

万古霉素个体化给药方案的研究进展及展望^Δ

孔令提*,石庆平[#](蚌埠医学院第一附属医院药剂科,安徽蚌埠 233004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-1005-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.34

摘要 目的:为临床制订万古霉素的个体化给药方案提供参考。方法:以“万古霉素”“药动学”“药效学”“Vancomycin”“Pharmacokinetics”“Therapeutic drug monitoring”等为关键词,组合查询2000—2017年在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献,从药动学、药效学和个体化给药等方面对万古霉素目前在临床应用中的现状进行综述,并对理想的万古霉素个体化给药方案进行展望。结果:共检索到相关文献1 986篇,其中有效文献32篇。万古霉素药动学特性受个体年龄、肥胖和肾功能等多种因素影响,从而导致疗效的个体差异。评价其药效最佳的指标为药-时曲线下面积/最低抑菌浓度,但是该值所需样品数量较大,临床为了应用方便,一般以其稳态血药谷浓度作为参考。蒙特卡罗模拟和群体药动学软件已开始应用于万古霉素的个体化给药,发现不同患者群体应采用不同的给药方案,目前已有学者根据群体药动学模型对其初始剂量进行设计,并实现了预测值与实测值的显著相关。结论:理想的个体化给药方案应首先根据群体药动学模型结合患者个体生理指标,设计初始给药方案,然后在用药过程中及时根据治疗药物监测结果进行调整,期间密切进行药学监护,将极大提高其治疗有效率,并减少不良反应发生率。

关键词 万古霉素;药动学;药效学;血药浓度监测;个体化给药;方案

万古霉素属于糖肽类抗生素,在20世纪50年代首先从链霉菌中分离得到,其作用机制主要是通过阻碍细菌细胞壁的合成导致致病菌死亡,临床上主要用于治疗严重革兰氏阳性菌感染,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染^[1]。然而,由于万古霉素具有治疗窗窄、治疗指数低、个体化差异大、肾毒性和耳毒性等特点,限制了其临床应用^[2]。万古霉素在临床上如果不能做到合理使用,会导致疗效欠佳的同时引起细菌的耐药性增加^[3]。自20世纪80年代发现万古霉素耐药性肠球菌以来,万古霉素耐药细菌呈现出不断增长的趋势,如某院耐万古霉素屎肠球菌占检出多重耐药菌的8.26%,已成为院内感染的最主要的病原菌之一^[4]。因此,如何促

进万古霉素的临床合理应用已引起医药界的高度关注^[5]。

随着现代药动学/药效学(PK/PD)理论在临床中的发展,可将其用于传统用药方案的调整,抗菌药物给药方案可据此得到优化,从而在获得最佳的临床抗感染效果的同时减少不良反应的发生率,并且可减少细菌耐药的产生^[6]。PK/PD研究已成为目前抗菌药物治疗中的研究热点,在临床评价抗菌药物的抗菌效果和制订或调整抗菌药物优化给药方案时可以提供重要理论参考^[7]。

笔者以“万古霉素”“药动学”“药效学”“Vancomycin”“Pharmacokinetics”“Therapeutic drug monitoring”等为关键词,组合查询2000—2017年在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相

比较研究及启示[J].生态经济,2015,31(12):102-106.
[9] 张烁.基于循环经济的家庭废弃药品逆向物流研究[D].大连:大连交通大学,2014.
[10] 余福茂,钟永光,沈祖志.考虑政府引导激励的电子废弃物回收处理决策模型研究[J].中国管理科学,2014,22(5):131-137.
[11] 孙浩,张桂乾,钟永化,等.政府补贴下制造商回收的多期闭环供应链网络均衡[J].中国管理科学,2015,23(1):56-64.
[12] 景娜娜,陈乃鸿.过期药品逆向物流网络优化研巧及应用

[J].南京广播电视大学学报,2015,79(2):90-94.
[13] 翟高峰.家庭过期药品回收现状与对策研究[J].中国药物经济学,2016,9(9):29-31.
[14] 何建昆.广药集团回收过期药品活动社会效益显著[N].科技日报两会特刊,2013-03-15(012).
[15] 吴艳红,师冬菊,詹碧华.药品回收的瓶颈及解决措施研究[J].中国卫生事业管理,2013(10):746-748.
[16] 郝厚梅.过期药品回收的物流网络体系研究[D].重庆:重庆交通大学,2016.
[17] 李俊,陈绍成.国家基本药物制度下我国药品流通环节存在的问题及应对策略[J].中国药房,2016,27(3):289-291.
[18] 赵建军,孙静,刘远立.我国药品流通领域存在的问题及对策研究[J].中国药房,2017,28(18):2459-2463.

Δ基金项目:安徽省教育厅2014年度高等教育振兴计划人才项目(No.皖教秘人[2014]181号)

*副主任药师,博士。研究方向:临床药学、药动学。电话:0552-3086297。E-mail:konglingti@163.com

[#]通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0552-3086246。E-mail:sir_shi@126.com

(收稿日期:2018-01-01 修回日期:2018-02-22)
(编辑:刘明伟)

关文献1 986篇,其中有效文献32篇。本文从药动学、药效学和个体化给药等方面对万古霉素目前在临床应用中的现状进行综述,分析单纯依赖血药浓度监测调整剂量的不足,在此基础上,结合万古霉素PK/PD方面的研究,对理想化的万古霉素个体给药方案进行展望,以促进其用药合理性。

1 万古霉素PK特点

万古霉素口服生物利用度较低,仅约5%,口服给药时一般仅用于伪膜性肠炎的治疗^[8]。万古霉素静滴给药后在体内呈二室模型,具有 α 相(分布)和 β 相(消除),其中 α 相约0.5~1 h, β 相约6~12 h,蛋白结合率在10%~50%之间,主要以原型经肾小球滤过清除。肾功能正常者,半衰期为4~6 h;肾功能不全者,半衰期延长,体内血药浓度升高,可使药物的肾毒性增加^[1,8]。万古霉素是一种亲水性抗生素,其药动学特性可受多种因素影响,如年龄、肥胖、水肿、合并药物、肾功能损伤、肾脏替代治疗、特殊疾病如败血症等均可使万古霉素的表观分布容积(Vd)和清除率(CL)发生变化,从而导致PK方面的个体差异^[9-10]。

2 万古霉素PD评价

对于时间依赖型抗生素来说,抗菌药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)所占的时间(%T>MIC)常用作评价该类型抗菌药物的药效学指标,为了使该值尽可能达标,目前万古霉素说明书中规定其静脉滴注持续时间应大于1 h。但是,由于万古霉素是一种具有抗生素后效应的时间依赖型抗生素,因此评价其药效最直接、应用最广泛的指标为药-时曲线下面积(AUC)与MIC的比值,即AUC/MIC^[11-12]。

Moise-Broder PA等^[13]研究了108例MRSA肺炎患者中万古霉素AUC/MIC值与临床疗效之间的关系,结果发现,当AUC/MIC \geq 400时临床疗效良好,而当AUC/MIC $<$ 400时疗效欠佳,不良反应发生率和患者死亡率均增加。Neely MN等^[14]提出,AUC可用于预测万古霉素肾毒性,如果AUC $>$ 700(mg·h)/L,则造成的肾损害风险将大大增加。但是,此方法计算相对复杂且所需样品数量较大,临床为了应用方便,一般以万古霉素稳态血药谷浓度(Css)作为参考,用于评价其能否起到有效的抗菌效果^[1-2]。

根据万古霉素临床使用相关指南^[15-16]和专家共识^[1],在万古霉素使用期间对其进行血药浓度监测,测定其Css是保证其用药有效性、安全性最实用的方法。万古霉素给药后经4~5个半衰期达到Css,达稳态后在下次给药前30 min采集血清样本,临床上应控制Css在10~20 μ g/mL。对于MRSA引起的复杂及重症感染(如脑膜炎、血液感染、重症肺炎及感染性心内膜炎等),建议将Css维持在15~20 μ g/mL^[15]。此外,Cardile AP等^[17]发现,在万古霉素的治疗过程中,临床药师积极干预可

以使Css缩短达到目标值的时间,显著提升了临床获益,肯定了临床药师在其中的作用。

但是,仅仅根据Css调整万古霉素的给药剂量,其与临床疗效评价两者的相关性有时欠一致。如Hale CM等^[18]和Seabury RW等^[19]研究发现,与Css为10~14.9 μ g/mL比较,Css升高至15~20 μ g/mL后AUC/MIC \geq 400的达标率并没有增加,相反增加了引起肾毒性的风险。特别是重症感染患者,由于特殊的病理生理状态导致万古霉素在其体内的药动学发生很大变化,有必要根据重症感染患者特殊的病理生理状态,设计针对该群体的个体化给药方案,且在治疗过程中适时调整^[20]。

3 万古霉素的个体化给药设计方法研究

近年来,随着定量药理学和计算机信息技术的应用,药物临床研究中的计算机模拟技术愈加引起人们的关注,美国FDA现提倡用计算机模拟技术来制订临床的给药方案。通过模拟,可以充分揭示变量和假设对结果的影响,用于预测和评价不同研究方案可能产生的结果,为方案的制订提供客观证据。如蒙特卡罗模拟(Monte-Carlo simulate)和群体药动学软件已经开始应用于万古霉素的个体化给药。

3.1 基于文献采用蒙特卡罗方法模拟优化给药方案

一般认为,给药方案对病原菌达到目标阈值的期望概率,即累积反应分数(CFR)大于90%时才能够达到抗菌效果。

孙芳^[21]从已发表文献中获得万古霉素在重症监护病房(ICU)患者中的药动学参数,从欧洲EUCAST网站(www.eucast.org)获得MRSA对其MIC的分布。假定药动学参数服从对数正态分布,MIC服从离散分布,以AUC/MIC $>$ 400为靶值,设置10 000例的运行次数,采用蒙特卡罗模拟法计算不同给药方案的CFR,发现500、750、1 000 mg/bid 3种给药方案的CFR值分别为79.35%、94.97%、98.62%,表明对于MRSA感染经验治疗时给予万古霉素750 mg/bid的给药方案合理。在该方案的基础上,应具体结合患者药敏试验结果、年龄、体质量和肝肾功能等临床情况,对给药方案进行调整,从而制订针对该患者的个体化给药方案。

刘畅等^[22]将万古霉素药动学参数结合其对粪肠球菌、屎肠球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌的体外药效学数据进行蒙特卡罗模拟,同样设置药动学参数服从对数正态分布,MIC服从离散分布,以AUC/MIC \geq 400为靶值,运行5 000例,比较不同给药方案对4种革兰氏阳性球菌的CFR,从而得出推荐给药方案如下:感染表皮葡萄球菌时,使用3 500 mg/d给药方案;感染金黄色葡萄球菌或屎肠球菌时,使用2 500 mg/d方案;感染粪肠球菌时,使用3 000 mg/d方案。

张宏亮等^[23]根据万古霉素的儿童PK/PD模型,对不同剂量的万古霉素给药方案进行蒙特卡罗模拟,发现随

着万古霉素的日剂量增加,AUC/MIC>400的达标率亦相应增加。建议当MIC为0.5 mg/L时,万古霉素的经验治疗剂量应大于35 mg/(kg·d);当MIC为1.0 mg/L时,推荐剂量应大于65 mg/(kg·d);当MIC≥2.0 mg/L时,将难以达到AUC/MIC>400的靶值,应考虑选用其他抗菌药物进行治疗。

3.2 特定群体的群体药动学研究

Álvarez O等^[24]对针对41例严重脓毒症患者进行了一项为期22个月的即时性队列研究,分为A组(正常剂量)、B组(负荷剂量,25~30 mg/kg)和C组(基于该群体药动学参数调整给予负荷剂量)。结果发现,A、B、C组C_{ss}的达标率分别为5%、9%、83%,AUC/MIC≥400的达标率分别为11%、46%、92%,两种药理学评价指标结果均显示C组与A、B组有显著性差异,表明在万古霉素给药时应充分考虑不同患者群体的药动学参数,选择合适的初始剂量。

Cies JJ等^[25]研究了万古霉素在12例接受静脉-动脉或静脉-静脉体外生命支持的新生儿中的群体PK/PD,发现万古霉素在该群体中具有更快的CL,从而导致体内血药浓度偏低,建议给予更高的初始剂量或缩短给药间隔。

Gomez DS等^[26]前瞻性地对13例儿童烧伤患者给予万古霉素后进行PK/PD研究发现,由于血浆CL和V_d的增加,导致53%的样品浓度低于10 μg/mL,在MIC为0.5、1、2、4 mg/L时,AUC/MIC>400的达标率分别为93.3%、66.7%、33.3%、3.3%。为达到AUC/MIC>400的靶值,建议初始剂量为90~100 mg/(kg·d),但是其有效性和安全性尚需临床实践进一步证实。

3.3 个体化初始给药方案设计

方洁等^[27]采用经典药动学软件Vancomycin Calculator(Advanced vancomycin pharmacokinetics calculator)和群体药动学软件Java PK for desktop(JPKD)相结合的方法,根据患者个体情况(性别、年龄、身高、体质量、肌酐值、疾病状况),计算万古霉素的初始给药剂量、初始预测浓度,利用贝叶斯(Bayesian)反馈法确定实际给药剂量,计算实际给药剂量的C_{ss}预测值,用药5个半衰期后测得实测值,发现预测值与实测值呈显著相关($P<0.001$),表明将经典药动学软件和群体药动学软件相结合的方法可用于患者万古霉素给药方案的初始设计。

4 结语

抗菌药物的临床疗效不但与其抗菌活性有关,还与其给药方案有关,合理的给药方案应该参考抗菌药物的PK/PD特征来制订,使抗菌药物达到最佳的临床效果^[28]。只有将药动学与药效学结合起来研究药物剂量、给药方式、药物浓度和效应等之间的关系,获得PK/PD参数的达标值或达标概率,才能真正为抗菌药物给药方案的优化提供科学依据^[29]。

目前临床上广泛应用的万古霉素血药浓度监测虽然可以定量地描述其在患者体内的处置过程,获取相关的药动学参数,但是此时患者已经接受了数天的治疗,而接受万古霉素治疗的患者一般感染均较严重,根据治疗药物监测(TDM)结果再对其治疗方案的调整严格来说是相当延误治疗时机的^[30]。由于临床药师往往只能获得1~2个TDM数据,很难据此准确估算不同个体患者的CL,因此向临床医师推荐的用药建议就不够精确,如仅仅只能向临床医师建议调整剂量,但是却不能给予明确具体的建议(如剂量或给药间隔具体调整至某一数值),这就要求开发一种简单且有效的模式,以灵活运用于临床上个体化给药方案的制订和调整^[31]。

方洁等^[27]采用经典药动学软件Vancomycin Calculator和群体药动学软件JPKD相结合的方法,成功应用于患者万古霉素给药方案的初始设计。笔者认为,将万古霉素群体PK/PD模型和血药浓度监测有机结合,用于个体化给药方案设计,可使患者快速达到治疗目标浓度,且根据TDM结果及时调整剂量,尤其对肾功能不全、儿童患者、老年患者和肥胖患者等特殊人群的合理应用具有十分重要的意义^[32]。

综上所述,笔者认为理想的万古霉素个体化给药方案设计应该是这样的:首先,根据群体药动学模型,在患者接受万古霉素治疗时结合患者个体生理指标,设计出适合该患者的给药方案,即个体化用药方案;然后,在用药过程中,再及时根据TDM结果进行调整,期间密切进行药学监护,这样的治疗过程将极大提高其治疗有效率,并减少不良反应发生率。

参考文献

- [1] 陈佰义,管向东,何礼贤,等.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.
- [2] YE ZK, CHEN K, CHEN YL, et al. A protocol for developing a clinical practice guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol(Med Sci)*, 2016, 36(3):469-472.
- [3] 刘小华,李茜,罗璨,等.我院万古霉素临床合理使用评价及血药浓度监测分析[J].中国药房,2017,28(29):4057-4059.
- [4] 黄仁刚,杨兴祥,喻华,等.腹腔感染病原菌及其耐药性[J].中国感染控制杂志,2015,14(11):761-765.
- [5] 黄金路,霍炎,万丽丽,等.基于GoPubMed可视化分析万古霉素耐药研究情况[J].中国临床药理学杂志,2017,26(2):96-101.
- [6] 何笑荣,刘志鹤,季双敏,等.中国患者人群中万古霉素的群体药代动力学研究及药效预测[J].药学报,2014,49(11):1528-1535.
- [7] MIZOKAMI F, SHIBASAKI M, YOSHIZUE Y, et al. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients

- aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia[J]. *Clin Interv Aging*, 2013. DOI: 10.2147/CIA.S50238.
- [8] 吴委. 万古霉素群体药动学及个体化给药研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [9] MADIGAN T, TENG CB, KOSHAISH J, et al. Optimization of vancomycin dosing in very low-birth-weight preterm neonates[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(1): 83-86.
- [10] 高稚婷, 张锋英, 王雷鸣, 等. 万古霉素血药浓度监测的临床应用[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(6): 526-531.
- [11] JANSSEN EJ, VÄLITALO PA, ALLEGAERT K, et al. Towards rational dosing algorithms for vancomycin in neonates and infants based on population pharmacokinetic modeling[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(2): 1013-1021.
- [12] 王欣怡, 张忠银. 用蒙特卡洛模拟优化耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的肾功能不全低龄患儿万古霉素的给药方案[J]. *安徽医药*, 2017, 21(11): 2057-2061.
- [13] MOISE-BRODER PA, FORREST A, BIRMINGHAM MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(13): 925-942.
- [14] NEELY MN, YOUNG G, JONES B, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 309-316.
- [15] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [16] MATSUMOTO K, TAKESUE Y, OHMAGARI N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(3): 365-380.
- [17] CARDILE AP, TAN C, LUSTIK MB, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes[J]. *SpringerPlus*, 2015. DOI: 10.1186/s40064-015-1146-9.
- [18] HALE CM, SEABURY RW, STEELE JM, et al. Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20 mg/L associated with increased attainment of an AUC/MIC \geq 400 in patients with presumed MRSA infection?[J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(3): 329-335.
- [19] SEABURY RW, STOESEL AM, STEELE JM. Vancomycin trough concentration poorly characterizes AUC: is it time to transition to AUC-based vancomycin monitoring?[J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(10): 926-927.
- [20] MORBITZER KA, JORDAN JD, SULLIVAN KA, et al. Vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(2): 250-257.
- [21] 孙芳. 应用蒙特卡洛模拟法优化利奈唑胺、替考拉宁和万古霉素在ICU患者治疗MRSA感染的给药方案[J]. *中国抗生素杂志*, 2016, 41(10): 796-800.
- [22] 刘畅, 廖莎莎, 朱立勤, 等. 万古霉素和利奈唑胺治疗革兰阳性球菌感染给药方案优化[J]. *天津医药*, 2016, 44(8): 1040-1042.
- [23] 张宏亮, 黄振光, 丘岳, 等. 药代动力学/药效动力学模型结合蒙特卡罗模拟优化儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的万古霉素给药方案[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(3): 217-220.
- [24] ÁLVAREZ O, PLAZA-PLAZA JC, RAMIREZ M, et al. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00280-17.
- [25] CIES JJ, MOORE WS, NICHOLS K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in neonates on extracorporeal life support[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(10): 977-985.
- [26] GOMEZ DS, CAMPOS EV, DE AZEVEDO RP, et al. Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets[J]. *Burns*, 2013, 39(3): 445-450.
- [27] 方洁, 刘利艳, 黄洁, 等. 优化万古霉素给药方案的研究[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(3): 179-182.
- [28] 姚欣凯, 吴亚陵, 刘任, 等. ICU中常见葡萄球菌感染的抗菌药物初始给药方案优化[J]. *重庆医学*, 2015, 44(10): 1300-1304.
- [29] 何娟, 杨婉花. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 24(1): 27-31.
- [30] 罗德凤, 祁兢晶, 邹振红. 我院重症感染新生儿应用万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(15): 2041-2043.
- [31] 焦蕊, 解染, 翟所迪. 万古霉素个体化给药方法与临床结局相关性的Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13): 1353-1357.
- [32] SHAHRAMI B, NAJMEDDIN F, MOUSAVI S, et al. Achievement of vancomycin therapeutic goals in critically ill patients: early individualization may be beneficial[J]. *Crit Care Res Pract*, 2016. DOI: 10.1155/2016/1245815.

(收稿日期: 2018-01-12 修回日期: 2018-02-12)

(编辑: 余庆华)