

总计	54	37	36	26	24	23	17	15	1
耐药率/%	-	68.5	66.7	48.1	44.4	42.6	31.5	27.8	1.9

者和细菌携带者消毒隔离措施不重视,经由医务人员的手或医疗器械等途径造成耐药菌传播。

**3.2 病原菌对抗生素耐药机制** 主要有以下几个方面:①细胞壁通透性下降,阻止抗生素进入细胞内;②主动泵出系统,细菌将进入细胞内的抗生素主动泵出;③抗菌药物作用靶位改变;④细菌产生抗菌药物灭活酶或纯化酶,其中  $\beta$ -内酰胺酶(BLA)最为重要,约占  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药的 80%,超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)最为严重,它可以水解青霉素及第一、二、三代头孢菌素和氨基曲南;⑤耐药基因产生与传播。

**3.3 延缓和减少耐药菌产生的措施**

**3.3.1 重视病原菌检查** 争取在抗生素应用前采集合格标本。

**3.3.2 正确掌握经验性用药原则** 对于轻、中度感染患者应尽量选择针对性强的窄谱抗菌药物;对于危重症感染患者,经验性用药应尽早开始,目前大多主张超广谱抗生素的“猛击”治疗,在治疗 48~72 h 后即有可能改用窄谱治疗<sup>[3]</sup>。临床医师应充分了解特定区域或特定人群中病原菌的流行情况和耐药情况,选择抗菌活性强的广谱抗生素联合治疗,覆盖所有可能的致病菌,一旦获得细菌学诊断后,应立即改用针对性强、敏感、相对窄谱的抗生素治疗<sup>[4]</sup>,既可提高治愈率又减少耐药菌产生。

**3.3.3 抗生素治疗剂量、用药方法、疗程要正确** 临床医师要根据抗生素的药理学特性、下呼吸道感染的具体情况、患者的生理病理情况、肝肾功能等综合因素,确定所用抗生素的用法、用量及疗程。

**3.3.4 及时对治疗效果进行评价** 下呼吸道感染在

最初经验治疗 48~72 h 后即应对治疗效果进行评价。若临床症状无改善或一度改善后又恶化应视为治疗无效。应积极查找原因,如诊断是否正确、抗菌药物有无选择不当或剂量不足、二重感染等,而不可继续盲目使用抗生素。

**3.3.5 加强治疗过程中的病原学监测** 在下呼吸道感染(尤其是重症感染)的治疗过程中,应定期送检痰标本进行细菌培养鉴定和药敏试验,以协助调整治疗方案和判断治疗效果。

**3.3.6 对抗生素耐药性的干预策略** 细菌耐药性形成后并不一定稳固,有些耐药菌株在停药后相当时间又可恢复其对药物的敏感性。在面对病原菌耐药性迅速上升的当今,采用少用或暂时停用某种抗生素一段时间,敏感菌株有可能再成为优势菌株,以此可有效遏制耐药菌增长势头。目前国内外在这方面都有成功的经验报道。

**3.3.7 防止耐药菌传播** 加强病房、医务人员、患者之间的消毒隔离措施,防止医患间、患者间的耐药菌传播。

[参考文献]

- [1] Levy S B. Multidrug resistance a sign of the time[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338:1376-1378.
- [2] National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th inform suppl. M2-A7 and M7-A5* [M]. Waynepa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001. 48-52.
- [3] 何礼贤. 重症医院获得性肺炎的诊治与控制[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(3):145-147.
- [4] 刘又宁,余丹阳. 肺部感染的抗生素治疗[J]. *临床内科杂志*, 2001, 18(9):331-333.

## 依据 PA-SME 理论设计青霉素 G 的给药方案

张晓曼

(包头钢铁公司第三职工医院药械科,内蒙古自治区包头市 014010)

**[摘要]** 目的:设计简便、有效的青霉素 G 给药方案。方法:依据抗生素后效应期亚抑菌浓度效应(PA-SME)理论,用文献报道的药动学参数计算此给药方案是否合理。结果:青霉素 G 每天上午 1 h 内静脉滴注 640 万 U, 8~12 h 后肌肉注射 40 万 U。结论:这种给药方案先给一个超剂量,再用一个亚最低抑菌浓度(MIC)剂量,产生较长的 PA-SME 时间,避免了每天 1 次静脉滴注血药浓度低于 MIC 的时间过长及每天 2 次静脉滴注给药不便的缺点。

**[关键词]** 青霉素 G; 给药方案; 亚抑菌浓度效应, 抗生素后效应期

**[中图分类号]** R978.11; R969.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2003)08-0577-02

**[收稿日期]** 2002-08-07

**[修回日期]** 2002-08-31

【作者简介】 张晓曼(1955 -),女,四川成都人,副主任药师,执业药师,从事临床药学工作。

目前青霉素 G 的给药方案有多种。有人认为青霉素类药的杀菌作用有时间依赖性,即杀菌效应和速度受药物接触时间的影响,比浓度更重要,因此血药浓度大于最低抑菌浓度(MIC)的时间是关键, $t_{1/2}$ 短的  $\beta$ -内酰胺类药,给药次数应增多<sup>[1]</sup>。有人主张青霉素 G 的给药方案应每天 2 次静脉滴注(简称:静滴)<sup>[2]</sup>。也有人赞成日总量加入 100~200 mL 溶液中,于 30~60 min 内快速滴入<sup>[3]</sup>。因为大剂量少次间隔给药能迅速杀灭细菌,延长细菌抑制状态,经受了非致死性损伤的细菌很难快速恢复活力。在这较长期里,又可使细菌逐渐恢复对青霉素的敏感性,从而达到或优于连续给药的效果。在治疗敏感金黄色葡萄球菌感染时如日剂量相等,每天 1 次法与每天 2 次法给药疗效相似,但每天 1 次法可减轻患者痛苦,降低医疗费用。笔者依据抗生素后效应期亚抑菌浓度效应(post-antibiotic sub-MIC effect, PA-SME)理论提出青霉素 G 静滴加肌肉注射(简称:肌注)给药方案的设想,探讨如下。

### 1 PA-SME 理论简介

PA-SME 是指细菌与超抑菌浓度的抗生素接触后,消除抗生素,使细菌再次暴露于亚 MIC 下,从而细菌生长受到长时间延迟的效应<sup>[4]</sup>。例如,把肺炎链球菌与 50 MIC 的青霉素 G 短暂接触,再转移至不含药物的培养基后,加入 sub-MIC 的青霉素 G,观察到细菌的生长期比正常组明显延长。作用机制可能是细菌与超抑制浓度青霉素接触时,药物与青霉素结合蛋白(PBPs)结合,细菌代谢酶被抑制,但 PBPs 的合成仍在进行,去掉原浓度药物后,只需少量 sub-MIC 的药物就足够与新生 PBPs 结合,细菌生长被持续抑制。有数据表明,青霉素 G 对化脓性链球菌 NCTCP1800 的抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE)为 2.4 h,但 0.3 MIC 时的 PA-SME 大于 22 h;对肺炎链球菌 ATCC6306 的 PAE 为 2.0 h,而 0.3 MIC 时的 PA-SME 为 5.8 h<sup>[5]</sup>。又如,16 MIC 的环丙沙星对铜绿假单胞菌 1022 的 PAE 为 8.5 h,而 0.9 MIC 时的 PA-SME 达 27.3 h<sup>[4]</sup>。

### 2 青霉素 G 每日 1 次静滴加肌注给药方案的可行性

依据 PA-SME 理论,对中度感染且感染部位青霉素 G 浓度较高,菌株对青霉素 G 敏感以及免疫功能正常的患者,可设计青霉素 G 的给药方案为每天上午 640 万 U 1 h 内静滴,8~12 h 后肌注 40 万 U。其可行性见如下计算:

静脉注射青霉素后体内的分布和消除符合表观一级动力学,实测血药浓度数据的最佳拟合为一室模型。 $t_{1/2} = 0.7 \text{ h}$ ,  $K = 0.99 \text{ h}^{-1}$ ,  $V = 0.5 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \times 60 \text{ kg} = 30 \text{ L}$ <sup>[6]</sup>。MIC 有报道为 0.003~0.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[7]</sup>,或 1.5~3.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,或 1~10  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[6]</sup>,相当于 0.6~6.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。青霉素 G 钠 1 mg = 1 667 U,640 万 U = 3 839 mg。由以上数据可计算出 1 h 静滴结束时的最高血药浓度  $C_{\text{max}} = K_0(1 - e^{-kt})/KV = 3\ 839(1 - e^{-0.99 \times 1})/(0.99 \times 30) = 81 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ( $K_0$  为滴速, $t$  为静滴持续时间)。一般认为, $C_{\text{max}}$  与 MIC 比值 5~10 为抗生素疗效成功的标志。取 MIC 为 6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $C_{\text{max}}/\text{MIC} = 81/6 = 13.5$ ,因此 640 万 U 对于轻中度感染已足够用,不必用到 800 万 U。用上式可算出若 1 h

内静滴 800 万 U,静滴结束时最高血药浓度为 102  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。当血药浓度高于 100  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,不良反应发生率明显增加。若 MIC 取 1.5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $C_{\text{max}}/\text{MIC} = 81/1.5 = 54$ ,54 MIC 也达到了前面 PA-SME 实例中青霉素 G 50 MIC 的浓度。

现在计算给药间隔( $\tau$ ),以确定何时肌注为佳。如 MIC 取 0.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,可计算 640 万 U 1 h 静滴完后能维持有效血药浓度的时间  $t$ ( $t$  为终止滴注时算起的时间,单位为 h)。 $t$  时的血药浓度  $C = K_0(1 - e^{-kt})e^{-kt}/KV = 81 \times e^{-0.99t}$ ,当  $C = \text{MIC} = 0.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可算出  $t \approx 5 \text{ h}$ 。 $t' + t = 5 + 1 = 6 \text{ h}$ 。说明 640 万 U 1 h 静滴完后可在 6 h 内维持 MIC 0.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。对于具有 PAE 的抗生素其最佳给药间隔为血药浓度超过 MIC 的时间加上 PAE 时间。前面提到青霉素 G 对化脓性链球菌 NCTCP1800 的 PAE 为 2.4 h,对肺炎链球菌 ATCC6306 的 PAE 为 2.0 h。 $\tau$  应等于 MIC 6 h 加 PAE 2 h 共 8 h。如考虑到延长  $\tau$  可使细菌逐渐恢复对青霉素的敏感性,可把  $\tau$  增加 4 h,即 8~12 h 后给予肌注剂量。肌注 40 万 U 青霉素 G 钠可否达到亚-MIC? 文献报道青霉素 G 口服时生物利用度( $F$ )  $\approx 0.3$ ,笔者未见肌注时的  $F$  值报道,但口服与肌注若想获得同样高血药浓度,则口服剂量大约是肌注的 5 倍。由此推断,青霉素 G 钠肌注时的  $F \approx 1$ 。肌注的达峰时( $t_{\text{max}}$ )为 0.5 h<sup>[7]</sup>,40 万 U/1 667 U = 240 mg。40 万 U 肌注能达到的  $C_{\text{max}} = FX_0e^{-Kt_{\text{max}}}/V = 1 \times 240 \times e^{-0.99 \times 0.5}/30 = 4.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ( $X_0$  为给药剂量)。如 MIC 取 6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,则  $C_{\text{max}}/\text{MIC} = 4.9/6 = 0.8$ 。0.8 MIC 说明 40 万 U 肌注剂量已够。

再计算肌注 40 万 U 能维持 MIC 几个小时。由  $t_{\text{max}} = 2.303(Ka - K)^{-1} \log(Ka/K)$  可解出  $Ka = 3.5 \text{ h}$ 。由  $C = (KaFX_0)(e^{-kt} - e^{-kat})/(Ka - K)V$  可解出当  $C = 0.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时,  $t = 2.9 \text{ h}$ ( $e^{-kat} \approx 0$ )。即肌注 40 万 U 青霉素 G 可维持 MIC 0.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  2.9 h。加上前面提到的青霉素 G 对肺炎链球菌及对化脓性链球菌的 PA-SME 5.8 或 22 h,这些时间可填补 24 h 中静滴后较长时间血药浓度过低的空白。每天用这种方案给药,可持续 1 个疗程。

该给药方案与每天 1 次静滴法相比维持有效抗菌时间较长,与每天 2 次静滴相比可减少静脉穿刺次数,减少大输液中微粒进入体内的机会,减少部分医疗费用,增加患者的用药依从性,又符合 PA-SME 理论。笔者认为可试用于临床实践,以验证其疗效。

### 【参考文献】

- [1] 仇怡堂,戴德哉. 抗生素一日一次给药方案的药动学与药效学的理论依据[J]. 中国药学杂志,1995,30(7):424-427.
- [2] 徐玉红,张华安. 抗生素后效应及其临床意义[J]. 中国医院药学杂志,1996,16(12):543-544.
- [3] 宁美诚,王开翔. 抗菌药物后效应与临床合理用药[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(4):238-239.
- [4] 李淑芳,金虹,张相林,等. 环丙沙星的抗生素后效应和抗生素后亚 MIC 效应[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(4):148-150.
- [5] 许静,赵真玲,吴学晋. 抗生素后效应的研究进展及其临床意义[J]. 中国临床药学杂志,1999,8(4):255-258.
- [6] 高清芳,冯克玉,张晓友. 现代临床药学[M]. 北京:人民军医出版社,1997. 74-76,132-133.

- [7] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].第 14 版.北京:人民卫生出版社,1998. 46-47,657-659.