

基于PK/PD理论优化帕珠沙星在临床应用上的研究

李贺¹ 王哲欢² 焦响乐² 王瑞³ 李晓天² 张晓坚^{1,*}

(1 郑州大学第一附属医院, 郑州 450001; 2 郑州大学药学院, 郑州 450001; 3 漯河市中心医院, 漯河 462000)

摘要: **目的** 基于药动/药效(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)理论, 应用蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation, MCS)评价及优化不同病原菌感染时帕珠沙星的给药方案。**方法** 将12名健康志愿受试者分为3组, 分别给予300、500和1000 mg 3种不同剂量的帕珠沙星, 以高效液相色谱法测得血药浓度, 进而求出PK参数。用琼脂二倍稀释法确定大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肺炎链球菌6种临床分离菌株物的最低抑菌浓度以进行PD研究。根据PK/PD研究结果, 以 AUC_{0-24}/MIC 作为帕珠沙星的PK/PD指数(靶值为30、100和125), 通过蒙特卡洛模拟得出不同给药方案的达标概率(probability of target attainment, PTA)和累积响应百分率(cumulative fraction of response, CFR), 评价出最佳给药方案。**结果** 以CFR>90%的给药方案作为临床最佳给药方案, 蒙特卡洛模拟10000次的结果得出, 帕珠沙星在1000 mg的给药剂量下对肺炎链球菌的CFR可达到92.33%, 在500和1000 mg的给药剂量下对表皮葡萄球菌的CFR可达到90.11%和93.79%; 对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的CFR均小于90%。**结论** 在表皮葡萄球菌感染时推荐使用500 mg qd的帕珠沙星; 在日剂量为1000 mg时帕珠沙星对肺炎链球菌的感染有很好的效果, 对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的抑制效果不佳, 可作为辅佐治疗药物。不同致病菌感染时所需要的给药剂量存在明显差异, 根据PK/PD理论以及蒙特卡洛模拟可为帕珠沙星临床最佳给药方案的制定提供依据。

关键词: 帕珠沙星; 药动/药效; 蒙特卡洛模拟

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A

Study on the optimization of pazufloxacin in clinical application based on PK/PD theory

Li He¹, Wang Zhe-huan², Jiao Xiang-yue², Wang Rui³, Li Xiao-tian², and Zhang Xiao-jian¹

(1 The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001; 2 College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001; 3 Luohe Central Hospital, Luohe 462000)

Abstract Objective Based on the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) theory, Monte Carlo simulation was used to evaluate and optimize the dosing regimen of pazufloxacin for different pathogen infections. **Methods** Twelve healthy volunteers were divided into three groups and were given three different doses of pazufloxacin, low, medium, and high. The plasma concentration was measured by high performance liquid chromatography, and the PK parameters were calculated. The minimum inhibitory concentrations of six clinically isolated strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Streptococcus pneumoniae* were determined by the agar double dilution method for

收稿日期: 2021-10-12

基金项目: 河南省科技公关资助项目(No. 16210231540)

作者简介: 李贺, 男, 生于1989年, 硕士, 药师, 主要研究方向为临床药学, E-mail: 13783583528@163.com

*通讯作者, E-mail: zhxj0524@sina.com

PD research. According to the results of the PK/PD study, AUC_{0-24}/MIC was used as the PK/PD index of pazufloxacin (target values were 30, 100 and 125). Through Monte Carlo simulation, the probability of target attainment and the cumulative fraction of response of different dosing regimens were obtained to evaluate the best dosing regimen.

Results With CFR>90% as the optimal dosage regimen of empirical therapy, the results of 10,000 Monte Carlo simulations showed that pazufloxacin had a CFR of 92.33% for *Streptococcus pneumoniae* at a dose of 1000 mg, and a CFR of 90.11% and 93.79% for *Staphylococcus epidermidis* at a dose of 500 and 1000 mg. The CFR of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* were all less than 90%. **Conclusion** It is recommended to use 500 mg qd pazufloxacin for *Staphylococcus epidermidis* infection; Pazufloxacin has a good effect on *Streptococcus pneumoniae* infection at a daily dose of 1000 mg. But it has poor inhibitory effects on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa*, but can be used as an adjuvant therapy. There are significant differences in the dosage required for different pathogenic bacteria infections. The PK/PD theory and Monte Carlo simulation can provide a basis for the formulation of the best clinical dosing regimen of pazufloxacin.

Key words Pazufloxacin; PK/PD; Monte Carlo simulation

帕珠沙星是喹诺酮类抗菌药,能够与细菌DNA促旋酶或拓扑异构酶IV发生交互作用,诱导两种酶发生构型改变,使细菌细胞无法分裂和增殖而死亡。对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有广谱抗菌活性,杀菌活性强,在临床上获得广泛应用^[1]。但对帕珠沙星长期、高频及不合理使用会导致病原菌对其耐药性升高,临床治疗结果差等。因此,合理使用抗菌药物,优化抗菌药物的给药方案至关重要。PK/PD理论已被广泛应用于抗菌药物研究的全过程中,使研究者对药效消长与剂量及时间的关系的了解更加准确全面,为药物临床应用提供理论依据^[2]。MCS是一种计算机模拟技术,以非临床或临床PK/PD靶值为目标,通过计算不同给药方案下抗菌药物对某一细菌的PK/PD指数达到该靶值的CFR,以及不同最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值下对某一细菌达到PK/PD靶值的PTA来得出优选方案^[3]。一般而言,抗菌药物在特定给药方案下对某一细菌的CFR值高于90%时,可认为在该给药方案下该细菌具有最大的杀菌效果,以PTA≥90%时的MIC值作为PK/PD界值,用于确定药敏折点^[4]。

近年来MCS以及PK/PD理论广泛应用于评价抗菌药物合理性使用的研究中,为抗菌药物经验治疗和个体化治疗提供了高效的治疗方案和方法。本研究利用MCS水晶球软件(Crystal Ball 11.1.2)模拟了不同剂量的帕珠沙星与杀菌效应的关系。

1 资料和方法

1.1 基本资料

实验药品均购于中国药品生物制品检定所,甲磺酸帕珠沙星(规格:10 mL:0.5 g,批准文号:国药准字H20051733,四川奥邦药业有限公司)。受试者选用由漯河市中心医院临床伦理委员会批准的12名健康受试者。受试菌共6种(均来自漯河市中心医院临床分离菌株),包括大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)。质控菌株采用大肠埃希菌ATCC25922、金黄色葡萄球菌ATCC29213。

1.2 药代动力学参数

在健康受试者体内进行帕珠沙星的药动学研究实验,给药前禁食12 h,甲磺酸帕珠沙星给药剂量为300、500和1000 mg(加入100 mL生理盐水),静脉滴注30 min。给药后4 h内禁水,清淡饮食,严禁吸烟酗酒,禁止饮用含咖啡因成分的饮料,禁止进行剧烈运动。分别在5、10、15、30 min和1、2、3、4、5、6、8、12 h后前臂静脉取血5 mL于肝素抗凝试管中,轻摇混匀,3000 r/min离心10 min,分离血浆于-20℃冰箱中保存。根据高效液相色谱法(HPLC)测得的血药浓度-时间数据采用DAS3.0软件处理数据。

1.3 体外敏感性参数

用琼脂二倍稀释法测定帕珠沙星对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肺炎链球菌的体外抗菌活性^[5-6]。取3 mL帕珠沙星储备液稀释成系列浓度，各取1 mL加入20 mL的MH培养基中稀释成不同的浓度，冷却后置于35℃孵育箱中，同时制备空白对照平皿。根据CLSI的标准，以无菌生长的培养平皿的浓度作为该药对此细菌的最低抑菌浓度。

1.4 给药方案

根据甲磺酸帕珠沙星说明书及国内外研究近况选择300、500和1000 mg qd 3种给药方案进行模拟。

1.5 MCS分析

MCS通过随机产生细菌对该药物敏感性的数据以及符合某一药物药动学参数分布的数据后，以这些数据为基础计算出能够代表该药效应指标的PK/PD指数值，最后通过统计该指数值在不同靶值下的达标率来判断该给药方案的治疗效果^[8]。帕珠沙星是浓度依赖型的喹诺酮类药物，PK/PD指数为药时曲线下面积AUC₀₋₂₄与MIC的比值(AUC₀₋₂₄/MIC)^[7]。相关公式如下：

$$AUC_{0-24}=Dose_{0-24}/CL$$

$$fAUC_{0-24}/MIC=fDose_{0-24}/CL/MIC$$

其中，AUC₀₋₂₄为0~24 h药时曲线下面积(mg·h/L)；Dose₀₋₂₄为24 h给药剂量(mg)；CL为血浆清除率(L/h)；f表示游离药物的百分率；MIC为最低抑菌浓度(μg/mL)。

用Crystal Ball软件分别进行1000，5000和10000等次模拟后，选择最佳的模拟次数10000次，计算甲磺酸帕珠沙星在给药剂量为300、500和1000mg时对

5种细菌AUC₀₋₂₄/MIC达到靶值的CFR，以及不同MIC值下对6种细菌达到PK/PD靶值的PTA。研究资料显示，对于革兰阴性菌引起的感染来说，可将AUC₀₋₂₄/MIC≥100的估计值作为喹诺酮类药物预期可获得满意临床疗效的靶值，AUC₀₋₂₄/MIC≥125作为喹诺酮类药物预期可获得满意临床疗效并能有效预防细菌耐药性产生的靶值^[9-10]。对于革兰阳性菌引起的感染来说，可将fAUC₀₋₂₄/MIC≥30作为预期可获得满意临床疗效的靶值^[11]。

2 结果

2.1 药代动力学参数

参见表1。

2.2 体外敏感性参数

参见表2。

2.3 PTA值

帕珠沙星采用MCS各剂量给药方案的PTA值见表3~4。当给药方案在某一MIC值下的PTA值高于90%，且该MIC值位于野生型菌株MIC分布范围上端时，认为此给药方案为有效治疗方案。由结果可知，对革兰阴性菌来说，当MIC<0.125 μg/mL时，帕珠沙星3种给药方案的PTA均高于90%，因此当细菌的药敏试验测得的MIC低于0.125 μg/mL时，帕珠沙星对革兰阴性菌引起的感染能达到较好的治疗效果；当MIC≥0.5 μg/mL时，3种给药方案AUC₀₋₂₄/MIC的值达到125的概率均小于90%。对革兰阳性菌

表1 帕珠沙星的主要药动学参数

Tab. 1 The main pharmacokinetic parameters of pazufloxacin						
剂量组/ mg	T _{1/2} /h	C _{max} /(μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ / (μg·h/mL)	CL/(L/h)	V/L	
300	2.58±0.13	8.53±1.15	14.02±2.18	17.90±2.12	79.65±8.15	
500	2.39±0.24	11.16±2.82	25.15±3.52	19.88±2.19	68.55±7.82	
1000	2.45±0.11	23.49±4.79	54.36±7.82	18.40±2.20	65.02±8.78	

表2 帕珠沙星对6种细菌的MIC分布

Tab. 2 MIC distribution of pazufloxacin to six kinds of bacteria

菌株/ <i>n</i>	MIC/(μg/mL)														
	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
大肠埃希菌(89)	0.75	22.01	25.00	3.36	36.57	4.10	0.75	1.49	5.97	0	0	0	0	0	
肺炎克雷伯菌(63)	0	0	1.05	18.41	33.16	17.37	13.16	7.37	4.74	2.63	2.11	0	0	0	
金黄色葡萄球菌(98)	0	12.04	38.27	25.00	5.25	1.23	1.23	9.57	6.48	0.31	0.62	0	0	0	
表皮葡萄球菌(81)	9.05	48.56	11.52	3.70	7.41	9.88	3.29	2.88	2.06	1.65	0	0	0	0	
铜绿假单胞菌(60)	1.79	2.79	10.06	27.37	24.53	20.61	5.59	2.35	3.91	1	0	0	0	0	
肺炎链球菌(40)	0	1.65	0.83	8.26	14.88	28.10	38.02	8.26	0	0	0	0	0	0	

来说,当MIC<0.5 μg/mL时,帕珠沙星3种给药方案的PTA均高于90%,当细菌的药敏试验测得的MIC低于0.5 μg/mL时,帕珠沙星对革兰阳性菌引起的感染能达到较好的治疗效果;当MIC≥2 μg/mL时,3种给药方案PTA均小于90%。以PTA≥90%时的MIC值作为PK/PD界值确定药敏折点,MIC接近折点时,较高剂量的帕珠沙星仍能获得较高的PTA,因此,感染严重时可给予较高剂量的帕珠沙星。

2.4 CFR值

帕珠沙星采用MCS各剂量给药方案对6种临床分离菌株的CFR值见表5~6所示。帕珠沙星对所选革兰阴性菌及金黄色葡萄球菌的CFR值均小于90%,对表皮葡萄球菌的CFR值在剂量为500和1000 mg时大于90%。且在1000 mg的剂量下对肺炎链球菌的CFR值

表3 3种给药方案下帕珠沙星治疗革兰阴性菌引起的感染时的PTA值

Tab. 3 The PTA value of pazufloxacin in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria under three dosing regimens

剂量组/ mg	PTA/(% $(AUC_{0-24}/MIC \geq 125)$)								
	MIC/(μg/mL)								
	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4
300	100	100	99.98	21.85	0	0	0	0	0
500	100	100	100	99.95	4.96	0	0	0	0
1000	100	100	100	100	100	14.99	0	0	0

表4 3种给药方案下帕珠沙星治疗革兰阳性菌引起的感染时的PTA值

Tab. 4 The PTA value of pazufloxacin in the treatment of infections caused by Gram-positive bacteria under three dosing regimens

剂量 组/mg	PTA/(% $(fAUC_{0-24}/MIC \geq 30)$)								
	MIC/μg/mL								
	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4
300	100	100	100	100	99.99	30.79	0	0	0
500	100	100	100	100	100	99.96	8.87	0	0
1000	100	100	100	100	100	100	100	22.94	0

表5 3种给药方案下帕珠沙星治疗革兰阴性菌引起的感染时的CFR值

Tab. 5 The CFR value of pazufloxacin in the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria under three dosing regimens

菌株	CFR/(% $(AUC_{0-24}/MIC \geq 125)$)		
	300 mg	500 mg	1000 mg
大肠埃希菌	48.39	53.21	88.59
肺炎克雷伯菌	5.34	21.52	55.51
铜绿假单胞菌	20.25	43.43	69.25

表6 3种给药方案下帕珠沙星治疗革兰阳性菌引起的感染时的CFR值

Tab. 6 The CFR value of pazufloxacin in the treatment of infections caused by gram-positive bacteria under three dosing regimens

菌株	CFR/(% $(fAUC_{0-24}/MIC \geq 30)$)		
	300 mg	500 mg	1000 mg
金黄色葡萄球菌	79.99	81.47	83.25
表皮葡萄球菌	81.27	90.11	93.79
肺炎链球菌	27.95	54.32	92.33

大于90%。

根据PK/PD理论,CFR>90%时,该给药方案对该细菌具有最大杀菌效果。根据以上结果可得出,帕珠沙星在剂量为1000 mg时对表皮葡萄球菌和肺炎链球菌引起的感染有很好的效果,但对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌抑制效果不佳,单用效果不理想,可作为辅佐治疗药物。

3 讨论

帕珠沙星是第四代喹诺酮类抗菌药,对革兰阳性菌和阴性菌所致的感染有较好的治疗作用^[12]。抗感染药物的使用一直是医务工作者乃至全社会所关注的焦点,近年来,常用的喹诺酮类药物左氧氟沙星的临床应用剂量已从500 mg调整到750 mg,可见细菌对左氧氟沙星的耐药性逐渐增强。目前已开发了基于聚合酶链反应的技术、质谱、全基因组测序等用于快速检测细菌耐药性的新方法^[13],但我国细菌耐药性问题仍未根本解决。本研究运用MCS计算AUC/MIC在30及125的靶值下对6种临床分离菌株的PTA和CFR,得出帕珠沙星日剂量1000 mg时对肺炎链球菌引起的感染有比较好的疗效,在日剂量500 mg时对表皮葡萄球菌的CFR值达到了90.11%,因此表皮葡萄球菌感染时推荐使用500 mg qd的帕珠沙星。此外,帕珠沙星在3种剂量下对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌的CFR值均未达到90%,说明单独使用说明书推荐剂量的帕珠沙星对这四种细菌引起的感染无法达到满意的杀菌效果,可考虑联合用药。PTA结果显示,帕珠沙星对革兰阴性菌的MIC低于0.125 μg/mL、对革兰阳性菌的MIC低于0.5 μg/mL时,能达到较好的治疗

效果。经药敏试验得出具体致病菌株类型及各MIC值后,可采用蒙特卡洛模拟来确定最佳给药方案,对实现个体化给药及降低细菌耐药性具有一定的参考意义。

魏敏吉等^[14]通过计算帕珠沙星和左氧氟沙星对不同临床分离菌的AUC/MIC在30~125靶值下的PTA值,发现帕珠沙星日剂量1000 mg与左氧氟沙星日剂量750 mg的抗菌效果相近,但超说明书用药和高风险因素患者用药可能会增加喹诺酮类药物的不良反应,为达疗效而不断增大帕珠沙星剂量难以保证安全性^[15]。蒋力^[16]和吴诗聪^[17]通过对当地某医院帕珠沙星治疗的泌尿道感染患者资料进行分析,得出300及500 mg bid的帕珠沙星均未见严重不良反应。在严重表皮葡萄球菌和肺炎链球菌感染时,可在日剂量1000 mg的范围内使用帕珠沙星进行治疗。临床上获得每一个患者的PK/PD参数值难度较大,但大样本人群和细菌群体参数可以用来指导临床应用。MCS作为一种有效的评价手段可以优化抗菌治疗,提高疾病的治疗率,减少不合理用药现象的产生,为临床的抗菌治疗提供有效的指导,同时还能降低治疗成本、减少耐药菌的产生。

本研究在模拟时使用公式推导的方法计算肌酐清除率,在患者身上缺少适当的确认,从而可能影响了药动学研究过程中的准确性,虽使用了合适的游离分数对游离药物浓度进行模拟,在重症患者身上的蛋白结合率也存在着差异。此外,不同时间不同地区的细菌耐药情况不同,本研究的PD参数均来自河南地区,仅提供一定的参考,临床应用时应采用本地区及本医院的具体致病菌株进行药敏试验,以得出相应的PD参数。尽管存在这些局限性,MCS也对帕珠沙星在临床上的使用研究提供了一条新的思路,对确定最佳给药方案和实现个体化给药提供了条件,具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] 汪阿鹏,冯连顺,刘明亮,等. 氟喹诺酮类抗菌药的最新研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2019, 40(3): 171-179.
- [2] Onufrak N J, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(9): 1930-1947.
- [3] 张菁,吕媛,于凯江,等. 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.
- [4] Paulin A, Schneider M, Dron F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of marbofloxacin as a single injection for *Pasteurellaceae* respiratory infections in cattle using population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations.[J]. *Vet Pharmacol Ther*, 2018, 41(1): 39-50.
- [5] 艾效曼,陶凤蓉,赖惠英,等. 比阿培南等10种抗菌药物对常见革兰阴性杆菌体外抗菌活性比较[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 541-546.
- [6] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 27th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [7] Eduardo A, Alicia R G, Arantxazu I. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(5): 319-329.
- [8] Kim S W, Kim D J, Zang D Y, et al. Effect of pharmacokinetic model misspecification on antibiotic probability of target attainment predicted by Monte Carlo simulation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(7): 362-374.
- [9] Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: Dosing considerations for prostatitis[J]. *Infect Chemother*, 2017, 23(12): 809-813.
- [10] 周建华,吴干斌,张军,等. 健康受试者口服氟罗沙星的药动学/药效学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9): 790-794.
- [11] 廖莎莎,朱立勤,刘薇,等. 氟喹诺酮类药物治疗天津地区常见致病菌感染的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(1): 76-80.
- [12] 侯静静,孙克明,刘宪勇,等. 氟喹诺酮类药物不良反应及合理应用[J]. 中国社区医师, 2020, 36(19): 7-8.
- [13] Pitiriga V, Vriani G, Saroglou G, et al. The impact of antibiotic stewardship programs in combating quinolone resistance: A systematic review and recommendations for more efficient interventions[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(4): 854-865.
- [14] 魏敏吉,赵彩芸,曹相林,等. 抗菌药物药代动力学/药效学分析用于帕珠沙星临床试验中给药方案的指导[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2420-2422.
- [15] 管玉瑶,刘雪梅,杨静,等. 某院氟喹诺酮类注射液高风险因素人群用药安全性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(10): 666-669.
- [16] 蒋力. 甲磺酸帕珠沙星治疗泌尿道感染的临床疗效及安全性分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(8): 332-333.
- [17] 吴诗聪. 甲磺酸帕珠沙星治疗泌尿系感染的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(8): 95-96.