

HD-MTX 化疗过程中,需密切监测患儿的生理、病理状态,注意联合用药及饮食结构等,及时根据血清药物浓度调整解救的剂量和方案,保证药物疗效的同时,尽可能地减少严重副作用的发生,提高患儿的长期生存率。同时,今后尽可能多地完善相关代谢酶的基因检测,根据相关检查结果调整化疗药物剂量,做到个体化化疗。

参考文献:

- [1] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6): 719-731.
- [2] 吴敏媛,李志刚,崔蕾. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644.
- [3] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92.
- [4] RADTKE S, ZOLK O, RENNER B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5145-5153.
- [5] HOWARD S C, MCCORMICK J, PUI C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [6] KAWAGUCHI S, FUJIWARA S I, MURAHASHI R, et al. Risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(1): 79-84.
- [7] 孙会静,代艳,韦彤彤. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的临床分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(4): 423-426.
- [8] 王艳,李璠,曹江. 甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞性白血病期间不良反应的特征及影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(10): 1611-1614.
- [9] NAKANO T, KOBAYASHI R, MATSUSHIMA S, et al. Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 744-750.
- [10] 李冰,李晓卿,王晓敏. 血液净化治疗大剂量甲氨蝶呤延迟排泄 3 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019(11): 870-872.
- [11] 孙建明,何希军,李昌凤,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病消除延迟的影响因素及不良反应[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(12): 95-99.
- [12] 刘爽,宋再伟,易湛苗,等. 血液恶性肿瘤患者中 *MTHFR* 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤血液毒性相关性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(7): 850-858.
- [13] 郑明霞,赵文理. *MTHFR* 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者甲氨蝶呤化疗后不良反应及临床预后的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(4): 26-29.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-12-30 修回日期:2023-04-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.007

· 论著 ·

基于蒙特卡洛模拟评价新生儿万古霉素给药方案

赵凯,刘阳,常璵,赵芳,陈慧,郭波,宋宵,翟欣,张桂玲,赵小林,郭金珍,刘振国(西北妇女儿童医院,西安 710061)

[摘要]目的:基于药代动力学(PK)原理制定新生儿万古霉素的给药方案,并通过回顾性病例研究对方案进行评价。方法:收集我院 2019 年 1 月-2022 年 4 月万古霉素的药敏数据及 2018 年 11 月-2021 年 12 月新生儿的万古霉素治疗数据。通过已有群体药代动力学(PPK)模型及蒙特卡洛模拟制定万古霉素日剂量推荐表,并参照推荐表比较是否符合推荐剂量组间谷浓度和临床疗效的差异。结果:共收集 177 例患儿数据,制定万古霉素的推荐日剂量为 25~225 mg,与不符合推荐剂量组相比符合推荐剂量组显示出更高的谷浓度($P<0.05$)和更高的临床有效率($P<0.05$),但两组患儿谷浓度达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:不同亚组新生儿万古霉素推荐日剂量差异较大。基于 PPK 原理制定的给药方案与谷浓度达标率无显著相关,但显示出更高的谷浓度和临床有效率,该方案可为临床治疗决策提供一定的参考。

[关键词]新生儿;蒙特卡洛模拟;万古霉素;革兰阳性球菌

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0020-07

Evaluation on Administration Regimen of Vancomycin in Neonates Based on Monte Carlo Simulation

Zhao Kai, Liu Yang, Chang Ying, Zhao Fang, Chen Hui, Guo Bo, Song Xiao, Zhai Xin, Zhang Guiling, Zhao Xiaolin, Guo Jinzhen, Liu Zhenguo (Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China)

基金项目:陕西省科技厅项目,编号 2018SF-070;陕西省保健学会药学服务科研基金项目,编号 KY-2023-01-YX-023。

作者简介:赵凯(1988.08-),男,硕士,主管药师,主要从事抗感染药学研究,E-mail:zhka47@163.com。

通信作者:刘振国(1976.06-),男,博士,副主任药师,主要从事医院药学及儿科药学工作,E-mail:liu.zhenguo@outlook.com。

[Abstract] Objective: To formulate administration regimen of vancomycin in neonates based on pharmacokinetics (PK), and to evaluate the regimen by retrospective case studies. **Methods:** Drug sensitivity data of vancomycin in our hospital from Jan. 2019 to Apr. 2022 and vancomycin treatment data of neonates from Nov. 2018 to Dec. 2021 were collected. A vancomycin daily dose recommendation table was developed by the existing population pharmacokinetics (PPK) model and Monte Carlo simulation. Differences in valley concentration and clinical efficacy between groups meeting the recommended dose were compared with reference to the recommendation table. **Results:** Data were collected from 177 neonates, and the recommended daily dose of vancomycin was formulated as 25 to 225 mg. The group conforming to the recommended dose showed higher valley concentration ($P < 0.05$) and higher clinical effective rate ($P < 0.05$) compared with the group not conforming to the recommended dose, yet there was no statistical difference in the attainment of valley concentration between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The recommended daily dose of vancomycin was different in different subgroups. The administration regimen based on PPK has no significant correlation with the compliance rate of valley concentration, yet shows higher valley concentration and clinical effective rate, which could provide a certain reference for clinical treatment decision.

[Keywords] neonates; Monte Carlo simulation; vancomycin; Gram-positive coccus

感染性疾病是导致新生儿残疾甚至死亡的重要因素^[1]。新生儿的免疫系统和生理功能尚未发育完善,一旦出现某些条件致病菌引发感染,将会给新生儿特别是早产儿的生命健康带来严重威胁^[2]。由于新生儿在胎龄、体质量和疾病状况方面存在较大差异,且细菌耐药的形势日趋严峻,故新生儿抗感染药物治疗比成人和一般儿童更具挑战性^[3]。

革兰阳性球菌是新生儿细菌性感染中的重要致病菌^[4-5]。一项针对新生儿败血症的病原学调查显示,革兰阳性球菌为主要致病菌,占 59.19%^[6]。万古霉素是一种糖肽类抗生素,自 20 世纪 60 年代以来已成为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase negative staphylococci, CoNS) 等革兰阳性球菌感染的一线药物^[7]。目前,新生儿万古霉素给药的相关研究屡有报道,但在给药剂量、暴露目标的选择、暴露目标间的相关性以及临床疗效的预测等方面仍无共识^[8-11],尤其是国内外最新发布的新生儿万古霉素暴露目标间的关系也需进一步讨论^[12-13]。本研究基于已建立的群体药代动力学 (PPK) 模型和我院致病菌的药敏数据,采用蒙特卡洛模拟方法制定新生儿患者的万古霉素给药方案,并通过回顾性分析,研究暴露目标 24 小时药-时曲线下面积/最小抑菌浓度 (AUC_{0-24h}/MIC) 与谷浓度目标范围和临床疗效的相关性,为新生儿万古霉素个体化治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 药敏数据

本研究回顾性分析了西北妇女儿童医院 2019 年 1 月至 2022 年 4 月的细菌耐药性检测报告,收集了儿科病区检出率较高的四种革兰阳性球菌,包括 MRSA、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)。测定万古霉素体外抗菌活性采用的是肉汤稀释法,菌液最终浓度为 0.5×10^8 CFU/mL,按照美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 制订的《抗微生物药物敏感性试验的执行标准第 31 版 (2021)》汇总数据。按照离散均匀分布计算万古霉素对这 4 种菌株的 MIC 分布频率 (见表 1)^[14]。

表 1 万古霉素对 4 种革兰阳性球菌的 MIC 分布

菌株名称	株数	≤ 0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L
MRSA	325	40.00	58.15	1.85	-
MRSE	332	14.46	49.10	34.94	1.51
屎肠球菌	310	33.87	64.52	1.61	-
粪肠球菌	102	3.92	88.24	7.84	-
合计	1 069	26.85	60.06	12.63	0.47

1.2 给药方案

根据药品说明书、《国家抗微生物治疗指南 (第 2 版)》^[15]、《桑德福抗微生物治疗指南 (新译第 48 版)》^[16] 和《中国万古霉素治疗药物监测指南 (2020 更新版)》^[8], 确定了万古霉素在新生儿中的 13 种治疗日剂量,分别为 5、25、45、65、85、105、125、145、165、185、205、225、245 mg。

1.3 新生儿万古霉素 PPK 和 PK/PD 参数

新生儿 PPK 模型参考国内已发表的文献数据^[17]: 万古霉素清除率 (CL) 和表观分布容积 (V) 的群体典型值分别为 4.6 L/h 和 61.1 L。按照《中国万古霉素治疗药物监测指南 (2020 更新版)》^[8] 的推荐,将谷浓度的目标范围设为 5~15 mg/L。参考美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 指南^[9], 将 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ 作为万古霉素治疗的暴露目标靶值。 AUC_{0-24h}/MIC 的计算公式: $AUC_{0-24h} = \text{日剂量} (Dose_{24}) / CL$, $AUC_{0-24h}/MIC = Dose_{24} / CL / MIC$ 。其中 $Dose_{24}$ 为日剂量 (mg), CL (L/h) 为万古霉素的清除率。

1.4 蒙特卡洛模拟

应用 PPK 模型参数,预测上述 13 种万古霉素日剂量对新生儿不同亚组治疗暴露目标 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ 的达标率。采用 Crystal Ball 软件 (11.1.2.4) 对设定的万古霉素给药方案进行 5 000 次模拟,其中 CL 服从对数正态分布, MIC 服从离散均匀分布。模拟结果表示为给药方案在特定 MIC 下的目标获得率 (PTA) 和各给药方案对某一菌株或亚组达到目标阈值的期望概率即累计反应分数 (CFR),一般认为 PTA 或 CFR > 90% 时给药方案较为合理^[18]。

1.5 纳排标准及分组标准

纳入标准: (1) 产后日龄 (PNA) ≤ 28 d; (2) 接受万古霉素治疗时间 ≥ 3 d。排除标准: (1) 无万古霉素谷浓

度数据;(2)仅有的血药浓度数值超检测上下限;(3)有重大基础疾病或重大先天畸形;(4)药物治疗期间进行肾脏替代治疗;(5)误吸或阻塞导致的继发性肺炎。其中进行模型模拟患儿的排除标准为:(1)未记录胎龄或血清肌酐(Scr);(2)首次 Scr 检测日患儿 PNA>28 d;(3)万古霉素用药前且 PNA>3 d 时检测 Scr 值超正常上限;(4)仅有 PNA≤3 d 的 Scr 值;(5)仅有万古霉素用药后的 Scr 值。进行模型模拟患儿不同亚组分类指标 [PNA、矫正胎龄(PMA)、Scr] 以万古霉素起始治疗时间计算,Scr 的分类标准以上 P_{25} 、 P_{50} 和 P_{75} 为分界线。

根据回顾性分析中的万古霉素日剂量是否符合至少其中 1 种亚组的推荐剂量,将给药方案分为不符合推荐剂量组(A 组,即日剂量<推荐剂量)和符合推荐剂量组(B 组,即日剂量≥推荐剂量),同样将患儿也分为不符合推荐剂量组(A 组,即所有万古霉素给药方案日剂量<推荐剂量)和符合推荐剂量组(B 组,即至少 1 种万古霉素给药方案日剂量≥推荐剂量)。共收集 2018 年 11 月至 2021 年 12 月接受万古霉素治疗的 177 例新生儿数据,将符合标准的 137 例和 124 例患儿分别纳入模型模拟和进行回顾性分析,其中回顾性分析中 124 例患儿共收集万古霉素给药方案 180 种,谷浓度 180 个。分组流程图见图 1。

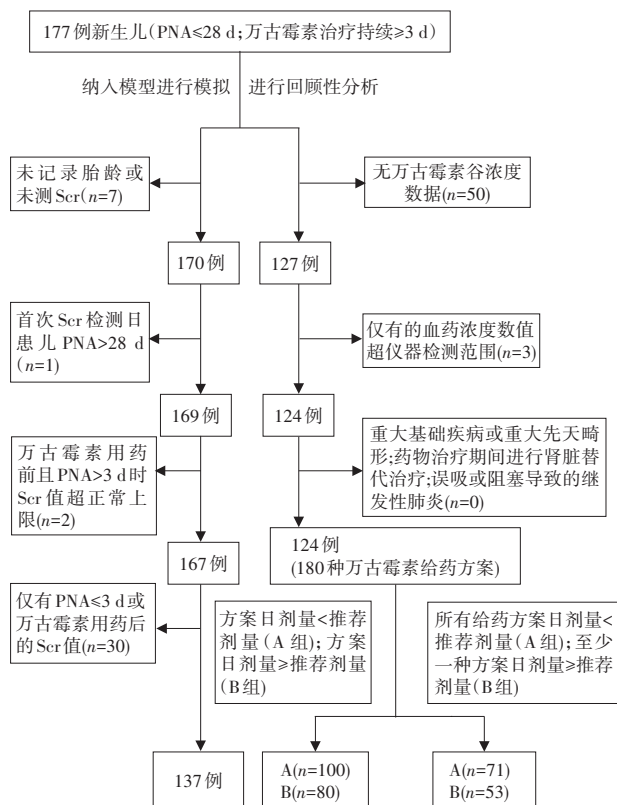


图 1 分组流程图

1.6 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件,正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以 $P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用方差分析或者 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.7 各项指标的定义

将谷浓度($C_{\min}$)分为 4 个水平:(1) $C_{\min} < 5 \text{ mg/L}$;(2) $5 \text{ mg/L} \leq C_{\min} < 10 \text{ mg/L}$;(3) $10 \text{ mg/L} \leq C_{\min} < 15 \text{ mg/L}$;(4) $C_{\min} \geq 15 \text{ mg/L}$ 。谷浓度达标率是指 $C_{\min}$ 符合(2)和(3)的给药方案数量占总数的百分比。临床治疗有效定义为万古霉素治疗 72 h 后培养阴性且临床症状得到改善或 72 h 内无培养结果且临床症状得到缓解;临床治疗无效定义为万古霉素治疗 72 h 后仍培养阳性(包括新致病菌的检出)或无培养结果但临床症状未改善甚至加重。

2 结果

2.1 一般资料比较

患儿一般资料组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 患儿一般资料组间比较

一般资料	纳入模型模拟 (n=137)	不符合推荐剂量组 (A 组, n=71)	符合推荐剂量组 (B 组, n=53)	χ^2 或 F	P
女性/例	44	26	17	0.474	0.789
PMA/周	35.6±4.9	36.4±5.2	35.4±4.6	0.613	0.589
体质量/kg	2.3±1.1	2.4±1.2	2.2±1.0	0.531	0.690
Scr/($\mu\text{mol/L}$)	40.5±16.5	36.9±17.1	42.1±14.8	1.430	0.215
白蛋白/(g/L)	30.9±11.0	31.8±13.4	29.9±4.6	0.492	0.645
ALT/(U/L)	16.0(3.2~160.4)	13.3(2.4~462.3)	7.8(0.9~143.2)	1.481	0.281
AST/(U/L)	28.9(9.1~490.0)	30.6(0.2~1054.0)	28.1(9.1~163.1)	0.891	0.437

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天门冬氨酸氨基转移酶。

2.2 万古霉素不同日剂量对模型模拟患儿的 PTA

万古霉素 5~245 mg 日剂量在不同 MIC 值下对模型模拟患儿的 PTA 见表 3。当 MIC = 0.5 mg/L 时,万古霉素日剂量 85 mg 的 PTA 为 92.13%。当革兰阳性球菌的 MIC 增至 1 mg/L 时,需要日剂量 165 mg 可达 PTA 90.22%。当 MIC ≥ 2 mg/L 时常规的万古霉素日剂量 (5~245 mg) 很难达到 PTA。

表 3 不同 MIC 下万古霉素不同日剂量的 PTA %

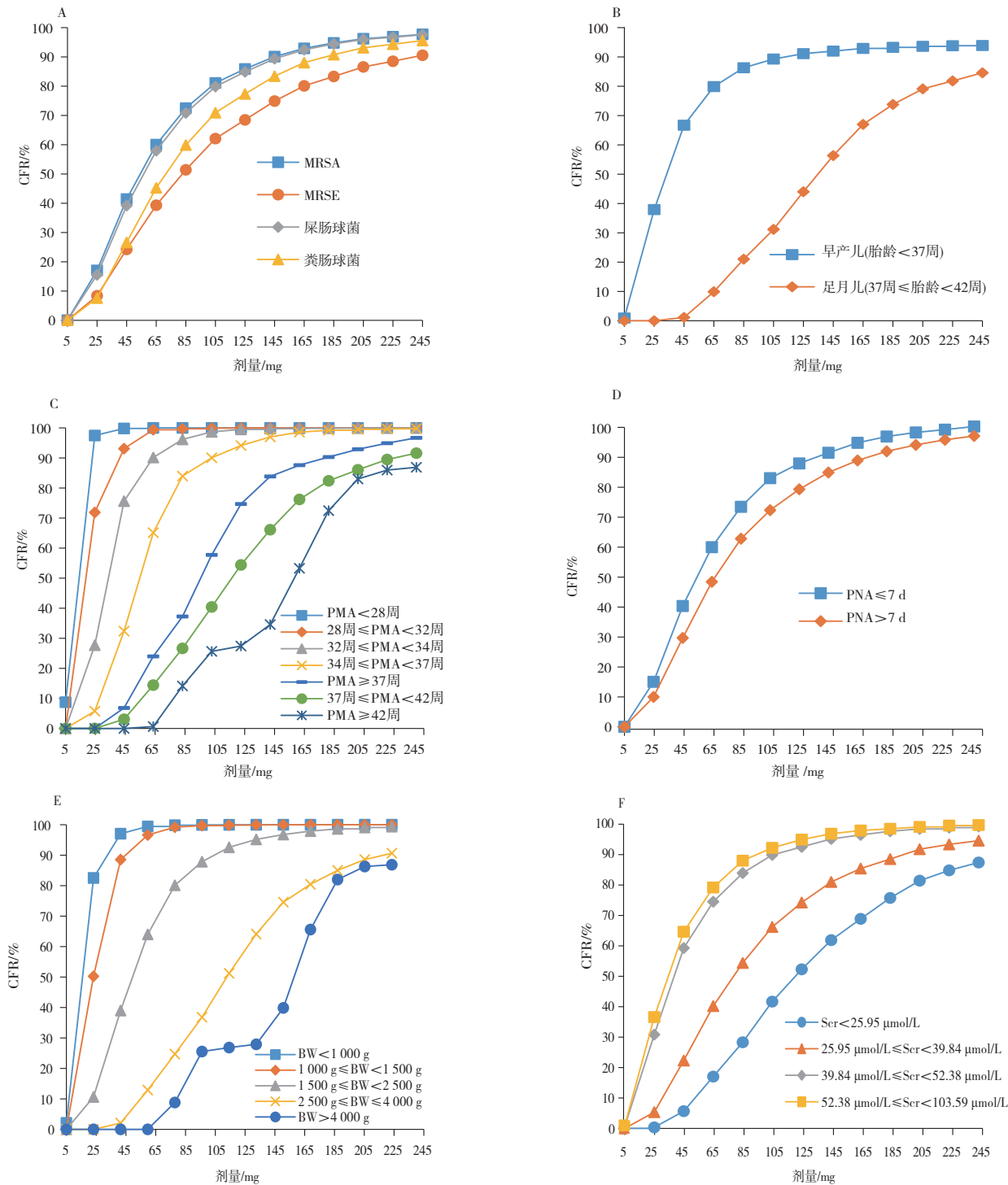
日剂量	0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L
5 mg	0.07	0.00	0.00	0.00
25 mg	30.43	6.01	0.50	0.00
45 mg	66.44	25.91	3.73	0.19
65 mg	83.61	47.00	12.86	1.26
85 mg	92.13	62.15	24.41	4.07
105 mg	95.08	73.15	33.31	7.06
125 mg	97.37	82.15	44.94	10.96
145 mg	98.65	87.72	53.38	16.76
165 mg	99.06	90.22	60.33	22.61
185 mg	99.50	93.44	67.60	26.73
205 mg	99.71	95.73	73.21	32.45
225 mg	99.84	96.43	77.35	37.37
245 mg	99.87	97.24	81.64	42.01

2.3 万古霉素不同日剂量对不同革兰阳性球菌及不同亚组患儿的 CFR

万古霉素不同日剂量对不同革兰阳性球菌、胎龄、矫正胎龄、产后日龄、出生体质量和 Scr 的 CFR 见图 2。对于不同革兰阳性球菌的模拟结果表明,MRSA 和屎肠球菌的敏感性均较好,给予万古霉素 145 mg/d 的剂量可

使 CFR 达到 90% 以上,而同样 CFR 下粪肠球菌和 MRSE 则需要更高的日剂量(165 mg 和 225 mg)。对于早产儿万古霉素日剂量 85 mg 可达到 CFR 91.57%,足月儿需要 245 mg 以上的日剂量方可达到 90% 以上的 CFR。不同 PMA 下达到相同 CFR 需要的日剂量差异较大,分别为 25、45、65、105 和 185 mg;对于 PMA $\geq$ 42 周患儿给予 245 mg 以上的日剂量仍无法达到 90% 以上的 CFR。早期新生儿(PNA $\leq$ 7 d)万古霉素日剂量 145 mg 可达到

CFR 90.05%;晚期新生儿(出生第 2~4 周)则需要 185 mg 以上日剂量。不同出生体质量患儿达到 90% 以上 CFR 所需日剂量分别为 45、65、125 和 245 mg;巨大儿给予 245 mg 以上日剂量可能仍无法达到 90% 以上 CFR。对于 Scr 较高的两组,给予 105 mg 日剂量 CFR 可达 90% 以上;当 Scr 为 25.95~39.84 μ mol/L 时,给予 205 mg 日剂量 CFR 为 91.2%;当 Scr $<$ 25.95 μ mol/L 时,常规模拟剂量无法达到 CFR 的目标值。



A. 万古霉素不同日剂量对不同革兰阳性球菌 CFR 分布;B. 万古霉素不同日剂量对不同胎龄 CFR 分布;C. 万古霉素不同日剂量对不同 PMA CFR 分布;D. 万古霉素不同日剂量对不同产后日龄 CFR 分布;E. 万古霉素不同日剂量对不同出生体质量 CFR 分布;F. 万古霉素不同日剂量对不同 Scr 值 CFR 分布。BW 为出生体质量。

图 2 万古霉素不同日剂量对不同革兰阳性球菌及不同亚组患儿的 CFR

2.4 万古霉素对不同亚组患儿的推荐剂量

根据万古霉素不同日剂量对上述亚组患儿的 CFR 得出万古霉素的推荐日剂量,见表 4。对于进行回顾性分析的每种给药方案而言,给予万古霉素日剂量需满足其中至少 1 个亚组的推荐剂量;对于进行回顾性分析的每例患儿而言,至少 1 种给药方案满足其中至少 1 个亚组的推荐剂量。

表 4 不同亚组下万古霉素的推荐日剂量

	分类	推荐日剂量/mg
PMA	<28 周	25
	28~<32 周	45
	32~<34 周	65
	34~<37 周	105
	≥37 周	185
	37~<42 周	225
	≥42 周	>245
PNA	≤7 d	145
	>7 d	185
出生体质量	<1 000 g	35
	1 000~<1 500 g	45
	1 500~<2500 g	115
	2 500~<4 000 g	225
	≥4 000 g	>245
Scr	0~<25. 95 μmol/L	>245
	25. 95~<39. 84 μmol/L	195
	39. 84~<52. 38 μmol/L	105
	52. 38~<103. 59 μmol/L	95

2.5 不同给药方案组间万古霉素谷浓度分布、达标率及治疗效果比较

根据进行回顾性分析中的日剂量是否符合表 4 中的推荐剂量,将 180 种给药方案和 124 例患儿各分为两组,比较组间万古霉素谷浓度分布、达标率及治疗效果的差异,见表 5。谷浓度方面,不符合推荐剂量组(A 组)中近半数(44/100)给药方案的谷浓度集中在 5~10 mg/L;而符合推荐剂量组(B 组)给药方案的谷浓度大多数(59/80)高于 10 mg/L,两组间的谷浓度分布比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在谷浓度达标率方面,A 组 66.00%(66/100)给药方案的谷浓度在 5~15 mg/L,略高于 B 组的 60.00%(48/80),但两组给药方案的谷浓度达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗效果方面,A 组患儿的有效率为 54.93%(39/71),低于 B 组患儿的 83.02%(44/53),两组患儿临床疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,对不同治疗效果组(有效组 $n=83$,无效组 $n=41$)的谷浓度分布及达标率情况分析显示,两组间的谷浓度分布比较差异无统计学意义($P>0.05$);有效组的谷浓度达标率(69.88%)比无效组(51.22%)略高,但两组的谷浓度达标率比较差异仍无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 多次剂量调整方案分析

剂量调整情况分析显示,共 22 例进行了一次给药方案的调整,仅 1 例进行了最多五次的剂量调整。根据调整前后的日剂量是否符合推荐剂量标准,将调整方案分为由不符合推荐剂量组调整为符合推荐剂量组(AB 组)、由不符合推荐剂量组仍调整为不符合推荐剂量组(AA 组)、由符合推荐剂量组调整为不符合推荐剂量组

(BA 组)、由符合推荐剂量组仍调整为符合推荐剂量组(BB 组)4 组,结果显示医师多次剂量调整的方案选择比较差异无统计学意义($P=0.250$),调整后的给药方案是否符合推荐剂量比较差异无统计学意义($P=0.349$),见表 6。

表 5 万古霉素谷浓度分布、达标率及治疗效果的组间比较

项目	不符合推荐 剂量组(A组)	符合推荐剂量 组(B组)	Z	P	
谷浓度	<5 mg/L	28	1	-6.945	<0.05
	5~10 mg/L	44	20		
	10~15 mg/L	21	28		
	≥15 mg/L	7	31		
	平均秩次	67.345	119.444		
谷浓度是否达标	是	66	48	-0.828	>0.05
	否	34	32		
	平均秩次	88.100	93.500		
治疗效果	有效	39	44	-3.276	<0.05
	无效	32	9		
	平均秩次	69.944	52.528		

表 6 第 1~5 次剂量调整方案比较

组别	第 1 次 (n=33)	第 2 次 (n=11)	第 3 次 (n=7)	第 4 次 (n=2)	第 5 次 (n=1)	合计	P
AB	7	5	1	0	0	13	0.250
AA	9	3	3	0	0	15	
BA	10	1	0	0	0	11	
BB	7	2	3	2	1	15	
A	19	4	3	0	0	26	0.349
B	14	7	4	2	1	28	

注:A 为调整为不符合推荐剂量组方案,B 为调整为符合推荐剂量组方案。

3 讨论

万古霉素是治疗革兰阳性球菌特别是 MRSA 的首选药物,作为一种时间依赖性的亲水性药物,大部分以原型经肾脏排泄。近几年,国内外新生儿万古霉素的研究主要涉及万古霉素血药浓度的影响因素^[19-21]、血药浓度与不良反应的关系^[22]、AUC 与谷浓度的关系、AUC 或谷浓度对疗效的预测^[10-11,13,23]、PPK 模型的建立及给药方案的推荐^[17,24]等方面。

研究报道,万古霉素对新生儿群体中革兰阳性球菌的 CFR 呈整体下降趋势^[25],表明万古霉素的敏感性在下降。国外最新共识指南设定 AUC/MIC = 400 (假设 MIC = 1 mg/L) 的暴露目标是基于万古霉素治疗新生儿 MRSA 感染^[13],目前尚无治疗其他革兰阳性球菌暴露目标值的推荐。研究^[26]显示,万古霉素治疗新生儿 CoNS 感染的 AUC/MIC 目标值<400,因此在 MIC 分布相同情况下,治疗 CoNS 感染可能仅需较低的日剂量。但也有研究^[24]表明,在治疗新生儿 CoNS 感染时应避免使用剂量不足的方案,特别对于严重感染患儿应增加一个负荷剂量,以提高早期达标的比例。鉴于万古霉素的敏感性降低和既往治疗非 MRSA 感染所需剂量的争论,我们结合儿童常见革兰阳性球菌的 MIC 分布,通过蒙特卡洛模拟制定了不同亚组的剂量推荐方案。

不同革兰阳性球菌的 CFR 分布显示,相同日剂量下 MRSA 的 CFR 最高,其次是尿肠球菌、粪肠球菌和

MRSE,与既往成人的研究^[27]结果一致。在不同亚组的模拟曲线图中,PMA ≥ 42 周、出生体质量 $>4\,000\text{ g}$ 组的CFR未呈现出良好的线性分布。随着PMA和体质量增至新生儿的临界值,两者对万古霉素PK参数的影响权重会发生变化,这可能是导致两组患儿CFR呈非线性分布的原因之一;其次,该部分患儿的生理状态更趋近于婴幼儿,已建立的新生儿PPK模型可能并不适用或不适用于本中心。

由于缺少充足证据,国内的共识指南仍将谷浓度 $5\sim 15\text{ mg/L}$ 作为新生儿/儿童的暴露目标,且并未对新生儿的谷浓度目标范围作单独推荐^[12]。目前,AUC和谷浓度相关性研究仍无统一意见^[8,23],普遍的观点认为谷浓度与肾毒性的发生有关,而AUC更多地用于预测临床疗效^[28-29]。本研究结合国内外最新共识指南推荐的新生儿暴露目标,进一步探讨了两种指标的相关性和AUC对疗效的预测性,结果显示,基于AUC/MIC指导下的给药方案显示出更高的谷浓度和临床有效率,但与谷浓度的达标率无显著相关,不同治疗效果组间的谷浓度分布及达标率差异均无统计学意义,因此与谷浓度相比AUC/MIC或许能更好地预测临床疗效。此外对多剂量调整方案的分析显示,医师在调整方案中并未倾向于选择符合蒙特卡洛模拟的给药方案,换言之 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}\geq 400$ 的目标值达标率在调整前后的方案间无显著性差异,表明临床的最佳暴露目标可能 <400 ,这与既往的研究结果一致^[26]。本研究显示AUC/MIC是疗效的预测指标,但最佳的暴露目标值仍需进一步研究。

目前新生儿急性肾损伤(AKI)发病率的文献报道差异较大,范围为 $18\%\sim 40\%$ ^[30]。由于AKI患儿特殊的病理生理学特征,目前成人AKI的标准并不适用于新生儿的诊断^[31],现有基于尿量或血清肌酐改良的临床分期及诊断标准对诊断新生儿AKI的一致性也较差^[30],因此当前改良的标准并不能真实反映新生儿AKI的发病率情况。本研究未对新生儿的肾毒性进行评估,一方面是鉴于目前诊断标准的局限性,另一方面国外指南推荐中尚未对新生儿AUC/MIC的目标值上限进行规定,上限值的设定可能会导致本研究中PTA或CFR的目标值无法达到90%以上。

既往研究^[32-33]表明,万古霉素持续输注给药方案可以维持较好的稳态血药浓度,但两种方案的安全性和有效性仍需进一步评估^[34]。本研究中临床给药方案均为间歇给药,尚无法对持续输注方案的疗效进行真实评估。对多次剂量调整方案的分析显示,调整前后的给药方案是否符合推荐剂量差异无统计学意义。潜在的患儿因素、药物因素和病原菌因素都可能影响方案的调整,后期仍需进行具体分析。

综上所述,本研究基于万古霉素的MIC分布数据,采用蒙特卡洛模拟制定新生儿万古霉素的给药方案,并通过真实世界的回顾性病例研究进一步评估了AUC/MIC指导下的给药方案与谷浓度和临床疗效的关系,为临床治疗方案的选择提供一定的参考价值。本研究纳入的患儿数量有限,后期将扩大样本量及建立本中心的新生儿PPK模型,并进一步评估真实世界新生儿万古霉素的安全性和有效性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:赵凯(论文撰写、论文修改、统计分析);刘阳、常瑛、赵芳、陈慧、郭波、宋宵、翟欣、张桂玲、赵小林、郭金珍(收集数据);刘振国(研究指导)。

参考文献:

- [1] FLEISCHMANN-STRUZEK C, GOLDFARB D M, SCHLATTMANN P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [2] KIM J, WALKER S A, IABONI D C, et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2830-2840.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2019: 57-158.
- [4] CARTER G P, USSHER J E, DA SILVA A G, et al. Genomic analysis of multiresistant *Staphylococcus capitis* associated with neonatal sepsis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11): e00898-e00818.
- [5] SLINGERLAND B, VOS M C, BRAS W, et al. Whole-genome sequencing to explore nosocomial transmission and virulence in neonatal methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 39.
- [6] WANG J, ZHANG H, YAN J, et al. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(5): 861-870.
- [7] JACQZ-AIGRAIN E, LEROUX S, ZHAO W, et al. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(5): 635-648.
- [8] TSENG S H, LIM C P, CHEN Q, et al. Evaluating the relationship between vancomycin trough concentration and 24-hour area under the concentration-time curve in neonates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4): e01647-e01617.
- [9] LEE S M, YANG S, KANG S, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6168.
- [10] REILLY A M, DING M X, ROWER J E, et al. The effectiveness of a vancomycin dosing guideline in the neonatal intensive care unit for achieving goal therapeutic trough concentrations [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(7): 997-1005.
- [11] MEJÍAS-TRUEBA M, ALONSO-MORENO M, HERRERA-HIDALGO L, et al. Target attainment and clinical efficacy for vancomycin in neonates: systematic review [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(4): 347.
- [12] HE N, SU S, YE Z, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [13] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2020, 77(11): 835-864.
- [14] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards

- institute *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*, M100, 31st edition [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.
- [15] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南第 2 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [16] GIBERT D N, CHAMLXORS H F, ELIOPOULOS G M, 等. 桑德福抗微生物治疗指南(新译第 48 版)[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [17] 李静静, 刘艺茜, 唐莲, 等. 新生儿万古霉素的群体药理学研究[J]. 中国药学期刊, 2017, 52(16): 1434-1441.
- [18] RYBAK M J, LOMAESTRO B M, ROTSCHAFER J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.
- [19] 林闽, 黄志毅, 陈瑶. 不同给药方案下新生儿万古霉素血药浓度分布特征及其影响因素[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4697-4699.
- [20] 葛洁, 丁一, 关月, 等. 低蛋白血症对儿童万古霉素血药浓度监测的影响分析[J]. 中国医院药学期刊, 2020, 40(12): 1360-1363.
- [21] ENDO A, NEMOTO A, HANAWA K, et al. Index for the appropriate vancomycin dosing in premature neonates and infants [J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e14905.
- [22] 陶兴茹, 陈海燕, 裴保方, 等. 新生儿万古霉素不同血药浓度对肾功能的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(5): 628-631.
- [23] WENG X H, ZHU C Q, DUAN L F, et al. Vancomycin in neonatal sepsis: predictive performance of a Chinese neonatal population pharmacokinetic model and clinical efficacy evaluation [J]. Eur J Hosp Pharm, 2022, 29(2): 101-108.
- [24] DAO K, GUIDI M, ANDRÉ P, et al. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence [J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104278.
- [25] 寇晨, 李兆娜, 张亚南, 等. 应用蒙特卡罗模拟评价新生儿革兰阳性球菌晚发型败血症的药敏变迁[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(12): 1400-1406.
- [26] CHEN Q, WAN J, SHEN W, et al. Optimal exposure targets for vancomycin in the treatment of neonatal coagulase-negative *Staphylococcus* infection: a retrospective study based on electronic medical records [J]. Pediatr Neonatol, 2022, 63(3): 247-254.
- [27] 石璐, 钟桥, 唐莲, 等. 应用蒙特卡罗模拟优化肾功能亢进患者万古霉素给药方案的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(4): 295-301.
- [28] HIDAYAT L K, HSU D I, QUIST R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(19): 2138-2144.
- [29] ZHANEL G G, CALIC D, SCHWEIZER F, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin [J]. Drugs, 2010, 70(7): 859-886.
- [30] VELAZQUEZ D M, REIDY K J, SHARMA M, et al. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(19): 3209-3214.
- [31] NADA A, BONACHEA E M, ASKENAZI D J. Acute kidney injury in the fetus and neonate [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22(2): 90-97.
- [32] GERMOVSEK E, OSBORNE L, GUNARATNAM F, et al. Development and external evaluation of a population pharmacokinetic model for continuous and intermittent administration of vancomycin in neonates and infants using prospectively collected data [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(4): 1003-1011.
- [33] COSTENARO P, MINOTTI C, CUPPINI E, et al. Optimizing antibiotic treatment strategies for neonates and children: does implementing extended or prolonged infusion provide any advantage? [J]. Antibiotics(Basel), 2020, 9(6): 329.
- [34] GIRAND H L. Continuous infusion vancomycin in pediatric patients: a critical review of the evidence [J]. J Pediatric Pharmacol Ther, 2020, 25(3): 198-214.
- (编辑:杨丹)
- (收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-07-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.008

· 论 著 ·

利用自动粉剂分包机提高儿童药物分剂量的准确度

熊一岚, 陈泽彬, 刘微 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518026)

[摘要]目的:总结自动粉剂分包机的使用经验,探讨其应用价值。方法:选取 3 种常需分剂量的药品分别进行人工和机器(自动粉剂分包机)分剂量至 1/5、1/8、1/10 各 3 批,每批各取 30 包精密称量并记录,计算并比较各批的相对标准偏差(RSD)与合格率。结果:粉剂分包机分剂量合格率高于人工分剂量($P<0.05$)。其中,分包总量 $>3\text{ g}$ 的 1/5 粒熊去氧胆酸胶囊的分包机分剂量 RSD 低至 3.26%~4.21%,合格率达到 100%。结论:自动粉剂分包机分剂量大大提高了分剂量的准确度,用好自动粉剂分包机对推动儿童精准分剂量调剂工作的发展至关重要。

[关键词]儿童;分剂量;自动粉剂分包机;精准用药

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0026-04

作者简介:熊一岚(1973.12-),女,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:1814354872@qq.com。

通信作者:陈泽彬(1969.09-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:13602602625@126.com。