

# 基于 PK/PD 模型和蒙特卡罗模拟优化肺炎克雷伯菌感染时初始给药方案的研究

王莹<sup>1</sup>, 赵静怡<sup>2</sup>, 姚银辉<sup>1</sup>, 胡久丽<sup>1</sup>, 赵新红<sup>1</sup>

(1. 承德医学院附属医院药学部; 2. 承德医学院机能实验中心, 河北承德 067000)

**【摘要】目的:** 基于 PK/PD 模型和蒙特卡罗模拟优化肺炎克雷伯菌感染时初始给药方案的研究。**方法:** 收集已发表肺炎克雷伯菌和相关敏感抗菌药物的药代动力学参数和微生物学数据。采用 Crystal Ball 软件模拟 10 000 例感染肺炎克雷伯菌感染的各给药方案的达标概率和累积反应分数。**结果:** 治疗肺炎克雷伯菌 5 种抗菌药物 18 种给药方案显示, 亚胺培南、阿米卡星的各给药方案 CFR 均能达到目标靶值, 哌拉西林他巴唑只有 4.5 g, q6 h 的给药方案达到目标靶值, 美罗培南、头孢吡肟各给药方案的 CFR 均达不到目标靶值。**结论:** 治疗肺炎克雷伯菌, 宜选用亚胺培南 0.5 g, q8 h、阿米卡星 0.2 g, qd、哌拉西林他巴唑 4.5 g, q6 h 的给药方案, 不推荐使用美罗培南、头孢吡肟。

**【关键词】** 蒙特卡罗模拟; PK/PD; 肺炎克雷伯菌; 给药方案

**【中图分类号】** R515 **【文献标志码】** A

## Optimization of dosage regimen of for *Klebsiella pneumoniae* infection by PK/PD model and Monte Carlo simulation

WANG Ying<sup>1</sup>, ZHAO Jing-yi<sup>2</sup>, YAO Yin-hui<sup>1</sup>, HU Jiu-li<sup>1</sup>, ZHAO Xin-hong<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Aflited Hospital of Chengde Medical Colleg; 2. Department of Functional Center, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To research the optimization of dosage regimen of for *Klebsiella pneumoniae* infection by PK/PD model and Monte Carlo simulation. **Methods:** Pharmacokinetic parameters and microbiological data of *Klebsiella pneumoniae* and related sensitive antibiotics were collected. 10000 patients with *Klebsiella pneumoniae* infection analyzed by Crystal ball software to calculate target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR). **Results:** The study showed that the CFR of imipenem and amikacin could reach the target value, only 4.5g of piperacillin-tabazole, Q6 h reached the target value, the CFR of piperacillin and cefepime could not reach the target value. **Conclusion:** Imipenem 0.5g q8h, amikacin 0.2g qd, and piperacillin-tabazole 4.5g q6h should be used in the treatment of *Klebsiella pneumoniae*. Meropenem and cefepime are not recommended.

**【Key words】** Monte Carlo simulation; PK/PD; *Klebsiella pneumoniae*; dosage regimen

肺炎克雷伯菌 (*klebsiella pneumoniae*, KP) 属于革兰氏阴性杆菌, 是肠杆菌科克雷伯菌属中对人致病性较强的重要条件致病菌和医源性感染菌<sup>[1]</sup>。近年来, 随着抗菌药物的广泛使用和细菌的快速变迁, 细菌耐药率呈增长趋势, CHINET 数据显示, 肺炎克雷伯菌耐药呈逐年上升趋势, 例如亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年的 3.0% 和 2.9% 上升到了 2017 年的 20.9% 和 23.1%, 耐药率上升幅度高达 8 倍<sup>[2-3]</sup>, 给疾病的治疗带来很大困难。因此, 结合细菌耐药情况制订给药方案是临床抗感染治疗的关键, 对减缓细菌耐药有着重要意义<sup>[4]</sup>。

药动学/药效学 (PK/PD) 参数可以很好的评价抗菌药物的疗效, 蒙特卡罗模拟 (monte carlo simulation, MCS) 是临床治疗中进行剂量筛选的有效工具, 可以最大限度的提高获得临床疗效的可能性, 并最大限度地降低抗菌素耐药性的可能性<sup>[5-7]</sup>, MCS 结合药代动力学 (PK) 参数、最低抑菌浓度 (MIC) 分布和药效学 (PD) 信息等变量, 可用于评价抗菌药物的剂量方案。因此, 本研究的目的是优化肺炎克雷伯菌感染时初始给药方案, 评估其疗效, 以减少细菌耐药可能性, 为临床合理用药提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料收集

根据 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测结果,收集全国 34 个主要地区所在医院临床分离菌株共 190 610 株,肺炎克雷伯菌 27 977 株,占总菌株的 14.68%,排在第二位。选取耐药 (R) 率低于 40% 的常见抗菌药物<sup>[8]</sup>,共 5 种,分别为亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟、哌拉西林他巴唑、阿米卡星。上述

抗菌药物耐药率和敏感率见表 1。

表 1 肺炎克雷伯菌对 5 种菌药物的耐药率和敏感率 (%)

项目	亚胺培南	美罗培南	头孢吡肟	哌拉西林他巴唑	阿米卡星
耐药率	20.0	23.1	27.9	23.6	14.1
敏感率	79.1	76.4	68.1	71.8	85.7

### 1.2 微生物信息的获取

MIC 分布数据来自 EUCAST 网站 (<http://www.eucast.org>;最后浏览 2019 年 12 月 3 日)。见表 2。

表 2 5 种抗菌药物对肺炎克雷伯菌的 MIC 值分布

药物名称	MIC (μg/mL)											菌株总数
	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	
亚胺培南	1236	12021	8316	6474	952	231	55	19	30	6	5	29483
美罗培南	11382	536	220	136	89	50	35	25	21	4	1	16999
头孢吡肟	364	38	38	35	53	54	62	65	105	87	60	1235
哌拉西林他巴唑	11	24	46	444	2539	7785	5041	1802	1076	560	397	2155
阿米卡星	0	0	0	53	1003	1063	283	51	29	6	4	2492

### 1.3 药动学参数

时间依赖性抗生素有以亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟、哌拉西林他巴唑钠,其疗效以  $f\% T > MIC$  表示,  $f\% T > MIC = \ln(Dose \cdot f \cdot Vd - 1 \cdot MIC - 1) \cdot t_{1/2} \cdot 0.693 - 1 \cdot \tau - 1 \cdot 100\%$ 。其中, Dose 为给药剂量;  $f = 1 - PBs$  为游离药物分数;  $Vd$  为表观分布容积;  $t_{1/2}$  为生物半衰期;  $\tau$  为给药间隔。浓度依赖性抗生素有阿米卡星以药时曲线下面积 (area under the concentration time curve, AUC) 和最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的比值  $AUC_{24h}/MIC$  是其疗效的重要参数。其计算公式为:  $fAUC_{24h}/MIC = (f \times dose)/(CL \times MIC)$ 。各药代动力学参数数据均来自文献,均为健康人群。见表 3。

表 3 5 种抗菌药物的药动学参数

药物名称	Vd(L)	$t_{1/2}$ (h)	PBs(%)	CL(L/h)
亚胺培南 <sup>[9]</sup>	12.5 ± 9.58	1.17 ± 0.07	18 ~ 22	11.66 ± 3.78
美罗培南 <sup>[10]</sup>	13.93 ± 2.40	1.15 ± 0.15	2	18.68 ± 2.32
头孢吡肟 <sup>[11]</sup>	10.13 ± 4.10	2.03 ± 0.18	15	12.48 ± 1.57
哌拉西林他巴唑 <sup>[12]</sup>	7.19 ± 1.67	0.88 ± 0.39	17	14.53 ± 4.68
阿米卡星 <sup>[13]</sup>	10.13 ± 2.72	3.10 ± 0.61	4	4.17 ± 0.77

### 1.4 蒙特卡洛模拟

依据上述公式计算 PK/PD 目标靶值的获取概率,即达标概率 (probability of target attainment, PTA)。并且依据下述公式计算得到相对应菌株群体对目标靶值的期望概率,即累积反应分数 (cumulative fraction of response, CFR):

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times Fi$$

PTAi 为特定 MIC 下的靶值估计概率; Fi 为一定细菌样本量下各个 MIC 分布概率。因此,本文将达到最高的 PTA > 90% 或最佳 CFR > 90% 作为判断肺炎克雷伯菌感染时各种抗菌药物初始给药方案的合理性依据。

采用 Crystal Ball (version 11.1.2.4.600, Oracle) 进行蒙特卡罗模拟, PK 参数 CL 服从对数正态分布, dose 为 24h 给药剂量 (mg) 和 f 服从均匀分布, MIC 服从自定义分布。目标靶值分别为:  $f\% T > MIC > 50\%$  (哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟)<sup>[14]</sup>、 $f\% T > MIC > 40\%$  (美罗培南、亚胺培南)<sup>[15]</sup>、 $IQ_{max} > 10$  (阿米卡星)<sup>[16]</sup>。模拟 10 000 例的次数,以获得 PTA 和 CFR。

### 1.5 给药方案

根据药品说明书和 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》中剂量推荐范围,确定 18 种方案:亚胺培南 (0.5 g, q8 h; 0.5 g, q6 h; 1 g, q8 h; 1 g, q6 h)、美罗培南 (0.5 g, q8 h; 1 g, q8 h; 1 g, q6 h)、头孢吡肟 (1.0 g, q8 h; 0.5 g, q12 h; 0.5 g, q8 h)、哌拉西林他巴唑 (3.375 g, q6 h; 3.375 g, q8 h; 4.5 g, q6 h; 4.5 g, q8 h)、阿米卡星 (0.2 g, qd; 0.4 g, qd; 0.6 g, qd; 0.8 g, qd)。

## 2 结果

### 2.1 PTA 值

蒙特卡洛模拟 5 种抗菌药物对肺炎克雷伯菌给药方案,不同 MIC 值下的目标靶值 PTA 值。见图 1。

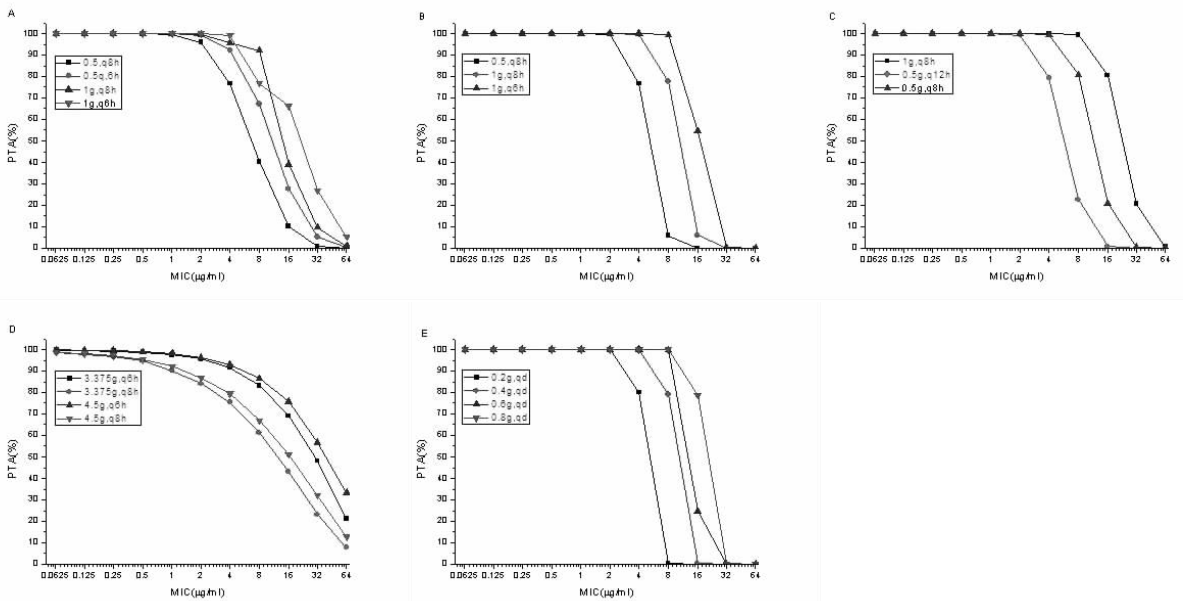


图 1 5 种抗菌药物不同 MIC 值对肺炎克雷伯菌不同给药方案的 PTA

A.亚胺培南;B.美罗培南;C.头孢吡肟;D.哌拉西林他巴唑;E.阿米卡星。

## 2.2 CFR 值

蒙特卡罗模拟 5 种抗菌药不同给药方案下对肺炎克雷伯菌的 CFR 值,如表 4 所示。美罗培南、头孢吡肟对肺炎克雷伯菌治疗均不理想,各给药方案的 CFR 值均 < 90%;哌拉西林他巴唑治疗肺炎克雷伯菌,只有给药方案为 4.5 g, q6 h 的 CFR ≥ 90%, 为 91.39%;亚胺培南和阿米卡星治疗肺炎克雷伯菌各给药方案的 CFR > 90%。

表 4 5 种抗菌药物对肺炎克雷伯菌不同给药方案的 CFR 值

抗菌药物	给药方案	CFR (%)
亚胺培南	0.5 g, q8 h	99.74
	0.5 g, q6 h	99.85
	1.0 g, q8 h	99.89
	1.0 g, q6 h	99.92
美罗培南	0.5 g, q8 h	73.19
	1.0 g, q8 h	73.35
	1.0 g, q6 h	73.44
头孢吡肟	0.5 g, q8 h	74.76
	0.5 g, q12 h	67.26
哌拉西林他巴唑	1.0 g, q8 h	84.34
	3.375 g, q6 h	89.46
	3.375 g, q8 h	75.40
	4.5 g, q6 h	91.39
阿米卡星	4.5 g, q8 h	79.10
	0.2 g, qd	94.12
	0.4 g, qd	98.01
	0.6 g, qd	98.72
	0.8 g, qd	99.35

## 3 讨论

肺炎克雷伯菌是人体定植菌,主要分布在呼吸

道和消化道,是院内感染重要致病菌,近年来由革兰氏阴性菌所致感染中居第二位<sup>[3]</sup>。随着抗菌药物的广泛使用和细菌的快速变迁,肺炎克雷伯菌耐药率呈增长趋势,导致患者治疗时间加长,医疗费用增加,给临床治疗带来困难。因此选用合理的给药方案获得最佳抗菌效果同时减少细菌耐药成为临床治疗关键。随着近年来研究的深入,PK/PD 理论结合蒙特卡罗模拟在抗菌药物给药方案的优化上得到了广泛应用<sup>[5-7]</sup>。在本次研究中采用蒙特卡罗模拟治疗肺炎克雷伯菌敏感性较高的 5 种抗菌药物 18 种给药方案是否达到 PK/PD 目标靶值而获得较好治疗效果。模拟结果显示,美罗培南、头孢吡肟各给药方案治疗肺炎克雷伯菌效果不佳,均不能达到目标靶值;肺炎克雷伯菌对亚胺培南和阿米卡星敏感,各给药方案均能达到目标靶值。

分析阿米卡星各给药方案,0.2 g, qd、0.4 g, qd、0.6 g, qd、0.8 g, qd 均能达到目标靶值,出于药物安全性考虑选用 0.2 g, qd 用于治疗。亚胺培南各给药方案,0.5 g, q8 h、0.5 g, q6 h、1.0 g, q8 h、1.0 g, q6 h 均能达到目标靶值,推荐选用 0.5 g, q8 h 的给药方案用于治疗肺炎克雷伯菌。哌拉西林他巴唑各给药方案,3.375 g q6 h、3.375 g q8 h、4.5 g q6 h、4.5 g q8 h,相同剂量不同给药频次,给药间隔 6 h 的 CFR 均高于 8 h,但只 4.5 g, q6 h 时达到目标靶值,推荐该给药方式治疗肺炎克雷伯菌;有美罗培南、头孢吡肟不推荐使用。

虽然虽然蒙特卡罗模拟基于一定的 PK 和菌种数据而进行假设分析,便于优化抗菌药物的种类和剂量选择治疗,但本文研究结果也存在一定的局限

性,细菌 MIC 值的来源只是部分地区和往年的数据,所以这部分样品测定结果具有不适宜性,并不能反映未来趋势的变化。

#### 参考文献

- [1] 常欢.肺炎克雷伯菌的临床特征及耐药性研究[J].实用临床医药杂志,2019,23(7):12-15.
- [2] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2007年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(5):325-333.
- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2017年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [4] Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6):497-504.
- [5] Koomanachai P, Yungyuen T, Disthaporn P, et al. Application of pharmacodynamic profiling for the selection of optimal  $\beta$ -lactam regimens in a large university hospital [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 46:22-26.
- [6] Soon RL, Turner SJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the efficacy and safety of daptomycin against *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42:53-58.
- [7] Xie J, Wang T, Sun JI, et al. Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 18:62-67.
- [8] 《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令 第 84 号)[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(10):5-8.
- [9] 于广华,陈国忠,高瑞乡,等.亚胺培南和左氧氟沙星治疗方案蒙特卡罗模拟的比较[J].计算机与应用化学,2009,26(11):1467-1470.
- [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] 胡婕慧,谢林,肖大为,等.高效液相色谱法测定人血浆中头孢吡肟浓度及其药动学[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(1):53-56.
- [12] 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.
- [13] 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].中国药理学杂志,2000,35(5):321-323.
- [14] 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.
- [15] Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1):461-463.
- [16] 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.
- (收稿日期:2020-01-06 学术编辑:余娴)
- (上接第 435 页)
- [3] Chang FM, Wang YP, Lu CL. Reply: Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study [J]. *Hepatology*, 2017, 66(3):1174-1175.
- [4] Peng C. Editorial: identifying candidates for pegylated interferon add-on to entecavir therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 49(5):609-610.
- [5] 刘佳梁,唐子淋,李乐,等. HBeAg/Anti-HBs 共阳性乙型肝炎肝硬化患者 HBV 表面蛋白免疫逃逸的变异分析[J].解放军医学杂志,2018,43(5):392-397.
- [6] 朱锦宏,吴红,王春苗,等.乙肝患者血清 HBeAg 与 HBeAb 双阳性的临床分析[J].实用医学杂志,2019,35(4):638-640.
- [7] Choi GH, Kim G, Choi J, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 50(Suppl 1):215-226.
- [8] 李春香,李忠原,李显彬,等.免疫球蛋白联合血清 sP-selectin、sICAM-1 对肝癌的辅助诊断意义[J].现代免疫学,2018,38(2):145-151.
- [9] 刘晓霞,杨安华,王晓琼,等.10  $\mu$ g 和 5  $\mu$ g 乙型肝炎疫苗与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果观察[J].中国疫苗和免疫,2018,24(4):393-396.
- [10] Gargaard S, Boysen T, Pilely K, et al. Prognostic value of lectin pathway molecules and complement proteins in ascitic fluid and blood in patients with liver cirrhosis. [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 53(1):1-6.
- [11] 童杨,管世鹤,周强,等.慢性乙型肝炎患者与乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭患者血清 IgA 水平升高且补体 C3 和 C4 含量降低[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(12):1655-1656.
- [12] 张国顺,孟冬梅,方正亚,等. HBeAg 阳性与阴性乙型肝炎肝硬化患者乙肝病毒载量及肝功能指标的研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(16):54-57.
- [13] Brancaccio G, Fasano M, Grossi A, et al. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 49(Suppl 1):1071-1076.
- [14] Lei JH, Peng F, Chen Z, et al. Is HBV viral load at admission associated with development of acute-on-chronic liver failure in patients with acute decompensation of chronic hepatitis B related cirrhosis? [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1):363-369.
- [15] Bi C, Huang D, Jiang J, et al. Changes of serum sPD-1 levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with entecavir treatment and correlation with curative effect [J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2018, 48(2):286-292.
- [16] Ye YA, Li XK, Zhou DQ, et al. Chinese Herbal Medicine Combined with Entecavir for HBeAg Positive Chronic Hepatitis B; Study Protocol for a Multi-Center, Double-Blind Randomized-Controlled Trial [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2018, 24(9):653-660.
- (收稿日期:2019-11-19 学术编辑:刘凤君)