基于蒙特卡罗模拟结果基础上合理应用亚胺培南的临床研究

庞晓军, 杜正隆, 曾德福, 陆健, 曾红, 梁大胜(钦州市第二人民医院, 广西 钦州 535000)

摘要: 目的 探讨不同病情下采用蒙特卡罗模拟结果应用亚胺培南的治疗效果。方法 选择 367 例感染患者, 治疗前对患者进行 APACHE II 评分, <20 分患者延长给药时间组 73 例, 常规给药组 70 例, ≥ 20 分患者延长给药时间组 114 例, 常规给药组 110 例, 延长给药时间组参考蒙特卡罗模拟结果, 给予亚胺培南/西司他丁 $[0.5 \text{ g}, 1 \text{ 次} \cdot (6 \text{ h})^{-1}]$, 并且将总输注时间延长至 3 h, 常规给药组给予亚胺培南/西司他丁 $[0.5 \text{ g}, 1 \text{ 次} \cdot (6 \text{ h})^{-1}]$, 每次输注时间 30 min。两组都给予相关的高级生命功能支持及营养支持, 其余辅助治疗相同。结果 APACHE II 评分<20 分患者采用亚胺培南延长给药时间与常规给药方法疗效、预后、住院时间无统计学差异; 而 APACHE II 评分 ≥ 20 分患者采用亚胺培南延长给药时间的给药方法在疗效、预后、住院时间皆优于常规给药方法。结论 在危重感染的情况下延长亚胺培南滴注时间的给药方法可使患者获得更大的益处, 这也为合理应用亚胺培南提供依据。

关键词: 亚胺培南; 蒙特卡罗模拟; 延长给药时间

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)11-1134-04

Clinical Research of Applies Imipenem Reasonably Based on Monte Carlo in the Simulation

PANG Xiaojun, DU Zhenglong, ZENG Defu, LU Jian, ZENG Hong, LIANG Dasheng(Qinzhou City Second People Hospital, Qinzhou 535000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Discusses under the different condition to use Monte Carlo the Simulation result to apply imipenem the treatment result. **METHODS** Chooses 367 infection patients, before the treatment carries on APACHE to the patient II Grading, <20 patient lengthens for the medicine time group 73 examples, the convention for the medicine group 70 examples, ≥ 20 patient lengthens for the medicine time group 114 examples, the convention gives the medicine group 110 examples, The extension refers to Monte Carlo for the medicine time group the Simulation result, and gives imipenem 0.5 g, q6h to lengthen the total infusion time to 3 h, the convention gives for the medicine group imipenem 0.5 g, q6h, each time infusion time 30 min. Two groups both give the correlation the high-level life function support and the nutrition support, other assistances treat same. **RESULTS** APACHE II Grades <20 to divide the patient to use imipenem to lengthen for the medicine time and the convention gives the formula law curative effect, the prognosis, in hospital time non-statistics difference; But APACHE II A grading ≥ 20 minute patient uses imipenem to lengthen for the medicine time for the formula law in the curative effect, the prognosis, in hospital time all surpasses the convention to the formula law. **CONCLUSION** Lengthens the imipenem drop note time in the seriously injured infection situation to be possible to cause the patient for the formula law to obtain a bigger profit, this also for reasonably provides the basis using imipenem.

KEY WORDS: imipenem; Monte Carlo Simulation; extension gives the medicine time

蒙特卡罗模拟(MCS)是采用不同统计取样技术(如随机数字、伪随机数字等)来提供定量问题近似解决方案的随机模拟方法, 当其运行到指定的次数, 可以获得任何特定目标的概率^[1]。1998 年美国抗生素专家首先将蒙特卡罗模拟引入抗生素领域——广泛应用于抗生素的药效学和药动学的研究, 此后开展多项相关的研究, 其中较为著名

的研究为 OPTAMA 研究, 该项研究结果发现碳青霉烯类 $[0.5 \text{ g}, 1 \text{ 次} \cdot (6 \text{ h})^{-1}]$ 并且输注时间延长至 3 h 和 $[1 \text{ g}, 1 \text{ 次} \cdot (8 \text{ h})^{-1}]$ 的给药方案皆为符合时间依赖型抗生素的药效学/药动学特点的优化治疗方案^[2-3]。但未见相同剂量不同输注时间的研究报道, 因此笔者将基于蒙特卡罗模拟研究结果的给药方法与常规给药方法在危重程度不同的感染患者中

基金项目: 广西科技厅青年基金资助课题(桂科青0991093)

作者简介: 庞晓军, 男, 硕士生, 副主任药师、主治营养师、主管微生物技师

Tel: (0777)2873282

E-mail: pangxjun@163.com

应用进行比较。

1 临床资料和方法

1.1 临床资料

2005年1月—2010年2月选择367例ICU中感染患者,治疗前对患者进行APACHE II评分,参考文献以得分20分为危重病的阈值^[4],其中

APACHE II评分<20分患者143例,APACHE II评分≥20分患者224例,先将疾病相同或相近的病例归为一个组区,然后采用SPSS 13.0将组区病例随机分为延长给药时间组、常规给药组,两组的性别、年龄、疾病种类无统计学差异,结果见表1和表2。

表1 APACHE II评分<20分的患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 APACHE II score <20 points compared clinical data of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄/岁	病种/例				
		男	女		肺部感染	腹腔感染	导管相关性感染	颅内感染	菌血症
延长给药时间组	73	43	30	47.8±11.3	37	16	4	4	12
常规给药组	70	39	31	48.2±10.8	35	17	3	3	12
P值		0.699 8		0.836 3	0.989 2				
t值或 χ^2 值		0.148 6		0.207 1	0.308 8				

表2 APACHE II评分>20分的患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 APACHE II score > 20 points compared clinical data of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)	病种/例				
		男	女		肺部感染	腹腔感染	导管相关性感染	颅内感染	菌血症
延长给药时间组	114	60	54	49.1±10.1	58	36	5	5	10
常规给药组	110	57	53	48.7±11.4	55	36	4	4	11
P值		0.903 0		0.781 1	0.991 2				
t值或 χ^2 值		0.014 8		0.278 2	0.278 1				

1.2 方法

延长给药时间组参考蒙特卡罗模拟结果,给予亚胺培南/西司他丁0.5 g, 1次·(6 h)⁻¹并且将总输注时间延长至3 h(用输液泵来控制输注时间,由专人操作和记录),常规给药组给予亚胺培南/西司他丁0.5 g, 1次·(6 h)⁻¹,每次输注时间30 min。两组都给予相关的高级生命功能支持及营养支持,其余辅助治疗相同。对患者所需相关的资料统一制表,由专人负责记录。治疗前每个患者查C反应蛋白,并进行APACHE II评分,随后每5 d定期进行APACHE II评分直至研究终点。比较两组在不同病情下治疗前后的C反应蛋白、APACHE II评分、临床治愈率、死亡率、住院时间。

1.3 感染疗效判断指标

治愈: C反应蛋白降至10 mg·L⁻¹以下, APACHE II评分降至10以下、血常规正常,临床症状完全消失;有效: C反应蛋白比治疗前下降最少30%、APACHE II评分降至16以下、血常规明显改善,临床症状明显改善;无效: C反应蛋白比治疗前下降低于30%、APACHE II评分改善不

明显,血常规、临床症状无改善或改善不明显。

1.4 统计学方法

计量资料用t检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用 χ^2 检验,所有数据应用SPSS 13.0版软件进行分析。

2 结果

2.1 APACHE II评分<20分两组患者治疗前后的C反应蛋白、APACHE II评分的比较

两组治疗前C反应蛋白、APACHE II评分无统计学差异。两组治疗后C反应蛋白、APACHE II评分无统计学差异。两组的治疗前后C反应蛋白、APACHE II评分有统计学显著性差异:延长给药时间组C反应蛋白($t=16.779 4, P<0.01$), APACHE II评分($t=9.216 2, P<0.01$);常规给药组C反应蛋白($t=19.576 7, P<0.01$); APACHE II评分($t=8.101 5, P<0.01$)。结果见表3。

2.2 APACHE II评分<20分两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间的比较

两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间皆无统计学显著性差异。结果见表4。

表 3 APACHE II 评分 <20 分两组患者治疗前后的 C 反应蛋白、APACHE II 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 APACHE II score <20, divided into two groups of patients before and after treatment of CRP, APACHE II score comparison($\bar{x} \pm s$)

组别	n	C 反应蛋白/mg·L ⁻¹		APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
延长给药时间组	73	36.7±15.67	3.2±6.74	17.2±6.25	8.6±4.95
常规给药组	70	37.2±13.43	3.4±5.32	16.9±5.99	9.2±5.23
P 值		0.838 3	0.844 6	0.770 1	0.482 1
t 值		0.204 5	0.196 4	0.292 8	0.704 8

表 4 APACHE II 评分 <20 分两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 APACHE II score <20 patients divided into two groups after treatment, the clinical cure rate, mortality rate, comparison of hospital stay($\bar{x} \pm s$)

组别	n	临床治愈率/例(%)	死亡率/例(%)	住院时间/d
延长给药时间组	73	70(95.89%)	2(2.74%)	8.9±6.41
常规给药组	70	68(97.14%)	2(2.86%)	9.2±5.89
P 值		0.961 9	0.215 9	0.771 4
t 值或 χ^2 值		0.002 3	0.642 2	0.291 1

表 5 APACHE II 评分 ≥20 分两组患者治疗前后的 C 反应蛋白、APACHE II 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 APACHE II score ≥20 patients divided into two groups before and after treatment of CRP, APACHE II score comparison($\bar{x} \pm s$)

组别	n	C 反应蛋白/mg·L ⁻¹		APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
延长给药时间组	114	78.5±18.21	4.1±7.24	26.2±7.61	8.2±3.78
常规给药组	110	77.9±16.57	8.2±6.12	25.9±6.58	11.5±4.33
P 值		0.796 9	0.000 0	0.315 1	0.000 0
t 值		0.257 6	4.569 4	0.753 0	6.082 5

2.4 APACHE II 评分 ≥20 分两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间的比较

两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间皆具统计学显著性差异。结果见表 6。

表 6 APACHE II 评分 ≥20 分两组患者治疗后临床治愈率、死亡率、住院时间的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 APACHE II score ≥20 patients divided into two groups after treatment, the clinical cure rate, mortality rate, comparison of hospital stay($\bar{x} \pm s$)

组别	n	临床治愈率/例(%)	死亡率/例(%)	住院时间/d
延长给药时间组	114	107(93.85%)	5(4.39%)	13.8±5.66
常规给药组	110	92(83.64%)	16(14.55%)	21.3±9.87
P 值		0.015 1	0.009 1	0.000 0
t 值或 χ^2 值		5.901 1	6.801 0	7.007 0

2.3 APACHE II 评分 ≥20 分两组患者治疗前后的 C 反应蛋白、APACHE II 评分的比较

两组治疗前 C 反应蛋白、APACHE II 评分皆无统计学差异。两组治疗后 C 反应蛋白、APACHE II 评分皆具统计学差异。两组的治疗前后 C 反应蛋白、APACHE II 评分有统计学差异：延长给药时间组 C 反应蛋白($t=40.536 6$, $P<0.01$), APACHE II 评分($t=22.618 0$, $P<0.01$); 常规给药组 C 反应蛋白($t=41.384 6$, $P<0.01$); APACHE II 评分($t=19.173 6$, $P<0.01$)。结果见表 5。

3 讨论

本研究数据表明, APACHE II 评分 <20 分患者采用亚胺培南延长给药时间与常规给药方法疗效、预后、住院时间无统计学差异; 而 APACHE II 评分 ≥20 分患者采用亚胺培南延长给药时间的给药方法在疗效、预后、住院时间皆优于常规给药方法。APACHE II 评分是目前国际上应用最广泛且较权威的一种评价方法, 其简单可靠, 实际合理, 预测准确, 它既可以用于群体患者预后的评估, 也可对个体病死率的预测也有一定价值, 其分值的计算通常由三部分组成, 分别为反映急性疾病严重程度的急性生理学评分, 年龄评分和患病前的慢性健康状况评价, 三者总分构成 APACHE II 评分^[4]。它既可以用于群体患者预后

的评估,也可对个体病死率的预测也有一定价值,因此以其作为预后指标和抗严重感染的疗效指标之一。作为感染的诊断指标 C 反应蛋白优于白细胞计数和血沉^[5],所以我们以其作为判断治疗感染的疗效指标。有研究表明评价和预测抗菌药物的体内疗效,选择合适有效的剂量,需要综合抗菌药物的药动学(PK)和药效学(PD)的特性制定治疗方案^[6],而蒙特卡罗模拟正是能将 PK 和 PD 的特性综合考虑入内,国外已有在不同病情下采用蒙特卡罗模拟结果指导哌拉西林他唑巴坦合理应用的研究^[7-8],结果与本研究结果相似。但国外也有研究证实亚胺培南 $[500\text{ mg}\cdot(6\text{ h})^{-1}]$ 和哌拉西林/他唑巴坦 $[4.5\text{ g}\cdot(6\text{ h})^{-1}]$,每次输注时间为 0.5 h 的输液对医院获得性肺炎获得最优的治疗效果^[9],这与本研究有一定的差异,但该研究也表明该方法对呼吸机相关性肺炎却疗效不佳^[9]。国内研究提示呼吸机相关性肺炎为 ICU 患者主要致死原因,其细菌的高度耐药性和难治性已成为目前医院感染经验治疗难题之一^[10]。亚胺培南为时间依赖性抗菌药物,体内药物浓度大于其最小抑菌浓度的时间($fT>MIC$)是重要的 PK/ PD 参数, $fT>MIC$ 达到或超过给药间期的 60%~70%治疗才可能有效。对于多重耐药或泛耐药细菌引起的危重感染,笔者推测耐药菌株引起的危重感染时患者机体发生一系列的生化应激反应可能影响抗菌药物的药动学和药效学,从而导致亚胺培南常规给药 0.5 g, q6 h, 每次输注时间 30 min 的治疗方法不能达到给药间期的 60%~70%,在危重感染患者中采取延长抗菌药物滴注时间的给药方法,可使 $fT>MIC$ 达到或超过给药间期的 60%~70%时,最终可获优于一般感染最佳细菌学疗效。已有研究证实治疗耐药菌株感染采用延长给药方法获得更好的疗效^[7-8]。但对于 ICU 中耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌的治疗,一项 meta 分析提示采用头孢哌酮舒巴坦联合其他敏感药物疗效较好^[11]。

本研究还证实一般在感染采用延长亚胺培南

滴注时间治疗效果与常规给药无异,在危重感染的情况下延长亚胺培南滴注时间的给药方法可使患者获得更大的益处,这也为合理应用亚胺培南提供依据。

REFERENCES

- [1] BRADLEY J S, DUDLEY M N, DRUSANO G L. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(11): 982-992.
- [2] KUTI J J, NICOLAUD P. MAKING the most of surveillance studies summary of the OPTAMA program [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 53(4): 281-287.
- [3] MATTOES H M, KUTI J L, DRUSANO G L, et al. Optimizing anti-microbial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem [J]. *Clin Ther*, 2004, 26(8): 1187-1198.
- [4] MENG X K. Intensive score-assessment, prediction, treatment (急危重症评分—评价、预测、处理)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 109-111.
- [5] ZHANG L, AI Q. The relation between inflammation and C-Reaction Protein [J]. *Jilin Med J*(吉林医学), 2000, 21(6): 333-334.
- [6] MOUTON R P, DUDLEY M N, CARLSON O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(5): 601-605.
- [7] LODISE T J, LOMAETRO B, DRUSANO G L. piperacillin-tazobactam for pseudomonas infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3): 357-363.
- [8] SHEA K M, CHEATHAM S C, SMITH D W, et al. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(11): 1747-1754.
- [9] KIM A, KUTI J L, NICOLAUD P. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(11): 2765-2778.
- [10] YING X F, HE W Z, TIAN W Q, et al. Clinical Effect of Ertapenem on Ventilator-associated Pneumonia [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2008, 25(1): 76-78.
- [11] ZHOU G Y, JIN L X, FANG P P, et al. Comparison of Activities of Three Sulbactam Complex Against Imipenem Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infections: A Meta Analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2009, 26(12): 1046-1051.

收稿日期: 2010-04-07