

重症患者亚胺培南/西司他丁钠的CNS不良反应影响因素

罗雪梅, 金路, 梁培, 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: 考察重症患者亚胺培南/西司他丁钠使用中中枢神经系统 (CNS) 不良反应的发生率及影响因素。**方法:** 回顾性分析2019年1月-2020年12月间我院重症监护室采用亚胺培南西司他丁钠治疗的患者, 收集患者一般资料, 亚胺培南药物浓度、药敏结果, 不良反应发生情况等, 运用SPSS 22.0统计软件分析CNS不良反应发生影响因素。**结果:** 本研究共纳入431位患者, 8人发生了CNS不良反应, 发生率为1.86%。对影响危重症患者 CNS 不良反应发生的因素分析结果显示, 亚胺培南浓度高, 以及接受CRRT的患者更容易发生CNS不良反应 ($P = 8 \times 10^{-6}$ 及 $P = 0.034$)。进一步分析显示, 影响亚胺培南浓度的主要因素为肌酐 ($P = 0.015$) 以及是否接受了CRRT治疗 ($P = 0.011$)。其它因素未见有显著性差异。通过受试者工作曲线 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 分析得到, 易发生CNS不良反应的亚胺培南谷浓度阈值为 $C_{min} > 7.9 \text{ mg/L}$ 。**结论:** 本研究揭示了亚胺培南CNS不良反应的影响因素, 完善了亚胺培南临床使用的CNS不良反应浓度上限, 有助于推进基于TDM的亚胺培南临床安全使用。
关键词: 亚胺培南; 中枢神经系统不良反应; 治疗药物监测

基金项目: 南京药学会-常州四药医院药学科科研基金资助项目 (2019YX007)

作者简介: 罗雪梅 (1987-), 女, 主管药师, 硕士研究生, 主要从事临床药学研究

通讯作者: 葛卫红, 主任药师 MP: 13915909299 E-mail: 6221230@sina.com

Risk factors of CNS adverse reaction induced by imipenem/cilastatin in Patients with Severe Infection

LUO Xue-mei, Jin Lu, Liang pei, GE Wei-hong*

(Department of Medication, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the incidence of CNS adverse reaction induced by imipenem/cilastatin in Patients with Severe Infection and the influencing factors. **Methods:** Clinical materials, serum imipenem concentrations, antimicrobial susceptibility test results and CNS adverse reactions of patients who were treated with imipenem/cilastatin at Nanjing Drum Tower Hospital between January 2019 and December 2020 were collected for retrospective analysis. And SPSS 22.0 were utilized for analysis. Results: 431 patients were investigated and 8 cases (1.86%) were identified to have CNS symptoms associated with imipenem/cilastatin. Higher mean imipenem serum trough concentrations (C_{min}) or taking renal replacement therapy were found in patients with CNS adverse reaction ($P = 8 \times 10^{-6}$ and $P = 0.034$). Moreover, Serum imipenem concentrations were influenced by creatinine and renal replacement therapy ($P = 0.015$ and $P = 0.011$). Threshold concentrations for which developing CNS adverse reaction was $C_{min} > 7.90 \text{ mg/L}$. Conclusion: Influencing factors for CNS ADRs of imipenem/cilastatin therapy were studied in this article, and threshold concentrations above which these toxicities become more likely has been defined.

KEY WORDS: imipenem; CNS adverse reactions; TDM

亚胺培南为人工合成的第一个应用于临床的单环 β -内酰胺类抗生素, 它与特异性酶抑制剂西司他丁钠结合成复方制剂, 在临床实践中广泛用于革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌所致的呼吸道感染、胆道感染、泌尿系统等^[1]。近年来关于亚胺培南的药物相关中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 不良反应^[2]屡见不鲜^[3-5], 主要表现为包括癫痫 (Epilepsy, E)、抽搐 (Convulsion, C)、躁动不安、谵妄 (Delirium, D) 等。亚胺培南为时间依赖性抗菌药物, 目前的研究结果主要集中在其浓度与疗效的关系, 即PK/PD指数达到 $\%T > MIC$ ^[6], 或 $\%T > 4 \sim 5 \times MIC$ (重症感染患者), 可能疗效会更好^[6-7]。然而, 对于亚胺培南药物使用后致CNS不良反应的影响因素, 及其与浓度间的相关性研究鲜有报道。

本研究拟回顾性收集我院使用并完成亚胺培南/西司他丁浓度测定的患者的基本信息及用药情况,

研究CNS不良反应发生的影响因素研究，旨在危重症患者安全用药提供参考。

资料与方法

1 研究对象选择

回顾性收集我院2019年1月-2020年12月期间重症监护室收治的采用亚胺培南西司他丁钠治疗的患者。入选标准：1) 在ICU病房住院并使用亚胺培南西司他丁钠治疗；2) 已测定亚胺培南血药浓度。排除标准：1) 年龄小于18岁；2) 病程小于72h；3) 一个月内使用过其它抗菌类药物；4) 存在癫痫等中枢神经系统不良反应病史。

2 亚胺培南血药浓度测定

患者滴注亚胺培南4剂后采血，所测浓度为给药间隔100%时间点处的浓度，即谷浓度(C100%T)。抽取患者2 mL静脉血，血清标本采用HPLC-UV的测定方法^[8]。200 μL血清与同等体积MOPs稳定剂混匀后，加入10 μL内标，经超速离心管离心后进样。测定方法的标准曲线范围为0.5-50 μg/mL，0.5 μg·mL⁻¹为定量下限，批内、批间RSD均小于10%，相对偏差RE%均小于15%。

3 不良反应评价

收集患者一般资料包括年龄、性别、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、亚胺培南应用剂量等一般资料，记录患者治疗期间谷丙转氨酶、谷草转氨酶、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、药敏试验结果、细菌清除情况等临床材料。记录亚胺培南血药浓度监测结果。CNS不良反应如抽搐、谵妄、癫痫等记录，同时记录病程中上述症状的发生时间、相关描述及转归情况^[5]。

4 数据处理

应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计量资料两组间比较采用t检验；计数资料以例数与百分比表示，采用 χ^2 检验；多元线性回归法分析亚胺培南CNS不良反应的影响因素。

结果

1 一般资料

最终纳入431名患者(表1)，测得亚胺培南 3.71 ± 4.73 μg/mL，其中男性254例，女性177例；年龄18~91岁，平均(58.21±18.20)岁；急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分(23.45±8.96)分。病程4~25天，平均12.79±4.31天。共8名患者在使用后发生了谵妄或抽搐，不良反应发生率为1.86%。

表1 纳入431名患者的基本信息

Table 1. Baseline characteristics

	Normal	ADRs	P value
No.	423	8	
Sex(M/F)	252/171	2/6	0.056
Age(year)	58.52±18.35	60.10±15.37	0.967
Cr (mL/min)	97.18±79.70	175.98±140.66	0.296
ALT (U/L)	64.16±147.91	37.14±64.08	0.489
AST (U/L)	105.22±289.39	45.70±41.93	0.788
CRP (mg/L)	71.89±72.52	62.18±55.38	0.429
SOFA score	8.56±4.78	9.60±4.35	0.756
APACHEII score	23.45±8.96	21.40±3.69	0.972
Concentration (μg/mL)	3.72±4.55	12.63±4.42	6.7×10 ⁻⁸ *
MIC value (n, S/I/R)	260/0/163	5/0/3	0.953
CRRT or not	119/304	5/3	0.033*

P值：两组数据经t检验分析得出；*P值<0.05，显著性差异；**P值<0.01，显著性差异

2 重症患者亚胺培南给药所致不良反应影响因素研究

8名重症患者亚胺培南给药后发生CNS不良反应，记录基本信息病原菌、MIC值，给药剂量、是否血滤，药物浓度，不良反应等，如表2。其中谵妄(3/8)，癫痫(2/8)以及抽搐(3/8)。8名患者平均

亚胺培南血药浓度 $12.62\pm 4.44\mu\text{g/mL}$ ，平均用药时长 9.13 ± 4.45 天。

表2 8名不良反应患者CNS不良反应相关信息

Table 2. Characteristics of patients with CNS adverse reaction

No.	Sex	Age	Pathogen	MIC	Dosage	CRRT	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	CNS	Duration (days)	Release after discontinuation or reduction
1	F	72	AB	R	1g q8h	NO	15.02	D	12	YES
2	F	54	KP	S	1g q8h	YES	19.30	E	11	YES
3	F	46	KP	S	1g q12h	YES	18.10	E	7	YES
4	F	52	KP	S	1g q12h	YES	13.01	C	5	YES
5	M	72	KP	S	0.5g q8h	YES	9.52	D	5	YES
6	F	32	KP	S	0.5g q12h	NO	9.23	C	6	YES
7	F	79	AB	R	1g q8h	NO	8.97	D	18	YES
8	M	50	AB	R	1g q12h	YES	7.80	C	9	YES

AB: Acinetobacter baumannii; KP: Klebsiella pneumonia

D: Delirium; C: Convulsion; E: Epilepsy

运用Kruskal-Wallis H法，对可能影响危重症患者 CNS 不良反应发生的因素进行统计分析（表3），结果显示，亚胺培南浓度高，以及接受CRRT的患者，其发生CNS不良反应发生率均更高（ $P=8\times 10^{-6}$ 及 $P=0.034$ ）。而性别、年龄等均未发现有显著影响。

表3 亚胺培南 CNS 不良反应相关因素分析结果

Risk factor analysis of CNS adverse effects to Imipenem

Factors	F	P	Factors	F	P
Sex	3.637	0.057	Cr	0.143	0.705
Age	0.021	0.884	CRP	0.140	0.709
Con	20.06	8×10^{-6} **	SOFA score	0.187	0.666
ALT	0.503	0.478	APACHEII score	0.002	0.966
AST	0.132	0.716	CRRT	4.515	0.034*
MIC	0.006	0.941			

* P 值 <0.05 ，显著性差异；** P 值 <0.01 ，显著性差异

3 重症患者亚胺培南浓度影响因素及危急值浓度

运用单因素方差分析对可能影响重症患者亚胺培南给药后浓度的因素进行统计分析（表4）。其中剂量共分4组，分别为1g q8h，1g q12h，0.5g q8h以及0.5g q12h。结果显示，影响亚胺培南药物浓度的主要影响因素为肌酐（ $P=0.015$ ）以及是否接受了CRRT治疗（ $P=0.011$ ）。其它因素未见有显著性差异。

表4 各因素与亚胺培南血药浓度的单因素分析结果

Results of single factor analysis of factors and serum concentration of Imipenem

Factors	F	P	因素	F	P
Sex	0.897	0.745	Cr	1.577	0.015*
Age	0.925	0.680	CRP	0.795	0.919
ALT	1.410	0.051	SOFA score	1.296	0.182
AST	1.195	0.197	APACHEII score	1.587	0.053
Dose	0.791	0.792	CRRT	1.413	0.011*

* P 值 <0.05 ，显著性差异；** P 值 <0.01 ，显著性差异

根据亚胺培南浓度和CNS不良反应发生数计算重症患者亚胺培南给药后CNS不良反应相关因素的ROC曲线。结果显示，曲线下面积为0.894，敏感度为1，特异度为0.237，亚胺培南浓度致CNS不良反应危急值浓度为 $7.90\mu\text{g/mL}$ 。

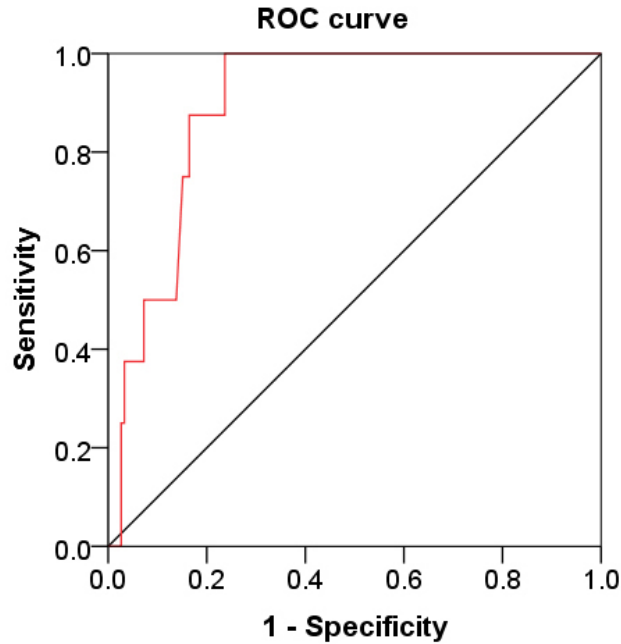


图 1 亚胺培南浓度与CNS不良反应的ROC曲线图
ROC curve of Cmin and adverse reactions on CNS

讨论

近年来，随着亚胺培南西司他丁钠在临床的广泛应用，其不良反应的报道也逐渐增多，其中中枢神经系统不良反应为最常见的ADRS^[9-10]，主要表现为抽搐、癫痫、躁动等。目前认为这可能是由于亚胺培南C2侧链基团干扰了GABA 的神经抑制作用，使得兴奋性增强，引起了身体不自主运动，甚至癫痫等症状^[11]。

已有文献报道的亚胺培南诱发的CNS不良反应波动较大，为0.75%~17.81%^[5,12]，且患者是否接受CRRT为危险因素^[5]。本研究纳入431名患者，8名使用后发生CNS不良反应，不良反应发生率为1.86%。对诱发CNS不良反应的可能影响因素进行分析，结果显示，发生不良反应的患者，其亚胺培南浓度更高（12.63±4.42 μg/mL），且更多的接受了CRRT治疗（62.5%），进一步单因素方差分析结果显示，影响亚胺培南药物浓度的主要影响因素为肌酐（ $P=0.015$ ）以及是否接受了CRRT治疗（ $P=0.011$ ）。因此，CRRT对诱发CNS 不良反应的影响也可能是基于其对亚胺培南药物浓度的影响。通过受试者工作曲线（Receiver Operating Characteristic, ROC）分析，易发生CNS不良反应的亚胺培南谷浓度阈值为Cmin >7.9μg/mL。

因此，重症患者病生理情况复杂，TDM有助于亚胺培南临床疗效的提升（100%T>MIC或>4MIC），同时也可以减少因浓度过高引起的CNS不良反应的发生（Cmin >7.9μg/mL），及时调整剂量或更换药物。

参考文献

- [1] 陈刚, 徐永芳, 徐长青, 等. 亚胺培南/西司他丁治疗重症医院获得性肺炎临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1498-99.
- [2] 王冉冉, 黄晓会, 陈霁晖, 等. 癫痫患儿拉莫三嗪稳态血药浓度分析[J]. 中国医药, 2017, 12(5): 743-5.
- [3] Jason Hoffman, Jason Trimble, Gretchen M Brophy. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients[J]. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):403-7.
- [4] 张军娣, 崔向丽, 刘丽宏, 等.亚胺培南西司他丁致癫痫的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,

34(21): 2566-7.

[5] 温爱萍, 李丹丹, 鲍晓龙. 亚胺培南/西司他丁致成人危重症患者中枢神经系统不良反应发生情况及其危险因素分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(2): 89-92.

[6] 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(06): 409-46.

[7] Dleattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing betalactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? [J]. *Expert Rev Anit Infect Ther*, 2017, 15(7): 677-88.

[8] 郭玲, 罗雪梅, 梁培, 等. 高效液相色谱法测定重症患者亚胺培南血药浓度及PK/PD达标率研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1598-1601.

[9] Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review[J]. *Neurology*, 2015, 85(15): 1332-1341.

[10] Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2000, 14(2): 435-447.

[11] Matsumoto K, Kurihara Y, Kuroda Y, et al. Pharmacokinetics and brain penetration of carbapenems in mice[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(5): 346-349.