

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.024

治疗药物监测指导美罗培南治疗重症感染临床疗效与经济学评价*

张锦璐¹, 胡琳琳^{2,3}, 何杰², 邵华^{1,2Δ}

(1. 东南大学医学院, 江苏 南京 210009; 2. 东南大学附属中大医院药学部, 江苏 南京 210009; 3. 东南大学附属中大医院临床试验机构办公室, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 为临床重症感染患者合理使用美罗培南提供参考。方法 选取2019年至2020年东南大学附属中大医院收治接受美罗培南治疗的重症感染患者147例,根据是否进行美罗培南治疗药物监测(TDM)分为研究组(74例)和对照组(73例)。比较两组患者临床疗效和不良反应发生情况,并使用成本-效果分析进行药物经济学评价。结果 研究组与对照组临床有效率相当(67.57% vs 54.79%, $\chi^2 = 2.524, P = 0.112$)。研究组的细菌清除率与抗感染治疗时间分别为50.00%及(13.12 ± 7.35)d,显著优于对照组的32.88%及(16.01 ± 6.25)d($\chi^2 = 4.438, 2.569, P = 0.035, 0.011$)。研究组患者嗜酸性粒细胞增多发生率为5.41%,显著低于对照组的16.44%($\chi^2 = 4.878, P = 0.027$)。研究组与对照组患者肾毒性发生率相当(13.51% vs 16.44%, $\chi^2 = 0.323, P = 0.570$)。研究组相较于对照组平均每例患者可节约成本2292.57元,增量成本-效果比为-179.387,敏感性分析结果与之一致。结论 重症感染患者使用美罗培南期间进行TDM,能在一定程度上提高临床有效率,降低不良反应发生率,且降低患者的医疗支出。

关键词:美罗培南;重症感染;治疗药物监测;药物经济学;临床疗效

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0101-05

Clinical Efficacy and Pharmacoeconomic Evaluation of Therapeutic Drug Monitoring - Guided Meropenem in the Treatment of Severe Infection

ZHANG Jinlu¹, HU Linlin^{2,3}, HE Jie², SHAO Hua^{1,2}

(1. School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China 210009; 2. Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China 210009; 3. Office of Clinical Trial Institution, Zhongda Hospital Affiliated Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China 210009)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of meropenem in patients with severe infection. **Methods** A total of 147 patients with severe infection treated with meropenem from 2019 to 2020 in the Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University were selected and divided into the study group ($n = 74$) and the control group ($n = 73$) according to whether the therapeutic drug monitoring (TDM) of meropenem was carried out. The clinical efficacy and adverse drug reactions between the two groups were compared, and the pharmacoeconomic evaluation was conducted by the cost-effectiveness analysis. **Results** The clinical effective rate in the study group was similar to that in the control group (67.57% vs. 54.79%, $\chi^2 = 2.524, P = 0.112$). The bacterial clearance rate and anti-infection treatment time in the study group were 50.00% and (13.12 ± 7.35) d, which were significantly better than 32.88% and (16.01 ± 6.25) d in the control group ($\chi^2 = 4.438, 2.569, P = 0.035, 0.011$). The incidence of eosinophilia in the study group was 5.41%, which was significantly lower than 16.44% in the control group ($\chi^2 = 4.878, P = 0.027$). The incidence of nephrotoxicity in the study group was similar to that in the control group (13.51% vs. 16.44%, $\chi^2 = 0.323, P = 0.570$). Compared with those in the control group, the average total cost per patient in the study group could be saved CNY 2292.57, and the incremental cost-effectiveness ratio was -179.387. The sensitivity analysis results were consistent with the cost-effectiveness analysis results. **Conclusion** TDM intervention in patients with severe infection during the use of meropenem can improve clinical efficiency, reduce the incidence of adverse drug reactions, and reduce the medical expenditure of patients to a certain extent.

Key words: meropenem; therapeutic drug monitoring; pharmacoeconomic evaluation; clinical efficacy

美罗培南为碳青霉烯类抗菌药物,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌有强大抗菌活性,常用于治疗严重细菌性感染如肺炎、并发腹腔内感染、细菌性感染脑膜炎等^[1]。与其他碳青霉烯类抗菌药物相比,美罗培南与中枢神经系统 γ -氨基丁酸受体亲和力弱,神经毒性明显降低,常单药或联合用于重症患者的抗感染治疗。对于重症感染患者,病理生理变化、大量补液等因素可能

会影响药物清除率(CL)和分布容积(V_d)等药物代谢动力学(简称药动学)参数,多数研究表明美罗培南药动学参数个体差异较大,血药浓度水平较正常患者降低^[2]。目前,多项指南推荐使用治疗药物监测(TDM)以优化碳青霉烯类抗菌药物剂量,即依据血药浓度进行个体化给药^[3-4]。但美罗培南有亲水性,静脉给药后可迅速渗透到组织和体液, V_d 受其他因素影响较小,目前

*基金项目:南京药学会—常州四药医院药学科研基金[2019YX012]。

第一作者:张锦璐,女,硕士研究生,研究方向为药理学、临床药学,(电子信箱)13022506505@163.com。

Δ通信作者:邵华,女,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)gyesh@163.com。

对于是否有必要进行美罗培南的TDM尚无定论^[5]。在此,分析了TDM干预下美罗培南治疗重症感染的临床疗效、不良反应发生情况及药物经济学,为该药在重症患者的合理应用提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;经验性或目标性使用美罗培南抗感染治疗,且疗程超过3 d;临床资料完整。本研究经东南大学附属中大医院伦理委员会批准(批件号为2022ZDSYLL199-P01)。

排除标准:妊娠期或哺乳期;对美罗培南和制剂相关辅料过敏;研究者认为不符合研究条件。

病例选择与分组:选取2019年1月至2020年12月东南大学附属中大医院重症监护室收治的重症感染患者147例。采用频数匹配法筛选入组病例,依据患者是否进行美罗培南TDM分为研究组(74例)和对照组(73例)。两组患者性别、年龄、体质量指数、治疗前肌酐水平、既往史、合并用药、感染部位、各项感染指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)]、序贯器官衰竭评分(SOFA)评分及急性生理学与慢性健康状况II(APACHE II)评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者不进行干预。研究组患者检测美罗培南血药浓度并以维持在细菌最低抑菌浓度(MIC)以上的时间($f_T > MIC$)为100%作为药动学/药物效应动力学(简称药效学)目标,调整给药方案。若 $f_T > MIC$ 小于100%,则建议增加给药剂量或延长给药间隔;若 $f_T > MIC$ 为100%但谷浓度(C_{min})高于10倍MIC,则建议减少给药剂量或缩短给药间隔;若 $f_T > MIC$ 为100%且 C_{min} 小于10倍MIC,则建议维持当前给药剂量。在患者接受美罗培南治疗至少3 d后,分别在给药前10 min(谷浓度)、滴注结束后即刻(峰浓度)2个时间点采集患者静脉血2 mL。采用Nexera X2 LC-30A型超高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)联合API3200型三重四极杆质谱仪(美国AB Sciex公司)测定美罗培南血药浓度,色谱柱为Inert Sustain AQ C₁₈柱(100 mm \times 2.1 mm, 3 μ m),流动相为0.2%甲酸水溶液和乙腈,流速为0.4 mL/min,正离子模式多反应监测扫描分析^[6]。

1.3 疗效与安全性评价

结局指标:疗效参考原国家卫生部《抗菌药物临床试验技术临床应用指导原则》^[7]评估。主要结局指标,痊愈、症状、体征、实验室检查(如PCT,CRP,WBC)和病原学检查均恢复正常;好转,病情好转,但上述4项指标仍有1~2项未恢复正常;无效,用药72 h后,病情无明显好转,甚至进展或死亡。临床有效=痊愈+好转。次要结局指标,包括

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups [case (%)]

项目	研究组(n=74)	对照组(n=73)	t/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	56.26 \pm 17.58	61.15 \pm 18.31	1.653	0.100
性别(男/女,例)	51/23	42/31	2.049	0.152
体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	24.17 \pm 3.15	23.41 \pm 2.60	1.281	0.203
住院时间($\bar{X} \pm s$,d)	39.32 \pm 21.84	41.86 \pm 22.32	0.700	0.485
肌酐($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	106.15 \pm 65.31	90.70 \pm 63.65	1.331	0.186
SOFA评分($\bar{X} \pm s$,分)	7.41 \pm 4.24	7.81 \pm 3.98	0.644	0.521
APACHE II评分($\bar{X} \pm s$,分)	19.81 \pm 7.53	20.35 \pm 6.08	0.34	0.734
PCT($\bar{X} \pm s$,ng/mL)	4.74 \pm 6.93	3.71 \pm 12.54	0.609	0.543
CRP($\bar{X} \pm s$,mg/L)	131.56 \pm 85.94	122.51 \pm 87.78	0.945	0.346
WBC($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	13.50 \pm 8.98	13.19 \pm 7.59	0.352	0.725
既往史(例)				
高血压	60	51	2.501	0.114
糖尿病	20	18	0.108	0.743
恶性肿瘤	7	10	0.646	0.422
慢性阻塞性肺疾病	4	5	0.000	0.983
急性肝功能不全	20	23	0.356	0.551
急性呼吸窘迫综合征	20	24	0.600	0.439
感染(例)				
颅内感染	15	22	1.899	0.168
肺部感染	51	50	0.003	0.956
腹腔感染	12	6	2.187	0.139
泌尿感染	8	10	1.830	0.176
血液感染	20	15	0.850	0.356
其他部位感染	7	3	0.992	0.337
合并用药(例)				
其他抗菌药物	62	59	0.221	0.638
降压药物	31	34	0.327	0.568
调脂药物	14	17	0.421	0.516
降糖药物	27	34	1.541	0.215
神经保护药物	21	27	1.238	0.266
质子泵抑制剂	48	56	2.492	0.114
保肝药物	22	25	0.345	0.557
中药制剂	12	11	0.037	0.848

细菌清除率、抗感染治疗时间及美罗培南消耗量。

不良反应评价指标:根据国家药品不良反应监测中心制订的《药品不良反应报告和监测工作手册》关联性评价标准评价药品不良反应,关联性结果为“肯定”“很可能”和“可能”者判定为美罗培南相关不良反应。肾毒性判定,轻度为血清肌酐(SCr)或较基线增加50%或上升26.4 μ mol/L;中度为SCr增加1倍或上升26.4~44.0 μ mol/L;重度,SCr增加2倍或上升44.0 μ mol/L^[8]。嗜酸性粒细胞(EOS)增多包括轻度、中度、重度,分别为EOS升至(0.5~1.5) $\times 10^9/L$, (1.5~5.0) $\times 10^9/L$, 5.0 $\times 10^9/L$ ^[9]。

1.4 药物经济学评价

成本指标:以直接成本计算,包括患者住院期间的

药费、床位费、住院诊疗费、检验费、材料费及护理费。所有费用数据来源于医院管理信息系统(HIS)。

基础分析:主要采用临床有效率作为效果指标。采用成本-效果分析,以研究组与对照组患者的成本差值和临床有效率差值计算增量成本-效果比(ICER)。

敏感性分析:为证明基础分析结果的稳健性,对单个不确定性参数进行识别,并在其可能变化范围内分别进行敏感性分析。本研究中纳入单因素敏感性分析

的参数包括成本和临床有效率。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;非方差齐性的计量资料组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表8。

表2 两组患者感染指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of infection indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PCT(ng/mL)				CRP(mg/L)				WBC($\times 10^9/L$)			
	治疗前	治疗后	t/U 值	P 值	治疗前	治疗后	t/U 值	P 值	治疗前	治疗后	t/U 值	P 值
研究组($n=74$)	4.74 \pm 6.93	1.15 \pm 2.31	-3.835	<0.001	131.56 \pm 85.94	56.95 \pm 50.47	-5.923	<0.001	13.50 \pm 8.98	9.10 \pm 5.00	-3.498	<0.001
对照组($n=73$)	3.71 \pm 12.54	1.60 \pm 5.91	1.356	0.177	122.51 \pm 87.78	55.14 \pm 65.17	-5.799	<0.001	13.19 \pm 7.59	9.09 \pm 5.23	3.807	<0.001
t 值	0.609	0.541			0.945	0.934			0.352	0.744		
P 值	0.543	0.589			0.346	0.352			0.725	0.458		

表3 两组患者结局指标比较

Tab. 3 Comparison of outcome indicators between the two groups

组别	主要结局指标[例(%)]				次要结局指标		
	痊愈	改善	无效	临床有效	细菌清除[例(%)]	抗感染治疗时间($\bar{X} \pm s, d$)	美罗培南消耗量($\bar{X} \pm s, 支$)
研究组($n=74$)	31(41.89)	19(25.68)	24(32.43)	50(67.57)	37(50.00)	13.12 \pm 7.35	113.77 \pm 86.77
对照组($n=73$)	22(30.14)	18(24.66)	33(45.21)	40(54.79)	24(32.88)	16.01 \pm 6.25	128.73 \pm 76.56
χ^2/t 值	2.202	0.020	2.525	2.525	4.438	2.569	1.109
P 值	0.138	0.887	0.112	0.112	0.035	0.011	0.269

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case(%)]

组别	肾毒性				嗜酸性粒细胞增多			
	轻度	中度	重度	合计	轻度	中度	重度	合计
研究组($n=74$)	5(6.76)	4(5.41)	1(1.35)	10(13.51)	3(4.05)	1(1.35)	0(0)	4(5.41)
对照组($n=73$)	7(9.59)	3(4.11)	2(2.74)	12(16.44)	10(13.70)	2(2.74)	0(0)	12(16.44)
χ^2 值				0.323				4.878
P 值				0.570				0.027

表5 两组患者直接成本结果比较($\bar{X} \pm s, 元$)

Tab. 5 Comparison of the direct cost between the two groups ($\bar{X} \pm s, CNY$)

	药费	床位费	住院诊疗费	检验费	材料费	护理费	总成本
研究组($n=74$)	129 052.26 \pm 107 132.19	2 940.51 \pm 1 690.45	569.59 \pm 309.05	49 379.61 \pm 31 779.37	1 943.78 \pm 1 801.32	7 079.84 \pm 5 302.40	190 965.60 \pm 119 114.13
对照组($n=73$)	135 906.91 \pm 119 184.45	3 566.33 \pm 3 547.84	613.56 \pm 346.56	43 534.66 \pm 35 864.34	2 311.98 \pm 1 622.69	7 324.73 \pm 5 111.57	193 258.17 \pm 128 023.01
t 值	0.367	1.368	0.812	0.885	1.302	0.285	0.112
P 值	0.714	0.173	0.418	0.378	0.195	0.776	0.911

3 讨论

近年来,基于TDM的给药方案优化在临床广泛应用,但对于亲水性抗菌药物,TDM能否带来临床获益尚存争议^[5,10]。SIME等^[11]在一项前瞻性随机对照研究中,对发热伴中性粒细胞减少症患者采用相同剂量的哌拉西林治疗方案,结果表明,TDM组中更多患者可实

现 $f_T > MIC = 100\%$,提示定期进行TDM可避免药物暴露量不足。而另一项随机对照试验评估了基于TDM优化脓毒症患者的哌拉西林/他唑巴坦给药方案的可行性,结果显示,不接受与接受TDM干预的患者第28天SOFA评分无显著差异^[12]。本研究目的为进一步明确TDM干预对接受美罗培南治疗患者临床获益的影响,

表6 两组患者成本-效果分析结果

Tab. 6 Results of the cost-effectiveness analysis of the two groups

组别	总成本(元)	临床有效率(%)	增量成本(元)	增量效果(%)	ICER
研究组	190 965.60	67.57	-2 292.57	12.78	-179.387
对照组	193 258.17	54.79			

表7 成本上下浮动15%的成本-效果分析结果

Tab. 7 Results of the cost-effectiveness analysis with a cost fluctuation of $\pm 15\%$

组别	总成本(元)	临床有效率(%)	增量成本(元)	增量效果(%)	ICER
研究组	下限	162 320.76			
	标准	190 965.60		67.57	
	上限	219 610.44			
对照组	下限	164 269.44	-1 948.68	12.78	-152.479
	标准	193 258.17	-2 292.57	12.78	-179.387
	上限	222 246.90	-2 636.46	12.78	-206.295

表8 有效率上下浮动15%的成本-效果分析结果

Tab. 8 Results of the cost-effectiveness analysis with a efficiency fluctuation of $\pm 15\%$

组别	总成本(元)	临床有效率(%)	增量成本(元)	增量效果(%)	ICER
研究组	下限	57.43			
	标准	190 965.60		67.57	
	上限	77.71			
对照组	下限	46.57	-2 292.57	10.86	-211.04
	标准	193 258.17	-2 292.57	12.78	-179.39
	上限	63.01	-2 292.57	14.70	-155.99

结果提示, TDM 干预美罗培南治疗方案的患者临床有效率与对照组无明显差异。TDM 干预美罗培南治疗方案患者的细菌清除率、抗感染治疗时间均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 与金路等^[13]的研究结果一致, 但 ALDAZ 等^[14]发现 TDM 干预美罗培南治疗方案患者的临床疗效较未干预患者显著提高, 且治疗结束时 TDM 干预组中 $PCT < 0.5 \text{ ng/mL}$ 的患者比例更高。原因可能为本研究以重症患者为研究对象, 其临床疗效可能受其他因素影响所致, 因此关于 TDM 干预对重症患者美罗培南抗感染治疗临床疗效的影响有待进一步探索。

有研究显示, TDM 有助于减少药品不良反应发生的风险^[15]。美罗培南具有抗菌谱广泛、抗菌活性强大、不良反应少、耐药率低等优点, 因其较高的临床治愈率与较好的安全性, 临床应用广泛。美罗培南较亚胺培南日最高用量多 2 g, 故需特别关注其不良反应, 主要包括肾毒性、肝毒性、神经毒性等, 还可能引起 EOS 增多, 从而引发皮肤损害甚至累及多个器官的全身性疾病。因此, 本研究中在评估 TDM 对临床疗效影响的同时, 纳入不良反应发生率作为美罗培南安全性结局指标。结果显示, 研究组患者 EOS 增多发生率明显低于对照组

($P < 0.05$)。原因可能为对照组患者未进行美罗培南 TDM, 可能存在血药浓度过高的情况, 而多篇文献报道美罗培南血药浓度与不良反应发生存在相关性^[16-17], 因此未进行 TDM 干预患者的不良反应发生率也相应升高。

目前, 国内外美罗培南 TDM 相关的研究大多是对分析其对有效性和安全性的影响^[18], 尚无关于该干预方案对药物经济学影响的研究报道。本研究选择成本-效果进行经济学分析, 基础分析结果表明, 治疗中研究组平均每例患者较对照组可节约总成本 2 292.57 元, 同时提高临床有效率 12.78%, 为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果与之一致, 总成本及临床有效率改变均不影响本研究结果。结果提示, TDM 干预美罗培南治疗方案更具经济性。尽管患者进行 TDM 会增加检测费用, 但总成本仍低于未进行 TDM 的患者, 原因可能为药师干预后患者药物费用、床位费用等降低所致。

综上所述, 重症感染患者在使用美罗培南期间进行 TDM 干预, 能提高临床有效率, 缩短抗感染治疗时间, 降低药品不良反应发生风险, 并在一定程度上减少患者的医疗支出。因此, 临床治疗重症感染过程中, 推荐使用 TDM, 关注患者美罗培南血药浓度, 制订个体化给药方案。本研究中存在患者例数偏少, 且重症患者个体间差异较大等不足。后续研究将扩大临床样本量, 为优化重症感染治疗期间的美罗培南治疗方案提供一定的理论基础。

参考文献

- [1] PATRIER J, TIMSIT JF. Carbapenem use in critically ill patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(1): 86-91.
- [2] ROBERTS JA, ABDUL-AZIZ MH, 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.
- [3] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409-446.
- [4] GUILHAUMOU R, BENABOUD S, BENNIS Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation - SFAR)[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 104.
- [5] ROBERTS JA, LIPMAN J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 840-859.
- [6] 何杰, 徐思露, 邵华, 等. 重症患者应用美罗培南的血药浓度监测方法优化及临床应用实例[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(4): 416-419.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组, 国家食品药品