

引用本文:陆瑾,曹露露,蒙钟经,等.美罗培南治疗重症感染病人的疗效及药物浓度的影响因素研究[J].安徽医药,2023,27(4):830-834.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.046.



◇药物与临床◇

## 美罗培南治疗重症感染病人的疗效及药物浓度的影响因素研究

陆瑾<sup>1,2</sup>,曹露露<sup>1,2</sup>,蒙钟经<sup>1,2</sup>,刘中秋<sup>1,2</sup>,展冠军<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>南京市大厂医院药剂科,江苏 南京210048;

<sup>2</sup>东南大学附属中大医院药剂科,江苏 南京210009

通信作者:展冠军,女,副主任药师,研究方向为临床合理用药,Email:13776653295@163.com

基金项目:江苏省药学会-奥赛康医院药学基金(A201835);南京市药学会-常州四药医院药学科研基金(2019YX027)

**摘要:** 目的 研究影响重症加强护理病房(ICU)重症感染病人美罗培南疗效及其药物浓度的因素。方法 采用回顾性分析方法,选取南京市大厂医院2018年1月至2019年12月ICU出院或转出的使用美罗培南的重症感染病人95例,收集病人病史资料及相关的病理生理指标,包括体质量、性别、年龄、剂量、血肌酐及原发病等相关信息,通过菌株分布、感染情况、临床有效率及药代动力学/药效学(PK/PD)效应、统计分析影响美罗培南疗效及药物浓度的因素。结果 95例病人中,根据感染指标与疗效判断,最终好转64例,好转率为67.37%。重症感染的病人中,美罗培南PK/PD靶目标应达到80% T>MIC或更高。Spearman相关分析结果显示美罗培南谷值与年龄( $r=0.43, P<0.001$ )、血肌酐( $r=0.43, P<0.001$ )、肌酐清除率( $r=-0.53, P<0.001$ )和出入量( $r=-0.30, P=0.004$ )相关;峰值与体质量( $r=-0.22, P=0.003$ )、每日总剂量( $r=-0.21, P=0.045$ )和出入量( $r=-0.25, P=0.016$ )相关。多重线性回归结果显示:年龄( $t=2.02, P=0.046$ )、血肌酐( $t=7.17, P<0.001$ )是谷值的影响因素,谷值= $-7.619+0.104\times$ 年龄 $+0.111\times$ 血肌酐;每日总剂量是峰值的影响因素( $t=1.99, P=0.049$ ),峰值= $28.211+4.076\times$ 每日总剂量。结论 重症感染病人美罗培南的药物浓度受年龄、血肌酐及每日总剂量的影响,有必要根据病人特定的条件,个体化设计美罗培南的用法用量来提高其临床疗效。

**关键词:** 美罗培南; 细菌感染; 年龄因素; 肌酐; 药物浓度; 疗效

### Study on factors affecting the efficacy and drug concentration of meropenem in the treatment of patients with severe infections

LU Jin<sup>1,2</sup>, CAO Lulu<sup>1,2</sup>, MENG Zhongjing<sup>1,2</sup>, LIU Zhongqiu<sup>1,2</sup>, ZHAN Guanjun<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Nanjing Dachang Hospital, Jiangsu, Nanjing 210048, China;<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Southeast University, Jiangsu, Nanjing 210009, China

**Abstract:** **Objective** To study the factors that affect the efficacy and drug concentration of meropenem in patients with severe infections in the intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective analysis was used to select 95 patients with severe infections discharged or transferred from the ICU with meropenem from January 2018 to December 2019 at Nanjing Dachang Hospital; to collect patient history data and relevant pathophysiological indicators, including information related to body mass, sex, age, dose, blood creatinine and primary disease; and to statistically analyze the factors affecting the efficacy and drug concentration of meropenem through strain distribution, infection status, clinical effectiveness and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) effects. **Results** Among the 95 patients, 64 were finally improved according to the infection index and curative effect, with an improvement rate of 67.37%. In patients with severe infection, the PK/PD target of meropenem should reach 80% T>MIC or higher. Spearman's correlation analysis showed that meropenem valley values correlated with age ( $r=0.43, P<0.001$ ), serum creatinine ( $r=0.43, P<0.001$ ), creatinine clearance ( $r=-0.53, P<0.001$ ) and intake and output ( $r=-0.30, P=0.004$ ), with statistically significant differences. The peak values were correlated with body weight ( $r=-0.22, P=0.003$ ), total daily dose ( $r=-0.21, P=0.045$ ) and dose intake and output ( $r=-0.25, P=0.016$ ), with statistically significant differences. Multiple linear regression results showed that age ( $t=2.02, P=0.046$ ) and serum creatinine ( $t=7.17, P<0.001$ ) were the influencing factors for the valley value, and the valley value =  $7.619+0.104\times$ age $+0.111\times$ serum creatinine. The total daily dose was the influencing factor the peak value ( $t=1.99, P=0.049$ ), and the peak value =  $28.211+4.076\times$ total daily dose. **Conclusions** The concentration of meropenem in patients with severe infection is affected by age, serum creatinine and total daily dose. It is necessary to design the dosage of meropenem individually according to patient-specific conditions to improve its clinical efficacy.

**Key words:** Meropenem; Bacterial infection; Age factor; Creatinine; Drug concentration; Curative effect

病情危重、免疫力低下、侵入性操作多、多种基础疾病并存及多重耐药菌感染或定植等是重症加强护理病房(ICU)重症感染病人高死亡率主要影响因素<sup>[1]</sup>。美罗培南是继亚胺培南西司他丁后开发的第二代碳青霉烯类抗菌药物,对革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌均有较强的抗菌活性,其中以革兰阴性菌为主。由于其在体内不良反应少、组织穿透力强及体内分布广泛等原因<sup>[2]</sup>,在临床上具有较广泛的应用。通常被用于重症的肺部感染、腹腔感染、血流感染及中枢神经系统感染等<sup>[3-4]</sup>。目前,有文献报道了密集采集血样后美罗培南药物浓度的相关研究<sup>[5]</sup>及健康志愿者使用美罗培南后的药物浓度监测情况<sup>[6]</sup>,但这对ICU重症感染病人临床的实际指导意义相对较低。一方面,由于ICU病人往往存在如器官功能衰竭、液体平衡及全身炎症反应等多种可能改变药物在体内的药代动力学过程的个体差异因素,使药物在不同个体间存在较大的浓度差异;另一方面,ICU病人由于长期住院,药物对病原体的敏感性降低或细菌的最低抑菌浓度(MIC)增高,这可能导致美罗培南在ICU重症感染病人中的给药剂量存在不足或过量,从而达不到理想的药物浓度。本研究通过ICU使用美罗培南的重症感染病人基本资料、生理病理指标及细菌学的相关信息,结合美罗培南的药物浓度,寻找ICU重症感染病人影响美罗培南疗效及其药物浓度的影响因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取南京市大厂医院2018年1月至2019年12月ICU出院或转出的重症感染的病人95例。纳入标准:(1)≥18周岁;(2)病人在入住ICU期间使用美罗培南;(3)使用美罗培南至少3剂后监测美罗培南的药物浓度。排除标准:(1)使用美罗培南及监测药物浓度期间同时使用肾脏替代疗法;(2)缺少谷值或峰值或数值不明的病人。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 滴注时间及样品检测** 所有病人美罗培南每剂的滴注时间均为3 h。谷值的取血时间为至少使用3剂后下次滴注前,峰值的取血时间为至少使用3剂后滴注结束时。样品的处理、美罗培南的检测方法及 $\%fT > MIC$ 的计算同文献<sup>[7]</sup>。

**1.3 指标及疗效判断标准** 根据 Cockcroft-Gault 公式,计算病人的肌酐清除率,将肾功能分级为:重度(15~29 mL/min)、中度(30~59 mL/min)、轻度(60~89 mL/min)、正常(90~129 mL/min)及亢进(≥130 mL/min)。

细菌学疗效及临床疗效:(1)细菌学疗效判定:治疗后,采集病人感染部位的样本,培养结果呈阴

性则提示有效。(2)以《抗菌药物临床应用指导原则》为依据制定临床疗效判定标准。总有效率=(痊愈+显效+好转)/总例数×100%。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组比较采用Kruskal-Wallis。分类资料以例(%)表示, $\chi^2$ 检验。研究相关性分析时,若两组计量资料都为正态分布,采用Pearson相关分析,若有一组呈偏态分布,采用Spearman相关分析。差异有统计学意义的影响因素采用多重线性回归分析方法(逐步回归法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 本研究共纳入ICU出院或转出的使用美罗培南的重症感染病人95例,年龄(58.97±18.24)岁。其中男性73例,占76.84%,年龄(57.33±18.30)岁;女性22例,占23.16%,年龄(64.41±17.32)岁。身高(169.22±8.77)cm,体质量(67.88±12.40)kg。用法用量:0.5 g、8 h每次(1例,1.05%),1 g、6 h每次(3例,3.16%),1 g、8 h每次(45例,47.36%),1 g、12 h每次(2例,2.11%),2 g、6 h每次(1例,1.05%),2 g、8 h每次(41例,43.16%),2 g、12 h每次(2例,2.11%)。在使用美罗培南前检测,95例中有71例白细胞计数 $>10.0 \times 10^9/L$ ,19例为 $(3.5 \sim 10.0) \times 10^9/L$ , $<3.5 \times 10^9/L$ 的为5例;有67例中性粒细胞百分比 $>0.80$ ,26例为 $0.40 \sim 0.80$ , $<0.40$ 的为2例。使用美罗培南前检测C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)的分别为72例及82例,其中CRP $>50.0$  mg/L的为56例,CRP为 $10.0 \sim 50.0$  mg/L间的为14例, $<10.0$  mg/L的为2例;PCT $>0.5$   $\mu g/L$ 的为27例,PCT为 $0.05 \sim 0.5$   $\mu g/L$ 间的为28例, $<0.05$   $\mu g/L$ 的为27例。有基础疾病(主要包括高血压、糖尿病、脑梗死、心梗、肿瘤及慢性阻塞性肺疾病等)的病人有80例,占84.21%。

使用美罗培南前,病人检查生理指标:血肌酐 $61.50(44.00, 79.75)$   $\mu mol/L$ ,蛋白 $(32.60 \pm 3.94)$  g/L,总胆红素为 $10.35(7.73, 17.35)$   $\mu mol/L$ ,ALT为 $31.50(19.25, 53.75)$  U/L,AST为 $30.00(17.25, 43.75)$  U/L,出入量为 $-230.00(-538.00, 263.75)$  mL。根据Cockcroft-Gault公式计算,肾功能重度7例(7.37%)、中度13例(13.68%)、轻度22例(23.16%)、正常20例(21.05%),亢进为33例(34.74%)。

**2.2 菌株分布、感染情况及疗效** 美罗培南初始治疗时以经验性治疗为目的有60例,占63.2%。其中,在整个治疗过程中未检出病原菌的有40例,另

外的55例病人中,鲍曼不动杆菌33株,29株碳青霉烯类耐药;肺炎克雷伯菌16株,9株碳青霉烯类耐药;铜绿假单胞菌8株,5株碳青霉烯类耐药。此外还有大肠埃希菌4株、黏质沙雷菌2株、阴沟肠杆菌及产气肠杆菌各1株(均对碳青霉烯类敏感)。43株耐碳青霉烯类细菌共涉及39例病人。

95例病人中,确诊为一种感染的病人有70例,经治疗后48例有效。其中50例为肺部感染(有效29/50),颅内感染的为11例(有效11/11),腹腔感染的为4例(有效4/4),腰大肌脓肿(有效1/1)、左下肢感染(有效1/1)、感染性心内膜炎(有效0/1)、血流感染(有效1/1)及肝脓肿(有效1/1)各为1例。确诊为同时有两种感染的病人有24例,经治疗后16例有效。其中16例为颅内感染+肺部感染(有效13/16),腹腔感染+血流感染(有效1/2)及肺部感染+尿路感染(有效1/2)的各为2例;此外,肝脓肿+肺部感染(有效1/1)、胆系感染+肺部感染(有效0/1)、血流感染+创面感染(有效0/1)及血流感染+肺部感染(有效0/1)的各为1例。此外,还有1例病人同时存在颅内感染、肺部感染及血流感染(有效0/1)。

**2.3 药代动力学/药效学(PK/PD)效应** 由于本研究中检测出的细菌主要为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌等,以每位病人检测出的美罗培南在血浆中的谷值与峰值,根据文献[7],按MIC=1及MIC=8,计算相关的PK/PD指数,由于美罗培南为时间依赖性抗菌药物,其PK/PD指数为 $f\%T>MIC$ ,具体数据见表1。

表1 ICU重症感染95例病人 $f\%T>MIC$ 的分布/例(%)

MIC值	$f\%T>MIC=100\%$	$100\%>f\%T>MIC\geq 80\%$	$80\%>f\%T>MIC\geq 50\%$	$f\%T>MIC<50\%$
1	72(75.79)	15(15.79)	5(5.26)	3(3.16)
8	25(26.32)	17(17.89)	33(34.74)	20(21.05)

注: $f\%T>MIC$ 为血药浓度超过最低抑菌浓度的时间百分比,MIC为最低抑菌浓度。

**2.4 药物浓度与生理病理相关分析** 经正态性检验,美罗培南谷值、峰值不符合正态分布,故谷值、峰值与年龄、身高、体质量、血肌酐、肌酐清除率、每日总剂量、白蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和出入量相关分析采用Spearman相关分析。结果显示美罗培南谷值与年龄( $r=0.43, P<0.001$ )、血肌酐( $r=0.43, P<0.001$ )、肌酐清除率( $r=-0.53, P<0.001$ )和出入量( $r=-0.30, P=0.004$ )相关;峰值与体质量( $r=-0.22, P=0.003$ )、每日总剂量( $r=-0.21, P=0.045$ )和出入量( $r=-0.25, P=0.016$ )相关。见表2。

表2 美罗培南谷值、峰值与生理病理指标相关分析

变量	谷值		峰值	
	r(Z)值	P值	r(Z)值	P值
性别	(-0.52)	0.606	(-1.71)	0.089
年龄	0.43	<0.001	0.03	0.782
身高	-0.01	0.935	0.20	0.055
体质量	-0.15	0.144	-0.22	0.033
血肌酐	0.43	<0.001	0.06	0.594
肌酐清除率	-0.53	<0.001	-0.09	0.411
每日总剂量	-0.03	0.799	0.21	0.045
白蛋白	-0.15	0.159	0.15	0.137
总胆红素	0.08	0.486	0.05	0.670
ALT	-0.12	0.252	-0.03	0.780
AST	0.07	0.519	0.01	0.906
出入量	-0.30	0.004	-0.25	0.016

注:AST为天门冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶。

根据表2的结果,将年龄、血肌酐、肌酐清除率和出入量纳入多重线性回归分析,见表3。

谷值= $-7.619+0.104\times$ 年龄 $+0.111\times$ 血肌酐。

将体质量、出入量和每日总剂量纳入多重线性回归分析,见表4。

峰值= $28.211+4.076\times$ 每日总剂量。

表3 美罗培南谷值多重线性回归

变量	$\beta$ 值	SE值	t值	P值	95%CI
年龄	0.10	0.05	2.02	0.046	(0.00, 0.21)
血肌酐	0.11	0.02	7.17	<0.001	(0.08, 0.14)
常数	-7.62	3.18	-2.40	0.019	(-13.94, -1.30)

表4 美罗培南峰值多重线性回归

变量	$\beta$ 值	SE值	t值	P值	95%CI
每日总剂量	4.08	2.05	1.99	0.049	(0.01, 8.14)
常数	28.21	9.56	2.95	0.004	(9.22, 47.20)

### 3 讨论

本研究纳入的95例病人中,男性73例,女性22例,性别之间的差距虽然较大,一方面通过相关分析可以看到性别并不是美罗培南的药物浓度的影响因素,另一方面通过文献报道发现美罗培南在部分ICU中的使用男女性别具有一定的差异<sup>[8-9]</sup>。美罗培南的用法用量共涉及到四种(1 g、12 h每次;2 g、6 h每次;2 g、8 h每次;2 g、12 h每次)。其中,1 g、8 h每次及2 g、8 h每次共使用86例,占全部用法用量的90.52%,美罗培南1 g、8 h每次给药剂量被证实为ICU最常用的剂量。41例2 g、8 h每次的用法用量中,28例颅内感染的病人中26例使用2 g、8 h每次的用法,占全部的92.9%(26/28)。颅内感染的病人美罗培南推荐剂量为2 g、8 h每次<sup>[10]</sup>。另外15例病人中,肺部感染的10例,同时存在包含血流感染在

内的两种感染的病人3例及皮肤软组织感染2例(左下肢感染及腰大肌感染)。上述15例病人中明确检测出耐碳青霉烯类病原体的病人有11例。因此,本研究中,美罗培南的用法用量是符合ICU的病情及细菌的耐药性的。根据病人的感染指标,可以看到,白细胞计数大于 $10 \times 10^9/L$ 占74.7%,中性粒细胞百分比大于0.80占70.5%,CRP大于50 mg/L占77.8%,PCT大于0.5  $\mu g/L$ 仅占32.9%,感染的判断必须结合病人临床症状才能综合判断。

根据抗菌药物PK/PD理论,美罗培南为时间依赖性抗菌药物,可以通过增加给药频次或延长给药时间来提高药物的PK/PD效应<sup>[11]</sup>,由于美罗培南的溶液较稳定,本研究中美罗培南的滴注时间均为3 h,符合美罗培南的最佳输注时间。

**3.1 菌株分布、感染情况及疗效分析** 本研究中未检测出病原菌(阴性)的病人共40例,其中颅内感染19例及肺部感染的20例(同时存在颅内感染及肺部感染的病人8例)。根据文献报道,部分标本检出的阳性率较低,如脑脊液标本中病原学的检出率不足10%<sup>[12]</sup>。因此,经验性治疗仍在临床治疗中占有很大一部分。

ICU住院病人一般病情较重,基础疾病多,免疫力低下,住院时间长及长期卧床等,条件致病菌作为病原体引起各种感染的可能性增加。根据文献报道,ICU以耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)最多<sup>[13]</sup>,本研究共检测出耐药菌43株,其中耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌29株,占67.4%(29/43)。

95例病人中涉及到耐碳青霉烯类细菌的病人共有39例,高达41.1%,根据感染指标与疗效判断,最终好转64例,好转率为67.37%。其中,39例耐碳青霉烯类细菌的病人中,好转率为38.46%(15/39),56例敏感菌病人(包括经验性治疗未检出细菌)中,好转率为87.5%(49/56)。表明,存在耐碳青霉烯类细菌的病人,其好转率明显低于敏感菌病人或经验性治疗的病人。针对耐碳青霉烯类细菌的治疗,本研究与其他研究<sup>[14]</sup>一样,以增加给药剂量和联合用药为主,一方面如非颅内感染的病人美罗培南的给药剂量调整为2 g、8 h每次,另一方面对于耐碳青霉烯类细菌的治疗,主要以联合替加环素及头孢哌酮舒巴坦为主。对于经验性治疗用药,部分重症病人除了使用美罗培南外,经验性使用万古霉素或利奈唑胺覆盖阳性菌,尤其以颅内感染尤为明显。因此,本研究中颅内感染的好转率较高,达85.7%(24/28)。由于颅内感染病原菌的检出率偏低<sup>[12]</sup>,美国传染病学会和欧洲神经学会联合会指南推荐美罗培南作为细菌性脑膜炎的经验性治疗方法之一<sup>[15]</sup>。

**3.2 PK/PD效应分析** 临床中抗感染治疗不足可导致耐药菌的产生,采用高浓度的防耐药突变浓度(MPC)治疗剂量在抗感染治疗上的效果优于较低浓度的MIC治疗剂量,能有效减少因抗感染治疗不足而导致的耐药菌产生<sup>[16]</sup>。美罗培南为时间依赖性抗菌药物,评价其抗菌效果主要参数是血药浓度维持在细菌MIC以上的时间即 $\%fT>MIC$ 。一般认为美罗培南的PK/PD靶指数 $\%fT>MIC$ 达到40%~50%即可获得比较稳定和理想的杀菌效应<sup>[17]</sup>。但也有学者认为,近年来美罗培南对病原菌MIC值不断升高,使得常规剂量的美罗培南在众多病人中达不到理想的抗感染PK/PD靶目标,40% $T>4\sim 5MIC$ 才能更好地达到临床和病原学治愈<sup>[17]</sup>。由于ICU常见的阴性菌为肠杆菌、鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌,本研究中以MIC为1及8为重点关注点,选择 $\%fT>MIC$ 为100%、80%~100%、50%~80%及小于50%分别进行相关的统计分析。当MIC=1时,其好转率87.5%略低于 $\%fT>MIC \geq 80\%$ (91.58%);当MIC=8时,其好转率38.46%略高于 $\%fT>MIC=100\%$ (26.32%)而低于 $\%fT>MIC \geq 80\%$ (44.21%)。表明,重症感染的病人中,美罗培南PK/PD靶目标应达到80% $fT>MIC$ 或更高,这与文献报道相一致<sup>[18]</sup>。

**3.3 药物浓度相关性研究** 美罗培南血浆蛋白结合率约为2%,主要分布于细胞外液,通过肾小球滤过经肾脏排泄。肝硬化病人和正常肝功能病人美罗培南半衰期、峰浓度及表观分布容积差异无统计学意义<sup>[19]</sup>,因此,本研究未对其肝功能进行相关的分级研究。从药物浓度与生理病理相关性的研究中也可以看出,美罗培南的谷值与峰值与ALT及AST均无相关性。但有文献报道,使用美罗培南后可能会使ALT或AST升高<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示,美罗培南谷值与年龄、血肌酐、肌酐清除率和出入量之间差异有统计学意义;峰值与体质量、每日总剂量和出入量之间差异有统计学意义。进一步多因素分析结果显示:年龄、血肌酐是谷值的影响因素,其中,肌酐清除率的 $P=0.06$ 。每日总剂量是峰值的影响因素。根据文献报道,肌酐清除率会影响美罗培南的药物浓度<sup>[21]</sup>,这与本研究存在一定的差异。一方面,本研究采用的是Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率,根据公式可以看到年龄及血肌酐均会影响肌酐清除率的大小;另一方面可能与样本量及样本的特性有关。95例病人中,33例(34.74%)肾功能亢进(ARC)的病人。ARC是指肾脏对药物的清除能力增强,当肌酐清除率( $CrCl$ ) $>130 mL/min$ 时可考虑病人存在ARC<sup>[22]</sup>。ARC在危重症病人中较常见,国外研究发

现:年龄 $\leq 50$ 岁、男性、创伤、高舒张压、序贯器官衰竭(SOFA)评分 $\leq 4$ 分、入住ICU等是ARC的高危因素<sup>[23]</sup>。本研究的33例肾功能亢进的病人,主要为年龄小于50岁、脑外伤的病人。虽然ARC效应可能导致抗菌药物浓度降低,从而导致临床疗效不佳,但目前临床上肾功能亢进药物浓度相关的研究主要集中在万古霉素上<sup>[24]</sup>。其他药物,则以蒙特卡罗模拟为主<sup>[25]</sup>。因此,在使用美罗培南的时候,肾功能亢进的因素也需早期识别出来,从而加强对药物浓度的监测,优化给药方案。

#### 4 小结

危重症病人由于病理生理特点不同则会影响药物在血浆中的浓度,ICU病人由于长时间的住院、多种抗菌药物长疗程的应用以及环境及有创操作等原因,药物对病原菌MIC值不断升高。本研究中,肾功能亢进病人所占比例相对较高,结果发现,美罗培南谷值与年龄及血肌酐具有一定的相关性,美罗培南峰值与每日总剂量具有一定的相关性。临床的药物治疗过程中,肾功能亢进导致药物浓度变化的研究仍较少。因此有必要针对我国不同生理病理特征的病人使用美罗培南的药代动力学差异性进行更深入的分析,确定临床药效学参数,在保证疗效的前提下防止过度治疗,同时降低细菌耐药的发生,实现个体化给药。

#### 参考文献

- [1] 李娜,唐志红,田永明. 2010—2018年某医院重症监护病房老年病人耐碳青霉烯类不动杆菌血流感染危险因素及预后分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 903-907.
- [2] 罗少华,罗睿. 美罗培南与亚胺培南/西司他丁在治疗重症感染患者中的安全性Meta分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(8): 968-974.
- [3] 刘冬梅. 美罗培南联合万古霉素治疗小儿难治性细菌性脑膜炎的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(14): 47-48.
- [4] 曾雪梅,李睿,陈春梅,等. 美罗培南治疗重症肺部感染临床疗效的循证医学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 814-820.
- [5] EHMANN L, ZOLLER M, MINICHMAYR IK, et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 263-276.
- [6] BREILH D, TEXIER-MAUGEIN J, ALLAOUCHICHE B, et al. Carbapenems[J]. J Chemother, 2013, 25(1): 1-17.
- [7] 何杰,徐思露,邵华,等. 重症患者应用美罗培南的血药浓度监测方法优化及临床应用实例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 416-419.
- [8] 何文字,朱小龙,郭伟新. 美罗培南治疗重症肺部感染的疗效研究[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(2): 330-331.
- [9] 曾雪梅,李睿,陈春梅,等. 美罗培南治疗重症肺部感染临床疗效的循证医学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 814-820.
- [10] OHATA Y, TOMITA, 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.
- [11] 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.
- [12] 钱宇,高闯,龚之涛,等. 利奈唑胺替代万古霉素治疗颅内细菌性感染的初步探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(7): 718-722.
- [13] 谭善娟,宋俊颖,李玲,等. 某三级医院ICU多重耐药菌医院感染经济负担研究[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(6): 564-568.
- [14] 李小霞,王燕,朱琳,等. 55例耐碳青霉烯类革兰阴性菌新生儿败血症临床特征和病原菌分布及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16): 2500-2504.
- [15] TUNKEL AR, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 Infectious disease society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J/OL]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34-e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [16] 兰艳纤,陆海鹏,林素梅,等. 某医院心内科住院病人抗菌药物应用与耐药性分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(4): 834-838.
- [17] 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.
- [18] ABDUL-AZIZ MH, ALFFENAAR JC, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1127-1153.
- [19] THYRUM PT, YEH C, BIRMINGHAM B, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with liver disease [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(Suppl 2): s184-s190.
- [20] 梁丽娟,王谦. 美罗培南致AST、ALT、ALP升高的相关因素分析[J]. 四川医学, 2020, 41(2): 166-169.
- [21] ZAMAN M, KHAN HM, USMAN M, et al. Population pharmacokinetics of meropenem among post-operative patients in Pakistan [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021, 59(5): 398-408.
- [22] AKERS KS, NIECE KL, CHUNG KK, et al. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77(3 Suppl 2): s163-s170.
- [23] COOK AM, HATTON-KOLPEK J. Augmented renal clearance [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(3): 346-354.
- [24] NELSON NR, MORBITZER KA, JORDAN JD, et al. The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2019, 30(1): 126-131.
- [25] 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(9/10): 834-840.

(收稿日期:2022-02-24,修回日期:2022-03-28)