

· 综述 ·

哌拉西林钠-他唑巴坦钠优选给药方案的评估及应用的研究现状

李园园, 于 锋 (中国药科大学临床药学教研室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的 为哌拉西林钠-他唑巴坦钠的临床合理用药提供参考。方法 对哌拉西林钠-他唑巴坦钠的优选给药方案的药动/药效学研究、临床试验及具体实施情况进行综述。结果 哌拉西林钠-他唑巴坦钠的优选给药方案(延长输注或持续输注)可最大化地达到药效学目标,改善临床有效性。结论 需积极完善优化方案用于临床实践的策略。

[关键词] 哌拉西林钠-他唑巴坦钠; 优选给药方案; 延长输注; 持续输注

[中图分类号] R978.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)06-0416-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.005

Current situation of evaluation and application with alternative dosing regimens for piperacillin sodium-tazobactam sodium

LI Yuanyuan, YU Feng (Department of Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective** To offer reference to reasonable clinical use of piperacillin sodium-tazobactam sodium. **Methods** We reviewed pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies, clinical trails and implementation of piperacillin sodium-tazobactam sodium alternative dosing regimen in recent. **Results** The alternative dosing regimens, prolonged and continuous infusion, could maximise the likelihood of achieving desirable pharmacodynamic targets and improve clinical effectiveness. **Conclusion** It's needed to improve the strategies of alternative dosing regimens for clinical practice.

[Key words] piperacillin sodium-tazobactam sodium; alternative dosing regimen; prolonged infusion; continuous infusion

哌拉西林钠-他唑巴坦钠(piperacillin sodium-tazobactam sodium, TZP)是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂,抗菌谱广,对需氧菌和厌氧菌, G^- 菌和 G^+ 菌均有抗菌活性^[1]。可用于治疗中重度感染,包括医源性肺炎、呼吸机相关肺炎等^[2]。随着细菌耐药性增加,研发新抗菌药物速度减慢,增加了选择抗菌药物的压力。研究表明^[3],优化抗菌药物的给药方式可增加抗菌药物暴露时间,改善药物药效学(PD)且增加药物对病原菌的敏感度,对增强高耐药病菌的敏感尤为重要。常见的优选给药方案有增加给药频率、延长输注(PI或EI)和持续输注(CI)等^[4]。

抗菌药物药效学描述的是药物浓度与药效、药物暴露程度与对病原菌作用强度之间的关系, β -内酰胺类抗菌药物是时间依赖性抗菌药物,以其游离药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间,即 $ft > MIC$ 作为其抗菌效应的药效学指标^[5],对于TZP,当 $ft > MIC$ 占给药间隔时间的比例 $\geq 50\%$ 时才能达到最佳抗菌强度^[3]。

药动学/药效学研究主要采用蒙特卡洛模拟法(MCS)评估抗菌药物的药效学情况,具体是用计算机模拟特定例数(1 000、5 000或10 000)的血药浓度变化和病原菌MIC分布数据进行模拟^[6],在设定有效PD指标的条件下($50\% ft > MIC$),对抗菌药物的某种给药方式的药效学进行定量评价,评价参数有目标获得概率(PTA)和累积反应分数(CFR),PTA和CFR均 $\geq 90\%$ 时认为该给药方式有较好药效^[7]。本文将对哌拉西林钠-他唑巴坦钠的优选给药方案的药动/药效学研究、临床试验及具体方案实施情况进行综述。

1 TZP的优选给药方案

因常规给药方案中已有q6h,若再增加为q4h,则给药次数太多,增加用药总剂量、医务工作量和医疗费用,故临床较少采用增加TZP给药频率的给药方案^[8]。

1.1 持续输注(CI) 持续输注即连续输注24h,稳态血药浓度能持续 $> MIC$ 水平,降低峰浓度,改变TZP的PK参数,提高 $50\% ft > MIC$ 的比例,改善药效,增强抗菌强度。

一些早期持续输注研究中,受试者是健康志愿

[作者简介] 李园园,硕士研究生, E-mail: yylcpu@163.com.

[通讯作者] 于 锋, Tel: (025) 83271262, E-mail: yufengepu@sina.com.

者,例如,Burgess 等^[9]对 11 名志愿者进行随机分组交叉给药,给药方案分别为 3.375 g q6h 常规输注组、6.75 g 持续输注组和 13.5 g 持续输注组,结果表明,13.5 g 持续输注组较其他两组有较高 PTA,药效学明显改善。缺点是健康者与患者的 PK 参数差异较大,需对患者做进一步研究。

对于重症患者,急性疾病和药物相关因素都会影响药物的清除率(CL)和表面分布容积(Vd),改变抗菌药物暴露程度^[10]。Roberts 等^[11]对脓毒血症的重症患者研究表明,持续输注的 PTA 为 93%,远高于常规输注组(53%)。另两项针对重症患者的研究^[12,13]也表明,持续输注可以显著提高 TZP 的 PD 达标率。

也有研究表明持续输注虽能提高 TZP 的药效指标,但不能达到理想水平。Reese 等^[14]研究 TZP 的持续输注方案对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的病原菌的 PD 效果,用 MCS 法进行模拟,结果显示 3.375 g q4h 的 PTA 最高(43%),后依次为 13.5 g 持续输注(31%)、3.375 g q6h(27%)、4.5 g q8h(17%)和 6.75 g 持续输注(10%),每种给药方法均不能达到要求的 PD 标准,故 TZP 不能作为 ESBL 阳性菌的感染首选用药。蔡挺等^[15]研究也表明 TZP 的常规输注、持续输注方案对 ESBL 阳性菌的 CFR 均 <90%(分别是 84.3%和 76.6%),但 4.5 g q6h 延长输注方案的 CFR 是 95.7%。Li 等^[16]对 TZP 的持续输注研究中,将 262 名腹腔感染受试者随机分组,持续输注组剂量为 13.5 g/d,常规输注组为 3.375 g q6h,通过建立群体药动学(PPK)模型发现,肌酐清除率和体重是显著的协变量,给药方式不影响 TZP 的 PK 参数,故两组 PD 结果无显著性差异。

按持续输注方案给药时,为防止药物相互作用的影响,TZP 需要单独的静脉输注导管,且 24 h 输注会使患者活动不便,阻碍持续输注临床应用。

1.2 延长输注(PI 或 EI) 延长输注是将常规输注时间 0.5 h 延长至 3~4 h,延长 $ft > MIC$ 的时间,其改善药效学性质更为显著^[17]。尽管输液时间延长会增加患者院内感染的风险,但对于某些特定感染人群^[17]及高耐药病原菌的感染患者^[18],延长输注方案的利大于弊,将逐渐被临床采纳,并在临床开展和实施。

Shea 等^[19]研究显示,TZP 4.5 g q8h(输注 4 h)对大肠杆菌、黏质沙雷菌和柠檬酸杆菌的 CFR 均在 90%以上,肠杆菌属 88.6%,肺炎克雷白菌 87%,铜绿假单胞菌 85.5%,鲍曼不动杆菌 52.8%,MIC 值在 16、32、64 $\mu\text{g/ml}$ 的 PTA 分别是 100%、81.1%和 12.3%,TZP 4.5 g q8h 延长输注对于 $MIC \leq 16 \mu\text{g/ml}$

的病原菌药效最好。鉴于大多数肠杆菌属细菌和铜绿假单胞菌的敏感临界点都是 16 $\mu\text{g/ml}$ ^[20],故 TZP 4.5 g q8h 延长输注能达到有效的抗菌作用。Kim 等^[21]研究对于医院获得性肺炎患者 TZP 的常规输注和延长输注的药效差异,4.5 g q6h(3 h 输注)的 CFR 是 89%,高于 4.5 g q6h(80%),但都没有达到 90%以上的药效学指标。

肥胖患者的 TZP 给药方案是否需要调整也有相关研究,Cheatham 等^[22]的一项针对 14 名肥胖患者的 TZP 延长输注研究中,给予患者 4.5 g q8h、6.75 g q8h 或 9.0 g q8h,均输注 4 h,结果显示,对于 $MIC \leq 16 \mu\text{g/ml}$ 时,所有剂量组 $PTA \geq 91.3\%$, $MIC = 32 \mu\text{g/ml}$ 时,只有 9.0 g q8h 的 $PTA > 90\%$ 。可见,对低耐药的病原菌感染的肥胖患者剂量不需要调整。

Patel 等^[23]对 TZP 肾功能剂量调整方案进行了研究,重新评价了肾功能不全时剂量调整的 C_{cr} 折点,指出 $C_{cr} = 20 \text{ ml/min}$ 作为取代 $C_{cr} = 40 \text{ ml/min}$ 的新折点($MIC \leq 8 \text{ mg/ml}$ 范围内,当 $C_{cr} < 20 \text{ ml/min}$ 时,3.375 g q8h/4h 给药方案应调整为 3.375 g q12h/4h),确保此刻延长输注方案的 $PTA > 90\%$,用于治疗合并肾功能损伤的高耐药 G^- 菌感染的患者。

2 优选给药方案的临床效果评价

上述备选给药的临床 PK/PD 研究表明,持续输注或延长输注较之常规输注能增加 $ft > MIC$,明显提高 CFR 和 PTA,改善 TZP 的药效学达标率和抗菌活性。

2.1 持续输注临床效果评价 临床试验显示持续输注的临床疗效优势则不明显,一项纳入 14 项临床研究的 Meta 分析显示^[24], β -内酰胺类药物的持续输注方案并没有改善临床治愈率(OR: 1.04, 95% 持续输注 0.74~1.46)和降低病死率(OR: 1.00, 95% 持续输注 0.48~2.06)。Grant 等^[25]研究发现,持续输注组的临床有效率和细菌清除率较常规输注组都没有显著改变(分别是 94%对 82%, $P = 0.081$; 89%对 73%, $P = 0.092$),但持续输注组患者体温降至正常所用的天数显著降低(1.2 ± 0.8)d 对 (2.4 ± 1.5)d, $P = 0.012$,且医疗费用也显著降低。Florea 等^[26]对 TZP 的持续输注方案进行的经济学研究,考察了持续输注和常规输注方案的总医务费、药物费用和医护人员工作量等,总医务费包括护士、医师、药师调剂和输注药品的费用。结果表明,持续输注方案无须多次给药,可减少护士监护时间,减少调配药品的次数和护士工作量,且降低医务费用。但这

些试验的病例数都较少,需多样本、多中心的试验验证。

2.2 延长输注的临床效果评价 延长输注方案可以降低病死率和住院天数,且可降低患者总医疗费用。2007 年的一项回顾性研究对比了 TZP 常规输注(0.5 h)和延长输注(4 h)治疗铜绿假单胞菌感染的临床转归差异^[27]。结果表明,对于急性生理学及慢性健康评价(疾病严重程度指数,APACHEII) > 17 的患者,延长输注可显著降低 14 d 病死率和住院天数,并减少抗菌药物使用总量,明显降低医疗费用。但对于所有或 APACHEII < 17 的患者则没有显著差异。另一项相似研究显示^[28],延长输注的住院病死率显著降低(9.7% 对 17.9%, $P = 0.02$),多因素分析中,延长输注能够延长患者生存时间 2.77 d ($P < 0.01$),同时降低病死风险(OR = 0.43, $P = 0.05$)。国内研究表明^[29,30],TZP 的延长输注方案对治疗 G⁻ 菌感染的总有效率和总住院时间均优于常规输注方案。而一项 TZP 多中心、回顾队列的研究显示^[31],延长输注与常规输注比较,前者对 30 d 病死率、住院时间或其他药效指标在任何亚组分析中均没有显著差异。

3 优选给药方案的临床应用

国外目前已有在全院内实施 TZP 的延长输注方案^[32,33]。实施前,先对部分患者进行可行性研究,并建立包括医护人员、药师、信息中心人员的多专业小组,以确保延长输注方案替代常规输注在全院的执行,并在全院范围内进行培训。之后在医嘱系统中加入延长输注给药方式,并标明适应证^[32]。在执行 11 d 后评估 96 名用药患者情况,共用药 194 次,到观察期结束时,依从性由 90% 升至 100%。给药频率 q6h 几乎消失,而 q8h 明显增加,TZP 的使用量降低 24%,且 TZP 相关费用减少 18%。Heinrich 等^[33]详细介绍了由药师领导 PTZ 的延长输注指南的建立(明确药理学部在多学科合作中的领导地位、治疗方案的起草及需要考虑的问题、指南的申请)与实施(药房准备及工作流程、向医护人员进行宣教、指南依从性的评估及质控)的详细过程。总计监测 103 例患者的 1 215 次 PTZ 给药情况:延长输注方式的正确率为 98%,按时给药率为 94%,每年节省医药费用约 108 529 美元。

4 结语

TZP 的优选给药方案是基于 PK/PD 模型、细菌 MIC 监测分布数据及 MCS 法建立的,持续输注和延长输注方案能提高 PTA 或 CFR,显著改善 TZP 的

PD 指标。目前的临床试验结果显示,持续输注方案可降低患者 TZP 用量和医疗费用,但临床有效率和细菌清除率没有显著改善。延长输注方案可显著降低病死率、减少住院天数和体温降至正常的天数,临床效果较持续输注好。但仍需设计良好、多中心、多受试者的临床试验以准确评估持续输注或延长输注方案的安全性、有效性和经济性,同时积极完善优化方案用于临床实践的策略,为合理使用抗菌药物增添新的优选给药方法。

【参考文献】

- [1] Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, et al. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination [J]. Expert Rev Antiinfect Ther, 2007, 5(3): 365-383.
- [2] Niederman MS, Craven D, Bonten M, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.
- [3] Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the society of infectious diseases pharmacists [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(9): 1320-1332.
- [4] Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(11): 1490-1497.
- [5] Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(1): 79-86.
- [6] 叶龙强,蔡挺.蒙特卡罗药动药效学模型在优化抗菌药物给药方案中的应用[J].现代实用医学,2009,21(1): 5-6, 36.
- [7] DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of six beta-lactams and two fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella species* collected from the United States intensive care units in 2004 [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(3): 333-342.
- [8] Rotschafer JC, Ullman M. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulation and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(11): 1887-1889.
- [9] Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing [J]. Clin Ther, 2002, 24(7): 1090-1104.
- [10] Roberts JA. Relevance of pharmacokinetics to antibiotic dosing in critically ill patients [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(12): 1981-1982.

(下转第 452 页)

- [11] 杨晓军 涂院海. 陕西艾叶化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发 2007 (19) : 402-403.
- [12] Lopes-Lutz D , Alviano DS , Alviano CS *et al.* Screening of chemical composition , antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia essential oils* [J]. *Phytochemistry* 2008(69) : 1732-1738.
- [13] 吉 双 张予川 亓云鹏. 艾叶的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报 2009 26(8) : 617-619.
- [14] Miron TL , Plaza M , Bahrim G *et al.* Chemical composition of bio-active pressurized extracts of Romanian aromatic plants [J]. *J Chromatogr A* 2011 , 1218(30) : 4918-4927.
- [15] 高淑丽 刘丽华 张 阳 等. LC-MS/MS 法同时测定连翘叶中 4 种成分的含量[J]. 中国药房 2013 24(11) : 1026-1028.
[收稿日期] 2013-06-09 [修回日期] 2013-11-13
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第 418 页)
- [11] Roberts JA , Kirkpatrick CM , Roberts MS , *et al.* First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2010 , 35(2) : 156-163.
- [12] Roberts JA , Roberts MS , Robertson TA , *et al.* Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? [J]. *Crit Care Med* , 2009 , 37(3) : 926-933.
- [13] Rafati MR , Rouini MR , Mojtahedzadeh M , *et al.* Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2006 , 28(2) : 122-127.
- [14] Reese AM , Frei CR , Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2005 , 26(2) : 114-119.
- [15] 蔡 挺, 叶龙强. 3 种 β -内酰胺类抗菌药物延长及持续输注对产 ESBLs 细菌的药效学研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2010 , 20(14) : 2110-2113.
- [16] Li C , Kuti JL , Nightingale CH , *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection [J]. *J Antimicrob Chemother* , 2005 , 56(2) : 388-395.
- [17] Zelenitsky SA , Ariano RE , Zhanel GG. Pharmacodynamics of empirical antibiotic monotherapies for an intensive care unit (ICU) population based on Canadian surveillance data [J]. *J Antimicrob Chemother* , 2011 , 66(2) : 343-349.
- [18] Koomanachai P , Bulik CC , Kuti JL , *et al.* Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States [J]. *Clin Ther* , 2010 , 32(4) : 766-779.
- [19] Shea KM , Cheatham SC , Wack MF , *et al.* Steady - state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalised patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2009 , 34(5) : 429-433.
- [20] Cockerill F. Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement [M]. Colorado: Clinical and Laboratory Standards Institute , 2012.
- [21] Kim A , Kuti JL , Nicolau DP. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia [J]. *Clin Ther* , 2009 , 31(11) : 2765 - 2778.
- [22] Cheatham SC , Fleming MR , Healy DP , *et al.* Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2013 , 41(1) : 52-56.
- [23] Patel N , Scheetz MH , Drusano GL , *et al.* Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2010 , 54(1) : 460-465.
- [24] Roberts JA , Webb S , Paterson D , *et al.* A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics [J]. *Crit Care Med* , 2009 , 37(6) : 2071-2078.
- [25] Grant EM , Kuti JL , Nicolau DP , *et al.* Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital [J]. *Pharmacotherapy* , 2002 , 22(4) : 471 - 483.
- [26] Florea NR , Kotapati S , Kuti JL , *et al.* Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study [J]. *Am J Health Syst Pharm* , 2003 , 60(22) : 2321-2327.
- [27] Lodise TP , Jr , Lomaestro B , Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy [J]. *Clin Infect Dis* , 2007 , 44(3) : 357-363.
- [28] Yost RJ , Cappelleddy DM. The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multi-center study [J]. *Pharmacotherapy* , 2011 , 31(8) : 767-775.
- [29] 叶龙强, 蔡 挺, 金雨虹, 等. 延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间治疗革兰阴性杆菌感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2011 , 21(16) : 3476-3479.
- [30] 黄永婵, 庞晓军. 延长哌拉西林他唑巴坦给药时间法治疗铜绿假单胞菌感染的临床研究 [J]. 广西医科大学学报 , 2012 , 29(3) : 381-383.
- [31] Patel GW , Patel N , Lat A , *et al.* Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis* , 2009 , 64(2) : 236-240.
- [32] Xamplis RC , Itokazu GS , Glowacki RC , *et al.* Implementation of an extended-infusion piperacillin-tazobactam program at an urban teaching hospital [J]. *Am J Health Syst Pharm* , 2010 , 67(8) : 622-628.
- [33] Heinrich LS , Tokumaru S , Clark NM , *et al.* Development and implementation of a piperacillin-tazobactam extended infusion guideline [J]. *J Pharm Pract* , 2011 , 24(6) : 571-576.
[收稿日期] 2013-07-21 [修回日期] 2013-12-02
[本文编辑] 李睿旻