

# 延长美罗培南输注时间治疗重症肺炎的临床研究

张吕钊\*, 吴丽萌, 吴青萍(深圳市宝安区人民医院药学部临床药理学室, 广东深圳 518101)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1974-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.33

**摘要** 目的:研究美罗培南延长输注法与传统输注法在治疗重症肺炎疗效上的差异。方法:采用蒙特卡罗模型模拟两种方法可能取得的药动学/药效学方面的差异。选取50例重症肺炎患者分成A、B组,各25例。A组采取美罗培南1.0 g, q8 h, 输注30 min; B组采取美罗培南0.5 g, q8 h, 延长输注3 h。比较两组在临床治疗成功率、治疗成功平均疗程、治疗成功平均成本方面的差异。结果:A、B组治疗成功率分别为72%、76% ( $P>0.05$ ), 治疗成功平均疗程分别为(7.2±1.4)d、(6.3±0.8)d ( $P<0.05$ ), 治疗成功平均成本分别为(6 578±345)、(4 756±287)元 ( $P<0.05$ )。结论:对于敏感或者中介的病原菌引起的重症肺炎可以使用延长输注法,能够减少治疗成本和缩短治疗时间。

**关键词** 美罗培南;延长输注时间;最低抑菌浓度;蒙特卡罗模型

## Clinical Study of Prolonged Intravenous Infusion of Meropenem in the Treatment of Severe Pneumonia

ZHANG Lyu-zhao, WU Li-meng, WU Qing-ping(Clinical Pharmacy Room Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Shenzhen Bao'an District, Guangdong Shenzhen 518101, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the differences of efficacy between prolonged and traditional intravenous infusion of meropenem in the treatment of severe pneumonia. METHODS: The differences of pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK/PD) between 2 methods were simulated by Monte Carlo model. Totally 50 patients with severe pneumonia were divided into group A and B, 25 for each. Group A was given meropenem 1.0 g, q8 h, intravenous infusion for 30 min; group B was given meropenem 0.5 g, q8 h, intravenous infusion for 3 h. The differences among the rate of treatment success, average treatment success course and average treatment success cost in 2 groups were compared. RESULTS: The rate of treatment success in group A and B was respectively 72% and 76% ( $P>0.05$ ), the average treatment success course was respectively (7.2+1.4) d and (6.3+0.8) d ( $P<0.05$ ) and the average treatment success cost was respectively (6 578+345) yuan and (4 756+287) yuan ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The severe pneumonia induced by sensitive or intermediary pathogens can be treated by prolonged intravenous infusion of meropenem and it can reduce the cost and shorten the treatment time.

**KEYWORDS** Meropenem; Prolonged infusion time; MIC; Monte Carlo model

美罗培南为碳青霉烯类抗菌药物,其对各种细菌包括革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌都有着明显的作用。近年来,由于抗菌药物的广泛使用以及耐药菌株的不断出现,碳青霉烯类抗菌药物在治疗重症肺炎以及医院获得性肺炎中起着越来越重要的作用。关于美罗培南的使用方法,由于其半衰期较短,消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )仅为(1.15±0.15)h,故应当采取每日多次输注的方式。按照药动学/药效学(PK/PD)理论,美罗培南的药效应当与超过最低抑菌浓度的维持时间占给药间隔时间的比例( $\%T>MIC$ )相关。故可通过增加输注次数以及延长输注时间的方式来相应地提高美罗培南的血药浓度高于最低抑菌浓度的时间( $T>MIC$ )。目前有许多研究通过蒙特卡罗(Monte Carlo)模型来优化抗菌药物的给药方案<sup>[1]</sup>。本研究比较了美罗培南延长输注法与传统输注法的治疗效果以及药物经济学方面的差异,并且利用Monte Carlo模型来分析实际治疗的效果差异。

### 1 资料与方法

本研究所选取的病例为2012—2014年在我院重症监护室

\* 主管药师。研究方向:临床药理学。电话:0755-27788311-3779。  
E-mail: zlz3740@126.com

(ICU)诊断为重症肺炎的患者,诊断标准为2007年美国胸科协会及美国感染病学会(ATS/IDSA)所修订的标准<sup>[2]</sup>。主要标准包括:(1)需要创伤性机械通气;(2)需要应用升压药物的脓毒性血症休克。次要标准包括:(1)呼吸频率 $>30$ 次/min;(2)氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ ) $<250$ ;(3)多肺叶受累;(4)意识障碍;(5)尿毒症[尿素氮(BUN) $>20$  mg/dl];(6)白细胞(WBC)减少症(WBC计数 $<4\times 10^9 L^{-1}$ );(7)血小板减少症(血小板计数 $<100\times 10^9 L^{-1}$ );(8)体温降低(中心体温 $<36^\circ C$ );(9)低血压需要液体复苏。符合1项主要标准或至少3项次要标准可诊断为重症肺炎。

患者的标本(包括痰培养、肺内及支气管内吸取物)培养结果为革兰阴性菌,包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌等。共抽取病例50例,按照用药情况分成传统输注组(A组)和延长输注组(B组),各25例。其中,A组采取美罗培南1.0 g, q8 h, 输注30 min; B组采取美罗培南0.5 g, q8 h, 延长输注3 h。两组患者的基线资料,经 $t$ 检验及 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

两组患者的病原学分布见表2,病原标本的耐药情况见表

3. 根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)对美罗培南的药敏试验标准:MIC≤1 μg/ml为敏感,1<MIC<4 μg/ml为中介, MIC≥4 μg/ml为耐药来判断。

表1 两组患者的基线资料比较( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

Tab 1 General information of patients between 2 groups ( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	年龄,岁	性别(男/女),例	体质量,kg	Apache II评分
A组	65.7±12.4	14/11	65.6±6.8	19.6±4.7
B组	59.7±9.8	10/15	64.5±4.5	20.5±5.6

表2 两组患者的病原学分布(株)

Tab 2 Pathogenic distributions of patients between 2 groups (strains)

组别	鲍曼不动杆菌	流感嗜血杆菌	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌
A组	2	1	11	5	6
B组	5	3	4	3	10

表3 两组患者病原标本的耐药情况

Tab 3 Drug resistance of pathogenic specimens of patients between 2 groups

细菌种类	MIC, μg/ml					
	0.5	1	2	4	8	≥16
鲍曼不动杆菌(A组/B组)			2/1	0/1	0/1	0/2
流感嗜血杆菌(A组/B组)	1/3					
铜绿假单胞菌(A组/B组)		2/0	1/2	3/1	2/1	3/0
大肠埃希菌(A组/B组)	2/2	2/1	1/0			
肺炎克雷伯菌(A组/B组)		1/1	1/1	1/1	1/3	2/4

## 2 结果与分析

### 2.1 临床治疗效果比较

患者的疗效观察指标:在治疗的7、10、14 d分别进行临床肺部感染评分(CPIS)<sup>[9]</sup>,包括体温、WBC计数、气管分泌物、胸片、氧和指数以及细菌学检查,判定疗效。如果细菌培养为阴性且CPIS评分<6分,则视为治疗成功,并停用抗菌药物。

比较短期治疗效果差异:3 d后的体温、WBC计数、Apache II评分,详见表4。比较远期治疗效果差异:治疗成功率、治疗成功平均疗程、治疗成本,详见表5。

表4 治疗3 d后两组的治疗效果差异( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

Tab 4 Difference of efficacy between 2 groups after 3 days of treatment( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	体温,℃	WBC计数, ×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	Apache II评分
A组	1.2±0.5	3.6±1.1	4.6±0.8
B组	1.6±0.7	4.3±0.9	5.2±0.6

表5 治疗最终两组的治疗效果差异( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

Tab 5 Difference of final results in 2 groups( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	治疗成功率,%	治疗成功平均疗程,d	治疗成功平均成本,元
A组	72(18/25)	7.2±1.4	6 578±345
B组	76(19/25)	6.3±0.8	4 756±287

表4中,经*t*检验,体温变化值、WBC计数变化值、Apache II评分变化值,延长输注组明显优于传统输注组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表5中,经 $\chi^2$ 检验,延长输注组与传统输注组在治疗成功率方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经*t*检验,治疗成功平均疗程、治疗成功平均成本,延长输注组明显优于传统输注组,

差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.2 利用Monte Carlo模型模拟药动学/药效学分析

%T>MIC可以通过以下公式计算求得:%T>MIC={ $T_{INF}-[\ln(R_0/CL)/(R_0/CL-MIC)]*V_d/CL + \ln[R_0/CL-R_0/CL*e^{(-CL/V_d*T_{INF})}*V_d/CL]*100/DI$ }<sup>[4]</sup>。式中,ln为自然对数; $T_{INF}$ 为输注时间(h); $R_0$ 为输注速率( $dose*f/T_{INF}$ ); $V_d$ 为分布容积;CL为每小时的总清除率(L/h);MIC为最低抑菌浓度(μg/ml);DI为给药间隔时间(h); $f$ 为未结合药物分数; $dose$ 为每次给药剂量(mg)。美罗培南的药动学数据:CL=(18.68±2.32)L/h; $t_{1/2}$ =(1.15±0.15)h; $V_d$ =(13.93±2.94); $f$ =85%~98%<sup>[5]</sup>。其CL、 $t_{1/2}$ 、 $V_d$ 参照均数计算出的%T>MIC结果见表6、图1。

表6 两种输注法对应不同MIC所计算出的%T>MIC(%)

Tab 6 %T>MIC data of different MIC by 2 intravenous infusion methods(%)

组别	MIC, μg/ml				
	0.5	1	2	4	8
A组	51.969 7	45.026 7	38.031 7	30.930 4	26.685 0
B组	100.441 7	89.097 6	76.517 4	60.329 2	44.519 7

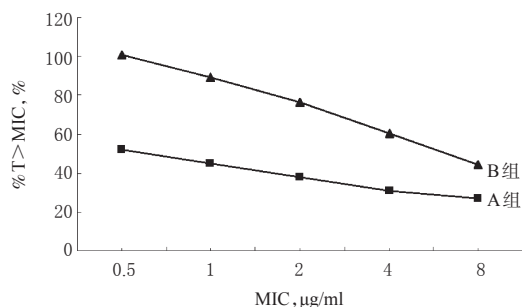


图1 两种输注法的药动学/药效学比较

Fig 1 Comparison of PK/PD in 2 intravenous infusion methods

将目标%T>MIC的时间设为40%<sup>[6]</sup>,利用Crystal Ball软件进行Monte Carlo模拟。结果,药动学参数 $t_{1/2}$ 、CL和 $V_d$ 服从对数正态分布。通过模拟10 000名患者,在不同MIC的情况下,达标概率(PTAs)在两组之间的差异见表7。

表7 两组不同MIC的PTAs(%)

Tab 7 Difference of PTAs in 2 groups with different MIC(%)

组别	MIC, μg/ml			
	0.5	1	2	4
A组	71.6	74.2	72.6	68.0
B组	100	100	100	100

当MIC在0.25~4 μg/ml时,细菌对美罗培南敏感或者中介的时候,将目标%T>MIC的时间设为40%,CL和 $V_d$ 服从对数正态分布,MIC服从离散分布。利用Monte Carlo模型模拟10 000名患者,两组之间的平均%T>MIC以及PTAs见表8。

表8 MIC在0.25~4 μg/ml时两组的PTAs及%T>MIC( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

Tab 8 PTAs and %T>MIC in 2 groups when MIC 0.25-4 μg/ml( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	%T>MIC	PTAs,%
A组	49.4±6.86	69
B组	87.2±8.41	100

### 3 讨论

本研究利用药动学公式计算出来的 $\%T > MIC$ , 延长输注法(3 h)要比传统输注法(30 min)在MIC为0.5、1  $\mu\text{g/ml}$ (敏感)时能够起到更好的药物疗效;在MIC为2  $\mu\text{g/ml}$ (中介)时,传统输注法的 $\%T > MIC$ 已经 $< 40\%$ ,达不到杀菌效果,而延长输注法仍然发挥较好的作用;当MIC为4  $\mu\text{g/ml}$ (耐药)时,延长输注法依然发挥着疗效。然而当MIC接近8  $\mu\text{g/ml}$ 的时候,延长输注法达到的 $\%T > MIC$ 已经开始接近疗效目标值(40%),并不能达到临床上的杀菌效果。

可见,通过药动学方法计算延长3 h输注法的 $\%T > MIC$ 时间要明显长于传统输注法,这一点不仅针对敏感及中介的细菌(MIC 0.5~2  $\mu\text{g/ml}$ ),而且针对耐药菌(MIC=4  $\mu\text{g/ml}$ ),其 $\%T > MIC$ 时间仍然能够 $>$ 目标值(40%),这无疑利于早期杀死耐药菌。而当MIC为8  $\mu\text{g/ml}$ 的时候,延长输注法同传统输注法一样,表现出其 $\%T > MIC$ 接近目标值(40%)。另外利用Monte Carlo模型模拟发现,当MIC为0.25~4  $\mu\text{g/ml}$ 时,其总体的PTAs延长输注组要明显优于传统输注组,分别为100%和69%。这些结果都提示对于重症肺炎的患者,MIC在4  $\mu\text{g/ml}$ 以下时利用延长输注法能够达到更好的药理学结果。

而在实际的临床观察中发现,虽然在单次使用剂量为0.5  $\mu\text{g/ml}$ (仅为传统输注法1.0  $\mu\text{g/ml}$ 一半的剂量)的时候,延长输注法短期治疗(3 d后)的临床疗效(体温、WBC计数、Apache II评分变化值方面)比传统输注法更优异,但是在远期疗效上,尽管延长输注法要比传统输注法在治疗时间和治疗成本上有一定的优越性,总体的治疗成功率方面却并无明显差异。

为什么会引起实际疗效不及Monte Carlo模型模拟的疗效呢?分析其原因可能是患者的病原学差异决定的。研究发现,美罗培南对于铜绿假单胞菌等细菌的治疗效果要远优于肺炎克雷伯菌<sup>[7]</sup>。肺炎克雷伯菌的主要耐药机制是通过产生碳青霉烯酶对美罗培南进行分解代谢,而在延长输注组MIC $> 4 \mu\text{g/ml}$ 的肺炎克雷伯菌要占到8/25,但传统输注组其只占到4/25,因此相比较而言传统输注法可能因组内肺炎克雷伯菌相对较少而间接提高了其临床疗效。所以,临床治疗上应当明确病原学检查结果,避免对已经产生耐药的肺炎克雷伯菌继续使用美罗培南等碳青霉烯类抗菌药物,造成医疗资源浪费以及延缓治疗时机。对于耐药的病原菌引起的重症肺炎,延长输注法相对传统输注法不能明显改善患者的病情,建议早期使用其他抗菌药物以有效控制病情。

值得注意的是,碳青霉烯类抗菌药物的输注在临床上有多种方法,如延长2 h输注法、延长3 h输注法、延长4 h输注法、两步输注法(0.5 h/250 mg+2.5 h/750 mg)<sup>[8]</sup>和持续24 h输注法<sup>[9]</sup>。采用延长输注法的目的有两个:一为延长 $\%T > MIC$ 的时间,二为同时保持 $c_{\text{max}}/MIC$ (峰浓度/最低抑菌浓度)较大,这样就保持了早期的杀菌效果。故在选择合理的输注方法时,应当考虑患者具体病情的严重程度,以及病原菌的耐药特点,尽量延长 $\%T > MIC$ 时间,同时不当使 $c_{\text{max}}$ 降低过多。尤其应当考虑到美罗培南的稳定性,有文献报道其在20℃的室温保存下经过8 h总含量会降低5.81%<sup>[10]</sup>。故如果长时间延长输注应当考虑补充剂量。因此,对于敏感或者中介的病原菌引起的重症肺炎,可以使用延长输注法(3 h),能够减少治疗成本

和缩短治疗时间。而且由于延长时间比较适中,既保持了延长 $\%T > MIC$ 的时间,同时又使 $c_{\text{max}}$ 保持在较高的水平,美罗培南在室温条件下不会因为输注时间过长而分解。相对于其他几种延长输注法,3 h延长输注法有一定的优越性。

### 参考文献

- [1] 叶龙强,蔡挺.应用蒙特卡罗模拟优化哌拉西林/他唑巴坦的给药方案[J].中国临床药理学与治疗学,2009,9(6):96.
- [2] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(2):27.
- [3] Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilation-associated pneumonia: prospective evaluation of clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome[J]. *Critical Care Medicine*, 2003, 31(7):676.
- [4] Kuti JL, Nicolau DP. Making the most of surveillance studies: summary of the OPTAMA Program[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 53(4):281.
- [5] 赵彩芸,李家泰,张莉,等.单次输注美罗培南在健康人体的药代动力学[J].中国临床药理学杂志,2004,20(3):189.
- [6] Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, et al. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(10):1116.
- [7] Bulik CC, Christensen H, Li P. Comparison of the activity of a human simulated, high-dose, prolonged infusion of meropenem against klebsiella pneumoniae producing the KPC carbapenemase versus that against pseudomonas aeruginosa in an in vitro pharmacodynamic model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2):804.
- [8] Eguchi K, Kanazawa K, Shimizudani T, et al. Experimental verification of the efficacy of optimized two-step infusion therapy with meropenem using an in vitro pharmacodynamic model and Monte Carlo simulation[J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16(1):1.
- [9] Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2):219.
- [10] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, 34(3):627.

(收稿日期:2015-01-09 修回日期:2015-02-02)

(编辑:李 劲)