

# 哌拉西林 / 他唑巴坦延长输注时间的优化给药方案与传统给药方式用于治疗医院获得性肺炎的研究

吕扬 闫昭 王东浩 董伟林 杨洋 夏睿

**【摘要】目的** 观察哌拉西林 / 他唑巴坦(TZP)延长输注时间治疗医院获得性肺炎(HAP)患者的血药浓度并评价临床疗效。**方法** 选取 2012 年 3 月 1 日至 10 月 31 日收入本院重症监护病房(ICU)HAP 患者 50 例,其细菌学药敏结果提示 TZP 最低抑菌浓度(MIC)值为 8 mg/L 或 16 mg/L,按完全随机化方法分为治疗组(25 例)和对照组(25 例),对照组治疗方案为 TZP 4.5 g,6 h 间断给药 1 次,每次 30 min 内静脉滴注完成;治疗组输注方案为 TZP 4.5 g,6 h 间断给药 1 次,输液泵持续静脉泵入 3 h。比较两组患者用药后 3 d 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、临床肺感染评分(CPIS)和降钙素原(PCT)水平;统计两组治疗成功率、补救治疗率、抗菌药物费用;于给药开始 0.5、1、2、3、4、6 h 取血,用超高效液相色谱法-串联质谱(UPLC-MS)分别测定哌拉西林、他唑巴坦血药浓度。**结果** 用药 3 d 后治疗组 PCT( $\mu\text{g/L}$ : $2.16 \pm 0.17$  比  $4.77 \pm 0.25$ )、CPIS(分, $6.21 \pm 1.14$  比  $6.92 \pm 1.35$ )及补救治疗率(12.0%比 52.0%)远远低于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),APACHE II 评分(分)略低于对照组( $21.38 \pm 7.37$  比  $22.15 \pm 5.46$ , $P > 0.05$ )。经积极补救治疗后,治疗组与对照组患者治疗成功率(88.0%比 80.0%)和复发率(4.2%比 7.7%)比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),但治疗组抗菌药物使用费用(元)明显低于对照组( $4330.38 \pm 1087.24$  比  $5506.15 \pm 1361.73$ , $P < 0.01$ ),抗菌药物疗程(d)明显短于对照组( $6.00 \pm 1.05$  比  $8.20 \pm 1.03$ , $P < 0.01$ )。监测铜绿假单胞菌、大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种 3 种细菌感染,治疗组给药 0.5~6 h TZP 血药浓度均大于 MIC 水平,但对照组在给药 2~3 h 后 TZP 血药浓度已降至 MIC 以下。治疗组血药浓度高于 MIC 持续时间占给药间隔的百分比(%T>MIC)平均为 86.82%,而对照组%T>MIC 平均 42.84%。**结论** 使用 TZP 延长输注时间的给药方案应用于由较高 MIC 值的革兰阴性菌所致的 HAP,其血药浓度更加稳定,临床疗效确切,治疗费用少。

**【关键词】** 哌拉西林 / 他唑巴坦; 革兰阴性菌; 最低抑菌浓度; 延长输注时间; 医院获得性肺炎

**Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion** Lü Yang\*, YAN Zhao, WANG Dong-hao, DONG Wei-lin, YANG Yang, XIA Rui. \*Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding author: WANG Dong-hao, Email: donghaow@medmail.com.cn

**【Abstract】Objective** To observe the serum concentration and evaluate clinical efficacy of piperacillin/tazobactam (TZP) prolonged infusion time in treatment of hospital acquired pneumonia (HAP). **Methods** Fifty HAP patients admitted to intensive care unit (ICU) from March 1 to October 31, 2012 were enrolled. The bacterial drug sensitivity results showed that the minimum inhibitory concentration (MIC) of TZP was 8 mg/L or 16 mg/L. According to completely randomized grouping method, the patients were divided into treatment group ( $n=25$ ) and control group ( $n=25$ ). The therapeutic regimen in control group was TZP 4.5 g, in regular infusion every 6 hours and finished in 30 minutes; the treatment group was TZP 4.5 g, in prolonged infusion every 6 hours by using infusion pump for continuous intravenous infusion 3 hours. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, clinical pulmonary infection score (CPIS) and procalcitonin (PCT) level were compared between the two groups 3 days after treatment. The treatment success rate, remedial treatment rate, antibiotic costs were recorded in both groups. Blood specimen was collected at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 hours at the beginning of administration, and the blood drug concentration of piperacillin and tazobactam was determined using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS). **Results** The PCT ( $\mu\text{g/L}$ : $2.16 \pm 0.17$  vs.  $4.77 \pm 0.25$ ), CPIS score ( $6.21 \pm 1.14$  vs.  $6.92 \pm 1.35$ ) and remedial treatment rate (12.0% vs. 52.0%) of the treatment group were significantly lower than those of the control group after administration for 3 days ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and APACHE II score was slightly lower than that in control group ( $21.38 \pm 7.37$  vs.  $22.15 \pm 5.46$ ,  $P > 0.05$ ). After active remedial treatment, there were no significant difference in the treatment success rate (88.0% vs. 80.0%) and relapse rate (4.2% vs. 7.7%) between treatment group and control group (both  $P > 0.05$ ). But the antibiotic costs (Yuan) in treatment group were significantly lower than that of control

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.008

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室(吕扬、闫昭、王东浩、杨洋、夏睿);天津医科大学药学院(董伟林)

通信作者:王东浩,Email: donghaow@medmail.com.cn

group ( $4330.38 \pm 1087.24$  vs.  $5506.15 \pm 1361.73$ ,  $P < 0.01$ ). The treatment course of antibacterials in treatment group was significantly shorter than that in control group ( $6.00 \pm 1.05$  vs.  $8.20 \pm 1.03$ ,  $P < 0.01$ ). The infection by *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* was monitored, TZP serum concentration administrated at 0.5–6 hours in the treatment group was higher than MIC, but in the control group, TZP blood concentration was lower than MIC after administration for 2–3 hours. In treatment group, the percentage of duration of blood drug level higher than MIC account for dosing interval ( $\%T > MIC$ ) was 86.82%, while in the control group, the  $\%T > MIC$  was 42.84%.

**Conclusion** TZP prolonged the infusion time dosing regimens using in Gram negative bacteria induced by high MIC value of HAP have more stable plasma concentration, curative clinical effect and reduce the cost of treatment.

**[Key words]** Piperacillin/tazobactam; Gram negative bacteria; Minimum inhibitory concentration; Prolonged infusion time; Hospital acquired pneumonia

重症感染、脓毒性休克目前仍是危及人类健康的主要问题<sup>[1]</sup>,临床上针对革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌重症感染较多应用碳青霉烯类抗菌药物,虽然在大多数情况下可获得较好的临床疗效,但仍不可避免地产生更多的耐药菌株和附加损害,而且增加医疗费用。利用抗菌药物的药效动力学和药代动力学理论,我们发现哌拉西林/他唑巴坦(TZP)作为时间依赖性抗菌药物,通过延长输注时间,增加游离药物浓度高于最低抑菌浓度(MIC)持续时间占给药间隔的百分比( $\%T > MIC$ ),可发挥其杀菌作用,成为研究的新方向。本研究以对 TZP 敏感但 MIC 为高值的医院获得性肺炎(HAP)患者为研究对象,试用实施延长 TZP 滴注时间的优化给药方案,与经典 30 min 输注方案对照,动态监测患者血药浓度并评估临床疗效。

## 1 资料与方法

本试验采用随机、前瞻性、对照研究,符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。并在 Clinical Trail 完成注册获批准,注册认证编号为:NCT01796717。

**1.1 病例选择:**选取 2012 年 3 月 1 日至 10 月 31 日天津市肿瘤医院重症监护病房(ICU)收治的确诊 HAP 患者 50 例,其中男性 29 例,女性 21 例;年龄 48~70 岁,平均( $66.34 \pm 3.08$ )岁。

**1.1.1 入组标准:**①性别不限,年龄 18~70 岁。②符合中华医学会、美国胸科医师学会和感染疾病学会的诊断标准<sup>[2-3]</sup>,诊断为 HAP 患者。病原菌为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种。根据细菌学药敏结果提示该病原菌对 TZP 敏感,其 MIC 为 8 mg/L 或 16 mg/L。

**1.1.2 排除标准:**①存在感染的临床表现并在入组前接受过系统抗感染治疗 >48 h; ②严重脓毒症伴低血压和/或存在器官功能障碍的证据(休克:收缩压 < 90 mm Hg 或舒张压 < 60 mm Hg,接受血管活性药物治疗 >4 h;肾损伤:尿量 < 20 ml/h 或 < 80 ml/4 h,急性肾衰竭需接受血液净化治疗,内生肌酐清除率 <

0.67 ml/s);③由 TZP 不敏感菌所致感染;④既往存在复杂因素所致反复肺部感染,如阻塞性肺炎、肺癌、肺脓肿、脓胸和活动性肺结核等;⑤对青霉素过敏者;⑥怀孕或哺乳期妇女;⑦任何可预计的可能增加患者风险或其他可干扰临床试验结果的因素。

**1.2 治疗方法:**按痰培养结果及 G<sup>-</sup>菌属的药敏结果,选择 TZP(商品名特治星)抗感染治疗。50 例患者按完全随机化原则分为对照组(25 例)及治疗组(25 例)。对照组治疗方案为 TZP 4.5 g,6 h 1 次,每次静脉滴注在 30 min 内完成;治疗组方案为 TZP 4.5 g,6 h 1 次,使用输液泵延长给药时间至 3 h。

**1.3 血样的采集及处理:**分别于给药开始的 0.5、1、2、3、4、6 h 采集静脉血 2 ml,置于肝素抗凝管中,立即离心 10 min,分离血浆,置于 -23 °C 冰箱冷冻,后转存于 -80 °C 低温冰箱贮存待测。

**1.4 血药浓度测定:**用超高效液相色谱法串联质谱(UPLC-MS),由天津市肿瘤医院药理基地实验室分别测定哌拉西林、他唑巴坦的血药浓度,标准品购置于中国食品药品检定研究院标准物质服务中心。

**1.5 临床疗效判定及观察指标:**比较两组患者用药后 3 d 时的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、临床肺感染评分(CPIS)、降钙素原(PCT)水平,判定临床疗效和细菌学疗效。如病原菌被清除、治疗显效且 CPIS < 6 分,视为治疗成功,并在 7 d 后停用 TZP;如治疗显效、停药后 5 d 内再次出现 CPIS > 6 分、且细菌学检查仍为原病原菌,视为复发;对于治疗无效、临床判断肺炎加重的患者,及时给予碳青霉烯类抗菌药物进行补救治疗。统计两组病例治疗成功率、疗程及抗菌药物的经济支出。

**1.6 统计学处理:**数据处理用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料先行正态性检验,正态分布者以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间(方差齐)比较用独立 t 检验;计数资料用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。计算两组患者血药浓度的均值,绘制血药浓度-时间散点图和半对数图。

2 结果

2.1 基线资料比较 (表 1~2): 两组患者接受 TZP 治疗前性别、年龄、体质指数 (BMI)、APACHE II 评分、CPIS 评分、PCT 等一般情况和指标对比差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 故两组具有可比性。

表 1 TZP 不同治疗方案两组 HAP 患者基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
对照组	25	15	10	67.04 $\pm$ 7.79	22.17 $\pm$ 1.79
治疗组	25	14	11	69.75 $\pm$ 5.97	23.67 $\pm$ 3.73

注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎, BMI: 体质指数

2.2 临床疗效 (表 2): 治疗组治疗成功率略高于对照组, 复发率略低于对照组 (均  $P>0.05$ )。经治疗后两组患者均未培养出泛耐药 G- 杆菌。治疗组抗菌药物所用费用明显少于对照组, 且疗程较对照组明显缩短 (均  $P<0.01$ )。

表 2 延长 TZP 输注时间对 HAP 患者临床疗效及经济支出的影响

组别	例数	成功率 [% (例)]	复发率 [% (例)]	抗菌药物疗程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	抗菌药物费用 (元, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	25	80.0 (20)	7.7 (2)	8.20 $\pm$ 1.03	5506.15 $\pm$ 1361.73
治疗组	25	88.0 (22)	4.2 (1)	6.00 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup>	4330.38 $\pm$ 1087.24 <sup>a</sup>

注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$

2.3 临床指标比较 (表 3): 治疗组 3 d APACHE II 评分呈现出低于对照组的趋势, 但尚无统计学差异 ( $P>0.05$ ); 而治疗组 CPIS、PCT 较对照组明显下降 (均  $P<0.05$ ), 补救治疗率亦明显降低 ( $P<0.01$ )。

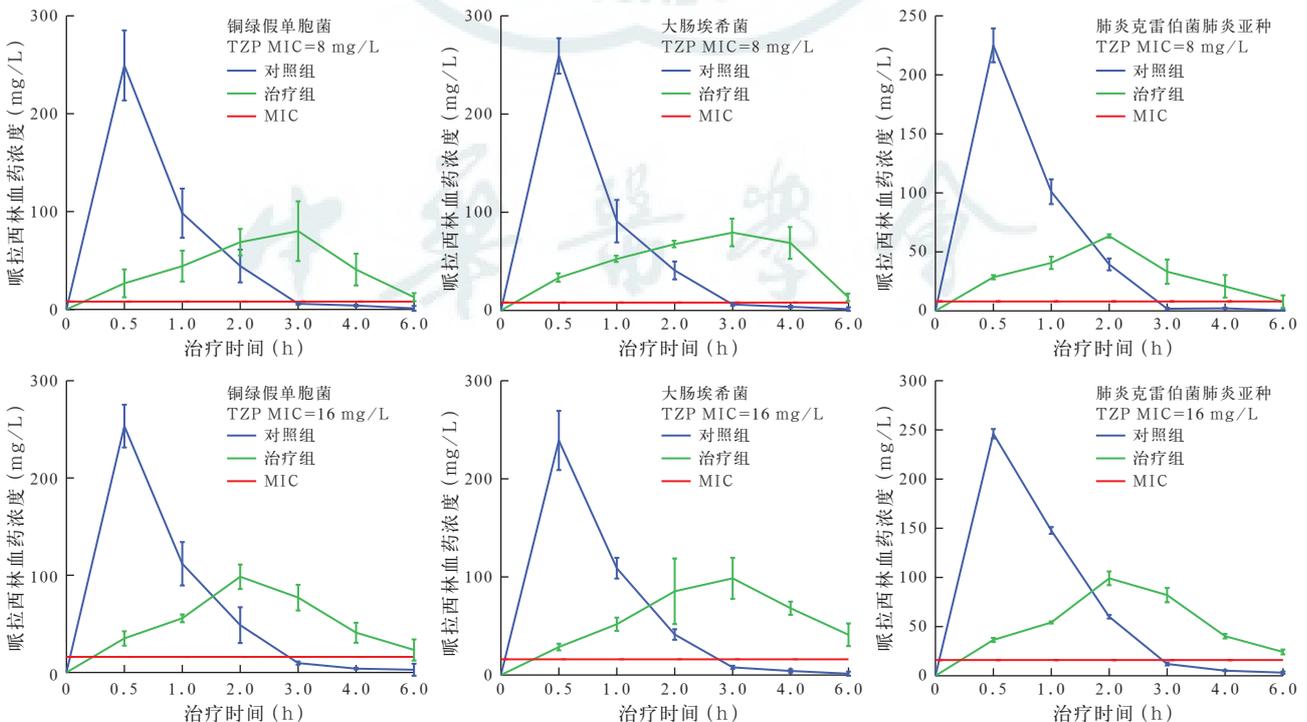
2.4 血药浓度监测结果

2.4.1 哌拉西林血药浓度 - 时间散点图 (图 1): 对照组给药 2~3 h 后哌拉西林血药浓度基本降至相应 MIC 水平以下; 但治疗组给药 0.5 h 后各时间点哌拉西林血药浓度均保持稳定且高于各自 MIC 水平。

表 3 TZP 不同治疗方案两组 HAP 患者用药前和用药 3 d 时的 APACHE II 评分、CPIS、PCT 及补救治疗率比较

组别	例数	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )		CPIS (分, $\bar{x} \pm s$ )		PCT ( $\mu\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )		补救治疗率 [% (例)]
		用药前	用药 3 d	用药前	用药 3 d	用药前	用药 3 d	
对照组	25	23.73 $\pm$ 6.73	22.15 $\pm$ 5.46	7.46 $\pm$ 1.30	6.92 $\pm$ 1.35	3.99 $\pm$ 0.98	4.77 $\pm$ 0.25	52.0 (13)
治疗组	25	23.17 $\pm$ 7.10	21.38 $\pm$ 7.37	7.17 $\pm$ 1.05	6.21 $\pm$ 1.14 <sup>a</sup>	5.51 $\pm$ 1.63	2.16 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	12.0 (3) <sup>a</sup>

注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎, APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, CPIS: 临床肺感染评分, PCT: 降钙素原; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$



注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎, MIC: 最低抑菌浓度

图 1 TZP 不同治疗方案两组 HAP 患者哌拉西林血药浓度 - 时间散点图

**2.4.2 TZP 血药浓度监测数据(表 4~5):**监测铜绿假单胞菌、大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种 3 种细菌感染, 两组患者应用 TZP 各时间点血药浓度监测结果对比显示, 治疗组给药 0.5~6 h TZP 血药浓度均大于 MIC 水平, 但对照组给药 2~3 h 后 TZP 血药浓度已降至 MIC 以下。治疗组血药浓度高于 MIC 持续时间占给药间隔的百分比 (%T>MIC) 平均为 86.82%, 而对照组 %T>MIC 平均为 42.84%。

**3 讨论**

目前我国细菌耐药形势异常严峻<sup>[4]</sup>, 国内报道 HAP 发病率为 1.3%~3.4%, 占整个院内感染的 29.5%~45.2%, 居各种院内感染之首<sup>[5]</sup>。中国医院内感染的抗菌药物耐药监测计划(CARES)、中国美罗培南敏感性监测(CMSS)等显示, 铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是 G<sup>-</sup>杆菌导致 HAP 感染最常见的致病菌<sup>[6]</sup>, 但是在过去的几年中, 这 3 种病原菌的耐药率却持续增高<sup>[7]</sup>。因此, 在抗感染治疗过

程中, 对抗菌药物种类、剂量及给药方式的选择至关重要, 迅速、准确、合理使用抗菌药物是此类肺炎治疗成功与否的关键<sup>[8]</sup>。

TZP 是广谱 β-内酰胺类抗菌药物哌拉西林和 β-内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的混合制剂, 同其他 β-内酰胺酶类抗菌药物一样也属于时间依赖性抗菌药物, 依据其药代动力学和药效动力学的特点, 以 %T>MIC 作为衡量杀菌效果指标<sup>[9-10]</sup>。临床上可以通过延长药物输注时间来达到增加 %T>MIC 以提高抗菌药物杀菌效果的作用<sup>[11]</sup>。临床一般将单次剂量延长输注时间至 3 h 以上定义为延长输注时间<sup>[11]</sup>。

β-内酰胺抗菌药物发挥作用的靶部位在细菌细胞壁, 抗菌药物通过酰基化细菌细胞壁的蛋白质活性部分并使其失活, 对非活性部分永久性修饰以确保其非活性状态, 从而使细菌崩解。由于抗菌药物结合细菌并使其酰基化的部位数目有限, 一旦酰基化的结合部位饱和, 其杀菌作用就不会再提高<sup>[12]</sup>。所

**表 4 延长 TZP 输注时间对 HAP 患者用药各时间点哌拉西林 / 他唑巴坦血药浓度的影响(̄x ± s)**

组别	时间	例数	MIC 8 mg/L 时血药浓度(mg/L)			MIC 16 mg/L 时血药浓度(mg/L)		
			铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
对照组	0.5 h	25	240.02 ± 12.67/ 0.05 ± 0.02	231.46 ± 26.68/ 0.93 ± 0.61	224.52 ± 17.69/ 0.93 ± 0.61	226.38 ± 27.37/ 0.30 ± 0.17	232.49 ± 23.68/ 0.45 ± 0.13	243.88 ± 6.02/ 0.16 ± 0.08
	1 h	25	91.66 ± 18.23/ 0.23 ± 0.11	84.18 ± 32.66/ 0.08 ± 0.06	99.39 ± 10.73/ 0.08 ± 0.06	100.29 ± 47.74/ 0.70 ± 0.63	114.95 ± 11.31/ 0.08 ± 0.07	145.29 ± 4.68/ 1.42 ± 1.28
	2 h	25	38.68 ± 11.29/ 0.08 ± 0.07	36.25 ± 15.10/ 0.09 ± 0.05	40.39 ± 4.92/ 0.09 ± 0.05	58.42 ± 31.51/ 0.55 ± 0.52	38.26 ± 5.69/ 0.06 ± 0.03	59.42 ± 2.32/ 1.69 ± 1.64
	3 h	25	6.45 ± 1.21/ 0.03 ± 0.02	6.45 ± 1.28/ 0.01 ± 0.01	1.44 ± 0.72/ 0.01 ± 0.01	10.64 ± 1.74/ 0.96 ± 0.94	8.78 ± 0.73/ 0.01 ± 0.01	11.89 ± 1.37/ 0.34 ± 0.31
	4 h	25	3.96 ± 1.74/ 0.99 ± 0.97	4.21 ± 1.52/ 0.03 ± 0.02	1.50 ± 0.75/ 0.03 ± 0.02	5.19 ± 3.19/ 0.42 ± 0.39	3.26 ± 1.02/ 0.06 ± 0.03	5.19 ± 1.60/ 0.82 ± 0.51
	6 h	25	1.05 ± 1.03/ 0.07 ± 0.05	1.76 ± 1.30/ 0.01 ± 0.01	0.95 ± 0.48/ 0.02 ± 0.01	2.79 ± 3.89/ 0.44 ± 0.43	0.59 ± 0.11/ 0.01 ± 0.01	2.80 ± 1.95/ 0.05 ± 0.02
治疗组	0.5 h	25	20.39 ± 9.14/ 0.31 ± 0.15 <sup>a</sup>	27.75 ± 8.12/ 0.25 ± 0.17 <sup>a</sup>	27.89 ± 1.14/ 0.25 ± 0.17 <sup>a</sup>	36.31 ± 4.10/ 1.13 ± 0.89 <sup>a</sup>	27.23 ± 3.42/ 0.23 ± 0.09 <sup>a</sup>	36.31 ± 2.05/ 0.30 ± 0.13 <sup>a</sup>
	1 h	25	43.62 ± 12.43/ 0.89 ± 0.47 <sup>a</sup>	47.43 ± 11.83/ 0.18 ± 0.15 <sup>b</sup>	41.12 ± 4.61/ 0.18 ± 0.15 <sup>b</sup>	51.75 ± 4.86/ 1.18 ± 0.74	50.84 ± 9.06/ 3.06 ± 2.62 <sup>b</sup>	54.25 ± 0.70/ 1.83 ± 1.32 <sup>a</sup>
	2 h	25	66.39 ± 10.89/ 0.66 ± 0.58 <sup>b</sup>	65.12 ± 6.30/ 1.03 ± 1.00 <sup>a</sup>	63.89 ± 2.15/ 1.03 ± 1.00 <sup>b</sup>	98.47 ± 26.93/ 1.83 ± 1.00	79.72 ± 9.81/ 2.89 ± 2.83 <sup>b</sup>	100.97 ± 11.74/ 1.83 ± 1.37 <sup>b</sup>
	3 h	25	66.63 ± 21.58/ 3.38 ± 3.37 <sup>a</sup>	64.95 ± 19.31/ 0.08 ± 0.04 <sup>a</sup>	26.50 ± 13.25/ 0.08 ± 0.04 <sup>b</sup>	79.53 ± 24.43/ 0.57 ± 0.54 <sup>a</sup>	98.84 ± 12.12/ 2.86 ± 2.82 <sup>a</sup>	79.53 ± 9.55/ 3.31 ± 1.92 <sup>a</sup>
	4 h	25	46.93 ± 17.68/ 0.18 ± 0.10 <sup>a</sup>	37.68 ± 19.26/ 0.03 ± 0.02 <sup>a</sup>	21.98 ± 10.99/ 0.03 ± 0.01 <sup>b</sup>	39.44 ± 6.95/ 0.83 ± 0.76 <sup>a</sup>	67.01 ± 5.48/ 1.22 ± 1.13 <sup>a</sup>	39.44 ± 3.48/ 0.68 ± 0.57 <sup>a</sup>
	6 h	25	12.74 ± 1.12/ 0.05 ± 0.04 <sup>a</sup>	13.45 ± 3.01/ 0.02 ± 0.01 <sup>a</sup>	8.68 ± 4.34/ 0.01 ± 0.01 <sup>b</sup>	23.21 ± 6.86/ 0.02 ± 0.01 <sup>a</sup>	38.79 ± 8.11/ 0.38 ± 0.35 <sup>b</sup>	23.21 ± 3.43/ 0.21 ± 0.18 <sup>a</sup>

注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎, MIC: 最低抑菌浓度; 与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.01, <sup>b</sup>P<0.05

**表 5 延长 TZP 输注时间对 HAP 患者 %T>MIC 的影响**

组别	例数	MIC 8 mg/L 时 %T>MIC (%)			MIC 16 mg/L 时 %T>MIC (%)		
		铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
对照组	25	85.00	86.70	93.30	83.30	86.00	86.60
治疗组	25	43.75	45.00	47.50	41.70	41.60	37.50

注: TZP: 哌拉西林 / 他唑巴坦, HAP: 医院获得性肺炎, %T>MIC: 血药浓度高于最低抑菌浓度持续时间占给药间隔的百分比

以,对于  $\beta$ -内酰胺抗菌药物来说,其高于 MIC 的持续时间可能比其峰值浓度更能反映其杀菌能力<sup>[13]</sup>。青霉素要达到最佳抗菌效果,其 %T>MIC 最少要达到 40%~60% 以上<sup>[14-15]</sup>。

许多学者使用蒙特卡洛模型模拟延长输注 TZP 评价其疗效。Lode 等<sup>[14]</sup>利用群体药代动力学和蒙特卡洛模型评价了 TZP 对抗铜绿假单胞菌 3 种不同给药方式,最终获得 %T>MIC 在 50% 以上的结果。其中 TZP 3.375 g 静脉滴注、6 h 1 次,每次 30 min; TZP 3.375 g 静脉滴注、4 h 1 次,每次 30 min; TZP 3.375 g 静脉滴注、8 h 1 次,每次 4 h。结果显示,在 MIC 为 16 mg/L 时,延长输注时间组有 92% 的时间达到治疗目标;在 MIC<16 mg/L 时,100% 达到治疗目标。在 4 h 1 次、每次滴注 30 min 组,只有当 MIC $\leq$ 8 mg/L 时才有 90% 以上治疗达标;在 6 h 1 次、每次滴注 30 min 组,只有当 MIC $\leq$ 1 mg/L 时才有 90% 以上治疗达标。Shea 等<sup>[12]</sup>也比较了几种不同方式输注 TZP 的药效动力学指标,同样获得与上述研究类似的结果。

一些学者的临床研究却得到了相反的结果<sup>[16-18]</sup>: TZP 无论采取何种输注方式治疗均不会显著影响到患者的治疗成功率或病死率。经过对几篇文献病历资料的分析发现,这些病例没有依据细菌针对抗菌药物的 MIC 数值不同进行亚组分析。因为依据 Lode 和 Shea 的研究理论结果,当 MIC 数值较低,如  $\leq$  48 mg/L 时,无论是否延长输注时间均能够获得治疗成功;而当 MIC 数值过高,如  $\geq$  32 mg/L 时,则无论采取何种输注方式治疗也难以获得成功。所以,本研究选取本院 ICU 中病原菌为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种的 HAP 患者,针对 TZP 的 MIC 为 8 mg/L 或 16 mg/L 的敏感菌株,研究发现,延长输注时间组 %T>MIC 平均为 86.82%,而对照组 %T>MIC 平均为 42.84%,与临床治疗结果密切相关。说明针对临床某些对 TZP 敏感但 MIC 处于稍高水平的病原菌感染,延长 TZP 输注时间能够显著提高治疗成功率,减少碳青霉烯类抗菌药物的临床应用,降低附加损害,同时也可减少医药费用支出。这一结果与波兰医生 Duszynska 等<sup>[19]</sup>的单中心、前瞻性研究结论一致。

综上所述,对有较高 MIC 值的敏感 G<sup>-</sup>杆菌所引起的 HAP,延长 TZP 输注时间的优化给药方案可提高临床疗效、缩短临床治疗时间、减少治疗费用,为临床抗菌药物治疗提供了一条有效的选择途径。但不可回避的是,本临床试验是单中心研究,病历资

料存在局限性,同时病例数较少,为获取更进一步理论资料,仍需更大样本、多中心、前瞻性、对照研究。

## 参考文献

- [1] 杨启文,王辉,徐英春,等. 2009 年中国 13 家教学医院院内感染病原菌的抗生素耐药性监测. 中华检验医学杂志, 2011, 34: 422-430.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案). 现代实用医学, 2002, 14: 160-161.
- [3] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 388-416.
- [4] 尹明, 沈洪. 治疗细菌感染的新思路. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 132-134.
- [5] 李明, 刘美蓉, 谭效锋. 老年肺炎的临床特点、预防及预后. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17: 252-253.
- [6] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10: 325-334.
- [7] 伍育旗, 单红卫, 赵贤瑜, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌医院感染病例对照研究. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 88-90.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行). 中国危重病急救医学, 2011, 23: 65.
- [9] Owens RC Jr, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66: S23-30.
- [10] Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis, 2007, 44: 79-86.
- [11] Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion?. Pharmacotherapy, 2007, 27: 1490-1497.
- [12] Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, et al. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. Ann Pharmacother, 2009, 43: 1747-1754.
- [13] Arnold A, Brouse SD, Pitcher WD, et al. Empiric therapy for gram-negative pathogens in nosocomial and health care-associated pneumonia: starting with the end in mind. J Intensive Care Med, 2010, 25: 259-270.
- [14] Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Infect Dis, 1998, 27: 33-39.
- [15] Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis, 2003, 36: S42-50.
- [16] Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. BMC Infect Dis, 2011, 11: 181.
- [17] Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients—a multicenter propensity matched analysis. PLoS One, 2012, 7: e49845.
- [18] Li C, Kuti JL, Nightingale CH, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. J Antimicrob Chemother, 2005, 56: 388-395.
- [19] Duszynska W, Taccone FS, Switala M, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39: 153-158.

(收稿日期: 2013-06-18) (本文编辑: 李银平)