蒙特卡罗模拟评估肾功能不全老年患者使用美罗培南的给药方案Δ

叶红波[1*]，宋洋洋[1]，芮建中[2#]（1.安吉县中医医院西药房，浙江 湖州 313100；2.解放军东部战区总医院临床药学科，南京 210002）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）02-0190-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.12

摘 要 目的 探讨美罗培南在肾功能不全的老年患者中合适的给药方案。**方法** 采用美罗培南在老年患者中的二房室群体药动学参数进行蒙特卡罗模拟，模型纳入肾功能对参数的影响，设计给药剂量为0.5、1、2 g，给药方式为静脉注射（持续6 min）和静脉滴注（0.5、3 h），给药频率为q12 h、q8 h，共计18种给药方案组合，分别计算%f$T_{>4MIC}$≥40%和C_{min}≤27.5 mg/L的达标概率，以优选给药方案。**结果** 对于肌酐清除率（CLcr）≤40 mL/min的老年患者，最低抑菌浓度（MIC）为1 mg/L时，推荐的给药方案是“0.5 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”“1 g，静脉注射，q12 h”；MIC为2 mg/L时，推荐的给药方案是“0.5 g，静脉注射，q8 h”“1 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”；MIC为4、8 mg/L时，推荐的给药方案是“1 g（或2 g），静脉注射，q8 h”。对于CLcr为50 mL/min的老年患者，MIC为1 mg/L时，推荐的给药方案是“0.5 g，静脉注射，q8 h”“1 g，静脉注射，q12 h”；MIC为2、4、8 mg/L时，推荐的给药方案是“0.5 g（或1 g，或2 g），静脉滴注0.5 h，q8 h”。上述所有方案的达标概率都在96.6%及以上。“2 g，静脉注射或静脉滴注0.5 h，q8 h”的给药方案在1 000次模拟中，约有40次模拟出现C_{min}＞27.5 mg/L的情况，可能出现神经系统不良反应。**结论** 对于肾功能不全老年患者，美罗培南给药方案应以CLcr＝40 mL/min为界进行相应调整，同时警惕神经系统毒性。

关键词 美罗培南；蒙特卡罗模拟；二房室；肾功能不全；老年患者

Evaluation of the dosing regimen of meropenem in elderly patients with renal insufficiency with Monte Carlo simulation

YE Hongbo[1], SONG Yangyang[1], RUI Jianzhong[2]（1. Western Medicine Pharmacy, Anji County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Huzhou 313100, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To explore the appropriate dosing regimen of meropenem in the elderly with renal insufficiency. **METHODS** The meropenem population pharmacokinetics of the two-compartment model of elderly patients were applied for Monte Carlo simulation. The model included the effect of renal function on the parameters. The designed dosages were 0.5, 1, 2 g; the administration modes included intravenous injection (lasting for 6 min) and intravenous drip (0.5, 3 h); the administration frequencies were q12 h, q8 h. A total of 18 dosing regimens were designed. The probability of target attainment of %f$T_{>4MIC}$≥40% and C_{min}≤27.5 mg/L were calculated respectively to optimize the dosing regimen. **RESULTS** For elderly patients with creatinine clearance (CLcr) ≤40 mL/min, when the minimum inhibitory concentration (MIC) was equaled to 1 mg/L, the suggested dosing regimens were "0.5 g, intravenous drip 0.5 h, q12 h" "1 g, intravenous injection, q12 h". When the MIC was equaled to 2 mg/L, the suggested dosing regimens were "0.5 g, intravenous injection, q8 h" "1 g, intravenous drip 0.5 h, q12 h". When the MIC was equaled to 4, 8 mg/L, the suggested dosing regimens were "1 g (or 2 g), intravenous injection, q8 h". For elderly patients with CLcr equal to 50 mL/min, when the MIC was equaled to 1 mg/L, the suggested dosing regimens were "0.5 g, intravenous injection, q8 h""1 g, intravenous injection, q12 h". When the MIC was equal to 2, 4, 8 mg/L, the suggested dosing regimens were"0.5 g (or 1 g, or 2 g), intravenous drip for 0.5 h, q8 h". The appropriate dosing regimens of all the above protocols were above 96.6%. In the dosing regimen of "2 g, intravenous injection or intravenous drip 0.5 h, q8 h", C_{min}＞27.5 mg/L occurred in 40 times among the 1 000 times of simulation, indicating adverse reactions of the nervous system may occur. **CONCLUSIONS** For the elderly patients with renal insufficiency, the dosing regimen of meropenem should be adjusted accordingly with CLcr＝40 mL/min as the boundary, and the toxicity of nervous system should be considered at the same time.

KEYWORDS meropenem; Monte Carlo simulation; two-compartment; renal insufficiency; elderly patients; neurotoxicity

Δ**基金项目** 浙江省湖州市科学技术局项目（No.2020GY82）

＊**第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：群体药动学。E-mail：yhb5442387@163.com

＃**通信作者** 教授，硕士生导师，博士。研究方向：群体药动学。E-mail：ruijianzhong@126.com

美罗培南是一种碳青霉烯类抗菌药物，具有广谱的杀菌活性，尤其是对产超广谱β-内酰胺酶细菌的效果较好。已有不少研究表明，可以根据药动学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD）原理，通过蒙特卡罗模拟优化美罗培南的给药方案[1—4]，但是针对特殊人群、特殊病理生理状态的相关研究仍较少。为同时考虑年龄、肾功能等因素和个体间变异对药物浓度的影响，有研究者建议使用患者的群体药动学参数进行蒙特卡罗模拟，以评估药物使用方案[5—6]。

当前，针对老年患者采用二房室群体药动学模型进行蒙特卡罗模拟的研究未见报道。一般要求美罗培南的%$fT_{>4MIC}$应不低于40%，其中MIC是最低抑菌浓度，%$fT_{>4MIC}$是血浆中游离药物浓度超过4倍MIC的时间比例。但只有1个PD指标是不充分的，加之杨婷婷等[7]报告美罗培南的神经系统不良反应与谷浓度（C_{min}）有关，当C_{min}临界值为27.5 mg/L时，诊断特异性为88.9%。因此，为减少不良反应，美罗培南的PD达标参数宜新增“C_{min}≤27.5 mg/L”。基于此，本研究采用群体模型对美罗培南给药方案以蒙特卡罗模拟进行评估，并采用%$fT_{>4MIC}$≥40%和C_{min}≤27.5 mg/L 2个PD指标，兼顾细菌学疗效和安全性，为肾功能不全的老年患者使用美罗培南提供个体化用药参考。

1 方法

1.1 群体药动学模型和药效学指标的设定

采用Zhou等[8]的老年患者群体模型，详见公式（1）。式中，TVCL、TVV_1分别是中央室清除率（CL）和分布容积（V_1）的典型值；TVQ、TVV_2分别是外周室清除率（Q）和分布容积（V_2）的典型值，CLcr是肌酐清除率。TVCL、TVV_1、TVQ、TVV_2的个体间变异服从对数正态分布，个体内变异采用加法和常系数的混合效应模型。

$$\begin{cases} TVCL = 8.98 \times \left[1 + 0.018\,2 \times (CLcr - 55.3)\right] \\ TVV_1 = 16.1 \\ TVQ = 15.9 \\ TVV_2 = 12.0 \end{cases} \quad \cdots (1)$$

采用NONMEM 7.3软件的$SIM模块，模拟次数设置为1 000次，其微分方程见公式（2）。式中，A_1、A_2分别代表美罗培南在中央室和外周室的剂量。自编SAS代码直接估算%$fT_{>4MIC}$≥40%的次数占1 000次模拟中的比例，即达标概率（probability of target attainment，PTA），一般认为PTA在90%以上是最佳给药方案。同时计算当C_{min}≤27.5 mg/L的PTA，但该PTA没有合适的参考值，本文以实际数值报告。C_{min}由NONMEM 7.3软件直接给出，取终点时间的浓度。使用R version 3.5软件的ggplot2函数包完成绘图。

$$\begin{cases} dA_1/dt = -CL/V_1 \times A_1 - Q/V_1 \times A_1 + Q/V_2 \times A_2 \\ dA_2/dt = -Q/V_1 \times A_1 - Q/V_2 \times A_2 \end{cases} \quad \cdots (2)$$

为比较美罗培南一房室和二房室参数在药-时曲线上的差异，本研究绘制了如下3种情况的药-时曲线。A：采用经典的一房室药动学模型和最新发表的老年患者的美罗培南参数[9]；B：采用群体药动学二房室模型[8]，并设CLcr＝10 mL/min；C：采用群体药动学二房室模型[8]，并设CLcr＝50 mL/min。具体参数见表1。以美罗培南1 g（静脉滴注0.5 h，q12 h）、单次给药分别模拟给药后0、0.5、1、2、4、6、8、12 h的血药浓度。

表1 美罗培南一房室和二房室药动学参数比较

模型	CL/（L/h）	V_1/L	Q/（L/h）	V_2/L
A	8.70	9.8		
B	1.58	16.1	15.9	12
C	8.11	16.1	15.9	12

1.2 模拟方案

根据美罗培南说明书推荐，肾功能不全患者在CLcr≤50 mL/min时需要减少剂量。因此，本研究参考相关文献[10]将CLcr≤50 mL/min的患者细化成5组：重度肾功能不全（10 mL/min）1组，中度肾功能不全（20、30、40、50 mL/min）细分4个亚组。由于增加给药剂量、延长滴注时间和增加给药频率都可以显著提高PTA，故本研究根据文献[11—12]推荐设计给药剂量为0.5、1、2 g，根据说明书设置给药方式为静脉注射（持续6 min）和静脉滴注（0.5、3 h），给药频率为q12 h、q8 h，共计18种给药方案。因美罗培南的溶液稳定性较差，相关学者均建议滴注时间需控制在4 h内[13—15]，因此本研究未设计24 h持续滴注的给药方案。另外，根据说明书关于剂量的推荐，美罗培南的日剂量宜控制在6 g以内。

2 结果

2.1 群体药动学模型、药效学指标及房室比较结果

如图1所示，以MIC＝2 mg/L为例，一房室在分布相（0.5～6 h）存在浓度升高和下降曲线更陡峭的现象。一房室的%$fT_{>MIC}$比二房室更小，容易导致PTA误差，进而影响到方案评估。该图同时展示出了群体药动学模型相比经典药动学模型的优势，即同一个模型就可以表征2种肾功能不全患者的药-时曲线差异，清除率大的患者浓度曲线更低，意味着需要更大的剂量、更频繁地给药才能升高PTA。

2.2 模拟方案结果

模拟方案结果显示，中度肾功能不全患者（CLcr为20、30、40 mL/min）和重度肾功能不全患者（CLcr为10 mL/min）具有相似的给药方案，与中度肾功能不全患者

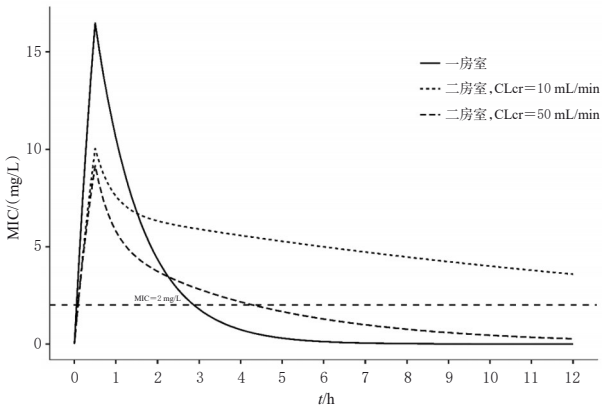


图1　美罗培南一房室和二房室的药-时曲线比较

（CLcr为50 mL/min）的患者给药方案不同，因此，CLcr在下文区分为≤40 mL/min和50 mL/min 2组。

如图2所示，当MIC≤0.5 mg/L，18种方案都适用于肾功能不全的患者，结合药物经济学和患者依从性，推荐“0.5 g，静脉注射，q12 h”（PTA≥94.2%）。

当MIC=1 mg/L且患者CLcr≤40 mL/min时，“0.5 g，静脉注射，q12 h”的方案不达标（PTA≤88.9%），其余方案均达标，推荐方案是“0.5 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”（PTA≥90.1%）或“1 g，静脉注射，q12 h”（PTA≥94.2%）。当MIC=1 mg/L且患者CLcr=50 mL/min时，“0.5 g，静脉注射，q12 h”和“0.5 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”的方案不达标（PTA≤87.4%），推荐方案是“0.5 g，静脉注射，q8 h”（PTA=96.3%）或“1 g，静脉注射，q12 h”（PTA=94.5%）。

当MIC=2 mg/L且患者CLcr≤40 mL/min时，“0.5 g，q12 h（无论何种给药方式）”和“1 g，静脉注射，q12 h”的方案不达标（PTA≤88.9%），推荐方案是“0.5 g，静脉注射，q8 h”（PTA=90.0%）或“1 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”（PTA=90.0%）。当MIC=2 mg/L且患者CLcr=50 mL/min时，“0.5 g，q12 h（无论何种给药方式）”“0.5 g，静脉注射，q8 h”“1 g，静脉注射，q12 h”“1 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”的方案均不达标（PTA≤87.5%），推荐方案是“0.5 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”（PTA=90.1%）。

当MIC=4 mg/L且患者CLcr≤40 mL/min时，剂量为0.5 g的任何方案、“1 g，q12 h（无论何种给药方式）”的方案均不达标（PTA≤89.3%），推荐方案是“1 g，静脉注射，q8 h”（PTA=90.1%）。当MIC=4 mg/L且患者CLcr=50 mL/min时，剂量为0.5 g的任何方案、“1 g，q12 h（无论何种给药方式）”“1 g，静脉注射，q8 h”的方案均不达标（PTA≤87.5%），推荐方案是“1 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”（PTA=91.0%）。

当MIC=8 mg/L且患者CLcr≤40 mL/min时，剂量为0.5 g和1 g的任何方案、“2 g，q12 h（无论何种给药方式）”的方案均不达标，推荐方案是“2 g，静脉注射，q8 h”。当MIC=8 mg/L且患者CLcr=50 mL/min时，0.5 g和1 g的任何方案、“2 g，q12 h（无论何种给药方式）”“2 g，静脉注射，q8 h”的方案均不达标，推荐方案是“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”。

当MIC≥16 mg/L时，所有的给药方案不达标（PTA≤87.8%）。推荐联合给药方案，例如多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类[16]。

对于PD指标C_{min}≤27.5 mg/L，所有推荐方案的PTA都在96.6%以上。0.5 g和1 g的所有方案的PTA都接近100%，但是“2 g，静脉注射，q8 h”和“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”方案的PTA都在96%左右，表明1 000次模拟中，约有40次模拟出现C_{min}>27.5 mg/L的情况，需要警惕发生神经系统不良反应。

综上所述，当MIC为1、2、4、8 mg/L时，CLcr≤40 mL/min和CLcr 50 mL/min的老年患者推荐的给药方案存在显著差异，“2 g，静脉注射，q8 h”和“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”的给药方案可能出现神经毒性，结果见表2。

3　讨论

美罗培南是第二代碳青霉烯类抗菌药物。因该药的血药浓度具有时间依赖性，临床常用%$fT_{>MIC}$作为抗菌效果的PD指标。由于耐碳青霉烯类的细菌出现，肖永红等[5]建议基于群体药动学和大量细菌敏感性结果进行蒙特卡罗模拟，预先评估给药方案的抗菌效果。但目前美罗培南的蒙特卡罗模拟研究集中在健康志愿者或特殊疾病患者，很少采用群体药动学参数，没有考虑到CLcr对药动学参数的影响，更没有考虑到个体间、个体内变异对美罗培南浓度的影响。

Zhou等[8]研究发现，美罗培南在老年患者群中的CL更低，且肾功能作为独立因素对美罗培南的清除率呈现线性相关影响。张芹[4]报道，与健康志愿者相比，老年患者的药物半衰期延长。采用特殊群体的药动学参数进行蒙特卡罗模拟，可以为老年患者的给药方案提供更准确的PTA。

本研究模拟结果显示，根据CLcr≤40 mL/min和CLcr=50 mL/min分组比根据中、重度肾功能不全分组更合适。CLcr=50 mL/min组通常都需要延长滴注时间或增加给药频率才能提高PTA。例如，CLcr≤40 mL/min的患者，当MIC=1 mg/L时，推荐“0.5 g，静脉滴注0.5 h，q12 h”或“1 g，静脉注射，q12 h”；当MIC=4 mg/L时，推荐“1 g，静脉注射，q8 h”；当MIC=8 mg/L时，推荐“2 g，静脉注射，q8 h”。而CLcr=50 mL/min的患者，当

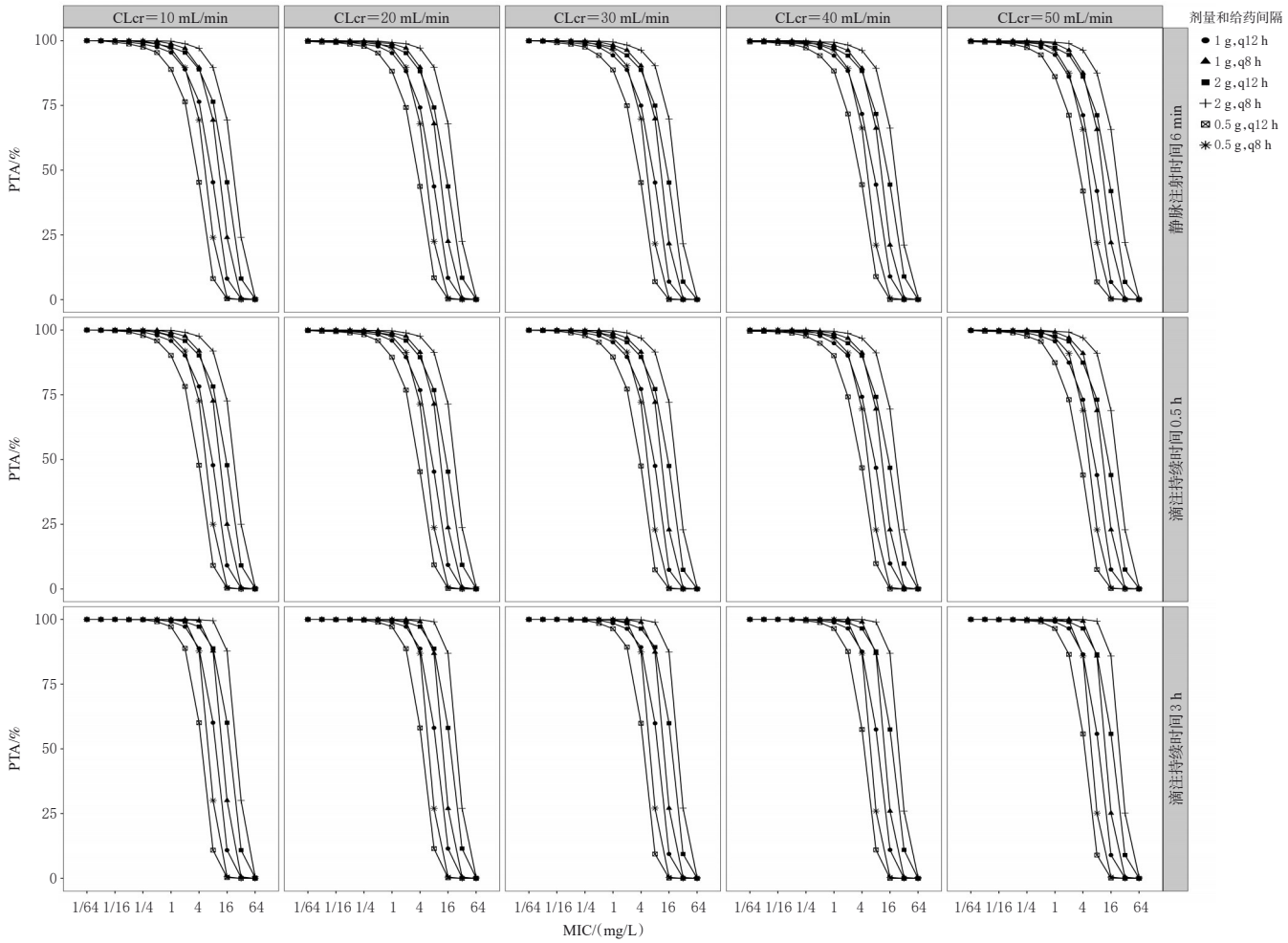


图2　老年患者肾功能不全时美罗培南在不同剂量和给药间隔下的PTA

表2　根据蒙特卡罗模拟得到的推荐方案

MIC/(mg/L)	CLcr/(mL/min)	不达标方案	推荐方案	推荐方案C_{min}≤27.5 mg/L的PTA
≤0.5	10～50	无[a]	0.5 g,静脉注射,q12 h	100%
1	10～40	0.5 g,静脉注射,q12 h	0.5 g,静脉滴注0.5 h,q12 h	100%
			1 g,静脉注射,q12 h	100%
1	50	0.5 g,静脉注射,q12 h	0.5 g,静脉注射,q8 h	100%
		0.5 g,静脉滴注0.5 h,q12 h	1 g,静脉注射,q12 h	100%
2	10～40	0.5 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h	0.5 g,静脉注射,q8 h	100%
		1 g,静脉注射,q12 h	1 g,静脉滴注0.5 h,q12 h	100%
2	50	0.5 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h	0.5 g,静脉滴注0.5 h,q8 h	100%
		0.5 g,静脉注射,q8 h		
		1 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h,q12 h		
4	10～40	剂量为0.5 g的任何方案	1 g,静脉注射,q8 h	99.9%～100%
		1 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h		
4	50	剂量为0.5 g的任何方案	1 g,静脉滴注0.5 h,q8 h	100%
		1 g,静脉注射,q8h		
		1 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h		
8	10～40	剂量为0.5、1 g的任何方案	2 g,静脉注射,q8 h	96.6%～96.7%
		2 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h		
8	50	剂量为0.5、1 g的任何方案	2 g,静脉滴注0.5 h,q8 h	96.7%
		2 g,静脉注射或静脉滴注0.5 h或静脉滴注3 h,q12 h		
		2 g,静脉注射,q8 h		
≥16	10～50	所有方案[b]	联合其他抗菌药物	

a:所有方案的PTA≥90%;b:所有方案的PTA≤90%

MIC＝1 mg/L时，推荐“0.5 g，静脉注射，q8 h”；当MIC＝4 mg/L时，推荐“1 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”；当MIC＝8 mg/L时，推荐“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”。模拟还发现，如果考虑神经系统不良反应发生率，CLcr≤40 mL/min的患者采用“2 g，静脉注射，q8 h”方案的PTA是96.6%～96.7%，CLcr＝50 mL/min的患者采用“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”方案的PTA是96.7%。虽然没有明确的C_{min}≤27.5 mg/L PTA最小值可作参考，但是仍需注意“2 g，静脉注射，q8 h”和“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”方案有约4%的概率C_{min}＞27.5 mg/L，即可能出现神经系统不良反应。

已有的研究中，有的没有考虑肾功能对模拟的影响[3,5—6]，有的未能关注老年特殊群体[1—2,4]，且研究结果有所差异。例如，邹雅敏等[2]推荐的最大剂量是“2 g，静脉滴注0.5 h，q6 h”，但本研究发现仅在MIC＝8 mg/L且CLcr＝50 mL/min时需要采用频率稍低的“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”的方案；叶龙强等[3]推荐，当MIC＝8 mg/L时宜采用“2 g，静脉滴注3 h，q8 h”，而本研究发现在CLcr≤40 mL/min时不需该方案，只需“2 g，静脉注射，q8 h”的方案即可。此外，有学者推荐持续微泵给药，由于美罗培南在体外稳定性较差[14]，本研究没有将24 h持续滴注作为设计方案。

综上所述，根据蒙特卡罗模拟结果，在为肾功能不全的老年患者设计美罗培南的给药方案时，需要同时考虑CLcr和神经系统毒性。当MIC为1、2、4、8 mg/L时，CLcr≤40 mL/min和50 mL/min的老年患者推荐的给药方案存在显著差异，“2 g，静脉注射，q8 h”和“2 g，静脉滴注0.5 h，q8 h”的给药方案可能出现神经毒性。

参考文献

[1] 张晨，滕文兵，刘香芳，等. 蒙特卡罗模拟优化CRRT脓毒症患者的美罗培南给药方案[J]. 今日药学，2019，29(3)：192-195.

[2] 邹雅敏，张迪，董亚琳. 美罗培南不同给药方案有效性与耐药风险的蒙特卡洛模拟[J]. 医药导报，2021，40(5)：664-669.

[3] 叶龙强，徐志伟，董绚绚，等. 美罗培南对产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的药效学研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(16)：1968-1972.

[4] 张芹. 应用蒙特卡罗模拟优化肺炎克雷伯菌感染时美罗培南的给药方案[J]. 现代医药卫生，2017，33(10)：1586-1588.

[5] 肖永红，胡云建. 亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮-舒巴坦和哌拉西林-他唑巴坦对医院获得革兰阴性菌感染治疗方案的蒙特卡洛模拟评估[J]. 中华内科杂志，2017，56(8)：595-600.

[6] 沈惠峰，张睢扬，常艳，等. 用SAS迭代及蒙特卡罗模拟优化美罗培南的使用[J]. 中国临床药理学与治疗学，2012，17(5)：529-535.

[7] 杨婷婷，姚慧，彭丽清. 重症感染患者美罗培南血药浓度与不良反应相关性研究[J]. 中国处方药，2021，19(11)：91-92.

[8] ZHOU Q T，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.

[9] 陈婷，黄晓会，陈霁晖，等. 老年患者美罗培南血药浓度监测结果分析及药物动力学研究[J]. 中国药师，2017，20(3)：402-404.

[10] 叶红波，芮建中，薛领. NONMEM法优化替考拉宁专家共识中肾功能不全时的治疗方案[J]. 中国现代应用药学，2019，36(15)：1959-1962.

[11] 周庆涛，贺蓓. 美罗培南个体化给药的研究进展[J]. 中国抗生素杂志，2009，34(5)：263-266，290.

[12] 洪冰，胡卢丰，章小敏，等. 美罗培南两步点滴法治疗重症监护病房严重感染的疗效分析[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(23)：2383-2386.

[13] FOY F，LUNA G，MARTINEZ J，et al. An investigation of the stability of meropenem in elastomeric infusion devices[J]. Drug Des Devel Ther，2019，13：2655-2665.

[14] 王君耀，方滢芝，阮邹荣. 美罗培南与4种注射液配伍后的稳定性考察[J]. 中国药学杂志，2003，38(9)：714-715.

[15] 李疆，仇群慧. 美罗培南与3种输液的配伍稳定性研究[J]. 中国药房，2014，25(29)：2764-2766.

[16] Chinese XDR Consensus Working Group，GUAN X，HE L，et al. Laboratory diagnosis，clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli：a Chinese consensus statement[J]. Clin Microbiol Infect，2016，22(Suppl 1)：S15-S25.

（收稿日期：2022-08-15　修回日期：2022-12-10）

（编辑：曾海蓉）