

# NONMEM 法优化替考拉宁专家共识中肾功能不全时的治疗方案

叶红波<sup>1</sup>, 芮建中<sup>2</sup>, 薛领<sup>3</sup> (1.安吉县中医医院药剂科, 浙江 湖州 313100; 2.解放军南京总医院药理科, 南京 210002; 3.苏州大学附属第一医院临床药理室, 江苏 苏州 215006)

**摘要:** 目的 探讨不同肾功能状态下替考拉宁治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的合理剂量, 优化专家共识的给药方案。方法 采用非线性混合效应模型 NONMEM 工具进行蒙特卡洛模拟, 以药时曲线下面积  $AUC_{0-24}$ /最低抑菌浓度  $\geq 345$  和首剂维持剂量时谷浓度  $>30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  作为达标条件, 模拟 3 种体质量、5 种肌酐清除率下的替考拉宁的达标概率和累计反应百分率。结果 发现专家共识中推荐的  $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  在不同肾功能状态下的负荷剂量从  $9.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  增至  $11.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 差别最大  $1.9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。结论 蒙特卡洛模拟结果提示替考拉宁的专家共识推荐的给药方案需要进一步明确。

**关键词:** 替考拉宁; 蒙特卡洛模拟; 谷浓度; 专家共识

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)15-1959-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.020

引用本文: 叶红波, 芮建中, 薛领. NONMEM 法优化替考拉宁专家共识中肾功能不全时的治疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1959-1962.

## Teicoplanin Dosage Regimens Optimization for Renal Insufficiency by NONMEM Method According to Expert Consensus

YE Hongbo<sup>1</sup>, RUI Jianzhong<sup>2</sup>, XUE Ling<sup>3</sup> (1.Department of Pharmacy, Anji Traditional Chinese Medicine Hospital, Huzhou 313100, China; 2.Department of Pharmacology, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China; 3.Department of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the reasonable dose of teicoplanin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection under different renal function status, and to optimize the expert consensus drug dosage plan. **METHODS** Two indices which were  $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$  and trough concentration  $>30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  were applied for the Monte Carlo simulations with NONMEM. The probability of target attainment and cumulative fraction of response were calculated among patients with three types of body weight and five types of renal dysfunction. **RESULTS** The result showed that the recommended loading dose of  $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  recommended by experts in different renal function states increased from  $9.2$  to  $11.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , with a maximum difference of  $1.9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . **CONCLUSION** The Monte Carlo simulation results suggest that the dosing regimen recommended by the expert consensus of teicoplanin needs to be further clarified.

**KEYWORDS:** teicoplanin; Monte Carlo simulation; trough concentration; expert consensus

替考拉宁是糖肽类抗菌药物, 可用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) 引起的呼吸道感染、皮肤软组织感染和心内膜炎<sup>[1-2]</sup>, 尤其是肾功能不全的患者在调整剂量后仍然适用。目前专家共识<sup>[3]</sup>、国内版药品说明书<sup>[4]</sup>均对不同肾功能患者剂量作出调整, 但给的建议并不一致。专家共识提出如下建议: 延长给药间隔、减少给药剂量、剂量维持在  $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 但没有比较延长给药间隔与减少给药剂量在疗效上的差异。而 Ueda<sup>[5]</sup>则报道  $8, 10, 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的方案在疗效上存在差异, 因此  $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的方案需要细化。本研究将专家共识<sup>[3]</sup>的方案( $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )细化为  $6.0, 6.1, 6.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

(按  $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  递增)直至  $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  共 61 组方案的达标情况。此外增加常规剂量( $400 \text{ mg}$ )的达标情况。对合计 62 组的达标情况分析, 优化不同肾功能时最佳的给药方案。

替考拉宁的药动/药效(PK/PD)评价指数是药时曲线下面积(area under the curve,  $AUC_{0-24}$ )与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值, Kuti<sup>[6]</sup>报道  $AUC_{0-24}/MIC$  应  $\geq 345$ 。此外由于不良反应呈剂量依赖性, 对于一般感染, Ueda<sup>[7]</sup>指出谷浓度( $C_{\min}$ )应达到  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , Kato<sup>[8]</sup>建议重度感染或混合感染应维持在  $15\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 而专家共识建议  $C_{\min} > 30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。本研究采用由梯形法改良的积分法, 通过非线性混合效应

作者简介: 叶红波, 男, 硕士, 副主任药师

Tel: (0572)6034600

E-mail: yhb5442387@163.com

(NONMEM)增加虚拟的 AUC 室,通过积分,计算  $AUC_{0-24}=AUC_{144}-AUC_{120}$ 。采用 NONMEM 模型进行蒙特卡洛模拟,通过自编代码直接估算 AUC 和  $C_{min}$ ,同时兼顾 2 个 PK/PD 指数:  $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$  和  $C_{min} > 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 以期为肾功能不全患者治疗 MRSA 感染提供给药方案参考。

## 1 方法

### 1.1 群体药动学模型

本研究采用 Ogawa<sup>[9]</sup>报道的东方人群的替考拉宁群体药动学模型,即二房室、个体间变异采用指数模型、个体内变异采用加法模型。群体典型值见公式 1。式中  $TVCL$ 、 $TVV_1$  是中央室的清除率和分布容积的典型值。 $TVQ$ 、 $TVV_2$  相应代表外周室清除率和分布容积的典型值。清除率和分布容积分别用体质量( $BW$ , kg)校正,单位分别是  $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $CLcr$  是肌酐清除率,单位  $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

$$\begin{aligned} TVCL &= (0.004 + 0.075 \times CLcr/BW) \times BW \\ TVV_1 &= 0.204 \times BW \\ TVQ &= 0.067 \times BW \\ TVV_2 &= 1.235 \times BW \end{aligned} \quad (1)$$

采用 NONMEM 7.3 的 \$SIM 模块,模拟次数 1 000 次,其微分方程见公式 2:  $A_1$ 、 $A_2$  代表替考拉宁在中央室和周边室的药量,  $dAUC$  代表虚拟的 AUC 室,通过对  $dAUC$  积分(\$DES 模块)即可从 \$TABLE 中得到  $AUC_{120}$ 、 $AUC_{144}$ ,  $AUC_{0-24}=AUC_{144}-AUC_{120}$ 。使用 R version 3.4.4 的 ggplot2 函数包完成绘图。

$$\begin{aligned} dA_1/dt &= -CL/V_1 \times A_1 - Q/V_1 \times A_1 + Q/V_2 \times A_2 \\ dA_2/dt &= Q/V_1 \times A_1 - A/V_2 \times A_2 \\ dAUC &= A_1/V_1 \end{aligned} \quad (2)$$

### 1.2 药动-药效学参数

采用全国细菌耐药监测网中替考拉宁对 MRSA 的耐药数据<sup>[10]</sup>,其中金黄色葡萄球菌 717 株。MRSA 对替考拉宁的 MIC 值分布,见图 1。2 个药动-药效学指标分别是  $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$  和  $C_{min} > 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Kuti<sup>[6]</sup>建议替考拉宁的  $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$ ,作为指标 1,计算累计反应百分率(CFR)。CFR 是 MIC 分布频率( $F$ )与达标概率( $PTA$ )的乘积之和,见公式 3,用来反映药物 PK/PD 指数达到靶值的总体水平,CFR 考虑到细菌的 MIC 分布情况,可以作为经验用药的参考。 $PTA$  为达标的模拟次数占总模拟次数(1 000)的百分比,若某次模拟的结果

$AUC_{0-24}/MIC \geq 345$  则为达标,统计 1 000 次模拟中达标的次数,用于反应特定 MIC 时的抗菌方案成功的可能性。

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i \quad (3)$$

专家共识<sup>[3]</sup>建议  $C_{min} > 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,以此作为指标 2,计算谷浓度的  $PTA$ 。首次维持剂量的  $C_{min} > 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  计为达标,谷浓度的  $PTA$  为达标的模拟次数占总模拟次数(1 000)的百分比。

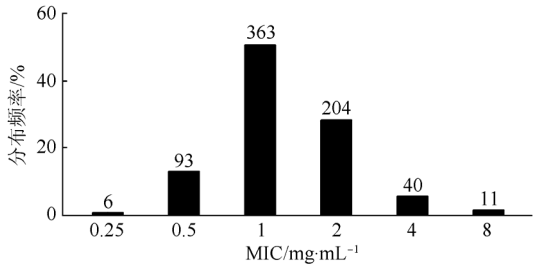


图 1 替考拉宁对 MRSA 的 MIC 值分布频率和菌株数  
Fig. 1 MIC distribution of MRSA to teicoplanin and counts of strains

### 1.3 给药方案

根据专家共识<sup>[3]</sup>中关于肾功能不全的分组方法,  $CLcr$  划分 5 组:重度肾功能不全( $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )、轻度肾功能不全( $20, 30, 40, 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )。  $CLcr$  代入公式 1 时单位需换算成  $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。根据 Ogawa 模型  $BW$  划分 3 组: 50, 70, 90 kg, 共计 15 组特征人群。

负荷剂量: Pea<sup>[11]</sup>报道给予负荷剂量有助于快速提升替考拉宁的谷浓度,因此,专家共识的给药方法都设计成前 3 剂 q12h 给药。本研究把负荷剂量 6~12  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  细化 61 组,每组递增  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,同时也比较了国内说明中记载的 400 mg 的方案。维持剂量:给药方法有 2 种,即延长给药间隔和减少给药剂量,以负荷剂量 400 mg 为例给药方法见表 1。静脉注射给药方式。模拟 1 000 次分别得到指标 1 的 CFR 和指标 2 的  $PTA$ 。一般设定  $PTA$  和  $CFR$  应  $> 90\%$ <sup>[12]</sup>。

表 1 延长给药间隔和减少给药剂量的方案比较

Tab. 1 Comparison between prolonged interval and dosage reduction

| 方法     | $CLcr/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 负荷剂量        | 维持剂量        |
|--------|----------------------------------------|-------------|-------------|
| 延长给药间隔 | $\leq 10$                              | 400 mg q12h | 400 mg q72h |
| 延长给药间隔 | $10 < CLcr \leq 50$                    | 400 mg q12h | 400 mg q48h |
| 减少给药剂量 | $\leq 10$                              | 400 mg q12h | 133 mg q12h |
| 减少给药剂量 | $10 < CLcr \leq 50$                    | 400 mg q12h | 200 mg q12h |

## 2 结果

### 2.1 延长给药间隔和减少给药剂量

以  $BW=50\text{ kg}$ ，重度肾功能不全( $CL_{cr}=10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )为例，结果见图 2。2 种给药方法的  $AUC_{0-24}/MIC\geq 345$  是相同的。如图中实线所示，在首次维持剂量后，延长给药间隔谷浓度  $C_{108}$  和减少给药剂量谷浓度  $C_{60}$  也几乎相等。但虚线所示，在  $t=108\text{ h}$ ，减少给药剂量的第 3 次谷浓度  $C_{108}$  大于延长给药间隔的第 1 次谷浓度  $C_{108}$ 。这提示减少给药剂量的方法要稍优于延长给药间隔的方法。

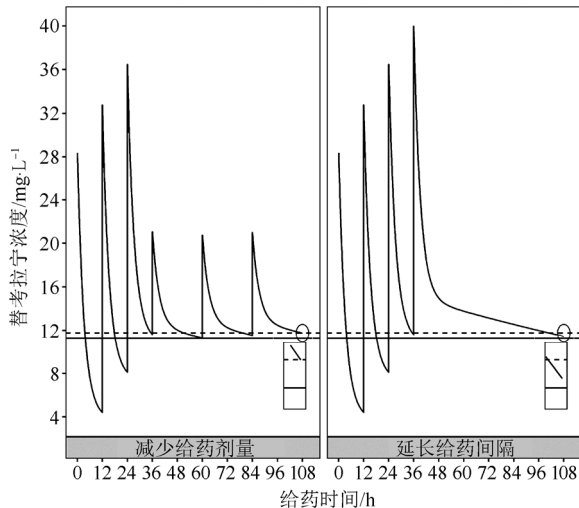


图 2 减少给药剂量和延长给药间隔的药时曲线  
“圆圈”-谷浓度差异。

Fig. 2 Drug concentration-time curve of prolonged interval and dosage reduction

“circles”-difference of trough concentration.

### 2.2 肾功能不全的优化给药方案

根据“2.1”项下结果，比较减少给药剂量的 62 组给药方案。所有的模拟  $AUC_{0-24}$  的平均值为  $500\text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ，当  $MIC=2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  时， $AUC_{0-24}/MIC<345$ ，结果不达标。而国内的  $MIC=2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的权重大，占 28.45%(图 1)，根据公式 3 计算所有的方案的  $CFR$  均 $<90\%$ 。在调整目标  $CFR$  为 80%后，再综合  $C_{min}>30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的  $PTA(90\%)$ ，最终达标的给药方案见表 2。

肾功能的影响：根据专家共识中关于肾功能不全的分组方法，轻度肾功能不全( $20\sim 50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )时，以  $BW=50\text{ kg}$  为例，随着  $CL_{cr}$  增加，负荷剂量从  $9.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  增至  $11.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。而重度肾功能不全( $10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )时，由于维持剂量减少至负荷剂量的 1/3，所以负荷剂量稍有增加。

$BW$  的影响：以  $CL_{cr}=10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  为例，当

$BW$  从  $50\text{ kg}$  增加至  $90\text{ kg}$  时，负荷剂量从  $535\text{ mg}$  增加至  $909\text{ mg}$ 。从公式 1 可知，由于  $BW$  影响  $TVCL$ 、 $TVV_1$ 、 $TVQ$  和  $TVV_2$ ，当  $BW$  增加时，负荷剂量也增加。但由于负荷剂量用  $BW$  校正，导致单位  $BW$  剂量减少。

表 2 肾功能不全患者减少维持剂量时的负荷剂量

Tab. 2 Loading dose among renal dysfunctions when the method of dosage reduction was applied

| 肌酐清除率/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ | 体重/ $\text{kg}$ | 负荷剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 10                                     | 50              | 10.7~12                              |
|                                        | 70              | 10.4~12                              |
|                                        | 90              | 10.1~12                              |
| 20                                     | 50              | 9.2~12                               |
|                                        | 70              | 9.0~12                               |
|                                        | 90              | 8.8~12                               |
| 30                                     | 50              | 9.8~12                               |
|                                        | 70              | 9.3~12                               |
|                                        | 90              | 9.0~12                               |
| 40                                     | 50              | 10.4~12                              |
|                                        | 70              | 9.7~12                               |
|                                        | 90              | 9.3~12                               |
| 50                                     | 50              | 11.1~12                              |
|                                        | 70              | 10.2~12                              |
|                                        | 90              | 9.8~12                               |

注：维持剂量是负荷剂量的 1/3 或 1/2。

Note: Maintenance dose was reduced to one-third or a half of loading dose.

## 3 讨论

替考拉宁是二房室代谢的药物，它不能被血透清除，但可被腹透清除。可广泛分布于肾脏、支气管和肺，不进入红细胞、脑脊液和脂肪。替考拉宁血浆蛋白结合率 90%~95%，只有 2%经肝脏代谢，主要以原型经肾脏排泄。替考拉宁的半衰期达 30~180 h，清除率受肾功能的影响<sup>[13]</sup>。因此国内版说明书对肾功能不全的患者的用药方案作出调整：前 3 d 仍然按常规剂量( $400\text{ mg}$ )。第 4 天用量：轻度肾功能不全者( $CL_{cr}$  为  $30\sim 80\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )或按常规剂量，每 2 天 1 次；或剂量减半，每 2 天 1 次；严重肾功能不全( $CL_{cr}<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )或按常规剂量，每 3 天 1 次；或按常规剂量 1/3 给药，每 3 天 1 次。但专家共识指出国内版说明书与欧洲说明书比较，推荐剂量明显偏低，因此建议替考拉宁的剂量，尤其是肾功能不全患者的剂量调整为  $6\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。但该方案范围大，具体剂量没有给出，造成临床应用不便。通过此次模拟发现，

减少给药剂量的方法要稍优于延长给药间隔的方法。同时在  $6\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的方案中, 不同肾功能时所需的最低负荷剂量差异很大 ( $8.8\sim 11.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), 这既否定  $6\sim 8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的剂量方案, 也提示需要根据实际的体质量和肾功能做相应地剂量调整。

蒙特卡罗模拟可评价抗菌药物经验给药方案。孙芳等<sup>[14]</sup>使用水晶球软件完成替考拉宁蒙特卡罗模拟, 但该研究不足之处在于没能考虑到患者的肝、肾功能状态以及药物的安全性, 因而替考拉宁的模拟给药方案仍应综合评价后实施。蒙特卡罗模拟常用水晶球软件, 但 NONMEM 法更有优势。水晶球法不能对药物某个时刻的浓度作出预测, 其蒙特卡罗模拟是根据已有方程式, 如使用  $\text{AUC}=\text{日剂量}/\text{清除率}$ , 估算概率。但是替考拉宁最早的文献指出其  $\text{AUC}_{0-24}$  是给药 5 d 后的 AUC, 采用梯形法得到。而孙芳等<sup>[14]</sup>研究使用  $\text{AUC}=\text{日剂量}/\text{清除率}$ , 其结果与梯形法存在差异, 尤其是未考虑替考拉宁是二房室代谢的药物, 只考虑中央室清除率是不够的。在达到稳态前, 替考拉宁每天的 AUC 都在变化。使用水晶球法对替考拉宁进行蒙特卡罗模拟不适合。而 NONMEM 法可使用群体研究的参数, 尤其是个体间、个体内变异的参数, 通过模拟得到谷浓度, 通过积分 (\$DES 模块) 得到 AUC, 更适合需要同时满足多个 PK/PD 指数的场景。

本研究通过使用 NONMEM 软件, 修改 AUC 计算方法, 对 3 种体质量、5 种肾功能时使用替考拉宁的剂量进行优化。专家共识中推荐的  $6\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的方案, 在不同肾功能状态下的负荷剂量从  $9.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  增至  $11.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 差别最大  $1.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 这提示替考拉宁需进一步制定个体化用药方案, 才有可能实现精准治疗。

## REFERENCES

- [1] 李艳, 刘晓阳. 替考拉宁的临床应用进展及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(12): 1015-1017.

- [2] DONG L, CHEN X D. Teicoplanin and vancomycin treatment in patients with lung infection of MRSA: A clinical evaluation [J]. Chin J Nosocomiology(中华医院感染学杂志), 2010, 20(5): 711-713.
- [3] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组. 替考拉宁临床应用剂量专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(7): 500-508.
- [4] 注射用替考拉宁说明书(中国大陆): 2009 年 7 月 7 日核准, 2014 年 8 月 21 日修改.
- [5] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1): 43-47.
- [6] KUTI J L, KIFFER C R, MENDES C M, et al. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(2): 116-123.
- [7] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration [J]. J Infect Chemother, 2012, 18(3): 296-302.
- [8] KATO H, HAMADA Y, HAGIHARA M, et al. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target  $15\sim 30\text{ }\mu\text{g/mL}$  serum trough concentration [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(5): 308-313.
- [9] OGAWA R, KOBAYASHI S, SASAKI Y, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(5): 357-366.
- [10] LI Y, LU Y, ZHENG B, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: Results from China antimicrobial resistance surveillance trial program, 2015-2016 [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(23): 2521-2542.
- [11] PEA F, BROLLO L, VIALE P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 971-975.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则[EB/OL]. 2017 年第 127 号公告 [2018-10-22]. [www.Sdaqh.gov/html/20170822/n858221239.html](http://www.Sdaqh.gov/html/20170822/n858221239.html).
- [13] BYRNE C J, ROBERTS J A, MCWHINNEY B, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin and attainment of pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in adult patients with haematological malignancy [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 674. e7-674. e13.
- [14] SUN F. Optimizing the dosage regimens of linezolid, teicoplanin and vancomycin against MRSA infection in ICU patients based on Monte Carlo simulation [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2016, 41(10): 796-800.

收稿日期: 2018-10-23

(本文责编: 沈倩)