

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

王欣怡, 张忠银

(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在肾功能正常与不全低龄耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染患儿中的给药方案。 **方法** 收集2013—2014年成都地区万古霉素对MRSA菌株的最低抑菌浓度值(MIC)和其在2个月~2岁中国低龄患儿中药动学资料,经Crystal Ball软件模拟5 000例次得到相应目标获得概率(PTA)与累计反应分数(CFR)。 **结果** 万古霉素对MRSA的MIC分布频率, MIC为0.03、0.06、0.12、0.25、0.50 mg·L⁻¹时各占12.79%, MIC为1、2 mg·L⁻¹时各占29.07%、6.98%。万古霉素达满意抗菌活性的最低剂量:肾功能正常者(A组), MIC为0.03~0.06、0.12和0.25 mg·L⁻¹时分别予30、37.5和80 mg·kg⁻¹·d⁻¹, MIC为0.5~2 mg·L⁻¹时即使80 mg·kg⁻¹·d⁻¹也不能达满意抗菌活性;肾功能轻度不全者[B组,估算的肾小球滤过率(eGFR)为60~89 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²], MIC为0.03~0.12、0.25和0.5 mg·L⁻¹时分别予30、40和80 mg·kg⁻¹·d⁻¹, MIC为1~2 mg·L⁻¹时即使80 mg·kg⁻¹·d⁻¹也不能达满意抗菌活性;肾功能中度不全者(C组, eGFR为30~59 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²), MIC为0.03~0.25、0.5 mg·L⁻¹时分别予30、50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, MIC为1~2 mg·L⁻¹时即使80 mg·kg⁻¹·d⁻¹也不能达满意抗菌活性。各方案下A、B组对MRSA的CFR均<90%。 **结论** 感染MRSA的肾功能正常与轻度不全低龄患儿经验性应用万古霉素时可考虑联合用药,结合各MIC分布频率和达满意抗菌活性的最低剂量可知,大多数肾功能正常低龄患儿按40 mg·kg⁻¹·d⁻¹给药剂量偏低,绝大多数肾功能中度不全者应用50~80 mg·kg⁻¹·d⁻¹可获得满意抗菌活性。

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; 肾功能不全

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.031

Optimum dosage regimen of vancomycin in MRSA-infected young children with various renal dysfunction based on Monte Carlo Simulation

WANG Xinyi, ZHANG Zhongyin

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

Abstract: **Objective** To optimize dosage regimen of vancomycin in MRSA-infected young children with various renal dysfunction using Monte Carlo simulation. **Methods** The MIC distribution for vancomycin against MRSA in Chengdu during 2012—2014 and the population pharmacokinetic data of vancomycin reported previously were collected. The PTA and CFR of 5 000 patients were simulated by using Crystal Ball software. **Results** The MIC distribution of vancomycin against MRSA was 12.79% for 0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 0.50 mg·L⁻¹ and 29.07% for 1 mg·L⁻¹, 6.98% for 2 mg·L⁻¹, respectively. The lowest dose of vancomycin with satisfactory antibacterial activity was as follows; For normal renal function (group A), if MIC between 0.03-0.06, 0.12 and 0.25 mg·L⁻¹, vancomycin dosage will be 30, 37.5 and 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹; while MIC between 0.5-2 mg·L⁻¹, giving vancomycin 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ could not achieve a satisfactory antibacterial activity. For mild renal insufficiency (group B, eGFR = 60-89 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²), if MIC between 0.03-0.12, 0.25 and 0.5 mg·L⁻¹, vancomycin dosage will be 30, 40 and 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹; while MIC between 1-2 mg·L⁻¹, 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ could not achieve a satisfactory antibacterial activity. For moderate renal insufficiency (group C, eGFR = 30-59 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²), if MIC between 0.03-0.25 and 0.5 mg·L⁻¹, vancomycin dosage will be 30 and 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹; while MIC between 1-2 mg·L⁻¹, 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ could not achieve a satisfactory antibacterial activity. The CFR were both <90% in group A and B. **Conclusions** Drug combination should be considered for MRSA-Infected young children with normal renal function and mild renal insufficiency. 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ is insufficient to achieve target levels in most pediatric patients with normal renal function. For the patients with moderate renal impairment, almost all obtained satisfactory antibacterial activity at 50-80 mg·kg⁻¹·d⁻¹.

Key words: Monte Carlo simulation; Vancomycin; MRSA; Renal dysfunction

近年来在医院感染中,葡萄球菌属已成为临床感染标本中分离得到的常见菌之一,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的产生与扩散日趋严重。万古霉素自1958年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床以来,至今仍是治疗MRSA的首选药物^[1],其在体内80%~90%以原型经肾脏排泄,仅少量经胆汁和乳汁排泄,在肾功能正常成人体的平均半衰期为6 h,而在严重肾功能不全者中则显著延长^[2]。万古霉素近年来在儿科中的应用日益增多,而国内外对于万古霉素在儿科患者,尤其是低龄患儿中的给药剂量与谷浓度水平仍存争议^[3],因此,有必要对其在中国不同肾功能低龄患儿中的给药方案进行优化,以期更好地指导患儿临床合理用药。

目前,FDA已提倡利用计算机模拟方法来制定临床的给药方案,其中蒙特卡洛模拟(MCS)^[4]就是一种基于人工创造的随机事件或实验的分析方法,通常是通过计算机运行成千上万次模拟,以此获得较准确的指定目标的发生概率,为决策提供参考,该技术能有效规避现实临床当中存在的样本量少、主观干扰大等问题,近年来进入医药学研究领域主要用于模拟抗菌药物的药代动力学(PK)/药效动力学(PD)模型以优选给药方案^[5]。本文以此方法评价万古霉素对MRSA感染低龄患儿的给药方案,为临床用药提供科学的客观参考依据。

1 资料与方法

1.1 PK/PD参数 本研究关于万古霉素在2个月~2岁的中国低龄患儿人群中的药动学参数来自于Zhang等^[6]在国外已发表的相关文献,具体数值见表1。依据表1中的eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$),将肾功能不同的低龄患儿分为3组:A组(≥ 90)、B组($60 \sim < 90$)和C组($30 \sim < 60$)。

表1 肾功能正常和肾功能不全低龄患儿(2个月~2岁)中万古霉素的药动学参数

组别	对象	eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	CL/ $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
A组	肾功能正常患儿	≥ 90	0.2 ± 0.1
B组	轻度肾功能不全患儿	$60 \sim < 90$	0.1 ± 0.09
C组	中度肾功能不全患儿	$30 \sim < 60$	0.06 ± 0.02

注:eGFR为肾小球滤过率;CL为血浆清除率。

在本次研究中,药效学参数即万古霉素对MRSA的最低抑菌浓度(MIC)分布数据来源参考已发表的2013—2014年成都地区MRSA的临床分布及耐药性监测报告的数据资料^[7],其中MIC为0.03~

0.50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时共检出菌株数55株,分布频率为63.9%,按照离散均匀分布计算万古霉素对MRSA的MIC值为0.03~0.50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时的分布频率,各MIC值的分布数据见表2。

表2 万古霉素对MRSA的MIC值的分布频率

MIC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	菌株数/株	百分比/%
0.03	11	12.79
0.06	11	12.79
0.12	11	12.79
0.25	11	12.79
0.50	11	12.79
1	25	29.07
2	6	6.98
总计	86	100.00

1.2 给药方案 各组的给药剂量依据中国食品药品监督管理局(CFDA)的万古霉素药品说明书(商品名:稳可信,礼来苏州制药有限公司)和国内外相关文献报道^[8],确定10种万古霉素的给药方案,如表3所示。

表3 万古霉素的给药方案

方案序号	给药方案		对应日剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
	给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	给药频率	
1	10	一天3次	30
2	12.5	一天3次	37.5
3	10	一天4次	40
4	15	一天3次	45
5	12.5	一天4次	50
6	17.5	一天3次	52.5
7	20	一天3次	60
8	15	一天4次	60
9	17.5	一天4次	70
10	20	一天4次	80

1.3 蒙特卡洛模拟 以万古霉素在低龄患儿体内的PK参数和对MRSA的药效学资料建立PK/PD模型,万古霉素为长PAE的时间浓度依赖性抗菌药,其抑菌效果随浓度的提高而增大,其PK/PD参数可以表示为^[9]: $\text{AUC} = \text{AUC}/\text{MIC}$,其计算公式为:

$$\text{AUC}_{24\text{h}} = \text{Dose}_{24}/\text{CL}, \text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC} = \text{Dose}_{24}/\text{CL}/\text{MIC}$$

其中, $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 为24 h的药-时曲线下面积($\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$); Dose_{24} 为24 h给药剂量($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$);CL为万古霉素的血浆清除率($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$);MIC为最低抑菌浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。

根据PK/PD模型,以“AUC”作为研究的靶指

数,对上述设定的给药方案进行蒙特卡洛模拟,可得到 PK/PD 指数特定目标的获得概率,即达标概率(PTA)或得到菌株群体对某一目标的期望概率,即累积反应分数(CFR)。通过 PTA 或 CFR 的大小比较以评价与优化给药方案,当 PTA 最高或当 MRSA 的 MIC 不确定而对低龄患儿采取经验性治疗时,可参考目标菌群对靶值的 CFR 值,CFR $\geq$ 90% 的治疗方案可能是最佳选择^[10]。

本次模拟采用专门进行蒙特卡洛模拟的 Crystal Ball(Ver 11.1.1.3.00)仿真软件,分别对不同 MIC 下的各给药剂量方案进行蒙特卡洛模拟。参考相关文献^[11],本次研究万古霉素治疗 MRSA 可获得满意疗效的药效学目标设定为:AUC $\geq$ 400。假设药动学参数服从对数正态分布,MIC 服从自定义分布模拟运行 5 000 例次,置信区间为 95%,计算各组患儿在不同给药方案下的 PTA 和 CFR。

2 结果

经蒙特卡洛模拟,3 组患儿在万古霉素不同给

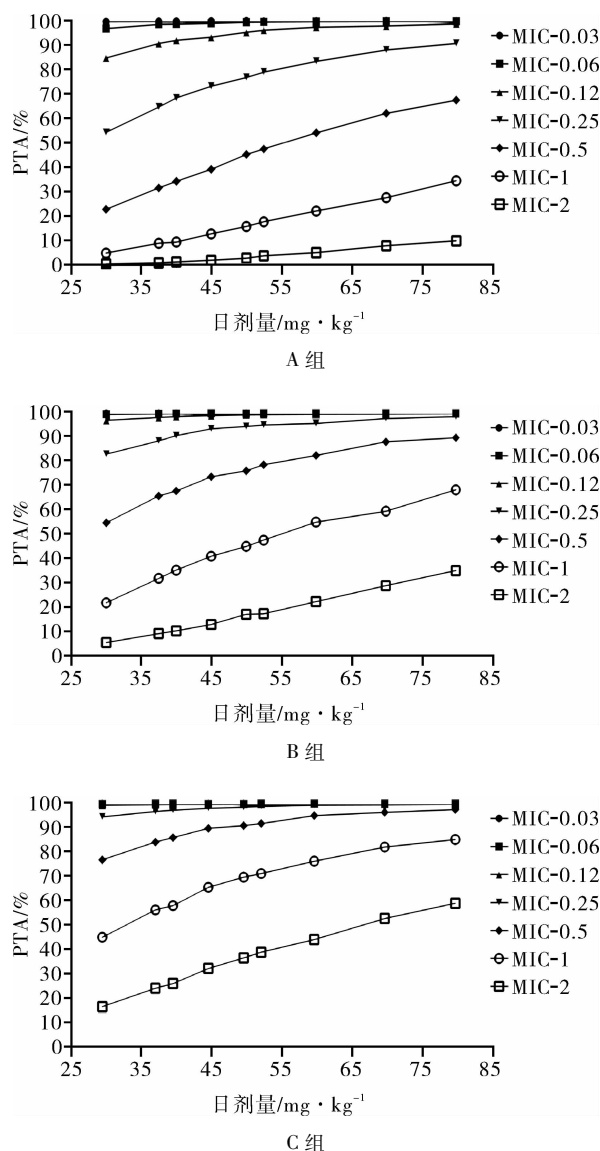
药剂量下对 MRSA 菌株的 PTA 和 CFR 值见表 4 和图 1。

3 讨论

万古霉素作为一种糖肽类抗生素,目前主要用于耐药革兰阳性球菌及其他耐药凝固酶阴性葡萄球菌所致的肺炎与其他重症感染,尽管国内众多专家就万古霉素的用药指南近年来已达成共识^[12],王屏等^[13]同样应用蒙特卡罗模拟优化了肾功能不全患者 MRSA 感染时万古霉素的给药方案,但其并未涉及万古霉素代谢个体差异显著的儿童患者这一特殊人群,因此在儿童患者特别是低龄患儿中的临床应用仍存在不足。低龄患儿本身肾脏功能不够完善,而万古霉素主要经肾小球滤过、近端肾小管重吸收与分泌而排泄,当患儿存在不同程度的肾功能不全时,其在体内代谢速度将更加缓慢,因而达到所需抗菌活性(即 AUC/MIC $\geq$ 400)所需万古霉素剂量可能更低。

表 4 万古霉素在不同给药方案下对 MRSA 的 PTA 和 CFR

组别	日剂量/ mg·kg ⁻¹	PTA(以 MIC 计,%)							CFR/ %
		0.03 mg·L ⁻¹	0.06 mg·L ⁻¹	0.12 mg·L ⁻¹	0.25 mg·L ⁻¹	0.50 mg·L ⁻¹	1 mg·L ⁻¹	2 mg·L ⁻¹	
A 组	30	99.70	96.84	84.86	54.51	23.01	5.18	0.69	47.43
	37.5	99.84	98.61	90.73	64.89	31.71	9.16	1.15	52.05
	40	99.90	98.66	92.09	68.57	34.41	9.65	1.52	53.22
	45	99.95	98.98	93.31	73.31	39.29	12.98	2.25	55.67
	50	100	99.47	95.32	76.9	45.41	15.99	3.13	58.18
	52.5	99.91	99.62	96.18	79.09	47.62	17.96	4.03	59.49
	60	99.95	99.76	97.43	83.50	54.37	22.31	5.37	62.46
	70	100	99.82	97.91	88.12	62.33	27.80	8.16	65.94
	80	99.97	99.87	98.79	90.83	67.70	34.68	10.19	69.23
B 组	30	99.95	99.58	97.11	83.11	54.70	21.71	5.30	62.21
	37.5	100	99.86	98.22	88.55	65.85	31.82	8.98	67.72
	40	100	99.92	98.64	90.77	67.89	35.17	10.13	69.38
	45	100	100	99.06	93.55	73.80	40.97	12.78	72.42
	50	100	99.92	99.39	94.53	76.21	45	16.97	74.36
	52.5	100	99.97	99.51	95.15	78.74	47.61	17.18	75.55
	60	100	99.97	99.63	95.74	82.55	55.03	22.19	78.64
	70	100	100	99.78	97.86	88.20	59.54	28.77	81.43
	80	100	100	99.89	98.57	89.88	68.40	35	84.76
C 组	30	100	99.92	99.41	94.64	77.01	45.28	16.84	74.55
	37.5	100	100	99.72	96.86	84.32	56.47	24.33	79.59
	40	100	100	99.81	97.43	86.20	58.22	26.30	80.57
	45	100	99.98	99.79	98.20	89.92	65.77	32.46	83.76
	50	100	99.97	99.90	98.57	91.07	69.91	36.83	85.48
	52.5	100	100	99.89	98.97	91.97	71.40	39.10	86.24
	60	100	100	100	99.38	95.23	76.50	44.35	88.58
	70	100	100	99.96	99.57	96.50	82.27	52.99	91.04
	80	100	100	100	99.83	97.68	85.38	59.16	92.57



注: MIC 单位为 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

图1 万古霉素在不同组别低龄患儿不同给药方案下对 MRSA 的达标概率

本次蒙特卡洛模拟支持以上观点, PTA 结果显示, 万古霉素在静脉滴注给药方式下: (1) 对于肾功能正常的低龄患儿 (A 组), 当 MIC 为 $0.03 \sim 0.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 给予万古霉素 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 即可达到满意的抗菌活性, 当 MIC 为 0.12 和 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 分别给予万古霉素 37.5 和 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 才可达满意的抗菌活性, 而当 MIC 为 $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 万古霉素剂量即使达到 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 也不能达到较满意的抗菌活性; (2) 对于肾功能轻度不全的低龄患儿 (B 组), 当 MIC 为 $0.03 \sim 0.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 给予万古霉素 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 即可达到满意的抗菌活性, 当 MIC 为 0.25 和 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 需分别给予万古霉素 40 和 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 才可达满意的抗菌活性, 而当 MIC 为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 万古霉素剂量即使达到 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 也不能达到较满意的抗菌活性。CRF 结果显示, 感染 MRSA 的肾功能正常和肾功能轻度不全低龄患儿在经验性应用万古霉素时的临床效果往往欠佳, 各给药方案下对 MRSA 的 CRF 均 $< 90\%$, 提示经验性治疗时可考虑联合用药。

结合万古霉素对 MRSA 的各 MIC 值的分布频率和各 MIC 值时万古霉素达满意抗菌活性的最低剂量可知, 大多数肾功能正常的低龄患儿若按照稳可信药品说明书推荐的儿童剂量以及临床常用剂量 ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 给药, 则剂量往往偏低, 与相关文献报道一致^[14], 而绝大多数肾功能中度不全低龄患儿应用 $50 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的给药剂量则可获得较满意的抗菌活性, 但随万古霉素给药剂量增加, 其肾损害等不良反应发生的风险也大大提高, 因此可通过借助万古霉素的血药浓度监测来实施治疗方案的精准调控^[15], 最大程度地实现临床安全有效用药。

参考文献

- [1] 李娉, 李庆林, 刘丽萍, 等. 利奈唑胺和万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疗效的 Meta 分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 969-973.
- [2] RYBAK MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl 1): S35-S39.
- [3] 高萍, 张华年, 陈渝军, 等. 万古霉素在患儿治疗中给药剂量与谷浓度的评估[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1393-1396.
- [4] BONATE PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation[J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40(1): 15-22.
- [5] ASÍN-PRÍETO E, RODRÍGUEZ-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] ZHANG H, WANG Y, GAO P, et al. Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(6): 740-748.
- [7] 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.