

延長 β -lactam 類抗生素輸注時間 對抗菌力影響

陳品豪¹ 張藏能^{2,3} 劉人瑋¹ 王春玉¹

新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院 ¹藥劑部 ²內科部感染科 ³輔仁大學醫學系

β -lactam 類抗生素因半衰期短，需要將一天劑量分三至四次給予，每次輸注時間約 30~60 分鐘，但 β -lactam 類抗生素屬時間依賴型抗生素，不需很高的波峰血中藥物濃度，而需血中藥物濃度長時間穩定且持續高於最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentrations, MIC)，因此將輸注時間拉長，可優化抗生素在體內的藥物動力學，理論上可達到更優異的抗菌效果。許多研究針對不同的 β -lactam 類抗生素，比較同一抗生素延長輸注 (prolonged infusion) 與間歇輸注 (intermittent infusion) 的優劣，在眾多 β -lactam 類抗生素中，以 piperacillin-tazobactam 與 carbapenems 取得較多成果。可惜的是，目前發表的研究皆為小型前瞻性試驗或世代研究 (cohort studies)，並未有大型、高品質、隨機分派的研究可提供決定性證據，證實延長輸注相較傳統間歇輸注，可顯著地提升臨床治療效果。本文回顧過去相關的研究，分析新的給藥策略的優劣，並試圖找出可應用之處。(感控雜誌 2015:25:249-254)

關鍵詞： β -lactam 類抗生素、延長輸注、持續輸注

前言

β -lactam 類抗生素為殺菌型抗生素，作用在細菌 penicillin-binding proteins 上，破壞細菌細胞壁合成以達到殺菌效果，不同的 β -lactam 類

抗生素有著不同的抗菌光譜與藥物動力學，但均屬於時間依賴型抗生素，其對抗微生物效力，取決於藥物血中濃度維持在最小抑菌濃度之上的時間 ($T > MIC$)。以 carbapenems 類抗生素為例，在動物實驗中，若游

民國 104 年 9 月 1 日受理
民國 104 年 10 月 12 日接受刊載

通訊作者：張藏能
通訊地址：臺北市士林區文昌路95號
連絡電話：(02) 2833-2211 轉 2438

DOI: 10.6526/ICJ.2015.601

中華民國 104 年 12 月第二十五卷六期

離態藥物濃度在治療期間維持 MIC 之上的時間達 20%，carbapenems 類抗生素才具有抑菌效果，但若將維持 MIC 之上的時間拉長至 40%，carbapenems 類抗生素則具有殺菌效果[1]。近年來抗藥性日益嚴重，抗生素研發卻日漸趨緩，1983 年到 1987 年的五年間，美國食品藥品管理局共核准 16 種全身性抗生素，但在 2008 年到 2012 年的五年間卻只核准了 2 種上市 [2]。在 1972 年上市的 vancomycin，到 1988 年才有對 vancomycin 產生抗藥性的腸球菌 (vancomycin-resistant *enterococci*) 案例報告，對 vancomycin 產生抗藥性的金黃色葡萄球菌 (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) 更是到 2002 年才有報導，反觀近年上市的抗生素，以 2000 年上市的 linezolid 為例，上市後隔年便有抗藥性菌種的案例。面對後抗生素時代，除了正確使用抗生素減少抗藥性產生外，如何依據藥物動力學使用抗生素，強化現有的武器，讓藥物達到最大的治療效果、減少細菌產生抗藥性的機會，不外乎是對抗細菌的新手段，因此，回顧近年 β -lactam 類抗生素給藥策略相關文獻有其必要。

影響 β -lactam 類抗生素 T > MIC 的因素

影響 β -lactam 類抗生素 T > MIC 的因素，取決於藥物血中濃度和菌

種 MIC 的大小，其中藥物血中濃度的影響因素除了給藥劑量的多寡外，也會受藥物排除速率和分布體積大小影響[3]，若恰巧菌種的 MIC 較高，便有可能導致 T > MIC 不足，導致治療失敗。例如腎功能良好的年輕病人，肌酐清除率可能達 120 mL/min 以上，導致抗生素藥物血中濃度降低；肥胖病人因藥物分布體積較正常人大，抗生素藥物血中濃度會較正常人低，應視病人情況增加抗生素劑量；重症病人因嚴重感染，細菌大量釋放毒素，使血管通透性增加，而 β -lactam 類抗生素屬於親水性抗生素 (hydrophilicity of antibiotic)，體液重新分布的結果會使親水性抗生素的分布體積增加，使得抗生素在血中的濃度下降；重症病人也可能因為代償或藥物的作用使心輸出量增加，讓藥物經腎清除率上升，造成潛在的治療效果不佳。

增加 T > MIC 的策略

為增加 T > MIC，有兩種策略：

- (1) 不改變頻次，但增加藥物劑量；
- (2) 不改變劑量，但延長藥物輸注時間[4]。增加藥物劑量雖然可以延長 T > MIC，但也會增加血中藥物的波峰濃度與藥物濃度-時間曲線下面積，可能會提高藥物副作用發生的機率，藥費也會增加；而延長輸注 (prolonged infusion) 可以利用展延輸注 (extended infusion，將每次輸

注時間展延為 3~4 小時) 或持續輸注 (continuous infusion, 使用輸液幫浦將給藥時間拉長為 24 小時) 的方式, 在不改變藥物的劑量下達到延長 T > MIC 的效果。

延長 β -lactam 類抗生素 輸注時間的相關研究

理論上, 延長 β -lactam 類抗生素輸注時間可以提高 T > MIC, 針對 MIC 較高的菌株有較可信的殺菌效果, 減少抗藥性菌株的產生[5]。基於此理論, 許多臨床研究在近幾年被發表, 由於重症病人需要更好的感染控制, 因此大多數研究的收納對象均來自加護病房, 而在這之中獲得較多正面結果的抗生素為 piperacillin-tazobactam 與 carbapenems; Lexicomp 根據 Crandon 等人[6]和 Dandekar 等人[7]的研究, 於藥品使用資訊中記載 meropenem 核准標示以外的用法 (off-labeled dosing), 可採用展延輸注的方式給予, 而 micromedex 也依據 Lodise TP 等人[8]與 Lau WK 等人[9]的研究, 補述 piperacillin/tazobactam 核准標示以外的用法可採用展延或持續輸注的方式給予。可惜的是, 目前發表的研究皆為小型前瞻性試驗或世代研究 (cohort studies), 並未有大型、高品質、隨機分派的研究可提供決定性證據, 證實延長輸注時間相較傳統的間歇輸注可以顯著地提升臨床治療效果。

在一篇由 Clarence Chant 等人於 2013 年發表在 Critical care 的系統回顧與整合分析 (meta-analysis) [10], 探討 β lactam 類抗生素在重症病人使用延長輸注的給藥策略與傳統給藥方式相比, 對死亡率與治療失敗率的影響, 一共收納 13 篇隨機分派研究 (randomized controlled trials; n = 782) 與 13 篇世代研究 (n = 2,117), 收納的研究中使用的抗生素包括 piperacillin-tazobactam、cephalosporins、carbapenems、linezolid、vancomycin, 抗生素使用的適應症包含肺炎 (n = 12)、敗血症 (n = 4)、嚴重腹腔感染 (n = 1)、菌血症 (n = 2)、不限部位格蘭氏陰性桿菌感染 (n = 4)、不限部位綠膿桿菌感染 (n = 1)、不限部位抗藥性金黃色葡萄球菌感染 (n = 1)、不限部位具感受性細菌嚴重感染 (n = 1)。研究發現, 如果單就 13 篇隨機分派試驗的分析結果來看, 使用延長輸注給藥雖然能顯著降低臨床治療失敗率 (P = 0.02) 和縮短加護病房住院時間 (P = 0.02), 但死亡率並沒有顯著差異 (RR : 0.87; 95% CI : 0.64~1.19; P = 0.38), 而如果將此研究中所有的隨機分派試驗與世代研究進行統合分析, 研究結果則發現死亡率幾乎達到顯著的降低 (RR : 0.83; 95% CI : 0.69~1.00, p = 0.054)。但若以藥物類別進行次組分析則僅有 piperacillin-tazobactam 對死亡率有顯著差異 (n = 683, RR : 0.62, 95% CI : 0.46~0.85, p = 0.003), 其他

均無顯著差異。從 Clarence Chant 等人的統合分析收納的研究中我們可以發現，目前較具品質探討 β -lactam 類抗生素使用延長或連續輸注的給藥策略的研究多為小型研究，且有較多研究發表的藥物為 piperacillin-tazobactam 與 carbapenems 類藥物，如果讓我們聚焦在 piperacillin-tazobactam 與 carbapenems 類藥物上是否就能看出使用延長輸注的好處呢？在 2013 年另一篇由 Matthew E. Falagas 等人[11]採用系統回顧與整合分析，探討 piperacillin-tazobactam 與 carbapenems 使用延長輸注給藥策略的影響，共收納了 14 篇研究 (n = 1,229)，其中 8 篇為回溯性研究 (retrospective study)，3 篇為前瞻性研究 (prospective study)，3 篇為隨機分派研究；抗生素適應症包含肺炎 (n = 9)、加護病房敗血症 (n = 2)、菌血症 (n = 1)、腹腔感染 (n = 1)、泌尿道感染 (n = 1)，發現新的給藥策略能降低死亡率 (RR : 0.59; 95% CI : 0.41~0.83, p = 0.003)，但將藥物分開進行次組分析，則發現 piperacillin-tazobactam 組可降低死亡率 (n = 782, RR : 0.55; 95% CI : 0.34~0.89, p = 0.01)，而 carbapenems 組卻沒有顯著差異 (n = 213, RR : 0.66; 95% CI : 0.34~1.30, p = 0.23)。而在臨床治癒率上新的給藥策略對臨床治癒率並無顯著差異 (RR : 1.13; 95% CI : 0.99~1.28, p = 0.08)，若將藥物分開進行次組分析，piperacillin-tazobactam

組與 carbapenems 組對臨床治癒率皆無顯著差異。至於在延長 β -lactam 類抗生素輸注時間的安全性方面目前可得資料並不多，但在 Matthew E. Falagas 等人[11]與 Teo J 等人[12]發表的系統回顧與整合分析中，擷取各研究中可得的安全性資料，並未發現延長輸注時間在不良事件的發生率上有差異性。

延長 β -lactam 類抗生素 輸注時間的注意事項

在使用延長輸注給藥時有幾點必須要注意：(1) 須給予速效劑量 (loading dose)。速效劑量可讓藥物濃度快速上升到 MIC 之上，若無給予速效劑量，達到穩定血中濃度所需時間較長，會造成治療的空窗期容易導致治療失敗。(2) 藥品的安定性。並非所有藥物均可 24 小時連續輸注，例如 carbapenem 類藥物室溫下大多只能存放 3~4 小時，故無法連續 24 小時持續輸注。(3) 藥物的相容性。重症病人通常輸注藥物眾多，難免會有管路不夠的問題而須旁接其他藥物共同輸注，輸注前應先查詢藥物間的相容性，避免結晶或其他藥物不相容性的產生。

結語

延長 β -lactam 類抗生素輸注時間，簡單的一個動作便可優化抗生素

的藥物動力學並可減少護理人員給藥次數。由於重症病人無法容許感染症治療失敗，且有較高的機率產生與感染抗藥性菌種，故目前此策略多以重症病人為研究對象。但臨床上影響感染症治療的因素很多，目前已發表的小型研究結果雖不一致，但並未見到延長 β -lactam 類抗生素輸注時間治療效果會劣於間歇輸注。目前台灣大多數醫院無法測量 β -lactam 類抗生素的血中濃度，因此我們只能推測延長 β -lactam 類抗生素輸注時間可以改善藥物動力學，但卻沒有客觀證據支持，讓臨床醫師使用意願上會有躊躇之處。至於改善藥物動力學特性是否能將效果反映到病人的治癒率上，仍需未來大型、高品質、前瞻性的研究加以證實。

參考文獻

1. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y: Differences in time above MIC_m (T > MIC) required for efficacy of beta-lactams in animal infection models [abstract 86]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology. 1993.
2. Helen W, George H, Daniel K, et al: 10×20 Progress--development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685-94.
3. Roberts JA, Lipman J: Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
4. Nicolau DP: Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care Setting. *Crit Care* 2008;12:S2.
5. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP: Prolonging β -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:105-13.
6. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, et al: Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med*. 2011;37:632-8.
7. Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, et al: Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g Every 8 Hours as a 3-Hour Infusion. *Pharmacotherapy* 2003;23:988-91.
8. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-63.
9. Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al: Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3556-61.
10. Clarence C, Ann L, Jan O Friedrich: Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R279.
11. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al: Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin-tazobactam: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.
12. Teo J, Liew Y, Lee W, et al: Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:403-11.
13. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al: A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012;16:R218.

Effect of Extended Infusion of β -lactam Antibiotics on Their Antibacterial Outcomes

Pin-Hao Chen¹, Tsrang-Neng Jang^{2,3}, Jen-Wei Liu¹, Chun-Yu Wang¹

¹Department of Pharmacy

²Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital

³School of Medicine, Catholic Fu-Jen University, Taipei, Taiwan

Given that β -lactam antibiotics have relatively short half-lives, they are required to be administered 3-4 times a day with each dose infused over 30-60 minutes. β -Lactam antibiotics are time-dependent, and do not need to reach peak blood concentrations. Rather, in order to ensure their antimicrobial effects, they are sustained over a long time at stable blood concentrations above the minimum inhibitory concentration (MIC). Therefore, prolonged infusion of β -lactam antibiotics might, theoretically, optimize their pharmacokinetics and help achieve more efficient antibacterial effects. Several studies have compared the effects of prolonged and intermittent infusions of different β -lactam antibiotics. Of these, piperacillin-tazobactam and carbapenems yielded better outcomes. Unfortunately, current published literature includes only either small prospective trials or cohort studies. Large and randomized control trials are required for conclusive evidence for whether prolonged or continuous infusion significantly improves clinical outcomes. In this article, we review the relevant literature and summarize conclusions.

Key words: β -lactam antibiotics, prolonged infusion, intermittent infusion