

本文引用格式:洪曦菲,林雪,朱忠华,等.ICU脓毒症患者应用哌拉西林/他唑巴坦药物浓度的影响因素分析[J].安徽医学,2023,44(11):1309-1313.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.007

· 临床医学 ·

ICU脓毒症患者应用哌拉西林/他唑巴坦药物浓度的影响因素分析

洪曦菲 林雪 朱忠华 郑绍鹏

[摘要] 目的 探究影响重症医学科(ICU)内脓毒症患者应用哌拉西林/他唑巴坦治疗后血浆哌拉西林浓度的因素。方法 回顾性收集2020年8月至2022年3月黄山市人民医院ICU患有脓毒症,并接受哌拉西林/他唑巴坦常规剂量4.5 g(哌拉西林4 g/他唑巴坦0.5 g)静脉滴注,每8小时输注1次,同时监测哌拉西林浓度的患者82例,根据治疗药物监测(TDM)情况分为达标组($n=34$)与未达标组($n=48$),采用多因素logistic回归分析筛选哌拉西林浓度不足的影响因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析危险因素对血药浓度不足的预测价值。结果 单因素分析显示,年龄、身体质量指数(BMI)、外伤、手术、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭(SOFA)评分、肌酐清除率(CrCl)与哌拉西林药物浓度不足差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归显示: BMI($OR=1.611$, 95%CI: 1.069~2.427)、CrCl($OR=1.249$, 95%CI: 1.059~1.474)是哌拉西林浓度不足的独立危险因素(均 $P<0.05$)。BMI预测哌拉西林浓度不足的曲线下面积(AUC)为0.784,最佳截断值为20.78 kg/m²,灵敏度为83.3%,特异度为73.5%;CrCl的AUC为0.975,最佳截断值为41.62 mL/min,灵敏度为97.9%,特异度为88.2%。结论 对于ICU脓毒症患者,BMI和CrCl是哌拉西林药物浓度不足的独立危险因素,二者与药物浓度呈负相关,都有很好的预测价值,而CrCl对哌拉西林药物浓度不足的预测价值更高。

[关键词] 哌拉西林/他唑巴坦;脓毒症;血浆药物浓度;肌酐清除率;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.007

Impact factors associated with drug concentration of piperacillin/tazobactam in patients with sepsis in ICU

HONG Xifei¹, LIN Xue¹, ZHU Zhonghua², ZHENG Shaopeng¹

1.Department of Critical Care Medicine,Huangshan City People's Hospital,Huangshan 245000,China

2.Department of Pharmacy,Huangshan City People's Hospital,Huangshan 245000,China

Funding project:Anhui Province 2021 Key Medical and Health Specialty Construction Project (No.2021),the fifth batch of Huangshan City "Special Branch Plan" Innovation Leading Talents Research Fund Project (No.Huang Talent Office [2020] No.3)

Corresponding author:ZHENG Shaopeng,lunentaishan@126.com

[Abstract] **Objective** To explore the factors affecting the plasma concentration of piperacillin obtained after piperacillin/tazobactam treatment in patients with sepsis within the Intensive Care Unit (ICU). **Methods** The clinical data of 82 patients with sepsis admitted to the ICU of Huangshan Hospital from August 2020 to March 2022 were retrospectively analyzed, and the patients received a regular dose of piperacillin/tazobactam of 4.5g (piperacillin 4 g/ tazobactam 0.5 g), with simultaneous monitoring of piperacillin concentrations. The 82 cases met the inclusion criteria. According to the therapeutic drug monitoring(TDM), they were divided into standard group($n=34$) and substandard group($n=48$). Multiple logistic regression analysis was conducted to screen the influencing factors of insufficient piperacillin concentration in blood, and the predictive value of risk factors was analyzed by the receiver operating characteristic curve(ROC) of the subjects. **Results** The univariate analysis revealed that age, body mass index (BMI), trauma, surgery, acute physiology and chronic health score II (APACHE II), sequential organ failure (sofa) score, creatinine clearance rate(CrCl) were statistically significant(all $P<0.05$). Multiple logistic regression showed that BMI($OR=1.611$, 95% CI: 1.069~2.427) and CrCl ($OR=1.249$, 95% CI: 1.059~1.474) were independent risk factors for insufficient piperacillin concentration(all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of BMI predicting insufficient piperacillin concentration was 0.784, the optimal cut-off value was 20.78 kg/m², the sensitivity was 83.3% and the specificity was 73.5%. The AUC of CrCl was 0.975 and the best cut-off value was 41.62 mL/min, the sensitivity was 97.9%, and the specificity was 88.2%. **Conclusions** For ICU patients with sepsis, BMI and CrCl are independent risk

基金项目:安徽省2021医疗卫生重点专科建设项目(编号:2021),黄山市第五批市“特支计划”创新领军人才科研基金项目(编号:黄人才办[2020]3号)

作者单位:245000 安徽黄山 黄山市人民医院重症医学科(洪曦菲,林雪,郑绍鹏),药剂科(朱忠华)

通信作者:郑绍鹏,lunentaishan@126.com

factors for piperacillin drug concentration, and both are inversely correlated with drug concentration and have good predictive value, while CrCl has a higher predictive value for piperacillin drug concentration.

[Key words] Piperacillin/tazobactam; Sepsis; Plasma drug concentration; Creatinine clearance; Risk factors

脓毒症是重症医学科(intensive care unit, ICU)常见病,其治疗不仅需要选择合适的抗菌药物,更需要结合抗菌药物的药物代谢动力学/药物效应动力学(Pharmacokinetics/pharmacodynamic, PK/PD)特点来优化给药方案,提高临床治愈率^[1-2]。哌拉西林/他唑巴坦(piperacillin/tazobactam, TZP)是一种 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合,对许多革兰氏阳性、阴性的需氧菌及厌氧菌具有抗菌活性,对脓毒症患者疗效良好^[3-4]。该药物是时间依赖性抗生素^[5],其PK/PD参数是给药间隔内游离血浆药物浓度超过致病菌最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的时间($ft > MIC$)。已有国外研究表明,为达到临床治愈和杀灭致病菌, β -内酰胺浓度高于MIC的时间应达到40%~70% $ft > MIC$,甚至对于ICU患者需要100% $ft > MIC$;而药物浓度高出4~8倍MIC值可最大限度杀灭致病菌和避免耐药性产生^[6-7]。近年来,ICU常见菌对 β -内酰胺类药物耐药性增加^[8-9],Udy等^[10]对肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)现象的发现,已让国内外众多学者^[2,11-12]关注到ICU患者中易出现 β -内酰胺类药物浓度不足的现象,但国内相关研究甚少。本研究旨在观察中国脓毒症患者应用TZP时哌拉西林浓度不足的影响因素,引起临床医师重视治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),从而提高临床治愈率,减少耐药菌产生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年8月至2022年3月入住黄山市人民医院ICU并监测哌拉西林药物浓度的危重症患者115例。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,符合脓毒症诊断标准^[13][感染,出现全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrom, SIRS)反应,序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分增加 ≥ 2 分]者;②根据哌拉西林/他唑巴坦(商品名:特治星,生产厂家:瀚晖制药有限公司,生产批号:ALVA/11、AM1Z/11)说明书中指出的常规剂量(4.5 g,每8小时1次)使用,肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) ≥ 20 mL/min者;③使用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g静脉滴注,每8小时1次,每次滴注时间维持30 min,并监测用药后4小时哌拉西林血浆药物浓度者。排除标准:①行血液净化治疗者;②有肾移植史者;③孕妇、哺乳期患者;④使用期间出现药物过敏反应者;⑤数据

缺失不足以用于研究者。本研究符合医学伦理学要求,通过医院伦理委员会批准(伦理审批号:2022-C-010)。

1.2 分组 根据纳入与排除标准,共82例患者纳入最终研究。根据已有研究^[6-7]设定哌拉西林药物浓度靶值为50% $ft > 4 \times MIC$;因开始治疗时大部分致病菌未知,根据欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)^[14]提供的哌拉西林对肠杆菌属的MIC值为8 $\mu\text{g/mL}$,绿脓杆菌的MIC值为16 $\mu\text{g/mL}$,故选择最高4倍MIC为64 $\mu\text{g/mL}$ 。即哌拉西林用药后4小时的药物浓度 ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$ 纳入达标组(34例), < 64 $\mu\text{g/mL}$ 纳入未达标组(48例)。

1.3 方法 ①收集患者性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病、恶性肿瘤、外伤、手术、急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[15]、SOFA评分^[13]、SIRS量化评分^[16],测定哌拉西林浓度当日的白蛋白、血肌酐(serum creatinine, SCr)及哌拉西林血浆药物浓度。②采用Cockcroft-Gault(CG)公式计算CrCl, $\text{CrCl (mL/min)} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量 (kg)}] / [0.818 \times \text{SCr} (\mu\text{mol/L})]$,若为女性患者,结果 $\times 0.85$ 。

1.4 哌拉西林血浆药物浓度测定 哌拉西林/他唑巴坦按常规剂量4.5 g静脉滴注,每8小时1次,每次滴注时间维持30 min,患者接受至少3个剂量后,于上午给药结束4小时后抽取静脉血2 mL,采用反相高效液相色谱法测量哌拉西林的药浓度,色谱条件:①色谱柱:Agilent 5 TC-C₁₈柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm);②流动相:磷酸二氢钾:乙腈(79:21);③柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;④检测波长:220 nm;⑤流速:1.0 mL/min。仪器系美国的安捷伦1260高效液相色谱仪。

1.5 统计学方法 应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用独立样本秩和检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析寻找引起哌拉西林血药浓度不足的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各危险因素对ICU脓毒症患者发生药物浓度不足的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关指标比较

两组患者年龄、BMI、外伤、手术、APACHE II评分、SOFA评分、CrCl水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者相关指标比较

指标	达标组(n=34)	未达标组(n=48)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
性别(男/女,例)	25/9	34/14	0.072	0.789
年龄(岁)	74.00(69.00,83.50)	59.50(55.00,68.75)	-4.507	<0.001
身体质量指数(kg/m ²)	19.62(17.51,22.18)	22.77(21.39,24.22)	-4.360	<0.001
糖尿病(是/否,例)	6/28	5/43	0.381	0.537
恶性肿瘤(是/否,例)	7/27	5/43	0.935	0.334
外伤(是/否,例)	7/27	22/26	5.549	0.018
手术(是/否,例)	6/28	28/20	13.574	<0.001
APACHE II(分)	22.26±8.01	15.50±5.43	4.690	0.033
SOFA(分)	8(6,11)	6(4,8)	-2.996	0.003
SIRS(分)	12.03±4.28	10.19±3.74	0.994	0.322
白蛋白(g/L)	29.10(27.10,32.65)	30.80(28.98,33.45)	-1.775	0.076
肌酐清除率(mL/min)	31.28(23.33,37.50)	87.71(69.27,118.82)	-7.295	<0.001
感染部位[例(%)]			5.365	0.127
下呼吸道	23(67.65)	35(72.92)		
腹腔内	5(14.71)	8(16.67)		
泌尿系统	6(17.65)	2(4.17)		
其他	0(0.00)	3(6.25)		

注:APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分,SIRS为全身炎症反应综合征评分。

2.2 多因素回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量,赋值:年龄、BMI、APACHE II评分、SOFA评分、CrCl为连续变量输入;外伤、手术:是=1,否=0;将药物浓度是否达标(药物浓度达标=1,未

达标=2)作为因变量,采用输入逐步回归进行多因素二元 logistic 回归分析,结果显示,BMI、CrCl是哌拉西林药物浓度不足的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 哌拉西林药物浓度不足的影响因素的logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
年龄	0.131	0.085	2.386	1.140	0.965 ~ 1.347	0.122
BMI	0.477	0.209	5.197	1.611	1.069 ~ 2.427	0.023
外伤	1.191	1.333	0.798	3.290	0.241 ~ 44.894	0.372
手术	0.090	1.520	0.003	1.094	0.056 ~ 21.528	0.953
APACHE II	-0.290	0.172	2.844	0.748	0.534 ~ 1.048	0.092
SOFA	0.044	0.283	0.024	1.045	0.599 ~ 1.820	0.878
CrCl	0.222	0.084	6.947	1.249	1.059 ~ 1.474	0.008
常数项	-25.834	11.391	5.143	-	-	0.023

注:BMI为身体质量指数,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分,CrCl为肌酐清除率。

2.3 BMI、CrCl对哌拉西林浓度不足的预测分析 将BMI、CrCl作为检验变量,药物浓度是否达标作为状态变量,状态变量值为2,绘制ROC曲线,结果显示,BMI预测药物浓度不足的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.784,最佳截断值为20.78 kg/m²,灵敏度83.3%,特异度73.5%;CrCl的AUC为0.975,最佳截断值为41.62 mL/min,灵敏度为97.9%,特异度为88.2%。见图1。

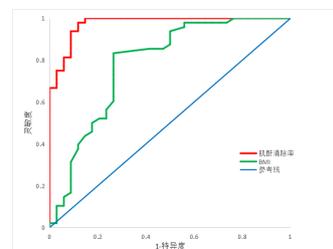


图1 BMI和CrCl预测哌拉西林浓度不足的ROC曲线

3 讨论

ICU脓毒症患者存在毛细血管渗漏、液体治疗、术后留置引流管和低白蛋白血症等,同时脓毒症早期的高动力状态、血管活性药物使用及ICU常见干预措施如连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等均会影响治疗药物浓度^[17]。临床常见TDM监测多是万古霉素、伏立康唑等,而哌拉西林/他唑巴坦监测甚少,国外已发现其常规剂量很难达到PK/PD目标值^[2],本研究首次观察了我国哌拉西林浓度不足的独立危险因素。

本研究选取哌拉西林的达标浓度为64 μg/mL,测量时间为给药间隔的50%。德国慕尼黑大学一例前瞻性研究中指出哌拉西林谷值维持在70 mg/L以上可确保他唑巴坦浓度>5.7 mg/L^[18]。故研究中选定的目标浓度较为符合。本研究发现超过半数(48例,58.5%)的患者不能达标。比利时一项研究发现总哌拉西林和未结合的浓度之间存在显著线性相关,不建议常规监测非结合药物浓度^[19]。本研究中测量的系总哌拉西林血药浓度,这则提示游离哌拉西林浓度更低,不能达标者更多。

本研究发现,BMI、CrCl系哌拉西林浓度不足的独立危险因素。当CrCl≥41.62 mL/min即提示浓度不足的风险增加。欧洲一项前瞻性研究指出CrCl≥170 mL/min与哌拉西林剂量不足有统计学意义,该研究系持续给药,药物剂量每日16 g/2 g^[20]。欧洲另一研究指出CrCl≥90 mL/(min·1.73 m²)易出现药物浓度不足,而该研究中先予负荷剂量4 g/0.5 g,然后12 g/1.5 g,维持24 h持续泵入^[6]。以上研究均表明CrCl是哌拉西林药物浓度未能达标的预测因子,这可能是因为哌拉西林和他唑巴坦都是通过肾小球滤过和肾小管分泌清除^[3],并提示在中国人群中即使肾功能轻度损害的患者也会出现哌拉西林浓度不足的现象。但国内外人群的CrCl截点相差甚远,除研究样本量、种族不同外,本研究中采用间断输注方式,而国外研究则采用增加每日剂量或者负荷剂量后持续泵入,药物剂量、给药方式不同也可能导致CrCl截点不一致。

BMI≥20.78 kg/m²被证明能警示发生哌拉西林浓度不足的风险增加。一项针对肥胖患者的研究指出BMI≥30 kg/m²的患者哌拉西林PK/PD达标率下降^[21],BMI≥25 kg/m²的肥胖患者更易出现药物浓度不足^[6]。而各研究中BMI的不一致可能与种族差异相关,中国兰州大学的一项研究发现,中国人群中,高BMI患者相当大一部分是建筑工人^[22],意味这些患者并不肥胖,相反,他们可能有较高的肌肉含量和良好的肾脏储备功

能。表明在中国人群中非肥胖患者也可能发生哌拉西林血浆药物浓度不足的现象。

本研究存在一些局限性:①样本量小,导致危险因素的切割点不精确。②CrCl是通过CG公式获得,而直接测量尿肌酐是评估CrCl最合适的方法,但所在中心并不常规检测。③因部分病历未培养到病原菌,为了数据一致性,本研究需要假设MIC值,与实际MIC值可能存在差距,下一步需要结合实际MIC值,开展评估药物浓度与临床效果之间关系的工作。④他唑巴坦的药物浓度没有测量,因为所在医院并未开展此项目。

综上所述,BMI、CrCl是ICU脓毒症患者哌拉西林药物浓度不足的独立危险因素,二者与药物浓度呈负相关,都有很好的预测价值,而CrCl预测价值更高。中国人群发生的截点可能更低,更易出现治疗药物暴露不足现象,建议ICU患者尽早行治疗药物监测。

参考文献

- [1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [2] FAWAZ S, BARTON S, NABHANI-GEBARA S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta analysis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 430.
- [3] 韩成林. 哌拉西林/他唑巴坦复方制剂临床应用研究进展[J]. 中国处方药, 2018, 16(8): 20-22.
- [4] 周大鹏, 陈贵艳, 周景霞, 等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗脓毒症的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(23): 3553-3557.
- [5] DE VELDE F, MOUTON J W, DE WINTER B C M, et al. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: challenges and perspectives[J]. Pharmacol Res, 2018, 134: 280-288.
- [6] ESTEVE-PITARCH E, GUMUCIO-SANGUINO V D, COBO-SACRISTÁN S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in ICU patients without renal dysfunction: are patients at risk of underexposure? [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(4): 527-538.
- [7] SCHOENENBERGER-ARNAIZ J A, AHMAD-DIAZ F, MIRALBES-TORNER M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients[J]. Eur J Hosp Pharm, 2020, 27(e1): e30-e35.
- [8] 李美欣, 刘潇, 崔淑静, 等. 肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物的耐药作用及耐药基因筛选[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(11): 1611-1615.

- [9] LIU C, CHEN K, WU Y, et al. Epidemiological and genetic characteristics of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains collected countrywide from hospital intensive care units (ICUs) in China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1):1730-1741.
- [10] UDY A A, PUTT M T, BOOTS R J, et al. ARC-augmented renal clearance[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(12):2020-2029.
- [11] HAGEL S, FIEDLER S, HOHN A, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):330.
- [12] DECOSTERD L A, MERCIER T, TERNON B, et al. Validation and clinical application of a multiplex high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the monitoring of plasma concentrations of 12 antibiotics in patients with severe bacterial infections[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1157:122160.
- [13] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9):567-588.
- [14] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0[EB/OL]. (2022-01-01) [2022-03-01]. <http://www.eucast.org>.
- [15] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [16] BONE R C, BALK R A, CERRA F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. *Chest*, 1992, 101(6):1644-1655.
- [17] VEIGA R P, PAIVA J A. Pharmacokinetics - pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta lactam antibiotics in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):233.
- [18] ZANDER J, DÖBBELER G, NAGEL D, et al. Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(4):435-439.
- [19] COLMAN S, STOVE V, DE WAELE J J, et al. Measuring unbound versus total piperacillin concentrations in plasma of critically ill patients: methodological issues and relevance[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3):325-330.
- [20] CARRIÉ C, PETIT L, D'HOUDAIN N, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion. a prospective observational study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3):443-449.
- [21] VEILLETTE J J, WINANS S A, MASKIEWICZ V K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose piperacillin-tazobactam in obese patients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(3):385-394.
- [22] DANG Z L, GUO H, LI B, et al. Augmented renal clearance in Chinese intensive care unit patients after traumatic brain injury: a cross-sectional study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(6):750-752.

(2023-04-03 收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)