

Effects of Meropenem on Patients with Ventilator-Induced Pneumonia in Intensive Care Unit

Taraneh Naghibi¹,
Iraj Nikoui²,
Saeid Rezaei³,
Gholamreza Zarrini⁴,
Ali Heydari²,
Masoud Asadi-Khiavi⁵

¹ Associate Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

² Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

(Received April 13, 2022 ; Accepted September 13, 2022)

Abstract

Background and purpose: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a relatively common disorder that is associated with higher mortality than other nosocomial pneumonias. Various antibiotics, including meropenem are used in treatment of this disease. The present study was designed to evaluate the population pharmacodynamics of meropenem.

Materials and methods: This cross-sectional study was carried out in 57 patients with VAP. All patients received iv infusion of meropenem (1 g) every eight hours and the pharmacokinetic parameters obtained from these patients were used in a parallel study to simulate the duration of plasma concentration above the minimum inhibitory concentration (MIC). Standard microbiological tests were used on tracheal aspiration samples to identify the microbial etiology of VAP, and MIC against bacterial infection was determined by E-test. Finally, the time when the drug concentration was higher than the MIC between two consecutive administrations was calculated.

Results: The prevalence of VAP pathogens was similar to the results of other studies. In 90% of patients, the MIC of meropenem against VAP-producing microbes was more than 32 µg/ml (ratio of free drug concentration above MIC) indicating resistance to treatment and only in four patients was less than 0.064 µg/ml, which indicates sensitivity to treatment.

Conclusion: Due to the high prevalence of meropenem resistance among VAP-producing pathogens, meropenem administration is recommended after antibiogram evaluation.

Keywords: meropenem, ventilator-induced pneumonia, pharmacokinetics, pharmacodynamics

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (214): 178-183 (Persian).

Corresponding Author: Saeid Rezaei- Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
(E-mail: s.rezaee@zums.ac.ir)

بررسی اثر مروپنم در بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از ونتیلاتور بستری در بخش مراقبت های ویژه

ترانه نقیبی¹
ایرج نیکویی²
سعید رضایی³
غلامرضا زرینی⁴
علی حیدری²
مسعود اسدی خیاوی⁵

چکیده

سابقه و هدف: پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) اختلال نسبتاً شایعی است که با مرگ و میر بالاتری نسبت به دیگر پنومونی های بیمارستانی همراه است. برای درمان این بیماری از آنتی بیوتیک های مختلفی از جمله مروپنم استفاده می شود. مطالعه حاضر جهت بررسی فارماکودینامیک جمعیتی مروپنم طراحی شد.

مواد و روش ها: مطالعه به صورت Cross-sectional طراحی شد تا فارماکودینامیک جمعیتی مروپنم در 57 بیمار مبتلا به VAP بررسی گردد. به هر بیمار میزان یک گرم هر 8 ساعت انفوزیون وریدی مروپنم تجویز شد و از پارامترهای فارماکوکینتیکی بدست آمده از این بیماران، در مطالعه موازی با پژوهش حاضر برای شبیه سازی مدت زمان غلظت پلاسمایی بالاتر از حداقل غلظت مهار (MIC) استفاده شد. از آزمون های میکروبیولوژی استاندارد در اسپراسیون تراشه بیماران جهت شناسایی علت میکروبی VAP استفاده شد و MIC در برابر عفونت باکتریایی بوسیله E-test تعیین شد و در نهایت سهمی از مدت زمانی که غلظت دارو بین دو تجویز متوالی بالاتر از MIC بود، محاسبه گردید.

یافته ها: شیوع پاتوژن های مولد VAP مشابه نتایج سایر مطالعات بود. در 90 درصد از بیماران، MIC مروپنم در برابر میکروب مولد VAP بیش تر از 32 میکروگرم در میلی لیتر (نسبت زمانی غلظت داروی آزاد بالاتر از MIC) بود که حاکی از مقاومت می باشد و فقط در 4 بیمار کم تر از 0/064 میکروگرم در میلی لیتر بود که نشانگر حساسیت به درمان است.

استنتاج: با توجه به شیوع بالای مقاومت به مروپنم در بین پاتوژن های مولد VAP، تجویز مروپنم حداقل بدون آزمون آنتی بیوگرام توصیه نمی شود.

واژه های کلیدی: مروپنم، پنومونی ناشی از ونتیلاتور، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک

مقدمه

تهویه مکانیکی روی دهد، البته به شرطی که در زمان لوله گذاری شواهدی از پنومونی در بیمار وجود نداشته باشد.

پنومونی وابسته به ونتیلاتور (Ventilator-associated pneumonia: VAP) پنومونی است که 48 ساعت بعد از ونتیلاسیون، در بیمار تحت

E-mail: s.rezaee@zums.ac.ir

مؤلف مسئول: سعید رضایی - زنجان: دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشگاه داروسازی

1. دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
2. دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
3. دانشیار، گروه فارماکومتریکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
4. دانشیار، گروه فارماکوسیتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
5. دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

تاریخ دریافت: 1401/1/24 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/2/10 تاریخ تصویب: 1401/6/22

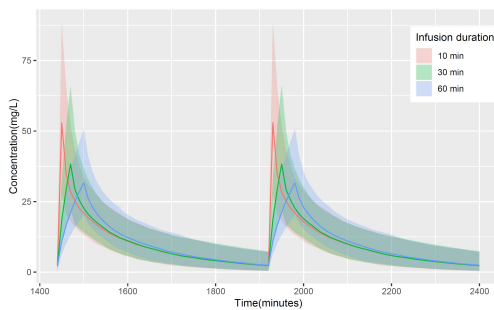
این بیماری دومین عفونت بیمارستانی شایع بعد از عفونت‌های مجاری ادراری می‌باشد و میزان مرگ و میر ناشی از آن به نسبت سایر پنومونی‌های بیمارستان بیش تر است. قابل ذکر است که VAP، شایع‌ترین عفونت بیمارستانی در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) است. ولی شایع‌ترین عفونت بیمارستانی نیست (1). در درمان عفونت‌های جدی دستگاه تنفسی ناشی از باسیل‌های گرم منفی از جمله VAP، از مروپنم به عنوان یک آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف استفاده می‌شود، با این حال به دلیل عدم پاسخ‌دهی درمانی مناسب در دوزهای معمول دریافتی توسط بیماران ونتیله شده بخش ICU، لزوم مطالعات کافی در زمینه بررسی ارتباط بین فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک آن ضروری به نظر می‌رسد (2). مروپنم به دلیل درصد اتصال به پروتئین پایین تر، تداخل دارویی کم تر و قیمت مناسب تر آن نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌های هم رده مورد مصرف و هم‌چنین مقاومت کم تر باسیل‌های گرم منفی دخیل در ایجاد پنومونی ناشی از ونتیلاتور به مروپنم نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، استفاده گسترده‌ای در پنومونی وابسته به ونتیلاتور دارد. بر اساس گزارش‌های موجود پاسخ به درمان برای این دارو در بین بیماران مبتلا به VAP متغیر بوده و نیازمند بررسی‌های مناسب در جهت به دست آوردن ارتباط بین پارامترهای فارماکوکینتیک و ویژگی‌های فارماکودینامیک مروپنم به منظور تعیین رژیم مناسب دارویی در جامعه‌ی ایرانی است. به همین دلیل در راستای تکمیل مطالعه موازی، هدف از پژوهش حاضر برقراری ارتباط بین یافته‌های فارماکوکینتیک مروپنم و اثر آن بر روی باکتری‌های مولد پنومونی وابسته به ونتیلاتور است (3-5).

مواد و روش‌ها

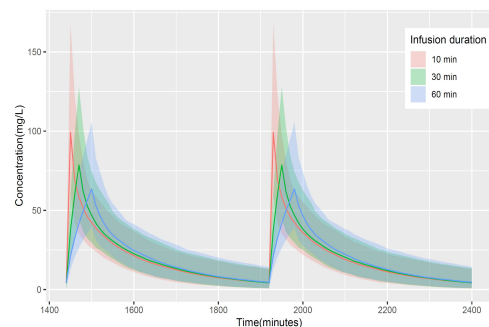
تعداد 57 بیمار در بخش ICU بیمارستان آیت‌الله موسوی رنجان (کد اخلاق: ZUMS.REC.1395.335) با سن بالاتر از 20 سال که با تشخیص بالینی VAP بستری شده بودند، به صورت تصادفی انتخاب و وارد

مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل این موارد بودند: سن بالای 20 سال، ظن بالینی ابتلا به VAP (طول مدت ونتیلاسیون مکانیکی بیش از دو روز و نیز مشاهده انفیلتراسیون شش‌ها در رادیوگرافی)، وجود چرک در ترشحات نای، تب بیش از 38/3 درجه سانتی‌گراد، تعداد گلبول‌های سفید بیش از ده هزار عدد در هر میلی‌لیتر، وجود ریسک فاکتورهای عفونت تنفسی با باکتری‌های دارای حداقل غلظت مهاری (MIC) بالای آنتی‌بیوتیک (تهویه مکانیکی برای بیش از پنج روز و سابقه درمان آنتی‌بیوتیک دو هفته‌ای قبل از ابتلا به VAP)، اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیمار یا نزدیک‌ترین خویشاوند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد ذیل بودند: سپری شدن بیش از 24 ساعت از زمان تشخیص تا شروع درمان آنتی‌بیوتیکی، میزان بالای احتمال مرگ ظرف 48 ساعت آینده، اختلال عملکرد کلیوی شدید (کلیرنس کراتینین کم تر از 10 میلی‌لیتر بر دقیقه)، حساسیت به کاربامپن‌ها و بارداری. اطلاعات دموگرافیک بیماران و یافته‌های مرتبط با مطالعه در بیماران از جمله تابلوی بالینی اولیه در بدو تشخیص VAP، دلیل تهویه مکانیکی، Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score، Pao2/fio2، Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)، Simplified Acute Physiology Score (SAPS) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACH) و CPIS در بدو ورود به مطالعه ثبت شد. اکثر بیماران مورد مطالعه میزان یک گرم مروپنم را به صورت انفوزیون وریدی هر 8 ساعت یک بار دریافت کردند. در مورد بیماران با نارسایی کلیوی تجویز مروپنم براساس کلیرانس کراتینین صورت گرفت و در صورت عدم وجود داده‌های کلیرانس کراتینین از معادله کاکروفت گالت جهت محاسبه کراتینین استفاده شد. از ترشحات برونکوآلوئولار درست قبل از شروع درمان و 48 ساعت بعد از شروع درمان با مروپنم (یعنی در روز سوم) نمونه‌گیری مشابهی انجام گردید. شناسایی عامل مولد با

در مطالعه حاضر به دلیل مقاوم بودن اکثر بیماران (90 درصد) به مروپنم و حساس بودن تنها 10 درصد از بیماران (4 بیمار)، داده کافی برای بررسی خصوصیات فارماکودینامیکی به دست نیامد چرا که فقط در 4 بیمار ذکر شده فوق، MIC حدود 0/04 میکروگرم در میلی لیتر بود و غلظت دارویی بالاتر از این MIC فقط در این 4 بیمار بیش از 80 درصد مدت زمان بین دو تجویز قرار داشت. نتایج بررسی شبیه سازی اثر سرعت انفوزیون بر روی پروفایل غلظت - زمان در نمودارهای شماره 2 تا 4 نشان داده شده است. براساس بررسی این نمودارها با کوتاه کردن زمان انفوزیون دارو غلظت در دقایق ابتدایی در مقایسه با ساعات انتهایی فواصل بین دو تجویز بالاتر خواهد بود و با طولانی کردن زمان انفوزیون ساعات انتهایی غلظت بیش تری خواهد داشت.



تصویر شماره 2: مقایسه تاثیر مدت انفوزیون مروپنم در جامعه بیماران بر روی نمودار غلظت زمان مروپنم در دوز 500 میلی گرم هر 8 ساعت یک بار (حاشیه های رنگی فاصله اطمینان 90 درصد حول میانه غلظت پیش بینی شده را نشان می دهد)



تصویر شماره 3: مقایسه تاثیر مدت انفوزیون مروپنم در جامعه بیماران بر روی نمودار غلظت زمان مروپنم در دوز 1000 میلی گرم هر 8 ساعت

استفاده از روش های استاندارد انجام گرفت. تعیین MIC مروپنم بر علیه سوش مولد VAP با استفاده از روش E-test انجام شد و مقدار عددی MIC برای هر پلیت گزارش گردید. پیش از انجام مطالعه در مورد روش انجام و نوع داروی مصرفی به بیماران یا نزدیک ترین خویشاوند بیمار توضیحات لازم داده شد و رضایت نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه اخذ شد. طی این مطالعه هیچ گونه مداخله ای غیر از انجام نمونه گیری خونی و ترشحات ریوی در روند معمول درمان بیماران انجام نشد و هیچ تغییری در رژیم درمانی نیز اعمال نگردید و بنابراین اهداف بالینی درمان دارویی تحت الشعاع مطالعه قرار نگرفت.

یافته ها و بحث

داده های دموگرافیک و نتایج آزمون تعیین MIC بیماران مورد مطالعه در جدول شماره 1 و تصویر شماره 1 آمده است.

جدول شماره 1: سوبه باکتری ها، اطلاعات دموگرافیک و پزشکی بیماران

مقادیر	متغیرها
20 - 92	محدوده سنی بیماران به سال
35	تعداد بیماران آقا
22	تعداد بیماران خانم
52 - 140	محدوده وزنی بیماران به کیلوگرم
9 - 70	محدوده معیار SAPS-II
3 - 12	محدوده معیار SOFA
30 - 197	محدوده معیار نسبت PaO ₂ /FIO ₂
36	تعداد بیماران با مقاومت آنتی بیوتیکی
4	تعداد بیماران حساس به آنتی بیوتیک
14	تعداد بیماران با آنتی بیوگرام منفی
3	تعداد بیماران با آلودگی نمونه
درصد شیوع	میکروارگانیزم
51	<i>P.aeruginosa</i>
37/8	<i>Klebsiella spp</i>
6/7	<i>S.aureus</i>
4/5	<i>E.coli</i>

نتیجه MIC

- تعداد بیمار مقاوم
- تعداد آلودگی
- تعداد بیمار حساس
- تعداد بیمار منفی



تصویر شماره 1: نتایج MIC در بیماران به تفکیک درصد

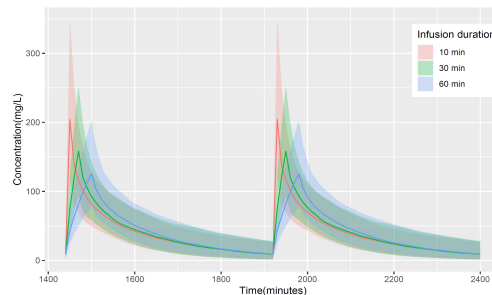
نداشت. مطالعات مشابهی بر روی بیماران دچار VAP در بخش ICU انجام گرفت که میکروارگانسیم‌های غالب به طور مشابهی گزارش شد (۷،۶). در مطالعه دیگری با شبیه سازی مونته کارلو انفوزیون مداوم غلظت متوسط را در پلاسما بالاتر نگه داشته است (8). در مطالعه‌ای که برای بررسی VAP با سودوموناس آئروژینوزا، آنتی‌بیوتیک colistin به عنوان تنها عامل فعال معرفی شده است (9). در مطالعه دیگری نبولایز کردن (Nebulization) و انفوزیون داخل وریدی سفنازیدیم و آمیکاسین بهره‌وری مشابه فراهم کرد (10).

در نهایت به دلیل کثرت مقاومت به داروی مروپنم در بین پاتوژن‌های شایع مولد VAP، نویسندگان مقاله حاضر، تجویز مروپنم در بخش‌های مراقبت‌های ویژه پزشکی را بدون لحاظ نمودن نتایج آزمون آنتی‌بیوگرام، توصیه نمی‌کنند.

References

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7): 867-903.
2. Chanal C, Sirot D, Chanal M, Cluzel M, Sirot J Cluzel, R, et al. Comparative in-vitro activity of meropenem against clinical isolates including Enterobacteriaceae with expanded-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 24(suppl_A): 133-141.
3. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
4. Song JH. Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. *Am J Infect Control* 2008; 36(4): S83-S92.
5. Antoni Torres, Santiago Ewig, Harmut Lode, Jean Carlet, European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35(1): 9-29.
6. O Pajot, C Burdet, C Couffignal, L Massias, L Armand-Lefevre, A Foucrier, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(5): 1487-1494.
7. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.

یک بار (حاشیه‌های رنگی فاصله اطمینان 90 درصد حول میانه غلظت پیش‌بینی شده را نشان می‌دهد)



تصویر شماره 4: مقایسه تاثیر مدت انفوزیون مروپنم در جامعه بیماران بر روی نمودار غلظت زمان مروپنم در دوز 2000 میلی‌گرم هر 8 ساعت یک بار (حاشیه‌های رنگی فاصله اطمینان 90 درصد حول میانه غلظت پیش‌بینی شده را نشان می‌دهد)

در مطالعه حاضر به دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی، هیچ یک از متغیرها بر روی مدل فارماکودینامیکی ما تاثیری

8. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(1): 142-150.
9. Qin Lu, Rubin Luo, Liliane Bodin, Jianxin Yang, Noël Zahr, Alexandra Aubry, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117(6): 1335-1347.
10. Qin Lu, Jianxin Yang, Zhihai Liu, Claudia Gutierrez, Guy Aymard, Jean-Jacques Rouby, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(1): 106-115.