

中图分类号: R969.4; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)13-0095-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.13.021



肾功能亢进对不同日剂量美罗培南临床疗效的影响*

黄 健^{1,2}, 徐红艳^{1,2}, 武阿龙^{1,2}, 徐丙发^{1,2△}

(1. 安徽医科大学药学院, 安徽 合肥 230061; 2. 安徽医科大学第三附属医院, 安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨肾功能亢进(ARC)对美罗培南临床疗效的影响,为 ARC 患者调整与优化美罗培南给药方案提供依据。方法 回顾性分析医院 2019 年 11 月至 2022 年 10 月使用美罗培南抗感染治疗的患者 146 例,按肌酐清除率(CCr)分为 ARC 组(54 例)与肾功能正常组(NRF 组,92 例)。比较两组患者的肾功能和炎症相关指标、美罗培南用药情况和不同给药方案的临床疗效等。结果 ARC 组总有效率为 48.15%,显著低于 NRF 组的 89.13%($P < 0.05$);治疗后,ARC 组患者的肾功能相关指标尿素氮、血肌酐均显著低于 NRF 组($P < 0.05$),CCr 显著高于 NRF 组($P < 0.05$);ARC 组患者的炎症相关指标白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白水平均显著降低,降钙素原水平显著升高,且改善幅度均显著低于 NRF 组($P < 0.05$)。美罗培南日剂量为限定日剂量(DDD,3 g)的 1/2,2/3,1 时,ARC 组的总有效率均显著低于 NRF 组(0 比 100.00%,0 比 92.86%,58.06% 比 85.25%, $P < 0.05$);日剂量为 2 DDD 时,ARC 组的总有效率低于 NRF 组,但组间无显著差异(88.89% 比 100.00%, $P > 0.05$)。结论 ARC 影响美罗培南的临床疗效,ARC 患者用药剂量应提高至 3 g,必要时可增加至 2 g,每 8 h 给药 1 次。

关键词: 美罗培南; 肾功能亢进; 日剂量; 临床疗效

Effect of Augmented Renal Clearance on the Clinical Efficacy of Different Daily Doses of Meropenem

HUANG Jian^{1,2}, XU Hongyan^{1,2}, WU Along^{1,2}, XU Bingfa^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230061; 2. Third Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230061)

Abstract: Objective To investigate the effect of augmented renal clearance (ARC) on the clinical efficacy of meropenem, and to provide a basis for the adjustment and optimization of meropenem administration regimen in ARC patients. **Methods** A total of 146 patients who used meropenem for anti-infection from November 2019 to October 2022 in the hospital were retrospectively analyzed. According to the creatinine clearance (CCr), they were divided into the ARC group (54 cases) and the normal renal function (NRF) group (92 cases). The renal function-related indexes and inflammation-related indexes, the medication of meropenem and the clinical efficacy under different administration regimens were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the ARC group was 48.15%, which was significantly lower than 89.13% in the NRF group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of renal function-related indexes such as blood urea nitrogen and serum creatinine in the ARC group were significantly lower than those in the NRF group ($P < 0.05$), while the level of CCr in the ARC group was significantly higher than that in the NRF group ($P < 0.05$). The levels of inflammation-related indexes such as white blood cell count,

*基金项目:安徽省医疗卫生重点专科建设项目[皖卫函[2021]273号];安徽省合肥市卫生计生应用医学研究项目[hwk2016yb004]。

第一作者:黄健,男,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)hj225198@163.com。

△通信作者:徐丙发,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zcandxbf@163.com。

中国药业,2022,31(4):70-74.

[17] 白涓涓,杨 瑛,王 荣. 丹黄胶囊的质量标准研究[J]. 安徽医药,2014,18(7):1216-1219.

[18] 黄小平,钟国跃,张雪梅,等. 决明子薄层鉴别方法研究[J]. 中药材,2010,33(8):1246-1247.

[19] 张丹丹,徐新刚,闫雪生. 3种中药成方制剂中何首乌、虎杖、决明子薄层鉴别方法的建立[J]. 中南药学,2015,13(12):1310-1313.

[20] 崔明筠,付开聪. 降脂清片薄层色谱鉴别[J]. 亚太传统医药,2017,13(1):29-31.

[21] 吕凌岳,梁大连,张岱州,等. 利胆颗粒质量标准的研究[J]. 食品与药品,2019,21(2):22-26.

[22] 张春燕,范 玲,谢星星,等. 复方佛手口服液澄清工艺改进及含量测定[J]. 中国药业,2020,29(1):39-44.

[23] 秦学玲,秦兴卫,马 娜,等. HPLC法测定丹参片中4种丹参酮类成分的含量[J]. 西北药学杂志,2019,34(4):487-491.

[24] 刘灿黄,何清彦,吴胜男,等. HPLC-DAD-ELSD法测定丹膝颗粒中8种成分的含量[J]. 中国药师,2021,24(10):1946-1949.

[25] 张圣洁,景 霞. 消化止泻口服液主要成分的薄层鉴别研究[J]. 安徽医药,2018,22(10):1880-1883.

[26] 王 成,段树卿,宋 佳,等. 野生和家种北苍术质量对比[J]. 中成药,2020,42(6):1658-1663.

[27] 冯科冉,李伟霞,王晓艳,等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药,2022,53(2):609-618.

(收稿日期:2022-03-01;修回日期:2023-01-05)

neutrophil percentage and C - reactive protein in the ARC group were significantly lower than those before treatment, while the level of procalcitonin in the ARC group was significantly higher, and the improvement in the ARC group was significantly lower than that in the NRF group ($P < 0.05$). When the daily dose of meropenem was 1/2, 2/3, 1 of the defined daily dose (DDD, 3 g), the total effective rates in the ARC group were significantly lower than those in the NRF group (0 vs. 100.00%, 0 vs. 92.86%, 58.06 vs. 85.25%, $P < 0.05$). When the daily dose of meropenem was 2 DDD, the total effective rate in the ARC group was lower than that in the NRF group, but there was no significant difference between the two groups (88.89% vs. 100.00%, $P > 0.05$).

Conclusion ARC affects the efficacy of meropenem. The dose for ARC patients should be increased to 3 g, or to 2 g (administration once every 8 h) if necessary.

Key words: meropenem; augmented renal clearance; daily dose; clinical efficacy

肾功能亢进(ARC)是一种继发于血管通透性改变、肾血流和体温升高的高动力反应,可增强肾脏的排泄作用^[1]。肌酐清除率(CCr) $> 130 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时可认为存在ARC^[2],ARC在危重症患者中的发生率为30%~65%^[3]。美罗培南属时间依赖性抗菌药物,54%~79%以原形经肾脏排泄,极易受到肾功能的影响。危重症患者的肝肾功能改变及其他并发症(如低蛋白血症)导致抗菌药物的药代动力学(PK)参数(如药物清除率和表观分布容积)更易受到影响,美罗培南谷浓度在不同 CCr 患者中存在较大差异^[4]。ARC会引起美罗培南血药浓度降低而降低临床疗效,甚至导致治疗失败^[3,5],高 CCr 是患者无法到达PK/药效动力学(PD)目标的独立预测因子^[6-7]。本研究中探讨了ARC对美罗培南临床疗效的影响,为ARC患者调整美罗培南给药方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:美罗培南用药时长 $\geq 3 \text{ d}$;临床资料完整。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(批号为伦研批第2020[79]号)。

排除标准:肾功能不全[即 $\text{CCr} < 90 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]和接受连续肾脏替代治疗;中性粒细胞减少症和中性粒细胞缺乏症;妊娠期;年龄 ≤ 18 岁。

病例选择与分组:回顾性分析我院2019年11月至2022年10月使用注射用美罗培南[Sumitomo Pharma Co., Ltd. Oita Plant, 国药准字J20140169,规格为每瓶含0.5 g(按 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计)]抗感染治疗的患者146例,采用Cockcroft - Gaul公式根据患者用药前血清肌酐(SCr)等计算 CCr ^[8],根据用药期间 CCr 是否 $\geq 130 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 分为ARC组(54例)和肾功能正常组(NRF组,92例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)人口统计学资料,包括性别、年龄、体质质量、收治科室;2)用药情况,包括给药方案、用药剂量、用药天数;3)肾功能相关指标,包括 CCr 、 SCr 、尿素

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	NRF组($n=92$)	ARC组($n=54$)	χ^2/Z 值	P 值
性别(男/女,例)	54/38	40/14	3.509	0.061
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	60.78 $\pm$ 8.57	56.26 $\pm$ 15.11	-1.461	0.144
体质质量($\bar{X} \pm s$,kg)	64.26 $\pm$ 6.89	66.48 $\pm$ 8.09	-1.374	0.169
收治科室				
重症监护室	22(23.91)	18(33.33)		
[例(%)] 呼吸与危重症医学科	16(17.39)	11(20.37)		
神经外科	9(9.78)	7(12.96)	7.402	0.192
血液肿瘤科	11(11.96)	7(12.96)		
泌尿外科	6(6.25)	5(9.26)		
其他	28(30.43)	6(11.11)		

氮(BUN);4)用药前后的炎症相关指标,包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(Neut%)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP);5)其他,药品不良反应。

疗效判定:美罗培南限定日剂量(DDD)为3 g^[9],根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》(国卫办医发[2015]43号)评价不同日剂量的临床疗效,以临床和实验室指标作为美罗培南的疗效判定标准。显效,临床症状及体征均明显好转,炎症相关指标恢复到正常范围;有效,临床症状及体征均有所好转,炎症相关指标稍高于正常高限;无效,临床症状及体征无任何变化或加重,炎症相关指标无改善或明显高于正常高限。总有效=显效+有效。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布的行独立样本 t 检验,否则行独立样本秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

NRF组患者出现肝功能异常1例(1.09%),该例患者使用美罗培南[1 g,每8 h给药1次(q8 h)]后丙氨酸氨基转移酶由43.1 U/L升至298.2 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶由22.7 U/L升至47.9 U/L,经判断可能为美罗培南药品不良反应(符合其评判标准);ARC组患者无异常。其余结果见表2至表6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]				
组别	显效	有效	无效	总有效
NRF 组(<i>n</i> = 92)	32(34.78)	50(54.35)	10(10.87)	82(89.13)
ARC 组(<i>n</i> = 54)	11(20.37)	15(27.78)	28(51.85)	26(48.15)
χ^2 值	29.753			
<i>P</i> 值	0.000			

表 3 两组患者肾功能相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of renal function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)			
组别	BUN($\mu\text{mol/L}$)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	CCr[mL/(min·1.73 m ²)]
NRF 组(<i>n</i> = 92)	5.55 ± 2.08	52.14 ± 13.22	102.54 ± 11.82
ARC 组(<i>n</i> = 54)	4.31 ± 1.43	38.27 ± 11.24	182.50 ± 60.79
<i>Z</i> 值	-4.175	-5.823	-10.069
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者美罗培南用药情况比较

Tab. 4 Comparison of medication of meropenem between the two groups										
组别	给药方案[例(%)]					总用量	日剂量	单次用药剂量	单位体质量日剂量	用药天数
	0.5 g, q6 h	0.5 g, q8 h	1 g, q12 h	1 g, q8 h	2 g, q8 h	($\bar{X} \pm s, \text{g}$)	($\bar{X} \pm s, \text{g}$)	($\bar{X} \pm s, \text{g}$)	($\bar{X} \pm s, \text{g}$)	($\bar{X} \pm s, \text{d}$)
NRF 组(<i>n</i> = 92)	2(2.17)	14(15.22)	12(13.04)	61(66.30)	3(3.26)	17.65 ± 9.92	2.72 ± 0.84	0.95 ± 0.27	43.13 ± 15.00	6.51 ± 3.08
ARC 组(<i>n</i> = 54)	2(3.70)	9(16.67)	3(5.56)	31(57.41)	9(16.67)	24.64 ± 19.49	3.21 ± 1.56	1.08 ± 0.52	48.09 ± 20.98	7.57 ± 4.32
χ^2/Z 值	10.061					-1.944	-1.474	-1.073	-0.722	-1.397
<i>P</i> 值	0.039					0.052	0.140	0.283	0.470	0.162

注:q6 h 为每 6 h 给药 1 次,q12 h 为每 12 h 给药 1 次。

Note:q6 h refers to administration once every 6 h,and q12 h refers to administration once every 12 h.

表 5 两组患者炎症相关指标用药前后差值比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of differences in inflammation - related indexes between the two groups before and after medication ($\bar{X} \pm s$)				
组别	$\Delta\text{WBC}(\times 10^9/\text{L})$	$\Delta\text{Neut}\%$	$\Delta\text{PCT}(\mu\text{g/L})$	$\Delta\text{CRP}(\text{mg/L})$
NRF 组(<i>n</i> = 92)	-3.71 ± 7.12	-10.58 ± 10.42	-9.43 ± 18.48	-50.57 ± 72.00
ARC 组(<i>n</i> = 54)	-0.25 ± 7.48	-1.35 ± 9.72	1.07 ± 18.72	-11.17 ± 59.41
<i>Z</i> 值	-3.302	-5.250	-2.148	-2.791
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.032	0.005

表 6 两组患者不同日剂量的临床疗效比较

Tab. 6 Comparison of clinical efficacy of different daily doses of meropenem between the two groups					
日剂量	组别	例数	总有效[例(%)]	χ^2 值	<i>P</i> 值
1/2 DDD	NRF 组	14	14(100.00)	23.000	0.000
	ARC 组	9	0(0)		
2/3 DDD	NRF 组	14	13(92.86)	14.702	0.000
	ARC 组	5	0(0)		
1 DDD	NRF 组	61	52(85.25)	8.346	0.004
	ARC 组	31	18(58.06)		
2 DDD	NRF 组	3	3(100.00)	0.364	0.546
	ARC 组	9	8(88.89)		

3 讨论

文献[2,10-11]报道,年龄 ≤ 50 岁、男性、创伤、入住重症监护室是 ARC 的危险因素。本研究中,ARC 组患者平均年龄为(56.26 ± 15.11)岁,其中 ≤ 50 岁的占 42.59%,高于 NRF 组的 13.04%,表明低龄患者 ARC 发生率更高,发生美罗培南浓度不足的风险更高[12-13];ARC 组患者男性占比虽略高于 NRF 组(74.07% 比 58.70%),但因样本量较少,组间无显著差异。

时间依赖性抗菌药物受 ARC 影响更显著,如β-内酰胺类抗菌药物等,预测其临床疗效的 PK/PD 参数为游离药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间占给药间隔时间(*fT* > *MIC*)的百分率(%*fT* > *MIC*)。碳青霉烯类抗菌药物%*fT* > *MIC* 的杀菌靶值一般应 ≥ 40%,临床疗效靶值建议在 50%~75%[14]。重症患者须进一步提高碳青霉烯类抗菌药物的剂量,使%*fT* > 4~5 *MIC*[12],法国 2019 年发布的指南更是建议靶值提高到%*fT* ≥ 4~8 *MIC*[15]。但当发生 ARC 时,标准剂量不太可能使%*fT* > *MIC* 达到目标靶值[2]。CARLIER 等[6]研究发现,未达到预期 PK/PD 目标(100%*fT* > *MIC*)的患者中,有 80% 的患者 CCr > 130 mL/(min·1.73 m²),且其中有 37% 未达到 50%*fT* > *MIC* 的目标。ARC 患者经肾排泄抗菌药物的代谢加快,抗菌疗效减弱,导致抗感染疗效降低。本研究结果显示,ARC 组患者美罗培南治疗总有效率显著低于 NRF 组,且 WBC、PCT、CRP 等炎症相关指标恢复正常的时间更长,表明 ARC 对美罗培南体内过程和抗感染疗效影响较大。

NRF 患者可通过延长时间依赖性抗菌药物滴注时间和采取持续输注方式改善抗菌药物的暴露,降低死亡率[16-18]。而 ARC 作为抗菌药物给药靶值失败的危险因素[3],患者除了延长滴注时间和持续输注外,增加剂量也是非常必要的[19-21]。国外已有针对β-内酰胺类抗菌药物在 ARC 治疗中剂量调整的研究[22-23],但目前抗菌药物的药品说明书和相关指南未明确强调对 ARC 患者给药方案调整的重要性。本研究结果显示,给予美罗培南日剂量 < 1 DDD(3 g)时,ARC 组患者总有

效率均为0,且当给予1 DDD(1 g, q8 h)日剂量时ARC组患者总有效率仍显著低于NRF组,表明ARC患者给予美罗培南标准日剂量时也可能存在剂量不足。对于CCr ≥ 130 mL / (min $\cdot 1.73$ m²)的患者,有研究推荐给予美罗培南(2 g, q6 ~ 8 h)给药方案^[24]。本研究结果显示,当日剂量提高至2 DDD(2 g, q8 h)时,ARC组患者总有效率与NRF组相当,符合上述研究中的剂量推荐。SELIG等^[25]的研究提出,当ARC患者要达到40%*fT* > MIC (MIC ≥ 2 mg / L)的靶值目标时,美罗培南给药方案应调整为2 g, q8 h或3 g持续输注1 d。但对于重症感染患者,持续输注或剂量不足可能导致美罗培南浓度低于MIC,导致抗感染无效和耐药性产生^[16,26]。故对ARC患者进行个体化用药监护是非常有必要的,可根据患者的CCr设计美罗培南初始给药方案,并根据治疗药物监测结果调整给药剂量和间隔。本研究中两组患者给药剂量无明显差异,表明我院临床医师对于ARC患者美罗培南的剂量调整尚未引起足够重视,也未给予适当的剂量调整。在一项调查研究中,仅有30.5%的药师选择ARC患者适宜的美罗培南给药方案^[27]。故我院应引起重视,并加强相关培训,促进临床安全、合理使用美罗培南。

综上所述,我院ARC患者美罗培南的给药方案调整尚未受到临床医师重视,建议对ARC患者进行美罗培南血药浓度监测并及时调整剂量,同时增加剂量(2 g, q8 h)和延长输注时间。本研究的局限在于未有效开展美罗培南血药浓度监测、样本量偏小等,后续研究中将不断改进。

参考文献

- [1] HOBBS ALV, SHEA KM, ROBERTS KM, et al. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 35(11): 1063 – 1075.
- [2] SIME FB, UDY AA, ROBERTS JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta – lactam dose optimization [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2015, 24: 1 – 6.
- [3] WU CC, TAI CH, LIAO WY, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic / pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2019, 12: 2531 – 2541.
- [4] 鲁虹,史群志,吴戈,等. 基于治疗药物监测的注射用美罗培南省集采和进口品种的临床应用实践分析 [J]. *中南药学*, 2021, 19(7): 1493 – 1497.
- [5] GERLACH AT, WENZLER E, HUNT LN, et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic predictions and clinical outcomes of patients with augmented renal clearance and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and / or pneumonia treated with extended infusion cefepime versus extended infusion piperacillin / tazobactam [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2019, 9(3): 138 – 143.
- [6] CARLIER M, CARRETTE S, ROBERTS JA, et al. Meropenem and piperacillin / tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic / pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? [J]. *Critical Care*, 2013, 17(3): R84.
- [7] ALSULTAN A, DASUQI SA, ALJAMAAN F, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients in Saudi Arabia [J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(11): 1272 – 1277.
- [8] PARK EY, KIM TY. The original sin of Cockcroft – Gault formula [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1347 – 1350.
- [9] 胡琴,肖晓彤,李春辉,等. 抗菌药物集采前后美罗培南临床应用及处方合理性评价 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(6): 941 – 945.
- [10] DICKERSON RN, CRAWFORD CN, TSIU MK, et al. Augmented Renal Clearance Following Traumatic Injury in Critically Ill Patients Requiring Nutrition Therapy [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1681.
- [11] SHORR AF, BRUNO CJ, ZHANG Z, et al. Ceftolozane / tazobactam probability of target attainment and outcomes in participants with augmented renal clearance from the randomized phase 3 ASPECT – NP trial [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 354.
- [12] JACOBS A, TACCONE FS, ROBERTS JA, et al. β – Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2018, 62(9): 1 – 11.
- [13] TAMATSUKURI T, OHBAYASHI M, KOHYAMA N, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(10): 834 – 840.
- [14] ABDUL – AZIZ MH, LIPMAN J, MOUTON JW, et al. Applying pharmacokinetic / pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development [J]. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*, 2015, 36(1): 136 – 153.
- [15] 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.
- [16] AHMED N, JEN SP, ALTSHULER D, et al. Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 763 – 771.
- [17] CHEN P, CHEN F, LEI J, et al. Clinical outcomes of continu-