

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.033

肺炎克雷伯杆菌对抗菌药物耐药性变化的影响*

张 弘¹ 张春玲^{2△} 徐德祥² 孙荣丽² 陈 霞²

(1 青岛大学医学院 山东 青岛 266000; 2 青岛市中心医院 山东 青岛 266000)

摘要 目的:监测几种临床常用抗菌药物对肺炎克雷伯杆菌最低抑菌浓度(MIC)变化情况,在临床工作中帮助选择合理的初始化抗菌治疗方案。**方法:**本研究选择哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、拉氧头孢钠、左氧氟沙星及头孢他啶 5 种常用的抗革兰氏阴性杆菌感染的治疗药物作为初始经验性治疗方案,使用随机法将 5 种抗菌方案分配到 5 个观察组,5 个观察组于 2011.07-2012.07 间各自采集 HAP 患者痰标本,筛选出其中 ESBLs(-)肺炎克雷伯杆菌资料,并于 2012.08-2013.08 间分别使用 1 种拟定的抗菌治疗方案进行 HAP 的初始化治疗。使用 Crystal Ball 软件进行蒙特卡罗模拟计算上述 5 种药物常用方案的两个阶段的累计反应分数(CFR),比较其效果。**结果:**(1)在按规定方案治疗 1 年后,头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、拉氧头孢钠、左氧氟沙星组有效率改变均无统计学意义,头孢他啶组固定初始化治疗 1 年后有效率下降,有统计学意义($P=0.037$);(2)对各科室初始化方案再次进行了蒙特卡罗模拟,对比后发现头孢他啶方案 CFR 较前下降明显,其余方案 CFR 差异小。**结论:**蒙特卡罗模拟法可计算出用药方案达到药效学指标的概率,以 CFR 为标准可以更为直观的选择经验性治疗方案,并有效的监测细菌耐药性的变化。

关键词:蒙特卡罗模拟;肺炎克雷伯杆菌;抗菌药物;耐药性

中图分类号:R563;R969.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-328-04

A Study on the Antimicrobial Resistance Change of *Klebsiella Pneumoniae**

ZHANG Hong¹, ZHANG Chun-ling^{2△}, XU De-xiang², SUN Rong-li², CHEN Xia²

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266000, China;

2 Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: Monitoring Minimum inhibitory concentration (MIC) changes of *Klebsiella pneumoniae* of several antimicrobial agents which commonly used in clinical, to help making a reasonable choice of initializing antimicrobial treatment programs in clinical work. **Methods:** In this study, piperacillin-tazobactam, cefoperazone sulbactam, Latamoxef sodium, levofloxacin and ceftazidime five kinds of commonly used anti-Gram-negative bacilli infections drugs as initial empiric therapy, were assigned to five observation groups by random method. Collected sputum samples of patients with HAP in each observation group at 2011.07-2012.07, then screened out of which ESBLs (-) *Klebsiella pneumoniae* data and used one intended antimicrobial initialization treatment of HAP Respectively at 2012.08-2013.08. Using Crystal Ball software for Monte Carlo calculation of two-stage CFR of the above five kinds of drugs commonly used programs, and their results were compared. **Results:** (1) One year later, treatment efficiency in cefoperazone sulbactam group, piperacillin-tazobactam group, Latamoxef sodium group and levofloxacin group was not statistically significantly changed, while its decrease was statistically significant in ceftazidime group ($P = 0.037$). (2) Compared the CFR of two stages and found that of ceftazidime significantly decreased compared with the previous CFR, and others had small differences. **Conclusions:** Monte Carlo simulation calculates the probability of drug regimens to achieve pharmacodynamic targets. With the CFR as a standard, empiric treatment programs can be selected more visually, and change of bacterial resistance can be monitored effectively.

Key words: Monte Carlo simulation; *Klebsiella pneumoniae*; Antimicrobial drug; Drug resistance

Chinese Library Classification(CLC): R563; R969.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)02-328-04

前言

肺炎克雷伯杆菌属革兰氏阴性杆菌,寄居于人体呼吸道和肠道,可引起下呼吸道、消化道、血液、颅内、手术切口等多个部位感染,是医院感染的重要致病菌之一,且构成比例逐年上升

^[1]。临床上常采用 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类作为怀疑肺炎克雷伯杆菌感染的经验性治疗药物,然而已有文献报道近年来各种临床常用抗生素对肺炎克雷伯杆菌的耐药率呈升高趋势^[2,3]。所以,寻找一种能够评价抗感染治疗方案的工具对于帮助临床用药意义重大。

* 基金项目:青岛市公共领域科技支撑项目(2012-1-3-4-(3)-nsh)

作者简介:张弘(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:重症感染,电话:15192723280, E-mail: zhanghong1622@126.com

△ 通讯作者:张春玲, E-mail: Ling-zc@sina.com.cn

(收稿日期: 2014-07-12 接受日期: 2014-08-12)

蒙特卡罗模拟法(MONTE CARLO SIMULATION, MCS)是一种以概率统计理论为指导的数值计算方法,最早由美国抗生素研究专家 Dr. Drusano GL 引入抗生素领域^[4],随后 MCS 在抗生素药动学和药效学领域得到了广泛的使用,如确定合适给药剂量、确定临床相关的敏感性折点、确定不同给药方案的临床意义(如改变给药间隔,改变输液时间等)及比较不同抗生素对某一细菌的杀菌效果等^[5-7]。但使用蒙特卡罗模拟监测耐药性变化的类似研究尚未见报道。

本研究旨在通过观察几种临床常用抗菌药物治疗肺炎克雷伯杆菌感染引起的医院获得性肺炎(HAP)的疗效,监测各抗菌药物对肺炎克雷伯杆菌最小抑菌浓度(MIC)变化情况,用蒙特卡罗模拟法评价其作为初始化抗感染治疗有效性的变化趋势,并进一步比较其潜在诱导细菌耐药性的高低,从而在临床工作中帮助筛选合理的初始化抗菌治疗方案,以降低细菌耐药性的发生。

1 临床资料及研究方法

1.1 患者资料

本研究选择哌拉西林他唑巴坦、头孢哌舒巴坦、拉氧头孢钠、左氧氟沙星及头孢他啶 5 种常用的抗革兰氏阴性杆菌感染的治疗药物作为初始经验性治疗方案,以青岛大学附属第二医院 HAP 发病率较高的 5 个科室,即外科 ICU、内科 ICU、烧伤科、呼吸内科及神经内科为 5 个观察组,使用随机法将 5 种抗菌方案分配到 5 个观察组。连续入选新诊断为医院获得性肺炎(HAP)的患者,且为早发轻/中症 HAP。排除标准:肺炎克雷伯杆菌产 ESBLs 菌株,经病原学证实为非肺炎克雷伯杆菌感染,合并与感染无关的近期致死性疾病的患者。在 2012 年 8 月-2013 年 8 月间固定使用一种抗菌治疗方案作为 HAP 的初始化经验治疗,分别为外科 ICU 使用头孢哌酮舒巴坦,内科 ICU 使用哌拉西林他唑巴坦,烧伤科使用头孢他啶,呼吸内科使用拉氧头孢钠,神经内科使用左氧氟沙星。因已有文献报道,肺炎克雷伯杆菌产 ESBLs 菌株对上述 5 种药物均显著耐药^[2,8],且单药使用不符合重症 HAP 用药规范,为提高临床治疗效果,5 种药物方案均针对早发轻/中症 HAP,其标准遵循 HAP

治疗指南^[9,10]。将初始治疗后痰检为 ESBLs(-)肺炎克雷伯杆菌的患者归类为观察对象,对其中未更改抗生素剂量及种类并最终达到临床症状显著改善的患者定义为初始方案有效,计算各方案治疗有效率。各科室在规定治疗方案前 1 年(2011.07-2012.07)对肺炎克雷伯杆菌感染引起 HAP 初始治疗的有效率见表 2。

1.2 蒙特卡罗模拟法与细菌耐药性变化

蒙特卡罗模拟需要的数据包括药动学数据如表观分布容积(Vd)、清除率(CL)、血浆蛋白结合率(PBs)等和药效学数据如 MIC 等。理想状况下应采用患者的个体药动学参数,但在临床工作中获得每个患者的参数是非常困难的,所以进行模拟时采用的多是国内外公开发表的健康志愿者的药动学研究^[12-16]。各时间依赖性抗生素 %T>MIC(药物浓度超过 MIC 的时间占给药间隔的百分率)的靶值、左氧氟沙星 AUC/MIC 的靶值均来自于国外文献^[17,18],部分数据从药品说明书获得。MCS 的结果表达为对 MIC 群体达到某一目标累积反应分数(CFR),该数值是概率的百分数。MCS 通过比较 CFR 的大小,从而评价何种抗生素给药方案最佳,能达到最高 PTA 或 CFR 的抗生素给药方案可能是抗生素经验治疗的合理选择,因为它能提供何种给药方案可以取得最大可能的杀菌效果,而浓度依赖型或时间依赖型抗生素的 PK/PD 指数各有其计算公式。

综上所述,使用 MCS 时需从临床搜集的数据仅有所研究细菌的 MIC 值,其余参数固定,模拟的结果与 MIC 值成负相关关系,将不同时间段内的同一种药物的 MIC(均数±标准差)代入公式,得出的 CFR 值前后比较,即能动态的反映出该药物耐药性的变化。

使用 Crystal Ball 软件进行该模拟。

1.3 5 种药物的 MIC 比较

采集 HAP 患者痰标本,琼脂稀释法测定 MIC,M-H 琼脂为法国梅里埃公司产品,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603。筛选出其中 ESBLs(-)肺炎克雷伯杆菌,5 种药物对肺炎克雷伯杆菌 MIC 均无统计学差异,具体结果见表 1。

表 1 肺炎克雷伯杆菌 MIC 比较(均数±标准差,μg/mL)

Table 1 Comparing the MIC of klebsiella pneumoniae ($\bar{X} \pm S$, μg/mL)

	Respiratory n=14	IICU n=12	SICU n=11	Neurology n=15	Department of Burn n=17	P
Piperacillin tazobactam	5.23± 0.426	5.29± 0.385	5.31± 0.277	5.28± 0.314	5.22± 0.198	0.365
Cefoperazone sulbactam	0.63± 0.042	0.76± 0.049	0.71± 0.038	0.74± 0.067	0.66± 0.051	0.433
Ceftazidime	0.81± 0.066	0.84± 0.054	0.77± 0.042	0.79± 0.069	0.75± 0.039	0.211
Latamoxef sodium	0.57± 0.035	0.61± 0.027	0.59± 0.022	0.62± 0.041	0.54± 0.044	0.674
Levofloxacin	0.31± 0.016	0.33± 0.021	0.28± 0.014	0.24± 0.023	0.34± 0.012	0.573

1.4 通过蒙特卡罗模拟选定治疗方案

针对上述 5 种药物目前常用治疗方案,分别使用蒙特卡罗模拟计算其 CFR,选择 CFR 值大于 80 %中的剂量最小方案,

筛选的结果为头孢哌酮舒巴坦 3.0 g q12 h、哌拉西林他唑巴坦 4.5 g q8 h、头孢他啶 2.0 g q12h、拉氧头孢钠 2.0 g q12 h、左氧氟沙星 0.5 g qd。初始方案的 CFR 见表 2。于 2010.12 起各科

室按规定方案进行初始化治疗。观察 1 年后再次进行蒙特卡罗模拟计算 CFR。

2 结果

2.1 初始方案有效率比较

在按规定方案治疗 1 年后,5 组再次更新了各自有效率。经统计计算,头孢哌酮钠舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、拉氧头孢钠、左氧氟沙星组有效率改变均无统计学意义,头孢他啶组固定初始化治疗 1 年后有效率下降,有统计学意义($P=0.037$)。具体结果见表 2。

表 2 各组初始化治疗有效率比较
Table 2 Comparing the effective rate of each group

Departments	Drug	Effective rate between 07.2011 to 07.2012(%)	Effective rate between 08.2012 to 08.2013(%)	P
Respiratory	Latamoxef sodium	81.4	80.6	0.414
IICU	Piperacillin tazobactam	82.6	83.2	0.672
SICU	Cefoperazone sulbactam	83.8	82.9	0.335
Department of Burn	Ceftazidime	81.3	77.3	0.037
Neurology	Levofloxacin	80.5	81.2	0.139

2.2 各方案对肺炎克雷伯杆菌感 CFR 的比较

针对新收集肺炎克雷伯杆菌 MIC 值,再次进行了蒙特卡

罗模拟,用药方案为各科室初始化治疗方案。对比后发现头孢他啶方案 CFR 较前下降明显。余方案 CFR 差异小。具体见表 3。

表 3 各药物方案 CFR 变化
Table 3 Changes of Each Drug Regimen

Drug Regimen	The initial CFR(%)	The latest CFR(%)
Latamoxef sodium 2.0 g q12h	81.5	80.9
Piperacillin tazobactam 4.5 g q8h	82.7	82.2
Cefoperazone sulbactam 3.0 g q12h	83.8	83.6
Ceftazidime 2.0 g q12h	81.2	77.5
Levofloxacin 0.5 g q12h	80.5	80.2

3 讨论

肺炎克雷伯杆菌目前已成为医院获得性肺炎的主要致病菌,本研究结合院内感染肺炎克雷伯杆菌的病原学数据,利用蒙特卡罗模拟法评估了几种常用抗感染治疗方案的有效性,同时通过变化的细菌药敏数据,评估各方案 CFR 指标的变化特点。

我们在模拟运算后发现,外科 ICU、内科 ICU、呼吸内科、神经内科的初始化治疗方案行经验性治疗一年以后,肺炎克雷伯杆菌的药物敏感性基本保持稳定,其 CFR 均在 80% 以上。烧伤科初始治疗方案为头孢他啶 2.0 g q12h,其 CFR 指标(81.2%)合格,一年之后,烧伤科肺炎克雷伯杆菌药敏检测显示哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮钠舒巴坦及头孢他啶对其敏感性均有不同程度降低,其中作为初始方案的头孢他啶 2.0 g q12h 已不符合初始经验治疗的要求($CFR < 80\%$),而左氧氟沙星与拉氧头孢钠的 CFR 较一年前无明显变化,这与实际观察到的疗效下降(81.3%与 77.3%, $P=0.037$)相吻合,提示头孢他啶长期使

用可能会诱导肺炎克雷伯杆菌对 β -内酰胺类抗生素耐药,这一结论与相关细胞实验指出头孢他啶易诱导肺炎克雷伯杆菌产超广谱青霉素酶相一致^[19,20],同时也证明了利用蒙特卡罗模拟法监测药物 CFR 变化可以评估细菌耐药性变化及抗菌方案的耐药潜力。相对于传统的药效学评估方法,蒙特卡罗模拟法可计算出用药方案达到药效学指标的概率,以 CFR 为标准可以更为直观的选择经验性治疗方案,对于提高治疗成功率,防止药物诱导细菌耐药是很有帮助的。

传统的蒙特卡罗模拟对于药物输注时间亦有研究,普遍认为部分药物 3 小时延长输注其效果要好于 30 分钟普通输注^[9]。但过长的输注时间会造成血药浓度下降从而诱导细菌耐药,因此本研究在维持单次输注剂量不变的情况下对于输注时间进行个体化的调整,以保证患者获得最大化的目标控制概率。

理想的蒙特卡罗模拟法应是应该采用二室模型及患者的药动学参数,本研究由于数据所限,采用的药动学模型为一室模型,药动学参数来自健康志愿者,所得结果较实际更为保守。在今后的临床工作中,应着重收集患者的药动学参数,建立不

同疾病的药动学数据库,能使蒙特卡罗模拟的结果更为准确。而利用蒙特卡罗模拟法评估某种方案 - 包括联合用药方案 -- 对于某一疾病所有病原体分布总体目标控制概率的可行性仍需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Wen Xi-mao, Ren Nan, Wu An-hua, XU Xiu-hua. Distribution of pathogens causing nosocomial infection monitored by national nosocomial infection surveillance system and changing trend [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011, 21(2): 350-355
- [2] Li Ya-qing, Yan Jian-ping, Lv Huo-xiang, et al. A four-consecutive-years monitoring of the drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Zhejiang Practical Medical, 2010, 15(2): 150-152
- [3] Xin Jin-shen. Monitoring and analysis of bacterial resistance in the department of respiratory in Guangdong Chinese Medicine Hospital between 2008 to 2010[J]. Pharmacy Today, 2012, 22(5): 303-305
- [4] Drusano G L, D'Argenio D Z. Use of Drug Effect Interaction Modeling with Monte Carlo Simulation To Examine the Impact of Dosing Interval on the Projected Antiviral Activity of the Combination of Abacavir and Amprenavir[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44(6): 1655-1659
- [5] Ambrose P G, Grasela D M. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2000, 38(3): 151-157
- [6] Drusano G L, Preston S L, Hardalo C, et al. Use of Preclinical Data for Selection of a Phase II/III Dose for Evernimicin and Identification of a Preclinical MIC Breakpoint [J]. Antimicrobial Agents and Chemother, 2001, 45(1): 13-22
- [7] Mouton J W, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro Setal. Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(5): 1713-1718
- [8] LOU Mei-ping, LIN Ping. The Drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from community and hospital infection[J]. Chinese Journal of Microecology, 2012, 24(2): 167-169
- [9] The Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of Hospital-acquired pneumonia[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 1999, 22(4): 201-203
- [10] R. G. Masterton, A. Galloway, G. French, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008, 6(2): 5-34
- [11] Zeng Li-shan. Monte Carlo simulation: A investment risk assessment models based on Excel[J]. Popular Business, 2009, 8(1): 78-79
- [12] ZHENG Heng. Pharmacokinetic study on Piperacillin tazobactam Sodium in healthy human [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2010, 29(18): 1527-1530
- [13] Yu Ji-cheng, Zhang Jing, Cao Guo-ying, et al. Pharmacokinetics of single and multiple 500 mg does of intravenous levofloxacin in healthy volunteers[M]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2010, 3(10): 176-181
- [14] Reitberg D P, Marble D A, Schultz R W, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone (2.0 g) and sulbactam (1.0 g) co-administered to subjects with normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. Antimicrobial agents Chemothe, 1988, 32(4): 503-509
- [15] Wang H, Zhang B, Ni Y, et al. Pharmacodynamic target attainment of seven antimicrobials against Gram-negative bacteria collected from China in 2003 and 2004 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(5): 452-457
- [16] Wei Min-ji, Sun Lu-lu, Fang Li-ming. Pharmacokinetic study and rapid determination of ceftazidime in serum and urine with column packed by 3 μm particle [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2009, 29(5): 773-777
- [17] Kuti J L, Nightingale C H, Nicolau D P. Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: data collected in North America in 2002 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(7): 2464-2470
- [18] G L Drusano, S L Preston, M H Gottfried, et al. Levofloxacin Penetration into Epithelial Lining Fluid as Determined by Population Pharmacokinetic Modeling and Monte Carlo Simulation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(2): 586-589
- [19] Pu Zhen, Gao Shan, Liu Xiao-kang. Study on the cephalosporins resistand to clinic isolates of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Sichuan Journal of Physiological Sciences, 2006, 28(1): 20-23
- [20] Li Rui-hua, Nie Da-ping, He Li-min. CTX-M-15 gene detected in ceftazidime-resestant *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. Journal of Dalian Medical University, 2012, 34(5): 495-498