

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.011

美罗培南的药动学/药效学趋向关系及其增效的选择适宜性

郑春茂, 陈碧, 谭志美

(湖南省郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000)

摘要:目的 探讨美罗培南药动学/药效学(PK/PD)效应与最低抑菌浓度(MIC)、输注时间的趋向关系及其延长输注给药获得的PK/PD增效是否对MIC具有选择适宜性。方法 以美罗培南0.5 g q 8 h、1 g q 8 h和2 g q 8 h为模型方案,游离血药浓度水平维持在MIC之上的时间占给药间期的百分比($f_T > MIC$)为PK/PD效应指标,将美罗培南的群体药动学参数、给药参数(给药剂量、给药间隔及输注时间)和MIC整合到 $f_T > MIC$ 数学模型中,计算各方案对MIC分别为0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 mg/L时通过0.5, 1, 2, 4, 6 h输注的 $f_T > MIC$,根据上述参数的对应值探索三者的趋向关系及其延长输注给药获得的PK/PD增效是否对MIC具有选择适宜性。结果 不同输注时间下,美罗培南0.5 g q 8 h对于 $MIC \leq 1$ mg/L, 1 g q 8 h对于 $MIC \leq 2$ mg/L, 2 g q 8 h对于 $MIC \leq 4$ mg/L, $f_T > MIC$ 恒定为100%; 0.5 g q 8 h对于 $MIC = 2 \sim 4$ mg/L, 1 g q 8 h对于 $MIC = 4 \sim 8$ mg/L, 2 g q 8 h对于 $MIC = 8 \sim 16$ mg/L, $f_T > MIC$ 随着输注时间的延长而升高; 0.5 g q 8 h对于 $MIC \geq 8$ mg/L, 1 g q 8 h对于 $MIC \geq 16$ mg/L, 2 g q 8 h对于 $MIC \geq 32$ mg/L, $f_T > MIC$ 随着输注时间的延长而降低。结论 美罗培南延长输注给药获得的PK/PD增效对MIC具有一定的选择适宜性。美罗培南0.5 g q 8 h对 $MIC = 2 \sim 4$ mg/L, 1 g q 8 h对 $MIC = 4 \sim 8$ mg/L, 2 g q 8 h对 $MIC = 8 \sim 16$ mg/L的分离菌株最适宜采用延长输注给药,其他均无须或不宜采用延长输注给药。

关键词:美罗培南;输注时间;最低抑菌浓度;药动学;药效学;增效;适宜性

中图分类号:R969.1;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0041-05

Relationship of the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Trend of Meropenem and the Selection Appropriateness of Augmentation

ZHENG Chunmao, CHEN Bi, TAN Zhimei

(Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan, China 423000)

Abstract: Objective To explore the relationship of the pharmacokinetics/pharmacodynamics(PK/PD) effect of meropenem with the minimum inhibitory concentration(MIC) and infusion time and whether the PK/PD augmentation resulted from prolonged infusion is appropriately selected for MIC selection. **Methods** Meropenem of 0.5 g q 8 h, 1 g q 8 h, and 2 g q 8 h was used as modeled regimens, and the percentage of the dosing interval during which free drug concentrations remain above the MIC($f_T > MIC$) as the PK/PD targets. The population pharmacokinetic parameters and the dosing parameters of meropenem(the dosage, dosing interval, and infusion time) were incorporated into the model of $f_T > MIC$ to calculate the values of $f_T > MIC$ against the MIC of 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 and 64 mg/L, respectively, and via 0.5, 1, 2, 4, and 6 h infusion, respectively. The outcomes were used to explore the relationship among them and whether the PK/PD augmentation resulted from prolonged infusion was appropriately selected for MIC selection. **Results** Meropenem 0.5 g q 8 h for $MIC \leq 1$ mg/L, 1 g q 8 h for $MIC \leq 2$ mg/L and 2 g q 8 h for $MIC \leq 4$ mg/L, the $f_T > MIC$ were constant at 100%, regardless of the infusion time; however, 0.5 g q 8 h for MIC of 2-4 mg/L, 1 g q 8 h for MIC of 4-8 mg/L and 2 g q 8 h for MIC of 8-16 mg/L, the $f_T > MIC$ were raised rapidly when the infusion time was prolonged; but 0.5 g q 8 h for $MIC \geq 8$ mg/L, 1 g q 8 h for $MIC \geq 16$ mg/L and 2 g q 8 h for $MIC \geq 32$ mg/L, the $f_T > MIC$ were descended when the infusion time was prolonged. **Conclusion** The relationship among $f_T > MIC$, MIC and the infusion time suggests that augmentation in PK/PD effect arising from prolonged infusion for meropenem is selective for MIC. Extended infusion is most appropriate for meropenem 0.5 g q 8 h against isolates with MIC of 2-4 mg/L, 1 g q 8 h against isolates with MIC of 4-8 mg/L and 2 g q 8 h against isolates with MIC of 8-16 mg/L, but is unfavorable or unnecessary for meropenem against isolates with other MICs.

Key words: meropenem; infusion time; minimum inhibitory concentration; pharmacokinetics; pharmacodynamics; augmentation; appropriateness

美罗培南为广谱 β -内酰胺类抗菌药物,对革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌均有强大的抗菌活性^[1],被推荐作为产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌的首选治疗药物,临床广泛用于严重感染的经验性治疗^[2]。作为时间依赖性抗菌药物,美罗培南的临床和微生物学疗效的药动学/药效学(PK/PD)靶指数(或效应指标)是其游离的血药浓度水平维持在目标菌株最低抑菌浓度

(MIC)上的时间(即 $f_T > MIC$)占给药间期的百分比($f_T > MIC$)^[3]。由于新开发上市的抗菌药物进展缓慢,以及耐药菌的逐年增多,近年来,一些学者开始寻找新的给药策略优化美罗培南的给药方案,以期对目标菌株达到理想的PK/PD暴露。为此,延长输注给药时间成为当下的研究热点。作为一种潜在的有效手段,美罗培南延长输注给药时间可提高临床疗效已有研究证实^[4-9]。但

延长输注给药是否应作为必要手段,不论分离菌株的 MIC 分布特点如何均应采用。美罗培南延长输注给药目前研究与推荐较多的是 3~4 h。对于不同 MIC 的分离菌株, <3 h 的延长输注(如 1~2 h)甚至 0.5 h 的传统输注能否获得与 3~4 h 延长输注类似的 PK/PD 效应,目前国内也少有报道。弄清这 2 个问题对于分离菌株的 MIC 和制订合理的美罗培南输注方案非常重要。本研究中拟阐述美罗培南的 PK/PD 效应、分离菌株的 MIC

和输注时间三者间的趋向关系,探讨延长输注给药所获得的 PK/PD 增效是否对 MIC 具有选择适宜性,为合理制订美罗培南的输注方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 PK/PD 效应指标($\%f_T > MIC$)的数学模型

美罗培南 PK/PD 效应指标的数学模型来源于公开发表的文献,采用基于一房室模型的 $f_T > MIC$ 静脉滴注公式对 $\%f_T > MIC$ 进行校正与计算,公式^[10]如下。

$$f_T > MIC = T_{inf} - \ln\left(\frac{R_0/CL}{R_0/CL - MIC}\right) \times V_d/CL + \ln\left(\frac{R_0/CL - R_0/CL \times e^{-CL/V_d \times T_{inf}}}{MIC}\right) \times V_d/CL$$

根据 $\%f_T > MIC$ 的定义,假设给药间期为 DI,那么, $\%f_T > MIC = f_T > MIC \div DI \times 100\%$ 。式中, f 为游离药物分数(1-蛋白结合率), MIC 单位为 mg/L, T_{inf} 为输注持续时间(h), $\ln$ 为自然对数, R_0 为零级输注速率(mg/h),即单位时间内的药物输入量($Dose f \div T_{inf}$), CL 为药物清除率(L/h), V_d 为药物表观分布容积(L), e 为自然常数。

1.2 主要群体药动学参数

美罗培南的主要群体药动学参数(如 V_d 和 CL)来源于已发表的以肾功能正常者为研究对象的研究。当基于感染患者为研究对象获得的结果,将首选用于本研究,当符合上述条件的文献较多时,选择样本量相对较大的随机对照研究结果。如 GONÇALVES-PEREIRA 等^[11]综述了美罗培南在肾功能正常的各种感染患者(包括腹部脓毒症、败血症、腹膜炎和呼吸机相关性肺炎等)中的主要药动学参数[包括 V_d 、 CL 和生物半衰期($t_{1/2}$)]。其中 THALHAMMER 等^[12]的随机、对照、交叉研究(样本量 15 例,含肺炎 7 例、脓毒症 3 例、全身炎症反应综合征 5 例)旨在比较肾功能正常的成人感染患者使用美罗培南间歇性输注和持续性输注的药动学差异,该研究报道了不同输注方式下美罗培南的主要药动学参数[间歇性输注: V_d 为 (26.6 ± 3.2) L, CL 为 (9.4 ± 1.2) L/h;持续性输注: V_d 为 (25.9 ± 5.7) L, CL 为 (7.7 ± 1.4) L/h,将其中间歇性输注获得的结果用于本研究]。美罗培南的 f ,将采用其蛋白结合率进行校正与计算。文中美罗培南的 f 值(0.98)来源于其原研产品药品说明书^[13]。

1.3 给药参数(给药剂量、间隔时间及输注时间)

根据美罗培南原研产品药品说明书^[13]及目前用于研究的美罗培南模型方案^[14],对肾功能正常的感染患者,0.5,1,2 g(均为 8 h 给药 1 次,即 q 8 h)将作为本研究的考察给药方案。据报道,室温下美罗培南在溶液中仅能维持 6 h 左右^[15],如采用延长输注给药,其输注时间应控制在 6 h 内。为对比 0.5 h 的传统输注、<3 h 的

较短时间的延长输注(1~2 h)与较长时间的延长输注(4~6 h)的 PK/PD 效应在不同 MIC 下的差异,本研究中选择 0.5,1,2,4,6 h 作为美罗培南的考察输注时间。

1.4 常见细菌的 MIC 敏感性折点分布

目前,美罗培南对大部分常见细菌的 MIC 敏感折点范围为 0.125~8 mg/L^[16]。但考虑到分离菌株对美罗培南的可能高度耐药性(即 MIC 分布较大)及不同输注时间下 MIC 较大时对美罗培南的 PK/PD 影响,本研究中选择不超过 64 mg/L 范围的 MIC 值,即 0.125,0.25,0.5,1,2,4,8,16,32,64 mg/L 来考察 $\%f_T > MIC$ 、 MIC 和输注时间三者间的趋向关系。

1.5 $\%f_T > MIC$ 的计算

本研究中采用 Excel 表计算 $\%f_T > MIC$ 值。将美罗培南的群体药动学参数、给药参数和 MIC 代入 $\%f_T > MIC$ 的数学模型,计算 0.5,1,2 g(均 q 8 h)分别通过 0.5,1,2,4,6 h 输注对 MIC 的值分别为 0.125,0.25,0.5,1,2,4,8,16,32,64 mg/L 的 $\%f_T > MIC$ 值。

1.6 $\%f_T > MIC$ 、 MIC 和输注时间的趋向关系及延长输注给药对 MIC 的选择适宜性

根据对应的 $\%f_T > MIC$ 、 MIC 和输注时间,绘制三者间的趋向图,探索 $\%f_T > MIC$ 与 MIC 和输注时间的趋向关系,据此探讨应具有怎样的 MIC 分布特征的分离菌株最适宜采用延长输注给药,并阐释前述 2 个需解决的主要问题。

2 结果

2.1 $f_T > MIC$ 及 $\%f_T > MIC$ 值

美罗培南各方案在不同输注时间下对不同 MIC 的 $f_T > MIC$ 及对应的 $\%f_T > MIC$ 值见表 1 和表 2。不同的输注时间,美罗培南 0.5 g q 8 h 对 $MIC \leq 1$ mg/L,1 g q 8 h 对 $MIC \leq 2$ mg/L,2 g q 8 h 对 $MIC \leq 4$ mg/L 的分离菌株, $\%f_T > MIC$ 恒定为 100%;随着 MIC 的升高,0.5 g q 8 h 对 $MIC = 2 \sim 4$ mg/L,1 g q 8 h 对 $MIC = 4 \sim 8$ mg/L、2 g q 8 h 对 $MIC = 8 \sim 16$ mg/L 的分离菌株, $\%f_T > MIC$ 随着输注时间的延长而升高;但随着 MIC 的进一步增

大, 0.5 g q 8 h 对 $MIC \geq 8 \text{ mg/L}$, 1 g q 8 h 对 $MIC \geq 16 \text{ mg/L}$, 2 g q 8 h 对 $MIC \geq 32 \text{ mg/L}$ 的分离菌株, $\% f_T > MIC$ 随着输注时间的延长而降低。

2.2 $\% f_T > MIC$ 、 MIC 和输注时间的趋向关系及延长输注给药对 MIC 的选择适宜性

根据 $\% f_T > MIC$ 、 MIC 和输注时间的对应值绘制三者的趋向图(见图1)。美罗培南不同的给药方案下, 三者的趋向关系均可分为 S, M, L 3 个区域, 在 S 区的 MIC 或分离菌株, $\% f_T > MIC$ 与输注时间无关, 均恒定为 100%; 在 M 区的 MIC 或分离菌株, $\% f_T > MIC$ 随着输注时间的延长而升高; 在 L 区的 MIC 或分离菌

株, $\% f_T > MIC$ 随着输注时间的延长反而降低。三者的关系形象地呈现为“底边左移的开口三角形(见图1各分图右上角图形)”关系。可知, 对于 S 区域的 MIC , 无须延长输注; M 区域的 MIC , 延长输注有利; L 区域的 MIC , 延长输注不利。故延长输注获得的 PK/PD 增效对 MIC 具有选择适宜性, 即对 MIC 处在 M 区域的分离菌株最适宜采用延长输注给药。

3 讨论

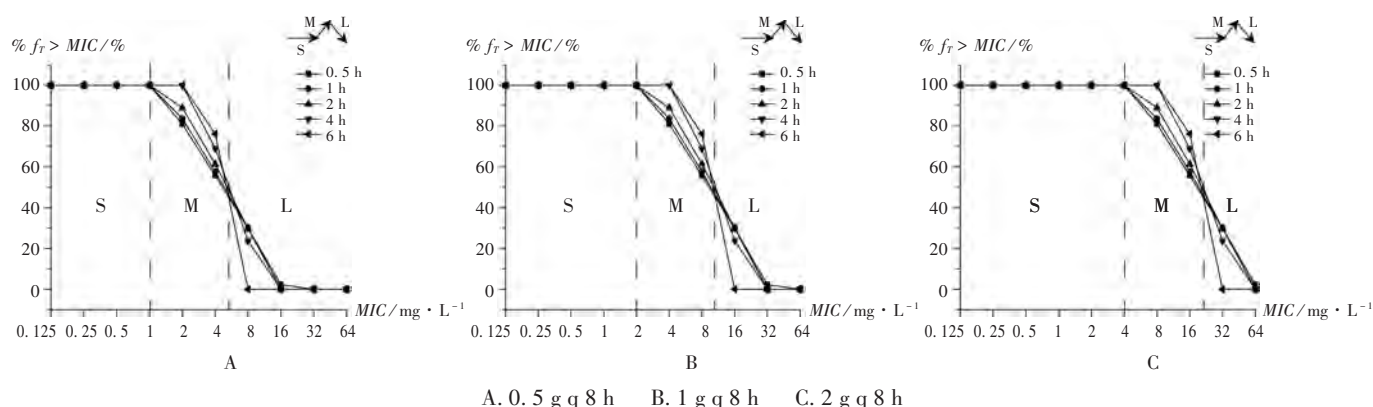
临床常需根据药物的 PK/PD 特点来设计或优化包括剂量、给药间隔、速率(或给药持续时间)和给药方式(如静脉注射或静脉滴注)等在内的给药方案, 特别是药

表1 美罗培南各方案在不同输注时间下对不同 MIC 的 $f_T > MIC$ 值(h)

给药方案	输注时间	MIC 值									
		0.125 mg/L	0.25 mg/L	0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L	8 mg/L	16 mg/L	32 mg/L	64 mg/L
0.5 g q 8 h	0.5 h	14.38	12.41	10.45	8.47	6.48	4.46	2.39	0.18	0.00	0.00
	1 h	14.64	12.67	10.69	8.70	6.69	4.61	2.40	0.00	0.00	0.00
	2 h	15.17	13.20	11.21	9.19	7.12	4.91	2.38	0.00	0.00	0.00
	4 h	16.33	14.34	12.33	10.25	8.04	5.52	1.90	0.00	0.00	0.00
	6 h	17.60	15.60	13.55	11.41	9.05	6.09	0.00	0.00	0.00	0.00
1 g q 8 h	0.5 h	16.34	14.38	12.41	10.45	8.47	6.48	4.46	2.39	0.18	0.00
	1 h	16.60	14.64	12.67	10.69	8.70	6.69	4.61	2.40	0.00	0.00
	2 h	17.14	15.17	13.20	11.21	9.19	7.12	4.91	2.38	0.00	0.00
	4 h	18.31	16.33	14.34	12.33	10.25	8.04	5.52	1.90	0.00	0.00
	6 h	19.58	17.60	15.60	13.55	11.41	9.05	6.09	0.00	0.00	0.00
2 g q 8 h	0.5 h	18.30	16.34	14.38	12.41	10.45	8.47	6.48	4.46	2.39	0.18
	1 h	18.56	16.60	14.64	12.67	10.69	8.70	6.69	4.61	2.40	0.00
	2 h	19.11	17.14	15.17	13.20	11.21	9.19	7.12	4.91	2.38	0.00
	4 h	20.28	18.31	16.33	14.34	12.33	10.25	8.04	5.52	1.90	0.00
	6 h	21.55	19.58	17.60	15.60	13.55	11.41	9.05	6.09	0.00	0.00

表2 美罗培南各方案在不同输注时间下对不同 MIC 的 $\% f_T > MIC$ 值(%)

给药方案	输注时间	MIC 值									
		0.125 mg/L	0.25 mg/L	0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L	8 mg/L	16 mg/L	32 mg/L	64 mg/L
0.5 g q 8 h	0.5 h	100.00	100.00	100.00	100.00	81.00	55.75	29.88	2.25	0.00	0.00
	1 h	100.00	100.00	100.00	100.00	83.63	57.63	30.00	0.00	0.00	0.00
	2 h	100.00	100.00	100.00	100.00	89.00	61.38	29.75	0.00	0.00	0.00
	4 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	69.00	23.75	0.00	0.00	0.00
	6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	76.13	0.00	0.00	0.00	0.00
1 g q 8 h	0.5 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	81.00	55.75	29.88	2.25	0.00
	1 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	83.63	57.63	30.00	0.00	0.00
	2 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	89.00	61.38	29.75	0.00	0.00
	4 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	69.00	23.75	0.00	0.00
	6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	76.13	0.00	0.00	0.00
2 g q 8 h	0.5 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	81.00	55.75	29.88	2.25
	1 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	83.63	57.63	30.00	0.00
	2 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	89.00	61.38	29.75	0.00
	4 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	69.00	23.75	0.00
	6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	76.13	0.00	0.00



注: S, M, L 区即分离菌株的 3 个 MIC 区域, 分别指的是 MIC 位于一个数值相对较小的、数值相对中等的和数值相对较大的区域。

图 1 美罗培南各给药方案的 $\% f_T > MIC$ 、MIC 和输注时间的趋向关系

效预期结果与药物的 PK/PD 特点具有明确关系的部分抗菌药物^[17-18]。美罗培南属时间依赖性抗菌药物, 直接反映临床和微生物学效果的 PK/PD 指标是 $\% f_T > MIC$ ^[3]。因此, 采用 $\% f_T > MIC$ 作为评价指标来设计或优化美罗培南给药方案较合理。根据 $f_T > MIC$ 和 $\% f_T > MIC$ 的数学模型, 延长输注给药实为通过增加 $f_T > MIC$ 来提高 $\% f_T > MIC$ 达到 PK/PD 增效的目的。本研究中以 $\% f_T > MIC$ 作为美罗培南的 PK/PD 效应指标来考察不同输注时间的 $\% f_T > MIC$ 与 MIC 的趋向关系及其延长输注给药对 MIC 的选择适宜性。

美罗培南延长输注给药治疗铜绿假单胞菌与黏质沙雷菌引起的中枢神经系统感染, 革兰阴性菌引起的呼吸机相关性肺炎及发热伴中性粒细胞减少的患者, 均较传统输注效果更优^[16-9]。上述案例中分离的菌株均为美罗培南敏感菌株。但对于非敏感菌株或 MIC 较高的分离菌株(如敏感性折点 $> 8 \text{ mg/L}$ 甚至 $> 16 \text{ mg/L}$), 美罗培南延长输注给药是否仍能改善临床疗效, 目前可用的临床数据较有限。但据 PK/PD 理论研究显示, 美罗培南大剂量延长输注给药(如 $1 \sim 2 \text{ g q 8 h}$ 输注 3 h)对 $MIC = 4 \sim 8 \text{ mg/L}$ 的中敏菌株能提高药物的 PK/PD 暴露^[19]。同时, 另 2 项研究也显示^[20-21], 美罗培南延长输注给药, 如 1 g q 8 h 输注 3 h 或 0.5 g q 4 h 输注 4 h(日剂量均为 3 g), 对 $MIC \leq 8 \text{ mg/L}$ 的分离菌株均显示了相对较好的 PK/PD 效应, 但对 $MIC \geq 16 \text{ mg/L}$ 的分离菌株, 却显示了较差的 PK/PD 暴露。其原因可能为单纯的延长输注给药不仅降低了药物的峰浓度, 也延迟了药物的达峰时间^[14], 对 MIC 较大的分离菌株是不利的。因此推测, 美罗培南延长输注给药可能仅对部分分离菌株有较好的 PK/PD 增效作用。

本研究结果显示, 美罗培南不同的给药方案, 延长输注仅对 MIC 在 M 区域的分离菌株有明显的 PK/PD 增效作用, 对 S 区域的分离菌株无必要, 而对 L 区的分离菌株不利。表明美罗培南延长输注仅对部分 MIC 分

离菌株有较好的 PK/PD 增效作用。另外, $\% f_T > MIC$ 、MIC 与输注时间的“底边左移的开口三角形”关系形象地描述了美罗培南 PK/PD 效应与 MIC 的选择性关系, 只有 0.5 g q 8 h 对 $MIC = 2 \sim 4 \text{ mg/L}$ 的分离菌株、 1 g q 8 h 对 $MIC = 4 \sim 8 \text{ mg/L}$ 的分离菌株、 2 g q 8 h 对 $MIC = 8 \sim 16 \text{ mg/L}$ 的分离菌株, 延长输注才可有效增加 PK/PD 效应。提示在获得分离菌株的 MIC 前, 不可盲目采用延长输注给药, 否则可能会适得其反。同时, 也提示了药敏试验中精确的 MIC 报告对于制订合理的美罗培南方案(包括输注方案)非常重要。

根据精确的 MIC 报告制订合理的美罗培南方案, 本研究也提供了重要的参考信息。一般认为, 美罗培南的 PK/PD 指数达到 40% ~ 50% 的靶标即可获得较稳定与理想的杀菌效应^[19], 但对下呼吸道感染, 可能需达到 54% 甚至 76% 的靶标^[22-23]。由本研究结果可知, 如药敏报告美罗培南对分离菌株的 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$, 0.5 g q 8 h 0.5 h 输注即可, 即使对下呼吸道感染也无须采用 3 ~ 4 h 的延长输注, 因为该方案不仅可达到 100% 的 PK/PD 靶标($> 76\%$), 而且还缩短输注时间(较延长输注而言)可大幅提高患者的输液依从性; 如分离菌株的 $MIC = 2 \sim 4 \text{ mg/L}$, 若继续采用 0.5 g q 8 h 用于下呼吸道感染, 3 ~ 4 h 延长输注效果可能并不理想, 应进一步延长输注时间至 6 h, 否则需采用 $1 \sim 2 \text{ g q 8 h}$; 如分离菌株的 $MIC = 8 \text{ mg/L}$, 对于下呼吸道感染, 至少需采用 1 g q 8 h 并延长输注时间至 6 h, 否则需采用 2 g q 8 h ; 如分离菌株的 $MIC = 8 \sim 16 \text{ mg/L}$, 则需采用 2 g q 8 h 输注 6 h 的延长输注方案, 方可对下呼吸道感染获得理想效果; 如分离菌株的 $MIC > 16 \text{ mg/L}$, 则只能选择其他更敏感的抗菌药物。

本研究结果表明, 应根据分离菌株的 MIC 合理采用延长输注给药, 美罗培南 0.5 g q 8 h 对于 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$ 、 1 g q 8 h 对 $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ 、 2 g q 8 h 对 $MIC \leq 4 \text{ mg/L}$ 的分离菌株无须采用延长输注给药, 0.5 g q 8 h

对 $MIC = 2 \sim 4 \text{ mg/L}$ 、1 g q 8h 对 $MIC = 4 \sim 8 \text{ mg/L}$ 、2 g q 8h 对 $MIC = 8 \sim 16 \text{ mg/L}$ 的分离菌株最适宜采用延长输注给药。但上述方案对是否需要采用延长输注给药的对应 MIC 值可能存在偏移,因美罗培南的药动力学参数存在个体差异,该差异可能会导致 $\% f_T > MIC$ 值不同,尤其是肝、肾功能不全者。而这在文中并未阐述,这也是本文的局限所在。尽管如此,本文提示,在没有获得分离菌株的 MIC 前,不可盲目采用延长输注给药,延长输注给药所获得的 PK/PD 增效对分离菌株是具有选择适宜性的。对于临床制订美罗培南给药方案,特别是能否采用延长输注给药时间提供了理论参考价值,但这一结果尚需临床数据佐证。

参考文献:

- [1] BREILH D, TEXIERMAUGEIN J, ALLAOUCHICHE B, et al. Carbapenems[J]. J Chemother, 2013, 25(1): 1-17.
- [2] PAPP - WALLACE KM, ENDIMIANI A, TARACILA MA, et al. Carbapenems: Past, Present, and Future[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 4943-4960.
- [3] LODISE TP, LOMAESTRO BM, DRUSANO GL, et al. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(9): 1320-1332.
- [4] 赵永峰, 王 仙, 朱慧娟. 改变美罗培南输注方式对恶性血液病伴发热患者临床疗效的研究[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(1): 6-9.
- [5] 张 勇, 丁 荣, 张 景. 美罗培南延长输注时间治疗老年人医院获得性肺炎的临床研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(6): 623-628.
- [6] CAPITANO B, NICOLAU DP, POTOSKI BA, et al. Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections[J]. Pharmacotherapy, 2004, 24(6): 803-807.
- [7] NICASIO AM, QUINTILIANI R, DERYKE CA, et al. Treatment of *Serratia marcescens* meningitis with prolonged infusion of meropenem[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(6): 1077-1081.
- [8] FEHÉR C, ROVIRA M, SORIANO A, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(9): 2556-2562.
- [9] LORENTE L, LORENZO L, MARTÍN MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(2): 219-223.
- [10] WANG H, ZHANG B, NI Y, et al. Pharmacodynamic target attainment of seven antimicrobials against Gram-negative bacteria collected from China in 2003 and 2004[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(5): 452-457.
- [11] GONÇALVES - PEREIRA J, PÓVOA P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R206.
- [12] THALHAMMER F, TRAUNMÜLLER F, EL MENYAWI I, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43(4): 523-527.
- [13] USP. Meropenem for injection (Approval: 1996) [EB/OL]. USA: USP, 1996[2019-07-12]. <https://www.sagentpharma.com/wpcproduct/meropenem-for-injection-usp/>.
- [14] EGUCHI K, KANAZAWA K, SHIMIZUDANI T, et al. Experimental verification of the efficacy of optimized two-step infusion therapy with meropenem using an in vitro pharmacodynamic model and Monte Carlo simulation[J]. J Infect Chemother, 2010, 16(1): 1-9.
- [15] KUTI JL, NIGHTINGALE CH, KNAUFT RF, et al. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis[J]. Clin Ther, 2004, 26(4): 493-501.
- [16] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial Wild Type Distributions of Microorganisms [EB/OL]. Europe: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2019[2019-07-14]. <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>.
- [17] 王槐蒂, 陈茂蓉, 童荣生, 等. 抗菌药物静脉滴注给药方案的设计原理和方法[J]. 中国药业, 2007, 16(5): 1-3.
- [18] 刘金英, 许恒忠. 抗菌药物给药策略[J]. 中国药业, 2009, 18(10): 87-88.
- [19] KUTI JL, DANDEKAR P, NIGHTGALE CH, et al. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(10): 1116-1123.
- [20] VOURLI S, TSALA M, KOTSAKIS S, et al. Comparison of Short Versus Prolonged Infusion of Standard Dose of Meropenem Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Different Patient Groups: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Approach[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(4): 1513-1518.
- [21] ZHAO HY, GU J, LYU J, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(10): 1139-1145.
- [22] LI C, DU X, KUTI JL, et al. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(5): 1725-1730.
- [23] ZHOU Q, HE B, ZHANG C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly Chinese with lower respiratory tract infections: population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study[J]. Drugs Aging, 2011, 28(11): 903-912.

(收稿日期: 2019-09-19; 修回日期: 2020-01-17)