

- 慢性荨麻疹抗氧化指标和血流变学的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(3):670-673.
- [13] 宋红娟. 灭草汤和隔盐灸联合枸地氯雷他定片提高慢性荨麻疹的治疗效果[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(8):3830-3835.
- [14] 潘凯, 王玮蓁, 曾宪玉. 从“郁乃瘰”辨证治疗瘰疬的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(4):347-349.
- [15] 刘婷, 杨雪, 颜红炜. 卡介菌多糖核酸联合玉屏风颗粒治疗慢性荨麻疹的疗效及机制分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(4):735-738.
- [16] 刘军连, 王晓菲, 徐冰心, 等. 自身免疫性慢性荨麻疹患者外周血T淋巴细胞亚群检测和比例分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1):96-99.
- [17] YI Z, SHENG MM, CHEN MY. Detection and allergen analysis of serum IgE in pediatric patients with chronic urticaria [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(2):557-559.
- [18] 黄美艳, 唐于平, 尚尔鑫, 等. 当归-川芎药对不同制法与配伍抗氧化活性相互作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2):234-238.
- [19] 李伟霞, 王晓艳, 唐进法, 等. 基于PLS-DA和多指标综合指数法研究当归-川芎药对急性血瘀大鼠血清中血管活性物质和黏附分子的影响[J]. 药科学报, 2019, 54(11):1909-1917.
- [20] 熊传锋, 齐杰莹, 邓蓉, 等. 白芍总苷抑制小鼠T淋巴细胞体外增殖促进活化诱导细胞死亡[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1):118-124.
- [21] 刘欢媛, 嵇长久, 彭文文. 中药枳壳的化学成分研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(19):1627-1631.

(收稿日期:2020-09-24, 修回日期:2020-11-25)

引用本文:孙璐,孟丹丹,董海燕.应用蒙特卡罗模拟优化亚胺培南在重症病人鲍曼不动杆菌感染中的给药方案[J].安徽医药,2022,26(10):2106-2110.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.046.



◇ 医院药学 ◇

应用蒙特卡罗模拟优化亚胺培南在重症病人鲍曼不动杆菌感染中的给药方案

孙璐,孟丹丹,董海燕

作者单位:西安交通大学第一附属医院药学部,陕西 西安 710061

通信作者:董海燕,女,主任药师,硕士生导师,研究方向为药剂学及临床药学,Email:donghy@mail.xjtu.edu.cn

基金项目:西安市科技计划项目[20YXYJ0001(5)];西安交通大学第一附属医院基金(2018MS-13,2019ZYTS-01)

摘要: **目的** 优化亚胺培南在接受连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)和非CRRT重症病人鲍曼不动杆菌感染中的给药方案。**方法** 依据从1989年1月至2019年12月检索到的亚胺培南在重症病人中的药动学数据,分别以血浆中游离药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间比例($fT > MIC$)和 $fT > 4MIC$ 为目标值,应用蒙特卡罗模拟法评估不同给药方案下CRRT病人及非CRRT病人的达标概率(PTA),探索最佳给药方案。**结果** 以40% $fT > 4MIC$ 为目标值,当 $MIC \leq 2$ mg/L时,CRRT病人和非CRRT病人0.5 g、6小时/次,0.75 g、6小时/次,0.75 g、8小时/次,1 g、6小时/次和1 g、8小时/次的给药方案的PTA均能达到90%以上;当MIC为4 mg/L或8 mg/L时,CRRT病人和非CRRT病人1 g、6小时/次给药方案的PTA能达到90%以上。以100% $fT > MIC$ 为目标值,当 $MIC \leq 2$ mg/L时,CRRT病人和非CRRT病人0.75 g、6小时/次和1 g、6小时/次的给药方案的PTA能达到90%以上;当MIC为4 mg/L或8 mg/L时,仅CRRT病人1 g、6小时/次给药方案的PTA能达到90%以上。**结论** 对于鲍曼不动杆菌感染的CRRT重症病人,当 $MIC \leq 2$ mg/L时,无论以40% $fT > 4MIC$ 或100% $fT > MIC$ 为目标值,给予0.5 g、6小时/次即可获得较高PTA(>90%);与CRRT重症病人相比,非CRRT重症病人鲍曼不动杆菌感染时则需要提高亚胺培南剂量以期达到最佳疗效。

关键词: 亚胺培南; 重症病人; 蒙特卡罗模拟; 药动学/药效学; 鲍曼不动杆菌

Evaluation of imipenem dosing regimen for *Acinetobacter Baumannii* infection in critically ill patients using monte carlo simulation

SUN Lu, MENG Dandan, DONG Haiyan

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To optimize the dosage regimens of Imipenem using Monte Carlo simulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) and non-CRRT in *Acinetobacter baumannii* infections. **Methods** Based on the pharmacokinetic data of imipenem in critically ill patients retrieved from January 1989 to December 2019, the time ratio of free drug con-

centration over minimum inhibitory concentration (MIC) in Plasma $fT > MIC$ and $fT > 4MIC$ was the target value. The PTA of CRRT patients and non-CRRT patients under different dosing regimens was evaluated by Monte Carlo method, and the best dosing regimen was explored. **Results** Taking 40% $fT > 4MIC$ as the target value, when $MIC \leq 2$ mg/L, the PTA of administration regimen (0.5 g q6h, 0.75 g q6h, 0.75 g q8h, 1 g q6h and 1 g q8h) for CRRT patients and non-CRRT patients could reach more than 90%. When $MIC = 4$ mg/L or 8 mg/L, the PTA of administration regimen (1 g q6h) for CRRT patients and non-CRRT patients could reach more than 90%. Taking 100% $fT > MIC$ as the target value, when $MIC \leq 2$ mg/L, the PTA of administration regimen (0.75 g q6h and 1 g q6h) for CRRT patients and non-CRRT patients could reach more than 90%; when $MIC = 4$ mg/L or 8 mg/L, only the PTA of 1 g q6h administration regimen for CRRT patients can reach more than 90%. **Conclusion** For critically ill CRRT patients with *Acinetobacter baumannii* infection, when $MIC \leq 2$ mg/L, whether 40% $fT > MIC$ or 100% $fT > MIC$ is used as the target value, both for safety, 0.5g q6h can achieve effective treatment; compared with severe patients with CRRT, non-severe patients with *Acinetobacter baumannii* infection need to increase the dose of Imipenem in order to achieve the best effect.

Key words: Imipenem; Critically ill patients; Monte Carlo simulation; Pharmacokinetics/Pharmacodynamics; *Acinetobacter baumannii*

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)为非发酵革兰阴性菌,在环境中具有很强的持久性并能迅速传播且耐药性高,是当今医院内感染的重要条件致病菌^[1],已成为重症病人发生院内感染的噩梦,而鲍曼不动杆菌所致感染的充分治疗对于病人的生存至关重要。碳青霉烯类药物是鲍曼不动杆菌感染的首选药物,特别是在低碳青霉烯耐药区域,仍然是治疗的一线用药^[2]。然而,鲍曼不动杆菌易产生强获得耐药性的特点,使得恰当抗菌药物方案的制定显得尤为重要。亚胺培南(IMP)是临床上常用的碳青霉烯类抗菌药物,因具有抗菌谱广、抗菌作用强等优点而常用于重症病人鲍曼不动杆菌感染的治疗。然而,在重症病人中,病理生理的变化和其他干预措施的实行会影响到亚胺培南体内药动学(PK)特性,进而可导致药物治疗浓度改变,增加了用药不足或过度的风险,尤其是接受连续肾脏替代治疗(CRRT)治疗的病人。因此,对于接受CRRT治疗的重症病人,优化其亚胺培南使用时的给药方案对抗感染治疗至关重要。

尽管目前已有少数研究评价了重症病人中亚胺培南PK特性,然而,当这些病人发生鲍曼不动杆菌感染时,接受CRRT与否对亚胺培南给药方案优化的影响尚未见报道。因此本研究依据抗菌药物药动学/药效学(PK/PD)理论,拟通过蒙特卡罗模拟(MCS)优化CRRT及非CRRT重症病人的亚胺培南给药方案,以期为临床此类感染提供亚胺培南个体化给药方案参考,从而提高临床疗效,降低耐药产生,促进合理用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在PubMed、中国知网全文数据库(CNKI)、万方数据库等数据库进行文献搜索,检索年限为1989年1月至2019年12月。英文检索词包括: imipenem、pharmacokinetics、intensive care unit、

critically ill patients、carbapenems。中文检索词包括:亚胺培南、药物动力学、药物代谢动力学、药理学、重症监护室、重症、碳青霉烯等。寻找已公开发表的重症病人中使用亚胺培南的药动学数据,并将相关结果纳入研究。所有描述重症病人亚胺培南药动学的相关研究都进行了评估(图1)。

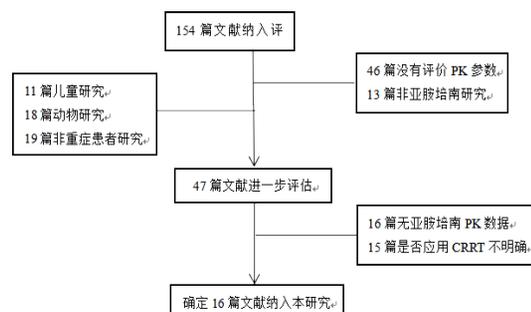


图1 重症病人亚胺培南药动学的相关研究流程图

1.2 亚胺培南对鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度(MIC)分布 微生物学数据选自中国细菌耐药监测研究公布的亚胺培南对鲍曼不动杆菌MIC的菌群分布^[3],结果见表1。

1.3 PK/PD分析 亚胺培南是时间依赖性抗菌药,其与临床疗效最相关的PK/PD指标为:游离药物浓度超过病原菌MIC的时间占比($fT > MIC$)。研究表明,在一般情况下对于碳青霉烯类药物,40% $fT > MIC$ 即可获得较好疗效^[4];但是,对于重症病人, $fT > 4 \sim 5$ MIC可最大限度地提高临床治愈的可能性^[5],也有研究建议这些病人碳青霉烯类药物 $fT > MIC$ 需达到100%才能获得好的临床治愈和细菌清除^[6]。因此,本研究分别计算亚胺培南不同给药方案的 $fT > MIC$ 和 $fT > 4MIC$ (计算公式如下)^[7],并且以40% $fT > 4MIC$ 和100% $fT > MIC$ 作为PK/PD目标值。

$$fT > MIC = \ln(\text{Dose} \times f \times Vd^{-1} \times MIC^{-1}) \times t_{1/2} \times 0.693^{-1} \times \tau^{-1} \times 100 \text{ (公式 1)}$$

$$f\%T > 4MIC = \ln(\text{Dose} \times f \times Vd^{-1} \times 4MIC^{-1}) \times t_{1/2} \times 0.693^{-1} \times \tau^{-1} \times 100\% \text{ (公式2)}$$

其中, Dose 为 24 h 给药剂量(mg); f 为游离药物百分数; $t_{1/2}$ 为生物半衰期(h); Vd 为表观分布容积(L); τ 为给药间隔(h)。

1.4 蒙特卡罗模拟 应用 Oracle Crystal Ball 软件(V 11.1.1.1.00)对亚胺培南的 9 种给药方案(即 0.5 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 0.5 g、12 小时/次, 0.75 g、6 小时/次, 0.75 g、8 小时/次, 0.75 g、12 小时/次, 1 g、6 小时/次, 1 g、8 小时/次, 1 g、12 小时/次)进行蒙特卡罗模拟, 通过模拟 10 000 例病人, 计算出亚胺培南达到 PK/PD 目标的达标概率(PTA), 以 PTA > 90% 作为最佳给药方案。对于所有给药方案, 均计算 MIC 在 0.125~16 mg/L 时 $fT > MIC$ 和 $fT > 4MIC$ 的 PTA。在模拟期间, 假定药动学参数清除率(CL)、表观分布容积(Vd)和 $t_{1/2}$ 服从正态分布, MIC 服从自定义分布, f 服从均匀分布, 置信区间设置为 95%。

2 结果

2.1 亚胺培南对鲍曼不动杆菌 MIC 值分布频率 亚胺培南对鲍曼不动杆菌 MIC 主要分布范围在 0.125~64 mg/L, MIC 分布频率见表 1。

2.2 亚胺培南在重症病人中的药动学参数 通过查阅已发表文献报道, 有 16 项研究报道了亚胺培南在接受 CRRT 和非 CRRT 的重症病人的体内药动学过程, 共有 333 例病人参与了这些研究, 其中接受

表 1 亚胺培南对鲍曼不动杆菌最低抑菌浓度(MIC)分布频率

MIC	分布频率/%	MIC	分布频率/%
0.125 mg/L	12.6	4 mg/L	0
0.25 mg/L	12.2	8 mg/L	3.3
0.5 mg/L	17.3	16 mg/L	14.5
1 mg/L	1.2	32 mg/L	31.4
2 mg/L	9.4	64 mg/L	19.1

CRRT 的重症病人 116 例, 接受非 CRRT 的重症病人 217 例^[8-23]。研究对象的年龄为 (59±6) 岁; 不同研究使用的亚胺培南剂量不同, 药动学研究结果显示, 亚胺培南在 CRRT 病人中的 CL 平均为 7.8 L/h, Vd 平均为 28.6 L; 亚胺培南在非 CRRT 病人中的清除率平均为 12.3 L/h, 表观分布容积平均为 29.4 L, 见表 2。

2.3 蒙特卡罗模拟 应用蒙特卡罗模拟法对重症病人中接受 CRRT 者及非 CRRT 者的亚胺培南 9 种不同给药方案的达标概率进行模拟, 分别以 40% $fT > 4MIC$ 、100% $fT > MIC$ 为目标值的模拟结果见图 2, 3。

2.3.1 以 40% $fT > 4MIC$ 为目标值的蒙特卡罗模拟以 40% $fT > 4MIC$ 为目标值对亚胺培南 9 种给药方案进行蒙特卡罗模拟, 结果表明, 随着 MIC 的增加, 不同给药方案的 PTA 值均呈下降趋势; 当 MIC ≤ 2 mg/L 时, CRRT 病人和非 CRRT 病人中 0.5 g 6 小时/次、0.75 g 6 小时/次、0.75 g 8 小时/次、1 g 6 小时/次和 1 g 8 小时/次等给药方案的 PTA 均能达到 90% 以上; 当 MIC = 4 mg/L 时, CRRT 病人 0.5 g 6 小时/次、0.75 g

表 2 接受 CRRT 或非 CRRT 的重症病人中亚胺培南的 CL 和 Vd 参数

组别	CL(L/h, $\bar{x} \pm s$)	Vd(L, $\bar{x} \pm s$)	例数	给药方案	研究类型
CRRT 病人/(第一作者/年份)					
Li S/2019 年 ^[8]	6.1 ^①	34.2 ^①	20	0.5 g、6 小时/次, 1 g、8 小时/次, 1 g、6 小时/次, 滴注 1 h	描述性
Mueller BA/1993 年 ^[9]	6.5±0.8	27.1±6.8	10	0.5 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 滴注 30 min	观察性
Tegeder, I/1997 年 ^[10]	7.3±1.7	24.3±7.7	12	0.5 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 滴注 30 min	描述性
Fish, DN/2005 年 ^[11]	8.7±1.1	35.1 ^①	12	0.5 g、8 小时/次, 0.5 g、12 小时/次, 滴注 30 min	描述性
Boucher, BA/2016 年 ^[12]	14.7±4.8	35.1±10.3	10	0.75 g、8 小时/次, 1 g、6 小时/次, 滴注 1 h	前瞻性
Afshartous, D/2014 年 ^[13]	7.2 ^①	33.1 ^①	26	0.5 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 0.5 g、12 小时/次, 滴注 30 min	随机对照
Hashimoto, S/1997 年 ^[14]	5.3±1.1	19.2±5.9	6	0.5 g、12 小时/次, 滴注 30 min	前瞻性
Keller, E/1989 年 ^[15]	6.2±0.7	19.4±2.0	10	0.5 g	描述性
Wen, A/2016 年 ^[16]	8.2 ^①	30.1 ^①	10	0.5 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 1 g、8 小时/次, 滴注 1 h	前瞻性、开放性
非 CRRT 病人/(第一作者/年份)					
杨洁/2018 年 ^[17]	8.4±3.3	24.1±13.4	25	0.5 g、6 小时/次, 1 g、8 小时/次, 滴注 3 h	前瞻性、观察性
Couffignal, C/2014 年 ^[18]	13.2 ^①	32.3 ^①	51	0.5 g、6 小时/次, 0.75 g、6 小时/次, 1 g、6 小时/次, 0.5 g、8 小时/次, 0.75 g、8 小时/次, 1 g、8 小时/次, 滴注 30 min	前瞻性、开放性
Lips, M/2014 年 ^[19]	18.4±7.8	37.9±10.9	22	0.5 g、6 小时/次, 1 g、8 小时/次, 滴注 30 min 和 3 h	随机性、开放性
Belzberg, H/2004 年 ^[20]	12.1±12.0	45.5±47.2	50	0.5 g、6 小时/次, 1 g、6 小时/次, 滴注 30 min	横断面研究
Sakka, S.G/2007 年 ^[21]	12.3±4.2	12.2±9.9	20	1 g、8 小时/次, 滴注 40 min	随机性、平行
Pajot, O/2015 年 ^[22]	13.2 ^①	30.2 ^①	39	0.5 g、8 小时/次, 0.75 g、8 小时/次, 1 g、8 小时/次, 滴注 30 min	前瞻性
张娟娟, 2013 ^[23]	8.7±0.5	23.9±0.3	10	1 g 滴注 2 h, 2 g 滴注 2 h	随机性

注: ①研究数据为平均值。

6小时/次、0.75 g 8小时/次、1 g 6小时/次和1 g 8小时/次给药方案的PTA均能达到90%以上;非CRRT病人0.5 g 6小时/次、0.75 g 6小时/次和1 g 6小时/次给药方案的PTA均能达到90%以上;当MIC=8 mg/L时,CRRT病人0.75 g、6小时/次和1 g、6小时/次给药方案的PTA均能达到90%以上,分别为90.80%和97.82%;非CRRT病人仅1 g、6小时/次输注给药方案的PTA能达到90%以上,为91.58%;当MIC=16 mg/L时,CRRT和非CRRT病人所有给药方案的PTA均未能达到90%以上。见图2。

2.3.2 以 $100\%fT > MIC$ 为目标值的蒙特卡罗模拟以 $100\%fT > MIC$ 为目标值对亚胺培南9种给药方案进行蒙特卡罗模拟,结果表明,当MIC ≤ 2 mg/L时,CRRT病人0.5 g、6小时/次,0.75 g、6小时/次,1 g、6小时/次和1 g、8小时/次的给药方案的PTA均能达到90%以上;非CRRT病人0.75 g、6小时/次和1 g、6小时/次给药方案的PTA均能达到90%以上;当MIC=4 mg/L时,仅CRRT病人0.5 g、6小时/次,0.75 g、6小时/次和1 g、6小时/次给药方案的PTA能达到90%以上;非CRRT病人所有给药方案的PTA均不能达到90%以上;当MIC=8 mg/L时,CRRT病人仅1 g、6小时/次给药方案的PTA能达到90%以上,为92.01%;非CRRT病人所有给药方案的PTA均未能达到90%以上;当MIC=16 mg/L时,CRRT和非CRRT病人所有给药方案的PTA均未能达到90%以上。见图3。

3 讨论

本研究范围涵盖了一系列不同的CRRT模式,包括连续动静脉血液滤过(CAVH)、连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)和连续动静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)等。由于亚胺培南的药动学参数不同CRRT模式下存在的差异不大,如Fish等^[11]的研究中,研究数据显示亚胺培南在接受CVVHDF与CVVH的病人中的药动学参数不同,但差异无统计学意义;Li等^[24]的研究中CVVH和CVVHDF透析方法在药物透析清除率方面差异无统计学意义,因此,本研究对不同CRRT模式的亚胺培南文献进行了整体比较。

本研究中,我们回顾了已发表文献中重症病人使用亚胺培南的PK特性^[8-23],结果表明,在以往的研究中,无论是接受CRRT者还是非CRRT者,其CL与Vd在不同研究中差别较大,分别为(5.3~14.7 L/h比8.4~18.4 L/h)和(19.2~35.1 L比12.2~45.5 L),这些差异考虑与研究人群的不同有关^[25]。进一步结合病原菌MIC,本研究采用不同的PK/PD目标值,对接受CRRT和非CRRT的重症病人治疗鲍曼不动杆菌

感染的给药方案分别进行了优化模拟,结果表明,在MIC ≤ 2 mg/L时,以 $40\%fT > 4MIC$ 为目标值,无论是否进行CRRT,0.5 g、6小时/次,0.75 g、6小时/次,0.75 g、8小时/次,1 g、6小时/次和1 g、8小时/次均可获得满意的PTA($>90\%$),而鉴于高剂量情况下亚胺培南更易发生癫痫的不良反应^[26],从安全性角度考虑,0.5 g、6小时/次对抗MIC ≤ 2 mg/L的鲍曼不动杆菌感染即可,这与Li、Xie^[8]的研究结果基本一致。但是,与上述结果不同,当目标值为 $100\%fT > MIC$ 时,对于CRRT病人,提高给药频次为每日4次(0.5 g、6小时/次,0.75 g、6小时/次,1 g、6小时/次)均可达较高PTA($>90\%$),对于这些病人给予0.5 g、6小时/次即可,对于非CRRT病人,如果以 $100\%fT > MIC$ 为目标值则需要较高剂量(如0.75 g、6小时/次)。

另一方面,就PK/PD目标值而言,已有研究表明碳青霉烯类的消耗量正在不断增加,同时革兰氏阴性菌对碳青霉烯的耐药性也在不断增加^[27],因此,为了避免碳青霉烯类耐药的发生,随着MIC增高(如 ≥ 4 mg/L),采用 $100\%fT > MIC$ 目标值并兼顾安全性的给药方案将更有利于达到较好疗效。

此外,本研究中仍存在一些不足之处,研究中通过蒙特卡罗模拟确定的最佳给药方案仅为理想方案,研究结果的实际价值仍需进一步在真实世界病人中进行验证。

综上所述,本研究中我们基于PK/PD理论对于鲍曼不动杆菌感染的重症病人使用亚胺培南的给药方案进行了模拟优化,结果表明,对于接受CRRT者,目前使用的亚胺培南给药方案在MIC ≤ 2 mg时达到了良好的目标;而对于非CRRT者,更严格的目标值($100\%fT > MIC$)下,需同时考虑给药频次与给药剂量,0.75 g、6小时/次的剂量方案即可达到较好PTA($>90\%$)。另外,随着MIC的增加(≥ 4 mg/L),亚胺培南对鲍曼不动杆菌的敏感性降低,为减缓耐药的发生,建议考虑使用较严格的目标值($100\%fT > MIC$),这种情况下,接受CRRT的重症病人在亚胺培南给药方案制定时需兼顾给药频次与给药剂量进行优化,并建议结合治疗药物监测来达到临床用药的有效安全,而非CRRT的重症病人则建议使用敏感性更好的抗菌药物。

(本文图2,3见封三)

参考文献

- [1] 周东升,林荣,沈志君,等.耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌分子流行病学研究[J].安徽医药,2011,15(2):181-183.
- [2] GARNACHO-MONTERO J, DIMOPOULOS G, POULAKOU G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU[J]. Intensive Care Med, 2015,

- 41(12): 2057-2075.
- [3] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究2017-2018革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2508-2528.
- [4] 刘晓东, 于丹, 张智洁, 等. 应用蒙特卡罗模拟对铜绿假单胞菌感染的抗菌药物方案评价[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(23): 2817-2821, 2826.
- [5] SINNOLLAREDDY MG, ROBERTS MS, LIPMAN J, et al. β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(6): 489-496.
- [6] BOIDIN C, MOSHIRI P, DAHYOT-FIZELIER C, et al. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: a narrative review [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(1): 87-109.
- [7] MOUTON JW, DUDLEY MN, CARS O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(5): 601-607.
- [8] LI S, XIE F. Population pharmacokinetics and simulations of imipenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(1): 98-105.
- [9] MUELLER BA, SCARIM SK, MACIAS WL. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration [J]. *Am J Kidney Dis*, 1993, 21(2): 172-179.
- [10] TEGEDER I, BREMER F, OELKERS R, et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(12): 2640-2645.
- [11] FISH DN, TEITELBAUM I, ABRAHAM E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6): 2421-2428.
- [12] BOUCHER BA, HUDSON JQ, HILL DM, et al. Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin burn intensive care unit patients undergoing high-dose continuous venovenous hemofiltrations [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12): 1229-1237.
- [13] AFSHARTOUS D, BAUER SR, CONNOR MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1): 170-171.
- [14] HASHIMOTO S, HONDA M, YAMAGUCHI M, et al. Pharmacokinetics of imipenem and cilastatin during continuous venovenous hemodialysis in patients who are critically ill [J]. *ASAIO J*, 1997, 43(1): 84-88.
- [15] KELLER E, FECHT H, BÖHLER J, et al. Single-dose kinetics of imipenem/cilastatin during continuous arteriovenous haemofiltration in intensive care patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1989, 4(7): 640-645.
- [16] WEN A, ZHE L, YU J, et al. Clinical validation of therapeutic drug monitoring of imipenem in spent effluent in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a pilot study [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153927. DOI: 10.1371/journal.pone.0153927.
- [17] 杨洁. 严重感染/感染性休克对亚胺培南PK/PD影响的临床研究[D]. 南京: 东南大学, 2018.
- [18] COUFFIGNAL C, PAJOT O, LAOUÉANAN C, et al. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(5): 1022-1034.
- [19] LIPŠ M, SILLER M, STROJIL J, et al. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(4): 358-362.
- [20] BELZBERG H, ZHU J, CORNWELL EE, et al. Imipenem levels are not predictable in the critically ill patient [J]. *J Trauma*, 2004, 56(1): 111-117.
- [21] SAKKA SG, GLAUNER AK, BULITTA JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3304-3310.
- [22] PAJOT O, BURDET C, COUFFIGNAL C, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(5): 1487-1494.
- [23] 张娟娟. 比较成人脓毒血症患者采用不同负荷剂量的亚胺培南/西司他丁的药代动力学/药效学参数差异[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [24] LI Z, BAI J, WEN AP, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with imipenem [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(8): 1564-1577.
- [25] 郭玲, 罗雪梅, 梁培, 等. 高效液相色谱法测定重症患者亚胺培南血药浓度及PK/PD达标率研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1598-1601.
- [26] CANNON JP, LEE TA, CLARK NM, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(8): 2043-2055.
- [27] PATRIER J, TIMSIT JF. Carbapenem use in critically ill patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(1): 86-91.

(收稿日期: 2021-04-12, 修回日期: 2021-08-19)