

# 蒙特卡洛模拟法在抗菌药物治疗ICU患者大肠埃希菌感染时初始给药方案制订中的应用<sup>A</sup>

姚欣凯<sup>1\*</sup>, 吴洪文<sup>1</sup>, 刘海林<sup>2</sup>, 凌宙贵<sup>3#</sup>(1.广西医科大学附属第四医院药学部, 广西柳州 545005; 2.重庆两江新区第一人民医院药剂科, 重庆 400015; 3.广西医科大学附属第四医院呼吸与危重症医学科, 广西柳州 545005)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2394-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.18

**摘要** 目的:为抗菌药物治疗重症加强护理病房(ICU)患者大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染时初始给药方案的制订提供参考。方法:基于CHINET中国细菌耐药监测网2016年发布的关于医院的*E. coli*耐药监测报告,收集全国19所三级甲等医院标示为ICU病区临床分离的*E. coli*,选取对*E. coli*耐药率低于40%且临床实际工作中使用率较高的抗菌药物为研究对象,拟定模拟给药方案,运用蒙特卡洛模拟法模拟不同给药方案对ICU病区“*E. coli*感染患者”中10 000“例”的临床疗效,以 $\%fT_{>MIC} > 50\%$ (哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦)、 $\%fT_{>MIC} > 40\%$ (美罗培南)、 $f_{c_{max}}/MIC > 10$ (阿米卡星)为目标阈值,计算“群体患者”达到目标阈值的累积响应百分率(CFR),最佳给药方案要求 $CFR \geq 90\%$ 。并与临床ICU病区275例病例进行对照。结果:确定了4种抗菌药物,分别为头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南和阿米卡星;共模拟了16种给药方案,其中头孢哌酮舒巴坦1种“3.0 g, q8 h”,哌拉西林他唑巴坦3种“2.25 g, q6 h”“3.375 g, q8 h”“3.375 g, q6 h”,美罗培南2种“0.5 g, q8 h”“1.0 g, q8 h”,阿米卡星3种“0.4 g, q24 h”“0.6 g, q24 h”“0.8 g, q24 h”,其CFR均大于90%,均可作为初始给药方案。临床结果与模拟结果基本一致。结论:上述哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、阿米卡星给药方案均可作为ICU患者*E. coli*感染时的初始经验药物选择。

**关键词** 药动学;药效学;蒙特卡洛模拟;抗菌药物;大肠埃希菌;初始给药方案

## Application of Monte Carlo Simulation Method in the Formulation of Primary Medication Regimen for Antibacterial Drug Treatment of ICU Patients with *Escherichia coli* Infection

YAO Xinkai<sup>1</sup>, WU Hongwen<sup>1</sup>, LIU Hailin<sup>2</sup>, LING Zhougui<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, the 4th Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545005, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New District, Chongqing 400015, China; 3.Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the 4th Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545005, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the formulation of primary medication regimen for antibacterial drug treatment of ICU patients with *Escherichia coli* infection. METHODS: Based on the surveillance report on *E. coli* resistance in hospitals issued by CHINET China bacterial drug resistance surveillance network in 2016, 19 third class A hospitals in China were collected as *E. coli* clinically isolated from ICU wards. Antibiotics with resistance rate of less than 40% to *E. coli* and with high utilization rate in clinical practice were selected as the research objects, and a simulated drug delivery scheme was formulated. Monte Carlo simulation method was used to simulate the clinical effect of different dosage regimens on 10 000 cases among “patients with *E. coli* infection” in ICU wards. The target thresholds were  $\%fT_{>MIC} > 50\%$  (piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam),  $\%fT_{>MIC} > 40\%$  (meropenem),  $f_{c_{max}}/MIC > 10$  (amikacin). The cumulative response percentage (CFR) to the target threshold requires that CFR be greater than 90% for the optimal regimen. The results were compared with those of 275 clinical ICU patients. RESULTS: Four antibiotics were identified, namely cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem and amikacin; sixteen medication regimen were simulated, including 1 kind of cefoperazone/sulbactam “3.0 g, q8 h”; 3 kinds of piperacillin/tazobactam “2.25 g, q6 h” “3.375 g, q8 h” and “3.375 g, q6 h”; 2 kinds of meropenem “0.5 g, q8 h” “1.0 g, q8 h”; 3 kinds of amikacin “0.4 g, q24 h” “0.6 g, q24 h” and “0.8 g, q24 h”. Their CFR values were higher than 90%, all of them could be regarded as primary medication regimen. The clinical results were basically consistent with the simulation results. CONCLUSIONS: Above medication regimen of piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, meropenem and amikacin can be

<sup>A</sup> 基金项目:广西科技计划项目(No.桂科AB16380152);柳州市科技计划项目(No.2018BJ10509)

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学和临床药学。电话:0772-2127952。E-mail:578275657@qq.com

# 通信作者:主任医师,博士。研究方向:呼吸与危重症医学。电话:0772-3120747。E-mail:lzg228@163.com

used as initial empirical drug selection for patients with *E. coli* infection in ICU.

**KEYWORDS** Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Monte Carlo simulation; Antibiotics; *Escherichia coli*; Primary medication regimen

大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)是医院革兰氏阴性杆菌中分离率较高的机会致病菌,主要引起泌尿系统、呼吸道、腹腔、皮肤软组织及血流感染,临床表现为迁延性和难治性,并且易呈多重耐药<sup>[1]</sup>。危重症感染、感染性休克是重症加强护理病房(Intensive care unit, ICU)医师常面临的难题,病死率高达20%~30%,有效的抗菌药物应用是临床抗感染治疗的关键<sup>[2]</sup>。然而,抗菌药物初始给药方案的不足量、给药间隔的不优化,往往容易造成抗菌药物的临床疗效下降,从而导致医师频繁更换给药方案、耐药菌株的广泛出现以及医疗成本的增加。较为遗憾的是,目前对于抗菌药物初始给药方案的制订,临床医师多凭药品说明书采用一个折中的剂量,或凭经验、知识背景而定,缺乏可以遵循的数理统计学等科学依据。另外,作为ICU中检出率最高的*E. coli*,国内外优化治疗的研究也是大多基于耐药分析基础上的抗菌药物选择,对于其具体初始给药方案的制订报道较少<sup>[3-4]</sup>。PK/PD模型是指将药动学(Pharmacokinetics, PK)与药效学(Pharmacodynamics, PD)结合的研究模型,其可动态反映药物在体内的量-效关系和时-效关系。蒙特卡洛模拟法是一种基于“随机数”的计算方法,其基本原理是从不同变量的函数分布中随机抽样,并代入数据模型,以获得研究问题的近似解。PK/PD模型结合蒙特卡洛模拟法可以找出抗菌药物最佳给药方案<sup>[5]</sup>。该方法在没有临床转归研究的情况下,可为临床医师针对患者感染的病原菌或感染疾病的类型提供高临床成功率的给药方案。

本研究采用蒙特卡洛模拟法通过模拟抗菌药物治疗ICU中*E. coli*感染患者的临床疗效,制订初始给药方案,以期临床医师合理制订初始给药方案提供参考。

## 1 资料收集

根据2016年CHINET中国细菌耐药监测网发布的*E. coli*耐药监测报告,收集全国19所三级甲等医院标示为ICU病区临床分离的*E. coli* 5 298株,选取对*E. coli*耐药率(*R*)低于40%且临床实际工作中使用率较高的抗菌药物为研究对象,收集*E. coli*对所选抗菌药物的耐药率、中介率、敏感率等数据。结果显示,共选取4种抗菌药物,分别为头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、阿米卡星,*E. coli*对其的耐药率、中介率、敏感率结果见表1。

## 2 方法与结果

### 2.1 抗菌药物对*E. coli*作用的MIC分布

参照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)制订的抗微生物药物敏感试验执行标准(2016版),按照离散均匀分布计算头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、阿米卡星

对*E. coli*作用的最低抑菌浓度(MIC)的分布频率,结果见表2。

表1 *E. coli*对所选抗菌药物的耐药率、中介率、敏感率结果

Tab 1 Results of resistance rate, intermediate rate and sensitivity rate of *E. coli* to selective antibacterial drugs

抗菌药物	菌株数	耐药率, %	中介率, %	敏感率, %
头孢哌酮舒巴坦	5 298	11.40	23.70	64.90
哌拉西林他唑巴坦	5 298	8.60	9.80	81.60
美罗培南	5 298	3.40	1.80	94.80
阿米卡星	5 298	8.40	3.20	88.40

表2 抗菌药物对*E. coli*的MIC值的分布频率(%)

Tab 2 Frequency distribution of MIC of antibiotics to *E. coli* (%)

抗菌药物	菌株数	MIC, $\mu\text{g/mL}$												
		0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
头孢哌酮舒巴坦	5 298	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	23.70	11.40		
哌拉西林他唑巴坦	5 298	8.16	8.16	8.16	8.16	8.16	8.16	8.16	8.16	8.16	4.90	4.90	8.60	
美罗培南	5 298	13.54	13.54	13.54	13.54	13.54	13.54	13.56	1.80	3.40				
阿米卡星	5 298	8.84	8.84	8.84	8.84	8.84	8.84	8.84	8.84	8.84	3.20	8.40		

### 2.2 给药方案

根据药品说明书和《实用抗感染治疗学》<sup>[6]</sup>中的剂型规格、给药频次指导建议及安全治疗剂量的范围,确定了4种抗菌药物,各4种模拟给药方案,共16种模拟给药方案,分别为头孢哌酮舒巴坦(“2.0 g, q8 h”“2.0 g, q12 h”“3.0 g, q8 h”“3.0 g, q12 h”)、哌拉西林他唑巴坦(“2.25 g, q8 h”“2.25 g, q6 h”“3.375 g, q8 h”“3.375 g, q6 h”)、美罗培南(“0.5 g, q8 h”“0.5 g, q12 h”“1.0 g, q8 h”“1.0 g, q12 h”)、阿米卡星(“0.2 g, q24 h”“0.4 g, q24 h”“0.6 g, q24 h”“0.8 g, q24 h”)。

### 2.3 抗菌药物PK/PD模型

2.3.1 时间依赖性抗菌药物 对于时间依赖性抗菌药物,头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦和美罗培南,其PK/PD指数为 $\%fT_{>MIC}$ ,计算方法为公式1<sup>[7]</sup>。

$$\text{公式 1: } \%fT_{>MIC} = \ln(\text{Dose} \times f \times V_d^{-1} \times \text{MIC}^{-1}) \times t_{1/2} \times 0.693^{-1} \times \tau^{-1} \times 100\%$$

式中, $\%fT_{>MIC}$ 为血浆中游离药物浓度超过MIC的时间占整个给药间隔的百分率,Dose为24 h给药剂量, $f$ 为游离药物百分数( $f=1-\text{PBs}$ ,PBs为药物的血浆蛋白结合率), $V_d$ 为表观分布容积[对一室模型进行模拟, $\beta$ 消除阶段的 $V_d$ 作为一室模型 $V_d$ 的估计( $V_d = \text{CL} \times t_{1/2\beta} / 0.693$ , CL为药物消除率)], $t_{1/2}$ 为药物半衰期, $\tau$ 为给药间隔。

2.3.2 浓度依赖性抗菌药物 对于浓度依赖性抗菌药物阿米卡星,其PK/PD指标为 $fc_{\text{max}}/\text{MIC}$ ,即游离药物的血药峰浓度与MIC的比值<sup>[7]</sup>。

### 2.4 抗菌药物的PK参数

根据文献获得头孢哌酮舒巴坦<sup>[8]</sup>、哌拉西林他唑巴坦<sup>[9]</sup>、美罗培南<sup>[10]</sup>、阿米卡星<sup>[11]</sup>的PK参数,包括 $V_d$ 、 $t_{1/2}$ 、稳态表观分布容积( $V_{ss}$ )、CL,药物的PBs来源于《实用抗感染治疗学》<sup>[6]</sup>,各抗菌药物的PK参数见表3。

表3 各抗菌药物的PK参数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 PK parameters of each antibiotics( $\bar{x} \pm s$ )

抗菌药物	病例数	$V_d, L$	$t_{1/2}, h$	PBs, %	$V_{ss}, L/kg$	CL, L/h
头孢哌酮舒巴坦	44	10.99±0.62	1.55±0.75	82~93	-	5.52±1.73
哌拉西林他唑巴坦	10	7.19±1.67	0.88±0.39	17~22	-	14.53±4.68
美罗培南	10	13.93±2.40	1.15±0.15	2	-	18.68±2.32
阿米卡星	7	10.13±2.72	3.10±0.61	0~3.5	0.31±0.09	4.17±0.77

注:“-”文献未发表该项研究数据

Note:“-” means the research data was not published in the references

## 2.5 蒙特卡洛模拟

应用由美国Oracle公司(<http://www.oracle.com>)研制的水晶球软件Oracle Crystal Ball(V11.1.2.3.0)对4种抗菌药物16种模拟给药方案进行蒙特卡洛模拟。模拟ICU病区“*E. coli*感染患者”中10 000“例”的临床疗效。假设PK参数 $V_d$ 、 $t_{1/2}$ 、CL服从对数高斯概率分布(Log-gaussian probability distribution),MIC服从离散分布(Discrete distribution), $f$ 服从均匀分布(Uniform distribution)。置信区间设置为95%,以 $\%fT_{>MIC} > 50\%$ (哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦)<sup>[7]</sup>、 $\%fT_{>MIC} > 40\%$ (美罗培南)<sup>[12]</sup>、 $\%fC_{max}/MIC > 10$ (阿米卡星)<sup>[13]</sup>为目标阈值,计算抗菌药物不同给药方案在各设定的MIC值下对*E. coli*达到PK/PD指数目标阈值的达标概率(Probability of target attainment,PTA),并根据公式2计算出“群体患者”达到目标阈值的累积响应百分率(Cumulative fraction of response,CFR),最佳给药方案要求 $CFR \geq 90\%$ , $CFR \geq 90\%$ 的方案可以作为“真实患者”考虑感染*E. coli*选用抗菌药物进行初始给药的合理推荐方案。

$$\text{公式2: } CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

式中,PTA<sub>i</sub>是给药方案在各特定MIC值的达标概率, $F_i$ 为群体菌株中在各特定MIC值的分布频率。不同给药方案治疗*E. coli*感染的CFR见表4。

表4 不同给药方案治疗*E. coli*感染的CFR

Tab 4 CFRs of various medication regimen for *E. coli* infection

抗菌药物	给药方案	CFR, %	抗菌药物	给药方案	CFR, %
头孢哌酮舒巴坦	2.0 g, q8 h	89.53	美罗培南	0.5 g, q8 h	91.57
	2.0 g, q12 h	81.28		0.5 g, q12 h	86.04
	3.0 g, q8 h	92.19		1.0 g, q8 h	93.98
	3.0 g, q12 h	84.08		1.0 g, q12 h	89.80
哌拉西林他唑巴坦	2.25 g, q8 h	89.30	阿米卡星	0.2 g, q24 h	88.76
	2.25 g, q6 h	94.71		0.4 g, q24 h	91.53
	3.375 g, q8 h	91.44		0.6 g, q24 h	93.95
	3.375 g, q6 h	96.03		0.8 g, q24 h	96.11

由表4可见,在头孢哌酮舒巴坦中有1种方案“3.0 g, q8 h”,在哌拉西林他唑巴坦中有3种方案“2.25 g, q6 h”“3.375 g, q8 h”“3.375 g, q6 h”,在美罗培南中有2种方案“0.5 g, q8 h”“1.0 g, q8 h”,在阿米卡星中有3种方案“0.4 g, q24 h”“0.6 g, q24 h”“0.8 g, q24 h”的CFR均大于90%,均可作为ICU中*E. coli*感染的初始给药推荐方案。其余给药方案的CFR均小于90%,均不建议作为ICU中*E. coli*感染的初始给药方案。

## 2.6 临床验证

通过医院信息系统的“住院医生工作站”和“瑞美实验室管理系统”,随机选取2014—2015年分离出*E. coli*且标示为ICU病区,以及使用头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南为初始给药方案的患者病历300例,统计上述3种抗菌药物的用法用量、临床疗效,与蒙特卡洛模拟法的模拟结果进行比较。由于阿米卡星临床都是联合用药,故不对其进行单独验证。结果,300例患者中有效病历275例,其中使用头孢哌酮舒巴坦(“2.0 g, q8 h”“2.0 g, q12 h”“3.0 g, q8 h”“3.0 g, q12 h”)的68例、哌拉西林他唑巴坦(“2.25 g, q8 h”“2.25 g, q6 h”“3.375 g, q8 h”“3.375 g, q6 h”)的102例、美罗培南(“0.5 g, q8 h”“0.5 g, q12 h”“1.0 g, q8 h”“1.0 g, q12 h”)的105例。验证试验患者治疗*E. coli*感染的临床疗效结果见表5。

表5 验证试验患者治疗*E. coli*感染的临床疗效

Tab 5 Clinical effects of patients with *E. coli* infection in verification test

抗菌药物	调查例数	给药方案	有效率, %
头孢哌酮舒巴坦	11	2.0 g, q8 h	72.73
	13	2.0 g, q12 h	69.23
	25	3.0 g, q8 h	84.00
	19	3.0 g, q12 h	73.68
哌拉西林他唑巴坦	13	2.25 g, q8 h	61.54
	28	2.25 g, q6 h	82.14
	35	3.375 g, q8 h	77.14
	26	3.375 g, q6 h	84.62
	美罗培南	23	0.5 g, q8 h
	11	0.5 g, q12 h	63.64
	35	1.0 g, q8 h	85.71
	36	1.0 g, q12 h	72.22

由表5可见,16种治疗方案中,头孢哌酮舒巴坦“3.0 g, q8 h”、哌拉西林他唑巴坦(“2.25 g, q6 h”“3.375 g, q6 h”)、美罗培南(“0.5 g, q8 h”“1.0 g, q8 h”),的有效率均大于80%。对比表4和表5结果发现,临床结果与模拟结果基本一致。

## 3 讨论

### 3.1 *E. coli*耐药监测与PK/PD模型的结合

*E. coli*是临床分离率最高,能引起人体各部位感染的最常见病原菌。2016年CHINET中国细菌耐药监测

报告显示,*E. coli*分离率占到总检出菌的19.47%,居第1位。产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)*E. coli*检出率总体呈上升趋势,由2005年的7.2%上升到2014年的55.4%,不同科室中ICU分离株的ESBL检出率也明显高于其他科室<sup>[14]</sup>。全国细菌耐药监测网报告的2015年数据显示,革兰氏阴性菌中*E. coli*检出510 140株(占29.9%),检出率居第一位<sup>[15]</sup>。细菌耐药的迅速变迁、新抗菌药物研发的严重滞后,PK/PD理论的临床应用成为发挥现有抗菌药物治疗潜力的最可靠策略之一,美国感染性疾病学会/美国胸科协会(IDSA/ATS)于2016年联合发布的指南中强调对于医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎的治疗,医师应根据抗菌药物的PK/PD来制订给药方案,而不应按药品说明书用药<sup>[16]</sup>。我国学者对这种说法虽不完全认同,但却足以提示了PK/PD模型在指导抗菌药物临床治疗的重要性<sup>[17]</sup>。

给药方案的制订是ICU医师常面临的棘手问题:使用抗菌药物治疗危重症严重感染患者的同时,又要尽量减少其耐药菌株的产生及传播。而延误ICU中抗菌药物的合理选用(即基于体外化验检测,选用针对病原菌敏感的药物)与在院患者死亡率的增加息息相关。Kumar A等<sup>[18]</sup>研究表明在ICU中,低血压发生后,1 h内接受有效抗菌药物治疗者,其存活率为79.9%;接受有效抗菌药物每延误1 h,存活率将平均降低7.6%。由此可见,除了正确的感染病原菌诊断外,恰当的初始抗感染治疗方案至关重要。近年来,以蒙特卡洛模拟法与PK/PD相结合的模式,使合理制订抗菌药物给药方案有了突破性进展,该模式为抗菌药物提高个体化临床疗效和优化群体初始给药方案提供了参考<sup>[19]</sup>。

本研究提取了2016年CHINET中国细菌耐药监测报告中标示为ICU病区*E. coli*的耐药相关数据,按照《抗菌药物临床应用指导原则2015版》对细菌耐药率超过40%的抗菌药物应当慎重经验用药的原则,选取耐药率低于40%,且临床使用率较高的抗菌药物头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南和阿米卡星作为研究对象。

### 3.2 蒙特卡洛模拟法模拟结果对抗菌药物临床实践的 指导

本研究结果可见,对于时间依赖性抗菌药物哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南,其治疗效果与PK/PD的目标参数 $T_{>MIC}$ (抗菌药物浓度超过MIC的持续时间)密切相关。在相同或相近的给药剂量下,缩短给药间隔,增加给药次数,可更好地提高药物临床疗效。如哌拉西林他唑巴坦“2.25 g, q6 h”的CFR为94.71%,而方案“2.25 g, q8 h”的CFR为89.30%。表明针对哌拉西林他唑巴坦,“2.25 g, q6 h”的给药方案优于“2.25 g,

q8 h”,提示ICU的医师使用哌拉西林他唑巴坦时可缩短给药间隔来提高患者的临床疗效。头孢哌酮舒巴坦仅有“3.0 g, q8 h”方案的CFR大于90%,提示头孢哌酮舒巴坦作为治疗药物时可供选择的初始给药方案较少,常规的给药方案“2.0 g, q8 h”治疗*E. coli*感染成功几率偏低,分析原因可能与其对*E. coli*敏感率较低有关<sup>[20]</sup>。故可以推测随着头孢哌酮舒巴坦对*E. coli*敏感率逐年降低,选择联合用药或成为其治疗*E. coli*感染的较佳选择。美罗培南给药方案“0.5 g, q12 h”“1.0 g, q12 h”的CFR均小于90%,提示上述给药方案不适作为临床初始经验给药方案,而临床用药过程中美罗培南“1.0, q12 h”是常规给药方案,在ICU中可能存在临床疗效不佳的情况,提示临床医师需及时评价给药方案的临床疗效,当疗效不佳时及时做出调整。美罗培南给药方案“0.5 g, q8 h”“1.0 g, q8 h”的CFR均大于90%,可以作为ICU治疗*E. coli*感染的初始给药方案。对于浓度依赖性抗菌药物阿米卡星除给药方案“0.2 g, q24 h”的CFR小于90%外,其余给药方案的CFR均大于90%,常规给药方案阿米卡星“0.4 g, q24 h”提示可获得较好的临床疗效。从药物经济学上成本-效益的角度考虑,日用药量越少越经济,故可推荐头孢哌酮舒巴坦的“3.0 g, q8 h”、哌拉西林他唑巴坦的“2.25 g, q6 h”、美罗培南的“0.5 g, q8 h”和阿米卡星的“0.4 g, q24 h”可作为ICU治疗*E. coli*感染的初始治疗方案。上述给药方案均在中国产ESBLs肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识推荐药物给药剂量范围内<sup>[21]</sup>。此外,共识中还指出对于产ESBLs肠杆菌科细菌(*E. coli*)感染的抗菌治疗:重症感染(重症脓毒症或脓毒性休克)患者首选碳青霉烯类, $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂合剂作为轻、中度感染患者的主要选择,而氨基糖苷类可作为重症感染的联合用药。

综上所述,对发生于ICU中的感染,如考虑为*E. coli*感染时,本研究中9种CFR均大于90%的哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南以及阿米卡星给药方案均可作为初始药物选择,临床还需定期结合耐药监测结果进行蒙特卡洛模拟,及时调整初始抗感染治疗药物的推荐及治疗方案。

需要说明的是,本研究的数据是基于CHINET 2016年发布的连续10年(2005—2014年)间ICU中*E. coli*耐药监测的报告,事实上细菌耐药变迁对各抗菌药物给药方案制订均会产生较大的影响。再者,所有模拟的给药方案其PK来源均基于患者正常的肾、肝功能。因此,在临床初始给药方案制订实践中,需对患者多重耐药菌情况进行主动筛查,对危险因素进行综合分析<sup>[4]</sup>。实际中要充分考虑当地医院ICU病区中*E. coli*的耐药情况、患者感染的部位、抗菌药物在感染组织中能达到的浓度、

肝肾功能状况,进而对给药方案进行调整。不过,在缺乏相关药效、PK数据的情况下,对于ICU中的初始给药方案的制订,本研究仍具有重要的借鉴价值。

## 参考文献

- [1] 沈继录,潘亚萍,徐元宏,等. 2005—2014年CHINET大肠埃希菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):129-140.
- [2] PARKER SL, SIME FB, ROBERTS JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6): 497-504.
- [3] LUYT C, FAURE M, BONNET I, et al. Non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 2(1): 1-23.
- [4] 温剑艺,覃铁和,王首红,等. ICU老年患者多重耐药菌主动筛查情况及危险因素分析[J]. 中国药房, 2018, 29(2):199-203.
- [5] DRUSANO GL, PRESTON SL, HARDALO C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evermicin and identification of a preclinical MIC breakpoint[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 13-22.
- [6] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社, 2015:214-329.
- [7] FREI CR, WIEDERHOLD NP, BURGESS DS. Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with monte carlo simulation[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(3):621-628.
- [8] 魏敏吉,赵彩芸,齐慧敏,等. 头孢哌酮/舒巴坦(1:1)在健康成年与老年人的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(1):28-32.
- [9] 魏敏吉,张慧琳,孙培红,等. 注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠(4:1)药动学研究[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(2): 95-99.
- [10] 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[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(3): 189-192.
- [11] 张沂,王洪武,王睿,等. 阿米卡星的临床药动学与体内抗生素后效应[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5):35-37.
- [12] LOMAESTRO BM, DRUSANO G. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a monte carlo simulation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 49(1):461-463.
- [13] AKERS KS, COTA JM, FREI CR, et al. Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10):4639-4642.
- [14] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [15] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 2015年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师, 2016, 13(3):3-8.
- [16] KALIL AC, METERSKY ML, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): 61-111.
- [17] 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.
- [18] KUMAR A, ROBERTS D, WOOD KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6):1589-1596.
- [19] 姚欣凯. 应用PK/PD模型和Monte-Carlo模拟优化ICU中葡萄球菌和铜绿假单胞菌感染的初始给药方案[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [20] 肖永红,胡云建. 亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮-舒巴坦和哌拉西林-他唑巴坦对医院获得革兰阴性菌感染治疗方案的蒙特卡洛模拟评估[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8):595-600.
- [21] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24):1847-1856.

(收稿日期:2019-04-19 修回日期:2019-07-04)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅