

# 重症感染合并低蛋白血症患者时间依赖性抗菌药物治疗方案的优化

刘全义\*, 秧茂盛#(重庆医科大学药学院药理教研室, 重庆 400016)

中图分类号 R972;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2849-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.25

**摘要** 目的:对重症感染合并低蛋白血症患者使用的时间依赖性抗菌药物给药方案进行优化,以期达到合理、科学使用抗菌药物的目的。方法:利用抗菌药物的药动学(PK)/药效学(PD)参数优化抗菌治疗;采用连续给药的方法;负荷剂量和维持剂量优化;个体化用药。结果:优化时间依赖性抗菌药物给药方案,为科学、合理地使用时间依赖性抗菌药提供证据,使药物浓度高于最低抑菌浓度的时间( $T_{>MIC}$ )最大化、疗效提高、不良反应减少和医疗成本降低。结论:对于重症感染患者是否合并低蛋白血症必须尽早诊断,以便及时进行治疗方案的调整或优化。

**关键词** 感染;低蛋白血症;时间依赖性抗菌药物;治疗方案;优化

低蛋白血症是重症感染患者十分常见的临床并发症,发生率高达40%~50%<sup>[1]</sup>。低蛋白血症是指血清蛋白水平低于25 g/L,临床表现为营养不良、消瘦水肿、恶液质等体征,它是各种原因所致负氮平衡的结果。低蛋白血症的出现暗示病情凶险、预后较差<sup>[2]</sup>;Safavi M等<sup>[3]</sup>的研究发现:血清蛋白浓度每增加5 g/L,重症感染患者的救治成功率将增加1.1倍。此外,低蛋白血症可使抗菌药物与血浆蛋白的结合率降低,导致血清中游离血药浓度升高,从而影响抗菌药物的药动学和药效学。

根据其杀菌作用特点,抗菌药物可分为浓度依赖性、时间依赖性、时间依赖性并伴有抗生素后效应(PAE)或长半衰期药物<sup>[4]</sup>,详情见表1。时间依赖性抗菌药物的特点是在到达抗菌阈值浓度后,其杀菌作用强度保持相对稳定,不会随着药物浓度的升高而增强<sup>[5]</sup>;但是,其不良反应则会随着药物浓度的升高而增多和加重<sup>[6]</sup>。因此,为了获得最大疗效,并使不良反应的发生风险降至最低,必须考虑时间依赖性抗菌药物的药动学(PK)/药效学(PD)特征,对重症感染合并低蛋白血症患者时间依赖性抗菌药物的治疗方案进行优化,以期达到合理、科学使用抗菌药的目的。

表1 抗菌药物PK/PD参数及优化指标

药物分类	评价指标	抗菌药物	临床疗效参数	优化目的
浓度依赖性	抗菌浓度时曲线下面积比值(AUC)、血药峰浓度( $c_{max}$ )/最低抑菌浓度(MIC)	氨基糖苷类、喹诺酮类、甲硝唑及两性霉素B	理想的AUC>125~250,基本要求AUC>100, $c_{max}/MIC > 8$	增大AUC
时间依赖性	药物浓度高于最低抑菌浓度的时间( $T_{>MIC}$ )	$\beta$ -内酰胺类、头孢菌素、碳青霉烯类、克林霉素、利奈唑胺及大环内酯类	$\beta$ -内酰胺类 $T_{>MIC}$ 大于40%~50%;头孢菌素 $T_{>MIC}$ 大于60%~70%、碳青霉烯类 $T_{>MIC}$ 大于40%;或 $T_{>MIC} = 4 \sim 5$ 倍MIC	使 $T_{>MIC}$ 最大化
时间依赖性且有PAE	AUC	糖肽类、链阳霉素、四环素、阿奇霉素	同浓度依赖性	增大AUC

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: lqy122139@136.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:复杂性疾病的生物学或分子遗传学病理机制、临床药学、药物基因组学和遗传药理学。电话:0743-8759168。E-mail:msyang88@gmail.com

## 1 重症感染与低蛋白血症的关系

### 1.1 重症感染对低蛋白血症的影响

重症感染可引起全身生理功能和器官功能障碍或损伤,并导致蛋白质的丢失和消耗增加;血浆白蛋白半衰期由正常的(12.5 ± 1.7)d缩短为(8.2 ± 1.4)d<sup>[7]</sup>。感染时,肝脏合成白蛋白减少;其次,由于血管通透性增加,血管内白蛋白渗出到血管外,导致白蛋白分布异常<sup>[8-10]</sup>。因此,重症患者常并发低蛋白血症。

### 1.2 低蛋白血症对时间依赖性抗菌药物的影响

时间依赖性抗菌药物的理想治疗指标是期望  $T_{>MIC}$  最大化。Joynt GM等<sup>[11]</sup>的研究发现,低蛋白血症患者体内头孢曲松的表观分布容积( $V_d$ )和清除率(CL)增加,要实现  $T_{>MIC}$  60%~70%的疗效,需多次给药<sup>[12]</sup>。研究发现,低蛋白血症患者头孢噻吩蛋白结合率可降低10%<sup>[13]</sup>;低蛋白血症患者氨基南蛋白结合率可降低至30%<sup>[14]</sup>;CL和(或) $V_d$ 增高, $V_d$ 增加与蛋白结合浓度呈负相关( $P < 0.05$ )<sup>[15]</sup>。低蛋白血症患者静脉注射氟氯西林2 g,4 h后其体内氟氯西林  $V_d$ 明显增加,血药浓度下降至1 mg/L,无法达到治疗目的<sup>[16]</sup>。Burkhardt O等<sup>[17]</sup>和Brink AJ等<sup>[18]</sup>的研究提示,低蛋白血症时厄他培南  $V_d$ 和CL约增加1倍,游离药物的AUC[419 mg/(L·h)vs. 817 mg/(L·h)]减少,导致部分患者游离药物浓度( $T_{>MIC}$ 值小于40%)不能维持在有效血药浓度之内。

## 2 低蛋白血症患者时间依赖性抗菌药物治疗方案的优化

### 2.1 优化原则

第一,使用各种手段,使时间依赖性抗菌药物的理想治疗指标  $T_{>MIC}$  最大化。

第二,遵循早期即刻原则,即尽早发现低蛋白血症和尽快调整治疗方案<sup>[19]</sup>。

### 2.2 优化措施

2.2.1 利用抗菌药物的PK/PD参数优化抗菌治疗。利用PK/PD参数优化抗菌治疗是一种较成熟的方法。因为PK/PD参数  $T_{>MIC}$ 、 $c_{max}/MIC$  要比传统的MIC、最低杀菌浓度(MBC)、PAE更能反映药物的抗菌活性和体内浓度变化过程。

2.2.2 采用连续给药的方法。时间依赖性抗菌药物  $c_{max}/MIC = 4 \sim 5$  时抗菌活性最大,继续增大剂量,抗菌活性无明显升高。Dulhunty JM等<sup>[20]</sup>发现 $\beta$ -内酰胺抗生素连续给药的疗效

要优于间歇给药( $P=0.037$ ); Sakka SG 等<sup>[21]</sup>在亚胺培南/西司他丁的 PK/PD 研究中,也证实连续给药的疗效要优于间隔给药,而且给药总量可以明显降低。目前临床上使用微泵给药方案(连续给药技术之一),就是增大  $T_{>MIC}$  的有效方法。

2.2.3 负荷剂量和维持剂量优化。危重患者需立即达到有效血药浓度,常用方法有:①一次负荷法。适于毒性小、给药间隔时间长的药物。②分次负荷法。适于毒副反应大、给药间隔时间短药物。

以临床上使用的万古霉素<sup>[22]</sup>为例,开始给予 25~30 mg/kg 的负荷剂量维持谷浓度在 15~20 mg/L 达到治疗目的;Decker BS 等<sup>[23]</sup>的研究发现,先给予万古霉素 20 mg/kg 负荷剂量,然后再给予 10 mg/kg 的维持剂量,有效率可达 90% 以上。

2.2.4 个体化用药。对于治疗窗窄、个体差异大、影响因素多、毒副反应大、临床效果不佳的药物,可以通过血药浓度监测 (Therapeutic drug monitoring, TDM) 来调整药物剂量,从而实现个体化治疗的目的。无论是对老年患者<sup>[24]</sup>,还是对重症感染患者<sup>[25]</sup>,都必须进行 TDM,从而实现提高疗效和减少不良反应的目的。Hayashi Y 等<sup>[26]</sup>的报道提示,低蛋白血症患者使用  $\beta$ -内酰胺类时需要开展 TDM,不仅有利于减少不良反应,而且是优化用药方案的有效手段。此外,个体化治疗时应根据感染部位的不同采用不同的给药方式。孙文斌等<sup>[27]</sup>的研究发现,万古霉素用于颅内感染时采用鞘内注射要优于静脉注射,表现在鞘内注射时给药总量减少、脑脊液中药物浓度提高、疗效提升。

### 3 讨论

低蛋白血症是重症感染患者常见的临床并发症。低蛋白血症本身不利于感染的控制,还可能是临床治疗不佳或感染控制失败的原因之一。本文就这一临床问题,提出了治疗方案优化的具体措施。本文没有局限于笼统的抗菌药物治疗,而是对重症感染合并低蛋白血症患者时间依赖性抗菌药物的治疗方案优化进行了比较全面的论述,可为重症感染合并低蛋白血症患者的抗菌药物合理使用提供有价值的参考意见。本文的临床意义如下:(1)提示必须对重症感染患者是否存在低蛋白血症尽早诊断,以排除低蛋白血症对抗菌效果的不良影响,以降低治疗失败或疗效不佳的发生率;(2)应该针对不同的临床症状和体征,选择和使用正确的抗菌药物,以确保治疗效果的最大化,实现对感染的有效控制;(3)本文提出的优化治疗措施,体现了科学、合理、经济的用药原则,有助于使时间依赖性抗菌药物的  $T_{>MIC}$  最大化,有利于提高疗效、减少不良反应和降低医疗成本。本文提出的重症感染合并低蛋白血症患者时间依赖性抗菌药物的方案优化措施,也符合个体化治疗的发展方向。但本文也存在一些不足:(1)本文没有涉及浓度依赖性抗菌药物的优化;(2)本文提出的时间依赖性抗菌药物的方案优化举措,需要新的临床试验结果来进一步验证和完善。上述的两点不足,有待于今后的研究来弥补。

### 参考文献

[1] Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 99.

[2] Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(11): 1 048.

[3] Safavi M, Honarmand A. The impact of admission hyperglycemia or hypoalbuminemia on need ventilator, time

ventilated, mortality, and morbidity in critically ill trauma patients[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2009, 15(2): 120.

[4] 王睿.药代动力学/药效学理论在呼吸道感染治疗中的应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(9): 865.

[5] 钟诗龙,黄民,赵香兰.药代动力学/药效学参数:优化抗菌药物给药方案[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3(3): 177.

[6] 张丽华,王凌峰.抗菌药物药动学和药效学研究进展[J]. *疾病监测与控制杂志*, 2009, 3(11): 643.

[7] 李维勤,王新颖,朱虹.严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究[J]. *中华外科杂志*, 2003, 41(6): 423.

[8] Boldt J. Use of albumin: an update[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(3): 276.

[9] Druery KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(2): 90.

[10] Iwasa T, Matsubayashi N. Protein-losing enteropathy associated with rotavirus infection in an infant[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(10): 1 630.

[11] Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4): 421.

[12] Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(9): 685.

[13] Dalley AJ, Deans R, Lipman J, et al. Unbound cephalothin pharmacokinetics in adult burn patients are related to the elapsed time after injury[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12): 5 303.

[14] Janicke DM, Cafarell RF, Parker SW, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in patients with Gram-negative infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 27(1): 16.

[15] Friedrich LV, White RL, Kays MB, et al. Aztreonam pharmacokinetics in burn patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(1): 57.

[16] Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, et al. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65: 1 771.

[17] Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2): 277.

[18] Brink AJ, Richards GA, Schillack V, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(5): 432.

[19] Peel T, Cheng AC, Spelman T, et al. Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(4): 388.

# 以PDCA循环管理持续提升麻醉药品及第一类精神药品处方质量

齐跃东\*,王松,陈成群(郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450052)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2851-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.26

**摘要** 目的:探索提升我院麻醉药品及第一类精神药品处方(简称“麻醉及精一处方”)质量的有效途径,促进合理用药。方法:对我院2013年11月1日—2014年1月31日期间的麻醉及第一类精神药品处方采用PDCA循环模式进行点评管理,对PDCA循环实施前后两组处方的退回率、用法用量不适宜率、通用名不规范率进行统计学分析。结果:PDCA循环实施后,处方退回率显著低于PDCA实施前,降低了0.81%;通用名不规范率显著低于PDCA实施前,降低了0.28%。两个指标差异均有统计学意义。结论:运用PDCA循环是提高麻醉及精一处方质量的有效途径之一。

**关键词** PDCA循环;麻醉药品;第一类精神药品;处方退回;用法用量不适宜;通用名不规范

## Continuous Improvement of the Quality of Anesthesia Prescriptions and First-class Psychotropic Drug Prescriptions with PDCA Cycle Management

QI Yue-dong, WANG Song, CHEN Cheng-qun (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore an effective way to improve the quality of anesthesia prescriptions and first-class psychotropic drug prescriptions in our hospital, and to promote rational drug use. METHODS: The anesthesia prescriptions and first-class psychotropic drug prescriptions in our hospital during Nov. 1st, 2013—Jan. 31th, 2014 were evaluated with PDCA cycle model. The return rate of prescription, rate of unsuitable usage and dosage, rate of non-standard common name in 2 groups were analyzed before and after the implementation of PDCA cycle. RESULTS: After the implementation of PDCA cycle, the return rate of prescription was significantly lower than before, decreasing by 0.81%; the rate of non-standard common name was significantly lower than before, decreasing by 0.28%. The two indicators' differences had statistical significance. CONCLUSIONS: The application of PDCA cycle is an effective way to improve the quality of anesthesia prescriptions and first-class psychotropic drug prescriptions.

**KEYWORDS** PDCA cycle; Anesthesia drug; First-class psychotropic drug; Prescription return; Unsuitable usage and dosage; Non-standard common name

我国原卫生部于2010年3月印发了《医院处方点评管理办法(试行)》(医管发[2010]28号),办法中明确提出处方点评这一概念。它是一个促进临床药物合理应用的过程,具体就是根据相关法规、技术规范,对处方书写的规范性及药物临床使用的适宜性进行评价,制定并实施干预和改进措施<sup>[1]</sup>。根据原卫生部精神,在处方点评过程中,对麻醉药品及第一类精神

药品处方(简称“麻醉及精一处方”)的点评也是必要的。探索建立有效的麻醉及精一处方点评管理办法,是麻醉及精一处方合格率稳定在100%的前提和保证。近年来,PDCA循环(戴明环)在医疗质量控制方面的广泛应用,使我们找到了一条行之有效的途径。现将我院以PDCA循环模式管理麻醉及精一处方质量的体会总结介绍如下。

[20] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, *et al.* Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(2):236.

[21] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9):3304.

[22] 美国药师协会,美国感染病学会.万古霉素用药方法与监测[J]. *中国社区医师*, 2009(19):82.

[23] Decker BS, Kays MB, Chambers M, *et al.* Vancomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short daily hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5

(1):1981.

[24] 石秀锦,蔡郁,魏国义,等.老年肺部感染患者万古霉素血药浓度监测与疗效评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(11):803.

[25] 李昊,王雪,董海燕,等.重症感染患者替考拉宁药物浓度监测的临床意义探讨[J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37(1):76.

[26] Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, *et al.*  $\beta$ -lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 1(41):162.

[27] 孙文斌,董吉荣,王玉海,等.万古霉素不同给药途径预防脑外伤颅内感染研究[J]. *南通医学院学报*, 2009, 29(3):178.

\* 副主任药师。研究方向:药事管理、药动学。电话:0371-66913047。E-mail:53212711@qq.com

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-10-24)