

不同配比的哌拉西林-他唑巴坦治疗老年性社区获得性肺炎的疗效对比

徐安林, 刘 忠

(扬州市第三人民医院药剂科, 江苏 扬州 225125)

摘要:目的 探讨不同配比的哌拉西林-他唑巴坦治疗老年社区获得性肺炎的临床疗效。方法 回顾性分析 2016 年 5 月-2017 年 9 月在我院治疗的老年 CAP 患者 100 例,以随机数表法随机分为华北组和中诺组,每组 50 例,华北组以 3.0 g 哌拉西林+0.75 g 他唑巴坦(4:1 配比)治疗,中诺组以 2.0 g 哌拉西林+0.25 g 他唑巴坦(8:1 配比)治疗。用药后在不同时间点分别比较围用药期相关参数、C-反应蛋白和降钙素原、及细菌疗效评价。结果 华北组症状好转时间、住院时间及住院费用均少于中诺组($P<0.05$)。两组 CRP 和 PCT 用药后较用药前减小($P<0.05$),但用药后 5 d,华北组 CRP 和 PCT 分别为 $(5.48\pm 2.01)\text{mg/L}$ 、 $(0.12\pm 0.08)\text{ng/L}$,低于中诺组 $(6.35\pm 1.88)\text{mg/L}$ 、 $(0.15\pm 0.03)\text{ng/L}$ 。华北组清除 43 例和未清除 1 例,优于中诺组 39 例和 4 例,差异有统计学意义($P<0.05$)。华北组和中诺组分别出现用药后不良反应 1 例和 4 例。结论 4:1 配比和 8:1 配比哌拉西林-他唑巴坦均能很好的控制老年 CAP,但 4:1 配比能更快的逆转症状,防止感染蔓延,减轻患者痛苦,且缩短住院时间,节省费用,不失为一种性价比高的治疗老年 CAP 的用药选择。

关键词:社区获得性肺炎;老年;哌拉西林-他唑巴坦

中图分类号:R563.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.15.041

文章编号:1006-1959(2018)15-0129-04

Comparison of the Efficacy of Different Ratios of Piperacillin-tazobactam in Elderly Community Acquired Pneumoni

XU An-lin, LIU Zhong

(Department of Pharmacy, Yangzhou Third People's Hospital, Yangzhou 225125, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of different proportions of piperacillin-tazobactam in the treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia. Methods 100 elderly CAP patients who were treated in our hospital from May 2016 to September 2017 were randomly divided into North China group and Zhongnuo group with 50 cases in each group. The North China group was treated with 3.0g piperacillin+0.75g tazobactam(4:1 ratio), and the Zhongnuo group was treated with 2.0g piperacillin+0.25g tazobactam (8:1 ratio). The perioperative parameters, C reactive protein, procalcitonin and bacterial efficacy were compared at different time points. Results The improvement time, length and expenses of hospitalization in the North China group were less than those in the Zhongnuo group($P<0.05$). The CRP and PCT of two group decreased after medication ($P<0.05$), but 5 d after treatment, the CRP and PCT of the North China group were $(5.48\pm 2.01)\text{mg/L}$ and $(0.12\pm 0.08)\text{ng/L}$ respectively, lower than that of the Zhongnuo group $(6.35\pm 1.88)\text{mg/L}$ and $(0.15\pm 0.03)\text{ng/L}$. In the North China group, 43 cases were cleared and 1 case were not, better than the Zhongnuo group of which 39 cases cleared and 4 cases not, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was 1 case of adverse drug reactions in the North China group and 4 cases in the Zhongnuo group. Conclusion Both the 4:1 and 8:1 ratios of piperacillin-tazobactam can control CAP in the elderly well, but 4:1 can reverse the symptoms more quickly, prevent the spread of infection, alleviate the pain of the patients, shorten the time of hospitalization and save the cost. It is a high cost-effective drug choice for the treatment of elderly CAP.

Key words: Community acquired pneumonia; Elderly; Piperacillin-tazobactam

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括在明确潜伏期内院外感染且院内发生的肺炎^[1]。由于老年人机体功能减退,免疫力低下,使呼吸道抵御能力减弱,极易发生肺部感染。据统计,中国 CAP 患者中,60 岁以上人群占 65%;所以防治老年 CAP 工作迫在眉睫^[2]。哌拉西林一直被认为是治疗 CAP

的有效青霉素^[3],但近些年,随着抗生素的滥用,以及老年 CAP 患者常因合并慢性病,多有长期服用激素病史,使 CAP 病原菌发生变迁,细菌耐药性日益加重,产生 β -内酰胺酶的细菌增多。而他唑巴坦是一种 β -内酰胺酶抑制剂,与哌拉西林结合,可显著提高哌拉西林的抗菌活性,且价格便宜,现已成为治疗老年 CAP 的优先选择^[3,4]。目前市场上主要有哌拉西林与他唑巴坦分别组成 4:1 和 8:1 的复方制剂,

作者简介:徐安林(1963.10-),男,江苏扬州人,本科,主管药师,研究方向:药物基础与临床研究

但关于两种配比的临床评价鲜有报道,本研究旨在通过对两种配比的哌拉西林-他唑巴坦(piperacillin-tazobactam, PIPC-TAZ)治疗老年 CAP 的临床疗效观察,进一步指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 5 月~2017 年 9 月扬州市第三人民医院收治的老年 CAP 患者 100 例,本次研究通过医院伦理委员会批准。纳入标准:①患者均符合中华医学会呼吸病学分会制定《社区获得性肺炎诊断与治疗指南(草案)》的诊断标准^[1];②年龄 ≥ 60 岁;③入院前 1 个月未使用抗生素或糖皮质激素等治疗;④所有患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①合并其他慢性感染,如结核、支气管扩张等;②合并肝肾功不全;③入院前 2 周曾接受住院治疗,可能患有医院获得性肺炎。随机数字表法将患者分为华北组和中诺组,每组 50 例。华北组男性 26 例,女性 24 例,年龄 63~75 岁,平均年龄(69.72 ± 7.23)岁,病程 6~17 d,平均病程(10.45 ± 5.62)d,基础疾病 18 例,分别为合并高血压 11 例,糖尿病 5 例,慢性心脏疾病 2 例;中诺组男性 28 例,女性 22 例,年龄 66~79 岁,平均年龄(71.28 ± 5.64)岁,病程 7~16 d,平均病程(11.38 ± 4.59)d,基础疾病 17 例,分别合并高血压 9 例,糖尿病 7 例,慢性心脏疾病 1 例。两组患者在年龄、性别、病程、基础疾病等一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 华北组予以注射用 PIPC-TAZ(国产)1.25 g \times 3 支(华北制药股份有限公司,批准文号 H20080629;3.0 g 哌拉西林+0.75 g 他唑巴坦,4:1 配比)加入 0.9%生理盐水 250 ml 静脉滴注,1 次/

12h;中诺组予以注射用 PIPC-TAZ(国产)1.125 g \times 2 支(石家庄药业集团中诺药业有限公司,批准文号 H20045800;2.0 g 哌拉西林+0.25 g 他唑巴坦,8:1 配比)加入 0.9%生理盐水 250 ml 静脉滴注,1 次/6h。所有患者均通过青霉素皮试,连续用药 10 d。

1.3 疗效评价 ①比较两组患者用药后咳嗽咳痰等症状好转时间、住院时间及日均治疗费用;②比较两组患者用药前后各时间点 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及白细胞、中性粒细胞百分比的差异(CRP 采用免疫比浊法测定,参考范围在 0~10 mg/L 为正常;PCT 采用电化学发光法测定,参考范围在 0~0.5 ng/ml 为正常)。③比较两组治疗结束后细菌学疗效:清洁口腔后,采集患者用力咳痰所得标本,判断标准如下:①清除:培养发现原有病原菌全部消失;②部分清除:存在 >2 种病原菌者;③菌交替:标本培养发现原有病原菌消失,但出现新的病原菌;④未清除:初始细菌仍为阳性;④记录两组患者用药后出现的不良反应。

1.4 统计学方法 本研究采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较、用药前后比较均采用 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药期相关参数比较 两组患者均顺利成功随访。华北组(4:1)在咳嗽咳痰等症状好转时间、住院时间及住院费用均少于中诺组(8:1),差异有统计学意义($P < 0.05$)。华北组用药后出现不良反应 1 例,为恶心呕吐纳差;中诺组发生不良反应 4 例,其中 1 例白细胞减少,3 例轻微皮疹,见表 1。

表 1 用药期相关参数比较(n=50)

项目	华北组(4:1)	中诺组(8:1)	统计值	P
症状好转时间($\bar{x} \pm s, d$)	4.7 \pm 1.4	5.3 \pm 1.2	$t=2.3$	0.02
住院时间($\bar{x} \pm s, d$)	12.3 \pm 0.7	13.4 \pm 1.2	$t=4.8$	0.00
住院费用($\bar{x} \pm s$, 元)	356.6 \pm 54.8	203.4 \pm 34.7	$t=16.7$	0.00
不良反应[n(%)]	3(6.00)	4(8.00)	$\chi^2=0.05$	0.67

2.2 不同配比 PIPC-TAZ 用药前后 CRP 和 PCT 的变化 华北组(4:1)和中诺组(8:1)相比,CRP 和 PCT 用药后较用药前减小,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药后 3 d,华北组 CRP 和 PCT 较中诺组偏低,差异无统计学意义($P > 0.05$);用药后 5 d,华北组 CRP 和 PCT 低于中诺组,差异有统计学差异($P < 0.05$),见表 2。

2.3 细菌疗效评价 华北组(4:1)清除例数 43 例 vs 中诺组(8:1)39 例;华北组(4:1)未清除例数 1 例 vs 中诺组(8:1)4 例,均有统计学差异($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

目前在世界范围内,下呼吸道感染致死率最高,而 CAP 是其主要原因^[2]。由于老年患者基础疾病多,脏器功能衰退严重,呼吸道黏膜纤毛运动减弱,细菌

表 2 不同配比 PIPC-TAZ 用药前后 CRP 和 PCT 的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	用药前		用药后 3 d		用药后 5 d		用药后 10 d	
	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
华北组(4:1)	28.54±4.93	2.01±0.87	7.42±2.15	0.68±0.21	5.48±2.01	0.12±0.08	5.32±1.92	0.08±0.03
中诺组(8:1)	27.88±5.01	1.99±0.92	8.29±2.31	0.77±0.32	6.35±1.88	0.15±0.03	5.47±1.56	0.09±0.05
<i>t</i>	0.664	0.112	1.949	1.662	2.234	2.482	0.428	1.212
<i>P</i>	0.508	0.912	0.054	0.09	0.027	0.015	0.669	0.228

表 3 不同配比 PIPC-TAZ 细菌疗效评价[n(%)]

组别	n	清除 [△]	部分清除	菌交替	未清除 [△]
华北组(4:1)	50	43(86.00)	5(10.00)	1(2.00)	1(2.00)
中诺组(8:1)	50	39(78.00)	5(10.00)	2(4.00)	4(8.00)

注: [△]*P*<0.05

不易被清除体外,使老年 CAP 发生率极高。敏感抗生素治疗被视为首选。宋丽萍等^[7]从 103 例老年 CAP 的痰标本中分离出 130 株致病菌,结果显示致病菌以革兰阴性菌为主,占 56.15%。Frank 等^[8]实验探究哌拉西林、PIPC-TAZ 及哌拉西林-舒巴坦对革兰阴性菌的抗菌活性,发现 PIPC-TAZ 抑制 β -内酰胺酶活性更强。所以 PIPC-TAZ 因为其上佳的抵抗革兰阴性菌活性,广泛应用于临床。目前市场上常用的 PIPC-TAZ 复方制剂分为 4:1 和 8:1 两种配比,虽然有报道通过琼脂稀释法和 Kirby-Bauer 纸片扩散法使用不同配比的 PIPC-TAZ 对革兰阴性菌进行药敏试验,但缺乏临床疗效评价^[9]。本研究将两种配比的 PIPC-TAZ 治疗老年 CAP,观察其临床疗效,拟进一步优化临床用药选择。

老年 CAP 患者常合并多种慢性病,因而对 CAP 感染敏感性较成人弱,特征性临床症状和体征表现不明显,如不能早期诊断并早期评估病情严重程度,常延误治疗。本研究除了选择常规白细胞、中性粒细胞百分比及痰培养判断是否呼吸道感染,还增加了 CRP 和 PCT 的检测,以便更准确的获知病情发展及转归。CRP 是由肝脏合成急性时相蛋白,在健康人体中低于 8 mg/L,当发生急性感染时,CRP 可在 4~6 h 内迅速上升千倍,且早于白细胞和中性粒细胞的改变,同样当机体感染状态改善,CRP 会迅速下降至正常值^[10],临床医生可通过 CRP 的改变,及时进行药物调整,保证药物疗效的同时,也能减轻患者经济负担。PCT 为降钙素的前体物质,在感染发生时明显升高,不受内部激素变化,且有研究显示 PCT 与 CURB-65 评分呈正相关,PCT 能评估感染严重程度^[11]。本研究中,华北组和中诺组用药前 CRP 和 PCT 相比,差异无统计学意义(*P*>0.05),用药后 3 d,

两组 CRP 和 PCT 较术前下降,华北组较中诺组偏低,差异无统计学意义(*P*>0.05);用药后 5 d,华北组 CRP 和 PCT 较中诺组降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。所以我们认为,两种配比 PIPC-TAZ 都能很好的治疗感染,但 4:1 配比较 8:1 配比更快速的控制感染蔓延,减轻感染严重程度。

本研究结果,两组患者咳嗽咳痰等症状好转时间,住院时间及日均治疗费用比较,华北组均少于中诺组(*P*<0.05);两组细菌学疗效分析中,华北组病原菌完全清除人数多于中诺组,且未清除人数少于中诺组(*P*<0.05)。我们认为 4:1 配比能更快的控制症状,减轻患者痛苦,同时能节省住院费用。两组患者药物不良反应均较少,且无明显差异,与既往文献报道^[12]不同配比 PIPC-TAZ 治疗医院获得性肺炎的结果不符,可能是由于老年患者对不良反应的敏感性减弱,难以与自身其他慢性基础病相鉴别,且社区疾病传播效力较院内小,用药剂量相对也较小,不良反应发生率自然下降。

综上所述,4:1 配比和 8:1 配比的 PIPC-TAZ 能很好的控制老年 CAP 的进展,但 4:1 配比 PIPC-TAZ 能更快速的减轻患者症状,逆转感染发展,且用药剂量小,同时能为患者减轻住院经济负担,不失为治疗老年 CAP 的一种性价比高的用药方案。由于老年 CAP 发病率高,本研究病例数相对较少,评估指标局限,有待进一步大样本研究证实。

参考文献:

- [1] 马飞,李欣.《2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南》解读[J].中国实用内科杂志,2016,36(5):379-381.
- [2] Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, et al. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges [J]. Thorax, 2013, 68 (11):1052-1056.

(上接第 131 页)

- [3]Eccles S,Pincus C,Higgins B,et al.Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults:summary of NICE guidance[J].BMJ,2014,349(4):g6722.
- [4]Labricciosa FM,Sartelli M,Abbo LM,et al.Epidemiology and Risk Factors for Isolation of Multi-Drug-Resistant Organisms in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections[J].Surg Infect(Larchmt),2018,19(3):264-272.
- [5]徐昕.抗生素联合治疗老年慢阻肺患者社区获得性肺炎的临床疗效分析[J].国外医药抗生素分册,2015,36(04):181-183.
- [6]范红,申永春,童翔.社区获得性肺炎病原学变迁[J].华西医学,2018,33(1):84-87.
- [7]宋丽萍,向平超.老年住院患者社区获得性肺炎病原菌的分布及耐药性分析[J].中外医疗,2017,36(05):11-13.
- [8]Frank U,Mutter J,Schmidteisenlohr E,et al.Comparative in vitro activity of piperacillin,piperacillin-sulbactam and piperacillin-tazobactam against nosocomial pathogens isolated from intensive care patients [J].ClinMicrobiol Infect,2003,9(11):1128-1132.
- [9]冯秀兰,周杰,古杰超.不同配比哌拉西林/他唑巴坦对产 β -内酰胺酶细菌体外抗菌活性分析[J].医学检验与临床,2017,28(1):28-30.
- [10]Mosli MH,Zou G,Garg SK,et al.C- Reactive Protein,Fecal Calprotectin,and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Am J Gastroenterol, 2015,110(6):802-819.
- [11]郑凌,赵大海.血液相关标志物与社区获得性肺炎 CURB-65 评分的相关性研究 [J].临床肺科杂志,2017,22(8):1415-1417.
- [12]Yang H,Cui X,Ma Z.Evaluation Outcomes Associated with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin-Tazobactam:A Systematic Review and Meta-Analysis [J].J Pharmacy PharmSci, 2016,19(2):274-289.

收稿日期:2018-6-13;修回日期:2018-6-21

编辑/李桦