

文章编号: 1001-8689(2013)01-0073-05

用蒙特卡罗模型探索头孢他美钠的给药方案

毛旭东 孙文霞 张云 刘昆 程强*

(中国医药集团总公司四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

摘要:目的 用蒙特卡罗模型, 研究注射用头孢他美钠在犬体内的药效学与药动学的关系, 探索合理的给药方案, 为临床用药提供参考。方法 6只健康beagle犬(A、B组)交叉静脉注射190mg或264mg头孢他美钠, 不同时间点取血, 采用HPLC法测定血药浓度, 用一室模型计算药动学参数, 用蒙特卡罗模型预测头孢他美钠在四种不同给药方案下的治疗效果。结果 190mg组的犬主要药动学参数 $T_{1/2}$, CL, V 为 $(1.21 \pm 0.24)\text{h}$, $(115.46 \pm 13.02)\text{mL/h/kg}$, $(202.50 \pm 50.91)\text{mL/kg}$ 。264mg组的犬主要药动学参数 $T_{1/2}$, CL, V 为 $(1.27 \pm 0.51)\text{h}$, $(105.75 \pm 11.22)\text{mL/h/kg}$, $(189.94 \pm 62.23)\text{mL/kg}$ 。通过蒙特卡罗模拟, 得到头孢他美钠在不同给药方案下的PK-PD曲线及敏感性折点。结论 敏感菌感染并以 $\%T > \text{MIC}_{90} \geq 50\%$ 为治疗目标时建议选择333mg静脉注射, 每8h给药一次(q8h, 下同)或500mg, 3h静脉滴注, q12h; 以 $\%T > \text{MIC}_{90} \geq 65\%$ 为治疗目标时建议选择333mg, 3h静脉滴注, q8h; 耐药菌感染则需要加大剂量或重新选择新的给药方案。

关键词: 蒙特卡罗模型; 头孢他美钠; 给药方案

中图分类号: R969.1 文献标识码: A

Exploring the dosage regimens of sodium cefetamet with Monte-Carlo simulation

Mao Xu-dong, Sun Wen-xia, Zhang Yun, Liu Kun and Cheng Qiang

(Sichuan Industrial of Antibiotics, China National Pharmaceutical Group Corporation, Chengdu 610052)

Abstract Objective Using Monte-Carlo simulation to study the relationship between PK and PD with sodium cefetamet injection in beagles, and find the rational dosage regimen to provide the reference for clinical safety medication. Methods Six health beagles (randomly divided into A and B groups) crossed Intravenous 190mg sodium cefetamet or 250mg sodium cefetamet, and blood samples are obtained in different times. Plasma concentrations are measured by HPLC and PK parameters are calculated with one-compartment model. Monte-Carlo simulation is used to simulate four different dosage regimens to obtain the PK-PD curves and susceptible breakpoints. Results The PK parameters $T_{1/2}$, CL and V for 190mg group are $(1.21 \pm 0.24)\text{h}$, $(115.46 \pm 13.02)\text{mL/h/kg}$ and $(202.5 \pm 50.91)\text{mL/kg}$ (average \pm Std), respectively; which are $(1.27 \pm 0.51)\text{h}$, $(105.75 \pm 11.22)\text{mL/h/kg}$ and $(189.94 \pm 62.23)\text{mL/kg}$ in 250mg group. Different dose regimens PK-PD curves are simulated to get the different susceptible breakpoints by Monte-Carlo simulation. Conclusion 333mg of intravenous, q8h or 500mg, 3h-infusion, q12h are preferred for target $\%T > \text{MIC}_{90} \geq 50\%$ and 333mg, 3h-infusion, q8h is for target $\%T > \text{IC}_{90} \geq 65\%$, and new dosage regimens or more dosages should be selected when drug-resistant bacteria infections are encountered.

Key words Monte-Carlo simulation; Sodium cefetamet; Dosage regimen

收稿日期: 2012-01-06

作者简介: 毛旭东, 男, 生于1986年, 在读硕士研究生, 主要从事药代动力学研究。E-mail: mxd19861210@163.com

*通讯作者, 程强, 男, 研究员, E-mail: vigdru@vip.163.com

头孢类抗生素是目前国内使用最为广泛的一类时间依赖性抗生素,据统计,2009年,全国重点城市样本医院使用的头孢类抗生素份额占到了抗感染类药物总销售额的46.42%。因此,如何恰到好处地合理使用抗生素,避免耐药菌的产生,是当前面临的一个重要问题。国外采用蒙特卡罗模型^[1]结合药效学-药动力学参数,计算出抗生素在临床上不同给药方案下的治疗成功概率(PTA)^[2]。此法可以直观的为临床给药方案提供理论依据。同时,在减少抗生素用量的前提下,也避免了因用药不足造成的治疗失败。

蒙特卡罗模型是20世纪40年代发展起来的一种以概率统计理论为指导的重要数值计算方法,它采用不同统计取样技术(如随机数字,伪随机数字)来提供定量问题的近似解决方案,其基本思想为:当所求解的问题是某种随机事件出现的概率,或者是某个随机变量的期望值时,通过某种实验的方法,以这种事件出现的频率来估计这一随机事件的概率,并将其作为问题的解^[3]。

本实验旨通过蒙特卡罗模型对注射用头孢他美钠进行PK-PD研究,探索其合理的给药方案,为头孢他美钠的临床试验提供参考。

1 材料及动物

1.1 药物及试剂

注射用头孢他美钠,批号:080908,规格:1g/瓶;头孢他美钠工作对照品,白色粉末,含量90.9%(以头孢他美计),均由四川抗菌素工业研究所提供。高氯酸,分析纯,批号:20071022,天津市东方化工厂生产;乙腈,HPLC级,批号:070605,Fisher;双蒸水,自制;灭菌注射用水,批号:B070513A,四川科伦药业股份有限公司

1.2 仪器

日本岛津公司LC-2010c高效液相色谱仪,N2000色谱工作站;TGL-16B台式高速离心沉淀器,上海安亭科学仪器厂生产;WH-1型旋涡混合器;赛多利斯BS224S电子天平;伊莱克斯冰箱;。

1.3 动物

Beagle犬6只,购自上海市新冈实验动物场,雌雄各半,体重6~8kg,实验前检疫两周。

2 实验方法

2.1 给药方案

实验分2个剂量组,分别为190mg/只和264mg/只(分别相当于180mg和250mg头孢他美)。动物给药采用2×2交叉法,洗净期为1周。6只健康beagle犬随机

分为A、B 2组,每组3只,雌雄均有,实验前动物禁食12h,两组动物分别在每个给药周期的给药前及给药后0.083、0.17、0.33、0.66、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、24h后肢静脉采血3ml,离心分离血清后置-20℃冰箱保存,待测,动物分组与给药见表1。

2.2 血样处理及测定方法

取血清0.2mL,加入0.5mol/L高氯酸0.4mL,旋涡沉淀蛋白1min,15000r/min离心10min,取上清液进样20μL,得头孢他美峰面积,以外标法按标准曲线计算即得。

血药浓度测定采用自行建立的HPLC-UV法测定,色谱柱:Hypersil BDS C₁₈色谱柱,规格,200mm×4.6mm id,5μm,柱号E1814014;流动相:乙腈-高氯酸(4mmol/L)=15:85;检测波长:265nm;柱温:35℃;流速:1mL/min;进样量:20μL。方法学结果显示,头孢他美钠在1.25~3000μg/mL范围内线性良好($r=0.9998$),最低定量限为1.25μg/mL,回收率在95%~105%之间,日间和日内精密密度RSD<10%。

2.3 资料统计

头孢他美钠药动学数据统计采用SPSS 17.0程序进行计算,药动学参数采用Winnolin5.2程序进行计算,头孢他美平均血清蛋白结合率以22%计(摘自盐酸头孢他美酯片药品说明书)。

头孢他美钠体外药敏实验及常见菌种的MIC₉₀值摘自本所头孢他美钠药效学研究资料,结果见表2。

2.4 蒙特卡罗概率计算

头孢他美属于时间依赖性抗生素,根据文献报导^[4-11],PK-PD参数以体内游离药物浓度超过相应MIC₉₀的时间占整个给药时间间隔的百分率($f\%T>MIC_{90}=fT>MIC/DI\times 100\%$)表示。为与临床要求相结合,本实验在PK实验基础上模拟了静脉注射与间歇静脉滴注头孢他美钠在不同的给药间隔下的PK-PD参数。以 $f\%T>MIC_{90}\geq 50\%$ (达到杀菌作用)和 $f\%T>MIC_{90}\geq 65\%$ (达到最大杀菌速率)为目标^[7,10],

表1 动物分组及给药
Tab. 1 animal group and administration

	A组	B组
第一周	头孢他美钠 190mg/只 (iv)	头孢他美钠 264mg/只 (iv)
第二周	头孢他美钠 264mg/只 (iv)	头孢他美钠 190mg/只 (iv)

表2 头孢他美钠对常见菌种的MIC₉₀
Tab. 2 the MIC₉₀ of common bacteria for sodium cefetamet

菌种	MIC ₉₀ (mg/L)
金葡菌(非产酶株)	8
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)	4
凝固酶阴性葡萄球菌(非产酶株)	8
凝固酶阴性葡萄球菌(甲氧西林敏感MSSA)	16
化脓性链球菌	2
肺炎链球菌	4
大肠埃希菌	2
肺炎克雷伯菌(产BETA内酰胺酶)	2
肺炎克雷伯菌	0.5
普通变形杆菌30株(其中产BETA内酰胺酶20株)	8
产气肠杆菌(产BETA内酰胺酶)	4
阴沟肠杆菌40株(其中产BETA内酰胺酶30株)	4
卡他布兰汉菌(产BETA内酰胺酶)	4
流感嗜血杆菌(产BETA内酰胺酶)	8
淋球菌(产BETA内酰胺酶)	0.5

用水晶球软件进行10000次蒙特卡罗计算(其中MIC₉₀值服从一般随机分布,药动学参数服从对数正态分布,蛋白结合率服从平均分布)^[11],得到特定MIC₉₀的目标获得概率(probability of target attainment, PTA)。如设定合理给药方案的PTA≥90%,此时的MIC₉₀值即为该方案的敏感性折点(Breakpoint)^[12]。

3 结果

3.1 药动学结果

6只健康BEAGLE犬静注头孢他美钠平均药时曲线见图1,药动学参数见表3。经SPSS17.0进行方差分析表明,两剂量组的半衰期,表观分布容积和清除率无显著差异。经Winnolin5.2程序拟合,头孢他美药代动力学特征符合一室开放模型。

3.2 药效学结果

药效学研究结果表明,头孢他美钠对敏感菌的MIC₉₀值在0.5~8mg/L之间,对产酶耐药菌的MIC₉₀值在16~128mg/L之间,8~16mg/L为中介菌。其中对革兰

阳性菌的抗菌作用强于革兰阴性菌。

3.3 蒙特卡罗概率计算结果

本实验模拟了每日给药剂量1000mg,给药方案分别为静脉注射333mg, q8h; 3h间歇静脉滴注333mg, q8h; 3h间歇静脉滴注500mg, q12h与4h间歇静脉滴注333mg, q8h 四种不同的给药方案并进行PK-PD分析^[13-19]。采用水晶球软件对药动学参数进行10000次蒙特卡罗概率计算^[20-21],得出4种给药方案的PTA-MIC曲线,见图2。

通过对4种给药方案的PK-PD研究,得到不同给药方案敏感性折点的MIC₉₀值,结果见表4。

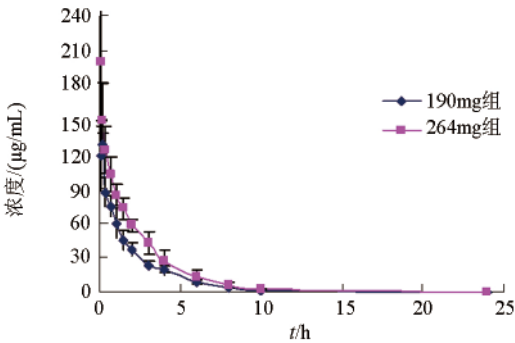


图1 两剂量组静注头孢他美钠平均药时曲线
Fig. 1 The average concentration-time curves for both groups i.v. sodium cefetamet

表3 两剂量组静注头孢他美钠平均药动学参数($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 The average PK parameters for both groups i.v. sodium cefetamet

平均药动学参数	190mg组	264mg组
AUC (h·μg/mL)	196.89±21.49	298.24±31.07
T _{1/2} (h)	1.21±0.24	1.27±0.51
V (mL/kg)	202.50±50.91	189.94±62.23
CL (mL/h/kg)	115.46±13.02	105.75±11.22
C _{max} (μg/mL)	116.57±26.36	176.46±45.50
CL/V (h)	0.59±0.11	0.60±0.19

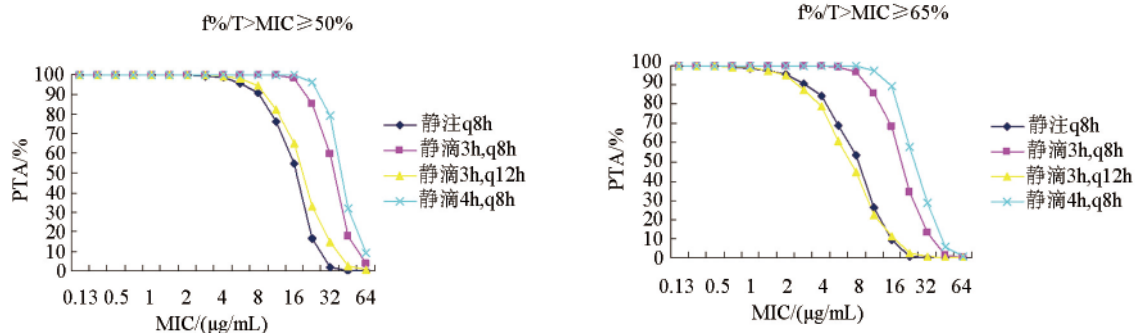


图2 $f\%T > MIC \geq 50\%$ 或 $f\%T > MIC \geq 65\%$ 时不同给药方案的PK-PD曲线
Fig. 2 the PK-PD curves for different dosage regimens as the $f\%T > MIC \geq 50\%$ or $f\%T > MIC \geq 65\%$

表4 4种不同给药方案的敏感性折点(MIC₉₀)Tab. 4 the susceptible breakpoints for four different dosage regimens(MIC₉₀)

期望目标	$f\%T > MIC_{90} \geq 50\%$	$f\%T > MIC_{90} \geq 65\%$
静注q8h	8	2
3h静滴q8h	16	8
3h静滴q12h	8	3
4h静滴q8h	24	12

4 讨论

过去,人们在研究抗生素合理用药时更多的是关注其药效学(PD)指标,忽略了药动学(PK)指标,造成临床实验结论与实验室实验结论经常存在很大的差异。随着药动学和药效学研究的深入,人们逐渐意识到了二者的联系,一方面,只有了解了药物浓度与效应之间的关系,PK研究才有意义;另一方面,PD研究没有考虑到药物在体内的动态变化对药效强度和药效持续时间的影响,得到的信息也是有缺陷的。因此,人们提出了将PK-PD相结合进行研究,利用PK-PD实验同时探讨机体对药物的作用以及药物对机体的作用,有助于更为全面和准确的了解药物的效应随剂量和时间改变而变化的规律。在抗生素领域,最常用的PD资料为MIC₉₀,根据MIC₉₀的大小,细菌敏感性可分为敏感,中介,耐药3类^[3,12]。敏感性折点是指PTA $\geq 90\%$ 的最大MIC₉₀值,以此作为预测治疗成功的阈值^[22-23]。

建立抗生素治疗成功的PK-PD目标,首先应当确定采用何种PK-PD指数。对于以 β -内酰胺类抗生素为代表的时间依赖性抗生素而言,应选择 $f\%T > MIC_{90}$ 为PK-PD指数。其次,确定体内产生杀菌活性并且不会出现耐药性的PK-PD指数范围。决定PK-PD指数范围的因素主要包括药物种类,蛋白结合,致病菌,有无中性粒细胞及感染部位等^[3]。文献表明^[7],头孢类抗生素在 $f\%T > MIC_{90} \geq 50\%$ 时达到杀菌作用,在 $f\%T > MIC_{90} \geq 65\%$ 时达到最大杀菌速率。

本实验根据所得头孢他美药动学和药效学数据,采用蒙特卡罗模型,对每个给药方案进行了10000次模拟,得到了其PTA及敏感性折点值。PTA-MIC曲线与敏感性折点值显示,静脉注射的折点值明显低于静脉滴注,q8h的折点值明显高于q12h,静脉滴注3h的折点值明显低于4h,提示在每日给药剂量不变的条件下,以静脉滴注方式,缩短每次给药间隔,增加每次滴注时间,更有利于获得满意的治疗效果。根据药效学申报资料中MIC₉₀数据,在

治疗敏感菌(0.5~8mg/L)感染时,若选择 $f\%T > MIC_{90} \geq 50\%$ 为治疗目标,则四种给药方案均可行,考虑到剂量增大后副作用的产生和患者的顺应性问题,推荐静脉注射q8h或3h静脉滴注q12h的给药方案。若选择 $f\%T > MIC_{90} \geq 65\%$ 为治疗目标,则8h静脉注射与3h静脉滴注q12h的给药方案已经无法满足所有治疗要求,因此推荐3h静脉滴注q8h的给药方案。在治疗耐药菌(16~128mg/L)感染时,只有4h静脉滴注q8h给药方案勉强能满足治疗要求,建议更换其它种类的抗生素或加大剂量进行治疗。总之,临床应用时应根据病人具体的感染情况和期望获得的目标,来选择相应的给药方案。

参 考 文 献

- [1] 杨帆. 蒙特卡罗模拟法在抗微生物药物药动学和药效学研究中的应用[J]. 抗感染药学, 2010, 7(1): 15-18.
- [2] Shi Jun. Integretion of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibacterial drug development and pharmacotherapy[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2007, 12(10): 1099-1112.
- [3] 张波, 朱珠. 蒙特卡罗模拟在抗生素药动学和药效学中的应用[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(4): 241-244.
- [4] Bulitta J B, Duffull S B, Kinzig-Schippers M, *et al.* Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(7): 2497-2507.
- [5] Bergen P J, Bulitta J B, 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.
- [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]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 13-22.
- [7] Bulitta J B, Landersdorfer C B, Huttner S J, *et al.* Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1275-1282.
- [8] Vinks A A, van Rossem R N, Mathot R A A, *et al.* Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and

- patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3049-3055.
- [9] Henwood C J, Livermore D M, James D, *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the british society for antimicrobial chemotherapy disc susceptibility test[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47: 789-799.
- [10] Li C H, Kuti J L, Nightingale C H, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56:388-395.
- [11] Mouton J W, Dudley M N, Cars O, *et al.* Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55: 601-607.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twentieth informational supplement[S]. CLSI documents M100-S20-U. CLSI, 2010.
- [13] 陈茂荣, 童荣生, 刘中均. 抗菌药物静脉滴注给药方案的设计原理和方法[J]. 中国药业, 2007, 16(5): 1-3.
- [14] Lomaestro B M, Drusano G L. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a monte carlo simulation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1): 461-463.
- [15] Mouton J W, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, *et al.* Use of Monte Carlo simulation to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(5): 1713-1718.
- [16] Krueger W A, Bulitta J B, Kinzig-Schippers M, *et al.* Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(5): 1881-1889.
- [17] Goutelle S, Bourguignon L, Maire P H, *et al.* Population modeling and Monte Carlo simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of rifampin in lungs[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(7): 2974-2981.
- [18] Lodise T P, Lomaestro B Jr, Rodvold K A, *et al.* Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazoctam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(12): 4718-4724.
- [19] 毛静怡. 用PK/PD的理论分析抗菌药物的给药间隔[J]. 天津医药, 2007, 35(7): 547.
- [20] Wang Z P, Kim S, Quinney S K, *et al.* Non-compartment model to compartment model pharmacokinetics transformation meta-analysis: A multivariate nonlinear mixed model[J]. *BMC Syst Biol*, 2010, 4(1): 58-65.
- [21] Kuti J, 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.
- [22] Sugihara K, Sugihara C, Matsushita Y, *et al.* *In vivo* pharmacodynamic activity of tomopenem (formerly CS-023) against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(12): 5298-5302.
- [23] Frei C R, Wiederhold N P, Burgess D S. Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic/ pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61: 621-628.