

# 蒙特卡洛模拟评价鞘内注射万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌颅内感染的给药方案

刘晓蓉, 崔容海, 张李华

(四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041)

**摘要:目的** 应用蒙特卡洛模拟评价万古霉素鞘内注射治疗成人开颅术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)颅内感染的给药方案。**方法** 查阅有关成都地区万古霉素对 MRSA 菌株的最低抑菌浓度值(MIC)及其分布频率与中国成人开颅术后脑膜炎感染患者的群体药动学资料, Crystal Ball 软件模拟 5 000 例次后得到相应目标获得概率(PTA)和累计反应分数(CFR)。**结果** 当 MIC 值分别为 0.03、0.06、0.12、0.25、0.50、1、2 mg · L<sup>-1</sup> 时, 万古霉素对 MRSA 的 MIC 分布频率分别为 12.79%、12.79%、12.79%、12.79%、29.07% 和 6.98%。当 MIC 分别为 ≤0.25、0.05、1、2 mg · L<sup>-1</sup> 时, 分别予 2.5、5、10、20 mg · d<sup>-1</sup> 即可达到满意的抗菌活性(PTA = 100%) ; 鞘内注射 10 mg · d<sup>-1</sup> 的给药方案, 其 CFR 大于 90%。**结论** 结合各 MIC 分布频率与达满意抗菌活性的最低剂量可知, 大多数成人开颅术后 MRSA 颅内感染的患者鞘内注射万古霉素 10 mg · d<sup>-1</sup> 时均可达到满意的治疗效果, 经验性鞘内注射万古霉素时可考虑 10 mg · d<sup>-1</sup> 的给药剂量方案。

**关键词:** 蒙特卡洛模拟; 万古霉素; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 颅内感染; 鞘内注射

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.039

## Use of Monte Carlo simulation to estimate intrathecal injection of vancomycin dosing regimens in the treatment of intracranial infections due to MRSA after craniotomy

LIU Xiaorong, CUI Ronghai, ZHANG Lihua

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To estimate intrathecal injection of vancomycin dosing regimens in the treatment of intracranial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after craniotomy using Monte Carlo simulation. **Methods** The minimal inhibitory concentration (MIC) distribution for vancomycin against MRSA in Chengdu and the population pharmacokinetic data of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis reported previously were collected. Five thousand times Monte Carlo

- [2] HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5):353-367.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.
- [5] 布伦, 唐发宽, 齐帆, 等. 西洛他唑在冠心病介入治疗中的临床应用 [J]. *中国医刊*, 2011, 46(12):37-39.
- [6] CHEN J, MENG H, XU L, et al. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: an updated meta-analysis of the randomized controlled trials [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1):23-34.
- [7] FERREIRO JL, UENO M, DESAI B, et al. Impact of adjunctive cilostazol therapy versus high maintenance dose of clopidogrel in suboptimal responders with diabetes mellitus [J]. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed), 2012, 65(1):105-106.
- [8] 张海洋. 西洛他唑治疗阿司匹林不耐受的急性冠状动脉综合征患者的疗效与安全性 [D]. 广州: 暨南大学, 2013:25.
- [9] 王四坤, 蒋毅, 王春明, 等. 西洛他唑联合氯吡格雷血小板治疗对 PCI 术后老年患者的疗效及安全性 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2016, 25(1):75-78.
- [10] DANKOVITSEVA EN, SIDORENKO BA. The effectiveness of Ticagrelor does not depend on CYP2C19 gene polymorphism and ABCB1: results of a genetic analysis of the study PLATO [J]. *Kardiologija*, 2011, 51(12):90-92.
- [11] GURBEL PA, BLIDEN KP, BUTLER K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies; the RESPOND study [J]. *Circulation*, 2010, 121(10):1188-1199.
- [12] GURBEL PA, BLIDEN KP, BUTLER K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease; the ONSET/OFFSET study [J]. *Circulation*, 2009, 120(25):2577-2585.

(收稿日期:2016-09-02, 修回日期:2016-12-13)

simulation were conducted to obtain probability of target attainment (PTA) and cumulative fractions of response (CFR) by using Crystal Ball software. **Results** The MIC distribution frequency of vancomycin against MRSA was 12.79% for 0.03, 0.06, 0.12, 0.25 and 0.50 mg · L<sup>-1</sup>, 29.07% for 1 mg · L<sup>-1</sup>, and 6.98% for 2 mg · L<sup>-1</sup>, respectively. If MIC was lower than or equal to 0.25, 0.05, 1 and 2 mg · L<sup>-1</sup>, the lowest dose of vancomycin with satisfactory antibacterial activity (PTA = 100%) was 2.5, 5, 10 and 20 mg · d<sup>-1</sup>, respectively. The CFR of 10 mg · d<sup>-1</sup> intrathecal injection of vancomycin was higher than 90%. **Conclusions** The regimen of 10 mg · d<sup>-1</sup> of intrathecal injection of vancomycin is sufficient to achieve target levels in most adult Chinese patients with intracranial infections due to MRSA after craniotomy. Empiric regimen of 10 mg · d<sup>-1</sup> of intrathecal injection of vancomycin could be considered for those patients.

**Keywords:** Monte Carlo simulation; vancomycin; MRSA; intracranial infections; intrathecal injection

开颅术后并发脑膜炎感染 (PCM) 是影响神经外科手术治疗患者预后的严重并发症之一<sup>[1]</sup>, 而手术后颅内感染的细菌流行病学研究结果表明, 颅内感染的致病菌以凝固酶阴性葡萄球菌与金黄色葡萄球菌为主<sup>[2]</sup>, 特别是耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA), 其对青霉素类抗生素基本耐药<sup>[3]</sup>。美国食品药品监督管理局于 1958 年批准万古霉素用于临床, 迄今为止其仍是 MRSA 治疗的首选药物<sup>[4]</sup>。随着人工创造随机事件或“实验”的分析方法——蒙特卡洛模拟 (MCS) 的建立, 近几年来它逐渐进入医药学研究领域用于模拟抗菌药物的药动学/药效学 (PK/PD) 模型以优化临床给药方案<sup>[5]</sup>。此方法主要通过计算机的成千上万次模拟运行, 从而获得较准确的指定目标的发生概率, 为临床决策提供参考, 可有效规避临床中存在的样本量少、主观干扰大等现实问题。本文以此方法评价万古霉素鞘内注射治疗成人开颅术后 MRSA 颅内感染的给药方案, 为临床合理用药提供客观参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 万古霉素对 MRSA 的最低抑菌浓度 (MIC) 分布** 万古霉素对 MRSA 的 MIC 分布数据来源于文献中已发表的成都地区 2013—2014 年 MRSA 的临床分布与耐药性监测报告资料<sup>[6]</sup>, 共检出总菌株数 88 株, 其中当 MIC 为 0.03 ~ 0.05 mg · L<sup>-1</sup> 时共检出菌株数 55 株, 其分布频率为 63.95%, 按照离散均匀分布计算万古霉素对 MRSA 的 MIC 值分别为 0.03、0.06、0.12、0.25 和 0.50 mg · L<sup>-1</sup> 时的分布频率<sup>[7]</sup>, 经计算各个 MIC 值时的分布频率数据见表 1 所示。

**1.2 给药方案** 目前临床尚无鞘内应用万古霉素剂量的统一标准。参考中国食品药品监督管理局批准的药品说明书 (商品名: 稳可信, 礼来苏州制药有限公司) 以及相关文献<sup>[8-9]</sup> 报道, 确定 7 种万古霉素鞘内注射的每日给药剂量方案, 分别为 2.5、5、10、15、20、25、30 mg · d<sup>-1</sup>。

**1.3 PK/PD 模型** 以万古霉素在开颅术后脑膜

表 1 万古霉素对 MRSA 的 MIC 值分布频率

MIC/mg · L <sup>-1</sup>	菌株数	百分比 (%)
0.03		12.79
0.06		12.79
0.12	55	12.79
0.25		12.79
0.50		12.79
1	25	29.07
2	6	6.98

炎感染患者体内的群体药代动力学参数与万古霉素对 MRSA 的 MIC 值作为药效学参数资料建立 PK/PD 模型, 因万古霉素是一种长抗生素后效应 (PAE) 的时间-浓度依赖性抗菌药物, 其抑菌效应随着药物浓度的增高而增大, 其脑脊液中的 PK/PD 参数可以表示为<sup>[10]</sup>:  $AUC_{CSF} = AUC_{CSF}/MIC$ , 计算公式为:  $AUC_{24h(CSF)} = Dose_{24}/CL_{CSF}$ ,  $AUC_{24h(CSF)}/MIC = Dose_{24}/CL_{CSF}/MIC$ 。其中,  $AUC_{24h(CSF)}$  为脑脊液中 24 h 的药-时曲线下面积 ( $mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ );  $Dose_{24}$  为 24 h 的鞘内注射给药剂量 (mg); MIC 为最低抑菌浓度 ( $mg \cdot L^{-1}$ );  $CL_{CSF}$  为万古霉素在脑脊液中的清除率 ( $L \cdot h^{-1}$ ), 根据 Lin 等<sup>[11]</sup> 在国外已发表的关于万古霉素在中国成人开颅术后脑膜炎感染患者人群中的群体药动学研究结果可知, 万古霉素在脑脊液中的清除率  $CL_{CSF}$  为  $(0.0180 \pm 0.0014) L \cdot h^{-1}$ 。

**1.4 蒙特卡洛模拟** 将 PK/PD 模型中的“ $AUC_{(CSF)}$ ”作为研究靶指数, 对“1.2”项中所设定的不同给药剂量方案进行蒙特卡洛模拟, 得到 PK/PD 指数特定目标的获得概率, 即达标概率 (PTA) 或菌株群体对某一特定目标的期望概率, 即累积反应分数 (CFR), CFR 的计算公式为:

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

其中,  $i$  为 MRSA 的各 MIC 值从低到高的分类;  $PTA_i$  为相对应的各个 MIC 值在该给药剂量方案下的达标概率;  $F_i$  为相对应的各个 MIC 分布频率。



时,分别予 2.5、5、10、20 mg · d<sup>-1</sup> 即可达到满意的抗菌活性(PTA = 100%),提示大多数成人开颅术后 MRSA 颅内感染的患者鞘内注射万古霉素 10 mg · d<sup>-1</sup> 时均可达到满意的治疗效果。鞘内注射 10 mg · d<sup>-1</sup> 的给药剂量方案,其 CFR > 90%,鉴于万古霉素肾损害等不良反应的发生风险随其给药剂量的增加而大大提高,因此当没有细菌培养药敏结果及 MIC 值不确定,需采取经验性鞘内注射万古霉素治疗时,可考虑 10 mg · d<sup>-1</sup> 的给药剂量方案,该结果与目前临床鞘内应用万古霉素一般用量 10 ~ 20 mg · d<sup>-1</sup> 相近<sup>[8]</sup>。

临床药师将本次蒙特卡洛模拟结果应用于 1 例神经外科术后颅内感染患者的药学监护中,在经验性给予万古霉素静脉滴注治疗 7 d 后,患者有所好转,但脑脊液生化提示炎症尚未消失,同时脑脊液及外周血细菌培养均检出 MRSA,提示虽然万古霉素首选用于治疗该 MRSA 感染患者,但因其血脑屏障穿透率低(在脑膜没有炎症时其脑脊液穿透率仅为 14% ~ 18%,而在有炎症时其脑脊液穿透率也仅为 29% ~ 48%)<sup>[15]</sup>,且当持续静脉输注给药时,通常需要与其他抗菌药物联合应用<sup>[16]</sup>,而与静脉输注给药相比,鞘内注射万古霉素因能使其不经血脑屏障直接进入蛛网膜下腔,使脑脊液中药物达到有效浓度,从而尽可能快地缩短病程,提高其治疗 MRSA 颅内感染的有效性<sup>[17]</sup>,因此临床药师建议医师采用鞘内注射给药方式,本次蒙特卡洛模拟的 10 mg · d<sup>-1</sup> 经验性鞘内注射给药剂量方案低于张文斗等<sup>[18]</sup>报道的 25 mg · d<sup>-1</sup> 给药剂量,可能与不同地区的 MRSA 菌株对万古霉素的耐药率存在较大差异,故不同地区合理选择万古霉素给药剂量方案不同有关,此亦为本研究的局限性之一。

综上所述,对于应用万古霉素治疗开颅术后 MRSA 颅内感染,合理给药方案的制定至关重要,首先要选择尽可能多的在脑脊液中达有效浓度的给药途径方式;其次,要选择合适的给药剂量。结合成都地区万古霉素对 MRSA 的各 MIC 值的分布频率与各 MIC 值时万古霉素达满意抗菌活性的最低剂量以及 CFR 值可知,大多数成人开颅术后 MRSA 颅内感染的患者鞘内注射万古霉素 10 mg · d<sup>-1</sup> 时均可达到满意的治疗效果,经验性鞘内注射万古霉素时可考虑 10 mg · d<sup>-1</sup> 的给药剂量方案。

### 参考文献

[1] KOURBETHI IS, VAKIS AF, ZIAKAS P, et al. Infections in patients undergoing craniotomy; risk factors associated with post-craniotomy

meningitis [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(5): 1113-1119.

- [2] 岳晓艳, 石广志. 神经外科术后颅内感染患者的抗生素使用 [J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 177-180.
- [3] 崔向丽, 于洪娥, 王永刚, 等. 神经外科术后感染脑脊液病原菌分布及耐药变化特点 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(1): 33-37.
- [4] 李昕, 郭思维, 李焕德, 等. 基于群体药物代谢动力学模型的万古霉素给药方案优化研究进展 [J]. 中兽药, 2015, 13(9): 957-962.
- [5] ASIN-PRieto E, RODRIGUEZ-GASCÓN A, ISLA A. Applications of the pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(5): 319-329.
- [6] 纪风兵, 李玉北, 胡章勇, 等. 成都地区 2013-2014 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性监测 [J]. 西部医学, 2015, 27(4): 607-610, 613.
- [7] 姚欣凯. 应用 PK/PD 模型和 Monte-Carlo 模拟优化 ICU 中葡萄球菌和铜绿假单胞菌感染的初始给药方案 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [8] 李昕, 李焕德. 万古霉素给药方案的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 561-566.
- [9] 曲志峰, 曲艳春, 陈文理, 等. 脑脊液置换联合万古霉素与地塞米松鞘内注射对术后颅内感染的临床研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 35(2): 84-85, 89.
- [10] 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.
- [11] LIN WW, WU W, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1): 29-37.
- [12] LE J, VAIDA F, NGUYEN E, et al. Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Children with Renal Insufficiency [J]. *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2014, 2(1): 1017-1026.
- [13] YU T, STOCKMANN C, BALCH AH, et al. Evolution of interventional vancomycin trials in light of new antibiotic development in the USA, 1999-2012 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(3): 215-222.
- [14] 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.
- [15] ALBANÈSE J, LÉONE M, BRUGUEROLLE B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(5): 1356-1358.
- [16] MCGILL F, HEYDERMAN RS, PANAGIOTOU S, et al. Acute bacterial meningitis in adults [J]. *Lancet*, 2016, 388: 3036-3047.
- [17] 陈献东, 蔡建勇, 巴华君, 等. 静脉与鞘内联合应用万古霉素治疗患者开颅术后颅内感染的疗效观察 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1569-1571.
- [18] 张文斗, 张学创. 鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22): 5448-5450.