

· 论著 ·

美罗培南 3 h 和 30 min 输注给药治疗重症监护病房患者医院获得性肺炎的随机对照临床研究

王振红 单悌超 刘宇 丁士芳 李琛 翟茜 陈晓梅
杜滨锋 李远 张建宁 王昊 吴大玮

【摘要】 目的 比较美罗培南延长输注时间(3 h)和常规输注(30 min)两种给药方法治疗重症监护病房(ICU)医院获得性肺炎(HAP)患者的临床疗效和安全性。**方法** 采用开放性随机对照临床单盲研究。以 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 9 月 30 日入住山东大学齐鲁医院 ICU 经临床评估需要给予美罗培南治疗的 100 例 HAP 患者为研究对象,按随机数字表法均分为两组,剔除不合格病例,最终纳入研究组 38 例、对照组 40 例。研究组给药方案为美罗培南 1 g 溶于 40 mL 生理盐水中,10 min 内给予 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h,每 8 h 给药 1 次;对照组给药方案为美罗培南 1 g 溶于 40 mL 生理盐水中,30 min 内静脉输注完成,每 8 h 给药 1 次;两组至少用药 7 d。比较两组患者的临床疗效、细菌学疗效、病情严重度评分的改善程度和药物安全性等。**结果** 与对照组比较,研究组临床治愈率和 28 d 生存率均明显升高[治愈率:71.1%(27/38)比 42.5%(17/40), $\chi^2=6.461$, $P=0.011$;生存率:81.6%(31/38)比 60.0%(24/40), $\chi^2=4.364$, $P=0.037$],临床肺部感染评分(CPIS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)明显改善[CPIS 差值(分):-3.47±2.48 比 -1.50±2.48, $t=-3.513$, $P=0.001$;SOFA 差值(分):-2.10±2.38 比 -1.00±2.21, $t=-0.800$, $P=0.037$];两组美罗培南治疗天数、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、降钙素原(PCT)、机械通气时间、ICU 住院时间、二重感染率及病原学清除率差异均无统计学意义。主要观察到的不良反应为一过性肝酶升高和腹泻,研究组与对照组比较差异均无统计学意义[肝酶升高:28.9%(11/38)比 30.0%(12/40), $\chi^2=0.010$, $P=0.919$;腹泻:7.9%(3/38)比 10.0%(4/40), $\chi^2=0.000$, $P=1.000$]。**结论** 与 30 min 常规输注给药方法相比,3 h 延长美罗培南输液时间给药可以提高 ICU 内 HAP 患者的临床治愈率,减轻疾病严重程度,促进器官功能的好转,改善长期预后。

【关键词】 美罗培南; 延长输注时间给药; 重症监护病房; 医院获得性肺炎

Comparison of 3-hour and 30-minute infusion regimens for meropenem in patients with hospital acquired pneumonia in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial Wang Zhenhong*, Shan Tichao, Liu Yu, Ding Shifang, Li Chen, Zhai Qian, Chen Xiaomei, Du Binfeng, Li Yuan, Zhang Jianning, Wang Hao, Wu Dawei. * Department of Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China

Corresponding author: Wu Dawei, Email: wdw.55@163.com

【Abstract】 Objective To Compare the clinical efficacy and safety of meropenem with a 3-hour extended infusion or conventional 30-minute infusion regimen in treatment of hospital acquired pneumonia (HAP) in intensive care unit (ICU) patients. **Methods** An open-label randomized controlled clinical trial was conducted. 100 HAP patients, admitted to ICU of Qilu Hospital of Shandong University, who needed meropenem therapy were enrolled from September 1st, 2012 to September 30th, 2013. The patients were randomly divided into two groups. Patients who did not conform to the study protocol were excluded. A total of 78 patients were included for the study of clinical efficacy evaluation, with 38 cases in study group, and 40 in control group. The patients in study group received intravenous 1 g of meropenem (dissolved in 40 mL saline) within 10 minutes, and followed by the remaining 750 mg by continuous intravenous infusion for 3 hours, and the treatment was repeated every 8 hours. The patients in control group received meropenem by injection of 1 g (dissolved in 40 mL saline), i.e. by intravenous infusion within 30 minutes every 8 hours. This regime was carried out for at least 7 days. Clinical efficacy, bacterial clearance rate, improvement of critical illness scoring, and safety were observed and compared after meropenem withdrawal between two groups. **Results** Compared with control group, the clinical cure rate and 28-day survival rate in study group were significantly increased [clinical cure rate: 71.1% (27/38) vs. 42.5% (17/40), $\chi^2=6.461$, $P=0.011$; survival rate: 81.6% (31/38) vs. 60.0% (24/40), $\chi^2=4.364$, $P=0.037$]. The improvement of clinical pulmonary infection score (CPIS) and sequential organ

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.008

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2011-873);中华医学会临床医学科研专项资金(1103016060)

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院重症医学科(王振红、单悌超、丁士芳、李琛、翟茜、陈晓梅、杜滨锋、李远、张建宁、王昊、吴大玮),医院感染管理处(刘宇)

通信作者:吴大玮, Email: wdw.55@163.com

failure assessment (SOFA) score in study group were more marked than those in control group (difference of CPIS score: -3.47 ± 2.48 vs. -1.50 ± 2.48 , $t = -3.513$, $P = 0.001$; difference of SOFA score: -2.10 ± 2.38 vs. -1.00 ± 2.21 , $t = -0.800$, $P = 0.037$). There were no significant differences in duration of meropenem treatment, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, procalcitonin (PCT), duration of mechanical ventilation, ICU stay days, secondary infection, and bacterial clearance rate between two groups. The main adverse reactions observed were transient elevation of liver enzymes and diarrhea in both groups, but no significant difference in their incidence was found between study and control groups [elevated liver enzymes: 28.9% (11/38) vs. 30.0% (12/40), $\chi^2 = 0.010$, $P = 0.919$; diarrhea: 7.9% (3/38) vs. 10.0% (4/40), $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$]. **Conclusions** Compared with conventional regime of 30-minute infusion of meropenem in the treatment of HAP in ICU patients, the clinical efficacy can be improved, the severity of the disease can be reduced, the recovery of organ failure and long-term prognosis can be improved with 3 hour extended infusion of meropenem.

[Key words] Meropenem; Extended infusion administration; Intensive care unit; Hospital acquired pneumonia

美罗培南是第二代碳青霉烯类广谱、强效的杀菌剂,对多数需氧菌和厌氧菌均有效,且神经毒性和对肾功能影响小,通常用于治疗重症感染,而且常常是耐药菌感染的最后选择^[1]。美罗培南是时间依赖性抗菌药物,给药期间游离药物浓度超过目标微生物最低抑菌浓度(MIC)的时间($f_{T>MIC}$)是其杀菌活性的最佳预测参数^[2]。根据蒙特卡罗模拟以及既往临床研究证实,美罗培南 $f_{T>MIC}$ 超过 40% 可实现有效的杀菌效应;超过 60% ~ 70% 可实现最大杀菌效应;而用于预防耐药菌出现和重症感染, $f_{T>MIC}$ 则需要达到 90% ~ 100%^[3-5]。延长美罗培南输注时间或采用持续输注的给药方法能够更好地延长 $f_{T>MIC}$, 提高临床疗效,减少抗菌药物用量^[6-10]。对于肾功能正常的患者,美罗培南的清除率比较完全,下次维持剂量给药前的负荷剂量有助于快速达到有效杀菌浓度,而维持剂量可长时间保持有效杀菌浓度,即延长 $f_{T>MIC}$ 。溶于生理盐水后的美罗培南室温下可保持 4 h 的稳定性,考虑到持续输注给药过程中药物效价下降等问题^[11-12],本研究采取了 10 min 内先给予 250 mg 负荷剂量,剩余 750 mg 匀速输注 3 h 的给药方法,比较其与常规 30 min 间歇输注给药方法治疗重症监护病房(ICU)患者医院获得性肺炎(HAP)的有效性和安全性,报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究设计:本研究为开放性随机对照临床单盲研究,经过山东大学齐鲁医院伦理委员会批准。

1.2 研究对象:选择 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 9 月 30 日因 HAP 入住本院 ICU 需应用美罗培南治疗患者 100 例,由直系亲属签署知情同意书。入组病例均符合 2005 年美国感染病协会(IDSA)指南 HAP 的诊断标准^[13]。

排除标准:年龄 < 18 岁;对美罗培南过敏;长期使用激素或者免疫抑制剂;粒细胞缺乏;妊娠或哺乳

期妇女;合并其他部位严重感染;肾功能不全,内生肌酐清除率 < 50 mL/min。

剔除标准:用药后病原学检查提示致病菌对美罗培南耐药;试验期间同时合并使用对目标病原体具有相同抗菌敏感性药物;用药时间不足 72 h。

1.3 分组及给药方案:所有入选患者按照计算机产生的随机数字表法纳入研究组和对照组。① 研究组:美罗培南 1 g 溶于 40 mL 生理盐水中,10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,剩余 750 mg 匀速静脉泵入维持 3 h,8 h 给药 1 次。② 对照组:美罗培南 1 g 溶于 40 mL 生理盐水中,30 min 内匀速静脉泵入,8 h 给药 1 次。两组至少用药 7 d。

患者感染体征明显改善时考虑降阶梯治疗;临床肺部感染评分(CPIS)小于 6 分,或者临床评价判断美罗培南无效时停止美罗培南治疗。所有患者应用美罗培南治疗以及在 ICU 住院期间均接受规范的疾病治疗和 ICU 护理。

1.4 观察指标及临床疗效评价:① 主要评价指标为临床疗效和 28 d 生存率。② 次要评价指标包括细菌学疗效、各项临床评分[急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)和 CPIS 评分]和临床指标的改善程度、用药疗程、ICU 住院时间、机械通气时间等。其中临床疗效和细菌学疗效依据 2012 年国家食品药品监督管理总局发布的《抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则》进行评定^[14]。

1.5 不良反应评价:依不良事件严重程度分为轻、中、重度 3 级,按不良反应/事件分析的 5 条标准将关联性评价分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑有关、不可能有关 6 级。肯定有关、很可能有关、可能有关合并计算药物引起的不良反应发生率。

1.6 数据分析及处理:临床资料经审校后,采用 SPSS 17.0 软件统计分析数据,计量资料用均数 ± 标

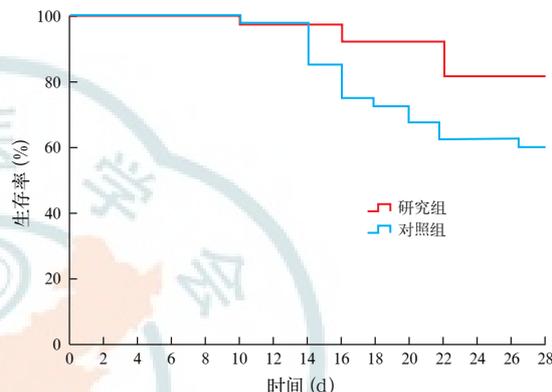
准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;所有统计检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较(表 1~2):100 例患者经剔除不合格病例,最终纳入 78 例患者,其中研究组 38 例,对照组 40 例。两组病例入 ICU 前超过 85% 的患者已经出现感染并接受过抗菌药物治疗,70% 左右的患者需要呼吸机支持,经深部气道分泌物培养明确病原学诊断 62 例。两组患者的年龄及接受美罗培南治疗前的器官衰竭数、APACHE II 评分、SOFA 评分、CPIS 评分等指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但研究组男性比例低于对照组($P < 0.05$)。两组合并心脑血管疾病、呼吸衰竭和神经系统疾病等慢性基础疾病情况差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。部分重症感染患者联合应用了抗球菌、抗真菌以及抗病毒药物,主要联合用药原因为经验性/预防性用药[75.8%(25/33)],两组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 临床疗效比较(图 1;表 3):研究组临床治愈率和 28 d 生存率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。两组病例检出的主要病原菌为不动杆菌和假单胞菌,

分别占研究组和对照组的 63.2%(24/38)和 60.0%(24/40),两组病原学清除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 CPIS 评分、SOFA 评分均显著下降,且研究组改善程度明显优于对照组(均 $P < 0.05$);研究组 PCT 水平、APACHE II 评分下降程度略优于对照组(均 $P > 0.05$)。两组患者美罗培南治疗时间、机械通气时间及 ICU 住院时间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



注:对照组为美罗培南匀速 30 min 内给药,研究组为美罗培南 10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h,ICU 为重症监护病房;28 d 时两组比较, $\chi^2 = 4.364, P = 0.037$

图 1 不同美罗培南给药方案两组患者的生存曲线

表 1 不同美罗培南给药方案两组 ICU 患者的基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病诊断[例(%)]							
				心外科	神经内/外科	消化系统	手术	创伤	呼衰	心衰	其他
对照组	40	34(85.0)	57.2 ± 19.5	1(2.5)	17(42.5)	7(17.5)	17(42.5)	7(17.5)	23(57.5)	10(25.0)	29(72.5)
研究组	38	25(65.8)	63.5 ± 15.3	1(2.6)	20(52.6)	5(13.2)	22(57.9)	3(7.9)	16(42.1)	16(42.1)	33(86.8)
χ^2/t 值		3.903	0.292	0.000	0.802	0.282	1.847	0.864 ^a	1.847	2.556	2.458
P 值		0.048	0.280	1.000	0.370	0.595	0.174	0.353	0.174	0.109	0.117

组别	例数 (例)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	CPIS (分, $\bar{x} \pm s$)	器官衰竭数 (个, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II \geq 20 分[例(%)]	抗菌药物治疗 [例(%)]	呼吸机支持 [例(%)]	病原学确诊 [例(%)]	入 ICU 前已 感染[例(%)]
对照组	40	19.2 ± 7.0	6.8 ± 2.6	7.50 ± 1.96	2.8 ± 1.1	17(42.5)	35(87.5)	27(67.5)	30(75.0)	34(85.0)
研究组	38	20.7 ± 7.4	6.0 ± 2.5	8.13 ± 2.13	2.6 ± 0.9	20(52.6)	35(92.1)	28(73.7)	32(84.2)	36(94.7)
χ^2/t 值		0.033	0.055	1.362	0.475	0.802	0.088	0.358	1.014	1.089
P 值		0.368	0.170	0.177	0.457	0.370	0.767	0.549	0.314	0.297

注:对照组为美罗培南匀速 30 min 内给药,研究组为美罗培南 10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h;ICU 为重症监护病房,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分,CPIS 为临床肺部感染评分;a 为连续校正 χ^2 值

表 2 不同美罗培南给药方案两组 ICU 患者联合应用抗菌药物情况比较

组别	例数 (例)	联用抗菌药物种类(例)			联用抗菌药物原因(例)			合计 (例)
		抗球菌	抗真菌	抗病毒	经验性/预防用药	二重感染	目标治疗	
对照组	40	18	7	1	15	4	1	20
研究组	38	7	5	1	10	3	0	13
χ^2 值		6.321	0.282	0.000 ^a	1.119	0.000 ^a	0.000 ^a	1.990
P 值		0.012	0.595	1.000	0.290	1.000	1.000	0.158

注:对照组为美罗培南匀速 30 min 内给药,研究组为美罗培南 10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h;ICU 为重症监护病房;a 为连续校正 χ^2 值

表 3 不同美罗培南给药方案两组 ICU 患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	美罗培南治疗 天数(d, $\bar{x} \pm s$)	临床治愈率 [% (例)]	28 d 生存率 [% (例)]	PCT 降低值 [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	CPIS 差值 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 差值 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 差值 (分, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	9.4 ± 2.8	42.5(17)	60.0(24)	0.061(-0.073, 0.718)	-1.50 ± 2.48	1.70 ± 6.65	1.00 ± 2.21
研究组	38	9.7 ± 3.3	71.1(27)	81.6(31)	0.510(0.090, 1.628)	-3.47 ± 2.48	3.30 ± 6.79	2.10 ± 2.38
t/ χ^2 /U 值		0.671	6.461	4.364	2.325	-3.513	0.423	0.800
P 值		0.568	0.011	0.037	0.336	0.001	0.292	0.037

组别	例数 (例)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	二重感染率 [% (例/例)]	病原学血清清除率[% (例/例)]					
					不动杆菌	假单胞菌	大肠杆菌	肺炎克雷伯菌	洋葱霍尔德菌	合计
对照组	40	10.9 ± 6.8	21.2 ± 9.2	13.3(4/30)	20.0(3/15)	44.4(4/9)	100.0(2/2)	100.0(3/3)	100.0(1/1)	43.3(13/30)
研究组	38	10.4 ± 10.0	19.6 ± 10.8	9.4(3/32)	27.3(3/11)	21.7(5/13)	0(0/0)	71.4(5/7)	100.0(1/1)	43.8(14/32)
χ^2 /t 值		4.592	1.861	0.008 ^a				0.001		
P 值		0.827	0.470	0.928				0.974		

注:对照组为美罗培南匀速 30 min 内给药,研究组为美罗培南 10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h; ICU 为重症监护病房, PCT 为降钙素原, CPIS 为临床肺部感染评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分; 不动杆菌包括鲍曼不动杆菌和琼氏不动杆菌, 假单胞菌包括铜绿假单胞菌和恶臭假单胞菌; a 为连续校正 χ^2 值

表 4 不同美罗培南给药方案两组 ICU 患者治疗期间不良事件发生情况比较

组别	例数 (例)	肝酶升高(例)					不良反应发生 率[% (例)]	腹泻(例)					不良反应发生 率[% (例)]	总不良反应 发生率 [% (例)]
		肯定	很可能	可能	可疑	不可能		肯定	很可能	可能	可疑	不可能		
		有关	有关	有关	有关	有关		有关	有关	有关	有关	有关		
对照组	40	0	1	11	9	1	30.0(12)	0	2	2	0	0	10.0(4)	40.0(16)
研究组	38	0	7	4	2	1	28.9(11)	0	3	0	1	0	7.9(3)	36.8(14)
χ^2 值				2.585			0.010			0.000 ^a			0.000 ^a	0.082
P 值				0.108			0.919			1.000			1.000	0.774

注:对照组为美罗培南匀速 30 min 内给药,研究组为美罗培南 10 min 内静脉注射 250 mg 负荷剂量,余 750 mg 匀速静脉泵入 3 h, ICU 为重症监护病房; a 为连续校正 χ^2 值

2.3 不良反应比较(表 4):美罗培南治疗期间,观察到主要不良事件为肝酶升高,次要不良事件为腹泻,两组间不良反应发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。肝酶升高的患者均未停药、未接受特殊药物治疗;停药 1 周左右基本恢复正常水平;未观察到药物相关过敏反应、肾功能衰竭、假膜性肠炎、精神异常、骨髓抑制、血栓性静脉炎等不良反应。

3 讨论

ICU 患者 HAP 病原菌以革兰阴性(G⁻)菌为主,最多见的是鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌^[15-17]。近年来细菌耐药现象不断加重,抗菌药物应用有增无减,而不恰当的初始治疗是病死率增加和住院时间延长的主要因素^[18-19]。因此,探索合理的给药方案迫在眉睫。抗菌药物药代动力学/药效动力学(PK/PD)理论及以往的研究证明,作为时间依赖性抗菌药物,美罗培南延长输注时间或持续输注给药方式能够延长药物的 $f_{T>MIC}$, 提高患者的临床疗效^[6,10,20]。相关文献报道,美罗培南持续输注治疗 G⁻杆菌呼吸机相关性肺炎(VAP)临床治愈率可达到 90%,病死率降至 10%^[21-22]。但是溶于生理盐水的美罗培南极不稳定。

Viaene 等^[11]发现,美罗培南在 25 °C 室温条件下约 5 h 即可降解 10%以上,并且随室温升高其降解速度明显加快。Berthoin 等^[12]还证实美罗培南溶液浓度与药物降解速率呈正相关。考虑到我国未见相关文献报道,故我们采用了 3 h 输注给药方法。

本研究结果表明,与常规 30 min 输注法相比,3 h 延长输注时间给药方法能够有效提高临床症状、体征和重症评分的改善程度,从而明显提高临床治愈率和改善预后。因为延长美罗培南输注时间给药能提高药物的 $f_{T>MIC}$, 从而增加呼吸道感染的治疗成功率。

本研究观察到研究组与对照组患者的病原学清除率分别为 43.8%和 43.3%,差异无统计学意义。与国内其他报道^[23]一样,排在前 3 位的病原菌依次是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌,不动杆菌属和假单胞菌属之和分别占研究组和对照组的 63.2% 和 60.0%。不动杆菌和假单胞菌属于条件致病菌,定植能力强,对美罗培南的敏感性差,导致各组的清除率均不高。近年来,泛耐药鲍曼不动杆菌的检出率越来越高,对此类耐药菌所致的感染不推荐

荐美罗培南单药治疗。众多研究者和临床医生推荐头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素或替加环素的治疗方案,并且取得了较好的临床疗效^[24-26]。本组少数病例出现了二重感染[9.0%(7/78)],是治疗失败的主要因素,两组间二重感染发生率无显著差异。

最近 Chytra 等^[27]报道,每日 6 g 美罗培南持续输注(2 g 输注 30 min,随后 4 g 持续输注 24 h)与 2 g 输注 30 min、每 8 h 1 次的传统间歇输注法相比,对 ICU 严重感染患者的临床治愈率相当(83.0%比 75.0%, $P=0.180$)。该项研究与本研究不同之处是:该组包括了肺部、腹腔、血流、皮肤软组织和尿路感染患者,部分患者是多部位感染,而本研究仅选择了肺部感染患者作为研究对象;另外,Chytra 等^[27]研究采用的美罗培南剂量是每日 6 g,而本研究使用的剂量是每日 3 g。我们推测,即使间歇给药,每日 6 g 的大剂量足以获得理想的药物 $f_{T>MIC}$ 这一主要 PK/PD 参数,相应的疗效提升空间已经不大。比较本研究和 Chytra 等^[27]的研究,在一定程度上可以进一步说明,合理的给药方案能够减少抗菌药物用量,获得更好的药理经济学结果。

美罗培南相关的常见不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、皮疹、粒细胞减少、肝功能损伤及神经毒性如头痛、诱发癫痫发作等^[28-31],本研究没有评估恶心、呕吐这些不良事件,因为大部分患者给予了镇静和机械通气。美罗培南治疗期间,观察到主要不良事件为肝酶升高,次要不良事件为腹泻,未观察到药物相关过敏反应、肾功能衰竭、假膜性肠炎、精神异常、骨髓抑制、血栓性静脉炎等不良反应,两组间总的不良反应发生率无明显差异。由此可见,延长输注时间给药并不增加不良反应的发生率。

综上所述,针对 ICU 患者的 HAP,延长美罗培南输注时间至 3 h 的给药方法可以提高患者临床治愈率和 28 d 生存率,而且不增加不良反应发生率。但是本研究是单中心临床研究,入组病例数量少,且 ICU 患者病情复杂危重、常合并多器官功能不全、水肿、高动力循环状态,药代动力学不同于一般患者,仍需多中心、大样本、前瞻性研究的支持。

参考文献

- [1] 张婴元,徐艳,吴菊芳,等.美罗培南的临床评价[J].中国抗感染化疗杂志,2001,1(3):137-141.
- [2] Zhou QT, He B, Zhang C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly chinese with lower respiratory tract infections: population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study [J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(11):903-912.
- [3] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug' [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2(4):289-300.

- [4] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(1):1-10.
- [5] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T>MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(4):345-351.
- [6] 吕扬,同昭,王东浩,等.哌拉西林/他唑巴坦延长输注时间的优化给药方案与传统给药方式用于治疗医院获得性肺炎的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8):479-483.
- [7] Samtani MN, Flamm R, Kaniga K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-model-guided doripenem dosing in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6):2360-2364.
- [8] Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(4):1476-1481.
- [9] Lee LS, Kinzig-Schippers M, Nafziger AN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(3):251-258.
- [10] Jaruratanasirikul S, Sudsai T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(3):560-563.
- [11] Viaene E, Chanteux H, Servais H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8):2327-2332.
- [12] Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, et al. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(5):1073-1075.
- [13] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4):388-416.
- [14] 国家食品药品监督管理局. 抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则 [EB/OL]. [2012-07-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/90967.html>.
- [15] 贾超,邹晋梅,朱伦刚.呼吸机相关性肺炎病原学及临床相关因素分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(8):490.
- [16] 周菊芬,蒋旭宏.急诊科呼吸机相关性肺炎 300 株革兰阴性菌耐药性分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(7):438.
- [17] 罗新华,包东武,罗小萌,等.重症监护治疗病房患者呼吸道病原菌的分布及耐药分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9):574-575.
- [18] Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes [J]. *J Crit Care*, 2008, 23(1):18-26.
- [19] 张铂,秦英智.经验性抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(2):119-120.
- [20] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(4):1337-1339.
- [21] Lorente L, Lorenzo L, Martín 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.

- [22] Zolotukhin K, Abubakirova A. Administration of meropenem for the treatment of ventilator-associated pneumonia [J]. Crit Care, 2007, 11(Suppl 2):S94.
- [23] 何晓雯, 曾一芹, 左江成, 等. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎的病原菌及耐药性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(10): 1441-1443.
- [24] 石岩, 刘大为, 许大波, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(1): 34-37.
- [25] 马明远, 徐杰, 于娜, 等. 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗肺部感染泛耐药鲍曼不动杆菌患者的疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(6): 349-352.
- [26] 于洪涛, 贾金广, 康运凯, 等. 呼吸重症监护病房中不同类型医院获得性肺炎的病原菌构成及耐药性差异 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 384-387.
- [27] Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial [J]. Crit Care, 2012, 16(3): 113.
- [28] Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, et al. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections [J]. Drugs, 2008, 68(6): 803-838.
- [29] Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6 000 patients treated with meropenem [J]. Drug Saf, 2007, 30(8): 657-668.
- [30] 黄仲义. 美罗培南的药理学和临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(12): 971-973.
- [31] 马莉莉, 张健. 碳青霉烯类抗生素的神经毒性 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 178-182.

(收稿日期: 2014-04-15)

(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

- | | |
|--|---|
| 急性肺损伤(acute lung injury, ALI) | 大容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF) |
| 呼吸机相关性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI) | 动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO ₂) |
| 呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP) | 动脉血二氧化碳分压 |
| 社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP) | (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO ₂) |
| 医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP) | 每搏量(stroke volume, SV) |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 心排量(cardiac output, CO) |
| (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) | 心排血指数(cardiac index, CI) |
| 急性呼吸窘迫综合征 | 全心舒张期末容积指数 |
| (acute respiratory distress syndrome, ARDS) | (global end-diastolic volume index, GEDVI) |
| 全身炎症反应综合征 | 血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI) |
| (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) | 肺血管通透性指数 |
| 多器官功能障碍综合征 | (pulmonary vascular permeability index, PVPI) |
| (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) | 呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) |
| 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP) | 体外膜肺氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO) |
| 格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS) | 脉搏指示连续心排量监测 |
| 急性生理学与慢性健康状况评分系统 | (pulse index continuous cardiac output, PiCCO) |
| (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) | 经肺热稀释测量的心排量(transpulmonary thermodilution |
| 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) | cardiac output, CO _{PTD}) |
| 损伤严重程度评分(injury severity scale, ISS) | 脉搏(经皮)血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO ₂) |
| 肺炎严重程度指数(pneumonia severity index, PSI) | 氧合指数(oxygenation index, PaO ₂ / FiO ₂ , OI) |
| 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) | 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) |
| 白细胞介素(interleukin, IL) | 天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) |
| 核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB) | 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) |
| 降钙素原(procalcitonin, PCT) | 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) |
| C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) | N末端B型钠尿肽前体 |
| 高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1) | (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) |
| Toll样受体(Toll-like receptor, TLR) | 活化部分凝血活酶时间 |
| 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) | (activated partial thromboplastin time, APTT) |
| 中心静脉压(central venous pressure, CVP) | 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) |
| 连续性肾脏替代治疗 | 凝血酶时间(thrombin time, TT) |
| (continuous renal replacement therapy, CRRT) | 国际标准化比值(international normalized ratio, INR) |
| 连续性静-静脉血液滤过 | 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 |
| (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) | (cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase) |