

4 h 后进行血气分析的检测,以调整置换液的配方。体外肝素组需要每 4~8 h 密切监测 APTT 的时间,体外枸橼酸组开始治疗后每 4 h 检测 1 次钙离子浓度,如果无明显异常,4 h 后再检测 1 次,此后每 8~12 h 检测 1 次即可。若结果异常,需调整氯化钙或枸橼酸速度,此后 2 h 内再检测 1 次,直至稳定。

综上所述,在凝血功能紊乱和高危出血倾向患者行 CRRT 治疗时,对比体外肝素抗凝法,体外枸橼酸抗凝具有更高的安全性,更长的滤器使用时间。但应用该种抗凝方法,需要密切监测患者的钙离子浓度、酸碱平衡状态和肝脏功能等。因此,局部枸橼酸抗凝是一种安全有效、可以广泛使用的抗凝方法。

参考文献

- [1] JOHN A K, NORBERT L. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204.
- [2] PARK J S, KIM G H, KANG C M, et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration [J]. Korean J Intern Med, 2011, 26(1): 68-75.
- [3] LEVI T M, DE SOUZA S P, DE MAGALHAES J G, et al.

Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(4): 290-296.

- [4] TIAN H L, ZENG R, WANG X J, et al. The effects of continuous blood purification for SIRS/MODS patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Hematol, 2012, 2012: 986795.
- [5] FERNANDEZ S N, SANTIAGO M J, JESUS L H, et al. Citrate anticoagulation for CRRT in children: comparison with heparin [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 786301.
- [6] SPONHOLZ C, BAYER O, KABISCH B, et al. Anticoagulation strategies in venovenous hemodialysis in critically ill patients: a five-year evaluation in a surgical intensive care unit [J]. Scientific World J, 2014, 2014: 808320.
- [7] MORABITO S, PISTOLESI V, TRITAPEPE L, et al. Regional citrate anticoagulation in CVVH: a new protocol combining citrate solution with a phosphate-containing replacement fluid [J]. Hemodial Int, 2013, 17(2): 313-320.
- [8] BOUMAN C S. And the winner is: regional citrate anticoagulation [J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 764-765.
- [9] DAVIES H, LESLIE G, MORGAN D. Continuous renal replacement treatment and the "bleeding patient" [J]. BMJ Case Rep, 2011, 2011(pii): bcr0120091523.

重症监护病房患者美罗培南治疗药物监测队列研究*

金路, 罗雪梅, 张海霞, 葛卫红

(南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008)

摘要 **目的** 探讨基于治疗药物监测(TDM)的美罗培南个体化给药方案是否有助于提高药动学/药效学(PK/PD)达标率及抗感染疗效。**方法** 收集南京鼓楼医院 2015 年 1 月—12 月重症监护病房(ICU)使用美罗培南的患者共 36 例,分为干预组和对照组进行分析。**结果** 干预组第 4 天美罗培南血药浓度为 $22.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照组为 $17.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。以最低抑菌浓度(C_{\min}) $>8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶目标, 干预组和对照组在第 2 天达标率均为 22.2%, 在第 4 天分别为 100.0% 和 72.2% ($P=0.015$)。以 $C_{\min} > 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶目标, 则干预组和对照组在第 2 天达标率均为 0, 在第 4 天分别为 38.9% 和 5.5% ($P=0.015$)。干预组和对照组临床治愈率分别为 83.3% 和 72.2%, 差异无统计学意义 ($P=0.437$), 失败率分别为 16.7%, 27.8%。干预组细菌清除率为 88.9%, 对照组为 55.5% ($P<0.05$)。**结论** ICU 患者基于 TDM 的美罗培南个体化给药有助于提高 PK/PD 达标率和抗感染疗效。

关键词 美罗培南; 治疗药物监测; 药动学/药效学; 最低抑菌浓度

中图分类号 R978

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)10-1190-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.025

Cohort Study of Therapeutic Drug Monitoring on Meropenem in Intensive Care Unit Patients

JIN Lu, LUO Xuemei, ZHANG Haixia, GE Weihong (Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT Objective To evaluate whether individualized dosage regimen based on therapeutic drug monitoring (TDM) is beneficial for improving the rate of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) reaching the standard and anti-

infection efficacy. **Methods** Totally, 36 cases in the intensive care unit (ICU) of *Nanjing* Drum Tower Hospital using meropenem during January 2015 to December 2015 were collected, and divided into intervention group and control group. **Results** On the fourth day of administration, meropenem concentration in intervention group was significantly higher than that of the control group ($22.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and $17.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively, $P=0.007$). With minimal inhibitory concentration (C_{\min}) $>8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ serving as target, the rate of reaching the standard was both 22.2% on day 2, 100.0% and 72.2% on day 4 in intervention group and control group, respectively ($P=0.015$). With minimal inhibitory concentration (C_{\min}) $>32\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ serving as target, the rate of reaching the standard was both 0 on day 2, 38.9% and 5.5% on day 4 in intervention group and control group, respectively ($P=0.015$). The clinical curative rate of the intervention group and control group was 83.3% and 72.2%, respectively ($P=0.437$), and the failure rate was 16.7% and 27.8%, respectively. Bacteria clearance rate was 88.9% and 55.5% in the intervention group and control group, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Individualized dosage regimen based on TDM in ICU patients is beneficial to improving the rate of PK/PD reaching the standard and anti-infection efficacy.

KEY WORDS Meropenem; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Minimal inhibitory concentration

近年来,医疗技术与治疗药物有了长足的发展,但重症感染患者临床预后却没有明显改善,发病率和死亡率仍居高不下^[1-3]。造成抗感染治疗效果不佳的一个重要原因为抗菌药物的使用没有达到预期效果。大量临床实验证实,目前在重症监护室抗菌药物的给药方案大多数不恰当^[4-5]。其原因为重症患者的病理生理状态与一般患者有很大差异,导致抗菌药物在患者体内的药动学(pharmacokinetic, PK)参数发生严重改变。抗菌药物在重症疾病患者体内 PK 参数(清除率、表观分布容积)的变异引起血药浓度的变化,进而降低抗菌药物获得药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)靶目标的机会。而 PK/PD 靶目标的达标率与临床治愈率和病死率密切相关,是优化抗感染治疗方案的重要依据^[6]。

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)常用来针对那些治疗指数窄的药物,从而减少毒副作用的发生或增强疗效。同时,用来优化给药方案以应对患者间个体差异较大导致的药物 PK 参数变化。多年来,临床上已对万古霉素、抗癫痫药、抗精神病药等常规进行血药浓度监测。因此,笔者在本研究设计了临床队列研究,考察基于 TDM 的个体化给药方案是否

有利于增加重症患者美罗培南的 PK/PD 靶目标达标率,以及是否有助于提高抗感染治疗的效果。

1 材料与方法

1.1 病例选择 本院应用美罗培南(商品名:美平,日本住友株式会社)治疗的住院患者共 36 例纳入研究,收集患者人口学信息,临床和实验室检查以及血药浓度数据。

暴露队列为 2015 年 7 月—12 月前瞻性收集本院住院应用美罗培南并根据 TDM 结果调整剂量的患者 18 例设为干预组。比较队列为 2015 年 1 月—6 月本院住院应用美罗培南并进行 TDM,但未根据 TDM 结果调整剂量的患者中简单随机抽样 18 例设为对照组。该研究经南京鼓楼医院伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②需要美罗培南治疗;③美罗培南疗程 >4 d 并进行血药浓度监测。排除标准:①妊娠或哺乳期患者;②缺乏临床及实验室抗感染评价指标者。③治疗期间使用丙戊酸钠者。两组间体重质量指数、APACHE II 评分、肌酐清除率等各项指标均差异无统计学意义。感染特征上肺炎占大多数,两组分别为 67.0%和 72.0%。而医院获得性感染在两组都是主要来源,分别为 83.0%和 88.0%,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较
Tab.1 Baseline data between two groups of patients

组别	例数	年龄/岁		体质量/kg		体质量指数/ [$\text{kg}\cdot(\text{m}^2)^{-1}$]		APACHE II 评分		肌酐清除率/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)			
		范围	平均	范围	平均	范围	平均	范围	平均	第 2 天		第 4 天	
										范围	平均	范围	平均
对照组	18	48~64	56	65~89	75	22~27	24	13~24	18	94~170	117	91~166	149
干预组	18	42~76	55	69~88	76	22~28	25	12~25	19	100~166	129	83~180	156

组别	不良反应 发生率/%	疾病类型						
		肺炎	支气管炎	腹膜炎	血流感染	发热性中性 粒细胞减少	社区获得 性感染	医院获得 性感染
对照组	0.0	13	3	1	0	1	2	16
干预组	0.0	12	3	1	1	1	3	15

1.2 药物定量分析 采用高效液相色谱(HPLC)法测定美罗培南血药浓度。分别在给药第2天和第4天给药前测定谷浓度。

1.3 给药方案调整 干预组根据基于第2天血药谷浓度结果按事先制定好的给药方案调整规则(图1)进行干预。对照组仅根据医生经验进行给药方案调整。两组美罗培南静脉滴注时间为30 min。将100%T>4MIC(两次给药间隔时间内血药浓度始终大于4倍的MIC值)即 $C_{\min}/MIC > 4$ 作为靶目标,得出敏感和中介MIC值时PK/PD的达标情况。根据欧洲微生物协会制定标准,美罗培南药敏试验标准:MIC $\leq 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为敏感,8.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为中介, $\geq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为耐药。故将 $C_{\min} > 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $C_{\min} > 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为PK/PD靶目标。

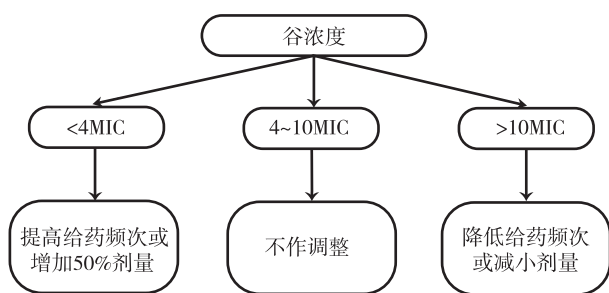


图1 干预组基于血药浓度结果调整给药方案策略

Fig.1 Therapeutic drug monitoring (TDM)-based dose adaptation strategy in intervention group

1.4 疗效评价 在研究第7天分别评价患者临床疗效和细菌学疗效。临床治愈为患者与感染相关的症状、体征、实验室检查结果(不包括细菌学检查)恢复至正常。临床失败为治疗后症状、体征或实验室检查结果无好转或恶化。细菌学疗效评价分为有效和无效。其中细菌学有效为细菌清除和假定清除,细菌学无效为细菌未清除和假定未清除^[4]。

1.5 统计学方法 采用GraphPad Prism 6软件进行统计分析。对连续变量采用中位数加四分位距(IQR)方

式表示,并使用 t 检验。对分类变量采用数值和百分比方式表达,并使用Wilcoxon秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 美罗培南TDM结果 本研究共获得美罗培南TDM谷浓度数据72次。其中对照组、干预组在治疗第2天和第4天分别测定美罗培南谷浓度1次。见图2。在调整前(第2天)对照组和干预组美罗培南谷浓度分别为 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (IQR 3~7.25)和 $4.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (IQR 3~6.75),差异无统计学意义($P = 0.927$)。根据方案调整后,对照组经验性给药后浓度为 $17.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (IQR 7.0~21.25),干预组美罗培南浓度为 $22.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (IQR 18.75~37.25),两组间差异有统计学意义($P = 0.007$)。

在PK/PD达标率方面,若以 $C_{\min} > 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶目标,对照组和干预组在第2天达标率均为22.2%,在第4天分别为72.2%和100.0%($P = 0.015$)。若以 $C_{\min} > 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶目标,对照组和干预组在第2天达标率均为0%,在第4天分别为5.5%和38.9%($P = 0.015$)。

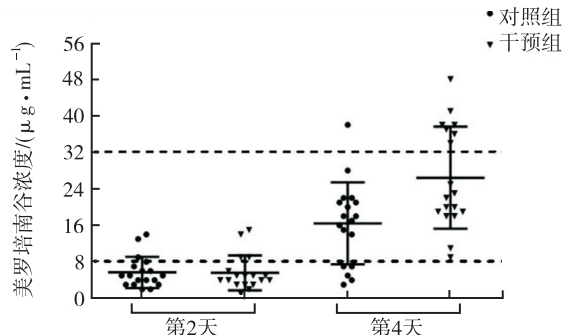


图2 美罗培南治疗第2天、第4天谷浓度

Fig.2 Trough concentration of meropenem on day 2 and day 4 of treatment

2.2 疗效分析 对照组和干预组临床治愈率分别为72.2%和83.3%,差异无统计学意义($P = 0.437$),失败率分别为27.8%、16.7%。对照组细菌清除率为55.5%,干预组仅为88.9%,差异有统计学意义($P = 0.025$)。

3 讨论

已有大量临床研究证实抗感染药物PK/PD达标率与疗效密切相关,如何提高抗感染药物的PK/PD达标率是近年来抗感染药物合理应用的一个研究重点。研究者尝试通过持续性输注、延长滴注时间、运用群体药动学模型设计给药方案等方式获得更好的PK/PD

收稿日期 2016-08-10 修回日期 2016-12-20

基金项目 * 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(021414380082)

作者简介 金路(1986-),男,江苏南京人,药师,硕士,研究方向:治疗药物监测。电话:025-83105670, E-mail: Kingbar47@163.com。

通信作者 葛卫红(1962-),女,江苏海门人,主任药师,硕士生导师,研究方向:临床药学。电话:025-83304616, E-mail: 6221230@sina.com。

达标率。本研究中,笔者发现基于 TDM 结果的给药方案调整策略相比经验性给药有助于提高 PK/PD 达标率,以及获得更好的疗效。

本研究中 TDM 结果显示,干预组不但谷浓度明显提高,而且细菌清除率显著优于对照组。但两组间临床疗效差异无统计学意义,这可能是由于两组在总体抗感染治疗中有其他临床治疗因素的影响,也可能本研究样本量偏少导致。

值得注意的是,当以中介值 $MIC = 8 \mu g \cdot mL^{-1}$ 设立 PK/PD 靶目标 $C_{min} > 32 \mu g \cdot mL^{-1}$ 时,对照组仅 5.5% 患者达标,干预组也仅有 38.9% 达标。提示目前针对病原菌对美罗培南 MIC 值为中介以上的 ICU 患者时,美罗培南给药剂量可能仍然不足。

虽然 TDM 在提高美罗培南 PK/PD 达标率上有着潜在优势,但在安全性上仍缺乏足够研究。美罗培南的谷浓度与不良反应发生率关系仍不明确,使得目前无法运用 TDM 减少其不良反应的发生。

基于 TDM 调整美罗培南的文献报道有限^[7],故目前在临床治疗中运用 TDM 仍存争议。需要更多大样本量临床实验去证实。已有部分临床病例报道^[8-10]显示在针对不同病原菌和不同感染部位的抗感染治疗中,TDM 已发挥出重要的作用。

综上所述,基于 TDM 的美罗培南个体化给药方案有助于获得更好的 PK/PD 达标率,应在临床抗感染治疗中加以运用,尤其是针对 ICU 患者。

参考文献

- [1] BELLOMO R. Mortality in severe sepsis: an inconvenient truth[J]. Crit Care Resusc, 2010, 12(1): 6-8.
- [2] BOUSSEKEY N, CANTREL J, DORCHIN D L, et al. Epidemiology, prognosis, and evolution of management of septic

shock in a French intensive care unit: a five years survey [J]. Crit Care Res Pract, 2010, 2010: 436427.

- [3] MELAMED A, SORVILLO F J. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data [J]. Critcare, 2009, 13(1): R28.
- [4] ROBERTS J A, PAUL S K, AKOVA M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(8): 1072-1083.
- [5] ROBERTS J A, ABDUL-AZIZ M H, LIPMAN J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 498-509.
- [6] DRUSANO G L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug' [J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(4): 289-300.
- [7] ROBERTS J A, NORRIS R, PATERSON D L, et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 27-36.
- [8] HAYASHI Y, LIPMAN J, UDY A A, et al. Beta-lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(2): 162-166.
- [9] UDY A A, PUTT M T, SHANMUGATHASAN S, et al. Augmented renal clearance in the intensive care unit: an illustrative case series [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(6): 606-608.
- [10] TACCONE F S, COTTON F, ROISIN S, et al. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa septic shock [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 2129-2131.

《医药导报》微信公众服务号正式开通

(本刊讯) 2016 年 1 月 1 日,《医药导报》微信公众服务号正式开通运营。该公众服务号由《医药导报》编辑部负责建设、维护和运营。

《医药导报》微信公众号具体功能包括:配合《医药导报》网站处理稿件,为作者提供移动终端查询业务。作者关注《医药导报》微信公众号后,可通过移动终端微信发送信息,查询稿件处理进度和处理结果。提供在线查阅和在线阅读内容。读者关注《医药导报》微信公众号后,可免费下载和阅读《医药导报》过刊内容;提供通俗易懂的药学服务知识,定期推送临床药学和药学服务资讯。此外,编辑部还将通过微信公众号推送编辑部公告。

《医药导报》微信公众号是《医药导报》杂志和网站的延伸,将为作者和读者提供更多免费服务,为公众提供科学的用药信息。编辑部将把《医药导报》微信公众服务号作为延伸和拓展杂志业务、扩大杂志社会影响力的重要探索。

