比阿培南药动学/药效学和治疗药物监测的研究进展Δ

陶兴隆[1*]，张　宇[2]，武玺坤[1]，马晓松[3]，张甜甜[1]，吴　瑕[1]，董维冲[1]，宋　宁[2]，张志清[1#]（1.河北医科大学第二医院药学部，石家庄　050200；2.河北医科大学第二医院感染性疾病科，石家庄　050200；3.河北医科大学第二医院预防保健处，石家庄　050200）

中图分类号　R969；R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）15-1915-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.23

摘　要　比阿培南是一种碳青霉烯类抗菌药物，用于治疗败血症、肺炎、肺脓肿、慢性呼吸道病变继发感染、复杂尿路感染、肾盂肾炎等疾病。本文对比阿培南药动学、药效学和治疗药物监测（TDM）方面的研究进行了综述，发现该药的药动学参数在健康受试者中无明显差异，多次给药无蓄积，但在重症患者以及肾功能异常患者中的药动学参数与健康受试者相比存在较大差异，导致常规治疗方案不能达到预期效果。在药效学方面，可通过增加给药频次、延长滴注时间来提高该药靶目标值的达标率；对于终末期肾病无尿患者的给药，可以延长间隔时间以避免药物蓄积；但对于重症感染患者，每日1.2 g的剂量仍不能很好地控制鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌引起的感染，这限制了其在重症患者中的应用。建议在重症或肾功能异常患者中对该药实施TDM并结合药动学模型探索最佳的给药方案，以保证该药游离血药浓度保持在最低抑菌浓度以上的时间占给药间隔时间的百分比（%fT＞MIC）在有效范围内，使该药在重症或肾功能异常患者中发挥更大疗效；对于无法进行TDM的医疗机构，可通过增加给药频次和延长滴注时间来使该药疗效最大化；针对耐药率较高的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及黏质沙雷菌引起的感染，可联合或者更换其他抗菌药物进行治疗。

关键词　比阿培南；药动学；药效学；治疗药物监测

Research progress in pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of biapenem

TAO Xinglong[1], ZHANG Yu[2], WU Xikun[1], MA Xiaosong[3], ZHANG Tiantian[1], WU Xia[1], DONG Weichong[1], SONG Ning[2], ZHANG Zhiqing[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050200, China; 2. Dept. of Infectious Diseases, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050200, China; 3. Dept. of Preventive Health Care, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050200, China）

ABSTRACT　Biapenem is a carbapenem antibiotic, and can be used for the treatment of sepsis, pneumonia, lung abscess, chronic respiratory lesions secondary infection, complex urinary tract infection and pyelonephritis, etc. This article reviewed the studies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring (TDM) of biapenem. The pharmacokinetic parameters of biapenem are not significantly different in healthy subjects, and there is no accumulation after multiple doses of biapenem. However, there are large differences in pharmacokinetic parameters in patients with severe disease and patients with abnormal renal function compared with healthy subjects, which leads to conventional treatment regimens not achieving the desired outcome. In terms of pharmacodynamics, biapenem can improve the rate of reaching the target value by increasing the frequency of administration and prolonging the infusion time. For patients with anuria in end-stage renal disease, dosing intervals can be extended to avoid drug accumulation. However, for patients with severe infection, a daily dose of 1.2 g still can not control infections caused by *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*, which limits its use in patients with severe disease. It is recommended to implement TDM in severe patients and patients with abnormal renal function, and explore the best dosing regimen for biapenem in combination with pharmacokinetic models to ensure that the time that the free blood concentration of biapenem remains above minimum inhibitory concentration as a percentage of the time between doses (%fT＞MIC) is within the effective range, so that biapenem can exert a greater efficacy in severe patients and patients with abnormal renal function. For medical institutions that cannot carry out TDM, the efficacy of biapenem can be maximized by increasing the frequency of administration and prolonging the infusion time. For infections caused by *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *Serratia marcescens* with high drug resistance rates, it is recommended to combine or replace other antibiotics.

KEYWORDS　biapenem; pharmacokinetics; pharmacodynamics; therapeutic drug monitoring

Δ **基金项目** 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金项目（No.YWJKJJHKYJJ-ZLTC2301）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药动学、药物相互作用。E-mail：long2273985@126.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、药物新制剂。E-mail：zhangzhq@medmail.com.cn

比阿培南（biapenem）是一种碳青霉烯类抗菌药物，2002年在日本上市，适用于治疗败血症、肺炎、肺脓肿、慢性呼吸道病变继发感染、复杂尿路感染、肾盂肾炎、腹膜炎和副肾炎。比阿培南对各种厌氧的革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌有很好的活性，在体外的效力与亚胺培南和美罗培南相似，对肠杆菌特别是产广谱β-内酰胺酶菌株的活性较高[1]。与已获批准的其他碳青霉烯类药物相比，比阿培南有几个药理上的优势：其一，它不是铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌的外排系统底物[2]，并且它对一些β-内酰胺酶具有固有的稳定性，从而可减少细菌的耐药性；其二，它对肾脱氢肽酶1（dehydropeptidase-1，DHP-1）稳定，因此不需要与DHP-1抑制剂联合使用[3]；其三，它导致惊厥的可能性较低，从而降低了患者的用药风险[4]。

目前的药动学（pharmacokinetics，PK）与药效学（pharmacodynamics，PD）研究发现，常规剂量的比阿培南在部分患者的体内暴露量不足，不能达到较好的治疗效果[5－6]。为了提高比阿培南的抗感染效果，有必要了解其PK、PD的特点，并根据患者的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）结果进行用药方案的调整。有鉴于此，本文拟对比阿培南的PK、PD以及TDM进行综述，为改善该药的临床治疗效果提供依据。

1　资料与方法

系统检索比阿培南PK、PD和TDM的相关文献，检索数据库为PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane、中国知网、万方数据库、维普网。检索日期为从建库至2022年12月6日。检索词为“biapenem”“peak concentration”“trough concentration”“pharmacokinetics”“Pop PK”“target attainment”“drug monitoring”“TDM”“pharmacodynamics”“dose calculation”“Monte Carlo method”“比阿培南”“治疗药物监测”“药代动力学”“药动学”“PK/PD”“药效学”“峰浓度”“谷浓度”“群体药动学”“PTA”“蒙特卡罗”。结果，检索到英文文献419篇、中文文献204篇，共计623篇，去重后剩余352篇，其中PK/PD及TDM研究共计64篇。将相关研究数据记录在Excel软件中进行分析。

2　比阿培南的PK特征

2.1　比阿培南在健康年轻受试者中的PK特征

比阿培南的PK研究多来自日本和中国。在健康年轻受试者中的多项PK研究显示，比阿培南多次给药后与单次给药后的PK参数比较无明显差异，在体内无蓄积（表1）。其给药剂量与峰浓度（c_{max}）、药时曲线下面积（$AUC_{0-\infty}$）成正比：给药剂量为300 mg时，其c_{max}为11.33～20.73 mg/L，$AUC_{0-\infty}$为16.40～44.60 mg·h/L；给药剂量为600 mg时，其c_{max}为24.80～38.22 mg/L，$AUC_{0-\infty}$为37.96～66.10 mg·h/L。其半衰期（$t_{1/2}$）、清除率（clearance rate，CL）、表观分布容积（apparent volume of distribution，V_d）在不同给药方案间没有明显差异，$t_{1/2}$为0.89～2.19 h，CL为9.98～18.14 L/h，V_d为11.38～30.53 L。在性别方面，由于男女体重存在差异，女性患者的c_{max}和$AUC_{0-\infty}$比男性稍高或稍大。另外，比阿培南在胆汁中的c_{max}低于在血浆中的值，CL随着肾功能的减弱而降低，24 h尿液中的原型药物回收率为60%，蛋白结合率为3.7%[18]。

2.2　比阿培南在老年受试者中的PK特征

研究发现，老年受试者与健康年轻受试者的$AUC_{0-\infty}$、总CL和肾CL有明显差异（表1），这3项指标与年龄呈正相关，但消除半衰期（$t_{1/2b}$）在两类受试者之间无明显差异；稳态分布容积随年龄增长有减小趋势，但不明显[17]。上述比阿培南参数与年龄相关的变化是由老年人体重减少和肾功能下降共同作用的结果；但在肾功能正常的老年受试者中，这些参数变化的幅度并不需要根据受试者年龄调整剂量[17]。

2.3　比阿培南在肾功能异常患者中的PK特征

在终末期肾病非持续血液透析患者中，90%的比阿培南从血液中被清除到透析液中，其在透析期间与透析后明显呈现二相消除，$t_{1/2}$分别为（1.16±0.12）h和（3.33±0.91）h；而在非透析时，其为单指数消除，$t_{1/2}$为（4.35±1.30）h。同时，其V_d从透析期间的（16.0±3.6）L减小到透析后的（10.8±7.3）L，CL也从（9.60±1.70）L/h下降到（2.14±0.91）L/h。

在终末期肾病无尿患者中，比阿培南在给药后12 h和24 h的血药浓度分别为（2.4±0.5）、（0.5±0.4）mg/L，超过了除铜绿假单胞菌以外的大多数病原体的最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC），提示对终末期肾病无尿患者的给药间隔时间可以延长到24 h[19]。

在持续血液透析的患者中，比阿培南的PK参数未见明显改变，其持续性血液滤过的CL为透析液流速和滤液流速之和，而非持续性血液滤过的CL存在个体差异，取决于患者残余肾功能和非肾CL[20－21]。

2.4　比阿培南在重症患者中的PK特征

陈亚芳等[22]在一项针对重症患者多次应用比阿培南后的群体PK研究中发现，比阿培南在重症患者中的PK参数与健康受试者相比存在很大差异，其在重症患者中的$t_{1/2}$、CL、V_d大约是在健康受试者中的2倍，但c_{max}约是健康受试者的1/3～1/2。

3　比阿培南的PD研究

比阿培南的PD研究多基于群体PK研究和蒙特卡罗模拟研究（表2）。这些研究主要考察了比阿培南不同给药方案在不同MIC上的达标概率（probability of target attainment，PTA）以及达到该MIC时的累积反应分数（cumulative fraction of response，CFR）两个指标。当PTA＞90%且位于该菌株MIC分布范围的上端，则认为该给药方案是有效治疗方案；当某给药方案针对某一细菌的CFR＞90%，则认为该方案对该细菌有最大的杀菌效应，为优选方案[31]。研究显示，当比阿培南游离血药浓度保持在MIC以上的时间占给药间隔时间的百分比

表1　比阿培南在健康年轻受试者和老年受试者中的PK特征

第一作者	研究对象	年龄($\bar{x}\pm s$或范围)/岁	性别	样本量/例	给药方案	滴注时间/min	$AUC_{0-\infty}$($\bar{x}\pm s$)/(mg·h/L)	CL($\bar{x}\pm s$)/(L/h)	c_{max}($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	$t_{1/2}$($\bar{x}\pm s$)/h	V_d($\bar{x}\pm s$)/L	t_{max}($\bar{x}$或$\tilde{x}\pm s$)/h
Liu[7]	健康受试者	24.10±1.91	男	5	单剂量,300 mg	–	20.37±1.22	14.73±1.22	13.78±1.31	1.05±0.10	22.30±1.20	0.67±0.00
			女	5			26.50±1.16	11.32±1.16	17.64±1.32	1.02±0.06	16.71±1.16	0.67±0.00
		24.90±3.07	男	5	单剂量,600 mg	40	37.96±1.16	15.81±1.16	24.80±1.13	1.12±0.06	25.42±1.18	0.67±0.00
			女	5			48.71±1.09	12.32±1.09	34.21±1.12	1.12±0.10	19.76±1.19	0.67±0.00
		24.10±1.91	男	5	多剂量,300 mg,q12 h	–	25.85±1.21	11.61±1.21	16.95±1.14	1.05±0.09	17.54±1.20	0.67±0.00
			女	5			28.48±1.08	10.53±1.08	20.19±1.12	1.07±0.20	16.05±1.20	0.67±0.00
刘一[8]	健康受试者	28.00～37.00	–	12	单剂量,300 mg	30	16.40±3.02	18.14±2.91	13.74±4.40	1.34±0.41	15.53±5.62	0.51±0.11
			–		多剂量,300 mg,q12 h		17.84±2.88	16.65±3.15	15.12±3.27	1.33±0.39	15.11±7.48	0.49±0.05
朱燕[9]	健康受试者	28.00±6.86	–	12	单剂量,300 mg	60	27.36±3.09	11.10±1.35	15.37±1.91	1.09±0.25	–	1.00±0.00
			–		多剂量,300 mg,q12 h		25.46±1.61	11.86±0.73	15.36±1.34	1.00±0.25	–	1.00±0.00
朱燕[10]	健康受试者	27.75±4.30	–	12	单剂量,300 mg	60	29.23±5.03	10.54±1.85	16.31±1.83	0.89±0.14	–	1.00±0.00
			–		单剂量,600 mg		61.23±8.75	9.98±1.39	34.51±3.74	0.93±0.08	–	1.00±0.00
胡玉钦[11]	健康受试者	23.00±2.00	男	5	单剂量,300 mg	40	24.15±4.57	12.85±2.87	14.95±3.58	1.08±0.10	19.93±4.82	–
			女	5	单剂量,300 mg		29.53±4.17	10.32±1.39	20.73±2.88	1.00±0.07	14.75±1.76	–
			男	5	单剂量,600 mg		47.80±8.16	12.83±2.05	33.32±7.16	1.09±0.07	20.09±2.73	–
			女	5	单剂量,600 mg		58.68±6.45	10.32±1.05	38.22±3.33	1.14±0.08	16.97±1.66	–
胡玉钦[12]	健康受试者	22.00±1.80	–	10	单剂量,300 mg	40	27.00±5.00	11.60±2.50	18.00±4.00	1.04±0.09	17.00±4.00	0.64±0.05
			–	10	多剂量,300 mg,q12 h		25.00±4.00	12.50±2.00	16.10±2.90	1.03±0.11	18.30±2.30	0.66±0.00
罗丽娜[13]	健康受试者	21.00～28.00	–	12	单剂量,300 mg	30	24.04±3.84	12.80±2.28	17.75±2.59	1.14±0.11	21.44±3.41	0.50
			–	12	单剂量,600 mg		47.27±7.26	12.98±2.14	35.32±4.60	1.17±0.12	22.57±4.80	0.50
			–	12	多剂量,300 mg,q12 h		24.99±3.34	12.21±1.73	19.76±2.83	1.19±0.26	20.84±4.65	0.50
冯彦来[14]	健康受试者	35.30±2.60	–	10	单剂量,300 mg	60	22.49±3.99	11.34±3.34	19.07±3.08	1.38±0.28	16.34±2.17	1.05±0.12
			–	10	单剂量,600 mg		47.31±0.52	11.86±2.42	35.60±0.05	1.52±0.06	17.05±3.01	1.06±0.16
			–	10	多剂量,300 mg,q12 h		25.64±2.91	12.01±3.85	18.96±6.03	1.59±0.13	16.56±3.14	1.21±0.23
张静[15]	健康受试者	23.40±2.20	–	24	单剂量,300 mg	40	26.97±3.78	11.23±1.61	17.67±2.62	1.23±0.17	11.38±3.21	0.68±0.05
			–	24	单剂量,600 mg		50.88±7.79	11.89±1.76	33.31±7.14	1.21±0.16	12.84±3.62	0.68±0.05
周颖[16]	健康受试者	37.00±3.00	–	10	单剂量,300 mg	60	18.68±4.70	17.02±4.02	11.33±2.72	1.28±0.30	30.53±6.09	1.00
			–	10	单剂量,600 mg		43.76±8.87	14.21±2.93	26.80±5.11	1.43±0.41	30.01±12.32	1.00
Kozawa[17]	健康受试者	23.00±3.50	–	5	单剂量,300 mg	60	26.60±4.00	11.50±1.80	14.20±2.20	1.51±0.42	17.70±3.20	–
	老年受试者	71.60±2.70	–	5	单剂量,300 mg		34.50±5.00	8.80±1.10	17.40±3.80	1.82±1.14	15.20±4.10	–
	老年受试者	77.80±1.90	–	5	单剂量,300 mg		44.60±6.40	6.80±0.90	20.20±3.30	1.75±0.23	13.70±2.70	–
	健康受试者	23.00± 3.50	–	5	单剂量,600 mg		66.10±7.30	9.20±0.90	33.20±2.70	2.19±0.64	17.10±1.50	–
	老年受试者	71.60±2.70	–	5	单剂量,600 mg		70.10±15.80	8.90±1.90	33.80±7.30	1.45±0.36	15.10±2.70	–
	老年受试者	77.80±1.90	–	5	单剂量,600 mg		91.90±15.00	6.70±1.20	40.20±7.60	1.59±0.18	13.40±3.10	–

–：无相关数据。

（%fT＞MIC）为30%（即30%fT＞MIC）时，PTA＞90%的MIC（$MIC_{PTA>90\%}$）在儿童患者血浆中最高可达16 mg/L[27]，在成人腹水中最高可达8 mg/L[30]；当靶目标为40%fT＞MIC时，不同给药方案在人血浆中的$MIC_{PTA>90\%}$最高为8 mg/L[26]，在胆汁中为1 mg/L[18]；当靶目标为75%fT＞MIC时，在人血浆中的$MIC_{PTA>90\%}$最高为1 mg/L[25]；当靶目标为80%fT＞MIC时，在人血浆中的$MIC_{PTA>90\%}$最高为4 mg/L[6]。该研究结果表明，随着比阿培南对病原菌MIC的上升，所有方案的PTA均下降；但通过增加用药频次、延长滴注时间可以显著提高PTA。多数比阿培南给药方案对肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌等病原菌的CFR均大于90%；在肠杆菌科细菌中，除黏质沙雷菌的耐药率较高（CFR最高为66.85%）以外，其余细菌对比阿培南均具有较好的敏感性[28]。另有研究表明，对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌，比阿培南不同给药方案在重症患者中的$MIC_{PTA>90\%}$最高为2 mg/L，CFR均小于90%，提示比阿培南1.2 g的日剂量针对该两种细菌仍显不足[5－6,23]。

肌酐清除率（creatinine clearance，CL_{cr}）与PTA呈负相关。在成人患者中CL_{cr}是PTA最重要的决定因素。研究表明，比阿培南不同给药方案在CL_{cr}为30 mL/min患者中的PTA显著高于CL_{cr}为60 mL/min或90 mL/min的患者[26]。另外，在儿科患者中开发的群体PK模型研究结果表明，CL_{cr}和体重是影响比阿培南药动学的最显著变量，CL_{cr}的下降和体重的增加会显著提高PTA[27]。

4　比阿培南的TDM

4.1　比阿培南的TDM靶目标值

比阿培南属于时间依赖性抗菌药物，%fT＞MIC是预测其抗菌效果的最好指标。一般而言，碳青霉烯类药物的TDM靶目标值在40%fT＞MIC时可维持较好的杀菌作用[32]。在重症患者中，当其游离血药浓度持续保持在MIC以上（100%fT＞1倍MIC）时，可获得较好的临床结局；也有更为激进的研究将靶目标值设定为100%fT＞4倍MIC，以获得更好的临床结局[33－34]，但现有的比阿培南给药方案很难达到100%fT＞4倍MIC。DALI研究结果显示，89%重症患者的PK/PD靶目标值

表2　基于蒙特卡罗模拟的比阿培南PD研究结果

作者	患者类型	病原菌	患者年龄($\bar{x}\pm s$或范围)/岁	样本量/例	模拟给药方案	靶目标值	最高$MIC_{PTA>90\%}$/(mg/L)
朱建国[23]	重症患者	鲍曼不动杆菌	59±17	30	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/3 h/4 h/两步滴注法（1.5～5.5 h）	40%fT>MIC	1
蔡艳[24]	健康受试者	－	23～37	－	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/1 h/2 h/3 h	40%fT>MIC	0.25
Hang[5]	重症患者	铜绿假单胞菌	59±17	30	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/1 h/2 h/3 h/4 h	40%fT>MIC	1
Dong[25]	下呼吸道感染患者	链球菌/大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌/屎肠球菌/铜绿假单胞菌/鲍曼不动杆菌/阴沟肠杆菌/黏质沙雷菌	77.1±8.0	111	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5～3 h	75%fT>MIC	1
Dong[6]	下呼吸道感染患者	大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌/铜绿假单胞菌/鲍曼不动杆菌/阴沟肠杆菌	75.4±13.7	124	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h，滴注0.5 h/3 h；600 mg，q12 h，滴注3 h；600 mg/1 200 mg，24 h持续滴注	40%fT>MIC	4
						80%fT>MIC	4
Ikawa[26]	－	铜绿假单胞菌/流感嗜血杆菌/肺炎链球菌/大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌	59.8±20.9	68	300 mg，q12 h/q8 h；600 mg，q12 h/q8 h；滴注时间0.5 h/3 h/持续滴注	40%fT>MIC	8
Ikawa[27]	儿童患者	铜绿假单胞菌/肺炎链球菌	9.1±4.1	25	5 mg/kg，q12 h/q8 h；10 mg/kg，q12 h/q8 h；滴注时间1 h	30%fT>MIC	16
汪继涛[28]	重症患者	大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌/阴沟肠杆菌/黏质沙雷菌/产气肠杆菌	59±17	30	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/1 h/2 h/3 h/4 h	40%fT>MIC	1
吴登科[29]	重症患者	铜绿假单胞菌	59±17	30	300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/1 h/2 h/3 h/4 h/持续滴注	40%fT>MIC	2
Akashita[20]	持续血液透析的患者	－	63.1±15.6		300 mg，q12 h/q8 h/q6 h；600 mg，q12 h；滴注时间0.5 h/1 h	40%fT>MIC	2
Ikawa[18]	肝胆胰术后行经皮经肝胆管引流术的患者	大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌/阴沟肠杆菌/铜绿假单胞菌	68.9±13.1	8	300 mg，q8 h；600 mg，q8 h；滴注时间0.5 h	40%fT>MIC	1（胆汁中）
Ikawa[30]	腹部手术患者	－	50.0±16.7	19	300 mg，q12 h/q8 h；600 mg，q12 h/q8 h；滴注时间0.5 h	30%fT>MIC	8（腹水中）

－：无相关数据。

达到了50%fT>MIC，63.2%的患者达到了100%fT>MIC，只有27.5%的患者达到了100%fT>4倍MIC[35]。因此，对于普通患者，比阿培南的TDM靶目标值下限可设置为40%fT>MIC；对于重症患者，建议监测其血药谷浓度（c_{min}），将TDM靶目标值下限设置为100%fT>MIC；由于该药在血药浓度超过2～4倍MIC时能发挥最好的杀菌作用，进一步增大血药浓度对大多数病原菌的杀菌作用并不会增强[34]，所以其TDM靶目标值的上限可设置为4倍MIC。

另外，在透析患者中，滤液和透析液的流速也是影响比阿培南靶目标值的因素[36]：在滤液和透析液的总流速分别为1.4 L/h和2.8 L/h时，比阿培南600 mg，q12 h滴注2 h方案的%fT>$MIC_{4\ \mu g/mL}$分别为50.2%和43.2%，其余方案均小于40%。

4.2　比阿培南的毒性阈值

在TDM实践过程中，除了需明确监测浓度的上下限以外，还应当在达到PK/PD靶目标值的同时，避免出现耐药性和药物毒性。有关β-内酰胺类药物的毒性阈值，头孢吡肟、美罗培南、哌拉西林均有报道[33]，但比阿培南的毒性阈值尚未见报道。2021年美国最新的一项PK研究探讨了更高剂量静脉滴注比阿培南的安全性和PK特征，其药物剂量为250～1 500 mg，q8 h，滴注时间3 h[37]。该研究结果显示，比阿培南1 250 mg，q8 h给药方案引起恶心、呕吐和皮疹的发生率较高；比阿培南1 g，q8 h给药方案的耐受性良好；采用750～1 000 mg，q8 h给药方案时，游离比阿培南质量浓度超过0.8 mg/L的持续时间可覆盖至少50%的给药间隔时间。

4.3　采样与测定

血浆的采样应基于PK/PD靶目标值。对于持续滴注方案，靶目标值通常表示为MIC的倍数，血样在首次给药后4～5个$t_{1/2}$方可采集；对于间歇性输液或延长输液方案，采样时间的选择通常与PK/PD靶目标值一致。如果将40%fT>MIC作为PK/PD靶目标值，可以在给药间隔的40%时间内采取血样；如果靶目标值被定义为MIC的倍数（即c_{min}/MIC），则使用c_{min}作为PK/PD靶目标值[38]。

比阿培南的血药浓度检测多采用高效液相色谱法或液相色谱-质谱联用法[39－40]。由于该药物不稳定，通常会加入3-（*N*-吗啉）丙磺酸来增加其稳定性。另外，不同血浆处理方法下的回收率存在差异——多数研究使用超速离心法处理血浆样品[11,39,41]，所得检测限较低，可满足TDM检测需求；而采用乙腈、高氯酸沉淀蛋白方法提取的回收率较低[14]，无法满足TDM检测需求。

4.4　比阿培南的MIC

MIC并不是随时可得，因此可以使用以流行病学数据为基础的替代MIC。最常用的替代MIC是由欧洲抗微生物药敏试验委员会和美国临床和实验室标准协会指定的流行病学临界值（epidemiological cut-off value，ECOFF）[34]。另外，MIC的测定通常使用微量二倍稀释法，而单个MIC值由于菌株间差异、实验室内部和实验室间的测量差异存在一定的局限性，故Mouton等[42]建议当实际测得的MIC值低于已公布的ECOFF时，使用ECOFF作为目标MIC；当实际测得的MIC值高于ECOFF时，则使用比测得值大至少2个2倍的稀释浓度作为靶浓度（如测得铜绿假单胞菌的MIC为16 mg/L时，则需要设定64 mg/L作为靶浓度）。

目前尚未见有关比阿培南的ECOFF说明，有文献推荐比阿培南的ECOFF为：MIC≤4 mg/L为敏感，MIC≥16 mg/L为耐药[43]。

4.5 比阿培南的个体化给药

TDM的主要目的是预测患者的血药浓度变化和实现个体化给药。基于群体PK研究结果和剂量调整软件来进行用药方案调整是精准治疗的趋势。目前，Bayesian反馈法是实现个体化给药的优选方法，其预测步骤是先建立群体PK模型，再根据患者个体特征和TDM测定的血药浓度预测出患者个体的PK参数，计算给药方案，最后实现个体化给药[44]。另外，陈文倩等[45]建立的%fT＞MIC计算模型可直接估算患者个体的PK参数，从而推断其%fT＞MIC水平，实现对碳青霉烯类药物个体化给药方案的调整。

5 结语

比阿培南主要经肾脏排泄。与健康受试者相比，比阿培南在重症及肾功能异常患者中的PK参数有很大差异；V_d和CL的改变会显著影响该药在体内的暴露量，进而影响其在不同MIC下的PTA和CFR。尤其在血液透析患者中，CL的变化可能导致常规治疗方案不能达到预期效果。针对终末期肾病无尿患者的给药，可以通过延长间隔时间以避免药物蓄积。而在重症患者中，针对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌引起的感染，使用比阿培南每日1.2 g的最大剂量，抗感染效果仍不理想，这限制了该药在重症患者中的应用。与其他碳青霉烯类药物相比，比阿培南与美罗培南的抗菌活性相当，且其肾毒性和中枢神经毒性低，具有较高的安全性。因此，在后续研究中，建议在保证安全性的前提下，对重症及肾功能异常患者进行TDM，并结合药敏试验以及PK模型探索比阿培南最佳的给药方案，保证%fT＞MIC这一靶目标在有效范围内，使该药在上述两类患者中发挥最大的作用，从而提高患者的临床治疗有效率，并减少耐药菌的产生。对于无法进行TDM的医疗机构，可通过对比阿培南增加给药频次和延长滴注时间来使其疗效最大化。针对耐药率较高的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌以及黏质沙雷菌引起的感染，若使用TDM优化治疗方案后，比阿培南仍不能达到理想的疗效，建议联合或者更换其他抗菌药物进行治疗。

参考文献

[1] PERRY C M, IBBOTSON T. Biapenem[J]. Drugs, 2002, 62(15): 2221-2235.

[2] LOMOVSKAYA O, NELSON K, RUBIO-APARICIO D, et al. Impact of intrinsic resistance mechanisms on potency of QPX7728, a new ultrabroad-spectrum beta-lactamase inhibitor of serine and metallo-beta-lactamases in enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6): e00552-e00520.

[3] HIKIDA M, KAWASHIMA K, YOSHIDA M, et al. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-Ⅰ from porcine and human renal cortex[J]. J Antimicrob Chemother, 1992, 30(2): 129-134.

[4] HORI S, KANEMITSU K, SHIMADA K. Relation between convulsant activity of biapenem, a new carbapenem, and its binding affinity to GABA receptor[J]. Chemotherapy, 1994, 42(Suppl 4): 115-120.

[5] HANG Y F, CHEN Y F, XUE L, et al. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 484-487.

[6] DONG J, XIONG W, CHEN Y C, et al. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(3): 202-209.

[7] LIU Y, LI Z, YANG C, et al. Tolerability and pharmacokinetics of biapenem following single and multiple intravenous administrations in healthy Chinese subjects: an open-label, randomized, single-center study[J]. Drug Res, 2013, 63(8): 396-403.

[8] 刘一，赵立波，荆珊，等. 注射用比阿培南单剂量及多剂量静脉滴注给药的人体药动学研究[J]. 中国药房，2011，22(10)：899-902.

[9] 朱燕，吕媛，魏敏吉，等. 注射用比阿培南健康人体连续给药药动学研究[J]. 中国抗生素杂志，2016，41(2)：149-152.

[10] 朱燕，肖永红，吕媛，等. 单次注射比阿培南在健康人体的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志，2012，28(3)：171-174.

[11] 胡玉钦，张运好，杨汉煜，等. 注射用比阿培南的健康人体药动学研究[J]. 中国药学杂志，2009，44(4)：299-302.

[12] 胡玉钦，杨汉煜，何颖娜，等. 高效液相色谱法测定人血浆中比阿培南的浓度及其药动学[J]. 中国新药与临床杂志，2008，27(7)：500-503.

[13] 罗丽娜，阳国平，张海龙，等. 注射用比阿培南在健康人体内的药动学[J]. 中国医药工业杂志，2011，42(9)：672-675.

[14] 冯彦来，文爱东，金鑫，等. HPLC法测定人血浆中比阿培南的浓度及其药动学研究[J]. 中国药房，2011，22(14)：1288-1290.

[15] 张静，郑莉，向瑾，等. 比阿培南在健康受试者体内的药物动力学研究[J]. 华西药学杂志，2010，25(6)：715-717.

[16] 周颖，许俊羽，赵侠，等. 中国健康受试者单剂量静脉注射比阿培南的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志，2010，26(4)：255-258.

[17] KOZAWA O, UEMATSU T, MATSUNO H, et al. Pharmacokinetics and safety of a new parenteral carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in elderly subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6): 1433-1436.

[18] IKAWA K, NAKASHIMA A, MORIKAWA N, et al. Clinical pharmacokinetics of meropenem and biapenem in bile

and dosing considerations for biliary tract infections based on site-specific pharmacodynamic target attainment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5609-5615.
[19] NAGASHIMA S, KOZAWA O, OTSUKA T, et al. Pharmacokinetics of a parenteral carbapenem, biapenem, in patients with end-stage renal disease and influence of haemodialysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 46(5): 839-842.
[20] AKASHITA G, HOSAKA Y, NODA T, et al. PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration[J]. J Pharm Health Care Sci, 2015, 1: 31.
[21] 肖仲祥, 陈朴, 邵传锋, 等. 比阿培南在连续性肾替代治疗患者中的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 256-260.
[22] 陈亚芳, 杭永付, 薛领, 等. 重症患者比阿培南群体药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(6): 478-482.
[23] 朱建国, 杭永付, 顾继红, 等. 蒙特卡洛模拟评价ICU鲍曼不动杆菌感染中比阿培南的给药方案[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(24): 2218-2222.
[24] 蔡艳, 张抗怀, 王娜, 等. 应用蒙特卡洛模拟法观察比阿培南在不同给药方案下的目标获取概率[J]. 药学服务与研究, 2015, 15(4): 257-260.
[25] DONG J, CHEN Y C, XIONG W, et al. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis [J]. J Chemother, 2016, 28(5): 403-410.
[26] IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy [J]. Chemotherapy, 2008, 54(5): 386-394.
[27] IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric patients[J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(2): 203-210.
[28] 汪继涛, 包健安, 顾继红, 等. 重症监护患者肠杆菌科细菌感染比阿培南给药方案的优化[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(5): 506-509.
[29] 吴登科, 薛领, 张险峰, 等. ICU铜绿假单胞菌感染中比阿培南给药方案的优化[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(11): 998-1002.
[30] IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, et al. Pharmacodynamic evaluation of biapenem in peritoneal fluid using population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(4): 339-343.
[31] 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.
[32] LODISE T P, LOMAESTRO B M, DRUSANO G L, 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.
[33] ABDUL-AZIZ M H, BRADY K, COTTA M O, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotics: defining the therapeutic range[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 19-31.
[34] WILLIAMS P, COTTA M O, ROBERTS J A. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of β-lactams and therapeutic drug monitoring: from theory to practical issues in the intensive care unit[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(4): 476-487.
[35] ABDUL-AZIZ M H, LIPMAN J, AKOVA M, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(1): 196-207.
[36] IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, et al. Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration[J]. J Infect Chemother, 2008, 14(1): 35-39.
[37] GRIFFITH D C, MORGAN E E, DUDLEY M N, et al. A phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of biapenem in healthy adult subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 65(5): e02612-e02620.
[38] DHAESE S, VAN VOOREN S, BOELENS J, et al. Therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics in the ICU[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(11): 1155-1164.
[39] IKEDA K, IKAWA K, IKEDA A, et al. A simple and rapid determination of biapenem in plasma by high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 844(1): 148-152.
[40] 钱亚芳, 杨旭萍, 蒋艳, 等. LC-MS/MS法测定人血浆中比阿培南浓度[J]. 中南药学, 2023, 21(2): 432-436.
[41] 李博涵, 彭秘, 封传华, 等. HPLC法测定人血清中游离比阿培南浓度及其在重症感染中的临床应用[J]. 药品评价, 2022, 19(14): 861-864.
[42] MOUTON J W, MULLER A E, CANTON R, et al. MIC-based dose adjustment: facts and fables[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(3): 564-568.
[43] HOBAN D J, JONES R N, YAMANE N, et al. *In vitro* activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1993, 17(4): 299-305.
[44] 陈文倩, 刘晓, 李朋梅, 等. 群体药物动力学在治疗药物监测中的应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(9): 855-859.
[45] 陈文倩, 杭永付, 张丹, 等. f%$T_{>MIC}$计算模型的建立及重症患者碳青霉烯类抗菌药物个体化用药方案的优化[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(15): 1313-1317.

(收稿日期: 2022-12-23 修回日期: 2023-07-13)
(编辑: 胡晓霖)