

# 药动学/药效学预测参数的定量分析在评价与优化哌拉西林钠舒巴坦钠抗铜绿假单胞菌感染方案中的作用

符 珏\*(湘潭市中心医院药剂科,湖南湘潭 411100)

中图分类号 R978.1<sup>1</sup>;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0777-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.20

**摘要** 目的:为临床合理应用哌拉西林钠舒巴坦钠抗铜绿假单胞菌感染提供参考。方法:选择我院2013年7月—2014年6月经病原学检测确诊为铜绿假单胞菌感染且对哌拉西林钠舒巴坦钠敏感的肝、肾功能正常的住院患者105例,统计给药方案,以一室药动学模型为基础,设定哌拉西林钠舒巴坦钠对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度(MIC)为1 mg/L,血药浓度>MIC的持续时间(T>MIC)占给药间隔时间的百分比的达标值为45%,采用单剂量和多剂量重复多次静脉滴注给药的药动学公式计算T>MIC,分析其达标情况;然后将原方案的给药间隔时间适当延长,同法考察T>MIC占给药间隔时间的百分比的达标情况。结果:105例患者中有47例采用每隔8 h给予3.0 g的给药方案,58例采用每隔12 h给予3.0 g的给药方案;针对铜绿假单胞菌,两种给药方案的T>MIC占给药间隔时间的百分比,依据单剂量静脉滴注给药药动学公式计算结果分别为99.93%和73.13%,依据多剂量重复多次静脉滴注给药药动学公式计算结果分别为99.98%和68.08%;给药间隔时间延长至16 h后,其结果分别为54.84%和51.06%,仍均达到设定的达标值。结论:抗菌药物药动学/药效学(PK/PD)预测参数的定量分析,可用于评价与优化临床用药方案,指导实践。

**关键词** 药动学/药效学预测参数;定量分析;哌拉西林钠舒巴坦钠;铜绿假单胞菌;感染

## Role of Quantitative Analysis of PK/PD Prediction Parameters in Evaluating and Optimizing Anti-infection of Piperacillin Sulbactam for *Pseudomonas aeruginosa*

FU Jue(Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Xiangtan City, Hunan Xiangtan 411100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for clinical rational use of piperacillin sulbactam for the anti-infection of *Pseudomonas aeruginosa*. METHODS: 105 inpatients with normal liver and kidney functions that the pathogen was diagnosed as *P. aeruginosa* and susceptible to PIP/SBT from Jul. 2013 to Jun. 2014 were chose, dosing regimens were collected, the minimum inhibitory concentration (MIC) of piperacillin sulbactam for *P. aeruginosa* was 1 mg/L based on a one compartment pharmacokinetic mode, the standard value of the percentage of the duration of plasma concentration more than MIC (T>MIC) to dosing interval time was 45%, T>MIC was calculated with pharmacokinetic formula of both single dose and multiple dose repeated intravenous administration to analyze the situation of reaching the standard of T>MIC; and the dosing interval time of the original scheme was prolonged appropriately to investigate the situation of reaching the standard of the percentage of (T>MIC) to dosing interval time. RESULTS: 47 patients' dosing regimens were given 3.0 g PIP/SBT once every 8 hours, and the others were given 3.0 g PIP/SBT once every 12 hours; for *P. aeruginosa*, the percentages of T>MIC to dosing interval time were respectively 99.93% and 73.13% with pharmacokinetic formula of single dose intravenous administration, and 99.98% and 68.08% with pharmacokinetic formula of multiple dose repeated intravenous administration; and the percentages of the interval time prolonged to 16 h were respectively 54.84% and 51.06%, both reached the standard value. CONCLUSIONS: Quantitative analysis of PK/PD prediction parameters can be used to evaluate and optimize the clinical dosing regimens and guide the clinical practice.

**KEYWORDS** PK/PD prediction parameters; Quantitative analysis; Piperacillin sulbactam; *Pseudomonas aeruginosa*; Infection

药动学/药效学(Pharmacokinetic and pharmacodynamics, PK/PD)理论是多数学者倡导的抗菌药物安全、有效应用的一种方法,已成为优化抗菌治疗的重要依据,而越来越多的临床数据也支持这一理论的可行性<sup>[1-2]</sup>。但目前关于PK/PD理论优化抗菌治疗的文献多见于综述性报告,仅对某种或某类抗菌药物对某一特定感染的疗效作定性判别,并没有将抗菌药物的PK/PD预测参数作定量分析用于临床抗菌治疗方案的制订或优化。虽有少量文献<sup>[3-4]</sup>对PK/PD预测参数定量,但文中是以日剂量而不是分次剂量作为考察剂量,并将单剂量静脉滴注给药的药动学公式作为定量依据公式而独立于重复多次静脉滴注给药这一整体,而这与临床实际不符。对于铜绿假单胞菌感染,我院临床大部分采用PIP/SBT[注射用哌拉西林钠

舒巴坦钠(2:1,湖北威尔曼制药股份有限公司]3.0 g, q8 h或q12 h静脉滴注的治疗方案,但相关方案是否合理,是否有必要进一步优化尚不得而知。鉴于此,本研究选择我院2013年7月—2014年6月经病原学检测确诊为铜绿假单胞菌感染且对PIP/SBT敏感的肝、肾功能正常的住院患者105例为对象,试图将正常成人(肝、肾功能正常,下同)的药动学参数引入药动学模型,结合药效学参数最低抑菌浓度(MIC),推导多剂量静脉滴注给药T>MIC(血药浓度>MIC的持续时间)的药动学公式,同时利用单剂量和多剂量静脉滴注给药的药动学公式定量分析其PK/PD预测参数T>MIC占给药间隔时间的百分比,以此评价我院临床使用PIP/SBT治疗铜绿假单胞菌感染的用药方案,同时基于T>MIC占给药间隔时间的百分比的达标值优化相关方案,指导临床用药实践。

\*主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:892778471@qq.com

## 1 PIP/SBT 的 PK/PD 预测参数及常规给药方案

PIP/SBT 属于时间依赖性且抗生素后效应(Post antibiotic effect, PAE)较短的 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物<sup>[9]</sup>,其抗菌作用特点是血药峰浓度( $c_{max}$ )相对不重要,而血药浓度维持在 MIC 以上的时间更为重要,一般在 MIC 的 4~5 倍时杀菌作用即处于饱和状态,盲目加大剂量不仅不能增加疗效,反而会增大不良反应发生的几率<sup>[6]</sup>。其 PK/PD 的主要预测参数为  $T > MIC$ ,通常以  $T > MIC$  占一个给药区间的百分比来表达,这一百分比通常达到 40%~50% 时疗效才较明显<sup>[7]</sup>。

抗菌药物的给药频次或给药间隔时间,一般应根据药物的 PAE、消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )以及对靶致病菌的效价或杀菌活性确定。对于  $t_{1/2\beta}$  短、PAE 短或无的抗菌药物,如  $\beta$ -内酰胺类,为维持体内稳定的血药浓度,要求  $T > MIC$  的时间较长,大多采用一日多次或持续静脉滴注给药的方式<sup>[9]</sup>;对于有 PAE 的抗菌药物,因药物有效性延长,给药间隔应根据药物浓度超过 MIC 的时间结合 PAE 的持续时间来确定。 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物对各种革兰阳性菌( $G^+$ )均有 1~3 h 的 PAE,而对各种革兰阴性菌( $G^-$ ),除碳青霉烯类有最长 2 h 的 PAE 外,其余药物没有 PAE,故这类药物维持血药浓度的时间主要取决于  $t_{1/2\beta}$ <sup>[9]</sup>。PIP/SBT 中 PIP 和 SBT 在健康志愿者体内的  $t_{1/2\beta}$  分别为  $(0.88 \pm 0.39)$  h 和  $(1.02 \pm 0.15)$  h<sup>[10]</sup>,较短。故我院对于肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染患者或疑为铜绿假单胞菌感染患者常规使用 PIP/SBT 每 8 h 或 12 h 给予 3.0 g (以 PIP 计为 2.0 g)。

## 2 PIP/SBT 治疗铜绿假单胞菌感染的相关 PK/PD 预测参数确定

铜绿假单胞菌感染患者或疑为铜绿假单胞菌感染患者标本微生物培养的菌株鉴定及药敏试验采用法国生物梅里埃公司全自动微生物鉴定仪(BioMerieux Vitek-2)和药敏测试板进行;细菌药敏试验采用 K-B 法,检测结果按 2008 年美国临床和实验室标准协会(Clinical and laboratory standards institute, CLSI)制定的药敏试验判断标准进行判定;并以稀释法测定 PIP/SBT 对铜绿假单胞菌的 MIC 值。该值以我院临床检验科室的药敏试验结果为准,并参照近年来该药对铜绿假单胞菌感染的多中心临床研究数据进一步确定<sup>[11]</sup>,取值为 1 mg/L。

因 PIP/SBT 中 PIP 和 SBT 在健康志愿者体内的  $t_{1/2\beta}$  分别为  $(0.88 \pm 0.39)$  h 和  $(1.02 \pm 0.15)$  h,考虑到 PIP  $t_{1/2\beta}$  的个体差异以及为便于计算,设定 PIP 的  $t_{1/2\beta}$  为 1 h,则  $K$  (消除速率常数)可按公式  $K = 0.693/t_{1/2\beta}$  进行计算,经计算  $K$  为 0.693/h; PIP/SBT 的表观分布容积( $V_d$ )为 0.18~0.3 L/kg,设定在肝、肾功能正常者体内的  $V_d$  为 0.25 L/kg,以正常人体质量 60 kg 计算,则  $V_d$  为 15 L。针对铜绿假单胞菌,PIP/SBT 属于时间依赖性且 PAE 较短的抗菌药物,其 PK/PD 预测参数是  $T > MIC$  占给药时间间隔的 40%~50%,本研究设定为 45%。

## 3 我院 PIP/SBT 用于铜绿假单胞菌感染时常规给药方案下 $T > MIC$ 的达标情况评价

### 3.1 基于单剂量静脉滴注给药药动学公式的达标情况评价

假设 PIP/SBT 的药动学模型为单房室模型,则符合一级药动学消除的单剂量恒速静脉滴注的血药浓度变化过程可由下列公式表达:

$$c = K_0(1 - e^{-Kt}) / (K \times V_d) \dots \dots \dots \text{公式①}$$

$$c = c_{max} \times e^{-Kt'} \dots \dots \dots \text{公式②}$$

式中,  $V_d$ : 表观分布容积;  $c$ : 单剂量给药后的血药浓度;  $K_0$ : 零级滴注速度,以单位时间的输入量表示;  $K$ : 消除速率常数;

$t'$ : 单剂量给药后达峰浓度前的任一时间点;  $t''$ : 单剂量给药后从达峰浓度时开始计算的任一时间点;  $c_{max}$ : 血药峰浓度。

公式①和②分别反映了单剂量恒速静脉滴注过程中和静脉滴注结束后血药浓度随时间的变化规律。根据单剂量给药后的血药浓度变化规律,假设药物在  $T$  时间内恒速输注完成,则通过公式①可计算  $c = MIC$  的时间  $t_1$  和  $t' = T$  时的  $c$ ,即为  $c_{max}$ ; 通过公式②计算出  $c = MIC$  的时间  $t_2$ 。则  $T > MIC = T - t_1 + t_2$  (单剂量静脉滴注给药后的药-时曲线见图 1)。并由此可计算出  $T > MIC$  的百分数,利用此方法计算得到的结果为单剂量给药后一个血药浓度波形变化中  $T > MIC$  的时间占给药时间间隔的百分数,可用来近似估计临床上等间隔和等剂量的重复多次给药后的  $T > MIC$  的时间占给药时间间隔的百分数。

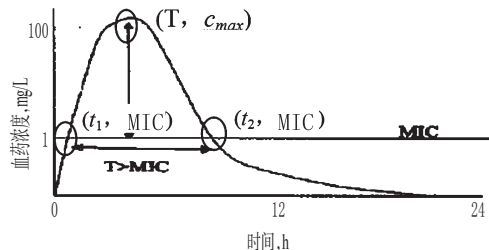


图 1 单剂量静脉滴注给药后的药-时曲线  
Fig 1 Drug-time curve of single dose by intravenous administration

现以我院治疗肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染采用的每隔 8 h 静脉滴注 3.0 g PIP/SBT 的方案为例,以判断该方案  $T > MIC$  的达标情况以及该方案是否可根据设定的  $T > MIC$  的达标值进一步优化。PIP/SBT 的滴注时间为 30~60 min<sup>[10]</sup>,假设 1 h 内恒速输注完毕,则  $T = 1$  h,  $K_0 = 3000$  mg/h; 根据单剂量恒速静脉滴注给药的血药浓度变化特征,将  $T = 1$  h,  $K_0 = 3000$  mg/h,  $t_{1/2\beta} = 1.0$  h,  $V_d = 15$  L,  $K = 0.693$ /h,  $MIC = 1$  mg/L 代入公式①可分别求得  $t_1$  和  $c_{max}$ , 结果分别为 0.005 4 h 和 144.28 mg/L, 表示 PIP/SBT 首次给药后经过 0.005 4 h 其血药浓度开始达到 MIC 并一直上升至  $c_{max}$  为 144.28 mg/L; 同时,此两数值与相关资料中显示的静脉滴注哌拉西林 2.0 g 几乎即刻达到 MIC 以及  $c_{max}$  为  $(138.70 \pm 25.53)$  mg/L 的数据相符<sup>[10]</sup>, 表明可将 PIP/SBT 用于治疗铜绿假单胞菌感染的肝、肾功能正常者的相关 PK/PD 预测参数引入一室药动学模型用于其定量分析。将  $c = MIC$  以及  $c_{max}$  带入公式②得到  $t_2$  为 7.78 h, 表示 PIP/SBT 达到  $c_{max}$  后经过 7.78 h 便下降至 MIC。故  $T > MIC$  的时间为 8.775 h, 即经过第一次给药, PIP/SBT 的抑菌时间可持续 8.775 h; 但临床实际每隔 8 h 就给药一次, 那么在第二次给药前的 7.994 6 h  $(8 - 0.005 4)$  h PIP/SBT 的血药浓度一直处于 MIC 之上, 故  $T > MIC$  的时间占给药时间间隔的百分数为 99.93%  $(7.994 6 / 8 \times 100\%)$ , 远远超过达标值 45%, 虽这种给药频次具有长久的持续抑菌效应, 但诸多研究表明时间依赖性抗菌药物  $T > MIC$  的时间占给药时间间隔的百分数达到 40%~50% 时已具有良好的临床和细菌学疗效, 超过此值的给药频次或给药剂量不仅增加不了多少疗效, 而且还可能导致全身性不良反应发生率和耐药几率的增加<sup>[12]</sup>, 故从安全、有效、合理应用抗菌药物层面考虑, 该方案可进一步优化。同理, 每隔 12 h 静脉滴注 3.0 g PIP/SBT 的方案  $T > MIC$  的时间占给药时间间隔的百分数为 73.13%  $(8.775 / 12 \times 100\%)$ , 该方案虽符合药品说明书的推荐用法, 但若依据  $T > MIC$  的设定达标值还可进一步优化。

现假设每次的给药剂量维持原剂量, 而给药间隔时间由原来的 8 h 或 12 h 延长至 16 h, 则首次给药后  $T > MIC$  的时间

为 8.775 h, 占给药时间间隔的百分数为 54.84% (8.775/16 × 100%), 仍可达到达标值。故单从单剂量静脉滴注给药后的血药浓度变化规律考察, 当 PIP/SBT 用于治疗肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染时, 我院常规给药方案 (3.0 g/次, q8 h 或 q12 h, 静脉滴注) 可更改为理论给药方案 (3.0 g/次, q16 h, 静脉滴注), 理论上更改后的给药方案具有良好的临床和细菌学疗效, 而且还可节约医疗成本, 减少相关的不良反应。

### 3.2 基于多剂量静脉滴注给药药动学公式的达标情况评价

上述分析得出的结果只是基于重复多次静脉滴注给药的首次给药的血药浓度变化规律之上的, 而且所有计算结果的依据公式均是单剂量恒速静脉滴注血药浓度变化的表达式。该法得到的结果只可近似估计等间隔等剂量重复多次给药后 T > MIC 的达标情况。现将等剂量等间隔时间重复多次静脉滴注给药的血药浓度变化规律作为一个整体, 以验证常规给药方案下 T > MIC 的达标情况, 同时验证依据单剂量静脉滴注给药药动学公式计算得出的 T > MIC 的达标结果是否也符合依据重复多次静脉滴注给药药动学公式计算得出的 T > MIC 的达标结果。

假设 PIP/SBT 的药动学模型为单房室模型, 等剂量等间隔时间重复多次恒速静脉滴注给药可看作是多个单剂量静脉滴注给药的叠加, 若将其看作一个整体, 则每次给药后形成的药-时曲线都可看做是单剂量给药后血药浓度随时间变化的波形。故每个小的药-时曲线的血药浓度药动学公式仍然是公式①和公式②。对于单房室静脉滴注给药而言, 如等间隔等剂量给药, 根据文中的相关 PK/PD 参数则可推导任何一次给药后形成的药-时曲线的最大血药浓度、最小血药浓度、药-时曲线下支段的血药浓度以及任何一个药-时曲线内 T > MIC 的药动学公式, 推导过程如下:

首次静脉滴注给药后, 假设体内的最大血药浓度为  $(c_{\max})_1$ , 经过  $\tau$  (给药间隔时间) 后, 给予第 2 次静脉滴注前的瞬间体内血药浓度即为首次给药后的最小血药浓度  $(c_{\min})_1$ , 其可用下列方程表示:

$$(c_{\min})_1 = (c_{\max})_1 e^{-K\tau}$$

经  $\tau$  后, 给予第 2 次相同剂量的药物后体内的最大血药浓度和最小血药浓度分别为:

$$(c_{\max})_2 = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau})$$

$$(c_{\min})_2 = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau}) e^{-K\tau} \text{ 即为 } (c_{\max})_1 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau})$$

经  $\tau$  后, 给予第 3 次相同剂量的药物后体内的最大血药浓度和最小血药浓度分别为:

$$(c_{\max})_3 = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau})$$

$$(c_{\min})_3 = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}) e^{-K\tau} \text{ 即为 } (c_{\max})_1 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau})$$

以此类推, 第  $n$  次相同剂量静脉滴注给药后, 体内的最大血药浓度和最小血药浓度分别为:

$$(c_{\max})_n = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau})$$

$$(c_{\min})_n = (c_{\max})_1 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau}) e^{-K\tau} \text{ 即为 } (c_{\max})_1 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau} + e^{-nK\tau})$$

设  $r = (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau})$ , 则  $r \cdot e^{-K\tau} = (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau} + e^{-nK\tau})$ , 由上述两式可得  $r = (1 - e^{-nK\tau}) / (1 - e^{-K\tau})$ 。

故第  $n$  次给药后体内的最大血药浓度和最小血药浓度可改用如下两式表示:

$$(c_{\max})_n = (c_{\max})_1 (1 - e^{-nK\tau}) / (1 - e^{-K\tau}) \dots \dots \dots \text{公式③}$$

$$(c_{\min})_n = (c_{\max})_1 (1 - e^{-nK\tau}) e^{-K\tau} / (1 - e^{-K\tau}) \dots \dots \dots \text{公式④}$$

则第  $n$  次给药后血药浓度达到峰值后药-时曲线下支段的药物浓度变化可用下式表示:

$$c_n = (c_{\max})_1 (1 - e^{-nK\tau}) e^{-Kt} / (1 - e^{-K\tau}) \dots \dots \dots \text{公式⑤}$$

那么, 对于首次给药可继续通过公式①计算血药浓度达到 MIC 的时间  $(t_1)_1$ , 结合输注时间 T 可得到首次给药的药-时曲线上支段血药浓度 > MIC 的时间为  $T - (t_1)_1$ , 通过公式⑤可计算首次给药的药-时曲线下支段血药浓度 > MIC 的时间  $(t_2)_1$ , 由此首次给药药-时曲线的 T > MIC 的时间为  $T - (t_1)_1 + (t_2)_1$ ; 对于第 2 次给药, 由于首次给药后的残余血药浓度, 故第 2 次给药后血药浓度达到 MIC 的时间会提前, 假设经时间  $(t_1)_2$  后达到 MIC, 则  $(t_1)_2$  可由公式  $1 - (c_{\min})_1 = K_0 (1 - e^{-K\tau}) / (K \times V_d)$  即  $1 - (c_{\max})_1 e^{-K\tau} = K_0 (1 - e^{-K\tau}) / (K \times V_d)$  计算得到, 结合输注时间 T 可得到第 2 次给药的药-时曲线上支段血药浓度 > MIC 的时间为  $T - (t_1)_2$ , 通过公式⑤可计算第 2 次给药的药-时曲线下支段血药浓度 > MIC 的时间  $(t_2)_2$ , 由此第 2 次给药药-时曲线的 T > MIC 的时间为  $T - (t_1)_2 + (t_2)_2$ ; 同理, 第 3 次给药后血药浓度达到 MIC 的时间  $(t_1)_3$  可由公式  $1 - (c_{\min})_2 = K_0 (1 - e^{-K\tau}) / (K \times V_d)$  即  $1 - [(c_{\max})_1 (1 - e^{-nK\tau}) e^{-K\tau} / (1 - e^{-K\tau})] = K_0 (1 - e^{-K\tau}) / (K \times V_d)$  计算得到, 结合输注时间 T 可得到第 3 次给药的药-时曲线上支段血药浓度 > MIC 的时间为  $T - (t_1)_3$ , 通过公式⑤可计算第 3 次给药的药-时曲线下支段血药浓度 > MIC 的时间  $(t_2)_3$ , 由此第 3 次给药药-时曲线的 T > MIC 的时间为  $T - (t_1)_3 + (t_2)_3$ ; 以此类推, 任何一个药-时曲线的 T > MIC 的时间都可得到, 最后可推导出第  $n$  次等剂量等间隔时间静脉滴注给药后形成的药-时曲线内 T > MIC 的时间为公式⑥ (如下所示), 并据此可计算任何一个考察给药间隔内 T > MIC 的达标情况。

$$T + \frac{1n \frac{\text{MIC}(1 - e^{-K\tau})K_0}{(c_{\max})_1(1 - e^{-nK\tau}) \left\{ K_0 - \left[ \text{MIC} - \frac{(c_{\max})_1(1 - e^{-(n-1)K\tau})e^{-K\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right] K V_d \right\}}}{-K}$$

式中,  $T=1$ ,  $\text{MIC}=1$ ,  $K=0.693$ ,  $K_0=3\ 000$ ,  $(c_{\max})_1=144.28$ ,  $V_d=15$ , 若采用每隔 8 h 给药一次的频率, 则  $\tau=8$ , 将上述数值代入上述公式可求得任何一次给药后 T > MIC 的时间。若以 24 h 为一个考察周期, 则 24 h 内血药浓度 > MIC 的持续时间可通过将  $n=1, 2, 3$  代入上述公式分别求得各次给药后 T > MIC 的时间, 然后将三者求和即为 24 h 内血药浓度 > MIC 的持续时间。前 3 次给药后血药浓度 > MIC 的持续时间分别为 8.775、8.178、8.178 h, 均大于给药间隔时间, 也即除首次给药需经过 0.005 4 h 达到 MIC 外, 24 h 内的血药浓度均 > MIC, 故 24 h 内 T > MIC 的时间为 23.994 6 h (24 - 0.005 4 h), 占一个给药考察间隔的百分比为 99.98%, 与采用单剂量静脉滴注药代动力学公式计算出来的 99.93% 很接近。一方面, 可证明对于等剂量等间隔时间的重复多次静脉滴注给药, 可采用单剂量静脉滴注给药的药动学公式估算 T > MIC 的时间; 另一方面, 这一结果也远远超过达标值 45%, 同时也证明了每隔 8 h 给药一次的方案若依据 T > MIC 设定的达标值可进一步优化。同理, 若采用每隔 12 h 给药一次的频率, 则  $\tau=12$ , 24 h 内 T > MIC 的持续时间只将  $n=1, 2$  代入上述公式分别求得各次给药后 T > MIC 的时间, 然后将两者求和即为 24 h 内血药浓度 > MIC 的持续时间。结果, 前 2 次给药后血药浓度 > MIC 的持续时间分别为 8.169、8.170 h, 故 24 h 内血药浓度 > MIC 的持续时间为 16.339 h, 占一个考察周期的百分比为 68.08% (16.339/24 × 100%), 仍可达到达标值 45%。

现假设每次的给药剂量维持原剂量, 而给药间隔时间延长至 16 h, 以考察 48 h 内 T > MIC 的达标情况。48 h 内 T > MIC 的持续时间可通过将  $n=1, 2, 3$  代入上述公式分别求得各次给药后 T > MIC 的时间, 然后将三者求和即为 48 h 内 T > MIC 的持续时间。前 3 次给药后 T > MIC 的持续时间分别为 8.169、8.169、8.169 h, 故 48 h 内 T > MIC 的持续时间为 24.507

h, 占一个考察周期的百分比为51.06% (24.507/48×100%), 仍可达到达标值45%。

#### 4 PIP/SBT 治疗肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染的合理用药方案建议

单剂量和等间隔等剂量的多剂量静脉滴注给药药动学公式对 PIP/SBT 常规给药方案下的 T>MIC 的达标情况计算结果, 均远大于设定的达标值45%, 表明 PIP/SBT 常规用法治疗肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染时其方案可进一步优化。根据 PK/PD 理论对于时间依赖性抗菌药物合理给药方案的优化建议, 笔者认为针对肝、肾功能正常者的铜绿假单胞菌感染, PIP/SBT 常规给药方案在保持原给药剂量的基础上可将原来的时间间隔由 8 h 或 12 h 延长至 16 h, 即采用新给药方案 (3.0 g/次, q16 h, 静脉滴注)。同时, 依据单剂量和等间隔等剂量的重复多次静脉滴注给药的药动学公式对新方案 T>MIC 的达标情况进行验证, 结果表明两种计算方式 T>MIC 的持续时间占给药间隔的计算结果分别为 54.84% 和 51.06%, 均达到了设定的达标值 45%, 理论上新给药方案可行。

笔者认为, 对于 PIP/SBT 治疗肝、肾功能正常的铜绿假单胞菌感染的用药方案还可借鉴头孢噻肟用于下呼吸道感染以及碳青霉烯类抗菌药物的用药方案。尽管头孢噻肟  $t_{1/2\beta}$  为 1~2 h, 因对常见致病菌的 MIC 都很低, 一天给药 2 次也足以治疗下呼吸道感染; 而碳青霉烯类抗菌药物因对繁殖期和静止期细菌均表现出强大的杀菌活性, 每日 1~2 次的给药方案仍可达到理想的疗效<sup>[12]</sup>。虽 PIP/SBT 复合制剂中的哌拉西林  $t_{1/2\beta}$  = (0.88 ± 0.39) h, 但对铜绿假单胞菌的 MIC 为 1 mg/L, 很低, 故可借鉴上述抗菌药物的给药方案适当延长给药间期, 将 PIP/SBT 的给药间隔时间延长至 16 h, 采用每隔 16 h 静脉滴注 3.0 g 的方案。

#### 5 讨论

大量的动物体内模型和人体内 PK/PD 试验都表明, 对时间依赖性的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物, T>MIC 是反映抗菌疗效的最适宜的 PK/PD 预测参数, 当 T>MIC 占给药间隔的百分数在 40%~50% 或更高时, 杀菌疗效可达 90%~100%, 低于 40% 则抗菌疗效较差<sup>[13]</sup>, 故本文将 T>MIC 百分数的达标值设为 45%。针对铜绿假单胞菌, MIC 值的设定主要依据我院临床检验科 PIP/SBT 对铜绿假单胞菌的药敏试验结果为准, 并参照近年来该药对铜绿假单胞菌感染的多中心临床研究数据进一步确定。但需注意的是, 不同的菌种对 PIP/SBT 规定的 MIC 敏感级别分界值各不相同, 因此该法具有明确的临床用药针对性。

药动学参数多数情况下主要用于描述药物的体内过程, 很少将其进行定量化分析, 本文将正常成人的药动学参数引入药动学模型, 结合药效学参数 MIC, 计算出正常成人的反映药物疗效的 PK/PD 预测参数, 用于指导临床用药实践, 具有一定的理论指导意义。由于本文用以考察的药动学参数来源于大部分肝、肾功能正常者的群体值或理论值, 因而所得结果适用于大部分肝、肾功能正常成人, 而对具体的给药个体, 还应根据个体的生理状况, 校正其药动学参数或获得其真实的药动学参数, 以实施个体化给药。同时, 由于本研究考察的仅是单一敏感的铜绿假单胞菌, 其理论优化方案可能仅适用于单一的敏感的铜绿假单胞菌感染患者, 而对其他敏感级别的铜绿假单胞菌感染可能并不适用。因此, 在无法判断铜绿假单胞菌对 PIP/SBT 的敏感性及其敏感级别时可根据说明书尽量采取一日多次给药方案, 后期再根据药敏试验结果结合 PK/PD 预测参数的优化值调整或优化原方案。在此还需特别指出的是, 随着抗菌药物滥用导致细菌耐药性的增加, 前人的研究

结果“T>MIC 占给药间期的百分比介于 40%~50% 时制定的优化方案即可使得细菌清除率达到 85% 以上而获得良好的临床疗效<sup>[14]</sup>”在细菌耐药性发生变化前可能是适用的, 但现在据此优化范围制定的抗菌方案可能并不适用。因此, 对于 PIP/SBT 用于铜绿假单胞菌感染, 本研究依据 45% 的优化值得到的理论优化方案在实践中是否具有有良好的临床疗效以及要想得到良好的临床疗效是否需要适当进一步上调上述优化值尚需进一步的临床研究证实。

#### 参考文献

- [1] Dagan R, Klugman KP, Craig WA, *et al.* Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(2): 129.
- [2] Cazzola M, Di Perma F, Boveri B, *et al.* Interrelationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefaclor advanced formulation in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *J Chemother*, 2000, 12(3): 216.
- [3] 姚国新, 汤远亮, 张丽华. 头孢曲松 T>MIC 达标的影响因素分析 [J]. *现代医药卫生*, 2007, 23(7): 1452.
- [4] 汤远亮, 姚国新, 张丽华. 不同剂量和给药速度对头孢唑啉 T>MIC 达标的影响 [J]. *海峡药学*, 2007, 19(6): 23.
- [5] Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993, 12(Suppl 1): S6.
- [6] 王宏. 抗菌药物 PK/PD 参数与临床给药方案分析 [J]. *中国药师*, 2006, 9(9): 854.
- [7] 卫京平. 抗生素药效学和药代动力学研究进展 [J]. *天津药学*, 2001, 13(1): 8.
- [8] 钟诗龙, 黄民, 赵香兰. 药代动力学/药效动力学参数: 优化抗菌药物给药方案 [J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3(3): 177.
- [9] 卢冰冰, 何权瀛. 抗生素治疗肺炎时的药物浓度和用药间隔 [J]. *中国医刊*, 2001, 36(3): 41.
- [10] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 95-96.
- [11] 冒国光, 章辉, 张道友, 等. 注射用哌拉西林/舒巴坦治疗呼吸和泌尿系统感染多中心临床研究 [J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(1): 13.
- [12] Peric M, Browne FA, Jacobs MR, *et al.* Activity of nine oral agents against gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(1): 169.
- [13] 梁蓓, 王睿.  $\beta$ -内酰胺类抗生素的药动学/药效学研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(4): 310.
- [14] Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, *et al.* Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(11): 1747.

(收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2016-01-14)

(编辑: 周 箐)