

基于 $T_{>MIC}$ 计算模型评价亚胺培南的临床方案及疗效[△]

张丹^{1*}, 陈文倩¹, 王晓雪¹, 辛文好², 崔刚¹, 张相林^{1#} (1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 滨州医学院药学院, 山东烟台 264003)

中图分类号 R969; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2105-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.20

摘要 目的: 利用 $T_{>MIC}$ 计算模型评价不同 $T_{>MIC}$ 下亚胺培南的临床方案及疗效。方法: 采用回顾性方法, 选取2015年10月—2017年6月在中日友好医院住院期间行亚胺培南血药浓度检测的患者107例, 记录其基本信息和用药情况, 运用SPSS 19.0软件按 $T_{>MIC}$ 计算模型计算不同给药方案下不同患者亚胺培南的 $T_{>MIC}$, 依据不同 $T_{>MIC}$ 分为 $\leq 40\%$ 组、 $>40\% \sim 70\%$ 组、 $>70\% \sim 100\%$ 组和 $>100\%$ 组, 比较各组患者的亚胺培南用药持续时间、降钙素原(PCT)降低百分比。结果: 纳入研究患者97例, 其中 $\leq 40\%$ 组18例、 $>40\% \sim 70\%$ 组35例、 $>70\% \sim 100\%$ 组34例、 $>100\%$ 组10例。4组患者基线水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其亚胺培南用药持续时间分别为 (10.7 ± 2.69) 、 (8.71 ± 3.48) 、 (8.50 ± 4.21) 、 (9.00 ± 4.87) d, PCT降低百分比分别为 $(37.00 \pm 28.83)\%$ 、 $(53.43 \pm 21.66)\%$ 、 $(58.67 \pm 16.53)\%$ 、 $(47.25 \pm 24.71)\%$ 。结论: 临床使用亚胺培南进行抗感染治疗时调整治疗方案使其 $T_{>MIC}$ 在 $>70\% \sim 100\%$ 范围内能获得较好的抗菌效果。

关键词 亚胺培南; $T_{>MIC}$; 抗菌疗效; 用药持续时间; PCT降低百分比

Evaluation on Clinical Program and Therapeutic Efficacy of Imipenem Based on $T_{>MIC}$ Calculation Model

ZHANG Dan¹, CHEN Wenqian¹, WANG Xiaoxue¹, XIN Wenshu², CUI Gang¹, ZHANG Xianglin¹ (1. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. School of Pharmacy, Binzhou Medical College, Shandong Yantai 264003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical program and therapeutic efficacy of imipenem by using $T_{>MIC}$ calculation model under different $T_{>MIC}$. METHODS: By retrospective method, 107 patients underwent blood concentration monitoring of imipenem were collected from China-Japan Friend Hospital during Oct. 2015-Jun. 2017. General information and drug use were recorded. $T_{>MIC}$ of imipenem in different patients receiving different programs was calculated according to $T_{>MIC}$ calculation model by using SPSS 19.0 software. According to different $T_{>MIC}$, those patients were divided into $\leq 40\%$ group, $>40\% - 70\%$ group, $>70\% - 100\%$ group and $>100\%$ group. Medication duration of imipenem use and the percentage of PCT decrease were compared among those groups. RESULTS: Totally 97 patients were included in the study. There were 18 cases in $\leq 40\%$ group, 35 cases in $>40\% - 70\%$ group, 34 cases in $>70\% - 100\%$ group and 10 cases in $>100\%$ group. There was no statistical significance in baseline level of the body among 4 groups ($P > 0.05$). The medication duration of imipenem use were (10.7 ± 2.69) , (8.71 ± 3.48) , (8.50 ± 4.21) and (9.00 ± 4.87) d, respectively. The percentage of PCT decrease were $(37.00 \pm 28.83)\%$, $(53.43 \pm 21.66)\%$, $(58.67 \pm 16.53)\%$ and $(47.25 \pm 24.71)\%$, respectively. CONCLUSIONS: When imipenem is used for anti-infection treatment, that therapy program is adjusted to maintain $T_{>MIC}$ between $>70\% - 100\%$ may achieve good antibacterial efficacy.

KEYWORDS Imipenem; $T_{>MIC}$; Antibacterial efficacy; Medication duration of use; Percentage of PCR decrease

亚胺培南为碳青霉烯类抗生素, 其抗菌谱广, 对革兰氏阳性菌(G^+)和革兰氏阴性菌(G^-)均有较强的杀菌作用, 特别适用于多种病原体所致的需氧菌和(或)厌氧菌引起的混合感染^[1]。临床广泛用于敏感细菌引起的下呼吸道感染、腹腔感染、泌尿道生殖道感染及皮肤软组织感染等, 是严重感染及败血症的一线治疗药物^[2]。

碳青霉烯类抗生素属于时间依赖性抗菌药, 其给药方案的制订和优化往往根据药动力学和药效学(PK/PD)综合参数表征的 $T_{>MIC}$ (%) 值来确定。 $T_{>MIC}$ 表示体内药物浓度维持在最低抑菌浓度(MIC)^[3]折点浓度之上的时间占一个给药间隔时间的百分比^[4], 是确定时间依赖性抗生素疗效的主要评价指标。不同种类抗生素抑菌活性的 $T_{>MIC}$ 范围不同, 有文献推荐亚胺培南 $T_{>MIC}$ 的靶值在 40% 以上, 重症患者推荐大于 70%^[5]。由于受到血药浓度监测及数据计算软件条件的限制, 临床中对亚胺培南 $T_{>MIC}$ 的评价经常来源于治疗经验。因此, 为了验证亚

△ 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81503339)

* 主管药师, 博士。研究方向: 治疗药物监测、定量药理学。电话: 010-84205563。E-mail: dan1216@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 治疗药物监测、医院药学。电话: 010-84205563。E-mail: zryyzxl@126.com

胺培南不同 $T_{>MIC}$ 的抗菌疗效,找到最适宜的 $T_{>MIC}$ 维持范围,本文回顾性分析了中日友好医院亚胺培南用药治疗的规律。利用中日友好医院药学部实验室开发的 $T_{>MIC}$ 计算模型,计算不同患者亚胺培南的 $T_{>MIC}$,对不同 $T_{>MIC}$ 下亚胺培南的治疗效果进行评价,探索依据 $T_{>MIC}$ 值制订临床用药方案,为准确高效地调整和确定亚胺培南的用量提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者来源与给药

选取2015年10月—2017年6月在中日友好医院住院期间行亚胺培南血药浓度监测的患者107例,收集患者的基本信息,包括年龄、性别、体质量、肌酐清除率、血清白蛋白水平和序贯器官衰竭(SOFA)肾功能评分等。上述患者在住院期间均使用过亚胺培南作为抗生素,其中亚胺培南的给药方式均为静脉滴注,滴注时间约为1 h。

1.2 亚胺培南血药浓度的测定方法

取患者静脉全血于我院药学部治疗药物监测实验室行血药浓度检测。采用超高效液相色谱-电喷雾-质谱联用技术对患者的血浆样品进行分析,血浆样品采用蛋白沉淀技术除去血浆中的杂质后以同位素内标法对亚胺培南的血药浓度进行定量分析。

1.3 亚胺培南MIC的确定

由于药敏及细菌培养结果的滞后性,数据采集过程中无法准确得知患者的亚胺培南MIC值。依据临床和实验室标准化协会(CLSI)规定,本文选择4 $\mu\text{g/mL}$ 作为亚胺培南的MIC值。

1.4 $T_{>MIC}$ 的计算

利用本实验室开发建立的 $T_{>MIC}$ 计算模型(模型的推算和具体的建立过程另文发表),对亚胺培南不同患者的 $T_{>MIC}$ 进行计算。 $T_{>MIC}$ 计算公式为:

$$T_{>MIC} = \frac{1}{k} \cdot \ln \frac{(e^{k \cdot Tin} - 1) \cdot (1 - \frac{Dose}{MIC \cdot kV \cdot Tin})}{e^{k \cdot (Tin - \tau)} - 1}$$

式中, $Dose$ 为给药剂量, Tin 为输注时间, τ 为给药间隔, k 为消除速率常数, V 为表观分布容积^[6]。

1.5 疗效指标

1.5.1 亚胺培南用药疗程 亚胺培南用药疗程从一定程度上反映了药物控制感染的能力。疗程越短表明患者感染情况的控制效率越高,疾病的转归更迅速,用药方案更适宜。收集所有患者开始使用亚胺培南抗感染治疗至用药结束的持续时间,以此作为亚胺培南用药疗程。

1.5.2 降钙素原(PCT)水平 患者PCT水平变化能有效反映患者体内的感染情况,临床中经常参考PCT降低的程度及快慢来评价抗菌药物的适应性及疗效^[7]。收集所有患者使用亚胺培南前和使用72 h后的PCT水平检测结果(由我院检验科测得),计算PCT下降百分比。

1.6 统计学方法

本文采用方差分析法,运用SPSS 19.0软件对患者的基本信息、 $T_{>MIC}$ 分组及疗效指标等数据结果进行统计分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 纳入患者情况

亚胺培南的 $t_{1/2}$ 为2~3 h^[8]。107例患者连续静脉滴注亚胺培南4~5剂后取静脉全血,于我院药学部治疗药物监测实验室行血药浓度检测,血药浓度均可在体内达到稳态,符合 $T_{>MIC}$ 计算公式的要求。但其中2例患者治疗中期出院,4例患者改用美罗培南,4例患者死亡,最终符合数据统计的患者共97例。

2.2 分组

患者体内亚胺培南血药浓度达到稳态后,检测第6次静脉滴注亚胺培南前0.5、3 h的血药浓度,依据上述结果,计算患者的 $T_{>MIC}$ 值,按 $T_{>MIC}$ 值 $\leq 40\%$ 、 $> 40\% \sim 70\%$ 、 $> 70\% \sim 100\%$ 和 $> 100\%$ 进行分组。依据 $T_{>MIC}$ 值的分组情况见表1。

表1 依据 $T_{>MIC}$ 值的分组情况

分组($T_{>MIC}$)	$T_{>MIC}(\bar{x} \pm s)$	n	占比, %
$\leq 40\%$ 组	16.26 \pm 25.62	18	18.6
$> 40\% \sim 70\%$ 组	55.34 \pm 8.22	35	36.1
$> 70\% \sim 100\%$ 组	81.29 \pm 7.50	34	35.1
$> 100\%$ 组	133.79 \pm 24.69	10	10.2

由表1可以看出,纳入研究患者亚胺培南的 $T_{>MIC}$ 主要分布在 $> 40\% \sim 100\%$ 范围内,另外有18.6%的患者亚胺培南的 $T_{>MIC}$ 低于40%,10.2%的患者亚胺培南的 $T_{>MIC} > 100\%$ 。有研究^[9]建议,亚胺培南的有效 $T_{>MIC}$ 应维持在40%以上。由此可见,参与检测的患者中,其治疗方案大部分符合亚胺培南临床应用原则。

2.3 患者基本信息

以患者的亚胺培南 $T_{>MIC}$ 分组后,各组患者的基本信息比较见表2。

表2 各组患者的基本信息比较

Tab 2 Comparison of general information of patients in each group

分组($T_{>MIC}$)	n	年龄,岁	性别(男/女)	体质量,kg	血清白蛋白, g/L	肌酐清除率, $\mu\text{mol/L}$	SOFA肾功能评分
$\leq 40\%$ 组	18	65(27~85)	11/7	64.33 \pm 32.11	30.72 \pm 4.55	86.50 \pm 27.56	0.39 \pm 0.61
$> 40\% \sim 70\%$ 组	35	63(17~89)	10/25	63.59 \pm 22.61	31.97 \pm 4.21	108.37 \pm 17.38	0.63 \pm 1.00
$> 70\% \sim 100\%$ 组	34	67(24~89)	20/14	68.54 \pm 9.87	31.22 \pm 5.29	114.11 \pm 7.51	0.59 \pm 0.71
$> 100\%$ 组	10	64(22~91)	7/3	61.63 \pm 16.82	30.00 \pm 4.03	125.74 \pm 7.58	0.60 \pm 0.96
F		0.224		0.336	1.407	1.643	0.707
P		0.879		0.657	0.246	0.589	0.557

由表2统计结果发现,4组患者的年龄、性别、体质量、血清白蛋白、肌酐清除率和SOFA肾功能评分之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者的基本情况均处于良好状态,没有出现严重肝肾功能不全及血液透析

的情况。表明纳入研究患者的基础代谢水平及重要脏器的基线水平基本一致。肌酐清除率能准确地反映机体对药物的代谢及排泄能力。随着 $T_{>MIC}$ 的增加,患者的肌酐清除率呈现逐渐升高的趋势。这表明针对肾功能不良的患者临床中更倾向于增加亚胺培南的 $T_{>MIC}$ 来获得较好的抗感染效果。

2.4 疗效评价与分析

临床中使用亚胺培南,主要针对院内感染的 G^- 菌,如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等。由于该部分患者病情多严重,并且伴有一些基础病变,外伤感染概率大,病死率高。因此,对亚胺培南抗菌效果的评价主要关注于患者感染情况的迅速控制及疾病的转归。

2.4.1 亚胺培南用药疗程 各组患者亚胺培南用药持续时间比较结果见表3。

表3 各组患者亚胺培南用药持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of medication duration of imipenem use in each group($\bar{x} \pm s$)

分组($T_{>MIC}$)	n	用药持续时间,d	F	P
≤40%组	18	10.7±2.69	4.975	0.009
>40%~70%组	35	8.71±3.48		
>70%~100%组	34	8.50±4.21		
>100%组	10	9.00±4.87		

由表3可以看出,各组患者间亚胺培南的用药持续时间差异具有统计学意义($F=4.975, P=0.009$),其中≤40%组患者亚胺培南的用药持续时间最长,>70%~100%组患者亚胺培南的用药持续时间最短。>100%组患者亚胺培南的用药持续时间并未如预期随着亚胺培南 $T_{>MIC}$ 的增加继续缩短,反而相较于>40%~70%组和>70%~100%组有所延长,但3组患者间亚胺培南的用药持续时间差异无统计学意义($F=5.796, P=0.73$)。这表明随着亚胺培南 $T_{>MIC}$ 的增加,患者的亚胺培南用药持续时间呈先缩短后延长的趋势。对于亚胺培南等时间依赖性抗菌药物,适当增加 $T_{>MIC}$,有助于增强药物的抗菌效果,缩短用药持续时长及感染持续时间,但是无限增加 $T_{>MIC}$ 并不能够持续提高药物抗菌效果、缩短患者疾病转归的时长。

2.4.2 PCT水平 各组患者PCT水平比较结果见表4。

表4 各组患者PCT水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of PCT level in each group($\bar{x} \pm s$)

分组($T_{>MIC}$)	n	PCT,ng/mL		降低百分比,%
		基础值	用药72 h后	
≤40%组	18	21.56±50.27	16.39±49.34	37.00±28.83
>40%~70%组	35	12.16±34.84	4.14±8.28	53.43±21.66
>70%~100%组	34	33.67±56.14	12.51±18.39	58.67±16.53
>100%组	10	34.42±44.88	13.48±15.82	47.25±24.71
F				7.894
P				0.019

PCT急诊临床应用的专家共识指出^[10],患者的PCT

在治疗72 h后下降30%以上被认为其治疗是有效的,可使用原抗生素方案继续治疗;如果治疗最初几天内PCT水平不降,则提示该治疗方案效果不佳。由表4可以看出,各组患者的感染情况均得到了一定程度的控制,但各组患者间PCT降低百分比差异有统计学意义($F=7.894, P=0.019$)。其中,≤40%组患者的PCT降低百分比最小,>70%~100%组患者的PCT降低百分比最大。≤40%组和>100%组患者的PCT降低百分比均低于50%,表明该两组患者抗感染治疗效果不佳,需要及时调整用药情况。>40%~70%组和>70%~100%组患者PCT降低百分比均高于50%,且两组比较差异有统计学意义($F=6.231, P=0.008$)。

综上所述,>70%~100%组患者无论是在亚胺培南用药持续时间上,还是在抗感染治疗效果方面均表现出较好的作用。而≤40%组患者的亚胺培南用药持续时间较长,抗感染治疗效果不佳,具有一定的耐药风险;>100%组患者并未如预期随着亚胺培南 $T_{>MIC}$ 的增加抗感染效果也增强,这可能与治疗方案不适宜有关。因此,从患者的基础疾病及感染情况出发,调整亚胺培南用药方案使其 $T_{>MIC}$ 维持在>70%~100%范围内,能有效控制感染情况,提高患者疾病转归的效率。

3 讨论

亚胺培南抗菌谱广、毒性低,是危重症患者尤其是怀疑 G^- 菌感染患者的一线治疗药物。但是,亚胺培南抗感染治疗的效果不易评估,尤其在开始治疗的48 h内针对不同敏感菌的抗菌效果差异显著^[11]。多数亚胺培南临床治疗失败除了产生耐药菌之外,用药方案不适宜或体内暴露量不足也是导致出现这一现象的主要原因。本研究结果显示, $T_{>MIC}$ 可作为预测亚胺培南抗菌效果的主要指标,可寻找药物适宜的 $T_{>MIC}$ 并依此调整用药方案。

本文回顾性评价了我院97例接受亚胺培南抗感染治疗患者不同 $T_{>MIC}$ 下与疾病转归之间的关系。结果发现,随着 $T_{>MIC}$ 的增加,亚胺培南的用药持续时间呈先缩短后延长的趋势,其中 $T_{>MIC}$ 在>70%~100%范围内亚胺培南的用药持续时间最短。Luyt CE等^[7]研究发现,亚胺培南等碳青霉烯类抗生素连续使用超过12 d以上可增加铜绿假单胞菌的耐药风险。因此评价碳青霉烯类抗生素的暴露时长能有效防止耐药菌的产生,减少药物蓄积对肾脏等重要脏器的损伤,并且从一定程度上减轻患者的经济负担。

PCT是临床抗感染主要监测指标,具有高灵敏度和特异性,在细菌感染和炎症疾病的诊断方面具有重要意义。评估PCT的短时变化不仅能快速反映机体的感染情况及发展过程,还有助于决定抗菌药物的引入和停止,这对重症感染患者尤其重要^[12]。已有研究对1997—2015年间发表的256篇文献进行荟萃分析发现,PCT可

作为鉴别非感染性烧伤患者脓毒症的主要生物标志物,对患者进行PCT水平测定能及时发现脓毒症的易感性,指导抗生素使用及抗菌治疗,改善患者的预后^[13]。Hohn A等^[14]综述了5例细菌感染患者的病例并讨论了PCT方案在重症感染患者中的应用,结果发现,PCT指导抗生素治疗是安全有效的,能有效降低患者药物相关不良反应的发生,提高患者的治愈率。本文对不同 $T_{>MIC}$ 分组下患者的PCT水平的变化进行了比较,结果显示, $>70\% \sim 100\%$ 组患者的PCT降低百分比最高,但各组患者的PCT检测结果组内波动较大,这可能与患者的感染程度和机体状态有关。已知重症感染的患者,由于受到病原菌感染的程度不同,PCT的基础水平差异较大,这也可能是导致数据波动较大的原因。

综上所述,临床使用亚胺培南进行抗感染治疗时调整治疗方案使其 $T_{>MIC}$ 在 $>70\% \sim 100\%$ 范围内能获得较好的抗菌效果。但是,临床研究也发现,受到患者基础疾病或机体代偿功能损伤的影响,药物在体内的药动学过程可能发生改变^[15]。因此,对抗菌药物给药方案的调整及优化还需要更深入地研究。

参考文献

[1] 宋晓萍,张宁欣,王健,等.青岛地区3家“三甲”医院ICU耐亚胺培南革兰氏阴性杆菌碳青霉烯酶基因型研究[J].中国药房,2018,29(4):478-483.

[2] BREILH D,TEXIER-MAUGEIN J,ALLAOUCHICHE B, et al. Carbapenems[J]. *J Chemother*,2013,25(1):1-17.

[3] 田媛,孙文霞,卡其龙,等.新的 $T_{>MIC}$ 计算方法在抗生素PK/PD折点确定中的应用[J].中国抗生素杂志,2016,41(4):305-308.

[4] PROHÁSZKA Z,NILSSON B,FRAZER-ABEL A, et al. Complement analysis 2016: clinical indications, laboratory diagnostics and quality control[J]. *Immunobiology*,2016,221(11):1247-1258.

[5] LIPŠ M,SILLER M,STROJIL J, et al. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2014,44(4):358-362.

[6] HANG Y,CHEN Y,XUE L, et al. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with pseudomonas aeruginosa infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using monte carlo simulation[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2018,51(3):484-487.

[7] LUYT CE,AUBRY A,LU Q, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2014,58(3):1372-1380.

[8] NORRBY SR,BJÖRNEGÅRD B,FERBERT F, et al. Pharmacokinetics of imipenem in healthy volunteers[J]. *J Antimicrob Chemother*,1983,12(12):109-124.

[9] COUFFIGNAL C,PAJOT O,LAOUÉAN C, et al. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2015,78(5):1022-1034.

[10] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.

[11] PÓVOA P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia[J]. *Curr Opin Infect Dis*,2008,21(2):157-162.

[12] BRÉCHOT N,HÉKIMIAN G,CHASTRE J, et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2015,46(suppl 1):S19-S24.

[13] BRÉCHOT N,HÉKIMIAN G,CHASTRE J, et al. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*,2016,11(12):1-16.

[14] HOHN A,HEISING B,SCHÜTTE JK, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients[J]. *Langenbecks Arch Surg*,2017,402(1):1-13.

[15] GONÇALVESPEREIRA J,PÓVOA P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams[J]. *Crit Care*,2011,15(5):R206.

(收稿日期:2018-02-23 修回日期:2018-06-12)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅