

美罗培南的药动学/药效学研究及治疗药物监测研究进展[△]

连雯雯^{1*}, 陈文倩¹, 阎雨¹, 周围², 李朋梅^{1#}, 张相林^{1#2} (1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

中图分类号 R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)01-0121-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.030

摘 要 美罗培南为第2代碳青霉烯类抗菌药物,具有广谱、强效的抗菌活性,是临床上严重感染的一线治疗用药。美罗培南的消除半衰期短(约为1 h),在多种组织及体液中有大量的分布,经肾脏排泄,因此,当患者的表观分布容积或者肾功能有显著变化时,会对美罗培南的药动学参数产生显著的影响。美罗培南属于时间依赖性抗菌药物,需要其血药浓度高于致病菌的最小抑菌浓度并维持一定时间,以发挥杀菌作用。目前已建立多种方法用于美罗培南的血药浓度测定,对临床上严重感染或者伴随肾功能损伤、肾脏替代治疗的患者进行血药浓度监测,结合致病菌的敏感性,制定并修改给药方案,以达到较高的临床治愈率,同时减少细菌耐药的发生。

关键词 美罗培南; 抗感染治疗; 药动学; 药效学; 治疗药物监测

Progress of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Research and Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem[△]

LIAN Wenwen¹, CHEN Wenqian¹, YAN Yu¹, ZHOU Wei², LI Pengmei¹, ZHANG Xianglin¹ (1. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

ABSTRACT Meropenem is the second generation carbapenem antibiotics, with broad spectrum and potent antibacterial activity, and is the first-line treatment for severe infection in clinic. Meropenem is widely distributed in tissues and body fluids, and is excreted through the kidneys, with a short elimination half-life ($T_{1/2}$ approximately 1 h). Therefore, when patients have significant changes in apparent volume of distribution or renal function, the pharmacokinetic parameters of meropenem will be significantly affected. Meropenem is a kind of time-dependent antibacterial drugs, and its blood concentration must be higher than the minimum inhibitory concentration of pathogenic bacteria and maintained for a certain period of time in order to play a bactericidal role. At present, a variety of methods have been established for the determination of the blood concentration of meropenem. It is necessary to monitor the blood concentration of patients with severe clinical infections or with renal impairment or renal replacement therapy, and to formulate and modify the dosing regimen based on the sensitivity of pathogenic bacteria to obtain a higher clinical cure rate and reduce the occurrence of bacterial resistance.

KEYWORDS Meropenem; Anti-infective treatment; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Therapeutic Drug Monitoring

美罗培南为第2代碳青霉烯类抗菌药物,能够穿透大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌的细胞壁,与细菌的青霉素结合蛋白结合,抑制肽聚糖(细菌细胞壁主要成分)的合成,达到杀菌

效应。美罗培南对需氧或厌氧的革兰阳性菌、革兰阴性菌包括多重耐药菌及铜绿假单胞菌均有强大的抗菌作用,尤其是抗革兰阴性菌效果突出,临床上主要用于治疗肺炎等呼吸系统感染、腹膜炎等腹腔感染、尿路感染、生殖系统感染以及皮肤软组织感染等多种疾病,是严重感染的一线治疗药物,包括病原菌尚未查明的免疫缺陷患者的中重度感染、需氧菌和厌氧菌混合感染的重症患者以及多重耐药革兰阴性菌所致严重感染^[1-3]。

根据全国抗菌药物临床应用监测网数据,2011—2019年多数类别抗菌药物包括第3代头孢菌素、氟喹诺酮类抗菌药

[△] 基金项目:北京市自然科学基金青年项目(No. 7204303);中日友好医院青年科学基金项目(No. 2018-1-QN-15, No. 2018-2-QN-17)

* 药师,博士。研究方向:神经药理学研究及临床药物研究。E-mail:lianwenwen1989@outlook.com

通信作者 1:副主任药师。研究方向:药动学及治疗药物监测相关研究。E-mail:lipengmei@yeah.net

通信作者 2:主任药师,硕士生导师。研究方向:个体化给药及临床药理学相关研究。E-mail:zyhyyzxl@126.com

物的使用强度降低,碳青霉烯类抗菌药物的使用强度升高。随着临床的广泛应用,美罗培南耐药菌株逐渐增加,为提高美罗培南的抗感染疗效、降低细菌耐药率,有必要了解其药动学、药效学特点,并根据患者的治疗药物监测结果对其用法、用量进行调整。本文将对美罗培南临床应用的药动学、药效学及治疗药物监测等研究进展进行概述,为临床安全、有效地应用美罗培南提供理论基础。

1 美罗培南的药动学研究

给予健康者美罗培南 1 g,经 30 min 静脉滴注,药物峰浓度(C_{max})为 53.10 $\mu\text{g/ml}$,血浆蛋白结合率约为 2%,药物容易渗入多种体液和组织中;消除半衰期($T_{1/2}$)约为 1 h,血浆清除率和肾清除率分别为 16.70 和 11.70 L/h。美罗培南主要通过肾小球滤过,经肾脏排泄,约 54%~79%以原形从尿液排出,19%~27%以无活性代谢产物从粪便排出^[4]。美罗培南呈线性药动学特征,连续给药时的药动学与单次给药时几乎相同,无蓄积性。

美罗培南的血浆蛋白结合率较低,药物进入人体内后广泛分布于包括脑脊液在内的多种组织和体液内,并达到有效浓度。腹腔手术前给予患者美罗培南 1 g,经 30 min 静脉滴注,结果显示,美罗培南在给药后 1 h 可渗透进入腹腔组织和腹膜液,其腹膜液中的浓度为 12.2 $\mu\text{g/ml}$ (约为血浆浓度的 45%)^[5]。妇科手术前给予患者美罗培南 500 mg,经 30 min 静脉滴注,美罗培南在 1 h 内可快速渗透进入妇科组织,药物浓度约为 1.9~8.5 $\mu\text{g/ml}$,1 h 时腹腔液中美罗培南浓度约为 8.8 $\mu\text{g/ml}$ ^[6]。肺部手术前给予患者美罗培南 1 g,其在肺组织、支气管黏膜和胸膜组织内的浓度在 1 h 时达到峰值,峰浓度分别为 3.9、6.6 和 2.8 $\mu\text{g/ml}$,且给药后 1~5 h 内其在肺组织、支气管黏膜内的浓度变化不大^[7]。给予患者美罗培南 1 g,静脉滴注 5 min,其在皮肤水泡液的浓度在 1 h 达到峰值,为 55.6 $\mu\text{g/ml}$ ^[8]。多项研究结果说明,美罗培南可快速渗透进入多种组织器官及组织液内,并达到较高浓度,为其发挥抗菌作用提供物质基础^[9]。

1.1 特殊人群

1.1.1 肾功能损伤患者:美罗培南主要经肾脏排泄,因此,当患者肾功能受损时,可能需要调整给药剂量。在一项肾功能损伤患者的药动学研究中,给予美罗培南 500 mg 静脉滴注 30 min,结果显示,Ⅰ组患者(肌酐清除率>50 ml/min)的半衰期为 1.54 h,Ⅱ组患者(肌酐清除率为 30~50 ml/min)的半衰期为 3.36 h,Ⅲ组患者(肌酐清除率<30 ml/min)的半衰期为 5.00 h,可见美罗培南的半衰期与肾功能损伤程度成正比,需要血液透析患者的 $T_{1/2}$ 增加约 10 倍^[10]。肌酐清除率是反映肾功能的重要指标,可作为调整美罗培南给药剂量的重要参数。当肌酐清除率<51 ml/min 时,需要减少美罗培南的日剂量:(1)肌酐清除率为 25~51 ml/min,给药剂量不作调整,给药间隔调整为 12 h;(2)肌酐清除率为 10~24 ml/min,给药剂量减少 50%,给药间隔调整为 12 h;(3)肌酐清除率<10 ml/min,给药剂量减少 50%,24 h 给药 1 次^[9]。当患者肾功能损伤至无法完成机体的生理需求,出现严重的水和电解质紊乱时,需要采取肾脏替代治疗以部分或全部替代肾脏功能,临床上肾

脏替代治疗主要为透析治疗。透析治疗的模式、滤过膜的材料、面积、吸附性及透析液流速等因素会对美罗培南的药动学产生影响。进行连续性静脉-静脉血液滤过的急性肾衰竭患者,单次给予美罗培南后,美罗培南的清除率接近肾功能正常者^[11];而多次给予美罗培南 500 或 1 000 mg(时间间隔 8 或 12 h),连续性静脉-静脉血液滤过可以增加患者机体对美罗培南的清除率,约占机体总清除率的 50%,但与肾功能正常者比较,美罗培南的 $T_{1/2}$ 显著延长(约 8.7 h)、清除率显著降低(为 3.12 L/h)^[12]。此外,研究结果显示,连续性肾脏替代治疗对患者美罗培南药动学的影响有较大的个体差异,引起美罗培南谷浓度和清除率大范围波动,波动范围分别为 6.7 和 2.5 倍^[13-14],进而对最低抑菌浓度(MIC)>2 mg/L 病原菌的达标率($100\%T_{>\text{MIC}}$)<90%^[15]。因此,推荐对肾脏替代治疗患者进行血药浓度监测,并根据监测结果调整美罗培南给药方案,在提高疗效的同时降低耐药和不良反应的发生率^[16-17]。

1.1.2 肝功能损伤患者:当患者的肝功能损伤时,无需调整美罗培南的给药剂量。研究结果显示,肝硬化患者重复使用美罗培南后,其药动学参数与肝功能正常者相近,提示肝功能损伤对美罗培南的代谢、排泄等无影响^[18]。

1.1.3 老年患者:随着年龄增大,器官功能减退,药物的体内代谢动力学可能受到影响。有研究以不同年龄段(青年、老年)男性为研究对象,分别单次给予美罗培南 500 mg 静脉滴注,结果提示,老年患者的美罗培南肾清除率显著降低^[19-21];研究结果显示,在多次给予老年患者美罗培南后,即刻血药浓度和 6 h 后血药浓度显著高于理论值,且半衰期为 3.3 h,提示衰老过程伴随的肾功能降低可能是影响美罗培南清除的主要原因^[21]。因此,老年患者使用美罗培南时,不能仅依靠健康人的药动学来制定给药方案,应该根据肾功能(详见“1.1.1”)或血药浓度监测结果调整用药剂量或者给药间隔。

1.1.4 婴幼儿及儿童患者:婴幼儿及儿童是一个特殊的群体,机体各组织器官的功能尚未发育完全,影响药物代谢各个过程。一项研究以不同年龄段的婴幼儿及儿童为对象,单次给予美罗培南静脉滴注,结果发现,6~12 岁组儿童的美罗培南 $T_{1/2}$ 为 0.8 h,而 2~5 个月组婴幼儿的美罗培南半衰期显著延长(为 1.7 h);且美罗培南的清除率与肌酐清除率呈正相关,体重和年龄是影响肌酐清除率的重要协变量,进而影响美罗培南的清除率^[22-25]。由于美罗培南可以渗透进入脑脊液,因此,美罗培南可以用于治疗儿童中枢神经系统感染。目前,美罗培南被推荐用于>3 个月的儿童患者,推荐每 8 h 的剂量为 10、20 和 40 mg/kg(静脉滴注 30 min),根据感染程度调整剂量,最大剂量不超过 2 g/8 h;体重>50 kg 的儿童,按照成人用法、用量给药。

2 美罗培南的药效学研究

美罗培南属于时间依赖性抗菌药物,其发挥杀菌作用需要一定的药物浓度(致病菌的 MIC)并维持较长时间,通常用浓度高于 MIC 的维持时间占给药间隔的比例(即% $T_{>\text{MIC}}$)来表示。当血药浓度>4~5 倍 MIC 时,提高其浓度未必增加杀菌效应,而延长有效浓度的暴露时间(即提高% $T_{>\text{MIC}}$)可以显著增加抗菌效应^[26]。当% $T_{>\text{MIC}}$ >20%时,可抑制细菌生长;当

% $T_{>MIC}$ >40%时,可有较好的杀菌效应;对于重症感染、耐药菌株感染以及多种细菌合并感染,要求% $T_{>MIC}$ >90%,甚至达到100%。

临床上,美罗培南的常用给药方案是将美罗培南0.5~1.0 g溶于>100 ml溶剂中,经30 min静脉滴注,给药间隔通常为6~12 h。上述传统的静脉滴注方案可以保证美罗培南在短时间内达到较高的血药浓度,发挥抗菌作用。但是,美罗培南的 $T_{1/2}$ 短,血药浓度很快降低,并使% $T_{>MIC}$ 降低,影响其抗菌作用。增加给药剂量、延长静脉滴注时间都可以安全、有效地提高美罗培南的% $T_{>MIC}$,增强杀菌效果^[27]。

在一项研究中,美罗培南静脉滴注1 000 mg,每8 h给药1次(滴注30 min),结果显示,在北美洲,对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动菌在40% $T_{>MIC}$ 时的达标率分别为100%、100%和88%;在南美洲,对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌的达标率为98%~100%,对鲍曼不动菌的达标率为73%^[28]。对于肺囊泡性纤维化患者的急性恶化,给予美罗培南2 000 mg静脉滴注(滴注3 h),可使达标率(40% $T_{>MIC}$)达到83%,未达标患者的MIC较高(8 mg/L),且患者对增加剂量、延长滴注时间的耐受性好,未见不良反应^[29]。

研究结果表明,对于敏感的致病菌(MIC<4 μ g/ml),美罗培南1 000 mg静脉滴注(30 min),每8或12 h给药1次,可以实现>90%的达标率(40% $T_{>MIC}$),满足其临床药效需求;对于不敏感的致病菌(MIC $\geq$ 4 μ g/ml),达标率远<90%,将静脉滴注时间由30 min延长至2或3 h,可显著提高% $T_{>MIC}$,改善治疗效果^[26,30-35],而缩短给药间隔(由8 h缩短至6 h)对于提高临床治疗效果并无显著影响^[36]。应用蒙特卡罗模拟方法探究美罗培南的达标率(以40% $T_{>MIC}$ 、60% $T_{>MIC}$ 和80% $T_{>MIC}$ 为靶标)与美罗培南的不同给药方案(0.5 g,每8 h给药1次;1 g,每8 h给药1次;2 g,每8 h给药1次)、滴注时间(0.5、1、2、4和6 h)和不同MIC(0.125~64 mg/L)的关系,研究结果发现,并非所有菌株都可以通过延长滴注时间获得较高的达标率,美罗培南0.5 g,每8 h给药1次的方案对MIC为2~4 mg/L,1 g,每8 h给药1次的方案对MIC为4~8 mg/L,2 g,每8 h给药1次的方案对MIC为8~16 mg/L的菌株宜采用延长输注给药法,其他不宜采用延长输注给药法^[37]。

延长输注给药法的弊端在于降低 C_{max} 、延长达峰时间,这对重症感染患者是不利的。针对重症感染、急需美罗培南快速起效的患者,可以将延长输注给药法进一步优化,分为两步,第1步先将负荷剂量药物快速滴注(约滴注30 min),使血药浓度快速达峰,尽快产生杀菌效果;第2步将维持剂量药物在2.5 h内缓慢滴注,从而使血药浓度较长时间维持在MIC以上,延长% $T_{>MIC}$,最大限度发挥药效。研究结果发现,相比于传统静脉滴注法,美罗培南的两步法给药方案可以显著降低重症感染患者的体温、白细胞计数、降钙素原水平和序贯器官衰竭评估评分,显著提高病原菌清除率和治愈率,有助于重症感染患者的治疗和预后^[38]。

3 美罗培南的治疗药物监测

严重感染或者伴随其他病理状态的患者,机体对美罗培南的分布、代谢和排泄等过程产生不同的影响。主要包括以下3点:(1)表现分布容积增加。严重感染易造成低蛋白血

症,促进毛细血管渗漏,同时稀释了抗菌药物,导致血药浓度未达标。(2)清除率改变。脓毒症患者往往伴随较多的干预措施,如连续性肾脏替代治疗、体外膜氧合作用等,这些措施往往会使抗菌药物清除过多或者过少。(3)美罗培南给药方案的差异性。传统静脉滴注法、延长输注给药法和两步法等给药方案具有一定的差异性。鉴于美罗培南的不良反应少、安全性高,对该药进行血药浓度监测的主要目的是优化给药方案,提高% $T_{>MIC}$,实现药效学达标,以达到提高治疗效果、延缓细菌突变的目的^[39]。

由于美罗培南毒性低、副作用少,对浓度上限没有要求,因此,谷浓度(连续给药至少3次后,于下次给药前5 min采取静脉血检测)为较好的监测指标。研究结果发现,患者的美罗培南谷浓度高达52.97 μ g/ml时,也未见相关药品不良反应^[40]。考虑到美罗培南为时间依赖性抗菌药物,当其浓度达到4~5倍MIC时,升高浓度也不会增加抗菌效果,因此,可以将谷浓度上限设为5倍MIC,并根据药动学/药效学目标值设定其治疗药物监测的谷浓度范围。

美罗培南的稳定性差,采集血样后可于2~6 $^{\circ}$ C保存6 h,室温(19~22 $^{\circ}$ C)保存4 h,37 $^{\circ}$ C保存0.5 h,因此,建议临床采集血样、样本转运等过程尽量维持温度在2~6 $^{\circ}$ C,并尽快进行样品处理和检测,从而保证美罗培南检测结果的准确性。目前,文献报道的美罗培南血药浓度监测方法主要有高效毛细管电泳法^[41]、高效液相色谱法^[42]、超高效液相色谱法^[43-44]、反相高效液相色谱法^[45]和超高效液相色谱-质谱法^[46]等,上述方法在灵敏度和专属性方面存在一些差异。高效液相色谱法用于血药浓度监测的主要问题在于,美罗培南的提取方法回收率低,且检测时间长,不适于大批量样品的检测;而高效液相色谱-质谱法具有较高的灵敏度、较强的抗干扰能力,且分离时间短、进样体积小,因而被广泛用于体内药物浓度检测。

中日友好医院(以下简称“我院”)已建立超高效液相色谱-质谱法用于人血浆亚胺培南和美罗培南的浓度测定,以美罗培南-D6为内标,血浆样本经乙腈沉淀蛋白、二氯甲烷液液萃取,经Acquity UPLC BEH- C_{18} 柱(2.1 mm $\times$ 50 mm,1.7 μ m),采用流动相(含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈)梯度洗脱,应用多离子反应模式进行分析,可同时分析亚胺培南和美罗培南的浓度。该方法的定量下限为0.39 μ g/ml,在0.39~50 μ g/ml范围内呈线性,专属性强且稳定性良好,目前我院已应用该方法广泛开展亚胺培南和美罗培南的血药浓度测定^[46]。有研究在加强监护病房患者治疗期间,使用超高效液相色谱-质谱法监测美罗培南浓度,通过对用药剂量和频次进行调整,使其% $T_{>MIC}$ 稳步达到理想水平,进而感染得到控制,充分证明该方法的稳定、准确、快速、可靠^[47]。

4 小结

早期、有效的抗菌药物治疗是影响感染患者临床治疗效果的关键因素,否则将可能会诱发细菌耐药并导致治疗失败。美罗培南由于其抗菌谱广、抗菌作用强、不良反应少、耐药率低和经济成本低等优点,在临床上的应用范围广泛,并对多部位感染均具有较高的临床治疗率。患者的不同生理、病理状态可能会对美罗培南的药动学过程产生影响,进而影响其血

药浓度,或者不同患者感染致病菌的敏感性(MIC)不一致,都可能导致常规给药方案不能达到预期的治疗目的。因此,根据患者的病理特征、血药浓度及致病菌的敏感性调整给药方案,对于充分保证治疗效果、降低耐药率有非常重要的临床价值,值得广大医药工作者深入探究。

参考文献

- [1] Papp-Wallace KM,Endimiani A,Taracila MA,et al. Carbapenems; past,present,and future[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(11): 4943-4960.
- [2] Baughman RP. The use of carbapenems in the treatment of serious infections[J]. J Intensive Care Med,2009,24(4): 230-241.
- [3] Jones RN, Mendes C, Turner PJ, et al. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program; 1997-2004[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005,53(4): 247-256.
- [4] Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, et al. Carbapenems [J]. J Chemother,2013,25(1): 1-17.
- [5] Bedikian A,Okamoto MP,Nakahiro RK,et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Chemother,1994,38(1): 151-154.
- [6] Gall S, Hemsell DL, McGregor JA, et al. Tissue penetration of Meropenem in patients undergoing gynecologic surgery [J]. Clin Infect Dis, 1997,24(Suppl 2):S178-S180.
- [7] Byl B, Jacobs F, Roucloux I, et al. Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues[J]. Antimicrob Agents Chemother,1999,43(3): 681-682.
- [8] Maglio D, Teng R, Thyrum PT, et al. Pharmacokinetic profile of meropenem, administered at 500 milligrams every 8 hours, in plasma and cantharidin-induced skin blister fluid [J]. Antimicrob Agents Chemother,2003,47(5): 1771-1773.
- [9] Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem [J]. Clin Infect Dis,2008,47(Suppl 1):S32-S40.
- [10] Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease [J]. Antimicrob Agents Chemother,1993,37(2): 229-233.
- [11] Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration [J]. Antimicrob Agents Chemother,1998,42(9): 2417-2420.
- [12] Tegeder I, Neumann F, Bremer F, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration [J]. Clin Pharmacol Ther,1999,65(1): 50-57.
- [13] Roberts DM,Roberts JA,Roberts MS,et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study[J]. Crit Care Med,2012,40(5): 1523-1528.
- [14] Thalhammer F, Horl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy[J]. Clin Pharmacokinet,2000,39(9): 271-279.
- [15] Burger R,Guidi M,Calpini V,et al. Effect of renal clearance and

- continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections [J]. J Antimicrob Chemother,2018,73(12): 3413-3422.
- [16] Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care,2014,18(3): 227.
- [17] Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2017,24(4): 219-227.
- [18] 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.
- [19] Usman M, Frey OR, Hempel G. Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function[J]. Eur J Clin Pharmacol,2017,73(3): 333-342.
- [20] Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men [J]. Antimicrob Agents Chemother,1992,36(7): 1437-1440.
- [21] 陈婷,黄晓会,陈晖晖,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.
- [22] Ikawa K,Morikawa N,Ikeda K,et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in Japanese pediatric patients [J]. J Infect Chemother,2010,16(2): 139-143.
- [23] Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children[J]. Antimicrob Agents Chemother,1995,39(8): 1721-1725.
- [24] Du X, Li C, Kuti JL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients [J]. J Clin Pharmacol,2006,46(1): 69-75.
- [25] 柯超,许一凡. 美罗培南在儿科中的应用研究进展[J]. 精细与专用化学品,2018,26(5):31-33.
- [26] Kong L,Tang Y,Zhang X,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.
- [27] Fripiat F, Vercheval C, Layios N. Meropenem: continuous or extended infusion? [J]. Crit Care,2020,24(1): 192.
- [28] 叶红波,芮建中,薛领,等. 美罗培南的群体药动/药效学研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(13): 1436-1440.
- [29] Delfino E,Fucile C,Del Bono V,et al. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients: a case series[J]. New Microbiol, 2018,41(1): 47-51.
- [30] Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation[J]. Antimicrob Agents Chemother,2005,49(1): 461-463.
- [31] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005,49(9): 1337-1339.

(下转第 128 页)