

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9638. 2014. 01. 017

· 综述 ·

体外 PK/PD 模型在优化抗菌药物给药方案中的应用

Application of in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models for optimizing regimen of antimicrobial agents

王 林(WANG Lin)¹, 刘 伟(LIU Wei)¹, 李 昕(LI Xin)¹, 朱应群(ZHU Ying-qun)¹, 杨 阳(YANG Yang)²

(1 长沙市第三医院, 湖南 长沙 410015; 2 中南大学药学院, 湖南 长沙 410001)

(1 The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; 2 School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410001, China)

[关键词] 抗菌药物; 给药方案; PK/PD 模型; 药代动力学; 药效动力学; 合理用药

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2014)01-0058-05

体外 PK/PD 模型是指一类借助体外装置来模拟药物在体内的药代动力学过程和药效动力学的研究方法。与传统的抗菌药物药效学研究方法相比, 该模型能够直接体现体内抗菌药物动态变化过程中与细菌的相互作用, 且不受实验动物的限制, 因此近年来被国外学者广泛用于抗菌药物药效学研究的各个方面, 如抗菌药物的研究开发、PK/PD 参数的确定、细菌的耐药性研究及抗菌药物给药方案的优化等。本文主要介绍体外 PK/PD 模型的发展及近年来利用该模型进行抗菌药物给药方案优化的相关研究。

可被流入的培养基稀释, 也可随废液流出, 因此这种模型只能适应于繁殖较快的细菌, 目前已较少使用。

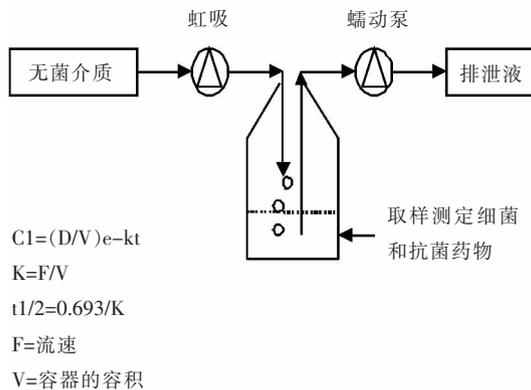


图 1 细菌可被稀释并随废液流出的模型

1 抗菌药物体外 PK/PD 模型的发展过程

1.1 细菌可被稀释并随废液流出的模型 1978 年, Grasso 等^[1]首次建立了体外药动学模型。该模型通过稀释含药介质来模拟药代动力学变化过程。其由一个蠕动泵以恒速将无菌培养基泵入含有处于指数生长的细菌和抗菌药物的容器中, 再以同样的速度排出, 从而模拟出药物在体内的一级动力学变化过程。在该模型中, 通过调节泵速及容器容积, 可以准确模拟药物在体内的消除过程(图 1)。将细菌与抗菌药物分别置于不同容器, 可以用来模拟口服药物一级动力学血药浓度变化。但该模型中的细菌

1.2 引入了过滤透析装置的稀释模型 为了解决细菌流失的问题, 20 世纪 80 年代初期, Shah 等^[2]在原有模型的基础上引入了透析膜, 以防止细菌滤出中央室, 但细菌易堵塞过滤孔, 从而限制了抗菌药物的过滤, 影响抗菌药物的浓度变化, 导致模型不能长时间运行。之后的透析装置从简单的透析膜逐步发展到了透析器^[3], 如图 2 所示, 原始的透析器比较简单, 由简单的透析装置、聚四氟乙烯环、橡胶环、

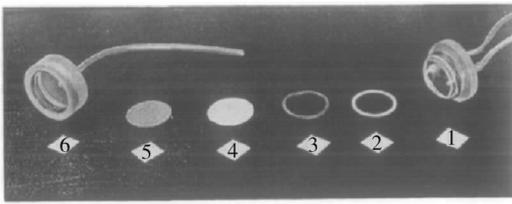
[收稿日期] 2013-01-20

[基金项目] 长沙市科技发展公共平台建设资金专项(K1301012-31)

[作者简介] 王林(1987-), 女(汉族), 湖南省益阳市人, 硕士, 主要从事呼吸系统感染性疾病的诊断与治疗研究。

[通信作者] 刘伟 E-mail: CSLW1963@126.com

透析膜和金属支撑器连接而成。目前,含中空纤维柱透析器的体外 PK/PD 模型已成为主流^[4-5]。该模型是在原有模型的基础上引入了中空纤维柱透析器(图 3),中空纤维柱透析器内腔与中央室相通,外腔用于细菌接种及培养。纤维壁上孔径可以让抗菌药物及营养物质从纤维柱内腔扩散到纤维柱外腔(周边室),但细菌不能从周边室进入纤维柱内腔,从而将模拟药物浓度变化的系统与细菌培养系统隔开,解决了细菌堵塞过滤孔的问题。通过并联中空纤维柱透析器,还可同时对多种细菌进行观察。



1,6:透析装置;2:聚四氟乙烯环;3:橡胶环;4:透析膜;5:金属支撑器

图 2 原始的透析器

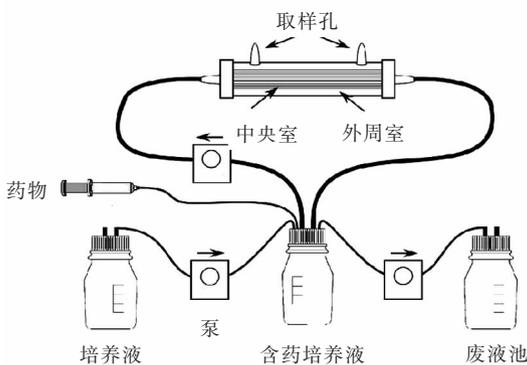


图 3 中空纤维器体外 PK/PD 模型

2 体外 PK/PD 模型在抗菌药物给药方案优化中的应用

利用体外 PK/PD 模型进行抗菌药物给药方案优化的目的在于提高对感染病原菌的杀菌效果,并防止治疗过程中耐药菌株的产生。体外 PK/PD 模型在抗菌药物给药方案优化中的应用主要包括以下几个方面:(1)对现有给药方案优劣进行评价;(2)确定某种抗菌药物不同给药方案对耐药菌的作用;(3)评价某种抗菌药物不同给药方案对敏感菌产生耐药突变的抑制作用;(4)研究抗菌药物联合用药方案对耐药菌及敏感菌产生耐药突变的抑制作用。有研

究^[6]表明,体外模型与动物感染模型的研究结果无统计学差别。目前研究较多的药物主要为氟喹诺酮类药物及某些抗多药耐药菌的药物,如美罗培南、多粘菌素、万古霉素、达托霉素等。本文将以这几类药物为例介绍近年来利用体外 PK/PD 模型进行抗菌药物给药方案优化的相关研究进展。

2.1 氟喹诺酮类药物 氟喹诺酮类药物在临床使用中面临的最大问题是易诱导产生耐药。近年来该类药物的研究主要集中于如何通过优化给药方案来防止耐药菌株的产生。Zinner 等^[7]在口服给药一室透析器模型的基础上,根据突变选择窗口(mutant selection window, MSW)的理论设计了莫西沙星的给药方案,将肺炎链球菌 ATCC 49619 暴露于不同给药方案的莫西沙星药物血药浓度中,发现当莫西沙星 AUC_{0~24 h}/MIC > 100 h 时可抑制肺炎链球菌的选择性耐药,远低于临床常用莫西沙星给药方案(400 mg 口服, 1 次/d)产生的 AUC_{0~24 h}/MIC 值(270 h)。MacGowan 等^[8]也应用该模型研究了莫西沙星 200 mg, 1 次/24 h; 400 mg, 1 次/24 h; 400 mg, 1 次/12 h; 800 mg, 1 次/24 h 4 种给药方案对肺炎链球菌和铜绿假单胞菌的疗效,发现该 4 种方案均能有效抑制肺炎链球菌耐药突变株的产生,但对于铜绿假单胞菌耐药突变株的产生却无任何作用。由此认为莫西沙星常规给药方案可有效治疗肺炎链球菌相关感染,但不适用于铜绿假单胞菌的感染。

Firsov 等^[9]应用静脉给药一室透析器模型,将对氟喹诺酮类药物敏感的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)临床分离株暴露于根据 MSW 理论设计的 4 种氟喹诺酮类药物(莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星)浓度中,结果显示,当 AUC_{0~24 h}/MIC 值为 201~244 h 时,MRSA 无选择性耐药突变。要达到该数值,莫西沙星给药剂量只需达到临床常规给药剂量的 66%;而加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星则需分别达到各自临床常规给药剂量的 190%、220% 及 420%。Boubakar 等^[10]应用由计算机控制的蠕动泵,建立了含中空纤维柱透析器的口服给药二室模型,并利用该模型研究了环丙沙星 750 mg, 1 次/12 h; 莫西沙星 400 mg, 1 次/d 抑制敏感嗜麦芽窄食单胞菌产生自发性耐药突变株的作用。结果显示,两种给药方案均可产生耐药菌株的富集扩增,从而导致治疗的失败。研究者建议,在使用氟喹诺酮类药物治疗敏感嗜麦芽窄食单胞菌感染

时,应使用至最大剂量并联合其他有效抗菌药物。

链霉素及多西环素是治疗鼠疫耶尔森菌感染的经典药物,但该给药方案在治疗过程中易诱导耐药菌株的产生。Louie 等^[11]应用含中空纤维器的静脉给药模型,研究莫西沙星不同给药剂量 1 h 持续静脉滴注及 24 h 持续静脉滴注治疗鼠疫耶尔森菌感染的疗效,得出当莫西沙星剂量 ≥ 175 mg/d 时可杀灭敏感菌株且无耐药菌株富集生长。该研究结合蒙特卡罗模型,认为莫西沙星 400 mg 口服,1 次/d 的给药方案对鼠疫耶尔森菌感染有较高的抗菌效应(治愈率 99.80%),且可防止选择性耐药突变菌株的出现,有望成为临床治疗鼠疫耶尔森菌感染的新方案。

2.2 美罗培南和多粘菌素 美罗培南为时间依赖性抗菌药物, $T > MIC$ 超过 40% 是衡量该药杀菌效果的 PK/PD 指标。在该指标的基础上利用体外模型研究美罗培南持续静脉滴注给药方案对耐药菌的作用是近期的热点之一。研究^[12]表明,对于 $MIC \leq 16.00 \mu\text{g/mL}$ 的耐药菌株,美罗培南 2.0 g,1 次/8 h,持续 3 h 静脉滴注的给药方案可使 $T > MIC$ 达到 40% 以上,该方案也被推荐用于治疗耐药铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌感染^[13-14]。但是对于 $MIC \leq 16.00 \mu\text{g/mL}$ 的产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC),该方案在体外 PK/PD 模型中没有显示出持续抑菌效果^[15]。另一个体外模型的研究结果^[16]显示,该方案同时联合替加环素时,对于替加环素 $MIC \leq 2.00 \mu\text{g/mL}$,美罗培南 $MIC \leq 16.00 \mu\text{g/mL}$ 的 KPC 具有明显的杀菌作用,但当美罗培南的 MIC 值达到 64 时,该联合给药方案也失去疗效。以上体外 PK/PD 模型研究的结果提示,美罗培南高剂量持续静脉滴注联合替加环素的给药方案对于低程度耐药的 KPC 感染可能具有一定的疗效。

美罗培南在治疗敏感铜绿假单胞菌感染的过程中也有可能诱导菌株产生突变耐药^[17]。Tam 等^[18]利用含两个中空纤维透析器的静脉给药模型研究美罗培南不同给药方案对野生型及产 AmpC 酶的铜绿假单胞菌的作用,结果显示,尽管所有方案中美罗培南的 $T > MIC$ 均达到 100%,但是只有当 $C_{min}/MIC \geq 6.20$ 时,两者自发性耐药突变株的生长才能同时被抑制;如果联合常规给药剂量的妥布霉素,美罗培南的 C_{min}/MIC 则降至 1.70。有学者则研究了美罗培南不同剂量(1.00 g/2.00 g/3.00 g,1 次/8 h)4 h 持续静脉滴注联合不同剂量左氧氟沙星(0.75 g/1.00 g/1.25 g,1 次/d,静脉滴注)对 PAO1

野生型及 MexAB 过度表达的铜绿假单胞菌的作用,结果显示,仅联合给药方案对两株细菌均有杀菌效应,且可抑制两种细菌自发性耐药突变株的产生及富集^[17]。

多粘菌素对多药耐药的鲍曼不动杆菌保持较高的体外敏感性,一些文献^[19]证实了该药治疗多药耐药鲍曼不动杆菌感染的有效性。但目前已有对多粘菌素特异质耐药的鲍曼不动杆菌的报道^[20]。Tan 等^[21]应用静脉给药一室模型探寻可能对多粘菌素特异质耐药的鲍曼不动杆菌菌株抗感染治疗的有效方案,结果发现包括多粘菌素 24 h 持续静脉滴注在内的 4 种不同给药方案均无法达到理想效果,提示该药用于特异质耐药的鲍曼不动杆菌感染时应考虑其他给药方案,如联合用药等。

2.3 抗 MRSA 等多药耐药阳性细菌的药物 糖肽类药物万古霉素是治疗 MRSA 感染的一线用药,其治疗 MRSA 感染的常规给药方案为 1.0 g,1 次/12 h,静脉滴注。Nicasio 等^[4]应用含中空纤维透析器的静脉给药一室模型研究了万古霉素每天给药 1 次方案对 MRSA 的作用,结果显示,万古霉素 2.0 g,1 次/d 静脉滴注及 2.0 g,1 次/d,持续 24 h 静脉滴注的给药方案与传统的 1.0 g,1 次/12 h 静脉滴注的给药方案具有相同的杀菌效应,且无耐药突变菌株生长。该研究为万古霉素临床给药的灵活性提供了一定的参考依据。达托霉素为新型脂肽类抗生素,对 MRSA 及多药耐药的肠球菌属具有抗菌作用,常用给药方案为 4.00~6.00 mg/(kg·d)。该药上市后不久即出现了耐药的报告^[22]。Hall 等^[23]应用静脉给药一室模型模拟达托霉素 4 种给药方案对耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)的作用,发现达托霉素 12.0 mg/(kg·d)的给药方案对 VRE 有持续杀菌作用,且无细菌 MIC 变化;而 6.0、8.0、10.0 mg/(kg·d)的给药方案均可致肠球菌属 MIC 值升高。该研究提示,达托霉素用于 VRE 感染治疗时,高剂量方可产生持续杀菌作用。

对于复杂的严重感染,同时覆盖阳性球菌及阴性杆菌的经验性联合用药方案已成为临床的常规。LaPante 等^[24]应用含透析器的联合给药模型来评价头孢他啶和氨曲南分别联合利奈唑胺、达托霉素及万古霉素对大肠埃希菌的作用,发现利奈唑胺可削弱头孢他啶及氨曲南对大肠埃希菌的抗菌效应,而达托霉素及万古霉素对头孢他啶及氨曲南则有协同作用,提示抗革兰阳性菌的抗菌药物可能影响头孢

他啶及氨基南对革兰阴性菌的抗菌效应。

3 小结

随着细菌耐药性的逐年上升,现有的抗菌药物逐渐不能满足临床使用的需要。多药耐药以及泛耐药菌株的出现及暴发流行,已成为现代医学面临的重大挑战。新药的开发需投入大量人力、物力以及时间上的等待,最大程度地利用有限的资源,优化现有抗菌药物的给药方案,提高药物的临床疗效并延缓细菌耐药的产生是一个重要的措施。由于受到伦理和病原菌的限制,抗菌药物优化给药方案的研究难以在人群中广泛开展。相对于体外模型,人体研究也需要投入更多的时间、精力以及金钱,体外 PK/PD 模型则无上述方面的限制。不同给药方式、剂量及给药间隔都能在模型中较易得到模拟,在菌种接种剂量及观察时间方面也具较大的随意性,因此,在抗菌药物给药方案的优化研究中具有较好的应用前景。今后的研究侧重点将偏向于抗菌药物联用的具体方案对多药耐药病原菌的疗效及对细菌产生耐药突变的抑制作用。同时,我们也要考虑到体外 PK/PD 模型没有考虑机体对细菌及药物的作用,机体的免疫系统可清除细菌,同时内环境又为细菌的生长提供了一定的有利条件;而药物在机体中与血浆蛋白结合,药物在体内的代谢产物及机体的内环境都会对药物作用产生影响。因此,有待将机体因素纳入考虑,体外结果不能直接应用于临床,需要临床研究数据的支持。

[参考文献]

[1] Grasso S, Meinardi G, de Carneri I, et al. New in vitro model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 13(4): 570-576.

[2] Shah P M. An improved method to study antibacterial activity of antibiotics in an in vitro model simulating serum levels[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1980, 2(4): 171-176.

[3] Navashin S M, Fomina I P, Firsov A A, et al. A dynamic model for in-vitro evaluation of antimicrobial action by simulation of the pharmacokinetic profiles of antibiotics[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23(3): 389-399.

[4] Nicasio A M, Bulitta J B, Lodise T P, et al. Evaluation of once-daily vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hollow-fiber infection model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2): 682-686.

[5] Zhanel G G, Yachison C, Nichol K, et al. Assessment of the activity of ceftaroline against clinical isolates of penicillin-intermediate and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* with elevated MICs of ceftaroline using an in vitro pharmacodynamic model[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(7): 1706-1711.

[6] Bonapace C R, Friedrich L V, Bosso J A, et al. Determination of antibiotic effect in an in vitro pharmacodynamic model: comparison with an established animal model of infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(11): 3574-3579.

[7] Zinner S H, Lubenko I Y, Gilbert D, et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(4): 616-622.

[8] MacGowan A P, Rogers C A, Holt H A, et al. Activities of moxifloxacin against, and emergence of resistance in, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(3): 1088-1095.

[9] Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, et al. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(5): 1604-1613.

[10] Ba B B, Feghali H, Arpin C, et al. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 946-953.

[11] Louie A, Heine H S, VanScoy B, et al. Use of an in vitro pharmacodynamic model to derive a moxifloxacin regimen that optimizes kill of *Yersinia pestis* and prevents emergence of resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(2): 822-830.

[12] Kuti J L, Dandekar P K, Nightingale C H, et al. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(10): 1116-1123.

[13] Ikonomidis A, Neou E, Gogou V, et al. Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(12): 4055-4059.

[14] Peleg A Y, Hooper D C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(19): 1804-1813.

[15] Bulik C C, Christensen H, Li P, et al. Comparison of the activity of a human simulated, high-dose, prolonged infusion of meropenem against *Klebsiella pneumoniae* producing the KPC carbapenemase versus that against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 804-810.

3 讨论

目前,我国医务工作者中的 LTBI 和 TB 患病率为 56%,高于 2000 年国家 TB 现患调查的 15 岁或以上一般人口 LTBI 患病率(47%)^[2]。TB 医院感染的预防控制工作是降低医务人员职业风险的重要措施,有效的 TB 防治及职业防护知识培训和职业防护措施落实的监督可提高医务人员对该病的警惕。

本调查发现,医务人员对 TB 的知识比较了解,但对 TB 防治相关政策的知晓率仅为 59.52%,且防护措施落实情况较差,与以往的研究结果^[3-5]相似。我们在调查中还发现,知晓组与不知晓组防护措施实施率无明显差异,这提示医务人员的自我防护意识及对职业暴露的防护知行不一,大多数医务人员在职业防护方面存在侥幸心理,且医疗机构对职业防护的教育和培训不足^[4]。如果医务人员缺乏 TB 相关知识及职业防护意识,就有可能在治疗或接触 TB 患者的过程中被感染成为传染源和传播媒介,提高潜在的医院内感染的风险^[6]。医疗机构应针对

本机构实际情况加强职业安全教育,提高医务人员的自我防护意识。

总之,各级综合性医疗机构应加强医务人员 TB 相关知识与防护技能的培训,使医务人员做到时时防护,处处防护,避免医务人员感染 TB。

[参考文献]

- [1] Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(6): 593-605.
 - [2] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国结核病流行病学抽样调查办公室. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2000, 24(2):65-108.
 - [3] 张炜敏,何广学,任育麟,等. 内蒙古自治区医护人员结核感染控制认知水平调查[J]. 中国医药指南, 2011, 33(9):535-538.
 - [4] 熊勇超,何广学,赵建忠,等. 各级医疗卫生机构结核病感染控制现状调查[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(4):247-251.
 - [5] 张为胜,马丽,刘泓. 乌鲁木齐市综合医疗机构医务人员结核病防治知识调查[J]. 中国防痨杂志, 2009, 31(6):379-380.
 - [6] 桂云,刘建芬,牛仙飞,等. 传染病医院护士职业防护现状调查[J]. 护理杂志, 2007, 22(1):23-24.
-
- (上接第 61 页)
- [16] Wiskirchen D E, Koomanachai P, Nicasio A M, et al. In vitro pharmacodynamics of simulated pulmonary exposures of tige-cycline alone and in combination against *Klebsiella pneumoniae* isolates producing a KPC carbapenemase[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4): 1420-1427.
 - [17] Louie A, Grasso C, Bahniuk N, et al. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6): 2646-2654.
 - [18] Tam V H, Schilling A N, Neshat S, et al. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(12): 4920-4927.
 - [19] Falagas M E, Kasiakou S K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(9): 1333-1341.
 - [20] Li J, Nation R L. Old polymyxins are back: is resistance close? [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(5): 663-664.
 - [21] Tan C H, Li J, Nation R L. Activity of colistin against hetero-resistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9): 3413-3415.
 - [22] Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance[J]. Mini Rev Med Chem, 2012, 12(3): 202-209.
 - [23] Hall A D, Steed M E, Arias C A, et al. Evaluation of standard- and high-dose daptomycin versus linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3174-3180.
 - [24] LaPlante K L, Rybak M J. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4665-4672.