

严重脓毒症及脓毒性休克的抗菌治疗

▲ 解放军总医院药物 / 器械临床试验中心 邱秀珍 王睿



王睿 教授

严重脓毒症和脓毒性休克患者病理生理变化较大，抗菌药物药代动力学（PK）也随之变化。由于患者受感染的致病菌常为多重耐药菌，常规抗菌药物治疗易导致治疗失败。对于这类患者，药物治疗不足的风险远高于药物剂量过大的不良反应风险。尤其是亲水性抗菌药物，应根据药物药代动力学 / 药效动力学（PK/PD）特点设计给药方案。

严重脓症患者应用亲水性药物需增加首剂量

严重脓毒症及脓毒性休克患者血管内皮细胞损伤严重，毛细血管通透性增加，液体渗透，细胞外液增加，对亲水性和亲脂性抗菌药物表现分布容积（Vd）的影响不同。

亲水性抗菌药物 Vd 较低，如大部分氨基糖苷类、β 内酰胺类、糖肽类药物的 Vd < 0.3~0.4 L/kg。当细胞外液增大，其 Vd 增大明显，抗菌药物被稀释，血浆及组织内药物浓度降低，很难维持最低有

效血药浓度。另因严重脓毒症及脓毒性休克患者出现水肿、水滞留、心肾衰竭及使用血管舒张剂、补液、静脉营养等也会增加细胞外液容量，进而增大药物 Vd。

相反，亲脂性抗菌药物 Vd 很大，主要分布于细胞内和脂肪组织中，如大部分喹诺酮类、大环内脂类 Vd > 1 L/kg，细胞外液增大对其 Vd 值影响相对较小。

首剂负荷剂量（LD）（LD=Vd × C_{药物}）主要取决于

抗菌药物 Vd。当 Vd 增大时，增大 LD 才能达到所需血药浓度。亲水性抗菌药物 Vd 平均增大 50%~100%，LD 应是病情稳定患者剂量的 1.5~2 倍，尤其是扩散慢且分布局限的抗菌药物。亲脂性抗菌药物 Vd 受到的影响相对较小，细胞内药物通过被动扩散作用来弥补间质内被稀释的药物，血药浓度变化不大，故亲脂性抗菌药物可能不需增加 LD。

关注患者肾功能变化选择维持剂量

抗菌药物维持有效浓度对治疗成败也很重要，维持剂量主要取决于药物清除（CL）。严重脓毒症及脓毒性休克患者常伴有不同程度急性肾损伤，引起肾小球滤过率、肾小管重吸收和分泌功能降低，药物 CL 减少，可能需要适当降低剂量。尤其是对主要经肾脏清除的亲水性抗菌药物，药物 CL 因肾功能变化可能增高或降低。但对于存在多种药物清除途径的药物，如环丙沙星，急性肾损伤时可能不需调整剂量。肾脏替

代疗法治疗的患者抗菌药物血药浓度变化较大，个体差异较大，如在连续肾脏替代疗法治疗时，亲水性抗菌药物尤其是低蛋白结合、高肾脏清除药物，清除较多。

另外，有研究发现肾清除增大（ARC）现象，如脓毒症早期高代谢、严重脓毒症及脓毒性休克患者在补液和使用正性肌力药物时，ARC 主要影响给药间隔血药浓度，对最高血药浓度（C_{max}）影响较小，后者主要受 Vd 影响。ARC 主要影响时间依

赖性抗菌药物，应采用持续静脉给药，尤其是对多重耐药革兰阴性菌感染。尽早诊断 ARC，每天都要对主要经过肾脏清除的药物进行评估，监测肾功能和药物浓度，调整维持剂量以免出现治疗不足或产生毒性。严重脓毒症及脓毒性休克也会伴有肝功能异常，对主要由肝代谢的药物可能会有一定影响（如大部分亲脂性抗菌药），然而肝脏代谢能力降低 90% 以上才可能影响药物清除，因此肝功能异常对药物 CL 影响小。

伴低蛋白血症患者需增加蛋白结合率高药物的给药频率

脓症患者易伴有低蛋白血症，影响药物和蛋白的结合，进而影响游离型药物浓度。蛋白结合率高（85%~90%）且主要经肾小球滤过的药物，当蛋白结合率从 99% 降至 98% 和从 99% 降至 95%，游离型药物浓度分别增加 2 倍和 5 倍，有利于达到有效血药浓度。但低蛋白血症常伴有药物 Vd 和药物 CL 增加，浓度下降快，因此低蛋白血症可使药物达到有效起始治疗浓度，但很难维持，

需缩短给药间隔。蛋白结合率低的药物，当蛋白结合率的变化从 5% 到 4% 或从 5% 到 1%，对游离型药物浓度影响小。因此低蛋白血症对蛋白结合率高的药物影响最明显，尤其是时间依赖性抗菌药物，需增加给药剂量（尤其是 LD）和频率，如连续静滴才可能达到抗菌药物药效学指标，反之会导致治疗失败。对浓度依赖性抗菌药物的影响，由于目前缺乏试验依据，尚无法评价。

据严重脓症患者 PK/PD 变化优化抗菌治疗

时间依赖性抗菌药物

主要包括半衰期较短的 β 内酰胺类、大环内脂类、林可霉素等，其杀菌效果、临床疗效与药物和细菌接触时间相关。PK/PD 参数是游离型药物浓度高于 MIC 持续时间占给药间隔百分比（fT_{>MIC}），在严重脓毒症和脓毒性休克患者理想 PK/PD 靶值是 fT_{>MIC} 为 100% 及 fT_{>4~5MIC}>60%。常规治疗剂量往往不能达到该靶值，如头孢吡肟 fT_{>4MIC} 为 16%、哌拉西林 / 他唑巴坦

为 44%、头孢他啶 28%。持续静脉给药与大剂量间断性给药相比，具有用药总量少，临床治愈率高，治疗时间短、安全性好、细菌清除作用强等优势。

因此，时间依赖性抗菌药物应增加给药频次，延长静脉滴注时间，或采取持续静脉给药，增加药物与致病菌接触时间，做到治疗及时防止病情恶化，降低死亡率。但需注意确保持续静滴中药物稳定性及患者依从性。

浓度依赖性抗菌药物

该类药物杀菌效果、临床疗效与药物峰浓度高低密切相关，主要包括氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类、达托霉素、硝基咪唑类等，主要 PK/PD 参数 C_{max}/MIC 或血药浓度 - 时间曲线下面积（AUC）/MIC，其特点具有首剂效应和较长的抗菌药物后效应。氨基糖苷类药物理想 PK/PD 参数是 C_{max}/MIC 约为 10，严重脓毒症和脓毒性休克患者该类药物的 Vd 增大，约是健康者 2 倍，使有效血药浓度降低，推荐高剂量每日单次给药，可获得理想治疗效果，且可降低药物不良反应。氟喹诺酮类药物为亲脂性抗菌药物，Vd 变

化较小，理想 PK/PD 指标 AUC₂₄/MIC>125，临床和微生物治愈率、细菌清除时间随 AUC₂₄/MIC 的增大而增高，AUC₂₄/MIC>250 时，临床治愈率高于 90%，因此 AUC₂₄/MIC>250 是理想 PK/PD 靶值。但当 C_{max}/MIC <10，细菌对氟喹诺酮类药物易产生耐药而导致治疗失败。

因此，浓度依赖性抗菌药物在治疗急性脓毒症或脓毒性休克时，建议采用最大的无不良反应剂量以达到理想 PK/PD 参数。尤其是对 MIC 值较高的细菌感染，如庆大霉素和妥布霉素 LD 至少为 7 mg/kg，阿米卡星 LD 为 25~30 mg/kg。

时间依赖性且抗菌作用持续较长的抗菌药物

主要包括糖肽类药物、碳青霉烯类药物、利奈唑胺、四环素类等，具有较长抗生素后效应。碳青霉烯类药物治疗严重脓毒症和脓毒性休克患者理想 PK/PD 靶值 fT_{>MIC} 为 100%。美洛培南连续静脉滴注和间断性给药相比，临床治愈率相当，细菌清除率高，ICU 治疗时间相对较短，治疗总药量相对减少，且细菌清除与连续静脉滴注相关。万古霉素是糖肽类药物中用于治疗 ICU 患者

革兰阳性菌感染常用药物之一，其理想 PK/PD 参数为 AUC₂₄/MIC>400，谷浓度 ≥ 15~20 mg/L，达到这一靶值治疗失败率相对较低。

因此，大部分该类药物治疗严重脓毒症及脓毒性休克患者时可采用连续静脉给药的优化方案，不仅有利于达到有效血药浓度，还可降低不良反应。如万古霉素持续静脉给药肾毒性的发生率比间断性给药低，但起始剂量必须足够。



感染病学专栏 (4)

主办：中国医药教育协会感染疾病专业委员会
 协办：解放军呼吸病研究所

主 编：刘又宁

执行主编：
 王 睿 徐英春 黄晓军
 邱海波 俞云松 王明贵
 陈伯义 胡必杰

本期轮值主编：王睿

编 委：
 陈良安 解立新 施 毅
 曹 彬 李光辉 马晓春
 张湘燕 刘开彦