

<https://doi.org/10.17816/mechnikov50864>

## 剖宫产术后子宫内膜炎的抗菌治疗: 给药方案的优化

### ANTIBACTERIAL THERAPY OF ENDOMETRITIS AFTER CESARIAN SECTION: OPTIMIZING THE DOSING REGIME

N.A. Korobkov, N.V. Baculina, M.A. Repina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korobkov NA, Baculina NV, Repina MA. Antibacterial therapy of endometritis after cesarian section: Optimizing the dosing regime. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):67-72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov50864>

Received: November 22, 2020

Revised: December 4, 2020

Accepted: December 14, 2020

◆ 本研究的目的是研究β-内酰胺类抗生素在剖宫产术后子宫内膜炎发生中的药代动力学, 以选择最佳的给药方案。

**方法。**一项前瞻性、随机、单中心研究纳入了52名剖宫产术后子宫内膜炎的妇女, 分为四组。第一组 ( $n=17$ ) 注射一剂头孢曲松2.0 g, 每日1次 ( $n=10$ ), 在长期围术期输注模式 ( $n=7$ ); 第二组患者 ( $n=10$ ) 注射一剂头孢吡肟2.0 g, 每日2次 ( $n=5$ ), 在长期输注模式 ( $n=5$ ); 第三组患者 ( $n=14$ ) 注射一剂阿莫西林/克拉维酸1.0 g (Amoxiclav® 1000 mg + 200 mg), 每日3次 ( $n=7$ ), 在长期输注模式 ( $n=7$ ); 第四组患者 ( $n=11$ ) 注射一剂氨苄西林/舒巴坦1.0 g (Ampisid® 1000 mg + 500 mg), 每日4次 ( $n=6$ ), 在长期输注模式 ( $n=5$ )。采用高效液相色谱法比较四组子宫腔内抗菌药物的浓度。

**主要结果。**各治疗组的有效杀菌浓度 ( $C>4\times MIC$ ) 均未在整个剂量间期保持。所研究的抗生素方案的临床疗效和安全性相似。然而, 延长输注头孢吡肟和氨青霉素的血性恶露浓度明显升高。

**结果。**长期静脉输注头孢吡肟、头孢曲松、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦治疗剖宫产术后子宫内膜炎, 与传统的单次给药剂量相比, 可改善这些β-内酰胺类药物在宫腔内的药代动力学/药效的特性。

◆ **关键词:** 子宫内膜炎; 剖腹产; β-内酰胺类抗生素; 抗菌药物; 间歇疗法; 药代动力学; 药效; 单次给药剂量; 长期输注; 恶露

◆ **Purpose.** To study the pharmacokinetics of β-lactam antibiotics in the development of endometritis after cesarean section to select the optimal dosage regimen.

**Methods.** A prospective, randomized, single-center study included 52 women in puerperas with endometritis after a caesarean section, divided into four groups. The patients of the first group ( $n = 17$ ) received a course of ceftriaxone bolus in a single dose of 2.0 g ( $n = 10$ ) and in the mode of prolonged perioperative infusion ( $n = 7$ ). The patients of the second group ( $n = 10$ ) received cefepim bolus at a dose of 2.0 g 2 times a day ( $n = 5$ ) and in the extended infusion mode ( $n = 5$ ). The patients of the third group ( $n = 14$ ) received amoxicillin / clavulanic acid (Amoxiclav® 1000 mg + 200 mg) bolus at a dose of 1.0 g 3 times a day ( $n = 7$ ) and in the extended infusion regimen ( $n = 7$ ). The patients of the fourth group ( $n = 11$ ) received ampicillin / sulbactam (Ampisid® 1000 mg + 500 mg) bolus at a dose of 1.0 g 4 times a day ( $n = 6$ ) and in the extended infusion regimen ( $n = 5$ ). We have compared the concentration of the studied antibiotics in the uterine cavity in the four groups using high performance liquid chromatography.

**Results.** The effective bactericidal concentration ( $C > 4\times MIC$ ) was not maintained throughout the entire dose interval in any of the treatment groups. The clinical efficacy and safety of the studied antibiotic regimens were similar. However, prolonged infusion of cefepime and aminopenicillins provided significantly higher concentrations in lochia.

**Conclusion.** Prolonged intravenous infusion of cefepime, ceftriaxone, amoxicillin / clavulanic acid and ampicillin / sulbactam in the treatment of endometritis after a caesarean section improves the pharmacokinetic / pharmacodynamic characteristics of these  $\beta$ -lactams in the uterine cavity, compared with the traditional bolus administration.

◆ **Keywords:** endometritis; cesarean section;  $\beta$ -lactam antibiotics; anti-bacterial agents; intermittent dosing; pharmacokinetics; pharmacodynamics; bolus administration; extended infusion; lochia.

## 绪论

与医院病原体抗生素耐药性水平上升以及临床实践中具有新机制的抗生素可用性减少相关的问题导致需要对现有抗菌素药物进行更多的研究[1]。为了提高抗生素的活性,近年来人们积极开展基于药效学和药代动力学特性的抗生素最佳给药剂量和给药方案的研究[2-5]。

由于广泛的抗菌活性和高水平的安全性在哺乳期间, $\beta$ -内酰胺仍然是首选的病因治疗产后感染[6]。目前,确定该组抗菌药物的最大效果取决于药物浓度( $C$ )保持在致病微生物最低抑菌浓(MIC)以上的时间( $t$ )。因此, $t > MIC$ 这一参数在预测 $\beta$ -内酰胺的抗菌活性方面是最重要的[7,8]。

$\beta$ -内酰胺的最大杀菌作用是在浓度比MIC高4倍的情况下实现的,并且不有助于进一步增加抗菌活性[9]。理论上,长期输液可以维持药物注射之间的目标浓度,而 $t > MIC$ 明显增加。持续给药 $\beta$ -内酰胺已经在许多研究中得到了研究[7,8],但是没有令人信服的证据证明这种替代方法的有效性。文献提供了缺乏的信息产褥期药代动力学/药效学的 $\beta$ -内酰胺抗生素。

**本研究的目的是**研究 $\beta$ -内酰胺类抗生素在剖宫产术后子宫内膜炎发生中的药代动力学,以选择最佳的给药方案。

## 材料与方法

进行了单中心前瞻性随机对照研究。对52例剖宫产术后子宫内膜炎患者进行检查。临床症状符合产后

子宫内膜炎标准(标准流行病学病例定义)[6]。

不纳入该研究的患者标准是肾病和肝病,服用影响 $\beta$ -内酰胺类抗生素药代动力学参数的药物,有过敏反应倾向(对所研究的抗生素过敏),体重指数 $< 18$ ,  $> 30 \text{ kg/m}^2$ 。早期排除该研究的标准是患者拒绝和违反治疗方案。

对联邦临床方案推荐的氨基霉素和头孢菌素类药物进行了研究[6]:头孢曲松、头孢吡肟、阿莫西林和氨苄西林受 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂保护。这些抗生素的使用方案是产科临床实践的标准。

采用随机分组的方法(根据说明书)将使用这些抗生素的患者分为以下几组:  
— 第一组( $n=17$ )注射一剂头孢曲松2.0 g,每日1次( $n=10$ ),在长期围术期输注模式( $n=7$ );  
— 第二组患者( $n=10$ )注射一剂头孢吡肟2.0 g,每日2次( $n=5$ ),在长期输注模式( $n=5$ );  
— 第三组患者( $n=14$ )注射一剂阿莫西林/克拉维酸1.0 g (Amoxiclav® 1000 mg + 200 mg),每日3次( $n=7$ ),在长期输注模式( $n=7$ );  
— 第四组患者( $n=11$ )注射一剂氨苄西林/舒巴坦1.0 g (Ampisid® 1000 mg + 500 mg),每日4次( $n=6$ ),在长期输注模式( $n=5$ )。

根据人口统计学和基线特征,两组患者得到了很好的平衡。根据质量生长参数、病史、胎次、肌酐清除率、出血量和围手术期输液,各组患者具有可比性。

使用注射器进行长期输注 [Perfusor® fm (MFC); B. Braun, Melsungen AG, 德国]。被研究的抗生素微量输注时间为2小时。选择这个时间段有两个原因。首先,这种给药方式没有影响孕妇在哺乳期间的依从性,也没有明显限制她们的活动能力。其次,微量输注的时间受到制剂溶液中氨青霉素常温稳定性的限制,这是厂家所保证的。

除氨青霉素外,所研究的抗生素在室温稀释后可在较长时间内在溶液中保持稳定。厂家保证氨青霉素无生物降解,活性保存3-4小时。在剖宫产术后子宫内膜炎的标准药物治疗中,所有使用的抗菌化疗药物与其他药物同时通过同一静脉导管给予是兼容的。

在毒理学和药物监测研究实验室、生物适应症研究部门联邦国家预算机构 Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia (实验室主任,医学博士, G. G. Rodionov 教授), 结合了二极管矩阵法和 Agilent 6400 (Agilent Technologies, 美国) 高效液相色谱质量选择性检测, 采用高效液相色谱法测定恶露样品中 $\beta$ -内酰胺的浓度。在抗生素治疗开始后的第2天, 在给药间隔结束时(紧接下一次给药前)服用Metroaspirate。由于 $\beta$ -内酰胺是时间依赖性抗生素, 因此对其在炎症病灶的残留浓度水平进行了评估。在一个特殊的导管的帮助下, 恶露被直接从子宫腔取出。

对所研究药物的MIC与产科干预期间术后感染并发症的最重要病原体之间的关系进行了比较评估: 肠杆菌、葡萄球菌和链球菌。头孢曲松对伤口感染敏感病原体(“野生型菌株”)的MIC  $< 8 \mu\text{g/ml}$  [9]。

甚至W. Craig在他的经典著作中也指出, 比MIC高4倍的浓度被认为对 $\beta$ -内酰胺类抗生素[10]极为有效, 可以根除对其中度敏感的微生物, 因此, 进一步分析, “临界”水平为 $4 \times \text{MIC} = 32 \mu\text{g/ml}$ 。

通过临床症状(腹泻、皮疹、呕吐和惊厥)以及治疗期间实验室参数的变化(转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、血小板)来评估 $\beta$ -内酰胺治疗的安全性。

研究结果的分析使用软件包Statsoft. STATISTICA 10和Microsoft Excel 2016。根据Kolmogorov-Smirnov准则, 研究了性状的分布, 并与高斯分布进行了比较, 确定了它们的主要特征和比较的统计准则。由于所研究的指标值的揭示分布与正态分布不同, 因此采用非参数方法来表示所获得的数据。定量数据以Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ ), 其中Me是中位数;  $Q_{25}$ 和 $Q_{75}$ 分别为下四分位数和上四分位数, 组间比较采用非参数Mann-Whitney检验。

定性参数以体征出现频率占患者总人数的百分比表示, 并用卡方检验进行比较。

当未达到原假设显著性水平( $\alpha$ )的 $p$ 阈值等于0.05时, 认为差异具有统计学意义。

## 结果

图中显示了不同给药方式给药间隔结束时所研究的血性恶露中抗生素的浓度。

在延长期输注模式下, 服用头孢吡肟和氨苄西林的患者在给药间隔结束时药物残留浓度显著升高( $p < 0.05$ )。

不同给药模式下头孢曲松水平也有差异, 但差异未达统计学意义( $p = 0.087$ )。这显然是由于头孢曲松的药动学特性: 与其他研究药物相比, 其外周血浓度的变异性更高, 半衰期( $T^{1/2}$ )较长。



同时，所研究药物的 $4\times MIC$ 在所有给药模式中均未达到“临界”水平。只有在长期输注模式下使用头孢曲松和头孢吡肟的患者，子宫腔内抗生素浓度接近目标值。

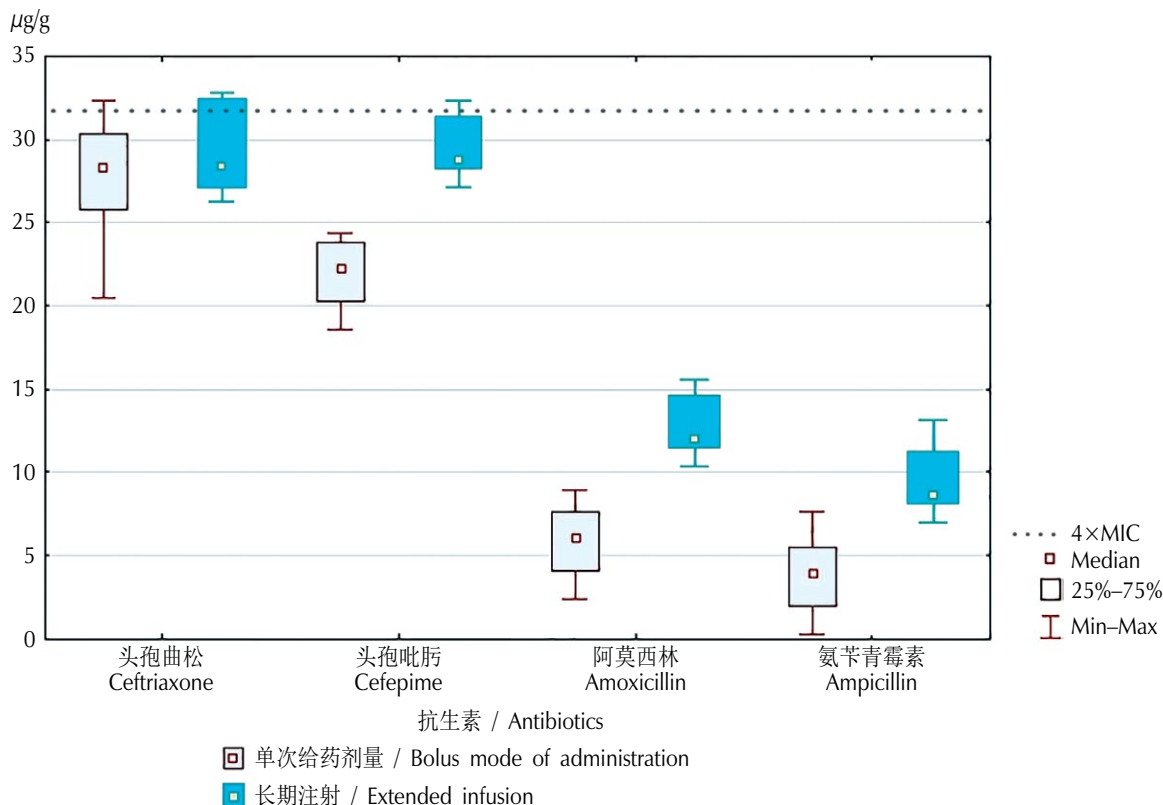
不同治疗组子宫内膜炎患者临床恢复的频率具有可比性。产科患者全部康复（不需要更换抗生素，不需要转脓毒症科，不需要手术治疗）。

$\beta$ -内酰胺可能引起的副作用很少见，而且两组的发生率没有差异。抗菌药物安全性相关实验室参数的变化在组间无统计学差异。同时，与基线水平相比，使用 $\beta$ -内酰胺的两组患者的肝酶浓度都有所增加。记录了一名产妇在大剂量致倦性治疗过程中肘静脉炎的初始体征，两名产妇在长期输注模式中。

## 讨论

在我们的研究中，各治疗组的有效杀菌浓度（ $C>4\times MIC$ ）均未在整个剂量间期保持。所研究的抗生素方案的临床疗效和安全性相似。然而，长期输注头孢吡肟和氨青霉素对恶露的浓度显著升高。在这种情况下，指标 $t>4MIC$ 将间接趋向于给药间隔的目标时间值，这对于预测研究中依赖时间的抗菌药物的有效性很重要[11]。

在单次给药剂量情况下，抗生素的浓度较低（在注射之间的子宫腔中产生），且注射后浓度峰值升高（在没有增加 $\beta$ -内酰胺的抗菌活性的情况下），从理论上讲，恢复微生物病原体繁殖和临床治疗失败的可能性更大。在注射时间较长的情况下，这种“选择窗口”只能在注射开始时存在。加载剂量可使快速达到抗菌药



不同给药模式下，在剖宫产术后子宫内膜炎产褥期结束时，所研究的头孢菌素和抑制物保护型氨青霉素在恶露中的浓度。\* $p<0.05$

Concentrations of the investigated cephalosporins and inhibitor-protected aminopenicillins in lochia of parturient women with endometritis after a cesarean section at the end of the dosing interval for various modes of administration. \* $p < 0.05$

物所需浓度，避免高MIC值致病菌的繁殖初期，并降低耐药菌株被选择的可能性[7, 8]。然而，这一策略的可能前景还需要进一步的研究。

在我们看来，这项研究的结果在很大程度上与延长输注时间在感染焦点达到抗菌药物浓度“临界”水平的假设是一致的。较长时间（每日）输注可能会提高测定指标  $t > 4MIC$ ，有助于更好地治疗术后感染并发症。

因此，该研究至少在一个指标上证明了延长输注的好处—更好地将抗生素渗透到感染的焦点。这种维持稳定杀菌浓度的方法是一种很有前途的策略。同时，在许多临床情况下（当病原体不具有多耐药时），不必力求达到指标  $t > 4MIC = 100\%$ ，因此，输注过程中可能会出现中断，以便为新生儿提供全面的护理并进行医疗和诊断程序。

## 结论

长期静脉输注头孢吡肟、头孢曲松钠、阿莫西林/克拉维酸和氨苄西林/舒巴坦治疗宫产术后子宫内膜炎，可以改善药代动力学/药效学特点和抗菌活性的这些  $\beta$ -内酰胺类药物子宫腔对病原体高MIC值（中度耐药菌株）相比传统的单次给药剂量，从而增加病原体根除的可能性和致病治疗的有效性。

## References

1. Antimicrobial resistance. WHO. 2019. Available from: <https://www.who.int/activities/optimizing-selection-and-use-of-antimicrobial-medicines>.
2. Avent, ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin*

3. Brinkmann A, Rohr AC, Koberer A, et al. Adequate anti-infective treatment: Importance of individual dosing and application. *Anaesthesist*. 2018;67(6):461–476. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0443-4>.
4. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A, et al. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: Can we optimize our dosing strategy? *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(6):e27654. <https://doi.org/10.1002/pbc.27654>.
5. Marsot A. Pharmacokinetic variability in pediatrics and intensive care: Toward a personalized dosing approach. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):354–362. <https://doi.org/10.18433/jpps30082>.
6. Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая и др. – Москва, 2017. – 45 с. [Septicheskie oslozhneniya v vakusherstve: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) / L.V. Adamyan, N.V. Artymuk, T.E. Belokrinitckaya, et al. Moscow; 2017. 45 p. (In Russ.)]
7. Luo J, Liao J, Cai R, et al. Prolonged versus intermittent infusion of antibiotics in acute and severe infections: A meta-analysis. *Arch Iran Med*. 2019;22(10):612–626.
8. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28(3):CD008481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008481.pub2>.
9. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2014. С. 154. Режим доступа: <http://metodichka.x-pdf.ru/15himiya/148495-1-metodicheskie-rekomendacii-utverzhdani-rasshirennoe-soveschanie-mezhregionalnoy-associacii-klinicheskoy-mikrobiologii-anti.php>. [Klinicheskie rekomendatsii. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. *The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014. P. 154. Available from: <http://metodichka.x-pdf.ru/15himiya/148495-1-metodicheskie-rekomendacii-utverzhdani-rasshirennoe-soveschanie-mezhregionalnoy-associacii-klinicheskoy-mikrobiologii-anti.php> (In Russ.)]
10. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: A review. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;(74):63–70.
11. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1–10. <https://doi.org/10.1086/516284>.

### ◆ 提交人的通信地址 (Information about the author)

Nikolay A. Korobkov  
<https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>  
 E-mail: nikolai\_korobkov@mail.ru