

个体化美罗培南治疗铜绿假单胞菌感染老年患者的临床经验

王 华 茹倩影 徐 辉

(上海市长宁区中心医院 上海 200335)

摘要 目的 探讨个体化美罗培南对感染铜绿假单胞菌老年患者的有效性及安全性。方法 110 例经细菌培养已证实铜绿假单胞菌感染的老年肺部感染患者,随机分成两组,美罗培南常规剂量组和公式定量法剂量组(个体化组),分析两组美罗培南的疗效及安全性。结果 个体化剂量组的美罗培南平均用药 0.8 g/12 h 较常规剂量组的 1.0 g/12 h 低。个体化剂量组的有效率为 78.2 % 高于常规剂量组的 63.6 %,但两组差异无显著性 ($P>0.05$)。轻度不良反应的发生率个体化剂量组高 ($P<0.05$),两组未发生肝功能异常病例,常规剂量美罗培南对肾功能有一定影响,而个体化用药能减轻美罗培南对肾功能的影响。结论 美罗培南个体化给药治疗铜绿假单胞菌感染的老年肺部感染患者可以在保证疗效的前提下提高安全性,减少对肾功能的影响。

关键词 铜绿假单胞菌;个体化用药;美罗培南

中图分类号 R978.11 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 02-312-03

Clinical Experience of Individualized Dosing of Meropenem for Pseudomonas Aeruginosa Infection in Elderly Patients

WANG Hua, RU Qian-ying, XU Hui

(Shanghai Changning District Center Hospital, Shanghai, 200335)

ABSTRACT Objective: To compare an individualized dosing regimen for Meropenem to conventional dosing for pseudomonas aeruginosa infection in elderly patients, assess the efficacy of two methods, and safety. **Methods:** 110 Bacterial culture confirmed Pseudomonas aeruginosa infection in hospitalized patients, were randomly divided into two groups by the usual dose and formula, evaluation of two methods of Meropenem efficacy and safety. **Results:** Individual dosing of meropenem with the average drug 0.8 g/12 h compared to the conventional low-dose group with 1.0 g/12 h. The effective individual dose group was 78.2 %, 63.6 % of conventional dose group, the difference was no significant ($P>0.05$). Mild adverse reactions were higher in the individualized dosing group than the conventional dosing group ($P<0.05$), liver dysfunction did not occur in both groups, conventional dose of meropenem had a certain influence on renal function, individual dosing of meropenem could reduce **Conclusions:** Meropenem individual administration can be effective in ensuring control of Pseudomonas aeruginosa infection, and reduce the the influence on renal function.

Key words: Pseudomonas aeruginosa; Individualized dosing; Meropenem

Chinese Library Classification(CLC): R978.11 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)02-312-03

引言

目前对于碳青霉烯类抗生素(carbapenems,如美罗培南)应用于老年患者院内绿脓杆菌感染,临床上多根据肌酐清除率或经验治疗大致调整剂量,根据公式定量法到具体剂量(个体化剂量)尚未在临床广泛使用。本研究探讨美罗培南个体化用药或常规剂量用药对感染铜绿假单胞菌老年患者的有效性及安全性,为老年人医院感染时选用合适剂量的美罗培南提供依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1) 入选标准 110 例 65-85 岁肾功能 CKD 3-4 级(肌酐清除率 15-60 mL/min),细菌培养已证实单纯铜绿假单胞菌感染,无

其他细菌混合感染的住院患者。

2) 排除标准 对碳青霉烯类有过敏史者;对 β 内酰胺类抗生素有严重过敏反应史者;严重心肝肾等功能不全者;原有癫痫史者;病情垂危者。

3) 剔除标准 未完成疗程者包括因严重不良反应而终止治疗者。

1.2 给药方案

本研究运用美罗培南作为治疗药物,给药途径为静脉滴注。随机分成 2 组:①常规剂量组(A组):肌酐清除率 15-60 mL/min 者用美罗培南每 12 小时 1g 静脉滴注。②个体化剂量组(B组):药物剂量 = 正常剂量 (12 小时用 1 g) / $[Fs \{ (140 - age) / 72 * Cr * 120 - 1 \} + 1]$ 。Fs:药物在肾脏中排泄的百分数。美罗培南是 70 %, 本研究中个体化剂量组剂量比常规剂量组低,平均用药大约为每 12 小时 0.8 g,明显低于常规剂量组。

1.3 疗效判断标准

按卫生部颁发的 " 抗菌药物临床应用指导原则 " 分为治愈、显效、进步和无效评定。治愈 症状、体征、实验室检查及病

作者简介 王华 (1974),女,大学本科,主治医生,主要研究方向 老年科。联系电话 13621622266, E-mail: dacwanghua@126.com
(收稿日期 2011-05-18 接受日期 2011-06-23)

原学检查均恢复正常。显效 病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未恢复正常。进步 用药后病情有好转,但不够明显。无效 用药 72 小时后病情无明显好转或加重者。治愈和显效合计为有效,据此计算有效率。

1.4 安全性评估

- 1) 不良事件发生率 不良事件发生率如皮疹,呕吐,血清转氨酶异常,血小板增多或减少,白细胞减少,癫痫发作。
- 2) 肾功能变化 血尿素氮,肌酐,尿微量白蛋白,24 小时蛋白定量,血尿 β_2 微球蛋白。

1.5 统计学分析

全部临床计量资料的数值型变量以均值± 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,组间比较用 t 检验或 X^2 检验,多因素相关分析,全部数据由 SPSS 软件统一处理。P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共入选 110 例肺炎患者细菌培养证实单纯铜绿假单胞菌感染,无其他细菌混合感染,男性 78 例,女 32 例,年龄 65-85 岁,平均 76 ± 4.4 岁。这些患者的肝肾功能均在正常范围,其中 29 例患者合并有高血压,3 例心功能不全,14 例糖尿病,7 例慢性胃炎。这些患者无肿瘤病史。见表 1。

表 1 两组的一般临床资料

Table 1 The clinical data of two groups

	Group A	Group B	P value
Men/Women	42/13	36/19	0.0812*
Hypertension	17	12	0.0605*
Heart failure	2	1	0.0061
Diabetes	5	9	0.0310
Chronic gastritis	5	2	0.0199

Note: *P>0.05

2.2 两组疗效比较

个体化剂量组的有效(治愈 + 显效) 率为 78.2 %明显高于

常规剂量组的 63.6 %,但两组差异无显著性(P=0.1066),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in two groups

Groups	N	Cure	Markedly	Progress	Invalid	Efficient
A	55	25(45.5 %)	10(18.2 %)	15(27.3 %)	5(9.1 %)	63.6 %
B	55	31(56.4 %)	12(21.8 %)	8(14.5 %)	4(7.3 %)	78.2 %

2.3 轻度不良反应

轻度不良反应指轻微的反应或疾病,症状不发展,一般无需治疗。两组治疗前后血尿常规、肝功能均无异常。而轻度不良反应的发生率 个体化剂量组皮疹 2 例, 恶心呕吐 5 例,皮下瘀斑 3 例,常规剂量组皮疹 1 例, 恶心呕吐 2 例,牙龈出血 2 例, P=0.0396。

2.4 对肾功能的影响

常规剂量组美罗培南治疗后的肌酐 / 尿微量白蛋白及 24 小时蛋白定量均高于治疗前,而个体化组的肾功能指标在美罗培南治疗前后相似,提示常规剂量美罗培南对肾功能有一定的损害,而个体化应用能减轻美罗培南对肾功能的影响(见表 3)。

表 3 两组抗感染前后肾功能的比较

Table 3 Anti-infection before and after comparison of renal function in two groups

Groups	BUN (mmol/L)	Creatinine (Umol/L)	Microalbuminuria (mg/L)	24-hour protein(g)	Serum β_2 microglobulin (mg/L)	Urinary β_2 microglobulin (mg/L)
A Before	3.74± 0.29	81± 2.48	31± 2.37	1.22± 0.10	4.3± 0.37	0.36± 0.2
A After	3.93± 0.13	92± 3.48	40± 2.28	2.27± 0.08	3.1± 0.27	0.43± 0.02
B Before	3.74± 0.19	80± 1.50	30± 2.49	1.25± 0.09	3.1± 0.29	0.33± 0.02
B After	3.90± 0.23	82± 1.48	31± 1.88	1.28± 0.08	3.6± 0.27	0.42± 0.02
P value	0.250	0.2183	0.2148	0.2596	0.3757	0.1476

3 讨论

碳青霉烯类抗生素是目前抗菌谱最广的一类非典型超广谱的 β 2内酰胺抗生素。碳青霉烯类抗生素抗菌谱广,对革兰阳性需氧菌、厌氧菌和革兰阴性需氧菌、厌氧菌均有抗菌作用,通过与青霉素结合蛋白(PBPs)结合而抑菌和杀菌,具有极强的抗菌活性,其最低抑菌浓度(MIC)与最低杀菌浓度(MBC)非常接近。对绿脓杆菌外膜的透过性大,能发挥高效抗绿脓杆菌活性,是目前临床评价最高的抗生素之一^[1-3]。

合理应用抗菌药物的原则是抗菌药物对引起感染的病原菌敏感,在感染部位有足够浓度以及对机体的干扰尽可能少^[4-6]。老年患者由于住院时间长、反复应用抗菌药物、耐药菌增加,同时伴有多种慢性疾病如肿瘤、脑血管病、冠心病、糖尿病、慢阻肺,免疫功能低下,结合其本身肝肾功能衰退代谢慢的特点,易致药物浓度过高而发生毒副反应。因此老年人医院感染时选用合适剂量的抗菌药物是治疗成败的关键。药代动力学研究表明,静脉注射美罗培南12小时后,约70%美罗培南以原型从尿中排泄,肾功能不全患者,美罗培南的血浆清除率与肌酐清除率相关,老年患者药代动力学研究表明美罗培南血浆清除率随年龄增大、肌酐清除率的降低而降低^[7-10]。目前对于碳青霉烯类抗生素应用于老年患者院内绿脓杆菌感染,临床上多根据肌酐清除率或经验治疗大致调整剂量^[11-12],根据定量到具体剂量国内尚未见报道。

研究认为根据患者的个体差异性调整美罗培南的用量,可提高美罗培南治疗老年患者铜绿假单胞菌感染的临床疗效。本研究个体化剂量组的有效(治愈+显效)率为78.2%,高于常规剂量组的63.6%,个体化组剂量低反而疗效高,提示个体化应用美罗培南能保证对铜绿假单胞菌感染老年患者的治疗疗效。另外可能与剂量大易产生耐药相关,因此在临床治疗时,用药要因人、因时、因地治宜,而不能完全依据“临床指南”的具体方法和用药^[13-15]。

研究结果提示个体化剂量组和常规剂量组治疗前后血尿常规、肝功能均无异常。轻度不良反应的发生率个体化剂量组高,主要为胃肠道恶心呕吐、皮下瘀斑和皮疹,两组有统计学差异($P<0.05$)。个体化剂量组中合并糖尿病、慢性胃炎的患者人数多,两组间有统计学差异,因此考虑这可能是造成个体化剂量组发生轻度不良反应如恶心呕吐、皮疹比率高。有研究认为轻度不良反应的发生与药物种类密切相关,而与剂量无特殊联系。而常规剂量组中肾功能损害较个体化组严重,主要是表现为血肌酐升高,尿微量白蛋白和24小时尿蛋白定量升高,但两组无统计学差异,提示常规剂量美罗培南对肾功能有一定影响,而个体化用药能减轻美罗培南对肾功能的影响。

研究结果证实根据肾功能,体重,年龄等计算并依据临床药效学参数实现美罗培南个体化给药可以在保证疗效的前提下提高安全性。为老年人医院感染时选用合适剂量的抗菌药物提供依据,如果在临床工作中应用可降低医疗成本,减少药物的对肾功能的影响。

参考文献(References)

- [1] Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(1): 32-38
- [2] Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion [J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 988-991
- [3] 施凯舜, 赵先胜. 医院耐亚胺培南铜绿假单胞菌的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(14): 2005-2008
Shi Kai-shun, Zhao Xian-sheng. Resistance mechanism of imipenem-resistant pseudomonas aeruginosa[J]. Chin J Nosocomiol, 2010, 20(14): 2005-2008
- [4] Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5): 1881-1889
- [5] Kuti JL, Nightingale CH, Knauf RF, et al. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis[J]. Clin Ther, 2004, 26(4): 493-501
- [6] 周庆涛, 贺蓓. 美罗培南个体化给药的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(5): 263-267.
Zhou Qing-tao, He Bei. Progress in individualized drug administration of meropenem[J]. Chin J Antibiotics, 2009, 34(5): 263-267
- [7] Lorente L, Lorenzo L, Martí n MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(2): 219-223
- [8] Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(S1): S32-S40
- [9] Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections [J]. Drugs, 2008, 68(6): 803-838
- [10] 刘刚, 杨和平, 张蔚东, 等. 美罗培南在老年肺部感染患者的药理学及疗效观察[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(3): 185-187.
Liu Gang, Yang He-ping, Zhang Wei-dong, et al. Study on pharmacokinetics and therapeutic efficacy of meropenem in aged patients with pulmonary infection[J]. Chin J Antibiotics, 2002, 27(3): 185-187
- [11] Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(2): 353-362
- [12] Isla A, Rodrí guez-Gascó n A, Trocó niz IF, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(3): 173-180
- [13] Cheng AC. Meliodosis: advances in diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(6): 554-559
- [14] Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study [J]. Ophthalmology, 2011, 118(4): 663-671
- [15] Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of acinetobacter infections [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(5): 779-788