美罗培南药动学/药效学及特殊人群用药的研究进展Δ

徐红艳[1,2*]，黄　健[1,2]，武阿龙[1]，徐丙发[1,2#]（1.安徽医科大学第三附属医院药学部，合肥　230061；2.安徽医科大学药学院，合肥　230061）

中图分类号　R969.1；R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）13-1661-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.23

摘　要　美罗培南是治疗多药耐药菌感染的首选药物，已广泛应用于临床，但特殊人群的生理病理特征会对美罗培南的药动学/药效学（PK/PD）参数产生影响，临床应用时需根据患者特征制定个体化给药方案。因此，本文总结了美罗培南在特殊人群中的PK/PD特点和应用，推荐美罗培南在儿童患者中给予10～40 mg/kg，q8 h；在老年患者中给予1 g，q8～12 h；在肾功能不全、接受连续静脉-静脉血液滤过和连续静脉-静脉血液透析的患者中给予0.75 g，q8 h；在肾功能亢进患者中给予1 g，q8 h延长输注至3 h或2 g，q8 h；在肝硬化患者中给予2 g负荷剂量后再给予1 g，q8 h。

关键词　美罗培南；药动学；药效学；药物相互作用；治疗药物监测

Research progress in pharmacokinetics/pharmacodynamics and drug use of meropenem in special population

XU Hongyan[1,2], HUANG Jian[1,2], WU Along[1], XU Bingfa[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China; 2. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230061, China）

ABSTRACT　Meropenem is the first choice for the treatment of multi-drug-resistant bacterial infections, which has been widely used in clinical practice. However, the physiological and pathological characteristics of special populations have a significant impact on the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) parameters of meropenem, so it is necessary to develop individualized drug administration plan according to the characteristics of patients in clinical application. Therefore, this paper summarizes PK/PD characteristics and application of meropenem in special population, and recommends the dosage of meropenem as follows: 10-40 mg/kg, q8 h for children; 1 g, q8-12 h for elderly patients; 0.75 g, q8 h for the patients with renal insufficiency who received continuous veno-venous hemofiltration and continuous veno-venous hemodialysis; 1 g, q8 h prolonged infusion until 3 hours or 2 g, q8 h for patients with hyperrenal function; 1 g, q8 h after 2 g loading dose for patients with cirrhosis.

KEYWORDS　meropenem; pharmacodynamics; pharmacokinetics; drug interaction; therapeutic drug monitoring

美罗培南属碳青霉烯类抗菌药物，主要通过共价键与青霉素蛋白结合抑制细胞壁合成来发挥抗菌作用，具有抗菌谱广、抗菌活性强等优点，是治疗多药耐药菌感染的首选药物[1]。美罗培南属时间依赖性抗菌药物，血药浓度维持在最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）以上时间（即fT＞MIC）占给药间隔百分比（即%fT＞MIC）是其药动学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD）参数的主要指标[2]。美罗培南血浆中游离药物浓度（c_f）维持在30%～40%fT＞MIC时才能发挥有效抗菌作用；维持在60%～70%fT＞MIC时可达最大杀菌效果[2]。特殊人群的生理病理特征决定了美罗培南在体内的PK/PD特征，因此，有必要明确美罗培南在特殊人群中的PK/PD特点和应用。基于此，本文综述了美罗培南PK/PD特点及其在特殊人群中的应用，以期为美罗培南在特殊人群中的合理使用提供建议和参考。

Δ基金项目　安徽医科大学第三附属医院基础与临床合作研究提升计划培育专项（No.2022sfy016）

＊第一作者　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0551-62183192。E-mail：m15551656317@163.com

#通信作者　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学、药理学。电话：0551-62183936。E-mail：zcandxbf@163.com

1　美罗培南的PD

对于多药耐药菌，美罗培南是首选的抗菌药物[3－4]。Henderson等[3]研究表明，对于耐头孢曲松的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌导致的感染，美罗培南疗效明显优于哌拉西林他唑巴坦钠。美罗培南-瓦博巴坦是美国和欧洲批准的广谱碳青霉烯-β-内酰胺酶抑制剂，用于治疗并发尿路感染及其他严重的细菌感染，包括医院获得性肺炎和呼吸机相关肺炎。此外，近年来美国FDA批准了双硫仑联合美罗培南用于治疗携带*NDM*基因的细菌感染，14 mg/L双硫仑可使美罗培南对*NDM*阳性菌株的MIC下降75%～93.75%，这说明美罗培南联用双硫仑可有效治疗耐药菌感染[5]。

2　美罗培南的PK

健康志愿者静脉输注美罗培南1 g时，血浆峰浓度（c_{max}）为53.1～61.6 mg/L，消除半衰期（$t_{1/2}$）为1.0～1.4 h；

合用丙磺舒后，可使美罗培南$t_{1/2}$延长，血浆蛋白结合率降低[1]。美罗培南主要通过肾小球滤过经肾脏排泄，54%～79%药物以原型从尿液中排出，19%～27%以失活的代谢物形式排出，其在成人中的稳态表观分布容积（V_d）为12.5～20.7 L，表明其组织穿透力较好，可分布于各组织中[4,6]。美罗培南在肺泡中的浓度较高，约为血浆中药物浓度的61.8%[7]。正常情况下，美罗培南在脑组织中的分布较少，而在脑室炎患者中，随着蛋白质水平增加，美罗培南在脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中浓度也可达血浆中药物浓度的40%[8]。因此，明确美罗培南在各个组织中的分布特点，可为其剂量优化和个体化给药方案制定提供参考。

2.1 美罗培南的血液分布

在健康志愿者中美罗培南的c_f为总血浆药物浓度的98%，由于危重症患者病理生理的改变，美罗培南的c_f降低为62%，且总血浆药物浓度与c_f之间存在显著相关性（r=0.37，P=0.045），当总血浆药物浓度每增加1 mg/L时，c_f就增加0.5%[9]。因此，对于危重症患者，应增加美罗培南给药剂量或（和）延长输注时间，使其c_f达到有效抗菌浓度。Contejean等[10]通过蒙特卡洛模拟发现，MIC＜0.25 mg/L的患者，选择美罗培南1～2 g，q8 h短时间（30或60 min）输注的达标率（probability of target attainment，PTA）＞90%，能够实现抗菌药物治疗的理想目标；MIC＞0.25 mg/L的患者，选择美罗培南1～2 g，q24 h持续输注可使PTA=100%。因此，对于血液系统恶性肿瘤危重症患者，选择美罗培南6 g，q24 h持续输注，能够实现抗菌药物治疗的理想目标。

2.2 美罗培南的肺组织分布

美罗培南可渗透到肺泡上皮细胞表面衬液（epithelial lining fluid，ELF），健康志愿者接受美罗培南2 g静脉滴注后，以支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BAL）代表ELF，测得其中美罗培南浓度为血浆中的63%。当特殊人群患者的肺部组织发生病理生理改变时，美罗培南以标准剂量给药后，患者肺部组织的药物浓度将无法达到有效杀菌浓度，如肺移植患者BAL中美罗培南浓度仅为血浆中的34.2%[7]。根据动物实验与临床试验结果可知，可以通过增加美罗培南的给药剂量来提高肺部组织中美罗培南的药物浓度[11－12]。相关动物实验证实，高剂量（500 mg/kg，模拟人体6 g/d）美罗培南比正常剂量（150 mg/kg，模拟人体3 g/d）治疗肺炎疗效更好，且安全性无明显差异[11]。Benítez-Cano等[12]研究发现，患者（美罗培南初始负荷剂量为2 g）按1 g，q8 h或2 g，q8 h持续输注后，血浆和ELF中美罗培南浓度增加，且当给药方案调整到6 g/d时，可杀灭所有敏感分离株（MIC＜2 mg/L）。

2.3 美罗培南的脑组织分布

Hosmann等[13]研究发现，12例蛛网膜下腔出血患者脑组织中美罗培南浓度为血浆中的（11±6）%，为CSF中的3倍以上。脑膜炎患者CSF中美罗培南浓度随着CSF中蛋白水平的升高而升高，当CSF中蛋白水平为6 g/L时，CSF中美罗培南浓度为血浆中的40%。临床研究表明，延长输注时间可提高血浆中药物浓度，但会降低CSF中药物浓度，因此，对于脑膜炎患者应避免增加输注时间[7]。目前治疗脑室炎和脑膜炎的指南不建议在CSF中进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）[14]。为使治疗剂量最佳，Konig等[15]提供了一个根据患者的估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）以及CSF中蛋白水平调整美罗培南用量的剂量图，CSF中蛋白水平和eGFR之间的交点即为美罗培南的每日估计用药剂量（g/d或mg/h）。

2.4 其他

动物研究结果显示，美罗培南广泛分布于多数器官，其在血液、尿液中的浓度相对较高，在肝、肺、皮肤、子宫、卵巢、直肠、前列腺、甲状腺、气管和淋巴结中也有分布，但药物浓度约为血浆浓度的一半[16]。临床研究表明，健康志愿者注射1 h后，皮肤炎症渗出物、胰液、前列腺中均能检出美罗培南，其浓度分别为总血浆药物浓度的111%、6%和16.6%左右[17]。

3 特殊人群中美罗培南的用药调整方案

美罗培南具有线性动力学特征，进入人体后分布于各组织和体液中，从而达到有效浓度，但根据感染程度的不同，个体间也会存在差异。因此，临床应根据患者特殊的生理病理状态制定个体化给药方案，现笔者对特殊人群中美罗培南的用药调整方案进行阐述。

3.1 儿童患者

在新生儿及12岁以下儿童患者中，年龄和肌酐清除率是影响美罗培南PK变异的最重要协变量。婴幼儿肾功能尚不完全，肌酐清除率比成人平均低30%～40%，$t_{1/2}$延长至1.7 h。Ganguly等[18]建议对于出生日龄小于14 d的患儿，美罗培南的剂量应调整为20 mg/kg，q12 h；出生日龄大于14 d的患儿，美罗培南剂量应调整为30 mg/kg，q8 h；临床状态稳定且出生月龄大于3个月的儿童，美罗培南的标准给药方案为10～40 mg/kg，q8 h，静脉滴注0.5 h。Rapp等[19]研究表明，除严重肾功能衰竭的患儿外，对于MIC＞4 mg/kg的细菌感染，美罗培南60或120 mg/（kg·d）的持续输注，是达到50%、100%fT＞MIC目标的最佳给药方案。因此，危重症儿童应在临床医师的指导下增加给药剂量至60～120 mg/（kg·d），同时延长给药时间。

3.2 老年患者

老年患者各功能脏器衰竭、肾功能降低、肌酐清除率下降，美罗培南$t_{1/2}$明显延长，为成年患者的2.6倍，V_d也增大1倍，这说明老年患者的美罗培南PK特点与健康年轻受试者有很大的不同。临床上常根据肌酐清除率来制定给药方案[20]，当肌酐清除率水平为10～25 mL/min时，美罗培南推荐剂量为0.5 g，q12 h；当肌酐清除率水

平为25～50 mL/min时，美罗培南推荐剂量为1 g，q12 h；当肌酐清除率水平为50～90 mL/min时，美罗培南推荐剂量为1 g，q8 h；当肌酐清除率水平为100～130 mL/min时，美罗培南推荐剂量为1 g，q8 h或2 g，q8 h；当肌酐清除率水平为130～250 mL/min时，美罗培南推荐剂量为2 g，q8 h。老年患者的肌酐清除率范围为27～77 mL/min[21]，因此建议老年患者给予1 g，q8～12 h。

3.3 肾功能不全患者

美罗培南主要经肾脏以尿液形式排泄，由于肾功能不全患者的肌酐清除率下降，美罗培南在尿液中的排泄速度也有所减慢，从而导致其在肾脏蓄积；如在终末期肾病的无尿患者中，美罗培南的$t_{1/2}$延长至13.7 h；在未接受肾脏替代治疗的肾功能不全患者中，美罗培南的V_d增加至19.65～26.71 L、$t_{1/2}$增加至4.59～5.73 h[22]。因此，在临床使用中，应考虑美罗培南的肌酐清除率，从而作出相应的调整。如当肌酐清除率水平为26～50 mL/min时，美罗培南的推荐剂量为1 g，q12 h；当肌酐清除率水平为10～25 mL/min时，美罗培南的推荐剂量为0.5 g，q12 h，静脉滴注；当肌酐清除率水平＜10 mL/min时，美罗培南的推荐剂量为0.5 g，q24 h[20]。另外，在接受肾脏替代疗法的患者中，透析治疗模式和滤过膜材料、面积、吸附性以及透析液流速等因素均会对美罗培南的PK产生影响。Chaijamorn等[23]建议，对于接受连续静脉-静脉血液滤过和连续静脉-静脉血液透析的危重症亚洲患者，推荐使用美罗培南的剂量为0.75 g，q8 h。

3.4 肾功能亢进患者

肾功能亢进（augmented renal clearance，ARC）即肾脏对药物的清除能力增强，当患者肌酐清除率＞130 mL/min时认为出现ARC[24]。相关研究证实，对于ARC患者，可通过增加美罗培南剂量、改变输注方式来调整用药方案，且改变输注方式比增加给药剂量更好[25]。Lee等[26]研究表明，对于肌酐清除率水平在130～170 mL/min的患者，美罗培南1 g，q8 h延长输注至3 h或2 g，q8 h可使PTA达到90%。对于肌酐清除率水平为170～250 mL/min的患者，Tamatsukuri等[27]根据治疗经验给予美罗培南2 g，q8 h延长输注至3 h后，可使PTA达到90%。Selig等[28]研究表明，ARC患者的PTA若想达到MIC为2 mg/L的病原菌靶值目标，美罗培南给药方案应调整为2 g，q8 h或者3 g持续输注1 d。因此，笔者建议ARC患者应给予美罗培南1 g，q8 h延长输注至3 h或2 g，q8 h。

3.5 肝硬化患者

美罗培南主要经肾脏排泄，故一般认为在肝硬化患者中，不需要调整美罗培南的用药方案。但近年来研究发现，由于肝硬化患者伴随腹水病变，大部分美罗培南分布到腹水中（即V_d增加），而其他组织中美罗培南的分布减少[29－30]。此外，由于肝硬化相关感染最主要为多药耐药菌感染[31]，给予该类患者常规剂量的美罗培南，将无法发挥有效抗菌作用。因此，Bastida等[29]和Grensemann等[30]建议肝硬化患者给予2 g负荷剂量后再给予1 g，q8 h。

4 结语

本文通过回顾美罗培南在特殊状态人群中的PK/PD研究发现，年龄、肌酐清除率、透析治疗模式和滤过膜材料、V_d分别是影响儿童、老年、肾功能亢进、肾功能不全、肝硬化患者美罗培南剂量调整最重要的协变量。因此，建议在临床应用中将美罗培南的剂量调整为：儿童患者给予10～40 mg/kg，q8 h；老年患者给予1 g，q8～12 h；肾功能亢进患者给予1 g，q8 h延长输注至3 h或2 g，q8 h；肾功能不全、接受连续静脉-静脉血液滤过和连续静脉-静脉血液透析的患者给予0.75 g，q8 h；肝硬化患者给予2 g负荷剂量后再给予1 g，q8 h。特殊人群抗菌治疗成功的关键，一方面在于初始治疗时临床医师选择合适的给药方案；另一方面在于用药过程中临床药师及时根据患者的病情变化及TDM结果协助临床医师调整用药方案。因此，建议临床医师与临床药师紧密合作，共同制定个体化用药方案。

参考文献

[1] KONG L T，TANG Y，ZHANG X H，et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of meropenem for the treatment of nosocomial pneumonia in intracerebral hemorrhage patients by Monte Carlo simulation[J]. Ann Pharmacother，2017，51(11)：970-975.

[2] BOONPENG A，JARURATANASIRIKUL S，JULLANGKOON M，et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical outcomes of meropenem in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother，2022，66(11)：e0084522.

[3] HENDERSON A，PATERSON D L，CHATFIELD M D，et al. Association between minimum inhibitory concentration，beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study[J]. Clin Infect Dis，2021，73(11)：e3842-e3850.

[4] DUBINSKY S，MALIK P，HAJDUCEK D M，et al. Determining the effects of chronic kidney disease on organic anion transporter1/3 activity through physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. Clin Pharmacokinet，2022，61(7)：997-1012.

[5] DUBEY V，DEVNATH K，GUPTA V K，et al. Disulfiram enhances meropenem activity against NDM- and IMP-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. J Antimicrob Chemother，2022，77(5)：1313-1323.

[6] GROFT L M，CLAEYS K C，HEIL E L. An evaluation of meropenem/vaborbactam for the treatment of nosocomial pneumonia[J]. Expert Opin Pharmacother，2021，22(3)：265-271.

[7] PAAL M，SCHARF C，DENNINGER A K，et al. Target site pharmacokinetics of meropenem：measurement in human explanted lung tissue by bronchoalveolar lavage，microdialysis，and homogenized lung tissue[J]. Antimicrob Agents Chemother，2021，65(12)：e0156421.

[8] GERMOVSEK E, LUTSAR I, KIPPER K, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(7): 1908-1916.
[9] AL-SHAER M H, ALGHAMDI W A, GRAHAM E, et al. Meropenem, cefepime, and piperacillin protein binding in patient samples[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(1): 129-132.
[10] CONTEJEAN A, JAFFRELOT L, BENABOUD S, et al. A meropenem pharmacokinetics model in patients with haematological malignancies[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(10): 2960-2968.
[11] OSHIMA K, NAKAMURA S, IWANAGA N, et al. Efficacy of high-dose meropenem (six grams per day) in treatment of experimental murine pneumonia induced by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(1): e02056-e02016.
[12] BENÍTEZ-CANO A, LUQUE S, SORLÍ L, et al. Intrapulmonary concentrations of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia: a randomized pharmacokinetic trial[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 55.
[13] HOSMANN A, RITSCHER L, BURGMANN H, et al. Meropenem concentrations in brain tissue of neurointensive care patients exceed CSF levels[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(11): 2914-2922.
[14] OHATA Y, TOMITA Y, SUNAKAWA K, et al. Cerebrospinal pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of efficacy of meropenem in paediatric patients with bacterial meningitis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(3): 292-300.
[15] KONIG C, GRENSEMANN J, CZORLICH P, et al. A dosing nomograph for cerebrospinal fluid penetration of meropenem applied by continuous infusion in patients with nosocomial ventriculitis[J/OL]. 2022[2023-03-27]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35182756. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.017.
[16] MOON Y S, CHUNG K C, GILL M A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(Suppl 2): S249-S255.
[17] IKAWA K, KONDO N, NAKASHIMA A, et al. Penetration of meropenem into human pancreatic juice[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(5): 404-406.
[18] GANGULY S, EDGINTON A N, GERHART J G, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of meropenem in preterm and term infants[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(12): 1591-1604.
[19] RAPP M, URIEN S, FOISSAC F, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill children with different renal functions[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(1): 61-71.
[20] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 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(6): 409-446.
[21] SILVA M A, DIAS G, CARDOSO T. Correlation of estimated creatinine clearance and glomerular filtration rate in very elderly patients and antibiotic prescribing errors: cohort study [J]. Acta Med Port, 2021, 34(5): 335-341.
[22] HASSANPOUR R, ZIAIE S, KOBARFARD F, et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(6): 831-840.
[23] CHAIJAMORN W, RUNGKITWATTANAKUL D, PATTHARACHAYAKUL S, et al. Meropenem dosing recommendations for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. J Crit Care, 2020, 60: 285-289.
[24] ALMULHIM A S, AL-DAHNEEN B A, ALSOWAIDA Y S. Pharmacists' knowledge about the impact of augmented renal clearance on antimicrobial dosing in critically ill patients: a cross-sectional study[J]. Infect Dis Ther, 2020, 9(3): 599-608.
[25] RAZZAZZADEH S, DARAZAM I A, HAJIESMAEILI M, et al. Investigation of pharmacokinetic and clinical outcomes of various meropenem regimens in patients with ventilator-associated pneumonia and augmented renal clearance[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(5): 823-829.
[26] LEE D H, KIM H S, PARK S, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill Korean patients and effects of extracorporeal membrane oxygenation[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(11): 1861.
[27] TAMATSUKURI T, OHBAYASHI M, KOHYAMA N, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10): 834-840.
[28] SELIG D J, AKERS K S, CHUNG K K, et al. Meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with or without burn treated with or without continuous veno-venous haemofiltration[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(5): 2156-2168.
[29] BASTIDA C, HERNÁNDEZ-TEJERO M, AZIZ F, et al. Meropenem population pharmacokinetics in patients with decompensated cirrhosis and severe infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(12): 3619-3624.
[30] GRENSEMANN J, BUSSE D, KÖNIG C, et al. Acute-on-chronic liver failure alters meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with continuous hemodialysis: an observational study[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 48.
[31] PIANO S, SINGH V, CARACENI P, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1368-1380.

（收稿日期：2022-11-11　修回日期：2023-03-31）
（编辑：唐晓莲）