

多黏菌素 E 对重症患者的有效性及安全性分析： 一项基于蒙特卡罗模拟的体外研究

潘爱军 梅清 杨田军 高晓览 鲁怀伟 叶英 李家斌 刘宝

230001 安徽合肥,安徽省立医院重症医学科(潘爱军、梅清、杨田军、高晓览、刘宝),检验科(鲁怀伟);230022 安徽合肥,安徽医科大学第一附属医院感染科,安徽省细菌耐药监测中心(叶英、李家斌)

通讯作者:潘爱军,Email: aijunpan868@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.001

【摘要】 目的 评价多黏菌素 E 甲磺酸钠 (CMS) 对感染泛耐药鲍曼不动杆菌 (PDR-AB) 或泛耐药铜绿假单胞菌 (PDR-PA) 重症患者的有效性及安全性。方法 筛选安徽省细菌耐药监测中心 2012 年 9 月至 2015 年 9 月收集的全省 35 家二级及以上医院重症加强治疗病房 (ICU) 分离的 321 株 PDR-AB 及 204 株 PDR-PA, 采用 E 试验检测多黏菌素 E 对 PDR-AB 及 PDR-PA 的最低抑菌浓度 (MIC)。采用蒙特卡罗方法模拟 CMS 的 3 种给药方案 (1 MU q8h、2 MU q8h、3 MU q8h, MU 为百万单位) 达到药效学目标 [24 h 药-时曲线下面积 /MIC 比值 (AUC_{24}/MIC) > 60] 及出现药物相关性肾损伤的可能性, 每种给药方案的模拟均依据患者的肾功能水平 [肌酐清除率 (CL_{Cr}) 分别为 < 60、≥ 60 ~ 90、≥ 90 ~ 120 mL/min] 进行分层分析。计算给药方案在特定 MIC 值获得的目标概率, 即达标概率 (PTA); 并计算菌株群体对目标阈值的期望概率, 即累积反应分数 (CFR), 选择其数值 ≥ 90% 或 ≥ 80% 作为最佳给药方案或次优给药方案; 采用 3 种给药方案的稳态平均血药浓度达到 4 mg/L 以上的概率间接反映肾损伤事件的发生率。结果 多黏菌素 E 对 321 株 PDR-AB 及 204 株 PDR-PA 均敏感, 对 PDR-AB 的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 0.5 mg/L 和 1.0 mg/L, 对 PDR-PA 的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 0.5 mg/L 和 1.5 mg/L。采用建议剂量 CMS (1 MU q8h) 治疗 CL_{Cr} < 60 mL/min 患者时, 可获得较为理想的 CFR (CFR-AB、CFR-PA 分别为 89.78% 和 81.06%), 但伴随肾损伤的可能性高达 32.51%, 且对于 MIC ≥ 1 mg/L 的菌株仍无法达到理想的疗效 (PTA < 66.56%); 而该方案对于 CL_{Cr} ≥ 60 ~ 120 mL/min 的患者无法获得满意的 CFR (CFR-AB 为 56.97% ~ 69.31%, CFR-PA 为 44.76% ~ 56.94%)。当 CMS 剂量增加至 2 MU q8h 时, CL_{Cr} ≥ 60 ~ 120 mL/min 的患者可以获得较高的 CFR (77.45% ~ 92.87%) 和较低的肾损伤发生风险 (< 0.15%), 但对于 MIC ≥ 1 mg/L 的菌株 PTA < 75.36%。即使是肾功能正常 (CL_{Cr} ≥ 90 ~ 120 mL/min) 的患者, 最高剂量 (3 MU q8h) 也能获得较高的 CFR (> 89.24%), 仅当感染菌株的 MIC ≥ 1.5 mg/L 时 PTA < 76.20%, 但伴随而来的是无法接受的肾损伤发生风险 (> 33.68%)。结论 依据细菌的敏感性和患者的肾功能水平, 在治疗过程中监测 CMS 药物浓度, 才能在获得较好的抗感染疗效的同时保障药物使用的安全性。

【关键词】 多黏菌素 E; 蒙特卡罗模拟; 药代动力学; 药效学; 毒理学

基金项目: 国家自然科学基金 (81373072)

Efficacy and safety of colistimethate sodium in critical patients: an *in vitro* study by using of Monte Carlo simulation

Pan Aijun, Mei Qing, Yang Tianjun, Gao Xiaolan, Lu Huaiwei, Ye Ying, Li Jiabin, Liu Bao

Department of Critical Care Medicine, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui, China (Pan AJ, Mei Q, Yang TJ, Gao XL, Liu B); Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui, China (Lu HW); Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Center for Surveillance of Bacterial Resistance, Hefei 230022, Anhui, China (Ye Y, Li JB)

Corresponding author: Pan Aijun, Email: aijunpan868@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of colistimethate sodium (CMS) for the treatment of critical patients infected by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (PDR-AB) or pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PDR-PA). **Methods** 321 isolates of PDR-AB and 204 isolates of PDR-PA from critical patients admitted to 35 intensive care units (ICUs) of grade two or above were collected from the Anhui Antimicrobial Resistance Investigation Net (AHARIN) program from September 2012 to September 2015, while the minimal inhibitory concentrations (MIC) of colistin were determined by the E-test. A series of Monte Carlo simulations was performed for CMS regimens (1 MU q8h, 2 MU q8h, and 3 MU q8h, and MU meant a million of unit), and the probability of achieving a 24-hour area under the drug concentration time curve (AUC_{24}/MIC) ratio > 60 and risk of nephrotoxicity for each dosing regimen was calculated. Each simulation was run over three CL_{Cr} ranges: < 60, ≥ 60-90, ≥ 90-120 mL/min. The probability of target attainment (PTA) for the AUC_{24}/MIC ratio was calculated using the partial MIC value, while the cumulative fraction of response (CFR) was determined by integrating each PTA with the MIC distributions, the value

greater than or equal to 90% or more than 80% was set as the optimal dosing regimen or suboptimal dosing regimen respectively. The probability of average 24-hour serum concentrations up to 4 mg/L for three dosage regimens was used to predict the risks of nephrotoxicity. **Results** All 321 isolates of PDR-AB and 204 isolates of PDR-PA were susceptible to colistin, the MIC_{50/90} against PDR-AB were 0.5 mg/L and 1.0 mg/L, and those against PDR-PA were 0.5 mg/L and 1.5 mg/L, respectively. When recommended dose (1 MU q8h) was used for patients with CL_{Cr} of < 60 mL/min, high CFR value (89.78% for PDR-AB, 81.06% for PDR-PA) were obtained, but with a high risks of nephrotoxicity (> 32.51%). Moreover, low value of PTA (< 66.56%) was yielded for isolates with MIC of \geq 1 mg/L. Recommended dose also yielded a low CFR value (56.97%–69.31% for PDR-AB, 44.76%–56.94% for PDR-PA) in patients with CL_{Cr} of \geq 60–120 mL/min. When dose was increased to 2 MU q8h, CFR (77.45%–92.87%) and the risks of nephrotoxicity (< 0.15%) was optimal for patients with CL_{Cr} \geq 60–120 mL/min, but low value of PTA (< 75.36%) was also yielded for isolates with MIC of \geq 1 mg/L. The most aggressive dose of 3 MU q8h provided high CFR (> 89.24%) even in patients with CL_{Cr} \geq 90–120 mL/min, and PTA was < 76.20% only for isolates with MIC of \geq 1.5 mg/L, but this dosing scheme was associated with unacceptable risks of nephrotoxicity (> 33.68%). **Conclusion** Measurement of MIC, individualized CMS therapy and therapeutic drug-level monitoring should be considered to achieve the optimal drug exposure and ensure the safety of CMS.

【Key words】 Colistin; Monte Carlo simulation; Pharmacokinetic; Pharmacodynamic; Toxicodynamics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81373072)

随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药情况日趋严重,特别是在重症加强治疗病房(ICU),泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)及泛耐药铜绿假单胞菌(PDR-PA)的检出率逐年增加,由其引起的感染已严重影响重症患者的存活率^[1-2],给临床抗感染治疗带来了巨大的挑战。在细菌耐药发展迅速而新药开发有限的情况下,医疗人员重新把环脂肽类抗菌药物多黏菌素作为治疗泛耐药革兰阴性菌(G⁻)感染的最后选择。尽管多黏菌素 E 在体内外对多重耐药甚至泛耐药 G⁻ 菌均显示出较好的抗菌活性^[3],但在临床应用中则表现出较窄的治疗窗^[4]。一方面,多黏菌素 E 属于浓度依赖型抗菌药物,需提高给药剂量才能获得更好的抗感染效果;另一方面,尽管新剂型多黏菌素 E 甲磺酸钠(CMS)不良反应的发生率和严重程度降低,但接受高剂量 CMS 的患者仍无法避免其毒副作用,以肾毒性最为突出^[4]。

CMS 的应用成为临床医师最为困扰的问题。由于对细菌敏感性的不确定及患者药代动力学(PK)的个体差异,无法采用单参数方法对 CMS 治疗方案进行评估,而蒙特卡罗模拟则提供了一种可以整合系统中各变量及其变异程度的随机模拟法,常被应用于抗菌药物的经验性和个体化治疗研究^[5]。本研究采用蒙特卡罗模拟的方法预测 CMS 在不同肾功能水平患者中的 PK/药效学(PD)及 PK/毒理学(TD),以优化其治疗方案,同时避免肾毒性的发生,为临床合理使用 CMS 提供科学依据。

1 材料与方

1.1 菌株来源与鉴定: 受试菌株来自安徽省细菌耐药监测中心 2012 年 9 月至 2015 年 9 月收集的全省 35 家二级及以上医院 ICU 分离的 PDR-AB 及

PDR-PA。全部菌株均由 MicroScan WalkAway-40 全自动微生物分析仪(美国 DADE 公司)自动鉴定系统鉴定。通过药敏试验筛选出 PDR-AB 321 株及 PDR-PA 204 株(资料来自耐药监测中心年度监测报告)。铜绿假单胞菌 ATCC 27853 作为药敏质控菌,购于美国模式培养物集存库。

1.2 最低抑菌浓度(MIC)测定: 采用 E 试验测定多黏菌素 E 对各菌株的 MIC。取 0.5 麦氏浓度菌液均匀涂布于新鲜灭菌琼脂平板上,室温放置 15 min,将 E 试验试纸条轻贴于琼脂表面,35℃培养 16~20 h 可见试纸条周围形成椭圆形抑菌圈,其边缘与试纸条交叉处显示的数字即为 MIC 值。药敏试验结果按美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2016 年标准判读^[6]: ① 鲍曼不动杆菌: MIC \leq 2 mg/L 为敏感, \geq 4 mg/L 为耐药; ② 铜绿假单胞菌: MIC \leq 2 mg/L 为敏感, 4 mg/L 为中介, \geq 8 mg/L 为耐药。

1.3 CMS 的 PK 模型: CMS 的 PK 相关参数参照 Garonzik 等^[7]的描述。在该模型中, CMS 的清除率(CL_{CMS})与患者的肌酐清除率(CL_{Cr})及 CMS 肾外清除水平(CLN_R_{CMS})密切相关,其计算公式为: CL_{CMS} = CL_{Cr} × 清除率斜率(CLR_{SLOPE}) + CLN_R_{CMS} (CLR_{SLOPE} = 1.02 ± 0.84, CLN_R_{CMS} = 31.67 ± 18.18)。

1.4 PK/PD 模拟: CMS 是浓度依赖型抗菌药物,在动物和体外药物动态模型中均发现 24 h 药-时曲线下面积与 MIC 的比值(AUC₂₄/MIC)能很好地表达 CMS 的 PK 与 PD 之间的关系^[8-9]。而 Garonzik 等^[7]在重症患者群体 PK 研究中发现,只有当总药物的 AUC₂₄/MIC 达到 60 以上时, CMS 才能展现出较为理想的治疗效果。AUC₂₄ 与 24 h 给药剂量及 CL_{CMS} 密切相关,即 AUC₂₄ = 24 h 给药剂量 / CL_{CMS}。

采用 Crystal Ball (Ver 7.2.2) 蒙特卡罗仿真软件(美国 Decisioneering 公司)模拟 CMS 的 3 种给药方案,以百万单位(MU)作为计量标准,1 MU 相当于 80 mg CMS,3 种 CMS 给药方案分别为每 8 h 给药 1、2 或 3 MU(1 MU q8h、2 MU q8h、3 MU q8h)。模拟 CMS 对 10 000 例感染 PDR-AB 或 PDR-PA 重症患者的临床疗效,并根据不同的肾功能水平(CL_{Cr} 分别为 <60 、 $\geq 60 \sim 90$ 、 $\geq 90 \sim 120$ mL/min)进行分层分析。假定 PK 参数服从对数正态分布, MIC 服从离散分布,肌酐水平服从均匀分布。给药方案在特定 MIC 值获得的目标概率为达标概率(PTA),根据公式可以计算出菌株群体对目标阈值的期望概率,即累积反应分数(CFR),选择其数值 $\geq 90\%$ 或 $\geq 80\%$ 作为最佳给药方案或次优给药方案。

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

式中, PTA_i 是在特定 MIC 值的中靶估计概率; F_i 为在群体菌株中各个 MIC 分布的相对概率。

1.5 PK/TD 模拟: CMS 的肾毒性与药物浓度密切相关, Nation 等^[10]对重症患者 CMS 相关性肾损伤分析显示,应将 CMS 的稳态平均血药浓度(C_{ss-avg})尽可能控制在 4 mg/L 以下以避免肾毒性发生。因此,本研究采用蒙特卡罗模拟的方法评估上述 3 种给药方案中 C_{ss-avg} 达到 4 mg/L 以上的可能性,以评估

肾功能损伤风险。根据 Garonzik 等^[7]描述的方法计算 C_{ss-avg} : $C_{ss-avg} = \text{给药剂量} / (1.50 \times CL_{Cr} + 30)$, C_{ss-avg} 与 CL_{Cr} 呈负相关,与给药剂量呈正相关。设定 $C_{ss-avg} > 4$ mg/L 为目标值,模拟 10 000 例重症患者在给予上述 3 种 CMS 给药方案时伴随的肾损伤发生风险,假定 CL_{Cr} 服从平均分布。

2 结果

2.1 体外药敏试验结果: 多黏菌素 E 对 321 株 PDR-AB 及 204 株 PDR-PA 均敏感,未发现耐药或中介耐药的菌株,其 MIC 分布见表 1。多黏菌素 E 对 PDR-AB 的 MIC_{50} 为 0.5 mg/L、 MIC_{90} 为 1.0 mg/L,对 PDR-PA 的 MIC_{50} 为 0.5 mg/L、 MIC_{90} 为 1.5 mg/L。

2.2 PK/PD 及 PK/TD 模拟结果(表 2): 各方案 PTA 及 CFR 与给药剂量呈正相关,与患者肾功能水平呈负相关;而给药剂量或肾功能水平与各方案相应的 C_{ss-avg} 也存在同样的相关性。1 MU q8h 治疗方案仅能使感染 PDR-AB 且 $CL_{Cr} < 60$ mL/min 的患者达到较为理想的 CFR,同时伴有 32.51% 的可能使其 C_{ss-avg} 达到 4 mg/L 以上,对于 $MIC \geq 1$ mg/L 的菌株仍无法达到理想疗效;而对 $CL_{Cr} \geq 60 \sim 120$ mL/min 的患者,该方案无法获得满意的 CFR。当给药剂量增加至 2 MU q8h 时,对于 $CL_{Cr} \geq 60 \sim 120$ mL/min 的患者,无论是 PDR-PA 还是 PDR-AB 感染均可获得更高的 PTA、CFR 及更低的肾损伤风险, $MIC \geq$

表 1 多黏菌素 E 对泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)及泛耐药铜绿假单胞菌(PDR-PA)的最低抑菌浓度(MIC)值分布

菌株	菌株数(株)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)	不同 MIC 值对应的菌株数(株)								
				0.125 mg/L	0.19 mg/L	0.25 mg/L	0.38 mg/L	0.5 mg/L	0.75 mg/L	1 mg/L	1.5 mg/L	2 mg/L
PDR-AB	321	0.5	1.0	1	14	24	73	109	65	24	11	0
PDR-PA	204	0.5	1.5	0	0	13	25	68	49	22	16	11

表 2 蒙特卡罗模拟多黏菌素 E 甲磺酸钠(CMS)的 3 种给药方案在不同肾功能患者中获得的 PTA 和 CFR 值及相应的肾损伤发生风险

给药方案	模拟次数(次)	不同 MIC 值对应的 PTA (%)										CFR-AB (%)	CFR-PA (%)	肾损伤事件发生率(%)
		0.125 mg/L	0.19 mg/L	0.25 mg/L	0.38 mg/L	0.5 mg/L	0.75 mg/L	1 mg/L	1.5 mg/L	2 mg/L				
1 MU q8h														
$CL_{Cr} < 60$ mL/min	10 000	99.95	99.89	99.68	98.24	95.57	82.18	66.56	36.38	19.23	89.78	81.06	32.51	
$CL_{Cr} \geq 60 \sim 90$ mL/min	10 000	99.80	98.94	96.85	88.33	75.01	47.91	26.16	6.49	1.92	69.31	56.94	0	
$CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min	10 000	99.36	96.67	92.25	77.33	60.49	30.77	14.54	3.11	0.74	56.97	44.76	0	
2 MU q8h														
$CL_{Cr} < 60$ mL/min	10 000	100.00	100.00	99.99	99.95	99.24	98.52	95.17	82.56	66.40	98.47	95.68	100.00	
$CL_{Cr} \geq 60 \sim 90$ mL/min	10 000	100.00	99.97	99.81	98.80	97.14	89.09	75.36	46.81	26.16	92.87	85.46	0.15	
$CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min	10 000	99.98	99.82	99.38	96.88	92.50	77.89	60.44	30.93	14.15	86.89	77.45	0	
3 MU q8h														
$CL_{Cr} < 60$ mL/min	10 000	100.00	100.00	100.00	100.00	99.93	99.64	99.11	95.35	87.16	99.68	98.74	100.00	
$CL_{Cr} \geq 60 \sim 90$ mL/min	10 000	100.00	100.00	99.97	99.85	99.41	97.19	91.19	76.20	55.78	97.72	93.91	100.00	
$CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min	10 000	100.00	99.93	99.82	99.43	97.86	92.65	83.18	60.32	39.24	95.02	89.24	33.68	

注: PTA 为达标概率,即给药方案在特定最低抑菌浓度(MIC)值获得的目标概率; CFR-AB、CFR-PA 为依据鲍曼不动杆菌(AB)或铜绿假单胞菌(PA)的 MIC 分布情况计算菌株群体对目标阈值[24 h 药-时曲线下面积(AUC₂₄)/MIC 比值 > 60]的期望概率,即累积反应分数; MU 为百万单位,1 MU 相当于 80 mg CMS; CL_{Cr} 为患者的肌酐清除率;肾损伤事件发生率为 CMS 的稳态平均血药浓度达 4 mg/L 以上的概率

1 mg/L 的菌株 PTA < 75.36% ; 对于 $CL_{Cr} < 60$ mL/min 的患者, C_{ss-avg} 达到 4 mg/L 以上的可能性几乎为 100% ; 对于 $CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min 的患者, 该剂量达不到理想的 CFR。在 3 MU q8h 最高剂量组, 绝大部分患者均可获得满意的 PTA 及 CFR, 但其 C_{ss-avg} 达到 4 mg/L 以上的可能性极高。

3 讨论

近年来, 临床上泛耐药 G⁻ 菌的检出率越来越高, 而有针对性的有效治疗方案极为有限^[11-12]。有研究表明, 替加环素尽管对鲍曼不动杆菌保持着较高的敏感率^[13], 并获得了一定的临床疗效^[14], 但常规剂量对 MIC 偏高的菌株仍达不到理想的疗效, 还伴随着产生进一步耐药的风险^[15-16]; 替加环素对铜绿假单胞菌天然耐药。因此, 临床对 CMS 的需求十分迫切。本研究中多黏菌素 E 对 321 株 PDR-AB 及 204 株 PDR-PA 均敏感, 未发现中介或耐药菌株。这可能与国内仅有外用型多黏菌素 B, 而尚无大规模静脉剂型应用于临床有关^[17]。多黏菌素 E 的药物敏感性在不同地区存在明显差异。来源于欧洲的有关鲍曼不动杆菌对多黏菌素 E 耐药率的报道最多, 大多低于 7%, 但保加利亚和西班牙的耐药率较高, 分别为 16.7% 和 19.1%^[18]; 亚洲的报道大多低于 6%^[19], 但韩国一项报道的耐药率高达 30.6%^[20]。不同耐药率与多黏菌素的用量及给药方案的差异有关。因此, 有必要对这种“最后一线”抗菌药物的给药方案进行优化。

抗感染效果不仅与所感染的细菌相关, 同时也受给药方式及 PK 个体差异的影响。蒙特卡罗模拟综合考虑上述几种因素, 采用不同统计取样技术对抗菌药物给药方法的有效性进行定量评价。CMS 建议剂量为 $2.5 \sim 5.0$ mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 对于体重为 60 kg 的患者, 相当于 1 MU q8h 左右^[21]。但从本研究模拟结果来看, 对于 $CL_{Cr} > 60$ mL/min 的患者, 该剂量无法获得满意的 CFR。诸多临床回顾性研究均表明, CMS 建议剂量事实上无法获得较高的药物浓度, 在导致治疗失败的同时还诱导了耐药菌的产生^[22-23]。当药物剂量增加至 2 MU q8h 时, 患者不同的肾功能水平会导致疗效和肾损伤发生风险的差异: 对于 $CL_{Cr} < 60$ mL/min 的患者尽管得到了理想的 CFR 值, 但伴随着较高的肾损伤发生风险; 对于肾功能正常的患者 ($CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min), CMS 很少对其造成肾损伤, 但疗效也会降低, 特别对于感染 PDR-PA 的患者, 其 CFR < 80% ; 只有 $CL_{Cr} \geq 60 \sim 90$ mL/min

时, 接受该剂量治疗的患者在避免肾损伤的同时, 可以保障较高的治疗效果 (CFR > 85%)。而使用最高剂量时 (3 MU q8h), 即使 $CL_{Cr} \geq 90 \sim 120$ mL/min 的患者也伴有较高的可能性发生肾损伤; 但也只有这种剂量的 CMS 对肾功能正常的患者能够获得理想的 CFR 值。从整体上看, PDR-PA 较 PDR-AB 获得了更低的 PTA 和 CFR, 这可能与 MIC 分布不同有关。尽管多黏菌素 E 对 PDR-AB 和 PDR-PA 都保持了 100% 的敏感性, 但后者的 MIC 水平略高于前者。

CMS 的肾损伤发生风险与药物剂量密切相关, 而 Horcajada 等^[24]发现, 患者的 C_{ss} 水平是 CMS 相关性肾损伤发生的独立危险因素。尽管目前还不能通过监测药物浓度直接评估肾损伤的发生概率, 但 Nation 等^[10]认为 C_{ss-avg} 高于 4 mg/L 时药物相关性肾损伤发生的可能性显著增加。本次模拟中接受 CMS 治疗的患者发生肾损伤的风险只能通过预测患者 C_{ss-avg} 达到 4 mg/L 以上的可能性来间接表达。CMS 疗效的提升往往伴随着肾损伤发生风险的提高。从本研究模拟结果来看, 没有一种固定的给药方式既能获得良好的疗效, 又能避免肾损伤的发生。尽管部分 CMS 给药方案未获得较高的 CFR, 但对于 MIC 偏低的菌株引起的感染仍获得了理想的 PTA。对于感染 PDR-PA 且肾功能正常的患者, 2 MU q8h 的给药方案无法获得理想的 CFR (< 80%), 但患者多黏菌素 E 对感染菌株的 MIC < 1 mg/L 时, 该剂量仍被推荐使用 (PTA > 77.89%), 且 MIC < 1 mg/L 的菌株占 75.98% (155/204)。因此, 使用 CMS 时应采取个体化治疗。

个体化治疗要求在接受 CMS 治疗前和治疗中检测细菌的敏感性, 对患者的肾功能和药物浓度进行监测, 以选择最优化给药方案, 并在治疗过程中及时调整。个体化治疗还可以获得更多样化的给药方案。本研究仅模拟了 CMS 的 3 种剂量, 但临床应用时可以通过监测患者具体的 PK 参数, 结合细菌敏感性, 设计出更精细的给药方案。Garonzik 等^[7]对 105 例重症患者的群体 PK/PD 进行系统分析, 总结并优化出一种负荷剂量和维持剂量计算方式, 为临床医师使用 CMS 提供了简单有效的实际参考方案。该研究还指出, 在获得满意的药物浓度同时, 不建议超过 10 MU 的日剂量以避免肾损伤发生。此外, 本次模拟显示, 对于 MIC > 1 mg/L 的菌株感染, 没有一种 CMS 给药方案能同时保障其有效性和安全性。此时, 联合用药成为必要的治疗手段^[25]。一项回顾

性研究分析评估了CMS单独或联合美罗培南的有效性和安全性,结果显示,联合用药在提高临床治愈率和存活率的同时,没有造成肾毒性显著升高^[26]。

综上,CMS的安全性与其有效性是临床医师是否选择该药的重点,蒙特卡罗模拟结果显示二者都与给药方案及患者的肾功能水平密切相关,但没有一种固定的给药方案能同时兼顾。综合考虑细菌的敏感性和患者的肾功能水平,在治疗过程中监测CMS的药物浓度,才能优化出最合适的治疗方案。

参考文献

- [1] 吴都,潘金波.综合ICU气管切开患者并发下呼吸道感染的影响因素分析及预防对策[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):453-457. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.002.
Wu D, Pan JB. An analysis on influencing factors and preventive measures of patients with complication of lower respiratory tract infection after tracheotomy in intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (5): 453-457. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.002.
- [2] 邱卫强.我院2011—2013年细菌的菌群分布特点与耐药性分析[J].实用检验医师杂志,2014,6(1):21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.006.
- [3] 娄峻,杨佳,邱卫强.我院2009年—2013年鲍曼不动杆菌的变化趋势[J].实用检验医师杂志,2015,7(3):153-157. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.006.
Lou J, Yang J, Qiu WQ. The change trend of *Acinetobacter baumannii* in our hospital from 2009 to 2013 [J]. Chin J Lab Pathol, 2015, 7 (3): 153-157. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.006.
- [4] Benattar YD, Omar M, Zusman O, et al. The Effectiveness and safety of high-dose colistin: prospective cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (12): 1605-1612. DOI: 10.1093/cid/ciw684.
- [5] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55 (5): 601-607. DOI: 10.1093/jac/dki079.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [M/OL]. Wayne: CLSI, 2016. http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M100S26_sample.pdf.
- [7] Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55 (7): 3284-3294. DOI: 10.1128/AAC.01733-10.
- [8] Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, et al. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65 (9): 1984-1990. DOI: 10.1093/jac/dkq226.
- [9] Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an *in vitro* model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (9): 3783-3789. DOI: 10.1128/AAC.00903-09.
- [10] Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients [J]. Clin Infect Dis, 2016, 64 (5): 565-571. DOI: 10.1093/cid/ciw839.
- [11] 叶明,徐修礼,王刚,等.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的耐药表型及体外联合用药分析[J].实用临床医药杂志,2011,15(11):44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2011.11.014.
Ye M, Xu XL, Wang G, et al. The analysis of drug resistance phenotype and *in vitro* antimicrobial agent combination activity against carbapenems-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Clin Med Pract, 2011, 15 (11): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2011.11.014.
- [12] 任海霞.合理使用抗菌药物防治器官移植术后感染[J/CD].实用器官移植电子杂志,2015,3(5):296-297. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.05.010.
Ren HX. The prevention and treatment of infection for transplant postoperative patients based on the rational application of antimicrobial agents [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron version), 2015, 3 (5): 296-294. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.05.010.
- [13] 马明远,徐杰,于娜,等.综合ICU内鲍曼不动杆菌的耐药性和相关因素分析[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):686-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.11.012.
- [14] Ma MY, Xu J, Yu N, et al. Analysis of drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and its related factors in ICU [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (11): 686-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.11.012.
- [14] 邵碧波,冯辉斌.替加环素成功治疗肺部泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者1例[J].中华危重病急救医学,2013,25(10):636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.015.
Shao BB, Feng HB. Successful treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* infection of the lung with tigecycline: a report of one case [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (10): 636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.015.
- [15] Choi MJ, Peck KR, Ko KS. Mutant prevention concentration of tigecycline for *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (2): 621-622. DOI: 10.1093/jac/dku406.
- [16] 马明远,徐杰,于娜,等.头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗肺部感染泛耐药鲍曼不动杆菌患者的疗效分析[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(6):349-352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.007.
Ma MY, Xu J, Yu N, et al. The clinical effect of cefoperazone sulbactam associated with tigecycline on pulmonary infection caused by pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (6): 349-352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.007.
- [17] 王玉,李妍.复方多粘菌素B软膏配合延伸护理对会阴侧切口愈合的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(12):181-182. DOI: 10.7619/jcmp.201612063.
Wang Y, Li Y. The effect of ointment of compound polymyxin B combined with nursing care on wound healing of perineal incision [J]. J Clin Med Pract, 2016, 20 (12): 181-182. DOI: 10.7619/jcmp.201612063.
- [18] Mahamat A, Bertrand X, Moreau B, et al. Clinical epidemiology and resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, French Guiana, 2008-2014 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48 (1): 51-55. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.03.006.
- [19] Bialvaei AZ, Samadi KH. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31 (4): 707-721. DOI: 10.1185/03007995.2015.1018989.
- [20] Kim YH. Conditional probability analysis of multidrug resistance in Gram-negative bacilli isolated from tertiary medical institutions in South Korea during 1999-2009 [J]. J Microbiol, 2016, 54 (1): 50-56. DOI: 10.1007/s12275-016-5579-9.
- [21] Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8 (4): 423-448. DOI: 10.1586/17512433.2015.1053390.
- [22] Ko KS, Suh JY, Kwon KT, et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60 (5): 1163-1167. DOI: 10.1093/jac/dkm305.
- [23] Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59 (4): 786-790. DOI: 10.1093/jac/dkl1562.
- [24] Horcajada JP, Sorlí L, Luque S, et al. Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48 (6): 725-727. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.020.
- [25] Cheng A, Chuang YC, Sun HY, et al. 与多黏菌素联合碳青霉烯类抗菌药物相比,多黏菌素联合替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症患者病死率更高:一项多中心前瞻性观察研究[J].喻文,罗红敏,译.中华危重病急救医学,2015,27(6):544.
Cheng A, Chuang YC, Sun HY, et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study [J]. Yu W, Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 544.
- [26] Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12 (12): 1227-1230. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01559.x.

(收稿日期:2017-03-16)