

## 老年患者万古霉素群体药代动力学模型验证

高菲菲<sup>1,2</sup>, 陈超阳<sup>1</sup>, 盛晓燕<sup>1</sup>, 刘亚欧<sup>1</sup>, 周颖<sup>1,2\*</sup>, 崔一民<sup>1,2</sup>

(1. 北京大学第一医院 药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

**【摘要】 目的:** 利用已发表的成人万古霉素群体药代动力学模型对本院使用万古霉素的老年患者治疗药物监测数据进行拟合; 探讨已发表的模型对不同临床机构的适用性, 选择较为适合本院老年患者的万古霉素群体药代动力学模型。**方法:** 分析已发表的成人万古霉素群体药代动力学模型, 提取人口学信息及模型参数, 将模型参数固定后, 利用NONMEM 7.3.0.(Icon Development Solution, USA) 软件及 PDx-Pop Version 5 软件进行拟合, 并用 RStudio 软件作图。根据实测浓度 - 预测浓度 (DV-PRED) 图及可视化预测检验 (VPC) 评估拟合效果。**结果:** 共收集 2014 — 2015 年 42 例老年患者 88 个稳态谷浓度点, 年龄范围为 66~93 岁; 共检索到 15 个成人万古霉素群体药代动力学模型, 一房室模型 6 个, 二房室模型 9 个。对一房室模型进行拟合, 模型拟合图形显示模型 2、5 及 6 的拟合效果较好, 其中模型 5 为老年人模型。**结论:** 可以尝试利用拟合结果良好的模型在本院进行前瞻性临床实践, 并逐步建立本院老年患者的万古霉素群体模型。

**【关键词】** 万古霉素; 老年患者; 群体药代动力学; 外部验证

**【中图分类号】** R969.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)04-0030-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.007

## Evaluation of the population pharmacokinetic models of vancomycin in geriatric patients

GAO Fei-fei<sup>1,2</sup>, CHEN Chao-yang<sup>1</sup>, SHENG Xiao-yan<sup>1</sup>, LIU Ya-ou<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1,2\*</sup>, CUI Yi-min<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】 Objective:** To simulate the therapeutic drug monitoring data of vancomycin in geriatric patients in Peking University First Hospital with published adult population pharmacokinetic models of vancomycin thus to investigate the transfer ability of published models to different clinical settings and provide support for selecting the appropriate population pharmacokinetic model specific for the geriatric patients in our hospital. **Methods:** The published adult population pharmacokinetic models of vancomycin were analyzed, and the patient demographics and model information were extracted. After fixing model parameters, the data were simulated with NONMEM 7.3.0.(Icon Development Solution, USA) and PDx-Pop Version 5. Graphs were drawn with R Studio. The simulation performance was evaluated by the observed concentration-predicted concentration graph (DV-PRED graph) and Visual Predictive Checks (VPC). **Results:** A total of 88 trough concentrations of vancomycin from 42 geriatric patients were collected between 2014 and 2015. The ages of the patients varied from 66 to 93 years. Fifteen adult population pharmacokinetic models of vancomycin were searched, among which six were one-compartment models and nine were two-compartment ones. One-compartment models were simulated. According to the simulation performance, models 2, 5 and 6 had better performance. Besides, model 5 was the model for geriatric people. **Conclusion:** The published model with better performance may be used to carry out prospective clinical practice in our hospital and the population pharmacokinetic model of vancomycin specific for the geriatric patients in our hospital can be gradually established.

**【Key words】** vancomycin; geriatric patients; population pharmacokinetics; external evaluation

万古霉素 (Vancomycin) 是一种三环糖肽类抗生素, 主要作用于细菌细胞壁肽聚糖的合成来发挥杀菌效应, 为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、表

皮葡萄球菌与肠球菌耐药菌等引起的重症感染的首选药。万古霉素目前主要的不良反应为肾毒性、红人综合征、皮肤过敏反应等, 主要与药物纯度及血

[收稿日期] 2016-06-20

[作者简介] 高菲菲, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66110802; E-mail: gf\_cpu@163.com

[通讯作者] \*周颖, 女, 硕士生导师; 研究方向: 临床药学; Tel: 010-66110802; E-mail: zhouying0321@163.com

药浓度有关,当万古霉素溶液浓度过高或滴注时间过短时(<1 h),不良反应发生率增高,临床上通过进行治疗药物监测,控制万古霉素的血药浓度,预防不良反应发生。老年患者因有不同程度的肾功能减退,比年轻患者发生肾损伤的风险更大<sup>[1]</sup>,有必要进行老年患者群体药代动力学研究。

万古霉素的药代动力学(pharmacokinetics,PK)与群体药代动力学(population pharmacokinetics,PPK)研究已有多年历史,国内外已存在万古霉素在新生儿及婴儿、肾功能不全患者、监护室重症患者、恶性血液疾病患者等群体的群体药代动力学研究。对于老年患者尤其是中国老年患者这一特殊群体的群体药代动力学研究并不多见,并且研究获得的模型是否适应于不同医疗机构尚无定论,目前尚无统一的剂量调整方案用于临床实践<sup>[2]</sup>,本试验利用北京大学第一医院使用万古霉素的老年患者治疗药物监测数据,利用NONMEM 7.3.0.(icon development solution, USA)软件及PDx-Pop Version 5软件对国内外已发表的成人万古霉素群体药代动力学模型进行数据拟合,并用RStudio软件作图。根据实测浓度-预测浓度(DV-PRED)图及可视化预测检验(VPC)评估拟合效果。探讨已发表模型对不同临床机构的适用性,选择较为适合本院老年患者的万古霉素群体药代动力学模型。

## 1 资料与方法

### 1.1 老年患者万古霉素群体药代动力学模型回顾与统计分析

**1.1.1 文献纳入及排除标准** 文献纳入标准:2016年3月之前进行万古霉素群体药代动力学研究,研究对象为成人。文献排除标准:研究对象为非成人的万古霉素群体药代动力学的文献或非万古霉素群体药代动力学的文献。

**1.1.2 检索策略及统计分析** 本研究系统查阅了Pubmed、中国知网、万方数据库,选取了2016年3月之前的关于万古霉素在成人的群体药代动力学参数评估的研究。在检索策略中使用文献作者查询、关键词查询,涉及的关键词有vancomycin、population pharmacokinetic、geriatric people、NONMEM;万古霉素、群体药代动力学、药代动力学、老年患者或老年人、非线性混合效应模型等,

对检索结果进行去重,人工筛选和相关研究参考文献筛选,最终获得符合纳入条件的文献,从文献中提取研究患者信息、纳入考查的协变量、具有显著影响的协变量、模型公式等,排除没有确切信息的群体模型。

### 1.2 外部验证老年患者数据采集

**1.2.1 纳入与排除标准** 纳入标准:2014年1月至2015年12月于北京大学第一医院住院且静脉使用万古霉素不少于2 d且至少进行1次万古霉素治疗药物检测的老年患者(年龄≥65岁)。排除标准:2014年1月至2015年12月于北京大学第一医院住院的年龄<65岁的患者或静脉用万古霉素<2 d的老年患者或未进行治疗药物监测的老年患者。

**1.2.2 数据收集** 回顾性收集符合纳入标准的老年患者的基本信息、用药信息和治疗药物监测信息及实验室检查结果,基本信息包括性别、年龄、身高、体重;用药信息包括用药剂量、用药间隔、输注时间、累计用药次数、取血时间、监测时间、监测结果、合并用药等;实验室检查结果包括肝功能、肾功能等。

**1.2.3 万古霉素治疗药物监测** 回顾性收集符合纳入标准的老年患者万古霉素治疗药物监测数据;万古霉素治疗药物监测数据来自本院治疗药物监测室,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,仪器为美国雅培I 2000。

**1.2.4 已发表的群体药代动力学模型预测性能评估** 通过基于仿真的诊断方法对已发表的万古霉素群体药代动力学模型的预测性能进行评估。提取已发表的成人万古霉素群体药代动力学模型的人口学信息及模型参数,固定控制文件中模型参数,将本院数据作为数据文件,通过NONMEM 7.3.0.(Icon Development Solution, USA)软件及PDx-Pop Version 5软件进行仿真,并利用RStudio软件作图。基于仿真的效果评估通过实测浓度-预测浓度图(DV-PRED图)和可视化预测检验(Visual predictive checks, VPC)进行。根据模型拟合图形(DV-PRED图)判断这些模型对本院老年患者血药浓度数据的拟合结果;另外再利用VPC对本院老年患者数据进行拟合诊断,利用已发表的群体模型参数对数据进行1 000次蒙特卡洛拟合,拟合浓度(5%, 50%, 95%)和实测浓度值相对于时间点作图。通过对不同模型拟合效果的比较,挑选出适合本院

老年患者万古霉素群体药代动力学模型。

## 2 结果

### 2.1 患者信息

本研究回顾性收集了42名老年患者88个万古霉素稳态谷浓度点,入组的老年患者男性33人,女性9人;年龄范围为66~93岁,平均( $76.31 \pm 7.32$ )岁;呼吸监护室患者最多,有22名患者,占52.38%;身高、体质量等具体信息见表1。42名老年患者的88个谷浓度大部分为10~20  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,占54.55%;主要给药方案有500 mg, q12h 或 q8h; 1 000 mg, q12h 或 q8h。老年患者具体给药方案及治疗药物监测浓度分布见表2。

表1 老年患者基本情况

参数	样本量	$\bar{x} \pm s$	中位数 (范围)
患者数目 (n)	42	-	-
采血点数	88	-	-
年龄 (岁)	42	$76.31 \pm 7.32$	75.5(66~93)
身高 (cm)	42	$163.79 \pm 7.19$	165(145~178)
体重 (kg)	42	$63.10 \pm 11.08$	60(37~88)
ALT ( $\mu\cdot\text{L}^{-1}$ )	88	$32.02 \pm 29.83$	24(6~257)
AST ( $\mu\cdot\text{L}^{-1}$ )	88	$31.67 \pm 29.47$	54.05(7~183)
SCR ( $\mu\cdot\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	88	$89.86 \pm 40.02$	80.85(48.1~283.5)
BUN ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	88	$16.06 \pm 43.94$	63.5(2.89~392)
CLcr ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )	88	$60.15 \pm 21.86$	56.12(16.14~107.08)
TP ( $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ )	88	$62.85 \pm 8.29$	63.05(41.08~79.9)
ALB ( $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ )	88	$31.10 \pm 5.44$	30.4(20.04~52.9)
TBIL ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	88	$8.25 \pm 6.64$	6(0.7~38.2)

表3 万古霉素 PPK 模型基本信息

模型 ID	研究者	群体			万古霉素日剂量	房室模型	验证	血样	浓度点类型	血药浓度测定方法
		患者数量	年龄 (岁)	体重 (kg)						
1	Buelgaet al <sup>[3]</sup>	215	$51.5 \pm 15.9$	$64.7 \pm 11.3$	1 535 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	内部验证	1 128	谷浓度	荧光偏振免疫分析 (FPIA)
2	Staat et al <sup>[4]</sup>	102	66(17~87)	74(44~110)	1 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	利用 37 个患者进行外部验证	408	谷浓度	荧光偏振免疫分析 (FPIA)
3	Revilla et al <sup>[5]</sup>	191	$61.1 \pm 16.3$	$73.0 \pm 13.3$	1 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 2 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	外部验证	569	谷浓度	荧光偏振免疫分析 (FPIA)
4	Tanaka et al <sup>[6]</sup>	164	74(17~95)	53(30~85)	18 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	内部验证	328	谷浓度	荧光偏振免疫分析 (FPIA)
5	张金 <sup>[7]</sup>	100	$73.99 \pm 6.9$	$61.26 \pm 10.59$	500~3 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	内部验证	182	谷浓度	酶放大免疫测定法 (EMIT)
6	吴委 <sup>[8]</sup>	100	$51.75 \pm 16.54$	$59.32 \pm 9.87$	500~3 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	一室	利用 30 个患者进行外部验证	179	谷浓度	酶放大免疫测定法 (EMIT)

注: 原始文献中年龄与体重以  $\bar{x} \pm s$  或者平均值 (范围) 表示

表2 老年患者不同用法用量时万古霉素稳态谷浓度情况

谷浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	500 mg		750 mg		1 000 mg			总计	比率 (%)
	q12 h	qd	q48 h	q8 h	qd	q8 h	q12 h	qd	
<10	9	2	1	2	1	1	1	0	17 19.32
10~20	16	12	0	2	0	0	17	1	48 54.55
>20	7	1	1	4	0	1	8	1	23 26.13

### 2.2 已发表的群体药代动力学模型

共检索出15篇万古霉素群体药代动力学研究,一房室模型6个,二房室模型9个;研究对象为老年人的有3篇;中文文献6篇,英文9篇。由于只有稳态谷浓度数据,对一房室模型进行拟合,比较6个一房室模型不同研究之间的差异,包括研究人群、患者数目、采血点数、给药方案等,并将各研究的纳入考察的协变量、具有显著影响的协变量、模型公式等分别进行统计对比。模型人口信息及用药信息见表3,模型公式信息总结见表4。

### 2.3 模型拟合及 VPC 验证

拟合效果图 (图1-图6) 反映了已发表的模型对本院老年患者的拟适用情况。右侧图形为 DV-PRED 图,横坐标是预测浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),纵坐标为实测浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),红线代表  $Y=X$  线,黑线代表各散点的趋势线。预测浓度越接近于实测浓度,也就是散点的趋势线越接近  $Y=X$  线说明该模型对本院数据拟合结果越好。左侧图形为 VPC 检验结果,横坐标为时间 (h),纵坐标为浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),三条线分别为 5%、50%、95% 置信区间拟合值,

表 4 万古霉素 PPK 模型建立信息

模型 ID	研究者	显著影响 CL 的协变量 <sup>1)</sup>	CL 公式	显著影响 V 的协变量	V 公式	验证方法
1	Buelga et al <sup>[3]</sup>	总体重, 性别, 年龄, 血肌酐, 肌酐清除率 (CLcr)	$CL(L \cdot h^{-1}) = 1.08 \times CLcr$	总体重, 血肌酐	$V(L \cdot kg^{-1}) = 0.98 \times WT$	拟合优度 (Goodness-of-fit)
2	Staat et al <sup>[4]</sup>	肌酐清除率 (CLcr)	$CL(L \cdot h^{-1}) = 2.97 \times (1 + 0.0205 \times (CLcr - CLcr_{median}))$	总体重	$V(L \cdot kg^{-1}) = 1.24$	拟合优度 (Goodness-of-fit)
3	Revilla et al <sup>[5]</sup>	年龄, Apache II 评分, 利尿剂 (是 / 否), 肌酐清除率 (CLcr)	$CL(mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}) = 0.67 \times CLcr + AGE^{(-0.24)}$	血肌酐 (CrSe)	$V(L) = 0.82 \times 2.49^A$ 血肌酐 $\leq 1 mg \cdot dL^{-1}$ , $A=0$ ; 血肌酐 $> 1 mg \cdot dL^{-1}$ , $A=1$ $A=0$ 或 1 如果 $CrSe \leq 1$ 或 $CrSe > 1 mg \cdot dL^{-1}$	拟合优度 (Goodness-of-fit)
4	Tanaka et al <sup>[6]</sup>	肾小球滤过率 (GFR)	$CL(L \cdot h^{-1}) = 0.875 \times GFR$	总体重	$V(L \cdot kg^{-1}) = 0.864$	NA
7	张金 <sup>[7]</sup>	肌酐清除率 (CLcr), 年龄等	$CL(L \cdot h^{-1}) = 4.23 \times (CLcr / 76.82)^{0.774}$	—	$V(L) = 71.4$	自举 (Bootstrap) 和拟合优度 (Goodness-of-fit)
14	吴委 <sup>[8]</sup>	肌酐清除率 (CLcr)	$CL(L \cdot h^{-1}) = 7.56 \times (CLcr / 104.7133)^{0.886}$	无	$V(L) = 101$	自举 (Bootstrap) 和拟合优度 (Goodness-of-fit)

注: <sup>1)</sup> 根据最终模型公式中协变量进行模型验证

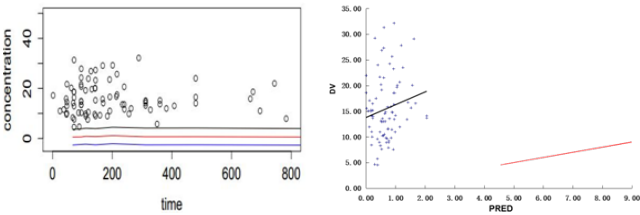


图 1 本院老年患者对模型 1 的拟合效果

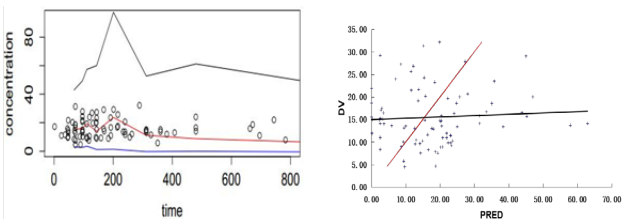


图 2 本院老年患者对模型 2 的拟合效果

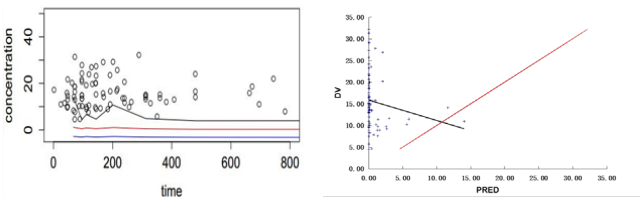


图 3 本院老年患者对模型 3 的拟合效果

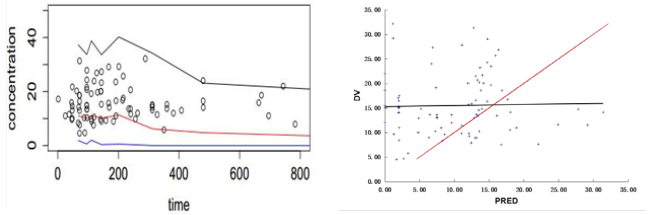


图 4 本院老年患者对模型 4 的拟合效果

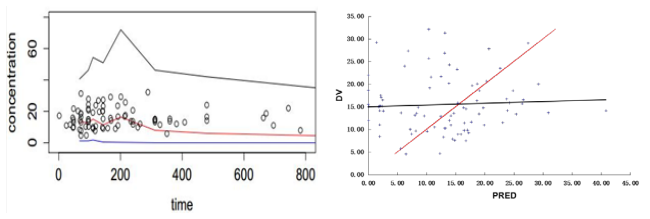


图 5 本院老年患者对模型 5 的拟合效果

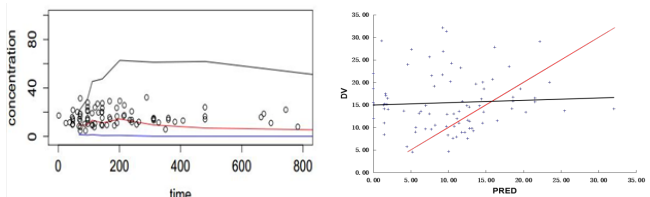


图 6 本院老年患者对模型 6 的拟合效果



散点为实测血药浓度值;置信区间本身拟合情况越多,则说明该模型的拟合结果越好。

比较不同模型间 DV-PRED 图趋势  $Y=X$  的接近程度与 VPC 检验结果,结果显示模型 1、3 拟合效果较差;模型 4 拟合效果一般;模型 2、5、6 拟合效果较好,其中模型 5 研究对象为老年人。

### 3 讨论

根据世界卫生组织 (WHO) 的定义,65 岁及以上人群为老年人<sup>[7]</sup>。国内外关于老年人研究尤其是中国老年人群体药代动力学研究很少,而不同人群万古霉素药代动力学有差异,建立老年患者万古霉素群体药动学模型及进行模型拟合对于给药剂量选择、减轻患者痛苦、节省医疗开支及药物研发等具有诸多意义<sup>[9-10]</sup>。

万古霉素静脉滴注时符合二房室模型,建立二房室模型需要峰浓度和谷浓度,本研究的数据均来自于常规稳态谷浓度血药浓度监测,缺乏峰浓度的数据,所以不能对二房室模型进行数据拟合。IDSA (MRSA 指南) 指出<sup>[11]</sup>,万古霉素主要监测血药谷浓度,本院临床上峰浓度监测并不多见,一房室模型可能更适用于本院临床中。

本院数据对 6 个模型的拟合效果有差异,考虑建模人群的疾病状态、血药浓度检测方法等差异会影响拟合效果,老年患者与成年患者在器官功能,合并症,用药等方面有差异,不同医疗机构血药浓度的测定方法不同,都有可能影响最终拟合效果。6 个模型的模型评估方法也有所不同,一个全面的模型评估应该包括内部验证、独立数据集的外部验证、以及具有相似特性的患者前瞻性临床验证<sup>[10]</sup>,6 个模型缺乏完整的模型评估,这也可能影响其模型质量及拟合效果。

本研究中的数据为临床常规监测数据,能够客

观反映临床的实际环境,可以尝试利用拟合结果良好的模型在本院进行前瞻性临床实践,预测老年患者万古霉素浓度,并逐步建立本院老年患者的万古霉素群体模型。

### 【参考文献】

- [1] Vance-Bryan K, Rotschafer J C, Gilliland S, et al. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient[J]. *Antimicrob Chemother*, 1994, 33(4):811-821.
- [2] Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, et al. Vancomycin: A review of population pharmacokinetic analyses[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51 (1): 1-13.
- [3] Buelga D S, Fernandez de Gatta M, Herrera E V, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005(49): 4934-4941.
- [4] Staatz C E, Byrne C, Thomson A H. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 61(2): 164-174.
- [5] Revilla N, Martin-Suarez A, Perez M P, et al. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic /pharmacodynamic simulation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2):201-212.
- [6] Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54(2):778-782.
- [7] 张金. 老年患者万古霉素群体药动学研究 [D]. 福建:福建医科大学, 2014.
- [8] 吴委. 万古霉素群体药动学及个体化给药研究 [D]. 福建:福建医科大学, 2013.
- [9] 何笑荣, 刘志鹤. 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.
- [10] 李瑞瑞, 盛晓燕, 马凌悦, 等. 儿童癫痫患者奥卡西平群体药动学模型验证 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(6):668-673.
- [11] Liu C, Bayer A, Cosgroves E, 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(3):e18-55.