

美罗培南治疗药物监测中国专家共识

《美罗培南治疗药物监测中国专家共识》编写组,中国药师协会治疗药物监测药师分会

中图分类号 R969.3;R978

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)16-1958-10

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.02



摘要 **目的** 规范美罗培南治疗药物监测(TDM)的实施方法,确保TDM的结果准确,以助力科学制定美罗培南的个体化治疗方案。**方法** 本专家共识由中国药师协会治疗药物监测药师分会发起,编写组涵盖了临床药学、TDM技术和药事管理专家,按照世界卫生组织指南制定手册和TDM指南制订的相关建议制定。编写组通过3轮德尔菲投票,选出12个临床问题,通过数据库检索相关的原创文章、系统综述和指南,并采用GRADE方法评估质量后制定共识建议;再根据专家组意见进行整理修订,最终形成本共识。**结果** 形成了14条推荐意见,涵盖治疗美罗培南TDM全过程,主要包括TDM的必要性、检测方法、监测时机、目标药动学/药效学参数,以及基于药动学/药效学的剂量调整以及TDM的质量控制。**结论** 本共识为我国医疗机构美罗培南TDM的实施提供了规范化的方法与流程建议,对美罗培南个体化用药方案的制订、临床疗效的提高、用药安全的保障具有重要意义。

关键词 美罗培南;治疗药物监测;药动学;药效学;专家共识

Chinese expert consensus for therapeutic drug monitoring of meropenem

Writing Group of the *Chinese Expert Consensus for Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem*, Society of Therapeutic Drug Monitoring Pharmacists of Chinese Pharmacists Association

ABSTRACT **OBJECTIVE** To standardize the implementation methods for therapeutic drug monitoring (TDM) of meropenem and ensure the accuracy of TDM results, thereby facilitating the scientific development of individualized treatment regimens for meropenem. **METHODS** The expert consensus was launched by the Society of Therapeutic Drug Monitoring Pharmacists of Chinese Pharmacists Association. The compilation team comprised experts in clinical pharmacy, TDM technology, and pharmaceutical administration, and it was developed in accordance with the relevant recommendations from the methodology handbook of WHO and the guidelines for TDM guidelines development. Twelve clinical questions were selected through a three-round Delphi voting process conducted by the committee, followed by a comprehensive review of relevant original articles, systematic reviews, and guidelines through general databases. The GRADE approach was employed to evaluate the quality of evidence so as to formulate the consensus recommendations. The experts' opinions were organized, revised and finally formed into a consensus. **RESULTS** Ultimately, the consensus presented 14 recommendations, mainly regarding all aspects of TDM processes including necessity, method, monitor timing, target PK/PD, medication adjustments based on PK/PD, and the quality control of TDM. **CONCLUSIONS** This consensus provides standardized methods and process suggestions for meropenem TDM in medical institutions in China, and is of great significance for meropenem individualized drug use, improving clinical efficacy, and ensuring drug safety.

KEYWORDS meropenem; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics; pharmacodynamics; expert consensus

随着抗菌药物耐药率的逐渐升高,临床抗感染治疗可选用的药物更加有限,因此,优化抗菌药物治疗方案以实现最优临床疗效显得更加重要^[1-2]。通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)测定患者生物样本药物浓度,结合药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)理论精准优化给药方案,已成为挽救患者生命、遏制耐药菌扩散的关键策略^[3]。

* 第一作者 赵博欣,副主任药师,博士。研究方向:治疗药物监测。E-mail: zhaobx@smu.edu.cn

通信作者a 郑萍:主任药师,硕士。研究方向:临床药学、慢病管理。E-mail: zpm321@126.com。

通信作者b 李亦蕾:主任药师,博士。研究方向:医院药事管理、临床药学。E-mail: liyilei1975@163.com

美罗培南通过不可逆抑制细菌细胞壁合成^[4],成为治疗产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBL)革兰氏阴性杆菌感染的核心药物之一^[5]。作为碳青霉烯类抗菌药物,其抗菌效果展现出典型的时间依赖性,故一般以游离药物浓度超过病原体最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的时间百分比(%fT>MIC)作为临床PK/PD参数^[6]。然而患者的群体变异性^[7-9]、危重症病理生理异质性^[10]以及潜在的细菌MIC“漂移”^[11],均可能导致美罗培南PK/PD参数波动,使传统经验用药方案难以达到治疗目标。目前,已有越来越多的证据支持开展美罗培南TDM能够带来临床获益;TDM结合PK建模的临床研究也表明,TDM对指导

美罗培南治疗具有重要意义,能够提高 $\%fT>MIC$ 达标率并降低感染相关死亡率^[9-11]。此外,还有研究表明,亚治疗浓度不仅是治疗失败的危险因素,还与细菌耐药突变选择窗扩大相关,而过暴露则可能导致神经系统等毒性反应发生^[12]。因此,开展美罗培南TDM,有利于提高疗效、减少病原微生物耐药性及药物不良反应的发生。

TDM需要临床医生、护士、检测技术人员及临床药师多学科合作来共同实施。尽管目前国内已有多家医疗机构及第三方检测机构提供美罗培南TDM服务,但对于美罗培南TDM的采样时间、质量控制、PK/PD参数计算、剂量调整方案等关键环节仍存在显著异质性。在美罗培南TDM从“可选策略”升级为“关键质控环节”的背景下,迫切需要以循证医学证据为基石、以临床应用场景为导向且具有普适性的美罗培南TDM操作办法,以取得患者个体化治疗与公共卫生安全的双重获益。为此,中国药师协会治疗药物监测药师分会发起并组织制定了美罗培南TDM中国专家共识。本共识涵盖了美罗培南TDM的整个过程,包括TDM的必要性、目标患者群体、标本采集和检测方法、目标浓度范围、报告解读、剂量调整策略以及质量控制等内容,旨在规范美罗培南TDM的实施,确保结果准确,帮助临床科学制定个体化治疗方案。本共识适用于各级医疗机构和第三方临床实验室,适用人员包括临床医生、药师、护士、实验室医技人员以及其他参与TDM管理的人员。

1 共识制定方法

本共识由中国药师协会治疗药物监测药师分会发起和组织,并在国际实践指南注册平台上注册(注册号PREPARE-2024CN403)。共识参考世界卫生组织指南制定手册^[13]、GRADE方法学^[14]以及国际医疗保健实践指南报告规范(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[15]以及TDM指南制订的相关建议^[16]制定。编写组(不含秘书组)由46名临床药学、TDM技术和药事管理专家组成,包括高级职称专家30人、副高级职称专家16人,来自17个省份的37家医疗机构。专家共识编写指导组由2位临床药学专家(张相林和李亦蕾)组成。

秘书组通过回顾现有文献,并与TDM经验丰富的临床药师进行小组讨论和个别访谈,起草了临床问题初稿。随后,由编写组通过3轮德尔菲投票过程对临床问题进行细化,最终选出12个临床问题。编写组一致同意上述12个临床问题,并将其总结归纳为9个问题。秘书组通过检索PubMed、Embase、中国知网和中华医学数据库等医学数据库,对各个临床问题相关的原始文章、系统综述和指南进行全面综述并评估证据质量^[17]。秘书组收集于截至2024年4月30日发表的中英文文献并综述,根据最新国内外证据制定针对临床问题的共识建议,每条建议由专家组进行审核并提出意见。之后,

由指导组组织牵头单位根据反馈意见对推荐建议进行审查,并在必要时进行修订,最终达成本共识。

2 共识内容

2.1 TDM的必要性与目标患者群体

推荐意见1:对于危重患者、新生儿/儿童患者、老年人(≥ 65 岁)^[18]、低体重患者[身体质量指数(body mass index, BMI) $\leq 18.5\text{ kg/m}^2$]^[19]、超重或肥胖患者(BMI $\geq 24\text{ kg/m}^2$)^[20-21]、肾功能异常患者^[22][包括肾脏清除率(CL)增加患者^[23-24]、药源性肾毒性风险增加患者(如同时接受其他肾毒性药物治疗的患者)、接受肾脏替代治疗^[25-26]或使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的患者^[25]],当接受美罗培南抗感染时,需进行TDM以调整治疗方案。

推荐意见2:对于重症感染、多重耐药菌感染、常规治疗方案疗效不佳的患者,推荐进行美罗培南治疗药物监测以调整治疗方案。

美罗培南是一种亲水性小分子,蛋白结合率低($< 2\%$),具有良好的组织穿透性^[27],主要通过肾小管分泌和肾小球滤过清除^[28]。美罗培南的PK在不同人群中存在差异,尤其是在危重患者中,患者的病理生理变化[肾脏CL增加、急性肾损伤或脓毒症休克的发生]可能影响药物的表现分布容积(Vd)和CL,从而导致血药浓度的个体差异^[29-30]。

美罗培南静脉给药后能迅速透过大多数组织和体液,在肾功能正常的患者中半衰期约为1 h^[28]。在常规剂量下,多数普通患者可以达到较为理想的PK/PD目标浓度范围,但美罗培南在特殊人群中的PK参数存在较大的差异,按常规剂量给药有可能导致治疗失败^[31]。

研究表明,基于TDM优化美罗培南剂量对于特殊患者PK/PD的达标和临床结局的改善至关重要。Maimongkol等^[32]对儿童危重患者美罗培南PK/PD达标水平进行了一项前瞻性观察性研究,强调了TDM在优化儿童美罗培南剂量中的潜力;You等^[33]发现,TDM可以提高患者美罗培南血药浓度达标的比例,从而可能改善临床结局;一项多中心、前瞻性、观察性研究(BLAST 1)表明,常规剂量方案在危重患者实现PK/PD目标方面并不理想,强调了对重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者进行美罗培南TDM的必要性^[34]。此外,一些回顾性队列研究同样支持在危重患者常规临床实践中开展TDM有助于实现美罗培南的尽早达标^[35-36]。对于早产儿或新生儿,2项基于TDM数据对早产儿进行美罗培南的PK/PD建模研究以及新生儿成功治疗案例的研究,为新生儿/早产儿患者开展美罗培南的TDM提供了循证支持^[37-38]。对于老年人,Cunha等^[18]强调了美罗培南在老年人和肾功能不全患者中需要基于TDM进行剂量调整。而在低体重^[19]和超重^[20-21]危重患者中的美罗培南PK/PD研究也证实了TDM在特殊个体化治疗中的重

要性。在肾功能异常患者中的研究表明,美罗培南TDM可指导个体化剂量调整并改善抗感染效果^[22],包括肾脏CL增加的患者,如烧伤患者^[23-24]。对于有肾毒性增加风险(如同时使用其他肾毒性药物)的患者以及接受肾脏替代治疗或长疗程美罗培南治疗的患者,应常规进行美罗培南TDM,以协助优化给药剂量^[25-26]。

ECMO的使用可导致美罗培南在ECMO管路中及氧合膜上吸附和降解,从而改变PK/PD参数^[22,39]。ECMO对美罗培南PK/PD影响的相关研究表明,ECMO可升高美罗培南的 V_d 和CL^[40],提示需增加美罗培南的剂量^[25,41]。因此,虽然ECMO对美罗培南血药浓度的影响尚未达成共识,但TDM可能有助于使用ECMO患者美罗培南治疗方案的调整。

此外,对于重症感染、多重耐药菌感染、常规治疗方案疗效不佳的患者,开展美罗培南TDM有助于提高临床疗效、降低致病菌耐药风险、减少美罗培南的神经不良反应与肾毒性^[42]。

2.2 标本采集方法

推荐意见3:主要监测美罗培南在外周静脉血浆或血清中的浓度。

推荐意见4:采样后应尽快运输并分离血浆/血清,于低温冰箱($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)暂存标本并避免反复冻融。在保证对检测方法无明显影响时,推荐添加稳定剂[2-(*N*-甲基氨基)乙烷磺酸(MES)、3-(*N*-吗啡啉)丙磺酸(MOPS)]增加美罗培南的稳定性。

美罗培南临床标本采集要求与分析方法相关,临床标本送检须与检测实验室沟通,以确保标本正确采集与保存。在已发表的美罗培南TDM临床研究中,绝大多数检测实验室采用以乙二胺四乙酸或肝素为抗凝剂的采血管采集全血标本并分离患者血浆,或采用促凝采血管采集并分离患者血清,再进行美罗培南的定量分析^[25,43-44];亦有实验室采用干血斑(dried blood spot, DBS)的方式收集标本^[45-46]。在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下储存3~20 d后,美罗培南在分离后的血清或血浆中的降解并不显著^[47]。考虑到美罗培南的稳定性,建议采集全血标本后,尽快分离血浆/血清,于低温冰箱($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)暂存标本并避免反复冻融^[47-48]。当标本无法及时检测或需长期储存时,推荐在血浆或血清中添加MES^[49]或MOPS^[50]为稳定剂以增加美罗培南的稳定性,但需要充分考察稳定剂对检测方法及仪器的影响。

TDM标本从床边采集、运输到检测实验室的过程必须符合生物安全要求,包括使用生物安全运输箱,以防止标本在运输过程中受损和/或受到污染^[51]。实验室人员如果发现标本在到达检测实验室时损坏,应立即联系临床,拒收标本并正确处理。在样品前处理和检测过程中,还需要根据实验室安全管理规定,保护实验室人员免受生物危害。

2.3 血样检测方法

推荐意见5:采用高效液相色谱(HPLC)/超高效液相色谱(UPLC)-紫外检测(UV)法或液相串联质谱(LC-MS/MS)法监测美罗培南的血药浓度,分析方法的建立和确证应符合国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》要求。

大部分临床实验室均采用HPLC-UV(或UPLC-UV)^[52-53]以及LC-MS/MS^[54-55]方法对美罗培南的生物样本进行定量检测。常见的样品处理方法为有机溶剂(甲醇或乙腈)沉淀蛋白或固相萃取^[56-57]。目前,国内外尚无用于美罗培南TDM的商业化免疫法检测试剂盒。对于美罗培南的TDM,应采用兼顾灵敏、准确以及检测通量适宜的色谱分离条件,常见的检测色谱柱包括十八烷基硅烷键合硅胶色谱(C_{18})柱、亲水作用液相色谱(HILIC)柱^[46,58-59]或辛基硅烷键合硅胶色谱(C_8)柱^[60],分析方法的建立和确证应符合国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》要求,实验室自建方法应符合相关法规及管理要求^[61]。

2.4 初始TDM时机

推荐意见6:监测连续给予美罗培南4~5剂后的稳态谷浓度(下一剂给药前采样)。对于特定患者,可增加对峰浓度(快速输注完毕后15~30 min内或延长输注完毕后5 min内采样)或消除相明确的时间点浓度的监测,用于计算PK参数。基于群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)模型引导的TDM可在到达稳态前采样。

推荐意见7:对于危重患者,可于给予美罗培南1~2剂后监测谷浓度,以确保患者PK/PD尽早达标。对于肾功能异常患者,应根据临床治疗目标,结合患者肾替代治疗方案,确定个体化采样时间。

美罗培南除常规滴注外,推荐延长静脉输注时间,给药时长推荐2~4 h^[62-64]。基于美罗培南TDM计算PK/PD参数可通过采集峰浓度(常速滴注结束后15~30 min内或延长输注完毕后5 min内)及谷浓度(下一剂给药前)计算。对于常速滴注给药,在滴注结束后可能存在一定时间的分布相。因此,推荐采集谷浓度(下一剂给药前5 min内)以及明确时间的消除相浓度(如下一剂给药前3 h或给药间隔中间时间点),再进行相应计算^[65]。获得TDM浓度后以一级消除公式计算吸收速率常数(K_a)、CL与 V_d ,再进一步获得% $fT > MIC$ 。由于美罗培南的蛋白结合率仅为2%,可认为血浆/血清中美罗培南的总浓度即为游离药物浓度^[24]。

对于重症感染患者,或临床PK/PD目标值为% $fT > MIC \geq 100\%$ 的患者,推荐采集谷浓度与MIC进行直接比较^[66]。尽管在此情况下,谷浓度可直接反映PK/PD关系,但对于PK/PD不达标的患者,同时采集2个或以上时间点的浓度计算PK参数,更有利于模拟推测最有效

的用药调整方案^[67]。

对于肾功能正常或肾脏CL增加的患者,由于美罗培南的半衰期较短,并且重症感染时血流动力学改变较为显著,故一般认为美罗培南在给药4~5剂后达到稳态^[68]。因此,美罗培南可于给药4~5剂后进行TDM检测,并于血流动力学或肾功能等病理生理状况改变较大时进行TDM检测。对于危重患者,可于给药1~2剂后早期监测谷浓度^[68],以确保患者的PK/PD参数能够尽早达标。对于肾功能异常患者,宜根据临床治疗目标,结合患者肾替代治疗方案,设计个体化采样时间。

2.5 PK/PD参数计算方法

推荐意见8:推荐采用经典PK一室或二室模型与一级消除公式进行美罗培南PK/PD参数计算。在已有临床可适用的PPK模型时,可根据模型通过贝叶斯反馈进行PK/PD参数计算。

已发表的PK研究表明,美罗培南的体内血药浓度变化规律符合一室^[69-70]或二室模型^[71-72]。由于二室模型需要多点采样及复杂运算,具有临床实践与推广局限性,并且未见有证据支持二室模型相较一室模型对美罗培南PK参数估算的准确度有较大提升。基于准确性与临床可操作性的权衡,现有的美罗培南PK/PD参数计算方法均采用一室模型,以一级消除公式进行相关参数计算^[73-74]。基于一级消除的一室模型药动学公式,在美罗培南多次输注给药达到稳态时,血药浓度可根据如下公式计算^[65]:

$$C_t = \frac{D}{K_a \cdot V_d \cdot T_{in}} \cdot (1 - e^{-K_a \cdot t}) + \frac{D}{K_a \cdot V_d \cdot T_{in}} \cdot (e^{-K_a \cdot t} - 1) \cdot e^{-K_a \cdot t} \cdot \frac{e^{-K_a \cdot t}}{1 - e^{-K_a \cdot t}}$$

式中, C_t 指 t 时间的血药浓度; D 指给药剂量; K_a 指吸收速率常数; T_{in} 指药物注射时长。

利用2个不同消除相时间点的血样检测结果,可以拟合出最佳的 K_a 与 V_d ,进而结合MIC具体数值或目标折点,计算% $fT > MIC$ 。具体公式如下:

$$fT > MIC = \frac{1}{K_a} \cdot \ln \frac{(e^{K_a \cdot T_{in}} - 1) \cdot (1 - \frac{F_u \cdot D}{MIC \cdot K_a \cdot V_d \cdot T_{in}})}{e^{K_a \cdot (T_{in} - \tau)} - 1}$$

式中, $fT > MIC$ 指游离药物超过最小抑菌浓度时间; F_u :游离药物分数; τ 指给药间隔时间。

当已有特定目标患者的美罗培南PPK模型时,可以根据PPK模型通过贝叶斯反馈进行PK/PD参数的计算^[74-75],但需要明确模型在不同患者中的适用性^[30,76]。

2.6 PK/PD监测目标

推荐意见9:对于非重症感染,推荐美罗培南的监测目标值为% $fT > MIC$ 为 $\geq 40\% \sim 50\%$ 。对于重症感染,推荐美罗培南的监测目标值为% $fT > MIC \geq 100\%$,即谷浓度 $\geq MIC$ 。

推荐意见10:美罗培南的谷浓度宜 $\leq 32 \text{ mg/L}$,以减少不良反应的发生。

对于非重症感染,与其他碳青霉烯类药物相似,美罗培南% $fT > MIC$ 的靶值为 $\geq 40\% \sim 50\%$ ^[9,77];对于重症感染,其% $fT > MIC$ 的靶值 $\geq 100\%$,有研究认为,谷浓度达到4倍的MIC($4 \times MIC$),可获得更佳疗效^[78]。

在不良反应方面,一般认为美罗培南安全性较好。然而有研究表明,美罗培南的神经毒性^[79-80]、肾毒性^[80-81]与血药浓度水平相关。当谷浓度高于 64.2 mg/L 及 44.45 mg/L 时,发生神经毒性和肾毒性的风险增加^[79,81]。因此,须避免美罗培南谷浓度持续处于较高水平,特别是对于肾功能异常的患者,应及时调整用药。建议根据临床常见的美罗培南目标致病菌的MIC折点,结合美罗培南的PK/PD目标调整给药策略。无耐药菌感染病原学证据的患者,美罗培南谷浓度的临床参考值上限应低于耐药菌MIC折点(8 mg/L)的4倍,即 32 mg/L ^[37,82-83]。对于感染碳青霉烯类耐药菌的患者,更高的美罗培南谷浓度可能有利于临床治疗^[84]。一项系统评价报道了美罗培南在耐碳青霉烯类肠杆菌(*carbapenem-resistant enterobacteriaceae*, CRE)感染中的临床应用,结果表明,基于TDM优化PK/PD的大剂量持续输注方案,使谷浓度 $\geq (1 \sim 4) \times MIC$ 或稳态血药浓度(c_{ss}) $\geq (4 \sim 8) \times MIC$,对于 $MIC \leq 32 \text{ mg/L}$ 的CRE感染仍是有价值的选择^[2]。

2.7 TDM报告解读及基于血药浓度的用药调整

推荐意见11:% $fT > MIC$ 结果低于监测目标或谷浓度低于监测目标时,可根据患者情况,结合临床疗效,通过延长滴注时间(一般 $2 \sim 4 \text{ h}$)、增加给药频次或提高单次给药剂量来调整用药。

推荐意见12:谷浓度高于临床治疗警戒值或出现与美罗培南浓度过高直接相关的不良反应时,应结合临床治疗与患者病理生理水平,通过减少给药频次或剂量甚至停药来调整,以降低神经毒性与肾毒性的发生风险。

美罗培南的TDM报告必须包含基本的患者人口统计数据、送样检测科室、采集标本类型、标本采集时间、检测实验室收样时间、标本序列号/条形码、检测设备与方法、检测结果以及目标参考范围等基本信息。美罗培南TDM检测的定量下限取决于实验室自建方法的灵敏度,并且在不同实验室之间会有所不同。低于定量下限的浓度应报告为“<定量下限”^[85],高于定量上限的浓度应报告为“>定量上限”,或根据临床检测需求在适当稀释后重新检测。必要时,根据TDM报告中列出的信息,再次核验原始数据与报告结果之间的一致性。对于需要进行结果解释或用药调整的情况,建议有经验的临床药师根据TDM报告和患者的疾病状况,提出个体化用药调整建议^[86]。

美罗培南TDM的报告解读,需首先明确送检标本是否符合检测要求,包括采样时间的准确性以及美罗培

南的稳定性等。对于不符合检测要求的情况,应提示临床按规范复送标本重新检测。对于符合检测要求的TDM报告,需根据PK/PD参数及监测目标进行报告解读和用药调整推荐^[87]。

由于美罗培南在危重患者和复杂感染患者中存在PK差异,基于TDM的用药方案调整可提高这些患者的PK/PD达标水平从而获得更好的临床疗效^[88-89]。当目标PK/PD值更高时,如谷浓度超过8 mg/L,近40%的患者在常规剂量下未能通过常速滴注方案(例如<30 min)达到PK/PD目标,近70%的肾清除正常患者未能达到PK/PD目标^[66]。考虑到部分肾功能正常及肾脏CL增加的患者对于%ft>MIC≥100%的靶标,谷浓度难以达标,因此,可根据不同患者的不同监测目标,通过TDM制定个体化给药方案(如延长滴注时间、增加给药频次或提高单次给药剂量)以使患者受益^[22,90]。由于美罗培南存在潜在的肾毒性,并且主要通过肾脏清除,因此在患者存在潜在肾损伤风险时增加剂量应更加谨慎^[91];在达到理想的临床疗效时,即使TDM结果低于PK/PD目标,也不需要增加剂量^[92];相反,如果TDM结果高于临床治疗警戒值或出现与美罗培南暴露水平过高直接相关的不良反应时,即使临床疗效没有显著改善,亦需要考虑降低剂量或停药,并根据临床需要调整用药方案(如联合其他抗菌药物等),以提高疗效^[93]。

2.8 基于PK/PD的剂量调整

推荐意见13:推荐根据目标致病菌药敏试验结果中的MIC,结合临床情况调整给药方案;如无法获得病原微生物的具体MIC,应以流行病学循证数据结合临床表现,根据可疑致病菌对美罗培南的药敏MIC折点,调整用药方案。推荐美罗培南用药方案调整2~3剂后,再次进行浓度监测。

由于美罗培南的PK/PD参数为%ft>MIC,因此与改变单次给药剂量相比,更推荐改变给药频次或输注时间来调整用药。美罗培南单剂量的调整具有一定的复杂性,不建议以TDM谷浓度与目标谷浓度间的比例关系来简单调整单次剂量。有研究表明,在危重患者中,延长输注时间与增加给药频次对于提高美罗培南疗效同等重要^[73]。此外,美罗培南浓度偏低可能导致临床治疗失败和病原微生物耐药性的增加,建议综合考虑患者的生理状态和美罗培南的PK/PD目标,以TDM为指导进行个体化剂量调整^[94]。对于采集同一消除相至少2个时间点浓度的患者,可以基于一房室模型一级消除公式计算PK参数并模拟不同给药模式下可能的达标水平^[65],或者基于PPK模型的贝叶斯反馈进行剂量调整,同时建议剂量调整2~3剂后,再次进行浓度监测^[95]。

当根据PK/PD目标计算并提出个性化用药建议时,需要考虑致病菌的MIC,且剂量调整宜基于≥90%的目标实现概率(probability of target attainment, PTA)^[96]。

PTA通过对PK/PD参数(%ft>MIC)进行蒙特卡罗模拟算得,该指标需不低于相应致病菌(如大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等)的PK/PD靶标。值得注意的是,MIC测量方法是PTA计算的影响因素,MIC结果的准确性对于剂量调整尤为重要^[75,97]。对于耐药菌,确定其对美罗培南敏感性(MIC测定)的推荐方法是肉汤微量稀释法,而不是琼脂稀释^[8]。如果使用不同的药敏测试方法,则需要将产生的结果与肉汤微量稀释法的结果进行比较,并进行相应的验证。只有经过方法验证的MIC结果才可使用^[98]。此外,肉汤微量稀释法也有±1稀释度的误差范围,因此,在计算PK/PD靶标时,应考虑MIC测定的误差,并在进行剂量调整时密切监测临床疗效^[99]。

在无法获得致病菌的准确MIC时,可根据患者的临床表现、流行病学证据及治疗经验,参考可疑致病菌对美罗培南的MIC折点进行PK/PD判定,以调整用药。MIC折点可参考美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)或欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)最新发布的抗菌药物敏感性折点^[9]。

2.9 TDM的质量控制

推荐意见14:推荐TDM实验室定期校准相关检测设备,并为分析人员提供培训、评估和考核;TDM实验室应进行室内与室间质量控制。推荐开展美罗培南TDM的医疗机构参加国家或各省级卫生健康委临床检验中心开展的抗生素TDM室间质评活动,或其他包含美罗培南项目的室间质评活动。

美罗培南TDM的质量控制和保证需要考虑与TDM相关的管理体系、分析方法和临床干预。管理体系需包括人员管理,相关技术文件、标准操作规程(SOP)和临床干预的指引,以确保TDM的顺利开展。TDM的开展需要临床医生、护士、实验室人员和临床药师的合作,以确保所有的TDM流程,如给药记录、采样、检查、检测和报告,都能正确执行和核验,并可在必要时进行追溯,以便进一步核验。

对于检测实验室,须定期校准相关检测设备,并为分析人员提供适当的培训、评估和考核。推荐根据实验室检测周期进行室内和室间的质量控制,以避免分析过程中出现随机或系统性误差。在评估美罗培南的室内质量控制时,须遵循质量控制图或2020年版《中国药典》(四部)“9012生物样品定量分析方法验证指南”的要求^[100],应将3种浓度(低、中、高)中每种浓度的至少2个质量控制样品纳入日常分析。在仪器故障或质量控制偏差等特殊情况下,需分析潜在原因并采取适当措施,如重新进样、重新分配质量控制样品或重新校准。

推荐进行美罗培南TDM的室间质量控制,以避免

系统误差影响临床实践。目前,国家卫生健康委临床检验中心已开展美罗培南室间质评活动,具体请参考临床检验室间质评临床生化室计划“4.1.43 NCCL-C-43 抗生素治疗药物监测”内容^[101]。其他质量保证问题可参考中国药理学学会治疗药物监测专业委员会发布的《治疗药物监测工作规范专家共识(2019版)》^[102]和《色谱技术用于治疗药物监测质量保障的专家共识(2021版)》^[103]。

(本文所有编写组成员承诺无利益冲突。)

《美罗培南治疗药物监测中国专家共识》编写组
(按姓氏笔画排序)

指导组

李亦蕾 南方医科大学南方医院
张相林 中日友好医院

执笔人

郑 萍 南方医科大学南方医院
赵博欣 南方医科大学南方医院

专家组

于鲁海 新疆维吾尔自治区人民医院
王 妍 佛山市第一人民医院
王学彬 上海交通大学医学院附属儿童医院(上海市儿童医院)
王 卓 海军军医大学第一附属医院
白向荣 首都医科大学宣武医院
毕重文 天津医科大学总医院
刘红霞 上海交通大学医学院附属儿童医院(上海市儿童医院)
刘 彬 深圳市龙华区人民医院
贡雪芄 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李沙沙 暨南大学附属第一医院
李朋梅 中日友好医院
李雪征 延边大学附属医院
吴丹娜 海南省人民医院
沈爱宗 中国科技大学附属第一医院·安徽省立医院
张 宁 复旦大学附属金山医院
张志东 暨南大学附属第一医院
张伶俐 四川大学华西第二医院
张 翔 济南市中心医院
陈孟莉 解放军总医院
陈锦珊 厦门大学附属东南医院
陈 攀 中山大学附属第一医院
武新安 兰州大学第一医院
欧阳华 厦门大学附属中山医院
罗文基 中山大学附属第五医院
金朝辉 四川大学华西医院
金鹏飞 北京医院
赵 军 新疆医科大学第一附属医院

赵冠人 解放军总医院
荆凡波 青岛大学附属医院
郭玉金 济宁市第一人民医院
郭瑞臣 山东大学齐鲁医院
黄晨蓉 苏州大学附属第一医院
曹伟灵 深圳市罗湖区人民医院
董亚琳 西安交通大学第一附属医院
韩 勇 华中科技大学同济医学院附属协和医院
焦 正 上海交通大学医学院附属胸科医院
谢 静 海南省人民医院
蔡骅琳 中南大学湘雅二医院
蔡 爽 中国医科大学附属第一医院
颜 苗 中南大学湘雅二医院
潘 杰 苏州大学附属第二医院
薛莲芳 暨南大学附属第一医院

秘书组

刘 媛 南方医科大学南方医院
李金州 南方医科大学南方医院
张 庆 南方医科大学南方医院
娄 艳 南方医科大学南方医院

参考文献

[1] VILLEGAS M V, BRICENO D F, RUIZ S J, et al. Assessing the pharmacodynamic profile of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms collected in Colombia[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(5):413-419.

[2] PASCALE R, GIANNELLA M, BARTOLETTI M, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(10):819-827.

[3] MULLER A E, HUTTNER B, HUTTNER A. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams and other antibiotics in the intensive care unit: which agents, which patients and which infections?[J]. *Drugs*, 2018, 78(4):439-451.

[4] NICOLAU D P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (Suppl. 1):S32-S40.

[5] GONÇALVES-PEREIRA J, PÓVOA P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5):R206.

[6] MCKENZIE C. Antibiotic dosing in critical illness[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(Suppl. 2):ii25-ii31.

[7] MABILAT C, GROS M F, NICOLAU D, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(5):791-797.

[8] PEA F, DELLA SIEGA P, COJUTTI P, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*?[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2):

255-258.

- [9] KOTHEKAR A T, DIVATIA J V, MYATRA S N, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1):4.
- [10] FURTADO G H, CARDINAL L, MACEDO R S, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of intravenous β -lactam regimens against Gram-negative bacteria isolated in a Brazilian teaching hospital[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2015, 48(5):539-545.
- [11] LEE J M, LEE J W, JEONG T S, et al. Single-center pharmacokinetic study and simulation of a low meropenem concentration in brain-dead organ donors[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(10):e00542-18.
- [12] BRADLEY J S, HARVEY H, STOUT D, et al. Subtherapeutic meropenem antibiotic exposure in children with septic shock assessed by noncompartmental pharmacokinetic analysis in a prospective dataset[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2025, 26(4):e507-e515.
- [13] World Health Organization. WHO handbook for guideline development: 2nd ed[EB/OL]. [2024-05-30]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [14] PEREL P. The GRADE methodology for guideline development[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(Suppl.2):i9-i10.
- [15] CHEN Y L, YANG K H, MARUŠIC A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132.
- [16] ZENG L N, YI Q S, HUANG L, et al. The guideline for therapeutic drug monitoring guidelines development[J]. *J Evid Based Med*, 2022, 15(3):272-283.
- [17] GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, et al. Going from evidence to recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7652):1049-1051.
- [18] CUNHA B A. Meropenem in elderly and renally impaired patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1998, 10(2):107-117.
- [19] LUQUE S, BENÍTEZ-CANO A, LARRAÑAGA L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem by extended or continuous infusion in low body weight critically ill patients[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(6):666.
- [20] PEA F, COJUTTI P, SBROJAVACCA R, et al. TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(7/8):e37.
- [21] ARESKOG LEJBMAN I, TORISSON G, RESMAN F, et al. Beta-lactam antibiotic concentrations in critically ill patients with standard and adjusted dosages: a prospective observational study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2024, 68(4):530-537.
- [22] FOURNIER A, EGGIMANN P, PAGANI J L, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients[J]. *Burns*, 2015, 41(5):956-968.
- [23] MACHADO A S, OLIVEIRA M S, SANCHES C, et al. Clinical outcome and antimicrobial therapeutic drug monitoring for the treatment of infections in acute burn patients[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(8):1649-1657.e3.
- [24] SWARTLING M, TÄNGDÉN T, LIPCSEY M, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin and meropenem: illustration of the impact of inaccurate information in dose administration time[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 63(1):107032.
- [25] KÜHN D, METZ C, SEILER F, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):664.
- [26] SCHATZ L M, BRINKMANN A, RÖHR A, et al. Systematic evaluation of pharmacokinetic models for model-informed precision dosing of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(5):e0010423.
- [27] TOMASELLI F, MAIER A, MATZI V, et al. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by *in vivo* microdialysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(6):2228-2232.
- [28] MOUTON J W, VAN DEN ANKER J N. Meropenem clinical pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28(4):275-286.
- [29] SELIG D J, AKERS K S, CHUNG K K, et al. Meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with or without burn treated with or without continuous venovenous haemofiltration[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5):2156-2168.
- [30] BOONPENG A, JARURATANASIRIKUL S, JULLANGKOON M, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical outcomes of meropenem in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11):e00845-22.
- [31] ANGELINI J, GIULIANO S, FLAMMINI S, et al. Meropenem PK/PD variability and renal function: "we go together"[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9):2238.
- [32] MAIMONGKOL P, YONWISES W, ANUGULRUENGKITT S, et al. Therapeutic drug monitoring of meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120:96-102.
- [33] YOU X, DAI Q, HU J, et al. Therapeutic drug monitoring

- of imipenem/cilastatin and meropenem in critically ill adult patients[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2024, 36: 252-259.
- [34] CHUA N G, LOO L, HEE D K H, et al. Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin-tazobactam in the Singapore critically ill population: a prospective, multi-center, observational study (BLAST 1) [J]. *J Crit Care*, 2022, 68: 107-113.
- [35] DRÄGER S, VON ROTZ M, LABHARDT N D, et al. Early target attainment with continuous infusion meropenem and piperacillin/tazobactam and utilization of therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective cohort study from 2017 to 2020[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(4): ofad143.
- [36] SCHOENENBERGER-ARNAIZ J A, AHMAD-DIAZ F, MIRALBES-TORNER M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(e1): e30-e35.
- [37] ZYRYANOV S, BONDAREVA I, BUTRANOVA O, et al. Population PK/PD modelling of meropenem in preterm newborns based on therapeutic drug monitoring data[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1079680.
- [38] WU Y E, XU H Y, SHI H Y, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection treated successfully with high-dose meropenem in a preterm neonate[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 566060.
- [39] SHEKAR K, ROBERTS J A, MCDONALD C I, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R194.
- [40] GIJSEN M, DREESEN E, ANNAERT P, et al. Meropenem pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients are not affected by extracorporeal membrane oxygenation: a matched cohort analysis[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1310.
- [41] LEE J H, LEE D H, KIM J S, et al. Pharmacokinetics and Monte Carlo simulation of meropenem in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 768912.
- [42] ABDULLA A, EWOLDT T J, HUNFELD N M, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 57.
- [43] ABDULLA A, DIJKSTRA A, HUNFELD N G M, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT) [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 558.
- [44] SCHARF C, LIEBCHEN U, PAAL M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8(1): 86.
- [45] CAO H W, JIANG Y, WANG S M, et al. Dried plasma spot based LC-MS/MS method for monitoring of meropenem in the blood of treated patients[J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1991.
- [46] MARTENS-LOBENHOFFER J, MONASTYRSKI D, TRÖGER U, et al. Stability of meropenem in plasma versus dried blood spots (DBS) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 170: 279-284.
- [47] GIJSEN M, FILTJENS B, ANNAERT P, et al. Meropenem stability in human plasma at -20°C : detailed assessment of degradation[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(4): 449.
- [48] MORTENSEN J S, JENSEN B P, DOOGUE M. Preanalytical stability of flucloxacillin, piperacillin, tazobactam, meropenem, cefalexin, cefazolin, and ceftazidime in therapeutic drug monitoring: a structured review[J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(6): 709-719.
- [49] DAILLY E, BOUQUIÉ R, DESLANDES G, et al. A liquid chromatography assay for a quantification of doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem concentrations in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(15/16): 1137-1142.
- [50] RUBINO C M, BHAVNANI S M, LOUITIT J S, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e02103-17.
- [51] BIELECKA-ODER A. Safety and security regulations against biological threats[M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2018: 151-176.
- [52] UDY A A, VARGHESE J M, ALTUKRONI M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations[J]. *Chest*, 2012, 142(1): 30-39.
- [53] HITES M, TACCONE F S, WOLFF F, et al. Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 708-715.
- [54] ALOBAID A S, BRINKMANN A, FREY O R, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(3): 696-702.
- [55] DE WAELE J J, CARRETTE S, CARLIER M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(3): 380-387.
- [56] ROBATEL C, BUCLIN T, ECKERT P, et al. Determina-

- tion of meropenem in plasma and filtrate-dialysate from patients under continuous veno-venous haemodiafiltration by SPE-LC[J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 29 (1/2) : 17-33.
- [57] FERRONE V, COTELLESE R, CICHELLA A, et al. Meropenem and ciprofloxacin in complicated gastric surgery for cancer patients; a simple SPE-UHPLC-PDA method for their determination in human plasma[J]. Biomed Chromatogr, 2019, 33(3) : e4450.
- [58] YANG P, ZHANG X H, ZHOU C Y, et al. Determination of free and total meropenem levels in human plasma and its application for the consistency evaluation of generic drugs[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2023, 37 (5) : e9460.
- [59] MARTENS-LOBENHOFFER J, BODE-BÖGER S M. Quantification of meropenem in human plasma by HILIC-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B, 2017, 1046:13-17.
- [60] HUANG L S, HAAGENSEN J, VEROTTA D, et al. Determination of meropenem in bacterial media by LC-MS/MS[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 961:71-76.
- [61] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. [2025-05-25]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=a5b42ca1e-9770de4bd19091f428c436d>.
- [62] LIEBCHEN U, SALLETMEIER H, KALLEE S, et al. Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1) : 17211.
- [63] JAMAL J A, MAT-NOR M B, MOHAMAD-NOR F S, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1) : 41-45.
- [64] LANGGARTNER J, VASOLD A, GLÜCK T, et al. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(6) : 1091-1096.
- [65] 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]. 中国药理学杂志, 2018, 53(15) : 1313-1317.
- [66] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J C, 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.
- [67] GIJSEN M, ELKAYAL O, ANNAERT P, et al. Meropenem target attainment and population pharmacokinetics in critically ill septic patients with preserved or increased renal function[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:53-62.
- [68] SCHARF C, PAAL M, SCHROEDER I, et al. Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin in critical illness-experience and recommendations from one year in routine clinical practice[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9 (3) : 131.
- [69] TRUONG A Q, DAO X C, VU D H, et al. Optimizing meropenem in highly resistant *Klebsiella pneumoniae* environments: population pharmacokinetics and dosing simulations in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(11) : e0032122.
- [70] BASTIDA C, HERNÁNDEZ-TEJERO M, AZIZ F, et al. Meropenem population pharmacokinetics in patients with decompensated cirrhosis and severe infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(12) : 3619-3624.
- [71] TRANG M, GRIFFITH D C, BHAVNANI S M, et al. Population pharmacokinetics of meropenem and vaborbactam based on data from noninfected subjects and infected patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(9) : e0260620.
- [72] ABULFATHI A A, DE JAGER V, VAN BRAKEL E, et al. The population pharmacokinetics of meropenem in adult patients with rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:637618.
- [73] YANG Y J, WANG Y R, ZENG W, et al. Physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of meropenem in critically ill patients[J]. Sci Rep, 2024, 14 (1) : 19269.
- [74] O' JEANSON A, LARCHER R, LE SOUDER C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients: how to achieve best dosage regimen according to the clinical situation[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(5) : 695-705.
- [75] LAN J H, WU Z, WANG X P, et al. Population pharmacokinetics analysis and dosing simulations of meropenem in critically ill patients with pulmonary infection[J]. J Pharm Sci, 2022, 111(6) : 1833-1842.
- [76] TIAN X, DONG L, JIANG T T, et al. Meropenem for children with severe pneumonia: protocol for a randomized controlled trial[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:1021661.
- [77] 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.
- [78] DELATTRE I K, TACCONE F S, JACOBS F, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective?[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(7) : 677-688.
- [79] BEUMIER M, CASU G S, HITES M, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients[J]. Minerva Anesthesiol,

- 2015,81(5):497-506.
- [80] ROGER C, LOUART B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage?[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(7):1505.
- [81] IMANI S, BUSCHER H, MARRIOTT D, et al. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10):2891-2897.
- [82] MADER M M, CZORLICH P, KÖNIG C, et al. Intrathecal penetration of meropenem and vancomycin administered by continuous infusion in patients suffering from ventriculitis: a retrospective analysis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(11):2099-2105.
- [83] Metro North Health, Queensland Government. Medicine: antimicrobial therapeutic drug monitoring: guideline, V2.0 [EB/OL]. [2025-05-25]. <https://metronorth.health.qld.gov.au/infectious-diseases-institute/wpcontent/uploads/sites/33/2023/06/medguide-antimicrobial-tdm.pdf>.
- [84] WANG C H, BAI C Q, CHEN K Y, et al. International guidelines for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infections: a comparison and evaluation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 63(5):107120.
- [85] DUGGAN J X. Quantification below the LLOQ in regulated LC-MS/MS assays: a review of bioanalytical considerations and cautions[J]. *Bioanalysis*, 2019, 11(8):797-814.
- [86] LIU X F, HUANG C R, BERGEN P J, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(2):130-142.
- [87] RODRÍGUEZ-GASCÓN A, SOLINÍS M Á, ISLA A. The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6):833.
- [88] TAKAHASHI N, KONDO Y, KUBO K J, et al. Efficacy of therapeutic drug monitoring-based antibiotic regimen in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Intensive Care*, 2023, 11(1):48.
- [89] GANDÉGA H, POUJOL H, MEZZAROBBA M, et al. Determinants of beta-lactam PK/PD target attainment in critically ill patients: a single center retrospective study[J]. *J Crit Care*, 2024, 83:154828.
- [90] SHI A X, QU Q, ZHUANG H H, et al. Individualized antibiotic dosage regimens for patients with augmented renal clearance[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1137975.
- [91] WANG J K, MA Y X, SUN J Z. Study on adverse drug reactions of acute kidney injury induced by meropenem[J]. *Int Med Health Guidance News*, 2020, 26(13):1925-1927.
- [92] PREIJERS T, MULLER A E, ABDULLA A, et al. Dose individualisation of antimicrobials from a pharmacometric standpoint: the current landscape[J]. *Drugs*, 2024, 84(10):1167-1178.
- [93] CHAROENSAREERAT T, CHAIJAMORN W, KERDNIMITH P, et al. Optimal meropenem dosing regimens in patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations [J]. *Blood Purif*, 2023, 52(6):503-515.
- [94] STEFFENS N A, ZIMMERMANN E S, NICHELLE S M, et al. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3):610-621.
- [95] KUMTA N, HEFFERNAN A J, COTTA M O, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of meropenem in neurocritical care patients: a prospective two-center study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(8):e0014222.
- [96] PENG Y R, CHENG Z N, XIE F F. Population pharmacokinetic meta-analysis and dosing recommendation for meropenem in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(9):e0082222.
- [97] 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.
- [98] KOWALSKA-KROCHMAL B, DUDEK-WICHER R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance[J]. *Pathogens*, 2021, 10(2):165.
- [99] LANDERSDORFER C B, NATION R L. Limitations of antibiotic MIC-based PK-PD metrics: looking back to move forward[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:770518.
- [100] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:466-472.
- [101] 国家卫生健康委临床检验中心. 4.1.43 NCCL-C-43 抗生素治疗药物监测 [EB/OL]. [2024-09-18]. <https://www.nccl.org.cn/showEqaPlanProDetail?id=736>.
- [102] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会. 治疗药物监测工作规范专家共识:2019版[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8):897-898, 902.
- [103] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会, 中国药学会医药生物分析专业委员会, 中国科学院大连化学物理研究所. 色谱技术用于治疗药物监测质量保证金的专家共识:2021版[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(17):1443-1448.
(收稿日期:2025-02-07 修回日期:2025-06-06)
(编辑:刘明伟)