

文章编号:1672-3384(2004)-02-0019-06

熟悉药代动力学/药效学特征 合理应用抗生素

【作者】 肖永红

北京大学临床药理研究所 (北京 100083)

【中图分类号】 R969;R978.1

【文献标识码】 B

药代动力学与药效学是药理学研究的两个方面,前者探讨药物进入机体后的命运,即药物的吸收、分布、代谢与排泄规律;后者研究药物作用机制与效能。药物发挥药理作用,必须作用于机体特定部位(如受体、酶),这种特异结合的强度与持续时间和药物性质及浓度有关;药代动力学过程影响药效发挥,药代动力学与药效学是相互关联的两个方面^[1]。

1 抗生素药效学概念

1.1 细菌药物敏感性

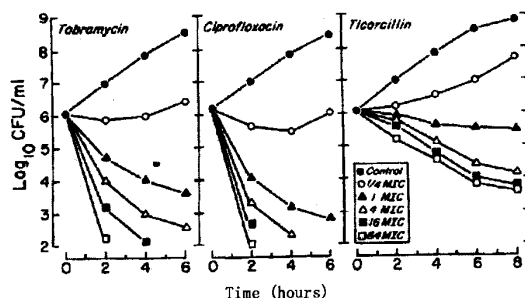
反映抗生素的抗菌活性,测定细菌对特定抗生素的敏感性的方法包括定性纸片扩散法(K-B法)与最小抑菌浓度、最低杀菌浓度(MIC、MBC)测定。

1.2 杀菌曲线

将受试菌与一定浓度的抗生素共同孵育,在不同时间点进行菌落计数,以时间为横坐标、以细菌数的对数值为纵坐标所绘制的曲线。该曲线可反映抗生素杀灭细菌的动态过程与杀菌效率。当抗生素浓度为抑菌浓度(MIC)或以上浓度时,杀菌曲线有两种情况,一为细菌量随时间延长逐渐减少,另一种情况为细菌量随时间变化不明显,曲线呈近水平状,表明前一种抗生素具有杀菌作用,为杀菌剂,而后一种抗生素只具有抑菌作用,为抑菌剂。

进一步研究发现,随着抗生素浓度逐渐增加,杀菌曲线斜率的负值也逐渐加大,杀菌曲线变得逐渐陡直,但当抗生素浓度增加到一定程度后(如4MIC),再增加其浓度又有两种可能,一则曲线斜率随之增加,另一曲线斜率不再增加,表明前者杀菌作用与浓度有密切关系,而后者杀菌作用不完全依赖于抗生素浓度,分别称这两类抗生素为浓度依赖性抗生素(con-

centration dependent antibiotics)与非浓度依赖性抗生素(non-concentration dependent antibiotics)或时间依赖性抗生素(time dependent antibiotics)(见图1)。



注 Tobramycin: 妥布霉素
Ciprofloxacin: 环丙沙星
Ticorecillin: 替卡西林

图1 抗生素杀菌作用与药物浓度关系

妥布霉素、环丙沙星属于浓度依赖性抗生素。

替卡西林则属于非浓度依赖性抗生素。

1.3 联合抗菌作用

两种抗生素联合可以产生协同、相加、无关与拮抗4种结果。典型的协同抗菌联合有β内酰胺类与氨基糖苷类、两性霉素B与氟胞嘧啶、磺胺与甲氧苄啶联合。

1.4 抗生素后效应

细菌与抗生素接触一定时间,除去抗生素后,细菌恢复生长的延迟现象称抗生素后效应(post antibiotic effect, PAE)。PAE在不同抗生素、不同细菌持续时间有很大差别,且受抗生素浓度、作用时间等影响。一般来说,所有抗生素对革兰阳性菌均有PAE,对革兰阴性菌只有抑制细菌核酸或蛋白质合成的抗生素具有PAE,β内酰胺类抗生素缺乏PAE,但碳青霉烯

类(如亚胺培南)有1~2h的PAE。两性霉素B、氟胞嘧啶对真菌也具有PAE,但三唑类抗真菌药物没有。

体外抗生素药效学指标虽可部分反映抗生素的抗菌效果,但由于体内外情况差别极大,体外药效学测定结果只能供临床用药参考。

1.5 抗生素体内药效学

抗生素体内药效学包括动物实验确定ED₅₀、ED₉₀,临床研究观察抗生素临床疗效与细菌学疗效。

2 抗生素药代动力学/药效学关联研究

在上述有关抗生素药效学的研究中,无论体内或体外研究,研究目的均单纯局限于抗生素药理效果,即给药与反应,但在临床实践中,人体用药以后,药物在体内浓度及各器官组织分布随时间发生改变。药物体内过程的改变对抗生素药效有何影响也无法了解,只有通过药代动力学与药效学关联研究(PK/PD),揭示药代动力学参数与药效学关系,寻找适当PK/PD参数,指导临床合理用药。

在抗生素药代动力学与药效学关联研究中,涉及常用药代动力学参数有C_{max}、AUC_{0~24}、T_{1/2}等,由于抗生素作用于靶位的浓度无法测定,常用MIC代表药效学参数进行PK/PD研究;衍生PK/PD参数有AUC_{0~24}/MIC、C_{max}/MIC与T>MIC(血药浓度维持在抗生素对致病菌的MIC以上的时间),研究这些参数与抗生素疗效的关系,如细菌清除情况、感染治愈情况等(见图2)。

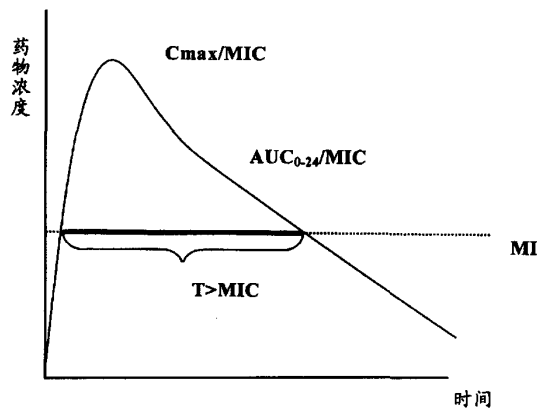


图2 抗生素PK/PD关系图

大量体外、动物与临床研究表明,反映浓度依赖性抗生素与非浓度依赖性抗生素药理效果的PK/PD参数不相同。就浓度依赖性抗生素而言,抗生素的杀菌效果主要与药物浓度有关,如氨基糖苷类、喹诺酮类,此时AUC_{0~24}/MIC能较好预测抗生素的临床疗效,实际上反映了进入人体药物总量与细菌间的相互作用,临床用药应注意每日给药量,而给药次数在药量足够时可以减少,对每日一次大剂量给药者可简化为C_{max}/MIC;相反,对于非浓度依赖性抗生素,如β内酰胺类,发挥杀菌活性需一定药物浓度和维持较长时间,此时T>MIC反映了细菌与抗生素接触时间对药物效果的影响,能较好预测抗生素临床疗效。研究表明,要取得较好临床疗效,β内酰胺类抗生素的T>MIC需要超过40%,喹诺酮类AUC_{0~24}/MIC必须高于125,氨基糖苷类C_{max}/MIC最好在10以上。各种抗生素PK/PD治疗参数见表1^[2,3]。

表1 预测抗生素疗效PK/PD参数

抗生素类别	PK/PD参数	药物
时间依赖性 (短PAE)	T>MIC	青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、大环内酯类、克林霉素、氟胞嘧啶
时间依赖性 (长PAE)	AUC _{0~24} /MIC	链阳霉素、四环素、万古霉素、替考拉宁、氟康唑、阿齐霉素、噁唑烷酮类
浓度依赖性	AUC _{0~24} /MIC或 C _{max} /MIC	氨基糖苷类、氟喹诺酮类、daptomycin、酮内酯、甲硝唑、两性霉素B

3 抗生素PK/PD研究的临床应用

抗生素PK/PD研究综合考虑了药代动力学与药效学特征以指导药物研究与临床使用,已广泛应用于药物开发、基础研究以及临床用药等各方面,在临床用药方面的价值可归纳如下:

3.1 临床给药方案的制定与优化

3.1.1 β内酰胺类抗生素PK/PD研究与临床应用

青霉素G是第一个应用于临床的β内酰胺抗生

素,由于该药半衰期短,最初常反复多次给药,以取得临床疗效。20世纪40年代,Eagle等进行了青霉素G的药效学研究,动物实验发现给药方案中所存在的无药间歇使治愈时间延长,少量多次给药较大量少次给药更有效,血清2~5倍MIC浓度与杀菌作用关系密切^[4]。

β 内酰胺抗生素属于时间依赖性抗生素,对革兰阳性菌有1~3h的PAE,对革兰阴性菌,除碳青霉烯有最长2h的PAE外,其余药物缺乏PAE。对常见细菌感染, $T > MIC$ 期望值一般为:碳青霉烯类20%~25%,青霉素类20%~35%,头孢菌素类35%~55%。Gerber等对中性粒细胞减少的小鼠一次给予或分次给予替卡西林治疗铜绿假单胞菌感染,两者均可达到清除细菌的目的,但一次给药(C_{max}/MIC 为20:1)并不比分次给药(C_{max}/MIC 为5:1)细菌清除更快^[3]。大量动物实验与临床研究证明, β 内酰胺抗生素能以较少的用量量与社会成本获取更好疗效。头孢他啶对大鼠革兰阴性菌感染 ED_{50} ,单次注射给药剂量为持续静脉滴注的65倍,原因在于后者 $T > MIC$ 的时间远较前者长。

美国Hartford医院就 β 内酰胺抗生素间歇注射给药与持续静脉滴注进行了研究^[5,6]。第一项研究以头孢呋辛每日持续静脉滴注750mg与1500mg,tid,静脉注射治疗社区获得性肺炎,两种方案的血药稳态浓度为 (13.25 ± 6.29) mg/L,高于致病菌 MIC_{90} 2~4倍,结果两组病人总体治愈率相同,但两者用量量分别为 (5.9 ± 3.2) g与 (8.0 ± 3.4) g,日均相关费用分别为 (63.64 ± 30.95) 美元与 (83.85 ± 34.82) 美元,具有统计学差异。另一研究比较头孢他啶每日3g持续静脉滴注与2g,tid,静脉注射,合并使用妥布霉素qd,治疗ICU肺炎,结果两组有效率分别为94%与83%,没有显著性差别;但前者用量量明显较后者少,日均费用有显著性差别,分别为 (625.69 ± 387.84) 美元与 (1004.64 ± 429.95) 美元。 β 内酰胺抗生素的持续静脉滴注更能体现药物经济学原则,值得深入研究。

3.1.2 氨基糖苷类长间隙给药方案的PK/PD基础

氨基糖苷类抗生素属浓度依赖性杀菌药物,预测其临床疗效的主要PK/PD参数为 C_{max}/MIC 。但长期以来由于惧怕氨基糖苷类药物可能发生的耳、肾毒性,临床用药以采用小剂量多次给药为主,近年来有关该类药物PK/PD与毒理研究结果表明,氨基糖苷类药物长间隙给药既不降低疗效,还可减少不良反应的产生^[7~12]。

临床研究证实,随着氨基糖苷类 C_{max}/MIC 的增加,临床有效率增加; C_{max}/MIC 为8~12时,可获得90%以上的临床有效率。Kashuba等分析了78例用氨基糖苷类治疗的院内感染病人,结果显示 $C_{max}/MIC > 4.5$ 时,在治疗第7天体温和白细胞恢复正常的病例数为86%; $C_{max}/MIC > 4.7$ 时为89%; $C_{max}/MIC \geq 10$ 时为90%以上。

氨基糖苷类抗生素qd用药方案提供了使血清峰浓度与MIC的比率达到最大的机会,从而获得最佳的杀菌作用和临床疗效。Hitt等在健康成人中静脉给予庆大霉素7mg/kg,qd,峰浓度为 (20.28 ± 2.54) mg/L。即使细菌的MIC为2mg/L,峰浓度与MIC的比率可达到10:1,可达到90%以上的有效率。

氨基糖苷类具有确切的PAE,且随着药物浓度升高,PAE时间延长。体外实验显示粘质沙雷菌暴露于2倍MIC的庆大霉素和奈替米星,PAE持续时间分别为2.7h和2.8h,而4倍MIC时分别为5.9h和8.2h。qd给药方案可使血清峰浓度升高,PAE时间延长。

体外、动物及临床试验均显示细菌暴露于氨基糖苷类抗生素后,很快出现对抗生素的杀菌作用暂时的、可逆的不应答反应现象,即适应性耐药。适应性耐药发生的确切机制尚未阐明,可能与药物进入细菌体所需的主动转运系统的关闭有关。当革兰阴性细菌暴露于氨基糖苷类抗生素时,首先是氨基糖苷类抗生素的阳离子和细菌膜脂多糖上的阴离子发生浓度依赖的被动结合,然后通过至少两个能量依赖过程(EDP I、EDP II)将被结合的药物主动转运到细菌细胞内,使细胞内的药物浓度是细胞外的100倍以上。适应性耐药可能是由于第二个能量依赖的主动转运系统(EDP II)关闭,药物不能转

运到细菌细胞内所致。

细菌对氨基糖苷类抗生素的适应性耐药在给药后 2h 发生, 6~16h 耐药性最高, 24h 细菌的敏感性部分恢复, 40h 左右完全恢复; 耐药性持续的时间与药物的清除半衰期有直接的关系, 一般为 14~18 个半衰期。铜绿假单胞菌和其他需氧革兰阴性杆菌若连续不断地暴露于氨基糖苷类, 耐药性加强, 需在无药物的培养基上生长几小时敏感性才能恢复, 而且由一种氨基糖苷类诱导的适应性耐药对其他氨基糖苷类有交叉耐药。

临床传统的给药方案, 通常以 8~12h 间隙给药, 而在此时正好细菌适应性耐药性最强, 氨基糖苷类的再次暴露, 不仅起不到杀菌作用, 反而会使耐药性加强。相反, 采用 qd 的给药方案, 再次给药时细菌已恢复对药物的敏感性, 可获得良好的杀菌效果。

氨基糖苷类抗生素毒性作用的关键是药物进入内耳和肾细胞内, 如果能减少吸收或增加药物从细胞内的排泄, 积累在细胞内的药物量将减少, 故耳、肾毒性降低。研究发现内耳、肾细胞摄取氨基糖苷类的过程是一个饱和过程, 在低浓度时内耳和肾细胞对氨基糖苷类摄取已趋饱和, 增加药物浓度, 摄取不会再增加, qd 给药时, 氨基糖苷类处于低浓度水平时间更长, 有利于药物从内耳、肾细胞排出, 并不会增加, 相反还有可能减少内耳和肾细胞内药物的积累。动物实验证实, 采用 qd 给药方案与传统给药方案相比, 肾皮质对妥布霉素和庆大霉素的积累更少。

Ji 等采用庆大霉素或妥布霉素治疗了 96 例老年病人, 分为两组, 一组为 4mg/kg, qd, 一组为 2mg/kg, bid, 结果两组在临床效果及细菌学疗效两方面无显著差别。Sanchez-Alcaraz 等采用同样的两个用药方案, 测得两组血清谷浓度均小于 2mg/L; 血清平均峰浓度 qd 组为 (11.00 ± 2.89) mg/L, bid 组为 (6.53 ± 1.45) mg/L, 二者比较有显著性差异; 两组临床疗效相似, qd 给药毒性反应更低。

Nicolau 等对 2 184 例成年病人给予 5~7mg/kg 的庆大霉素或妥布霉素, qd, 尽管这些病人中有

24% 的年龄 ≥ 70 岁, 有 37% 的治疗时间 $\geq 6d$, 但肾毒性的发生率仅为 1.2%, 3 例出现前庭毒性的临床表现; 随着治疗时间延长肾毒性增加, 治疗 6d 后发生率为 2%, 11d 后为 3.3%; 该院常规给药方案肾毒性发生率为 3%~5%。Gilbert 等比较两个给药方案血清肌酐水平变化, qd 组为 (0.2 ± 0.4) mg/dL, 传统组为 (0.2 ± 0.3) mg/dL, 二者比较无显著性差别。

由以上可见, 氨基糖苷类抗生素采用 qd 给药可获得最大的血清峰浓度, PAE 延长, 可防止适应性耐药的产生, 毒性作用有可能减轻, 临床疗效更好。一般推荐为庆大霉素、妥布霉素 5mg/(kg·d), 卡那霉素、阿米卡星 15mg/(kg·d), 奈替米星为 6.5mg/(kg·d)。老年患者、妊娠及哺乳期妇女、肾功能不全、透析病人、烧伤、腹水、肠球菌心内膜炎、假单胞菌感染、粒细胞减少症、肝硬化、肥胖等患者的用药方案需要进一步研究。

3.1.3 喹诺酮类抗菌药 PK/PD 研究与临床应用 喹诺酮类属于浓度依赖性抗菌药物, PK/PD 疗效预测指标包括 C_{max}/MIC 与 AUC_{0-24}/MIC 。喹诺酮类抗菌药研究开发进展较快, 相应 PK/PD 研究结果较为丰富, 但不同研究中存在一定差别, 不同细菌、不同药物以及药物体内过程 (如蛋白结合率) 均对 PK/PD 有影响。

Craig 等利用非粒细胞减少小鼠肺炎链球菌感染研究了环丙沙星、左氧氟沙星、西他沙星、莫西沙星、吉米沙星、加替沙星 6 种喹诺酮类药物 PK/PD, 结果表明 AUC_{0-24}/MIC 与小鼠 5d 生存率、第一日细菌减少量相关性好, 90% 动物生存率 AUC_{0-24}/MIC 预测值 (34 ± 4) ; 血液中游离药物较全部药物 AUC_{0-24}/MIC 与动物保护效果相关性更好, R^2 分别为 82% 与 74%^[13]。

AUC_{0-24}/MIC 对预测喹诺酮类抗菌药治疗中细菌出现耐药也有价值, 一组院内肺部感染患者, 大部分为革兰阴性菌感染, 以环丙沙星治疗, 如果 AUC_{0-24}/MIC 在 100 以上, 细菌产生耐药的机会 < 10%, AUC_{0-24}/MIC 在 100 以下, 80% 以上细菌产

生耐药。在临床应用中对革兰阴性菌可达到 AUC_{0-24}/MIC 125 以上的最低要求, 对阳性菌 AUC_{0-24}/MIC 常难以达到 30 的预期值^[14,15]。

新喹诺酮类抗菌药在抗菌活性、药代动力学参数方面有较大改善, 药效学特征也与较早开发的喹诺酮类有所不同。Preston 等评价左氧氟沙星在泌尿系统、皮肤、肺部感染治疗中的 PK/PD, 当 $C_{max}/MIC > 12.2$ 时, 细菌清除率为 100%, 在 < 12.2 时细菌清除率仅 80.8%。喹诺酮类抗菌药 C_{max}/MIC 与 AUC_{0-24}/MIC 关系较为密切, 若 C_{max}/MIC 不能达到 10 以上时, AUC_{0-24}/MIC 对预测疗效较为可靠, 如肺炎链球菌感染, AUC_{0-24}/MIC 30 以上是取得治疗效果的保证。另一组随机双盲研究比较左氧氟沙星与加替沙星治疗肺炎与慢性支气管炎急性发作 AUC_{0-24}/MIC 情况, 两种药物取得确定治疗效果的 AUC_{0-24}/MIC 应为 33。

在喹诺酮类治疗中细菌耐药性的产生也与 PK/PD 有关, 如肺炎链球菌耐药发生率由高到低依次为环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星^[16,17]。

综上所述, 喹诺酮类预期取得较好疗效的 AUC_{0-24}/MIC 值分别为革兰阴性菌与铜绿假单胞菌 125, 革兰阳性菌 30; 预防革兰阴性菌治疗中产生耐药性 AUC_{0-24}/MIC 值为 100, 对厌氧菌感染尚需进行更多研究。在保证 AUC_{0-24}/MIC 取得预期值的情况下, 喹诺酮类可采用 qd 用药方案, 如左氧氟沙星、加替沙星 400mg, qd。

3.1.4 大环内酯类 PK/PD 特征 大环内酯类药物从 PK/PD 分类属于时间依赖性抗生素, 但由于各药物在体内情况及药效特征差异, 难于用某一参数描述 PK/PD 特性。就克拉霉素、罗红霉素而言, 当血浓度较高时, $T > MIC$ 对临床治疗效果有相关性, 当血浓度较低时还需考虑 AUC 情况, 一般 $T > MIC$ 的期望值应在给药间隔 50% 以上。阿齐霉素具有较长 PAE, 其 PK/PD 参数理论上应该为 AUC_{0-24}/MIC , 而非 $T > MIC$, 但有关研究结果差别较大, 没有较为统一的结论, 有必要进行较为广泛的研究。酮内酯

类药物 telithromycin 属于浓度依赖性抗生素, 体外与动物实验均表明 AUC/MIC 为较好 PK/PD 指标; 另一研究中的酮内酯类药物 ABT-733 则为时间依赖性抗生素^[18-20]。

大环内酯类药物与其他抗生素不同, 该类药物治疗在组织与细胞内浓度常较同期血浓度高, 在研究其 PK/PD 时必须加以考虑^[18]。如按常规剂量克拉霉素 500mg, bid, po, 阿齐霉素 250mg, qd, po, 所达到的稳态血药浓度分别为 2mg/L、0.1mg/L, 对肺炎链球菌 MIC_{90} 分别为 0.015mg/L 与 0.12mg/L, 可见只有克拉霉素 $T > MIC$ 在给药间隔的 100%, 阿齐霉素则十分有限, 然而临床上两种药物均能发挥治疗作用。但是不以血药浓度为分析基础, 将感染部位药物(支气管上皮分泌物)浓度结合 MIC 进行分析可以发现, 两者在感染部位 $T > MIC$ 均为 100%。同样, 对于细胞类感染病原, 细胞内药物浓度 $T > MIC$ 也在 100%, 如对嗜肺军团菌、肺炎衣原体^[19]。

3.2 抗生素 PK/PD 研究指导经验用药

抗生素种类繁多, 适应证各不相同, 但对某种特定感染常有多种药物可供选择, 选择何种药物能有更好治疗效果、最少的不良反应与最适当的药物经济学, 是临床医师必须认真思考的问题。

急性中耳炎是临床常见的感染, 特别在儿童多发。急性中耳炎致病菌以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌为主, 可供选择的药物包括阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢克罗、头孢丙烯、头孢呋辛酯、头孢地尼、头孢泊肟酯、头孢曲松、阿齐霉素、克拉霉素等, 临床用药需结合细菌耐药性、抗生素 PK/PD 参数、患者依从性等考虑。

就 PK/PD 而言, 阿齐霉素属于浓度依赖性抗生素, AUC_{0-24}/MIC 期望值应在 30 以上, 但阿齐霉素口服 500mg 所得 AUC_{0-24} 仅为 3.39mg/(L·h), 而该药对上述细菌的 MIC_{90} 值大多在 2mg/L 以上, 所得 AUC_{0-24}/MIC 远远低于 30, 临床用药可能归于失败。克拉霉素情况也大致如此^[20]。

青霉素类与头孢菌素属于时间依赖性抗生素, T

> MIC 为 PK/PD 预测参数,期望值应该 >40%,临床才能取得良好抗感染治疗效果。近年来随着耐青霉素肺炎链球菌流行,在常规推荐剂量下,能满足 T > MIC 要求的药物主要限于阿莫西林、头孢丙烯、头孢呋辛酯、头孢泊肟酯、头孢地尼、头孢曲松等。

结合药物经济学与患者依从性等考虑,对急性中耳炎治疗,选用阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢丙烯、头孢地尼等口服药物为主,头孢曲松可作为二线治疗药物,而选用大环内酯类药物则需要慎重。

利用 PK/PD 研究结果,同样对其他感染经验治疗药物选择有参考价值,如院内感染肺炎、耐青霉素肺炎链球菌感染、产 ESBLs 细菌感染等。

【参考文献】

- [1] Craig WA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1997, 26: 1
- [2] Blaser J. In vitro model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drug with different half-lives. *J Antimicrob Chemother* 1985, 15 (suppl A): 125
- [3] Gerber A, Brubber H, Feller C, et al. Antibiotic therapy of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in normal and granulocytopenic mice: comparison of murine and human pharmacokinetics. *J Infect Dis* 1986, 153: 90
- [4] Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on therapeutic efficacy of penicillin: Importance of aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels *Am J Med* 1950, 9: 280
- [5] Ambrose Pg, Quintiliani R, Nightingale CH, et al. Continuous vs intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Prac* 1998, 7: 463
- [6] Nicolau DP, McNakk J, Lacy MK, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous and intermittent ceftazidime during the treatment of nosocomial pneumonia. *Clin Drug Invest* 1999, 18: 133
- [7] Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, et al. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram negative bacteria. *Antimicrob Agent Chemother* 1999, 43: 1623
- [8] Hitt CM, Klesper ME, Nightingale CH, et al. Pharmacoeconomic impact of a once daily aminoglycoside administration. *Pharmacotherapy* 1997, 17: 810
- [9] Mingiot - Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agent Chemother* 1999, 43: 727
- [10] Mingiot - Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agent Chemother* 1999, 43: 1003
- [11] Sanchez - Alcaraz A, Vargas A, Quintana MB, et al. Therapeutic drug monitoring of tobramycin: once - daily versus twice - daily dosage schedules. *J Clin Pharm Ther* 1998, 23: 367
- [12] Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once - daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agent Chemother* 1995, 39: 650
- [13] Craig WA, Andes DR. Correlation of the magnitude of the AUC₂₄/MIC for 6 fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* with survival and bactericidal activity in an animal model. *Program & Abstracts of 40th ICAAC*, Sept 17 - 21, 2000, Canada
- [15] Lacy MK, Lu w, Xu X, et al. Pharmacodynamic comparison of levofloxacin, ciprofloxacin and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in a in vitro model of infection. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 672
- [16] Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistant in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42: 521
- [17] Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 2): S24
- [18] Den Hollander JG, Knudson JD, Mouton JW, et al. Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin in vitro and in vivo. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42: 377
- [19] Foulds G, Shephard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue. *J Antimicrob Agent* 1990; 25 (suppl A): 73
- [20] Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin in vitro against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agent Chemother* 2001; 45: 23
- [21] Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions. *Antimicrob Agent Chemother* 1996; 40: 75