

## $\beta$ 内酰胺类在铜绿假单胞菌血流感染中的方案研究

### Optimization of $\beta$ lactam antibiotics regimens against bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*

李春华<sup>1</sup>, 钱玉兰<sup>1</sup>, 于迪<sup>1</sup>,  
李彦萍<sup>2</sup>, 杭永付<sup>1</sup>

(1. 苏州大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215006; 2. 厦门大学附属第一医院 药学部, 福建 厦门 361000)

LI Chun-hua<sup>1</sup>, QIAN Yu-lan<sup>1</sup>,  
YU Di<sup>1</sup>, LI Yan-ping<sup>2</sup>,  
HANG Yong-fu<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China; 2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China)

收稿日期: 2017-08-24

修回日期: 2017-09-30

作者简介: 李春华(1976-), 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学研究

通信作者: 杭永付, 主管药师

Tel: (0512) 67781403

E-mail: hangyongfu1986@163.com

**摘要:**目的 制定某院  $\beta$  内酰胺类在铜绿假单胞菌(PA)血流感染中的治疗方案。方法 收集某院 2015 年至 2016 年血培养中铜绿假单胞菌共 64 株,测定  $\beta$  内酰胺类(哌拉西林/他唑巴坦, 头孢他啶, 头孢吡肟, 亚胺培南, 美罗培南)对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度(MIC)。用蒙特卡洛模拟计算多种治疗方案的达标率(PTA)和累积反应分数(CFR)。结果 经验治疗时,哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g(q6 h), 头孢他啶 2 g(q8 h), 头孢吡肟 2 g(q8 h), 亚胺培南 1 g(q6 h), 美罗培南 1 g(q8 h, q6 h), 共 6 种方案的 CFR 值 > 90%; 目标治疗时,当 MIC  $\geq$  16  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时模拟的所有方案达标概率值均 < 90%。结论 铜绿假单胞菌血流感染经验治疗时可选哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g(q6 h), 头孢他啶 2 g(q8 h), 头孢吡肟 2 g(q8 h), 亚胺培南 1 g(q6 h), 美罗培南 1 g(q8 h, q6 h); 目标治疗当 MIC  $\geq$  16  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时需要联合用药。

**关键词:**  $\beta$  内酰胺类; 铜绿假单胞菌; 血流感染; 蒙特卡洛

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.24.018

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-6821(2017)24-2621-03

**Abstract: Objective** To develop the regimens of  $\beta$  lactam antibiotics against bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

**Methods** A total of 64 strains of PA cultured by blood from 2015 to 2016, the minimum inhibitory concentration (MIC) of piperacillin/tazobactam (TZP), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), imipenem (IPM), meropenem (MEM) against PA were determined, probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) were calculated by monte carlo simulation. **Results** CFRs of TZP 4.5 g (q6 h), CAZ 2 g (q8 h), FEP 2 g (q8 h), IPM 1 g (q6 h) and MEM 1 g (q8 h, q6 h) were > 90% at experiential therapy, when MIC  $\geq$  16  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  at target therapy, PTA of all regimens < 90%. **Conclusion**

when the patient was PA bloodstream infection, we suggest TZP 4.5 g (q6 h), CAZ 2 g (q8 h), FEP 2 g (q8 h), IPM 1 g (q6 h) and MEM 1 g (q8 h, q6 h) regimens at experiential therapy, and combined with other antibiotics at target therapy when MIC  $\geq$  16  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ .

**Key words:**  $\beta$  lactam antibiotics; *Pseudomonas aeruginosa*; bloodstream infection; monte carlo

血流感染是临床常见的严重感染之一,其发病率有逐年增高趋势。铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是引起血流感染的重要致病菌。中国细菌耐药监测网(CHINET)2010年血流感染

细菌监测报告中,PA占2.9%,名列第7位<sup>[1]</sup>,全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011年至2012年血流感染细菌耐药监测报告结果显示,血标本来源细菌中铜绿假单胞菌占7.2%,名列第5位<sup>[2]</sup>。本文以某院2015年至2016年血培养PA的药敏结果为基础,用蒙特卡罗软件模拟计算临床常用的抗PA的β内酰胺类抗菌药物[哌拉西林/他唑巴坦(TZP),头孢他啶(CAZ),头孢吡肟(FEP),亚胺培南(IPM)和美罗培南(MEM)]多种给药方案的达标概率(probability of target attainment,PTA)和累积反应分数(cumulative fraction of response,CFR),为合理使用抗PA的β内酰胺类抗菌药物提供依据。

## 材料与方法

### 1 材料

**菌株** 某院2015年至2016年血培养中非重复PA菌株共64株。

**质控菌株** 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

**仪器** Vitek-2 Compact全自动分析系统及配套的药敏卡,法国生物梅里埃公司产品。

### 2 5种抗菌药物对PA的最低抑菌浓度(MIC)的测定

收集某院2015年至2016年血培养中非重复PA菌株共64株,用全自动分析系统测定5种主流抗PA的β内酰胺类抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦,头孢他啶,头孢吡肟,亚胺培南,美罗培南对PA的MIC值,分析并整合药敏数据,了解某院PA对β内酰胺类的敏感性。

### 3 5种抗菌药物的在血流感染人群中的药代动力学参数

哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶和头孢吡肟因无中国脓毒血症人群数据,故采用健康人的数据。哌拉西林/他唑巴坦<sup>[3]</sup>的清除率(CL)为(11.87±2.08) L·h<sup>-1</sup>,表观分布容积(Vd)为(16.26±2.12) L,游离药物分数(f)为0.65~0.75;头孢他啶<sup>[4]</sup>的CL为(7.26±0.92) L·h<sup>-1</sup>,Vd为(17.70±3.20) L,f为0.80~0.90;头孢吡肟<sup>[5]</sup>的CL为(7.10±1.05)

L·h<sup>-1</sup>,Vd为(20.22±4.35) L,f为0.80~0.90;亚胺培南和美罗培南的药代动力学参数来源于已发表的中国脓毒血症人群的文献。亚胺培南<sup>[6]</sup>的CL为(8.73±0.46) L·h<sup>-1</sup>,Vd为23.87±0.25 L,f为0.80~0.95;美罗培南<sup>[7]</sup>的CL为(9.44±2.27) L·h<sup>-1</sup>,Vd为(26.15±3.86) L,f为0.85~0.98。

### 4 治疗方案制定

抗PA方案依据抗《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》推荐的方案<sup>[8]</sup>,结合临床实际使用的情况,模拟10种静脉用药方案:头孢他啶2 g(q8h),哌拉西林/他唑巴坦4.5 g(q8h),4.5 g(q6h),头孢吡肟2 g(q12h),2 g(q8h),亚胺培南0.5 g(q6h),1 g(q8h),1 g(q6h),美罗培南1 g(q8h),1 g(q6h)。滴注时间均默认为传统滴注时间0.5 h。

### 5 蒙特卡罗模拟方法

本文用一室稳态模型,用Crystal Ball软件模拟计算几种β内酰胺类抗菌药物方案的达标概率(PTA)和累积反应分数(CFR),模拟1.0×10<sup>4</sup>次,评价和优化给药方案。亚胺培南和美罗培南以f%T<sub>>MIC</sub>>40%为靶目标,头孢他啶和头孢吡肟以f%T<sub>>MIC</sub>>70%为靶目标,哌拉西林/他唑巴坦以f%T<sub>>MIC</sub>>50%为靶目标。模拟时设定药代动力学参数服从对数正态分布,f服从均匀分布,MIC服从自定义分布。当PTA或CFR≥90%时,则认为该方案可获得满意的临床疗效。

## 结果

### 1 5种抗菌药物对PA的MIC结果

5种抗PA的β内酰胺类抗菌药物对PA的MIC结果,见表1。

### 2 5种β内酰胺类抗菌药物对PA血流感染的经验治疗CFR结果

针对PA血流感染,哌拉西林/他唑巴坦4.5 g q6h,头孢他啶2 g q8h,头孢吡肟2 g q8h,亚胺培南1 g q6h,美罗培南1 g q8h,1 g q6h共6种方案的CFR值≥90%,见表2。

表1 铜绿假单胞菌(PA)对5种β内酰胺类的最低抑菌浓度(MIC)结果

Table 1 Results of minimum inhibitory concentrations (MICs) of 5 kinds of β lactam antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

Antibiotics	n	Sensitive rate(%)	MIC range(μg·mL <sup>-1</sup> )	MIC <sub>50</sub> (μg·mL <sup>-1</sup> )	MIC <sub>90</sub> (μg·mL <sup>-1</sup> )
TZP	64	96.9	4-128	8	8
CAZ	64	90.5	1-64	4	4
FEP	64	96.8	1-64	2	8
IPM	64	26.6	0.25-16	2	16
MEM	64	68.3	0.25-16	1	8

TZP: Piperacillin-tazobactam; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime; IPM: Imipenem; MEM: Meropenem

### 3 5种β内酰胺类抗菌药物对于PA血流感染的目标治疗

对于哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g q8 h 和 4.5 g q6 h 方案在  $MIC \leq 4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $MIC \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时治疗 PA 血流感染可获得满意的临床效果。头孢他啶 2 g q8 h 和头孢吡肟 2 g q8 h 具有类似的 PTA, 在  $MIC \leq 4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时  $PTA \geq 90\%$ 。头孢吡肟在 2 g q12 h,  $MIC \leq 1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时  $PTA \geq 90\%$ 。亚胺培南在  $MIC \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时 3 种方案中只有 0.5 g q6 h 方案  $PTA \leq 90\%$  (88.98%), 其余方案  $PTA = 100\%$ 。美罗培南在  $MIC \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时 2 种方案  $PTA$  均  $> 90\%$ 。

表 2 5 种 β 内酰胺类抗菌药物不同方案对 PA 血流感染患者的累积反应分数 (CFR) 结果

**Table 2** Cumulative fraction of response (CFR) values of 5 β lactam antibiotics against PA bloodstream infection of different regimens

Antibiotics	Regimen	CFR(%)
TZP	4.5 g q8 h	73.54
	4.5 g q6 h	90.44
CAZ	2 g q8 h	91.32
	2 g q12 h	78.64
FEP	2 g q8 h	95.2
	2 g q12 h	95.2
IPM	0.5 g q6 h	88.38
	1 g q8 h	88.76
MEM	1 g q8 h	98.77
	1 g q6 h	91.55
	1 g q6 h	96.34

表 3 5 种 β 内酰胺类抗菌药物不同方案对 PA 血流感染患者的达标率 (PTA) 结果 (%)

**Table 3** Results of probability of target attainment (PTA) of 5 kinds of β lactam antibiotics against PA bloodstream infection (%)

Antibiotics	Regimen	MIC ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )									
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
TZP	4.5 g q8 h	100.00	100.00	99.90	99.50	96.19	78.04	30.92	1.29	0	0
	4.5 g q6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	99.95	99.35	86.68	26.38	0.12	0
CAZ	2 g q8 h	100.00	100.00	100.00	99.86	98.08	76.84	12.09	0	0	0
	2 g q12 h	99.86	99.28	97.55	88.54	60.87	15.59	0.10	0	0	0
FEP	2 g q8 h	100.00	100.00	100.00	99.88	98.97	87.38	30.62	0.12	0	0
	2 g q12 h	99.86	99.28	97.55	88.54	60.87	15.59	0.10	0	0	0
IPM	0.5 g q6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	88.98	0	0	0	0
	1 g q8 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.04	0	0	0
MEM	1 g q8 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	88.94	0	0	0
	1 g q6 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	88.94	0	0	0

## 讨 论

在具有 PA 感染高危因素的血流感染经验治疗时, 哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g q6 h, 头孢他啶 2 g q8 h, 头孢吡肟 2 g q8 h, 亚胺培南 1 g q6 h, 美罗培南 1 g q8 h 和 1 g q6 h 共 6 种方案的 CFR 值  $> 90\%$ , 均可作为临床可选方案。

目前, 抗菌药物在特殊人群中的药代动力学数据仍很缺乏。蒙特卡罗模拟能够采用计算机模拟的方法模拟若干“临床患者”, 推算临床疗效, 为临床制定合适的方案提供依据。但是一些抗菌药物药代动力学的数据来源于小规模的研究, 患者病情的变化, 致病菌 MIC 的波动均会对模拟结果产生影响。对于联合用药和混合细菌感染患者尚需要进一步研究, 另外, 无论模拟结果如何, 仍需临床试验的进一步证实。

## 参考文献:

- [1] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志 2012, 12(4): 251-258.
- [2] 吕媛, 李耘, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarim) 2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志 2014, 30(3): 278-288.
- [3] 孙亚欣, 朱旭, 邱枫, 等. HPLC 法同时测定人血浆中哌拉西林/他唑巴坦的浓度及健康人体药动学研究[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 598-602.
- [4] 张婴元, 汪复, 张菁, 等. 头孢菌素类的临床药物动力学研究及给药方案的制定[J]. 中华传染病杂志 1995, 13(4): 195-198.
- [5] 郭涛, 夏东亚, 段威, 等. 单剂量静滴头孢吡肟在中国五个民族人群中的药动学[J]. 中国药理学杂志 2012, 47(14): 1134-1138.
- [6] 张娟娟, 王英, 张睢扬, 等. 成人脓毒症患者不同负荷剂量的亚胺培南/西司他丁药动学/药效学参数差异的研究[J]. 中华肺部疾病杂志 2013, 6(3): 210-214.
- [7] 牛莎, 张睢扬, 王英, 等. 美罗培南在脓毒症及脓毒症休克患者中的 PK/PD 研究[J]. 中华肺部疾病杂志 2013, 6(3): 205-209.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志 2014, 37(1): 9-15.

(本文编辑 王超群)