

# 应用蒙特卡罗模拟法优化产ESBLs肠杆菌感染的拉氧头孢给药方案

陈世文\*, 范佳清#(重庆市急救医疗中心药剂科, 重庆 400014)

中图分类号 R378.2;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)06-0509-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.11

**摘要** 目的:评估拉氧头孢抑制产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株的活性,优化其给药方案。方法:收集产ESBLs的菌株,采用肉汤稀释法测定最低抑菌浓度(MIC),通过蒙特卡罗模拟(MCS)法评估了拉氧头孢每个稳定状态下游离药物浓度(%fT<sub>>MIC</sub>)的目标达成概率。结果与结论:根据MCS结果,在70%fT<sub>>MIC</sub>获得80%目标达成率的有效给药方案是:每12小时输注1g剂量,输注时间超过3~4h,用于抗大肠杆菌;每8小时输注1g剂量,输注时间超过2~4h,用于抗肺炎克雷伯菌。

**关键词** 蒙特卡罗模拟;拉氧头孢;超广谱β-内酰胺酶;大肠杆菌;肺炎克雷伯菌

## Optimization of Latamoxef Regimens for ESBLs-producing *Enterbacteriaceae* Infection by Monte-carlo Simulation Method

CHEN Shi-wen, FAN Jia-qing (Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate latamoxef inhibiting the activity of Extended spectrum-β-lactamase (ESBLs)-producing strains, and to optimize the medication regimens. METHODS: ESBLs-producing strains were collected and MIC of them was determined by broth dilution method. The probability of each %fT<sub>>MIC</sub> goals of latamoxef was evaluated with Monte-carlo simulation method (MCS). RESULTS & CONCLUSION: According to MCS results, the effective medication regimen with 70%fT<sub>>MIC</sub> of 80% target yield rate was as follows: infusing 1 g every 12 hours, infusing for more than 3-4 h, resisting to *Escherichia coli*; infusing 1 g every 8 hours, infusing for more than 2-4 hours, resisting *Klebsiella pneumoniae*.

**KEY WORDS** Monte-carol simulation; Latamoxef; Extended spectrum β-lactamase; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*

由于近年来临床抗生素的广泛应用和滥用,造成耐药菌株不断增多,某些细菌对多种药物有较强、较广的耐药性,这给临床治疗带来一定的困难。为了避免产生耐药性,临床医师要注意抗菌药物的合理应用,按照细菌药物敏感试验个体

化用药;医院要加强细菌室的建设和人才培养,使菌种鉴定和药物敏感性监测工作及时准确;医院还要系统地监测当地和本医院的细菌种类及其药敏谱,要有定期、快速、系统的报告机制,使医师在经验用药时有据可依。

骤升。尽量选择作用平稳且能每日1次给药的长效降压药。

综上,CCB、ARB、ACEI和β-RB主导着北京地区医院口服抗高血压药的市场,符合高血压治疗原则。总体而言,北京地区口服抗高血压药应用结构合理,临床使用做到了安全、有效、经济。

### 参考文献

[1] 何晓英,杨苏亚,吴兰兰,等.我院2002—2006年降糖药利用分析[J].中国药房,2007,18(32):2495.

[2] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南[M].2010年修订版.北京:人民卫生出版社,2010:31.

[3] 田德蕾,苏丽丽,王莉文,等.北京地区43家医院2005—2007年口服抗高血压药利用分析[J].中国药房,2009,20(17):1287.

[4] 王吉耀.内科学:上册[M].1版.北京:人民卫生出版社,2005:252.

[5] 徐芳.2007—2009年口服抗高血压药应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(2):106.

[6] 曹喜红,高志林,杨勇.血管紧张素II受体阻滞药治疗高血压合并肾损害的机制及其临床应用[J].世界临床药物,2010,31(1):48.

[7] 于丽娜,徐延敏.血管紧张素II及其受体拮抗药在动脉粥样硬化中的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(1):88.

[8] Sica DA, Schoolwerth AC. Urin acid and losartan[J]. *Curropin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(5):475.

[9] 贺汉军,吕和平,何运昉.2007—2009年广元市第一人民医院抗高血压药应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(9):798.

[10] 冯鸣国,周前贵,冯高嵩,等.人工培养虫草菌丝体对麻醉犬血管的扩张作用[J].中药通报,2003,12(12):41.

[11] Chiou WF, Chang PC, Chou CJ, et al. Protein constituent contributes to the hypotensive and vasorelaxant activities of *corfyceps sinensis*[J]. *Life Sci*, 2000, 66(14):1369.

[12] 李国平.虫草制剂治疗心血管病的临床及实验研究进展[J].中国中医药科技,2007,14(6):472.

\*主管药师。研究方向:医院药学管理。电话:023-63692230

#通信作者:副主任药师。研究方向:药学。电话:023-63692230

(收稿日期:2012-03-08 修回日期:2012-12-07)

本研究的目的在于评估拉氧头孢抑制产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌株的活性,并根据抗菌药物药动学/药效学(PK/PD)理论,采用蒙特卡罗模拟(MCS)法,对产ESBLs肠杆菌引起感染时给予的拉氧头孢给药方案进行优化。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株

①产ESBLs菌株[日本和美国模式培养物集存库(ATCC)]:28株分离株[其中,CTX-M型18株,猿疱疹病毒(SHV)4株,TEM型6株];大肠杆菌(10);肺炎克雷伯菌(7);产酸克雷伯菌(6);变形杆菌(5)。②产ESBLs菌株[运用联合库存管理(JMI)在全球收集]:110株分离株(CTX-M型62株,SHV 22株,TEM型2株,其他24株);大肠杆菌(49),肺炎克雷伯菌(27),阴沟肠杆菌(9),弗劳地枸橼酸杆菌(6),粘质沙雷氏菌(10),吡喹酮阳性变形杆菌(9)。③不产生ESBLs的菌株(JMI在全球收集):100株分离株。④嗜麦芽窄食假单胞菌(日本):49株分离株。

### 1.2 抗生素

拉氧头孢、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、克拉维酸。

### 1.3 方法

针对产ESBLs的菌株,按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)的肉汤稀释法测定最低抑菌浓度(MIC)。通过MCS法模拟了由稳定状态下游离药物浓度( $\%fT_{>MIC}$ )得出的高于MIC的时间百分比。拉氧头孢的药动学参数取自日本I期研究,头孢西丁的药动学参数由采用两房室模型I期研究的血浆浓度估计得出。假定药动学参数的个体间变异呈一个对数正态分布,变异系数为20%(见表1)。剂量:1g或2g,每日4次,输注时间超过1h。通过对5000名虚拟患者针对每种菌属采用相应剂量计算得出目标( $70\%fT_{>MIC}$ )达成概率。

表1 蒙特卡罗模拟的药动学参数

Tab 1 Pharmacokinetics parameters of Monte-carlo simulation

项目	$V_d, L$	$K_e, h$	$K_{12}, h$	$K_{21}, h$	蛋白结合率, %
拉氧头孢	6.50	0.72	0.76	1.33	60.0
头孢西丁	8.29	2.43	2.73	4.54	80.7

## 2 结果

### 2.1 全球临床分离株的MIC<sub>90</sub>

收集全球临床分离株,测试其产生与不产生ESBLs的菌

表3 拉氧头孢用于蒙特卡罗模拟的临床分离株的MIC分布

Tab 3 MIC distribution of clinical separated strains of latamoxef for Monte-carlo simulation

项目	64, $\mu g/ml$	32, $\mu g/ml$	16, $\mu g/ml$	8, $\mu g/ml$	4, $\mu g/ml$	2, $\mu g/ml$	1, $\mu g/ml$	0.5, $\mu g/ml$	0.25, $\mu g/ml$	0.125, $\mu g/ml$	MIC <sub>90</sub> , $\mu g/ml$ (%)	MIC <sub>50</sub> , $\mu g/ml$ (%)
全球的产ESBLs肺炎克雷伯菌(n=34)		2		2	3	2	5	8	6	6	8(94)	0.5(59)
全球的产ESBLs大肠杆菌(n=59)			2	1	2	8	10	20	11	5	2(92)	0.5(61)
日本和ATCC的产ESBLs菌(n=28)				1		3	4	10	4	6	2(96)	0.5(71)
日本的嗜麦芽窄食假单胞菌(n=49)	4	9	13	14	10						32(92)	16(74)

MIC<sub>90</sub>和MIC<sub>50</sub>分别为8  $\mu g/ml$ 和0.5  $\mu g/ml$ ,抗全球的产ESBLs大肠杆菌MIC<sub>90</sub>和MIC<sub>50</sub>分别为2  $\mu g/ml$ 和0.5  $\mu g/ml$ ,抗日本和ATCC的产ESBLs菌MIC<sub>90</sub>和MIC<sub>50</sub>分别为2  $\mu g/ml$ 和0.5  $\mu g/ml$ ,抗日本的嗜麦芽窄食假单胞菌MIC<sub>90</sub>和MIC<sub>50</sub>分别为32  $\mu g/ml$ 和16  $\mu g/ml$ 。表明拉氧头孢对于产ESBLs菌株的抗菌活性强于日本的嗜麦芽窄食假单胞菌。

### 2.3 全球分离株通过蒙特卡罗模拟测定的目标达成概率

株,在哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、拉氧头孢以及拉氧头孢与克拉维酸联合使用情况下的MIC<sub>90</sub>浓度,并进行比较,结果如表2。

表2 全球临床分离株的MIC<sub>90</sub>

Tab 2 MIC<sub>90</sub> of global clinical separated strains

受试临床分离株		MIC <sub>90</sub> , $\mu g/ml$			
		哌拉西林/他唑巴坦	头孢吡肟	拉氧头孢与克拉维酸联合使用	拉氧头孢
肺炎克雷伯菌	不产生ESBLs(n=9)	4	0.063	0.125	0.125
	产生ESBLs(n=34)	>256	128	1	8
大肠杆菌	不产生ESBLs(n=9)	2	0.063	0.25	0.25
	产生ESBLs(n=59)	128	>64	1	2
粘质沙雷氏菌	不产生ESBLs(n=32)	8	0.125	0.5	0.5
	产生ESBLs(n=10)	16	>64	16	4
阴沟肠杆菌	不产生ESBLs(n=9)	8	0.25	0.5	0.5
	产生ESBLs(n=10)	256	>64	16	32
吡喹酮阳性变形杆菌	不产生ESBLs(n=32)	2	0.125	0.25	0.25
	AmpC酶去阻遏/产生ESBLs(n=9)	64	8	1	1
弗劳地枸橼酸杆菌	不产生ESBLs(n=9)	2	0.063	0.25	0.5
	产生ESBLs(n=6)	>256	128	2	2
日本和ATCC的ESBLs分离株(n=28)		>64	>64	1	2
日本的嗜麦芽窄食假单胞菌(n=49)		>64	>64	32	32

从表2可见,拉氧头孢抗大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的MIC<sub>90</sub>分别为2  $\mu g/ml$ 和8  $\mu g/ml$ 。然而,哌拉西林/他唑巴坦抗大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的MIC<sub>90</sub>分别为128  $\mu g/ml$ 和>256  $\mu g/ml$ ,头孢吡肟抗大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的MIC<sub>90</sub>均>64  $\mu g/ml$ 。拉氧头孢与克拉维酸联合使用较之拉氧头孢单独使用,抗大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的MIC<sub>90</sub>区别不大;而头孢吡肟与克拉维酸联合使用较之头孢吡肟单独使用, MIC<sub>90</sub>显著降低。结果表明,与头孢吡肟相比,拉氧头孢抗ESBLs更稳定;与头孢吡肟和哌拉西林/他唑巴坦等头孢菌素相比,拉氧头孢抗嗜麦芽窄食假单胞菌的活性更高。

### 2.2 拉氧头孢用于蒙特卡罗模拟的临床分离株的MIC分布

抗菌药物对某一细菌所有的分离菌株的敏感性,常用MIC分布所示的临床分离总菌株的百分比表示,如MIC<sub>90</sub>和MIC<sub>50</sub>。从PK/PD的角度来看,表示抗菌药物药动学参数和药效学微生物学参数MIC之间定量关系的PK/PD指数,对找出抗菌药物的临床最佳给药方案至关重要。拉氧头孢用于蒙特卡罗模拟的临床分离株的MIC分布结果见表3。

由表3可见,拉氧头孢抗全球的产ESBLs肺炎克雷伯菌

依据PK/PD模型,对给药方案进行MCS,可以得到PK/PD指数特定目标的获取概率,称为达成概率(Probability of target attainment, PTA)。

2.3.1 产ESBLs大肠杆菌(全球分离株)。当 $\%fT_{>MIC} > 40\%$ ,所有给药方案的目标达成概率(TA%)均达到80%;当 $\%fT_{>MIC} > 70\%$ ,每次1g,每日2次,3h输注,TA%达到80%。

2.3.2 产ESBLs肺炎克雷伯菌(全球分离株)。当 $\%fT_{>MIC} >$

40%,所有给药方案的TA%均达到80%;当 $fT_{>MIC} > 70%$ ,每次1g,每日3次,2h输注,TA%达到80%。

2.3.3 产ESBLs菌株(日本和ATCC)。当 $fT_{>MIC} > 40%$ ,所有给药方案的TA%均达到80%;当 $fT_{>MIC} > 70%$ ,每次1g,每日2次,2h输注,TA%达到80%。

2.3.4 嗜麦芽窄食假单胞菌(日本)。当 $fT_{>MIC} > 40%$ ,每次2g,每日3次,3h输注,TA%达到70%。

根据MCS结果,在 $70\%fT_{>MIC}$ 获得80%TA%的有效给药方案是:每12小时输注1g剂量,输注时间超过3~4h,用于抗大肠杆菌;每8小时输注1g剂量,输注时间超过2~4h,用于抗肺炎克雷伯菌。

### 3 讨论

MCS法是20世纪40年代提出的一种以概率统计理论为指导的数值计算方法,是采用不同统计取样技术(如随机数字、伪随机数字等)来提供定量问题近似解决方案的随机模拟方法<sup>[1-3]</sup>。蒙特卡罗PK/PD模型根据抗菌药物的血药浓度变化和对细菌MIC分布的总集合数据,用计算机模拟出1000、5000或10000例的血药浓度与MIC的关系,计算获得抗菌药物有效性的条件,对抗菌药物及其给药方法的有效性进行定量评价<sup>[4]</sup>。本研究根据抗菌药物PK/PD理论,采用MCS法,对产ESBLs肠杆菌引起感染时给予的拉氧头孢给药方案进行优化。

由产ESBLs肠杆菌引起的感染,基于有效抗生素有限,治疗十分困难。拉氧头孢是在日本临床使用的氧头孢烯类药物之一<sup>[5-6]</sup>。

拉氧头孢对产ESBLs菌具有强大的抗菌活性。联合克拉维酸的研究显示,与头孢吡肟相比,拉氧头孢抗ESBLs更为稳定。根据MCS法<sup>[7]</sup>,本研究中所有给药方案,当 $fT_{>MIC} = 40%$ ,TA%均达到80%;采用每次1g,每日3次,2h输注的给药方案,TA%达到80%。

与其他头孢菌素相比,拉氧头孢具有更高的抗嗜麦芽窄食假单胞菌活性。根据MCS法,采用每次2g,每日3次,3h输注的给药方案,TA%达到70%。

本研究证明,拉氧头孢在抗ESBLs菌株方面,具有高度活性,可有效治疗产ESBLs肠杆菌引起的感染<sup>[8]</sup>,对嗜麦芽窄食假单胞菌同样具有强大的抗菌活性。

本研究所应用的药动学模型为一室模型,而二室模型更接近于药物代谢过程的实际情况,在今后的研究中应进一步应用二室模型进行模拟分析<sup>[9-10]</sup>。研究所用的药动学数据来源于健康志愿者的资料,而患者药动学参数的变异比健康志愿者大,因此,健康志愿者的药动学参数相当于对患者的保守估计<sup>[11]</sup>。应用患者的药动学参数进行模拟分析给药方案,所得到的优化方案对于临床将具有更大的实际指导意义。目前国内相关的患者药动学资料极少,在今后的工作中可测定患者的药动学参数,建立不同疾病的药动学资料数据库<sup>[12]</sup>。

本研究主要是针对拉氧头孢治疗产ESBLs肠杆菌引起感染时的给药方案进行优化。产ESBLs肠杆菌为临床分离的主要病原体,应进一步地研究其他类型的药物,以更好地指导临

床合理用药。本研究以及目前国内、外的相关研究都是针对一种具体细菌、一类感染或者一种药物来进行MCS分析,得到优化给药方案用来指导临床的经验治疗。而遇到具体的某例患者或情况相似的患者,如何应用最有效的给药方案来治疗则是今后的研究方向。

由于各地区抗生素的使用策略不同,所分离菌株产ESBLs的类型也不同。目前全世界已发现近200种不同类型的ESBLs,它们可水解包括第3代(甚至第4代)头孢菌素在内的多种抗生素,并可在医院内引起暴发流行,给临床治疗带来极大的困难。从目前情况来看,拉氧头孢对临床分离的各种产酶菌耐药率极低,对包括质粒及染色体介导的各种 $\beta$ -内酰胺酶的稳定性较高,可作为临床治疗由肠杆菌科细菌引起医院内感染的一线用药;还可将这些给药方案进行多中心、大样本、前瞻性研究,以了解这些优化方案的临床疗效。

### 参考文献

- [1] 张沛,朱金涛.医院感染菌株对拉氧头孢药敏性研究[J].健康必读,2011,10(10):336.
- [2] 杨青,陈云波,顾怡明,等.氧头孢烯类抗生素对产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶菌株的体外抗菌活性研究[J].中国感染与化疗杂志,2003,3(6):344.
- [3] 张寒峰,王爱民,孙增先,等.产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌所致医院感染的危险因素分析[J].中国药房,2011,22(46):4375.
- [4] 李耘,刘健,薛峰,等.卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarlin)2007-2008年报告[J].中国临床药理学杂志,2011,27(5):324.
- [5] 刘玲玲.产ESBLs大肠埃希菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析[J].中国药房,2011,22(46):4371.
- [6] 赵杨,张锐.院内产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌感染临床用药分析[J].吉林医学,2010,31(6):786.
- [7] 王若伦,邱正国,骆军.我院第3代头孢菌素类药年用量变化与产ESBLs细菌分离率的相关性研究[J].中国药房,2007,18(10):268.
- [8] 王思颖,彭六保,曾小慧,等.Markov模型应用于药物经济学中效用值的计算及实例分析[J].中国药房,2012,23(18):401.
- [9] 孙宏莉,徐英春,王辉,等.2004-2005年中国社区获得呼吸道感染常见病病原菌耐药性研究[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(1):24.
- [10] 顾鹏,邢茂,张恩娟.PK/PD理论在治疗多重耐药菌中的意义与作用[J].中国药房,2011,22(38):217.
- [11] 王雪,王先坤.我院2009-2010年革兰阳性菌耐药性分析与临床用药对策[J].中国药房,2012,23(6):623.
- [12] 赵欣欣.我院头孢菌素类基本药物的应用分析[J].中国药房,2011,22(1):40.

(收稿日期:2012-07-10 修回日期:2012-07-27)