

# 连续性静-静脉血液滤过患者延长美罗培南静脉输注时间的药代动力学研究

薄世宁 李宏亮 朱曦 么改琦 胡永芳 翟所迪 卢炜 王思媛 徐怡庄 贺蓓

**【摘要】 目的** 探讨连续性静-静脉血液滤过(CVVH)患者延长美罗培南静脉输注时间的药代动力学特点。**方法** 10例 CVVH患者给予美罗培南 500 mg 静脉输注,输注时间 3 h,6 h 给药 1 次。第 4 次开始给药前即刻(0 h)及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6 h(下一次给药前即刻)留取血液标本,用高效液相色谱法测定血药浓度,并绘制血药浓度-时间曲线。**结果** CVVH患者延长美罗培南输注时间至 3 h 的药物峰浓度( $C_{max}$ )达 $(25.05 \pm 5.64)$  mg/L,至 6 h 达谷浓度( $C_{min}$ )为 $(13.03 \pm 3.01)$  mg/L,血药浓度曲线下面积(AUC)为 $(118.42 \pm 26.78)$  mg·h<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>,药物清除半衰期( $T_{1/2}$ )为 $(3.74 \pm 0.55)$  h,药物平均滞留时间(MRT)为 $(4.99 \pm 0.84)$  h,药物表观分布容积( $V_d$ )为 $(22.85 \pm 9.85)$  L,药物清除率(CL)为 $(4.49 \pm 1.32)$  L/h。10例患者血药浓度大于最低抑菌浓度(MIC)的时间占给药间隔时间的百分比(%T>MIC)均达到 100%(MIC 8 mg/L)。**结论** CVVH患者应用美罗培南 500 mg,6 h 给药 1 次,延长输注时间至 3 h,可达到满意的药效学指标。

**【关键词】** 连续肾脏替代治疗; 连续性静-静脉血液滤过; 美罗培南; 药代动力学

**Pharmacokinetics of meropenem administered with prolonged infusion time in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration** BO Shi-ning, LI Hong-liang, ZHU Xi, YAO Gai-qi, HU Yong-fang, ZHAI Suo-di, LU Wei, WANG Si-yuan, XU Yi-zhuang, HE Bei. Beijing University Third Hospital, Beijing 100083, China  
Corresponding author: HE Bei, Email: pu3\_hb@bjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To demonstrate the pharmacokinetic profile of meropenem when administered by 3-hour infusion in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). **Methods** The study was conducted in 10 patients, who were treated with CVVH. Each subject received meropenem in 3-hour infusion of 500 mg every 6 hours. Blood samples were collected before infusion (0 hour) and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 hours (just before the infusion of the next dose) after the beginning of the fourth infusion. The concentrations of meropenem in plasma were measured by high-performance liquid chromatography method, and mean serum meropenem concentration-time curve was plotted. **Results** Peak plasma drug concentrations measured 3 hours post-infusion were  $(25.05 \pm 5.64)$  mg/L, and trough levels after 6 hours of infusion were  $(13.03 \pm 3.01)$  mg/L. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) was  $(118.42 \pm 26.78)$  mg·h<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>. The elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) was  $(3.74 \pm 0.55)$  hours. The mean residence time (MRT) was  $(4.99 \pm 0.84)$  hours. The volume of distribution ( $V_b$ ) was  $(22.85 \pm 9.85)$  L and clearance of meropenem (CL) was  $(4.49 \pm 1.32)$  L/h. The percentage of time that the serum drug concentration was above the minimum inhibitory concentration (MIC) accounting for the interval time of infusion (%T>MIC) was 100% (MIC 8 mg/L) in all the 10 patients. **Conclusion** Based on these data, we concluded that satisfactory pharmacodynamic parameters could be attained in CVVH patients treated with meropenem by a prolonged infusion time of 3 hours with a dosage of 500 mg for every 6 hours.

**【Key words】** Continuous renal replacement treatment; Continuous veno-venous hemofiltration; Meropenem; Pharmacokinetics

脓毒症以及急性肾衰竭(ARF)是重症监护病房(ICU)常见的两种危及患者生命的危重疾病<sup>[1]</sup>,ICU患者中约有 5%因急性肾损伤(AKI)需行持续肾脏

替代治疗(CRRT)<sup>[2]</sup>。CRRT 常用于救治 ARF、严重全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、多器官功能衰竭(MOF),其中连续性静-静脉血液滤过(CVVH)为应用最为广泛的 CRRT 模式。接受 CVVH 的患者多数亦需同时应用抗菌药物治疗,抗菌药物用量是否恰当及如何调整其用量关系到危重患者的预后。研究抗菌药物的药代动力学和药效动力学可指导临床用药,在发挥最佳疗效的同时避免药物不良反应。但是由于 CRRT 时患者疾病状态、所用治疗药物等多种因素均可影响抗菌药物的药代动力学,故

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.03.007

基金项目:国家自然科学基金(50973005);首都医学发展科研基金(2009-2025)

作者单位:100083 北京大学第三医院危重医学科(薄世宁、李宏亮、朱曦、么改琦),药剂科(胡永芳、翟所迪),呼吸科(贺蓓);北京大学医学部药学院(卢炜、王思媛);北京大学化学与分子工程学院(徐怡庄)

通信作者:贺蓓,Email:pu3\_hb@bjmu.edu.cn

应用从健康个体或规律透析患者研究中得到的药代动力学参数去判断 CVVH 时的药物代谢势必会引起偏差。美罗培南是应用较为广泛的一类碳青霉烯类广谱抗菌药物,对于革兰阴性及阳性菌均具有较强活性,单药或联合其他药物可用于敏感菌引起的肺部、腹腔、泌尿系统、皮肤软组织等感染。从药代动力学特点上讲,美罗培南属时间依赖型抗菌药物,临床上通常采用血药浓度大于最低抑菌浓度(MIC)的时间占给药间隔的百分比(%T>MIC)考察其疗效。研究表明,健康志愿者延长美罗培南输注时间可延长血药浓度大于 MIC 的时间(T>MIC)<sup>[3]</sup>;呼吸机相关性肺炎患者延长美罗培南静脉输注时间至 3 h,其 %T>MIC 明显大于采用 10 min 静脉推注者<sup>[4]</sup>。但是目前尚无 CVVH 患者中延长美罗培南输注时间的药代动力学研究报道,故进行相关研究,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究方法与伦理学:**采用前瞻性研究方案,经北京大学第三医院伦理委员会审批通过,由患者本人或亲属签署知情同意书。

**1.2 研究对象纳入标准:**选择住本院 ICU、且符合以下 4 项标准者:①年龄>18 岁;②应用美罗培南治疗,不论有或无细菌学证据;③ARF/尿毒症,无尿(24 h 尿量<100 ml);④病情危重,但预计患者存活时间>72 h。

**1.3 CVVH 与美罗培南给药方案:**选取股静脉为血滤通路;肝素抗凝,使患者活化部分凝血活酶时间(APTT)维持于正常参考值的 1.5~2.0 倍,血液流速 200~250 ml/min,超滤量 3000 ml/h,其中前稀释 1000 ml/h,后稀释 2000 ml/h。美罗培南 500 mg 溶于 100 ml 生理盐水中,经中心静脉 3 h 内输液泵泵入(33.3 ml/h),6 h 给药 1 次。第 4 次开始给药前即刻(0 h)及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6 h(下一次给药前即刻)取外周静脉血 2 ml,离心取上清液,置于 -80 °C 冰箱保存备检。

**1.4 血药浓度检测方法:**采用高效液相色谱法。

**1.5 药代动力学参数计算方法:**用非线性混合效应模型法(NONMEM)对药物分布情况进行房室模型拟合,用 DAS 2.0 程序对血药浓度进行处理,计算主要药代动力学参数。

**1.6 统计学方法:**采用 SPSS 13.0 软件对相关数据进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,药物峰浓度和谷浓度( $C_{max}$ 、 $C_{min}$ )以实测值表示。绘制血药浓度-时间曲线,曲线下面积

(AUC)以梯形法计算,并根据曲线计算 %T>MIC (MIC=8.0 mg/L)。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表 1):**从 2009 年 12 月至 2010 年 8 月共有 10 例无尿需行 CVVH 的患者进入本研究,其中男性 7 例,女性 3 例;年龄 47~81 岁,平均(70.00±10.51)岁;体重 43~85 kg,平均(67.00±11.81)kg;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分 22~44 分,平均(31.10±8.09)分;其中 6 例死亡,病死率 60%。

表 1 10 例 ICU 行 CVVH 治疗患者的一般资料

例序	年龄(岁)	性别	体重(kg)	APACHE II 评分(分)	原发疾病
1	47	男	85	38	重症胰腺炎,感染性休克,ARF
2	75	男	62	22	腹腔感染,MOF
3	71	男	63	27	肺炎,ARF
4	58	男	78	25	AECOPD,心功能不全,尿毒症
5	79	女	43	44	肝硬化,腹膜炎,MOF
6	67	女	57	41	AMI,休克,ARF
7	77	男	66	24	肺部感染,ARF
8	69	男	72	36	腹腔感染,ARF
9	81	女	75	31	肺癌,肺部感染,呼吸衰竭,ARF
10	76	男	69	23	肝脓肿,MOF

注:ICU:重症监护病房,CVVH:连续性静-静脉血液滤过;APACHE II 评分:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分,ARF:急性肾衰竭,MOF:多器官功能衰竭,AECOPD:慢性阻塞性肺疾病急性加重,AMI:急性心肌梗死

**2.2 药物代谢情况:**血药浓度拟合符合一室模型;10 例患者静脉输注美罗培南 500 mg,输注时间 3 h,输注结束时血药  $C_{max}$  为(25.05±5.64)mg/L,6 h 后  $C_{min}$  为(13.03±3.01)mg/L,6 h 血药浓度 AUC 为(118.42±26.78)mg·h<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>,清除半衰期(T<sub>1/2</sub>)为(3.74±0.55)h,平均滞留时间(MRT)为(4.99±0.84)h,药物清除率(CL)为(4.49±1.32)L/h,药物表观分布容积(V<sub>d</sub>)为(22.85±9.85)L,基本药代动力学参数见表 2。

**2.3 血药浓度-时间曲线(图 1):**在静脉输注美罗培南的 3 h 内,血药浓度持续上升,3 h 输注结束时达峰浓度,停止输注后血药浓度持续下降,接近为直线型;6 h 达到谷浓度时亦显著高于 MIC 值(8 mg/L);10 例患者 %T>MIC 均为 100%。

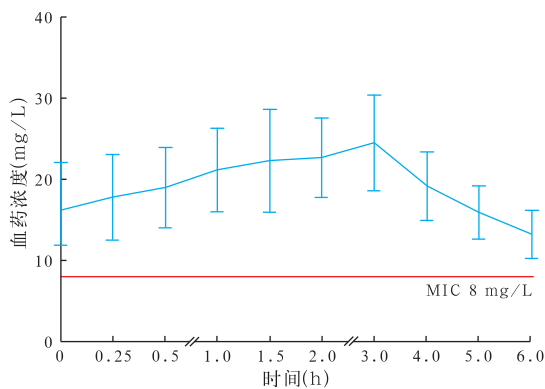
## 3 讨论

药物进入体内后要经过肾脏代谢,大多数药物最终以原形或其代谢产物的形式完全或部分随尿液排出。当出现肾功能不全时,药物及其代谢产物的排泄就会发生改变,体内的药物浓度和药理效应

**表 2** 10 例 ICU 行 CVVH 治疗患者美罗培南的基本药代动力学参数

例序	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg·h <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	V <sub>d</sub> (L)	CL (L/h)
1	17.53	7.61	78.50	3.30	4.09	26.06	6.37
2	21.35	10.71	100.13	4.76	6.49	32.40	4.99
3	27.86	14.33	127.72	3.89	5.09	19.93	3.91
4	14.39	8.55	68.71	4.65	6.40	46.56	7.28
5	32.64	15.52	146.34	3.31	4.24	14.50	3.42
6	26.63	16.25	137.15	3.78	5.19	18.90	3.65
7	28.22	14.24	133.62	3.43	4.41	16.49	3.74
8	28.34	14.34	132.19	3.47	4.83	18.27	3.78
9	24.89	13.46	121.19	3.18	4.40	18.17	4.13
10	28.65	15.26	138.65	3.61	4.77	17.21	3.61
$\bar{x}$	25.05	13.03	118.42	3.74	4.99	22.85	4.49
s	5.64	3.01	26.78	0.55	0.84	9.85	1.32

注:ICU:重症监护病房,CVVH:连续性静-静脉血液滤过,C<sub>max</sub>:药物峰浓度,C<sub>min</sub>:药物谷浓度,AUC:血药浓度曲线下面积,T<sub>1/2</sub>:药物清除半衰期,MRT:药物平均滞留时间,V<sub>d</sub>:药物表观分布容积,CL:药物清除率, $\bar{x}$ :平均值,s:标准差



注:ICU:重症监护病房,CVVH:连续性静-静脉血液滤过,MIC:最低抑菌浓度

**图 1** 10 例 ICU 行 CVVH 治疗患者静脉注射美罗培南后血药浓度-时间曲线

强度及持续时间将随之改变,即对药物的药代动力学和药效动力学产生影响<sup>[5]</sup>。CVVH 能够经血液缓慢、连续清除机体多余水分和有害物质,调节内环境的稳定<sup>[6]</sup>,同时对患者所用药物也具有一定的清除作用。CVVH 时对美罗培南的清除包括 CVVH 体外清除、残余肾清除、其他器官代谢清除。本研究中所选取患者均为无尿患者,基本去除了残余肾功能对于药物代谢的影响,同时肝功能对于美罗培南代谢的影响不大,因此本研究中所选患者的美罗培南清除主要以 CVVH 清除为主。

CVVH 主要通过对流方式清除溶质。美罗培南分子质量小,V<sub>d</sub>及蛋白结合率低,CVVH 时具有较高的筛选系数(0.95~1.10),容易通过血液滤过清除<sup>[7-9]</sup>。CVVH 时美罗培南清除率与超滤量存在线性

关系,研究 CVVH 时的药物代谢须说明应用的模式及超滤量。不同的稀释模式、超滤量对美罗培南的清除亦不同,因此目前国内外不同研究得到的药代动力学结果也不尽相同,对 CVVH 时美罗培南的推荐剂量也有差异。Giles 等<sup>[8]</sup>推荐多数 CVVH 患者,应用美罗培南 1000 mg,每日 2 次;Krueger 等<sup>[9]</sup>推荐 500 mg,每日 2 次给药(超滤量 1000~2000 ml/h),对于中性粒细胞缺乏的患者,应用美罗培南单药抗感染时可选择较大剂量 1000 mg,每日 2 次;Thalhammer 等<sup>[10]</sup>推荐 1000 mg,每日 3 次(超滤量 2700 ml/h,MIC 为 12 mg/L)。本研究中应用的 CVVH 参数为:血流速 200~250 ml/min,超滤量 3000 ml/h(35~45 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,前稀释为 1000 ml/h,后稀释为 2000 ml/h);美罗培南采取每日总剂量 2000 mg,分 4 次给药,每次输注时间延长至 3 h 的给药方案。

本研究中血药浓度-时间曲线显示,在输注美罗培南的 3 h 中,患者血药浓度持续上升,至 3 h 输注结束时 C<sub>max</sub> 达到 25 mg/L 左右,之后血药浓度迅速下降,下降曲线为直线。与文献报道的美罗培南 500 mg 静脉滴注 1 h(超滤量 1600 ml/h)所达到的 C<sub>max</sub>(39.5 ± 10.5) mg/L<sup>[9]</sup>相比,延长了输注时间,C<sub>max</sub> 相对较低。美罗培南在健康志愿者体内的 T<sub>1/2</sub> 为 1 h 左右<sup>[11]</sup>。本研究显示,尽管 CVVH 对美罗培南有所清除,但 T<sub>1/2</sub> 仍明显延长,达到 3.74 h。另外,本研究中的患者美罗培南 V<sub>d</sub> 达 23 L 左右,较健康志愿者的 13 L 左右<sup>[10]</sup>明显增加。危重疾病时如脓毒症、感染性休克患者美罗培南 V<sub>d</sub> 明显增加<sup>[12]</sup>,可能因毛细血管渗漏增加,组织间隙液体增多,再加上液体复苏,导致患者 V<sub>d</sub> 增加,减缓了药物通过 CVVH 的清除。

根据抗菌药物的药代动力学和药效动力学特点优化给药方案,在提高药物疗效的同时减少了其不良反应。美罗培南属于时间依赖型抗菌药物<sup>[12]</sup>,其发挥杀菌活性需一定药物浓度并维持较长时间,%T>MIC 反映了细菌与抗菌药物接触时间对药物效果的影响,能较好地预测其临床疗效。对这类抗菌药物,增加药物浓度不一定可以增加杀菌的速度及程度<sup>[13]</sup>,其主要药效学参数 %T>MIC 应该至少在 40% 以上<sup>[14]</sup>。但在危重患者中,有回顾性文献支持将美罗培南的 %T>MIC 延长到 100%,以取得良好的疗效<sup>[15-16]</sup>。增加给药剂量、缩短给药间隔、延长输注时间是提高抗菌药物 T>MIC 的 3 种策略。Dandekar 等<sup>[3]</sup>研究表明,在健康志愿者延长静脉输注时间至 3 h,可明显提高美罗培南 %T>MIC。



本研究中观察了在 ICU 接受 CVVH 治疗的危重患者中延长美罗培南输注时间对药代动力学的影响。由于 ICU 患者病情危重、免疫力低下、应用了广谱抗菌药物等诸多因素,促使患者致病菌易产生耐药尤其是多重耐药,铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等是 ICU 中重症患者常见的多重耐药菌株。为增加此类危重患者抗菌治疗成功率,故选取 MIC 8 mg/L 这样一个较高的标准,作为评价美罗培南药效学的参考标准,10 例患者的 C<sub>min</sub> 均 > 8 mg/L, %T>MIC 均达 100%。

综上,本研究结果提示,就目前我们应用的 CVVH 模式和剂量,在每日总剂量 2000 mg 不变的前提下,缩短给药间隔,延长输注时间至 3 h,可以使美罗培南 %T>MIC 达到 100%,获得了满意的药代动力学指标。

志谢:对血药浓度的检测,李馨(吉林大学第二医院)、李颖(山西省人民医院)做出了大量工作,在此对她们的辛勤工作表示感谢。

#### 参考文献

- [1] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 2002, 28: 108-121.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005, 294: 813-818.
- [3] Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy*, 2003, 23: 988-991.
- [4] Jaruratanasirikul S, Sriwiyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 1337-1339.
- [5] 杨晓津, 高秀清. 肾衰竭患者的用药监测及其临床意义. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 489.
- [6] 赵双平, 邬娇, 艾宇航, 等. 连续性静-静脉血液滤过单用与联

用血液灌流治疗多器官功能障碍综合征的临床疗效比较. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 373-374.

- [7] Valtonen M, Tiula E, Backman JT, et al. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45: 701-704.
- [8] Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med*, 2000, 28: 632-637.
- [9] Krueger WA, Neeser G, Schuster H, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy*, 2003, 49: 280-286.
- [10] Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 2417-2420.
- [11] 赵彩芸, 李家泰, 张莉, 等. 单次静脉美罗培南在健康人体的药代动力学. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20: 189-192.
- [12] Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 1881-1889.
- [13] Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL, et al. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics; insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 2006, 26: 1320-1332.
- [14] Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: S42-50.
- [15] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 2009, 37: 840-851.
- [16] Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med*, 2009, 37: 2071-2078.

(收稿日期: 2012-01-31)

(本文编辑: 李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 器官功能评分预测接受高频振荡通气急性呼吸窘迫综合征患者的预后

高频振荡通气(HFOV)可以被用来作为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者在没有常规通气(CV)情况下的抢救治疗措施。为探讨 HFOV 治疗影响 ARDS 患者病死率和器官功能衰竭(OSF)的因素,中国台湾的研究人员进行了一项前瞻性研究。HFOV 的适应证为在接受积极的 CV 治疗(由呼气末正压(PEEP) > 10 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa)或气道平台压 ≥ 35 cm H<sub>2</sub>O 时,氧分压 ≤ 65 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),吸入氧浓度 ≥ 0.60 来确定)情况下出现严重氧合功能障碍(氧合指数 < 120 mm Hg)。收集 2007 年 5 月至 2009 年 7 月重症监护病房(ICU)患者的一般资料、临床和生理数据,记录 HFOV 治疗期间和之后 OSF 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、多器官功能障碍(MOD)评分,以及其他影响预后的指标,如 HFOV 戒断成功率、失败原因、并发症、存活率、死亡原因。结果:ICU 患者病死率为 62% (21/34)。与死亡者相比,幸存者 HFOV 前的 CV 时间(h)明显缩短(32.8 ± 16.7 比 47.9 ± 26.2, P = 0.049);肺损伤评分基线、OSF、SOFA、MOD 评分均明显降低,尤其是从第 3 日开始降低更为明显。结论:ARDS 患者行 HFOV 后 OSF 评分有早期的改善,器官功能评分可用于决定 HFOV 的启动和 HFOV 治疗的效果评价。

钟毓贤, 编译自《J Trauma》, 2011, 71: 1536-1542; 胡森, 审校