoring”等关键词在 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库等数据库进行检索, 引用的数据和资料来源于国内外相关研究。采用 GRADE 方法<sup>[7]</sup>对文献证据质量进行评价, 将证据质量级别分为: 高质量证据 (A)、中质量证据 (B)、低质量证据 (C) 和极低质量证据 (D)。高质量证据基于系统性综述、荟萃分析或多项随机对照研究的结论; 中质量证据主要基于非随机对照研究、队列研究等; 低质量证据包括病例对照研究、病例报告 (系列) 等观察性研究。推荐强度分为“强推荐”和“弱推荐”两类, 对没有足够循证医学证据的推荐, 采用专家意见 (Expert Opinion) 来表述。强推荐时, 推荐意见表述为“推荐”或“不推荐”; 弱推荐时, 推荐意见表述为“建议”或“不建议”; 专家意见表述为“专家建议”或“专家不建议”。见表 2。专家组对于每条推荐意见及推荐强度的认可度进行投票表决, 至少需要 75% 的专家同意, 对于强推荐和专家建议至少需要 90% 的专家同意。

表 2 根据 GRADE 方法提出的共识推荐建议

等级	推荐	证据
高等级	强推荐: “推荐”	高质量的证据
中等等级	弱推荐: “建议”	低质量的证据
低等级	以专家意见形式提出的建议: “专家建议”或“专家不建议”	证据不足
中等等级	弱推荐: “不建议”	低质量的证据
高等级	强推荐: “不推荐”	高质量的证据

## 4 TMP-SMZ 血药浓度监测的必要性

**问题 1.** TMP-SMZ TDM 的适用人群有哪些?

**推荐意见 1.** 建议开展 TMP-SMZ TDM 的目标人群: ①对于敏感病原菌感染治疗应答不佳的患者, 或自身免疫病合并感染的患者, 仅基于临床经验的剂量调整会产生毒性、治疗失败和出现耐药性的风险; ②因生理和病理变化影响 PK 的危重症以及体外生命支持的患者; ③药物清除异常患者, 如肾功能受损或肾脏替代疗法患者<sup>[8]</sup>; ④用药时间 > 3 个月、用药剂量高、接受静脉治疗的患者、低体重指数 (BMI)、低白蛋白血症疑似发生

毒性反应患者；⑤依从性较差的患者。

专家评定的推荐级别：专家建议。

**证据摘要：**TMP-SMZ 治疗剂量的选择存在不确定性，尤其是对于危重症感染以及肾功能受损的患者<sup>[9-12]</sup>。TMP-SMZ 的 PK 研究显示个体间浓度差异大。危重症患者在体外生命支持时，药物分布容积 ( $V_d$ ) 增加<sup>[13]</sup>，导致血浆和组织的药物浓度降低，增加治疗失败的风险<sup>[14]</sup>。TMP-SMZ 主要通过肾脏清除，SMZ 或 TMP 的清除速率与肾功能密切相关<sup>[15]</sup>。肾功能受损患者药物清除率下降致药物蓄积，而对于接受肾脏替代治疗的患者，研究显示 SMZ 的总清除率比非透析期患者增加了约 3.5 倍 (83.9 mL/min 对 24.4 mL/min)<sup>[16]</sup>，使得临床医师在调整这一患者群体的抗生素剂量时面临更大的不确定性。此外，Klinker 等<sup>[17]</sup> 研究人员发现，慢性肝病患者的 SMZ 血浆浓度显著升高，且血清肌酐水平与 TMP 的血浆浓度存在相关性。因此，慢性肝病和肾功能衰竭等因素可能影响 TMP-SMZ 的 PK，需要监测血药浓度并进行剂量调整。高剂量 TMP-SMZ 治疗肺孢子菌感染患者中，即使在控制给药和体重的情况下，血清中 TMP-SMZ 浓度也存在显著个体差异<sup>[18-19]</sup>。TMP-SMZ 有严重的不良反应，包括过敏、电解质紊乱、急性肾损伤 (AKI)、胃肠问题及其他毒性反应。高剂量或长期使用增加了不良反应的风险，特别在用高剂量治疗 PJP 患者时。研究表明，在接受 TMP-SMZ 治疗的艾滋病感染耶氏肺孢子菌患者中，每日剂量  $\geq 16$  mg/kg 是发生不良反应独立的危险因素<sup>[20]</sup>。Shimizu 等<sup>[21]</sup> 研究指出，引发 AKI 的危险因素包括高剂量、低 BMI、高血压和同时使用利尿剂等。有研究发现，当血清 SMZ 浓度超过 125  $\mu\text{g/mL}$  并持续暴露时，与 SMZ 相关的肾毒性风险显著增加<sup>[22]</sup>。不过，即使在低剂量 TMP-SMZ 使用时，也可能出现毒性反应，提示毒性可能与暴露时间有关。

## 5 TMP-SMZ 血药浓度监测的指标、毒性浓度以及剂量

**问题 2.** TMP-SMZ TDM 应监测哪种指标以反

映临床疗效？

**推荐意见 2.** TMP-SMZ 治疗系统性感染 TDM 指标为 TMP-SMZ 峰浓度 ( $C_{\max}$ )。

专家评定的推荐级别：建议。

**证据摘要：**根据目前的临床研究，关于 TMP-SMZ 的最佳 PK/PD 指标尚无共识。TMP-SMZ 的 PD 数据非常有限，且与细菌杀灭最相关的 PD 参数不一致，TMP-SMZ 既表现出时间依赖性抑菌活性，也对特定病原菌表现出浓度依赖性的杀菌活性。见表 3<sup>[9, 23-26]</sup>。有研究发现，TMP-SMZ 对革兰阳性菌（如金黄色葡萄球菌）表现出浓度依赖性活性<sup>[27-28]</sup>；然而，对于革兰阴性菌，体外研究显示，当 TMP 浓度为 1.0  $\mu\text{g/mL}$  或 SMZ 20  $\mu\text{g/mL}$  作用 24 h 后，对多数大肠埃希菌和部分变形杆菌菌株有杀菌作用，提示可能具有时间依赖性杀菌特征<sup>[29]</sup>。Nightingale 等<sup>[30]</sup> 认为 TMP-SMZ 为时间依赖性的杀伤效应，具有中长期的抗生素后效应<sup>[31]</sup>，因此  $AUC_{0-24}/MIC$  是预测 SMZ 疗效的关键 PK/PD 指标。尤其对于伯克霍尔德菌引起的类鼻疽病治疗，SMZ 的  $fAUC_{0-24}/MIC > 25$  是必要的<sup>[32]</sup>。Alsaad 等<sup>[31]</sup> 在 SMZ 治疗肺结核的前瞻性 PK 研究中，计算游离药物浓度-时间曲线下面积 ( $fAUC$ ) 与最低抑菌浓度 (MIC) 的比值，以及游离药物浓度高于 MIC 的时间 ( $fT\% > MIC$ )，结果显示， $fAUC_{0-24}/MIC$  的中位数为 14.3 (13.0~17.5)。另一些研究则认为  $C_{\max}$  对于治疗效果和不良反应更直接相关，特别是对危重患者而言。在 2 项回顾性队列研究中<sup>[33-34]</sup>，分别观察了 60 例和 109 例危重患者的治疗效果和不良反应，结果显示 TMP-SMZ 的  $C_{\max}$  测定与治疗结果和不良反应直接相关，治疗过程中未能达到  $C_{\max}$  目标水平是 PJP 患者临床治疗失败率和 28 天全因死亡的危险因素 ( $P < 0.05$ )。另一项回顾性队列研究于 2014 年进行，纳入了接受 TMP-SMZ 治疗的住院患者，以血清 SMZ 的  $C_{\max}$  作为评估 TMP-SMZ 给药方案有效性的指标<sup>[35]</sup>。 $fAUC_{0-24}/MIC$  作为评价 SMZ 临床疗效的指标具有优势，但其获取方式在临床实践中存在局限性，患者接受度较低。获取  $fAUC_{0-24}/$

表 3 TMP-SMZ 不同病原体治疗目标浓度

病原体	TMP 目标浓度 / ( $\mu\text{g/mL}$ )	SMZ 目标浓度 / ( $\mu\text{g/mL}$ )	参考文献
耶氏肺孢子菌 ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> )	$C_{\max}$ 5~8	$C_{\max}$ 100~200	[9], [23]
诺卡菌属 ( <i>Nocardia</i> species)		$C_{\max}$ 75~150	[24], [25]
嗜麦芽窄食单胞菌 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> )	$C_{\max} > 6$	$C_{\max} > 60$	[26]

MIC 参数需要在给药后的多个时间点采集血液样本,这对于 TDM 而言既耗时且对患者不便。 $C_{\max}$  是 PK 关键的指标之一,与 AUC 高度相关,对评估药物暴露水平和指导剂量调整至关重要。鉴于获得 AUC (或  $fAUC$ ) 参数需要使用传统的多点采血方法,这种方法在实际临床应用中存在明显限制。因此,建议在目前首先采用  $C_{\max}$  作为临床疗效评估指标。未来可以考虑采用群体 PK 或者微量采血等患者更容易接受的采血方式计算  $fAUC$ ,进一步结合临床实践来评估临床疗效。

### 问题 3. TMP-SMZ TDM 达标浓度是多少?

**推荐意见 3.** TMP-SMZ 的推荐血药达标浓度为一般的病原菌: TMP 1.5~2.5  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 30~60  $\mu\text{g/mL}$ ; 耶氏肺孢子菌: TMP 5~10  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 100~200  $\mu\text{g/mL}$ ; 诺卡菌: SMZ 100~150  $\mu\text{g/mL}$ 。

专家评定的推荐级别: 建议。

**证据摘要:** TMP-SMZ 作为耶氏肺孢子菌、诺卡菌以及非发酵菌感染的首选用药<sup>[3-4, 36-39]</sup>。Hughes 等<sup>[19]</sup>在对 50 例 PJP 患者的研究中,比较了异硫酸硼他脒和 TMP-SMZ 两种治疗方案的效果。结果显示,服用药物后 2 h,血清中 TMP 的浓度达到 3~5  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 的浓度达 100~150  $\mu\text{g/mL}$  时,可以达到最佳的治疗效果,因此监测 TMP 和 SMZ 的血清水平对于确定 PJP 患者的最佳治疗方案十分重要。另一项研究对 60 例感染耶氏肺孢子菌的重症患者接受 TMP-SMZ 治疗后血  $C_{\max}$  监测水平进行分析,SMZ 的  $C_{\max}$  中位数为 118.98 (97.84, 172.80)  $\text{mg/L}$ <sup>[33]</sup>。TMP-SMZ 在治疗感染耶氏肺孢子菌的艾滋病患者中的 PK 研究显示血清 TMP 达 (8.1±2.6)  $\mu\text{g/mL}$ 、SMZ 达 (163.6±21.5)  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[13]</sup>。2016 年欧洲白血病感染会议 (European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL) 指南建议对 TMP-SMZ 治疗 PJP 患者进行 TDM, SMZ 的目标浓度为 100~200  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[40]</sup>。2020 年,在《Critical Care》上发表了一篇包含近 1 100 种药物血浆治疗性和毒性浓度的详细汇编,推荐 TMP-SMZ 治疗一般病原菌感染时, TMP 达标浓度为 1.5~2.5  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 为 30~60  $\mu\text{g/mL}$ ; 治疗 PJP 时, TMP 的达标浓度为 5~10  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 为 100~200  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[36]</sup>。

在对诺卡菌感染的研究中,Wallace 等<sup>[25]</sup>对 34 例不同类型的诺卡菌感染 (原发性皮肤和肺部感染) 患者接受 TMP-SMZ 治疗的情况进行了研究。

结果表明, TMP-SMZ 治疗诺卡菌感染有效,血清  $C_{\max}$  达标是治疗成功的关键。9 例原发性皮肤诺卡菌患者的平均血清  $C_{\max}$  为 4.1~5.6  $\mu\text{g/mL}$  (TMP) 和 85~126  $\mu\text{g/mL}$  (SMZ), 其中 8 例反应良好, 1 例血清峰值较低, 应答缓慢。另外 25 例肺部诺卡菌感染患者的平均血清  $C_{\max}$  为 5.6  $\mu\text{g/mL}$  (TMP) 和 126  $\mu\text{g/mL}$  (SMZ), 多数患者达到该浓度后预后良好。2012 年《Mayo Clinic Proceedings》发表的关于诺卡菌感染最新进展和临床综述中推荐采用 TMP-SMZ 治疗诺卡菌感染, 建议 SMZ 的目标血药浓度维持在 100~150  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[37]</sup>。

**问题 4.** TMP-SMZ 的毒性浓度范围应控制在多少?

**推荐意见 4.** 建议 SMZ 毒性浓度范围在 200~400  $\mu\text{g/mL}$ , 当 SMZ TDM 浓度 >200  $\mu\text{g/mL}$  时, 提示临床密切观察患者, 出现不良反应时应及时干预。

专家评定的推荐级别: 建议。

**证据摘要:** 在接受高剂量 TMP-SMZ 治疗的患者中出现过敏反应、电解质紊乱、AKI、胃肠道紊乱、肝脏、血液系统和中枢神经系统毒性等症状较为常见。一项研究调查了 52 例因肺孢子菌肺炎接受 TMP-SMZ 治疗的艾滋病患者, 用 Cox 比例风险分析发现, 每日剂量 >16  $\text{mg/kg}$  (TMP 组分) 与不良反应增加独立相关, 高达 40.3% 的患者经历了一个或多个不良反应<sup>[20]</sup>。另一项针对门诊患者的大型研究分析表明, 接受高剂量 (>640/3 200  $\text{mg/d}$ ) TMP-SMZ 治疗的患者, 出现至少一种不良反应的比例为 13.0%, 而标准剂量 (<640/3 200  $\text{mg/d}$ ) 治疗的患者为 5.09%。具体来说, 高剂量组中出现电解质紊乱 (包括高钾血症) 的比例为 5.09%, 而标准剂量组为 1.63% ( $P=0.002 1$ )。高剂量组的超敏反应比例为 2.24%, 而标准剂量组为 0.41% ( $P=0.022$ )。高剂量组中的 AKI 发生率为 3.67%, 标准剂量组为 1.63% ( $P=0.044$ )。因此, 高剂量 TMP-SMZ 治疗的患者更容易出现电解质紊乱、超敏反应和 AKI 等不良反应<sup>[41]</sup>。此外, 在一项涉及超 6 000 例接受 TMP-SMZ 治疗患者的电子病历数据库研究中, 发现高剂量 TMP-SMZ 治疗患者 (TMP 剂量 >5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的持续高钾血症和 AKI 发生率显著高于标准剂量治疗患者<sup>[42]</sup>, 分别为 3% 与 1% ( $P<0.001$ ) 以及 2% 与 0.7% ( $P<0.001$ )。

2012 年, Schulz 等<sup>[43]</sup>在《Critical care》上发表了一篇包含近 1 000 种药物血浆治疗性和毒

性浓度的详细汇编, 其中 SMZ 的毒性浓度范围是 200~400  $\mu\text{g/mL}$ 。很多文献中提到 SMZ 大于 200  $\mu\text{g/mL}$  出现不良反应的机会大大增加, Klinker 等<sup>[17]</sup>研究发现, 当 TMP 和 SMZ 剂量分别为 15~23  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  和 75~115  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  时, 不良事件发生率达 65% (24/37), 严重不良事件发生率为 13.5% (5/37), 其中 3 例血浆 TMP 浓度大于 8  $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 浓度大于 200  $\mu\text{g/mL}$ 。此外, 在一项治疗诺卡菌的研究中指出 SMZ 峰浓度超过 150  $\mu\text{g/mL}$  的患者多数出现药物毒性, 因此, 监测 SMZ 峰值水平可能对诺卡菌脑脓肿患者的药物毒性监测具有帮助<sup>[44]</sup>。综合当前的临床研究数据, 血药浓度高于 200  $\mu\text{g/mL}$  的患者风险较高, 建议 TMP-SMZ 毒性浓度范围设定在 200~400  $\mu\text{g/mL}$ 。当 SMZ TDM 浓度超过 200  $\mu\text{g/mL}$  时, 应当于临床密切观察患者, 以便及时干预出现的不良反应。肾功能不全患者, 尤其是肌酐清除率低于 30  $\text{mL}/\text{min}$  时, 会影响 TMP-SMZ 的 PK, 可能导致 SMZ 代谢物和 TMP 的蓄积, 增加毒性风险。然而, 尽管肾功能不全, 但不妨碍使用 TMP-SMZ 治疗易感感染, 即使肌酐清除率低于 15  $\text{mL}/\text{min}$ 。虽然不良反应在肾功能受损的患者中可能更为常见, 但与两种药物的血清浓度升高之间并没有明确的关系。针对这些患者, 制定了适当的剂量和监测 TMP-SMZ 治疗的指南<sup>[6, 45]</sup>。

#### 问题 5. TMP-SMZ TDM 血样何时采集?

**推荐意见 5.** 推荐在血药浓度达稳态后采集 TDM 血样。静脉输注: 输注结束后立即采集; 口服给药: 服药后 2~3 h 内采集。

专家评定的推荐级别: 建议。

**证据摘要:** 一项纳入 37 例成人和儿童患者的研究比较了口服和静脉注射 TMP-SMZ 后药物达峰时间和浓度的差异, 静脉输注 150~750 mg 的 TMP-SMZ, 每 8 小时 1 次, 血药  $C_{\text{max}}$  在静脉输注 1 h 结束后 5 min 内达峰<sup>[46]</sup>, 口服给药的达峰时间 ( $T_{\text{max}}$ ) 为服药后 2~3 h。与口服给药相比, 静脉注射 TMP-SMZ 能更快使药物达到较高水平。口服药物吸收可能存在个体差异, 部分患者 (尤其是病情严重或肠胃道疾病患者) 口服吸收较差。一项纳入 7 例成年健康受试者的 PK 研究显示, 口服给予 20  $\text{mg}/\text{kg}$  TMP 和 100  $\text{mg}/\text{kg}$  SMZ, 每 6 小时给药 1 次后,  $T_{\text{max}}$  分别为 (1.9±0.7) h 和 (2.6±1.0) h<sup>[47]</sup>。Mayo 的抗菌治疗指南定义: SMZ 静脉输注时间为 1 h, 血清 SMZ 的浓度峰值在静脉输

注 1 h 后 (即静脉输注结束后即刻); 或在稳态状态开始时, 口服剂量后 2~3 h 内采样测量为宜<sup>[48]</sup>。在药物治疗过程中, 需达到稳态浓度后才开始采血检测, Ice 等<sup>[10]</sup>的回顾性队列研究中, 对 279 例接受 TMP-SMZ 治疗的患者进行了 SMZ 浓度监测。结果显示, 采样时间的中位数为治疗开始后的 3.0 (2.0, 4.0) d。

基本原理 TMP-SMZ 的  $T_{\text{max}}$  与给药途径密切相关。口服给药由于需要经过消化系统吸收,  $T_{\text{max}}$  通常比静脉注射更长。对于静脉注射给药, 药物直接进入血液, 因此理论上其“达峰时间”几乎是立即的, 即在完成注射后不久, 药物浓度就会达到峰值。TMP 和 SMZ 的  $T_{\text{max}}$  与药物在体内的解离度、脂溶性、相对分子质量、分子结构、胃排空时间、肠蠕动功能、血流量、首过效应以及血清蛋白结合率等因素有关, 因此 TMP 和 SMZ 的  $T_{\text{max}}$  存在差异, 静脉给药比口服的  $T_{\text{max}}$  短, 静脉输注时间也会影响  $C_{\text{max}}$  水平。此外, 虽然在常规情况下, 建议药物达到稳态后采血, 但是危重症患者可能需要更快地调整药物剂量以应对紧急的临床情况, 可根据初步的药物浓度和患者的具体情况进行调整, 而不一定完全等待达到稳态。

#### 问题 6. 如何调整 TMP-SMZ 的给药剂量?

**推荐意见 6.** 根据不同的病原体选择不同的药物剂量, 并结合患者的肝肾功能情况进行剂量调整。在治疗 PJP 时, 如果患者的 TMP 浓度低于 5  $\mu\text{g/mL}$  或者 SMZ 浓度低于 100  $\mu\text{g/mL}$ , 建议根据临床和微生物学疗效进行剂量调整。如果患者的临床状况没有改善, 建议增加药物剂量; 对于 TMP 浓度高于 10  $\mu\text{g/mL}$  或者 SMZ 浓度高于 200  $\mu\text{g/mL}$  的患者, 建议根据药物浓度监测结果降低剂量, 以减少肾毒性等不良事件发生的可能性。

专家评定的推荐级别: 专家建议。

**证据摘要:** Nahata 等<sup>[49]</sup>根据不同病原菌感染推荐治疗剂量。见表 4。根据 Mayo 抗菌药物指南<sup>[48]</sup>, 对于 PJP 治疗, 推荐剂量为 320  $\text{mg}/\text{d}$  TMP。欧洲白血病感染会议 ECIL 指南建议 PJP 患者 TMP-SMZ 治疗剂量 TMP 为 15~20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或 SMZ 为 75~100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[40]</sup>; 美国移植传染病实践协会指南推荐实体器官移植中的耶氏肺孢子菌感染治疗剂量为成人/青少年为 15~20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  (TMP 成分计算)<sup>[50]</sup>; 热病桑福德抗微生物治疗指南<sup>[6]</sup>推荐成人标准口服剂量为 TMP 160  $\text{mg}$ -SMZ 800  $\text{mg}$ , 每次 1 片, 每日 2 次; PJP 标准静脉治

疗方案为  $8\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  每 6 小时 1 次、每 8 小时 1 次或每 12 小时 1 次。对于肾功能不全的患者，TMP-SMZ 的剂量根据肌酐清除率 (CrCl) 进行调整，TMP-SMZ 的剂量通过乘以一个校正系数来计算<sup>[48]</sup>，见表 5。Hughes 等<sup>[11]</sup> 在一项对 PJP 患者的研究中建议将 SMZ 血药浓度  $100\sim 150\text{ }\mu\text{g/mL}$  作为最佳治疗范围，高于或低于这个浓度范围都建议进行剂量调整。Joos 等<sup>[9]</sup> 研究给药方案使初始剂量 TMP 为  $17.5\sim 22.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，SMZ 为  $88\sim 112\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。48 h 后，给药间隔从 6 h 增加到 8 h，血药稳态浓度 SMZ 维持在  $150\sim 200\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，TMP 维持在  $5\sim 8\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，血药浓度低于或高于这个范围，随后进行剂量调整，一直持续到第 21 天治疗结束<sup>[9]</sup>。Klinker 等<sup>[17]</sup> 和 Sattler 等<sup>[23]</sup> 的研究将 TMP-SMZ 初始治疗剂量降低至 TMP  $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  和 SMZ  $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，使血清药物浓度保持在 TMP  $5\sim 8\text{ }\mu\text{g/mL}$  和 SMZ  $100\sim 200\text{ }\mu\text{g/mL}$  的范围内，可在低于或高于这个浓度范围时调整剂量。根据 Sattler 等<sup>[23]</sup>、Kovacs 等<sup>[51]</sup> 和 Siber 等<sup>[46]</sup> 的报告，推测 TMP 的治疗范围为  $4\sim 10\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，如果测得的血浆 TMP 浓度超出该范围，则需调整药物剂量<sup>[52]</sup>。

表 4 推荐剂量和用法

适应证 (病原体)	推荐剂量
耶氏肺孢子菌 诺卡菌	a. 成人及 12 岁以上儿童： TMP $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，q6~8h； b. 12 岁以下儿童： TMP $< 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，q6~8h
嗜麦芽窄食单胞菌 洋葱伯克霍尔德菌 肺炎克雷伯菌 鲍曼不动杆菌 其他	a. 成人及 12 岁以上儿童： TMP $8\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，q12h； b. 12 岁以下儿童： TMP $8\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，q12h

① 2 个月以下儿童不建议使用；② 注射液稀释要点及滴注速度：5% 葡萄糖优于 0.9% 氯化钠；每次稀释至少 25 倍，如 4 mL 剂量为 160 mg/次，至少稀释到 100 mL；4 h 内使用；建议每次缓慢滴注 90 min 以上。

表 5 肾功能不全患者的推荐剂量<sup>[6, 48, 53]</sup>

肌酐清除率 / (mL/min)	剂量
$\geq 50$	正常剂量
$30\sim < 50$	2/3 正常剂量
$15\sim < 30$	1/2 正常剂量
$< 15$ 或血液透析	1/3 剂量

## 6 TMP-SMZ TDM 的检测方法和质量保证

**问题 7.** 应选择何种检测方法进行 TMP-SMZ

的 TDM 测定？

**推荐意见 7.** 建议采用液相色谱或者液相色谱串联质谱法 (LC-MS/MS) 同时检测 TMP 和 SMZ 的血药浓度。

专家评定的推荐级别：推荐。

**证据摘要：**在抗菌药物中氨基糖苷类和糖肽类抗生素可以通过免疫法进行定量，这种方法提供了快速和相对便宜的检测方法，但是 TMP-SMZ 没有商业试剂盒。国内外大多采用液相色谱法和 LC-MS/MS 进行测定<sup>[54-58]</sup>。液相色谱法通常采用紫外 (紫外单通道、双通道、二极管阵列检测器等) 作为检测器对目标化合物进行定量。

TMP 和 SMZ 的分子量分别为 290.32 和 253.28，属于小分子药物，免疫原性比较差，因此用免疫方法检测的效果不佳。液相色谱法的灵敏度和专属性有限，造成样品分析时间更长、色谱峰干扰等问题，因此也不推荐。LC-MS/MS 方法是用液相色谱根据 TMP 和 SMZ 分子的化学性质进行分离，再根据 TMP 和 SMZ 分子量用质谱仪进行检测。该方法的灵敏度较液相色谱法更高，分析时间更短，具有更高的选择性，更适合临床 TDM。LC-MS/MS 检测操作要点如下：① 尽可能扩大线性范围以避免过载；② 建议同时检测 TMP 和 SMZ 两种药物；③ 使用稳定同位素内标减少基质效应；④ 样品检测前充分混匀，避免不均匀性误差；⑤ 血浆应尽快与血细胞分离以避免溶血影响；对于超标样本可稀释后再检测；⑥ 采用液相色谱质谱法进行检测需符合 CLSI-62A 或者《液相色谱-质谱临床应用建议》的要求；⑦ 每次至少检测 3 个浓度的室内质控样本；在特殊情况下，如仪器故障或试剂不足，可冷藏后重新检测以保持稳定性。

制定 TMP-SMZ TDM 的 SOP 以指导流程执行，并建立质量保证体系以监督和保证 TDM 的规范实施。TDM 医嘱应包含明确的检测项目、患者基本信息和临床诊断等内容，同时指定样本类型、采样时间和采样管等细节。护士应核对患者信息并按时采样，注意采样技巧以避免血样剧烈震荡导致溶血。检测实验室需评估样品是否合格，对不合格样品拒收。实验室应定期校准设备、培训操作人员，并注意试剂的有效期。为保证准确性，每日进行室内质控，定期进行室间质控或实验室比对。可采用 Westgard 多规则进行室内质控评估。若质控失控，需分析原因并采取相应措施。报告核对人应核对所有信息，特别关注样本编号与患

者对应关系。TDM 报告应由检测人员提供浓度报告，并由临床药师提供建议。其他质量保证关注点可参考相关文件。

本共识梳理了过去几十年 TMP-SMZ 的临床使用研究证据，在目前使用 LC-MS/MS 技术实现

对血药浓度准确测定的前提下，制定了 TMP-SMZ 血药浓度监测临床应用指南，以期推动 TMP-SMZ 的临床研究和合理精准使用，减少不良反应。建议在有条件的实验室中对接受 TMP-SMZ 治疗的患者进行定期 TDM，以积累更多的临床研究数据。

附录：推荐意见相关文献类型、证据等级及推荐强度一览表

编号	推荐意见	参考文献	系统性综述、荟萃分析、随机对照研究	非随机对照研究、队列研究	观察性研究病例对照、病例报告	临床经验	综述	指南	方法学研究、药动学研究	证据等级	推荐强度
1.	建议开展 TMP-SMZ 的 TDM 目标人群	[8], [9], [10], [11], [12], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26]	[9], [19]	[10], [23]	[11], [20], [21], [24], [25], [26]	[22]	[8], [12]		[16], [17], [18]	低	专家建议
2.	TMP-SMZ 治疗系统性感染 TDM 指标为 TMP-SMZ 峰浓度 ( $C_{max}$ )	[27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]		[33], [34], [35]	[27], [28], [29], [30], [31], [32]					中	建议
3.	对于一般病原菌 TMP 达标浓度为 1.5~2.5 $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 为 30~60 $\mu\text{g/mL}$ ; 对于需要中、高目标浓度的病原体如耶氏肺孢子菌或诺卡菌等，建议 TMP 的达标浓度为 5~10 $\mu\text{g/mL}$ , SMZ 为 100~200 $\mu\text{g/mL}$	[3], [4], [13], [19], [25], [33], [36], [37], [38], [39], [40]	[19], [36]	[38], [33], [35]	[13], [25]		[3], [12], [37]	[4], [39], [40]		中	建议
4.	建议 TMP-SMZ 毒性浓度范围在 200~400 $\mu\text{g/mL}$ , 当 SMZ TDM 浓度 >200 $\mu\text{g/mL}$ 时，提示临床密切观察患者，出现不良反应时应及时干预	[6], [17], [20], [36], [41], [42], [43], [44], [45]	[36]	[20], [41], [42]	[44]	[43], [45]	[6]		[17]	中	建议
5.	推荐 TMP-SMZ TDM 血样采集的时间为静脉输注结束后立即采集或口服给药后 2~3 h 内	[10], [46], [47], [48]		[10]				[48]	[46], [47]	中	建议
6.	推荐根据不同的病原体选择不同的药物剂量，并根据患者的肝肾功能情况进行剂量调整	[6], [9], [11], [17], [23], [40], [46], [48], [48], [50], [49]	[9]	[23]	[11]	[48], [50], [49]		[6], [40], [48]	[46], [17]	低	专家建议
7.	建议采用液相色谱或者液相色谱串联质谱法同时检测 TMP 和 SMZ 的血药浓度	[54], [55], [56], [57], [58]							[54], [55], [56], [57], [58]	中	推荐

执行秘书：

张洁（上海交通大学医学院附属仁济医院），余跃天（上海交通大学医学院附属仁济医院），范亚新（复旦大学附属华山医院）

专家组成员：

范国荣（上海交通大学医学院附属第一人民医院），郭蓓宁（复旦大学附属华山医院），黄晓会（上海交通大学医学院附属新华医院），黄诗

颖(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心), 何诗怡(上海交通大学医学院附属第一人民医院), 李敏(上海交通大学医学院附属仁济医院), 刘笑芬(复旦大学附属华山医院), 刘景雪(海军军医大学附属第二医院), 陆文杰(同济大学附属第十人民医院), 王卓(海军军医大学附属第一医院), 唐原君(上海交通大学医学院附属第一人民医院), 王广飞(复旦大学附属儿科医院), 王志鹏(海军军医大学附属第二医院), 黄翠云(海军军医大学附属第二医院), 黄海辉(复旦大学附属华山医院), 张菁(复旦大学附属华山医院), 张顺国(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心), 张在丽(上海交通大学医学院附属仁济医院), 朱宇清(上海市临床检验中心), 周春燕(上海交通大学医学院附属第一人民医院), 章仲恒(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

#### 参考文献

- [1] SKÖLD O. Sulfonamides and trimethoprim[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(1): 1-6.
- [2] WHARTON J M, COLEMAN D L, WOFYSY C B, et al. Trimethoprim sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 1986, 105(1): 37-44.
- [3] ABBOTT I J, SLAVIN M A, TURNIDGE J D, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(4): 471-488.
- [4] MOFENSON L M, BRADY M T, DANNER S P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics[J]. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(RR-11): 1-166.
- [5] 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.
- [6] GILBERT D N, MOELLER R C, SANDE M A. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020[M]. 50th. Sanford: Antimicrobial Therapy, Inc, 2020.
- [7] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [8] CARMONA E M, LIMPER A H. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis* pneumonia[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2011, 5(1): 41-59.
- [9] JOOS B, BLASER J, OPRAVIL M, et al. Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(12): 2661-2666.
- [10] 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.
- [11] HUGHES W T, LAFON S W, SCOTT J D, et al. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 1995, 171(5): 1295-1301.
- [12] BROWN G R. Cotrimoxazole - optimal dosing in the critically ill[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 13.
- [13] CHIN T W, VANDENBROUCKE A, FONG I W. Pharmacokinetics of trimethoprim- sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(1): 28-33.
- [14] 杨洁. 严重感染/感染性休克对亚胺培南 PK/PD 影响的临床研究[D]. 南京: 东南大学, 2019.
- [15] 曹培明, 杨梅, 沈明, 等. 复方磺胺甲噁唑治疗耐多药和广泛耐药结核病的临床研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(19): 2703-2705.
- [16] SINGLAS E, COLIN J N, ROTTEMBOURG J, et al. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole-trimethoprim combination during chronic peritoneal dialysis: effect of peritonitis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 21(5): 409-415.
- [17] KLINKER H, LANGMANN P, ZILLY M, et al. Drug monitoring during the treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. *J Clin Pharm Ther*, 1998, 23(2): 149-154.
- [18] BLASER J, JOOS B, OPRAVIL M, et al. Variability of serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole during high dose therapy[J]. *Infection*, 1993, 21(4): 206-209.
- [19] HUGHES W T, FELDMAN S, CHAUDHARY S C, et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia[J]. *J Pediatr*, 1978, 92(2): 285-291.
- [20] CHANG H M, TSAI H C, LEE S S J, et al. High daily doses of trimethoprim/ sulfamethoxazole are an independent risk factor for adverse reactions in patients with pneumocystis pneumonia and AIDS[J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(6): 314-319.
- [21] SHIMIZU Y, HIRAI T, OGAWA Y, et al. Characteristics of risk factors for acute kidney injury among inpatients administered sulfamethoxazole/trimethoprim: a retrospective observational study[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2022, 8(1): 20.
- [22] MAYO CLINIC. Test definition: SFZ sulfamethoxazole, serum[EB/OL]. [2024-05-22]. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/8238#Clinical-and-Interpretive>.
- [23] SATTLER F R, COWAN R, NIELSEN D M, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for

- treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study[J]. *Ann Intern Med*, 1988, 109 (4) : 280-287.
- [24] LARRUSKAIN J, IDIGORAS P, MARIMÓN J M, et al. Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (6) : 2995-2998.
- [25] WALLACE R J, SEPTIMUS E J, WILLIAMS T W, et al. Use of trimethoprim- sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*[J]. *Rev Infect Dis*, 1982, 4 (2) : 315-325.
- [26] ZELENITSKY S A, IACOVIDES H, ARIANO R E, et al. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an *in vitro* infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 51 (1) : 39-43.
- [27] BURMAN L G. The antimicrobial activities of trimethoprim and sulfonamides[J]. *Scand J Infect Dis*, 1986, 18 (1) : 3-13.
- [28] CRAIG W A, ANDES D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15 (3) : 255-259.
- [29] LACEY R W, ROGERSON J G, STOKES A. Antimicrobial effects of trimethoprim and sulphadiazine in infected urine and blood[J]. *J Med Microbiol*, 1980, 13 (1) : 121-132.
- [30] NIGHTINGALE C H, AMBROSE P G, JR T M F. Community-acquired respiratory infections : antimicrobial management[M]. New York : CRC Press, 2003.
- [31] ALSAAD N, VAN ALTENA R, PRANGER A D, et al. Evaluation of co-trimoxazole in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42 (2) : 504-512.
- [32] CHENG A C, MCBRYDE E S, WUTHIEKANUN V, et al. Dosing regimens of cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) for melioidosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 (10) : 4193-4199.
- [33] 潘欢妍, 祁慧, 梁培, 等. 重症耶氏肺孢子菌肺炎患者复方磺胺甲噁唑血药浓度监测的临床研究 [J]. *中南药学*, 2023, 21 (6) : 1653-1658.
- [34] 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.
- [35] DAO B D, BARRETO J N, WOLF R C, et al. Serum peak sulfamethoxazole concentrations demonstrate difficulty in achieving a target range : a retrospective cohort study[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2014, 76 : 104-109.
- [36] SCHULZ M, SCHMOLDT A, ANDRESEN-STREICHERT H, et al. Revisited : Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics[J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1) : 195.
- [37] WILSON J W. Nocardiosis : updates and clinical overview[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87 (4) : 403-407.
- [38] SMEGO R A, MOELLER M B, GALLIS H A. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections[J]. *Arch Intern Med*, 1983, 143 (4) : 711-718.
- [39] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement : Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (1) : 96-128.
- [40] MASCHMEYER G, HELWEG-LARSEN J, PAGANO L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (9) : 2405-2413.
- [41] NGUYEN A T, GENTRY C A, FURRH R Z. A comparison of adverse drug reactions between high- and standard-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the ambulatory setting[J]. *Curr Drug Saf*, 2013, 8 (2) : 114-119.
- [42] GENTRY C A, NGUYEN A T. An evaluation of hyperkalemia and serum creatinine elevation associated with different dosage levels of outpatient trimethoprim- sulfamethoxazole with and without concomitant medications[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (12) : 1618-1626.
- [43] SCHULZ M, IWERSEN-BERGMANN S, ANDRESEN H, et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1, 000 drugs and other xenobiotics[J]. *Crit Care*, 2012, 16 (4) : R136.
- [44] 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.
- [45] PAAP C M, NAHATA M C. Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction[J]. *DICP Ann Pharmacother*, 1989, 23 (9) : 646-654.
- [46] SIBER G R, GORHAM C C, ERICSON J F, et al. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function[J]. *Rev Infect Dis*, 1982, 4 (2) : 566-578.
- [47] STEVENS R C, LAIZURE S C, WILLIAMS C L, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of 20-mg/kg/day trimethoprim and 100-mg/kg/day sulfamethoxazole in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35 (9) : 1884-1890.
- [48] WILSON J W, ESTES L L. Mayo clinic antimicrobial therapy : quick guide (Mayo Clinic Scientific Press) [M]. 3rd. Oxford : Oxford University Press, 2018.
- [49] NAHATA M C. Dosage regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole (TPM/SMX) in patients with renal dysfunction[J]. *Ann Pharmacother*, 1995, 29 (12) : 1300.
- [50] FISHMAN J A, GANS H; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33 (9) : e13587.
- [51] KOVACS J A, MASUR H. *Pneumocystis carinii* pneumonia : therapy and prophylaxis[J]. *J Infect Dis*, 1988, 158 (1) : 254-259.
- [52] LEE B L, MEDINA I, BENOWITZ N L, et al. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of *Pneumocystis* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) . Evidence of

- drug interactions[J]. Ann Intern Med, 1989, 110 (8): 606-611.
- [53] KOSAKA M, USHIKI A, IKUYAMA Y, et al. A four-center retrospective study of the efficacy and toxicity of low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis pneumonia* in patients without HIV infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (12): e01173-17.
- [54] SAYAR E, SAHIN S, CEVHEROGLU S, et al. Development and validation of an HPLC method for simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in human plasma[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2010, 35 (1-2): 41-46.
- [55] GREBE S K, SINGH R J. LC-MS/MS in the clinical laboratory- Where to from here?[J]. Clin Biochem Rev, 2011, 32 (1): 5-31.
- [56] GONZALEZ D, MELLONI C, POINDEXTER B B, et al. Simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in dried plasma and urine spots[J]. Bioanalysis, 2015, 7 (9): 1137-1149.
- [57] EL-NAJJAR N, HÖSL J, HOLZMANN T, et al. UPLC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of 10 antibiotics used in intensive care units[J]. Drug Test Anal, 2018, 10 (3): 584-591.
- [58] FATICA E, FABER J, GAFFRON C, et al. Quantification of serum sulfamethoxazole and trimethoprim by ultra-fast solid-phase extraction-tandem mass spectrometry[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42 (5): 724-732.

收稿日期: 2024-02-28 修回日期: 2024-05-26

· 简讯 ·

## 《中国感染与化疗杂志》征稿征订启事

《中国感染与化疗杂志》由教育部主管，复旦大学附属华山医院主办，复旦大学附属华山医院抗生素研究所承办，由著名感染性疾病诊治及抗感染药物临床应用专家张婴元教授任主编。本刊为全国一级学术刊物，国际标准连续出版物号 ISSN 1009-7708，国内统一连续出版物号 CN 31-1965/R。本刊旨在通过学术交流提高感染性疾病的诊断及抗感染治疗水平。刊登稿件内容为：①感染性疾病的病原诊断研究，包括细菌、支原体、衣原体、真菌、病毒和寄生虫等病原；②抗感染新药临床评价；③细菌耐药性监测、细菌耐药机制研究；④医院感染防治；⑤抗感染药物体外、体内药效学研究；⑥抗感染药物临床药动学研究；⑦抗感染药物药理、毒理实验研究；⑧感染性疾病诊治临床经验、病例报道等。

本刊已加入的国内主要数据库有：国家科技部中国科技论文统计源期刊（核心期刊）、中国科学引文数据库（CSCD）以及中国学术期刊综合评价数据库等，并入编北京大学出版社出版的《中文核心期刊要目总览》2023年版之临床医学类的核心期刊。已加入的国外主要数据库有：荷兰《医学文摘》，WHO 西太平洋地区医学索引（WPRIM），Scopus 数据库等。

在 2023 年版中国科技期刊引证报告（扩刊版）中影响因子 3.842，在 2023 年版中国科技期刊引证报告（核心版）中影响因子 2.292，在感染性疾病学、传染病学类期刊中排名第二。

本刊采用网上投稿系统，投稿网址为 <http://kghl.cbpt.cnki.net>。进入该网址后：作者可点击“作者工作区”，然后按提示进行网上投稿；稿件要求详见本刊“投稿须知”。需“投稿须知”者可进入本刊编辑部网站 [www.cjjc.com.cn](http://www.cjjc.com.cn) 下载。

本刊为双月刊（逢单月出版），大 16 开本，每期定价 20 元，全年 120 元。由全国邮局统一发行，邮发代号 4-686，全国各地邮局（所）均可办理订阅，也可直接向本编辑部邮购。2008 年起对国外发行，国外发行代号 BM3603。欢迎踊跃投稿及订阅。订阅电话：021-52888194；021-52888197。