

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.014

基于群体药代动力学软件优化重症感染患者万古霉素给药方案分析

王宁¹, 陈聪琴², 黄洁¹, 陈虹¹, 卞晓岚¹, 方洁^{1△}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 2. 厦门大学附属心血管医院, 福建 厦门 361000)

摘要:目的 分析群体药代动力学软件在优化重症感染患者万古霉素给药方案中的应用价值。方法 选取上海交通大学医学院附属瑞金医院2014年2月10日至2016年12月31日使用万古霉素的重症感染成人患者137例,随机分为经验给药方案(EVR)组(65例)和优化给药方案(OVR)组(72例)。EVR组根据患者情况经验性制订给药方案,并于稳态后采用荧光偏振免疫法测定万古霉素谷浓度。OVR组采用经典药代动力学软件 Vancomycin Calculator(Advanced Vancomycin Pharmacokinetics Tool)计算万古霉素初始给药剂量及初始预测谷浓度,使用群体药代动力学软件 JPKD(Java PK for Desktop)校正,并预测稳态谷浓度,同时测定万古霉素实际稳态谷浓度。采用回归分析法计算 OVR 组谷浓度预测值与实测值的相关性;比较两组的目标谷浓度达标率及不良反应发生率。结果 OVR 组稳态谷浓度预测值与实测值相关性良好($r=0.784, P<0.001$);OVR 组目标谷浓度达标率优于 EVR 组(62.50%比40.00%, $P=0.010$);两组肾毒性或其他不良反应发生率无显著差异。结论 结合 Vancomycin Calculator 及 JPKD 软件的万古霉素优化给药法可为重症感染患者制订安全有效的个体化给药方案。

关键词: 万古霉素;群体药代动力学软件;血药浓度监测;个体化给药方案;药学服务

中图分类号:R95;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0047-04

Optimizing Vancomycin Dosage for Severely Infected Patients Based on Population Pharmacokinetics Software

WANG Ning¹, CHEN Congqin², HUANG Jie¹, CHEN Hong¹, BIAN Xiaolan¹, FANG Jie¹

(1. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200025; 2. Xiamen Cardiovascular Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361000)

Abstract: Objective To analyze the application value of population pharmacokinetic software in optimizing vancomycin dosage regimen in severely infected patients. **Methods** A total of 137 severely infected adult patients treated with vancomycin from February 10, 2014 to December 31, 2016 in Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were selected and randomly divided them into the empirical vancomycin regimen(EVR) group(65 cases) and optimized vancomycin regimen(OVR) group(72 cases). The EVR group made an empirical dosing plan based on the patient's condition, and after steady-state, fluorescence polarization immunoassay was used to determine the vancomycin trough concentration. The advanced vancomycin pharmacokinetics tool, Vancomycin Calculator(VC), was used in the OVR group to calculate the initial dosage of vancomycin and the initial prediction of vancomycin trough concentration; the population pharmacokinetic software Java PK for Desktop(JPKD) was used to calibrate and predict the steady-state trough concentration, and measure the actual steady-state trough concentration of vancomycin at the same time. The regression analysis method was used to calculate the correlation between the predicted trough concentration and the actual trough concentration in the OVR group; the target trough concentration compliance rate and the incidence rate of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** In the OVR group, the predicted and actual trough vancomycin concentrations were significantly correlated($r=0.784, P<0.001$). The target trough concentration attainment rate in the OVR group was better than that in the EVR group(62.50% vs. 40.00%, $P=0.010$); there was no significant difference in the incidence of nephrotoxicity or other adverse reactions between the two groups. **Conclusion** The optimized vancomycin administration method combined with VC and JPKD software can formulate a safe and effective individualized dosage regimen for severely infected patients.

Key words: vancomycin; population pharmacokinetics software; blood concentration monitoring; individual treatment programs; pharmaceutical service

万古霉素属糖肽类抗生素,是临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)感染的一线药物^[1]。万古霉素有时间依赖性,治疗窗窄,且有一定肾毒性^[2-4]。监测万古霉素血药浓度可保证其有效性及安全性,临床使用中万古霉素谷浓度应控制在10~20 mg/L,对于MRSA引起的复杂及重症感染,建议谷浓度维持在15~20 mg/L^[3,5]。但由

于万古霉素在不同人群中的药代动力学(PK)差异较大,根据药品说明书等传统经验性给药方法常无法达到满意的目标谷浓度^[6]。随着群体PK的发展,近年来出现了一系列自动化程度高、操作简便、促进精准化个体给药的用药辅助软件,如 Vancomycin Calculator(Advanced Vancomycin Pharmacokinetics Tool)^[7]、JPKD(Java PK for Desktop)^[8]、Smartdose^[9]等。本研究中通过比较患者万古

第一作者:王宁,女,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)wn40283@rjh.com.cn。

[△]通信作者:方洁,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学(抗感染),(电子信箱)13916730218@139.com。

霉素目标谷浓度达标率及不良反应发生率等指标,考察结合 Vancomycin Calculator 软件(以下简称 VC 软件)及 JPKD 软件的万古霉素给药方法在优化重症感染患者个体化给药方案中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄不小于 18 岁;符合重症感染的诊断标准(参考重症脓毒症诊断标准)^[10];在瑞金医院开始使用万古霉素且有稳态谷浓度测定数据。

排除标准:接受血液透析或腹膜透析;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取瑞金医院重症医学科一病区及呼吸重症监护室 2014 年 2 月 10 日至 2016 年 12 月 31 日收治的使用注射用盐酸万古霉素(商品名稳可信,规格为每瓶 500 mg)治疗的重症感染患者,随机分为经验给药方案(EVR)组和根据 VC 软件、JPKD 软件计算校正给药剂量及给药方法的优化给药方案(OVR)组。共纳入 137 例患者,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	OVR 组($n=72$)	EVR 组($n=65$)	P 值
性别(男/女,例)	44/28	36/29	0.603
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.14 $\pm$ 15.59	62.87 $\pm$ 13.72	0.615
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	166.23 $\pm$ 8.27	166.68 $\pm$ 8.64	0.756
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	61.37 $\pm$ 8.23	63.88 $\pm$ 8.48	0.081
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.24 $\pm$ 3.41	23.03 $\pm$ 2.95	0.151
基线肌酐值($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	69.44 $\pm$ 65.68	87.68 $\pm$ 85.12	0.160
预估 CCr($\bar{x} \pm s$, mL/min)	74.41 $\pm$ 30.54	71.09 $\pm$ 26.39	0.499
V_d ($\bar{x} \pm s$, L/kg)	0.80 $\pm$ 0.09	0.80 $\pm$ 0.09	0.737
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	13.25 $\pm$ 4.91	14.17 $\pm$ 4.73	0.022
基础疾病			
肺部感染	21	18	0.849
(例) 重症急性胰腺炎	9	15	0.104
腹腔感染	12	14	0.468
AECOPD	9	6	0.541
缺血性脑卒中	4	4	-
急性肾损伤	11	10	1.000
呼吸窘迫综合征	24	25	0.532
脓毒血症	36	29	0.529
感染性休克	17	16	0.891
多器官衰竭	21	23	0.436
其他	4	4	
分离革兰阳性病原菌(例)	35	32	
MRSA	16	15	0.905
CNS	8	11	0.326
肠球菌	11	12	0.619

注: BMI 为体质量指数, APACHE 为急性生理与慢性健康状况评分, AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, CNS 为凝固酶阴性葡萄球菌。

1.2 方法

1.2.1 稳态谷浓度测定

两组患者均在万古霉素给药第 3 天或第 4 天给药前 30 min 采集静脉血, 采用 ARCHITECT PLUS i2000 SR 型全自动化学发光免疫分析仪(美国 Abbott 公司)测定万古霉素的谷浓度, 每次测定均伴质量控制。

1.2.2 给药方案确定

EVR 组: 根据患者感染部位、年龄、体质量、肌酐清除率(CCr)等, 由临床医师经验性给予万古霉素的负荷剂量和维持剂量。

OVR 组: 根据患者年龄、体质量、身高、肌酐、目标谷浓度等信息, 利用 VC 软件及 JPKD 软件计算并校正调整给药方案, 计算预测稳态谷浓度。例如, 患者, 男, 72 岁, 身高 175 cm, 体质量 55 kg, 血肌酐 105 μ mol/L, 因水肿明显且高龄, 表观分布容积(V_d)取 1 L/kg。代入 VC 软件, 目标谷浓度取 15 ~ 20 μ g/mL, 计算出初始给药剂量为 1.25 g, 每 24 h 1 次, 静脉滴注时间为 1 h, 初始预测谷浓度为 15.6 μ g/mL。因临床很难达到, 故将上述数据代入 JPKD 软件, 预测每次 0.5 g、每 12 h 1 次给药时, 可能达到的稳态谷浓度为 15.34 μ g/mL, 同样处于目标浓度区间。故采用后一用药方案。

1.2.3 VC 软件及 JPKD 软件应用

VC 软件是将经典 PK 公式做成网络版程序^[11], 将患者的基本信息(年龄、性别、身高、体质量、血肌酐值)代入该软件, 设定目标稳态谷浓度范围(10 ~ 15 μ g/mL 或 15 ~ 20 μ g/mL), 即可计算出初始给药剂量, 并可得万古霉素的清除率(CL)和 V_d ^[12-13]。计算方法为 $CL_{van}(mL/min) = CCr \times 0.689 + 3.66$ 。 V_d 根据 CCr 大小确定: CCr > 60 mL/min 时, V_d 为 0.72 L/kg; CCr 为 10 ~ 60 mL/min 时, V_d 为 0.89 L/kg, CCr < 10 mL/min 时, V_d 为 0.9 L/kg。若患者存在明显水肿, 胸、腹腔积液或正在进行液体复苏, 则 V_d 取 1 L/kg。

JPKD 软件是一款可用于临床 PK 服务或治疗药物监测(TDM)的群体 PK 软件, 自带包括万古霉素在内的 15 种需行 TDM 的药物 PK 模型, 根据患者的基本信息(年龄、性别、体质量、血肌酐值、给药剂量及血药浓度), 采用 Bayesian 法预估该患者的 PK/PD(药效动力学)参数, 继而调整剂量。Bayesian 法是将群体参数模型和当前患者的准确参数相结合, 最大限度地利用患者参数, 计算出给药方案的预测浓度, 并利用 TDM 监测结果计算患者可能发生的病理生理状态改变对 PK 参数的影响, 从而做出“动态预测”, 为调整给药方案提供依据。

1.2.4 肾毒性

万古霉素治疗过程中, 若肌酐值较基线水平增幅高于 50% 或升高超 0.5 mg/L 时, 则定义为万古霉素导致

的肾毒性^[14]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示;对稳态谷浓度的预测值和实测值进行双变量相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OVR 组给药方案优化结果

OVR 组平均初始预测日剂量为 (1.68 ± 0.60) g, 平均初始预测日药品金额为 (70.61 ± 2.31) 美元, 平均初始预测谷浓度为 (14.22 ± 2.31) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。根据 VC 软件计算的给药剂量, 结合实际情况, 对其中 52 例患者的给药方案进行调整, 并将相关数据代入 JPKD 软件进行校正, 校正后的平均日剂量为 (1.52 ± 0.46) g, 平均日药品金额为 (56.28 ± 16.68) 美元, 预测目标谷浓度为 (14.17 ± 4.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。校正前后平均预测谷浓度 ($P = 0.930$) 及平均日剂量 ($P = 0.070$) 无显著差异, 校正后的平均日药品金额显著低于校正前 ($P < 0.001$)。

2.2 OVR 组稳态谷浓度预测值与实测值的相关性

OVR 组稳态谷浓度实测值为 (13.27 ± 5.85) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 预测值为 (14.17 ± 4.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 两者相关性良好 ($r = 0.784$, $P < 0.001$)。详见图 1。

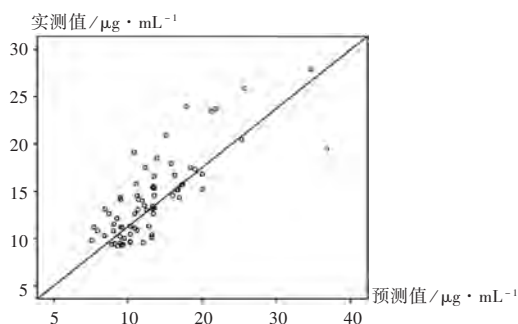


图 1 稳态谷浓度实测值与预测值的相关性

2.3 目标谷浓度达标率

结果见表 2。

表 2 万古霉素实测谷浓度分布情况[例(%)]

谷浓度	OVR 组	EVR 组	P 值
< 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1 (1.39)	8 (12.31)	0.013
5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	20 (27.78)	25 (38.46)	0.206
10 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	45 (62.50)	26 (40.00)	0.010
> 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6 (8.33)	6 (9.23)	1.000

2.4 两组给药方案安全性比较

OVR 组与 EVR 组万古霉素使用疗程无显著差异 [(13.05 ± 6.39) d 比 (14.81 ± 9.00) d], 治疗过程中万古霉素肾毒性发生率相当 (17.33% 比 15.38%), 患者发生肾损伤后, 重新根据其血药浓度监测结果, 结合 VC 软件及 JPKD 软件调整剂量。OVR 组中有 1 例患者发生过敏性红斑皮疹。未发现其他过敏性症状或耳毒性等不良反应。

3 讨论

万古霉素治疗窗窄、个体差异大, TDM 可保证其使用过程中的安全性和有效性^[14]。近年来, 为了更精准地进行个体化给药, 开发了系列基于群体 PK 的万古霉素个体化用药辅助决策工具。

本研究中同时测定了患者的实际稳态谷浓度, 发现 OVR 组患者稳态谷浓度的预测值与实测值相关性良好 ($r = 0.784$, $P < 0.001$), 进一步证实了采用 VC 软件与 JPKD 软件相结合的方法具有很好的血药谷浓度预测价值。

本研究结果显示, OVR 组的目标谷浓度达标率明显优于 EVR 组 (62.50% 比 40.00%, $P = 0.010$), 证实了 VC 软件与 JPKD 软件相结合的优化给药方法在达到临床疗效要求的谷浓度上较经验用药具有显著的优越性。同时, 本研究中发现, 两组肾毒性等不良反应发生率无显著差异, 证实了 VC 软件与 JPKD 软件相结合优化给药方法的安全性。

综上所述, 结合 VC 软件与 JPKD 软件的万古霉素优化给药法, 可为重症感染患者制订安全有效的个体化给药方案。

参考文献:

- [1] 张旭, 董怀怀, 吴海英, 等. 52 例住院患者万古霉素临床应用分析[J]. 中国药业, 2019, 28(16): 94-96.
- [2] DIEKMA DJ, PFALLER MA, SCHMITZ FJ, et al. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility if isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(Suppl 2): S114-S132.
- [3] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52: e18-e55.
- [4] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66: 82-98.
- [5] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [6] 方洁, 何乐, 程齐俭. 中国成人万古霉素给药剂量的商榷[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(4): 291-294.
- [7] ANON. Vancomycin calculator: Advanced vancomycin pharmacokinetics tool[EB/OL]. [2019-09-09]. <http://clincalc.com/Vancomycin/>.
- [8] LEE Y. JPKD[CP/OL]. (2013-09-15) [2019-09-09]. <http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/>.