

ایمی پنم / سیلاستاتین و مروپنم

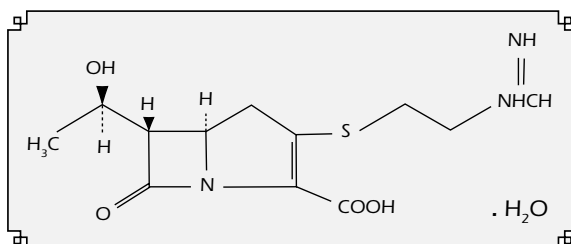
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

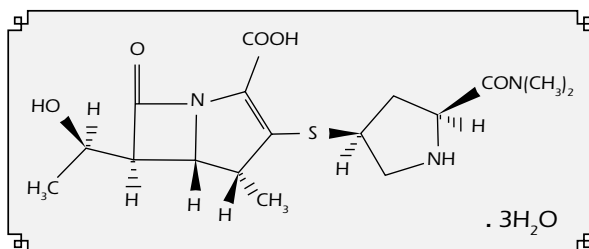
■ مقدمه

کربن به جای گوگرد می باشد. استرپتومیسینی به نام *St. cattleya* ماده‌ای به نام تینامایسین (*thienamycin*) تولید می کند که ماده‌ای ناپایدار است در حالی که ایمی پنم و مروپنم که به ترتیب مشتقات [۲ - ایمینومتیل (آمینو) اتیل] تیو و دی متیل کاربامویل پیرولیدینیل تیو، تینامایسین می باشند کاملاً پایدار می باشند. این گروه از آنتی بیوتیک‌های بتا - لاکتام طیف فعالیت

ایمی پنم و مروپنم دو آنتی بیوتیک متعلق به کارباپنم‌ها هستند. کارباپنم‌ها از آنتی بیوتیک‌های خانواده بتا - لاکتام می باشند که در ساختار شیمیایی آن‌ها مثل پنی سیلین‌ها یک حلقه بتالاکتام (چهارضلعی) و یک حلقه ۵ ضلعی وجود دارد. تفاوت حلقه پنج ضلعی کارباپنم‌ها با پنی سیلین‌ها در غیراشباع بودن حلقه و جایگزین شدن یک اتم



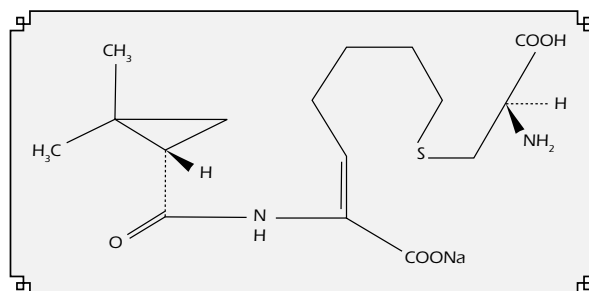
ساختار شیمیایی ایمی پنم



ساختار شیمیایی مروپنم

از آنجایی که وقتی ایمی پنم تنها مصرف شود به سرعت توسط آنزیمی موسوم به دی پپتیداز یا دهیدروپپتیداز ۱ کلیوی تجزیه شده و غیرفعال می شود باید همیشه همراه با مقدار مساوی سیلاستاتین که مهارکننده آنزیم دی پپتیداز کلیوی می باشد مصرف شود تا مانع غیرفعال شدن ایمی پنم گردد. سیلاستاتین خود دارای فعالیت ضدباکتری نبوده و فعالیت ضدباکتری ایمی پنم را نیز تحت تاثیر قرار نمی دهد بلکه با مهار کردن آنزیم کلیوی مانع غیرفعال شدن ایمی پنم شده و کارایی آن را تامین می کند. برعکس ایمی پنم، مروپنم نیازی به مصرف با سیلاستاتین ندارد زیرا توسط دی پپتیداز کلیوی متابولیزه نمی شود. ایمی پنم در مقابل هیدرولیز توسط اکثر بتا -

گسترده تر از اکثر سایر آنتی بیوتیک های بتا - لاکتام (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و منو باکتام ها) دارند. کریستال های ایمی پنم جاذب رطوبت نبوده و در آب و متانول کم حل می شوند. پودر سیلاستاتین سدیم، ملح سدیم مشتقی از اسید هپتوئیک جاذب رطوبت بوده در آب و متانول بسیار محلول است. ساختار شیمیایی آن به صورت زیر است: کارباپنم ها که طیف فعالیت گسترده علیه میکرواورگانسیم های هوازی و بی هوازی دارند مثل سایر بتا - لاکتام ها اثر ضدباکتری خود را از طریق اتصال به پروتئین های Penicillin - binding یا PBPs اعمال کرده و سنتز دیواره سلولی باکتری مختل می کنند.



ساختار شیمیایی سیلاستاتین

است که نیمه عمر طولانی تر داشته و بدین جهت می تواند به صورت یک بار در روز مورد استفاده قرار گیرد، ولی فعالیت آن علیه سودوموناس آئروژینوزا و انواع آسینه توباکنتر کمتر است. طیف فعالیت آن علیه اورگانسیم های گرم مثبت، آنتروباکتریاسه ها و بی هوازی ها باعث شده که برای درمان عفونت های داخل شکمی و عفونت های لگنی مورد توجه باشد. این کارباپنم فرم قابل تزریق عضلانی و داخل وریدی می باشد.

■ طیف ضدباکتری و موارد مصرف ایمی پنم / سیلاستاتین

ایمی پنم به PBPs مختلف مثل 1A، 1B، 2، 4، 5، و ۶ اشیشیاکلی و 1A، 1B، 2، 4 و 5 سودوموناس آئروژینوزا میل ترکیبی خیلی زیاد دارد. اثر کشنده آن عمدتاً مربوط به اتصال آن به PBP₂ و PBP_{1B} می باشد.

ایمی پنم در حضور بتا - لاکتامازها مثل پنی سیلین ها و سفالوسپورینازهای تولید شده توسط باکتری های گرم منفی و گرم مثبت خیلی زیاد پایدار است. این دارو مهارکننده قوی بتا - لاکتامازهایی است که از بعضی از باکتری های گرم منفی (مثل سودوموناس آئروژینوزا، انواع سراتیا و انواع آنتروباکنتر) تولید می شوند و این باکتری ها ذاتاً در برابر بسیاری از آنتی بیوتیک های بتا - لاکتام مقاوم می باشند. ایمی پنم فعالیت *in vitro* علیه تعداد زیادی از اورگانسیم های گرم مثبت و گرم منفی که در جدول (۱) مندرج می باشند موثر بوده و نشان داده شده که هم در آزمایشگاه و هم در

لاکتاماز بسیار مقاوم است. در آزمایشگاه علیه انواع گسترده ای از میکرواورگانسیم های هوازی و بی هوازی موثر است.

■ مقایسه فعالیت ضد میکروبی کارباپنم های مختلف

کارباپنم ها از طریق اتصال به PBPs موجود در غشاء باکتری ها نهایتاً باعث مرگ اورگانسیم های حساس به این آنتی بیوتیک ها شده و باکتریسید هستند. ایمی پنم (Primaxin) علیه انواع میکرواورگانسیم های هوازی و بی هوازی موثر است. استرپتوکوک ها (از جمله استرپتوکوک نومونیا مقاوم به پنی سیلین)، آنتروکوکسی ها (به استثنای آنتروکوکوس faecium)، استافیلوکوک ها از جمله سویه های مولد پنی سیلیناز و لیستریا همگی به این دارو حساس هستند ولی اغلب استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین (MRSA) مقاوم می باشند. علیه آنتروباکتریاسه ها از جمله اورگانسیم هایی که مقاوم به سفالوسپورین ها هستند فعالیت بسیار خوب دارد. اغلب سویه های سودوموناس و آسینه توباکنتر توسط دارو تحت تاثیر قرار می گیرد ولی سودوموناس مالتوفیلیا و سودوموناس سپاسیا مقاوم می باشند. باکترئوئیدها از جمله باکترئوئید فراژیلیس بسیار حساس می باشند.

مروینم (Merrem) علیه بعضی از سودوموناس آئروژینوزاهای مقاوم به ایمی پنم فعال است ولی علیه کوکسی های گرم مثبت کمتر فعال است. ارتاپنم (Invanz) کارباپنم دیگری است که تفاوتش با ایمی پنم و مروینم در نیمه عمر پلاسمایی آن

جدول ۱ - میکرواورگانسیم حساس به ایمنی پنم

گرم منفی بی هوازی	گرم مثبت بی هوازی	گرم منفی هوازی	گرم مثبت هوازی
۱ - انواع باکترئیدها از جمله: الف - باکترئید دیستاسونیس ب - باکترئید اینترمدیکوس ج - باکترئید فراژیلیس د - باکترئید thetaitaomicron ۲ - انواع فوزوباکتریوم	۱ - انواع پیتواستریتوکوکوس	۱ - انواع آسینه‌توباکتر شامل A. calcoaceticus ۲ - انواع سیتروباکتر ۳ - آنتروباکتر cloacae ۴ - اش‌ریشیاکلی ۵ - هموفیلوس انفلوانزا ۶ - کلبسیلا نومونیا ۷ - سودوموناس آئروژینوزا توجه: ایمنی پنم علیه سودوموناس مالتوفیلیا و سودوموناس سپاسیا غیرفعال است. توجه: باسیل‌های ۱ و ۷ از نوع Nonentric و بقیه entric هستند.	۱ - استافیلوکوک‌های طلایی از جمله سویه‌های مولد پنی‌سیلیناز (توجه: MRSA مقاوم هستند) ۲ - استرپتوکوک‌های گروه D از جمله آنتروکوکوس فکالیس (که سابقاً استرپتوکوکوس فکالیس نامیده می‌شدند) توجه: علیه آنتروکوکوس faecium غیرفعال است. ۳ - استرپتوکوکوس نومونیا ۴ - استرپتوکوکوس پیوژن (استرپتوکوک‌های گروه A) ۵ - استرپتوکوکوس ویریدانس

باکترئید دیستاسونیس، باکترئید اینترمدیکوس و باکترئید تتایوتاومیکرون و انواع فوزوباکتریوم و پیتواستریتوکوکوس؛ ۴ - عفونت‌های پوستی و ضمایم آن شامل آبسه‌ها، سلولیت، زخم‌های پوستی عفونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس (از جمله انواع مولد پنی‌سیلیناز)، استرپتوکوکوس پیوژن، استرپتوکوکوس گروه D شامل آنتروکوکوس فکالیس، انواع آسینوباکتر، انواع سیتروباکتر، اش‌ریشیاکلی، آنتروباکتر cloacae، کلبسیلا نومونیا، سودوموناس آئروژینوزا و انواع باکترئیدها از جمله باکترئید فراژیلیس؛ ۵ - عفونت‌های استخوانی و مفصلی و ۶ - عفونت‌های مربوط به دستگاه تناسلی از جمله آندومیومتریت پس از زایمان، ناشی از استرپتوکوکوس گروه D مثل

درمان عفونت‌های بالینی مختلف ایجاد شده توسط این میکرواورگانسیم‌ها فعال می‌باشد.

ایمنی پنم / سیلاستاتین در درمان عفونت‌های مختلف مثل عفونت‌های ۱ - دستگاه ادراری؛ ۲ - عفونت‌های قسمت‌های تحتانی دستگاه تنفس (LRTIs) شامل نومونیا، برونشیت به صورت یک عفونت تشدید یافته در COPD ناشی از استرپتوکوکوس نومونیا و هموفیلوس انفلوانزا؛ ۳ - عفونت‌های داخل شکمی از جمله آپاندیسیت gangrenous یا perforated و آپاناندیسیت با پریتونیت ناشی از استرپتوکوکوس گروه D مثل آنتروکوکوس فکالیس، استرپتوکوکوس ویریدانس، اش‌ریشیاکلی، کلبسیلا نومونیا، سودوموناس آئروژینوزا، انواع باکترئیدها مثل باکترئید فراژیلیس،

انتخابی هستند. این داروها به علت طیف فعالیت گسترده، سالم بودن، قابلیت نفوذ به قسمت‌های مختلف بدن، انتخاب منطقی برای بچه‌های term و preterm که مشکل درمان عفونت دارند می‌باشند. مصرف این داروها در نوزادان نیز بایستی محدود به عفونت‌های ایجاد شده توسط باکتری‌ها nosocomial، عفونت‌های شدید مقاوم و عفونت‌های مختلط هوازی و بی‌هوازی باشد. ۸- برای درمان مننژیت ایمی پنم / سیلاستاتین تایید نشده ولی مروینم مورد تایید می‌باشد.

■ فارماکوکینتیکس

ایمی پنم از راه خوراکی جذب نمی‌شود و بنابراین باید از راه تزریقی (عضلانی یا وریدی) مصرف شود. از آنجایی که سریعاً توسط دهیدروپیتیداز موجود در brush border قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی هیدرولیز می‌شود غلظت فرم فعال آن در ادرار کم می‌باشد و به این جهت داروی مهارکننده آنزیم دهیدروپیتیداز سنتز شده که به نسبت ۱:۱ با ایمی پنم تجویز می‌شود. جذب ایمی پنم از راه داخل عضلانی ۶۰ تا ۷۵ درصد و جذب سیلاستاتین ۹۵ تا ۱۰۰ درصد است. به سرعت و وسیعاً به اکثر بافت‌ها و مایعات بدن از جمله مایع جنبی، خلط، مایع صفاقی، مایع بینابینی، صفرا، مایع زلالیه، اعضاء تولید مثل و استخوان منتشر می‌شود. بیشترین غلظت را در مایع جنبی (پلورال)، مایع بینابینی و مایع صفاقی و اعضاء تولید مثل ایجاد می‌کند. پایین‌ترین غلظت را در CSF ایجاد می‌کند. از جفت گذشته و وارد شیر در مادران

آنتروکوکوس فکالیس، اشیریشیاکلی، کلبسیلا نومونیا، باکترئیدهای اینترمدیکلوس و انواع پیتواسترپتوکوکوس.

ایمی پنم / سیلاستاتین مخصوصاً برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های نوزو کومیال مقاوم به سفالوسپورین‌ها مثل سیتروباکتر freundii و انواع آنتروباکتر سودمند است. در مورد عفونت‌های شدید در بیماران بستری در بیمارستان که اخیراً آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام دیگر دریافت کرده‌اند، به خاطر افزایش خطر عفونت با باکتری‌های مقاوم به پنی‌سیلین و سفالوسپورین، استفاده از ایمی پنم به عنوان empirical treatment کار عاقلانه‌ای خواهد بود. از آنجایی که بعضی از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا ممکن است تا حدودی به ایمی پنم / سیلاستاتین مقاوم شوند در طول درمان عفونت‌های سودوموناس، تست‌های حساسیت باید هر چند وقت انجام گیرد. برای کم کردن احتمال بروز باکتری‌های مقاوم و ابقاء سودمندی ایمی پنم / سیلاستاتین، این دارو باید فقط برای درمان یا پیشگیری از عفونت‌هایی مصرف شود که باکتری‌های مسبب آن‌ها مشخص شده یا قویاً حدس زده شود که باکتری‌ها حساس به این دارو می‌باشند. ایمی پنم نباید برای درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا به علت خطر بروز مقاومت در حین درمان به صورت منوترایی مصرف شود. ۷- ایمی پنم / سیلاستاتین و مروینم در عفونت‌های غیرمعمول و شدیداً مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در بخش NICU (Neonatal intensive care unit) درمان

جدول ۲ - مقایسه غلظت پلاسمایی ایمی پنم پس از تزریق عضلانی و وریدی ($\mu\text{g/ml}$)

TIME	500mg		750mg	
	I.V.	I.M.	I.V.	I.M.
25 min	45.1	6.0	57.0	6.7
1 hr	21.6	9.4	28.1	10.0
2 hr	10.0	9.9	12.0	11.4
4 hr	2.6	5.6	3.4	7.3
6 hr	0.6	2.5	1.1	3.8
12 hr	ND*	0.5	ND*	0.8

* ND: Not Detectable ($<0.3 \mu\text{g/ml}$)

پاتوژن با غلظت‌های خونی معمول دارو مهار می‌شود. گزارش moderately susceptible نشان‌دهنده این است که اگر دوز بالایی از دارو مصرف شود و یا اگر عفونت محدود به بافت‌ها یا مایعاتی باشد که آنتی‌بیوتیک در آنجا با غلظت بالایی وارد می‌شود اورگانیزم تسلیم خواهد شد. گزارش resistant نشان می‌دهد که با غلظت قابل دسترسی، مهار اورگانیزم محتمل نیست و باید درمان دیگری انتخاب شود. MIC ایمی پنم بر حسب ($\mu\text{g/ml}$) برای اش‌ریشیاکلی، استافیلوکوک طلایی، آنتروکوکوس فکالیس و سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب ۰/۲۵ - ۰/۰۶، ۰/۰۶ - ۰/۰۶، ۰/۰۶ - ۰/۰۱۵، ۰/۰۱۵ - ۰/۰۵ و ۰/۰۵ - ۰/۰۴ می‌باشند.

■ مقدار مصرف و راه‌های مصرف ایمی پنم / سیلاستاتین

ایمی پنم / سیلاستاتین قابل تزریق داخل عضله و داخل ورید است. Primaxin® I.M. فقط از راه داخل عضلانی قابل تزریق است. Primaxin® I.V. ویژه تزریق داخل وریدی است. فرآورده داخل عضلانی

شیرده می‌شود. ایمی پنم توسط دهیدروپیتیداز در کلیه متابولیزه می‌شود که فعالیت این آنزیم توسط سیلاستاتین متوقف می‌شود. نیمه عمر اجزاء ایمی پنم / سیلاستاتین ۶۰ دقیقه است که با آسیب کلیوی طولانی می‌شود. این دو دارو به ترتیب تقریباً ۵۰ و ۷۵ درصد به صورت دست‌نخورده از ادرار دفع می‌شود.

در مورد مروپنم غلظت در CSF تقریباً برابر غلظت خونی دارو است. نیمه عمر مروپنم نیز ۱ تا ۱/۵ ساعت است که با کاهش کلیرنس کره‌آتی‌نین طولنی‌تر می‌شود. تقریباً ۲۵ درصد دارو به صورت متابولیت غیرفعال از ادرار دفع می‌شود. ایمی پنم، سیلاستاتین و مروپنم به ترتیب ۲۰ و ۴۰ و ۲ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند. در جدول (۲) غلظت‌های پلاسمایی ایمی پنم پس از تزریق ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم از فرمولاسیون داخل وریدی (ایمی پنم / سیلاستاتین سدیم) و فرمولاسیون داخل عضلانی (ایمی پنم / سیلاستاتین) که حاوی به ترتیب ۲ و ۳ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱ درصد بوده مقایسه شده است.

پس از تزریق فرمولاسیون داخل وریدی حاوی ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم، غلظت ایمی پنم در ادرار به مدت ۱۲ ساعت بالای ۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر باقی می‌ماند.

برای ایمی پنم، MIC کوچک‌تر از یا برابر ۴ برای یک میکرواورگانیزم نشان‌دهنده حساسیت خوب میکرواورگانیزم، MIC برابر ۸ نشان‌دهنده حساسیت متوسط و MIC مساوی یا بیشتر از ۱۶ نشان‌دهنده مقاوم بودن (resistant) میکرواورگانیزم می‌باشد. گزارش Susceptible نشان‌دهنده این است که

هم‌زمان با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر تجویز شود. دوز ایمی پنم برای هر بیمار باید بر اساس محل عفونت، شدت عفونت، حساسیت پاتوژن(های) عفونت‌زا و فانکشن کلیه‌های بیمار انتخاب شود. طول دوره درمان نیز بستگی به نوع و شدت عفونت دارد. برای درمان عفونت‌های شدید و تهدیدکننده زندگی (مثل سپتی‌سمی، آندوکاردیت، شوک) انتخاب نمی‌شود. جدول شماره ۳، دوز ایمی پنم داخل عضلانی را بر حسب نوع و محل عفونت و شدت عفونت نشان می‌دهد.

دوز توتال ایمی پنم داخل عضلانی بیشتر از ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز توصیه نمی‌شود. دوز ایمی پنم از راه داخل وریدی در بزرگسالان، ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۶ تا ۸ (با توجه به نوع و شدت عفونت) ساعت (۱/۵ تا ۲ گرم در روز) است.

در بزرگسالان ایمی پنم داخل وریدی بر حسب شرایط ۵۰۰ میلی‌گرم تا ۱ گرم هر ۶ ساعت است. دوز ایمی پنم در نوزادان (برای درمان عفونت‌ها، غیر از عفونت CNS ۲۵mg/kg هر ۱۲ ساعت) در نوزاد کمتر از یک هفته) و هر ۸ ساعت (برای نوزاد ۱ تا ۴ هفته) و هر ۶ ساعت (برای نوزاد ۴ هفته تا ۳

۵۰۰ میلی‌گرمی توسط ۲ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱ درصد و ۷۵۰ میلی‌گرم توسط ۳ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱ درصد برای تزریق آماده می‌شود (نباید از لیدوکائین آدرنالین‌دار استفاده شود). محلول را باید تکان داد تا یک سوسپانسیون تشکیل شود و باید در عرض حداکثر ۱ ساعت پس از تهیه تزریق شود. تزریق عضلانی به صورت عمقی در یک عضله بزرگ (مثل عضله سرینی یا gluteal و یا عضله جانبی ران) با سر سوزن ۲۱gauge انجام می‌شود. برای اجتناب از تزریق سهوی دارو به داخل عروق خونی انجام آسپیراسیون ضروری می‌باشد. فرمولاسیون داخل عضلانی نباید داخل وریدی تزریق شود. تزریق داخل وریدی به صورت مستقیم انجام نمی‌شود بلکه محتوی ویال باید به ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول انفوزیون منتقل شود به طوری که غلظت نهایی آن نباید از ۵mg/ml بیشتر باشد. هر ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم دارو در عرض ۲۰ تا ۳۰ دقیقه انفوزه می‌شود. دوز ۱ گرمی در عرض ۴۰ تا ۶۰ دقیقه انفوزه می‌شود. اگر حین انفوزیون تهوع و استفراغ اتفاق افتد سرعت انفوزیون وریدی باید کم شود. ایمی پنم را نباید با آنتی‌بیوتیک دیگر مخلوط کرد ولی می‌تواند

جدول ۳ - راهنمای مقدار تجویز ایمی پنم داخل عضلانی در بزرگسالان

نوع و محل عفونت	شدت عفونت	مقدار دارو
قسمت پایین دستگاه تنفس پوست و ضمایم آن دستگاه تناسلی	خفیف / متوسط	۵۰۰ تا ۷۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت بسته به شدت عفونت
داخل شکمی	خفیف / متوسط	۷۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت

لیدوکائین هیدروکلراید باید در عرض یک ساعت پس از تهیه، تزریق شود.

۴- نباید به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها اضافه شود ولی می‌تواند از محل‌های جداگانه هم‌زمان با آن‌ها از جمله آمینوگلیکوزیدها مصرف شود.

۵- مصرف هم‌زمان ایمپنم با پروبنسید، کمی باعث افزایش غلظت خونی ایمپنم و نیمه عمر آن می‌شود.

۶- ایمپنم اثر تراوتوژنی ندارد برای مصرف دوران حاملگی از گروه C می‌باشد.

■ عوارض جانبی ایمپنم / سیلاستاتین

از عوارض عادی دارو می‌توان به تهوع، استفراغ، اسهال اشاره نمود. درد و فلجیت در ناحیه تزریق عضلانی نیز ایجاد می‌کند. ایمپنم وریدی می‌تواند تب، کاهش فشار خون، حملات تشنجی، سرگیجه، خارش و کهیر ایجاد کند. از عوارض جانبی دیگر دارو می‌توان به سوپراینفکشن، هپاتیت، درد شکم، رنگی شدن زبان و دندان‌ها، عوارض شنوایی، سیندرم استیونس - جانسون اشاره نمود.

ماه) و در بچه‌های بالای سه ماه، $25\text{mg/kg} - 15$ است و حداکثر دوز آن بر حسب میزان حساسیت اورگانسیم پاتوژن از ۲ تا ۴ گرم در روز می‌باشد. در درمان فیبروز کیستیک (cystic fibrosis) تا ۹۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز مصرف شده است. راه تزریق در نوزادان و بچه‌ها داخل وریدی است.

دوز ایمپنم در بیماران با کلیه‌های نارسا که از راه تزریق وریدی دارو دریافت می‌کنند باید تعدیل شود (جدول ۴). دوز مروپنم در نوزادان ۲۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز، در بچه‌ها $40\text{mg/kg/day} - 20$ و در بزرگسالان ۱ گرم هر ۸ ساعت (در مننژیت ۲ گرم هر ۸ ساعت) است.

■ نکات قابل توجه

۱- پودر خشک موجود در ویال‌های ایمپنم در دمای زیر ۲۵ درجه سانتی‌گراد (۷۷ درجه فارنهایت) نگهداری شود.

۲- سوسپانسیون داخل عضلانی آن می‌تواند به رنگ سفید تا قهوه‌ای باشد. این تغییر رنگ قدرت ضدباکتری فرآورده را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد.

۳- سوسپانسیون داخل عضلانی در محلول

منابع

1. Garges HP et al. Imipenem / cilastatin and Meropenem, NeoReviews, 2003; 4(12): e 364.
2. Hardman JG et al. The pharmacological basis of Therapeutic (2006); 1150-1151.
3. Lacy CF et al. Drug information handbook, 654-655, 797-798.
4. Drugs. com/pdr/IMIPENEM.html
5. Dailymed. nlm. nih. gov / dailymed / fda Drug xsl. cfm. Meropenem for iv use.

جدول ۴- روش تعدیل دوز ایمپنم / سیلاستاتین داخل وریدی

دوز (mg)	فرکانس	کلیرنس کره‌آتی‌نین (ml/min/1.73m ²)
۵۰۰	هر ۸ ساعت	۳۰ - ۷۰
۵۰۰	هر ۱۲ ساعت	۲۰ - ۳۰
۲۵۰	هر ۱۲ ساعت	۵ - ۲۰