

五种成人患者比阿培南群体药物代谢动力学模型预测效果分析

吴轩宇^{1,2}, 陈大宇², 王静¹, 郑昕昕¹, 朱怀军^{1,2*}

1. 南京中医药大学 中西医结合鼓楼临床医学院, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 南京 210008

【摘要】目的 评估目前国内外已发表的比阿培南群体药物代谢动力学(PPK)模型的预测性能, 探究模型的普适性。**方法** 在PubMed、Scopus、中国知网以及万方数据库中检索从建库至2022年5月31日公开发表的比阿培南PPK模型相关文献, 提取模型参数信息。利用南京大学医学院附属鼓楼医院使用比阿培南患者的血药浓度数据对已发表模型进行验证, 通过拟合优度法、可视化预测检验以及预测误差检验评价各模型预测性能。**结果** 共收集217例患者的294个稳态血药浓度点作为外部验证数据集, 共检索到6种比阿培南PPK模型, 纳入其中5种进行验证。结果显示, 群体预测浓度与观测浓度差异较大, 模型预测性能欠佳, 经贝叶斯反馈后预测性能显著提高。**结论** 已发表的比阿培南PPK模型对该院成人患者血药浓度的预测性能均不理想, 有必要建立符合该院患者的PPK模型。

【关键词】 比阿培南; 群体药物代谢动力学模型; 成人患者; 预测效果

【中图分类号】 R969.1; R987.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0044-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.010

Analysis of the predictability effect of five population pharmacokinetic models of biapenem in adult patients

WU Xuan-yu^{1,2}, CHEN Da-yu², WANG Jing¹, ZHENG Xin-xin¹, ZHU Huai-jun^{1,2*}

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China; 2. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

【Abstract】Objective To analyze the predictability of the published population pharmacokinetic (PPK) models of biapenem using external data and explore the universality of the models. **Methods** The published biapenem PPK models were searched in PubMed, Scopus, CNKI and Wanfang database, the model parameter information are extracted to fit the blood concentration data of biapenem patients in Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School. The prediction performance of the models was evaluated based on goodness of fit, visual prediction checks and prediction error. **Results** A total of 294 blood drug concentration data in 217 patients were collected as external validation data set. Six biapenem PPK articles were retrieved and five of them were validated. There was a great difference between the population predicted concentration and the observed concentration, indicating the prediction performance of models are poor. After Bayesian feedback, the performance is significantly improved. **Conclusion** The published PPK models of biapenem showed poor performance in predicting the blood concentration of adult patients in this hospital, suggesting a specific PPK model for patients in this hospital is needed.

【Key words】 biapenem; population pharmacokinetic model; adult patients; predictability effect

比阿培南是一种新型碳青霉烯类抗菌药物, 具有广泛抗革兰阳性菌和阴性菌的活性, 主要用于治疗成人患者的各种感染, 如腹腔感染、败血症、肺炎等^[1]。

比阿培南半衰期较短, 且药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)特征存在较大的个体差异。日本的比阿培南推荐剂量为300~600 mg 每12 h 1次, 而欧洲的

基金项目: 国家重点研发计划资助(2020YFC2008303)

*通信作者: 朱怀军, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学。E-mail: huaijun.zhu@gmail.com

临床试验推荐剂量为 500 mg 每 8 h 1 次^[2]。对于铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌等引起的复杂感染,需提高剂量或缩短给药间隔才能达到有效的抑菌浓度^[3]。但长期或大量使用广谱抗菌药物会导致耐药菌的产生。因此对其进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)极其必要,同时还可以结合患者的 PK 特征、生理病理状态及感染的病原体对比阿培南敏感性等因素优化给药方案。

基于群体药物代谢动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型预测患者药物浓度是优化给药方案的重要手段之一。PPK 能评估患者的人口学特征、生理病理等因素对药物代谢的影响,并结合贝叶斯反馈估算个体 PK 参数,可为患者提供个体化的给药剂量^[4]。目前国内外关于比阿培南的 PPK 模型研究相对较少,且研究所纳入的患者群体、建模方法以及 PPK 参数估算值存在差异,尚缺乏统一的剂量方案用于临床指导。本研究利用南京大学医学院附属鼓楼医院使用比阿培南的患者基础信息及 TDM 数据,根据拟合优度法(goodness of fit, GOF)、可视化预测检验(visual predictive check, VPC)以及预测误差检验法评估既往文献报道的模型预测比阿培南浓度的性能,为 PPK 模型的推广与应用提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料

检索国内外已发表的比阿培南 PPK 模型的预测性能文献。纳入标准:①成年患者比阿培南的 PPK 研究;②报道模型公式、显著协变量及群体典型值等信息。排除标准:①文献类型为综述、摘要等;②文献模型参数等信息不完整。

回顾性收集该院 2020 年 3 月至 2022 年 3 月使用比阿培南并进行 TDM 的患者数据。包括人口学信息(年龄、性别、体质量)、比阿培南给药信息(给药时间、剂量等)、血药浓度信息(采样时间、浓度)、实验室检查(肝、肾功能等)。纳入标准:①年龄 18 岁及以上;②使用比阿培南抗感染治疗;③静脉注射不少于 2 d 且给药期间至少进行 1 次 TDM。排除标准:①缺少关键性临床信息;②血药浓度低于或高于检测仪器可识别范围界限;③血液透析或肾脏替代治疗。本研究已通

过该院医学伦理委员会批准(审批号:2022-504-01)。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 本研究系统检索 PubMed、Scopus、中国知网以及万方数据库从建库至 2022 年 5 月 31 日发表的比阿培南 PPK 相关文献。英文检索词为 biapenem、population pharmacokinetics、nonlinear mixed effects models;中文检索词为比阿培南、群体药动学、非线性混合效应模型。通过筛选,从符合条件的 PPK 文献中提取患者的基本信息、模型公式、群体典型值以及具有统计学意义的协变量等。

1.2.2 给药方案和治疗药物监测 该院所有患者静脉注射比阿培南(商品名:安信;生产厂家:南京先声东元制药有限公司;批准文号:国药准字 H20080225;规格:100 mL:0.3 g),以 100 mL 氯化钠注射液作为溶媒。成人每次 0.3 g,每日 2~4 次给药,日剂量不超过 1.2 g。比阿培南 TDM 数据来自该院治疗药物监测室,采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度^[5],仪器:岛津 LC-2030C 3D 高效液相色谱仪(生产厂家:岛津制作所)。

1.2.3 评估方法 根据已发表文献中模型公式、参数值、协变量及残差变异等信息重建 PPK 模型。将该院数据作为外部验证数据文件使用,NONMEM(version 7.3.0, ICON development solutions, MD, USA)软件基于预测诊断对模型进行外部评估。根据 GOF 法群体预测浓度(population prediction, PRED)拟合程度指标来评估观测浓度与预测浓度的相关性。基于 VPC 法对数据集进行模拟($n=1000$)生成预测浓度,评估观测浓度在预测浓度 95%CI 之内的比例以及预测浓度的偏离程度。预测误差检验法评价预测性能的准确性和精密度指标包括:预测误差(prediction error, PE)(公式 1)、预测误差的中位数(median prediction error, MDPE)(公式 2)、绝对预测误差的中位数(median absolute prediction error, MAPE)(公式 3)。计算 $\pm 20\%$ 以内的 PE%(F_{20})(公式 4)和 $\pm 30\%$ 以内的 PE%(F_{30})(公式 5)作为准确度和精密度的联合预测因子。若 $MDPE \leq \pm 20\%$, $MAPE \leq 30\%$, $F_{20} > 35\%$, $F_{30} > 50\%$, 认为模型具有良好的预测性能^[6]。

此外,针对有 2 个及以上血药浓度点的患者应用最大后验贝叶斯法(maximum a posteriori bayesian,

MAPB)评价模型预测性能。模拟0或1个已知浓度反馈的个体预测值,计算相对个体预测误差(individual prediction error, IPE),评价个体预测值与个体观测值的差异,评价标准同预测误差检验。综合评估各模型的准确性和精密度以及经MAPB评价后预测性能是否提高。

$$PE_i = \frac{PRED_i - DV_i}{DV_i} \times 100\% \quad \text{公式1}$$

$$MDPE = \text{Median}\left(\frac{PRED_i - DV_i}{DV_i}\right) \times 100\% \quad \text{公式2}$$

$$MAPE = \text{Median}\left(\left|\frac{PRED_i - DV_i}{DV_i}\right|\right) \times 100\% \quad \text{公式3}$$

$$F_{20} = \frac{N(|PE| \leq 20\%)}{N(DV)} \times 100\% \quad \text{公式4}$$

$$F_{30} = \frac{N(|PE| \leq 30\%)}{N(DV)} \times 100\% \quad \text{公式5}$$

2 结果

2.1 一般资料

本研究回顾性收集了217例患者的294个稳态血药浓度数据。纳入男性患者140例,女性患者77例,其他人口统计学资料及临床指标见表1。

表1 纳入研究的患者一般资料

类别	数值($\bar{x} \pm s$)	中位数(范围)
患者例数	217	—
采血点数(个)	294	—
性别(男/女)	140/77	—
年龄(岁)	57.38±17.92	59.00(18.00~97.00)
体质量(kg)	63.62±11.80	62.00(38.00~148.00)
ALT(U/L)	55.91±148.84	23.20(0.80~2813.30)
AST(U/L)	64.31±276.26	23.40(4.90~6598)
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	26.38±50.86	12.40(2.30~453.70)
白蛋白(g/L)	35.05±5.18	35.30(3.50~67.20)
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	141.12±201.64	62.00(22.00~1655.00)
CLcr(mL/min)	94.52±59.54	94.63(3.51~316.63)
给药日剂量(g)	1.05±0.21	1.20(0.60~1.20)
浓度($\mu\text{g/mL}$)	2.31±2.46	1.60(0.01~21.50)

注:ALT表示丙氨酸氨基转移酶;AST表示天冬氨酸氨基转移酶;CLcr表示肌酐清除率;—表示无数据

2.2 纳入比阿培南药物代谢动力学模型

共检索到6篇文献,剔除1篇^[7]仅将儿童患者作为研究对象的模型后,共纳入5种比阿培南PPK模

型,分别命名为模型1^[8]、模型2^[9]、模型3^[10]、模型4^[11]和模型5^[12]。肌酐清除率(creatinine clearance rate, CLcr)是所有模型纳入的显著协变量。比较5种模型之间的差异,包括研究人群、患者人数、模型公式、房室结构、协变量等。模型基本信息见表2。

2.3 模型验证

2.3.1 拟合优度诊断 基于该院患者用药数据,利用已发表PPK模型对比阿培南浓度进行预测,群体预测浓度线性拟合回归系数和 R^2 越接近于1,残差越接近于0,表明模型拟合越好。预测结果显示,模型4的拟合结果相对较好,回归系数为0.82,残差为0.14, R^2 为0.53。其余模型的群体预测浓度与观测浓度存在较大偏差,拟合结果较差。

2.3.2 可视化预测检验 基于NONMEM软件对文献模型及患者用药数据进行VPC检验,经计算,模型1~5的观测浓度在预测浓度95%CI之内的比例分别为97.86%、97.96%、85.37%、98.3%、62.59%,模型1、2和4的观测值大部分在95%CI内,相对于其他模型较好。但是模型1和4的观测浓度百分位数与模拟数据产生的95%CI存在偏差。模型2的观测浓度与预测浓度具有相似的分布特征,模型拟合效果较好,其余模型拟合效果均不佳。

2.3.3 预测误差检验 文献模型与该院患者血药浓度值的预测误差检验结果,见表3。模型2的MDPE最趋近于0,准确度最高;模型4的 F_{30} 和 F_{20} 值最大,其预测性能相对较好。结果表明,所有模型的群体预测误差均未达到预设标准^[6],模型预测性能均不佳。

基于贝叶斯法的诊断结果表明,经MAPB评价后模型的IPRED水平显著低于基于预测误差的PRED水平。除了模型3以外,剩余模型经1个已知浓度点的MAPB估算后,预测性能指标显著改善,模型个体预测性能提高,见表4。

3 讨论

目前国内外已逐步建立起比阿培南PPK模型,但是缺乏外部数据集的验证,模型对其他医疗机构的适用性尚不明确。因此,本研究利用该院患者血药浓度,对已发表比阿培南PPK模型的预测性能进行评估。这是国内较早通过外部验证系统评估已发表的

表2 比阿培南药物代谢动力学模型基本信息

模型 编号	第一作者	患者 例数	血样 数(n)	患者 类型	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	房室 模型	模型参数	个体间 变异(%)	残差变异		验证 方法
										比例型 (%)	加和型 (mg/L)	
1	陈亚芳 ^[8]	30	-	重症	59±17	64.2±12.5	三室	CL=(20.9±17.4) L/h V=(46.4±3.5)L	CL:0.710 V:0.540	0.1800	0.2800	VPC; BS
2	Ikawa ^[9]	19	108	腹水	50±17	51.5±8.2	三室	CL=(0.036×CLcr+ 4.88) L/h V ₁ =6.95 L Q ₂ =2.05 V=3.47 L Q ₃ =13.7 V=5.91 L	CL: 0.151 V ₁ : 0.635 Q ₃ :0.409	0.1830	-	-
3	Ikawa ^[10]	68	321	成人	60±21	50.1±8.9	二室	CL=(0.0819×CLcr+ 1.78) L/h V ₁ =7.37 L Q=9.22 L/h V ₂ =6.92 L	CL: 0.099 V ₁ :0.159 V ₂ :0.203	0.0261	0.0344	GOF; BS
4	陈一平 ^[11]	129	279	老年	79±7	60.2±13.5	二室	CL=(0.0344×CLcr+ 4.05) L/h V ₁ =4.17 L Q=14.7 L/h V ₂ =14.8 L	CL: 0.278 V ₁ : 0.245 Q: 0.054 V ₂ : 0.49	0.0241	0.0433	VPC; BS
5	Dong ^[12]	124	297	下呼 吸道 感染	75±14	63.2±9.1	二室	CL=[0.049×(CLcr- 66.56)+9.89] L/h V ₁ =13 L Q=8.74 L/h V ₂ =4.09 L	CL: 0.021 V ₁ :0.024 V ₂ : 0.534	0.0493	0.0328	GOF; BS

注:CLcr表示肌酐清除率;CL表示清除率;V表示分布体积;V₁表示中央隔室分布体积;V₂表示外周隔室分布体积;V₃表示腹膜室分布体积;Q表示室间间隙;VPC表示可视化预测检验;GOF表示拟合优度法;BS表示自举法;-表示未报道

表3 比阿培南药物代谢动力学模型预测误差检验结果(%)

模型编号	MDPE	MAPE	F ₃₀	F ₂₀
1	-54.72	75.04	18.37	11.90
2	-10.00	60.00	21.43	15.65
3	-19.03	62.70	19.05	11.90
4	51.51	62.54	24.15	17.35
5	-61.83	71.83	17.69	12.24

注:MDPE表示预测误差的中位数;MAPE表示绝对预测误差的中位数;F₃₀表示预测误差绝对值小于30%的百分比;F₂₀表示预测误差绝对值小于20%的百分比

比阿培南PPK模型预测性能的研究。验证结果表明,模型群体预测性能均不佳,表明患者内部和患者间的变异性没有得到充分的描述^[13],纳入的模型均不适合该院患者临床使用。

模型对比阿培南浓度预测结果不佳可能来源于多种因素,包括纳入患者人群的疾病状态、年龄、采血

方案、血药浓度监测方法等。模型1纳入人群为重症患者,相比于该院成人患者的PK变化很大,重症患者体内液体失衡或蛋白质结合的改变可能导致表观分布容积的变化^[14]。模型2的VPC拟合结果较好,但是预测误差较大,可能与其患者腹水影响药物在体内的分布容积有关,进而影响药物在体内的血药浓度,导致模型对该院患者血药浓度预测较差。老年人群器官功能的下降,CLcr降低,存在多种并发症及合并用药^[15],模型4与该院患者年龄差异较大,预测结果不佳。药物浓度测定方面,所有模型均采用HPLC法测定。但是不同型号的色谱仪及不同机构检测方法的差异都可能影响纳入模型预测浓度的性能和稳定性。此外,本研究纳入患者仅为该院成人患者,且样本量较少,患者年龄跨度以及个体间疾病种类差异相对较大,也可能是导致预测效果不佳的原因。

表4 基于贝叶斯法的评价结果(%)

模型编号	MDIPE		MAIPE		F ₃₀		F ₂₀	
	PE ₀	PE ₁	PE ₀	PE ₁	PE ₀	PE ₁	PE ₀	PE ₁
1	-26.20	-15.80	51.69	40.48	30.65	43.55	17.74	37.10
2	26.65	9.94	54.88	34.46	30.65	46.77	25.81	37.10
3	-1.64	-11.03	47.81	33.00	24.19	46.77	16.13	33.87
4	91.10	2.54	91.10	34.06	19.35	45.16	11.29	40.32
5	-26.94	-19.28	53.91	34.13	29.03	46.77	17.74	29.03
平均值	12.59	-6.73	59.88	35.23	26.77	45.80	17.74	35.48

注:MDIPE表示个体预测误差的中位数;MAIPE表示绝对个体预测误差的中位数;F₃₀表示预测误差绝对值小于30%的百分比;F₂₀表示预测误差绝对值小于20%的百分比;PE₀表示无先验浓度;PE₁表示1个先验浓度

一个完整的PPK模型应包括内部验证、独立数据集的外部验证以及前瞻性临床试验^[16],既往发表的比阿培南PPK模型都缺乏完整的模型评估。本研究评估5种模型的预测性能,数据全部来源于临床常规检测数据,较能准确反映临床实际环境。综上所述,由于现有模型的预测性能均欠佳,有必要建立适合该院的PPK模型。

【参考文献】

[1] Perry CM, Ibbotson T. Biapenem [J]. Drugs, 2002, 62 (15): 2221-2234.

[2] Brismar B, Akerlund JE, Sjöstedt S, et al. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group [J]. Scand J Infect Dis, 1996, 28(5): 507-512.

[3] Hang Y, Chen Y, Xue L, et al. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with Pseudomonas aeruginosa infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 484-487.

[4] 果伟, 臧彦楠, 牛梦溪, 等. 中国成人患者丙戊酸群体药动学模型的评价与验证 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56 (4): 299-307.

[5] 郭玲, 罗雪梅, 梁培, 等. 高效液相色谱法测定重症患者亚胺培南血药浓度及PK/PD达标率研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1598-1601.

[6] Lv C, Lu J, Jing L, et al. Systematic external evaluation of reported population pharmacokinetic models of vancomycin in Chinese children and adolescents [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 820-831.

[7] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric pa-

tients [J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33 (2): 203-210.

[8] 陈亚芳, 杭永付, 薛领, 等. 重症患者比阿培南群体药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51 (6): 478-482.

[9] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al. Pharmacodynamic evaluation of biapenem in peritoneal fluid using population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(4): 339-343.

[10] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy [J]. Chemotherapy, 2008, 54 (5): 386-394.

[11] 陈一平. 比阿培南测定及我院老年患者群体药动学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[12] Dong J, Xiong W, Chen Y, et al. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47 (3): 202-209.

[13] Hanafin PO, Nation RL, Scheetz MH, et al. Assessing the predictive performance of population pharmacokinetic models for intravenous polymyxin B in critically ill patients [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2021, 10 (12): 1525-1537.

[14] Wang YL, Guilhaumou R, Blin O, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models for continuous administration of meropenem in critically ill adult patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76 (9): 1281-1289.

[15] 高菲菲, 陈超阳, 盛晓燕, 等. 老年患者万古霉素群体药代动力学模型验证 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15 (4): 30-34.

[16] Zhao W, Kagueidou F, Biran V, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(4): 1068-1080.

收稿日期:2022-08-11 本文编辑:郭美晨