

# 万古霉素群体药代动力学在肾功能亢进患者中的临床验证

陆灏迪 唐莲 薛盛敏 庄智伟 方洁 赵富丽 尚尔宁

215002 江苏苏州,南京医科大学附属苏州医院药学部(陆灏迪、唐莲、薛盛敏、尚尔宁),急诊内科(庄智伟),重症监护室(赵富丽);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院药学部(方洁)

通讯作者:尚尔宁,Email:slyyyjk2006@sina.com

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.05.010

**【摘要】** 目的 评价万古霉素群体药代动力学软件(JPKD-vancomycin)在肾功能亢进(ARC)患者中对万古霉素谷浓度的预测能力,并验证其临床应用效果,为临床个体化用药提供参考。方法 采用回顾性方法,收集2013年7月至2017年7月南京医科大学附属苏州医院收治的在住院期间使用万古霉素抗感染治疗并监测了稳态谷浓度的48例ARC患者的临床资料。采用经典药代动力学软件(Vancomycin Calculator)与JPKD-vancomycin软件相结合的方法,根据患者的性别、年龄、身高、体重、血肌酐(SCr)值及疾病状况,应用Vancomycin Calculator软件获得推荐给药方案及万古霉素稳态血药谷浓度,再应用JPKD-vancomycin软件预测初始方案的稳态血药谷浓度;若患者在治疗过程中调整了给药方案,则应用JPKD-vancomycin软件预测调整方案后的稳态血药谷浓度。记录万古霉素稳态血药谷浓度的实测值,并计算预测谷浓度与实测谷浓度之间的权重偏差(WRES),评估JPKD-vancomycin软件对万古霉素谷浓度的预测能力,以WRES<30%代表预测良好。结果 48例ARC患者均纳入最终分析,其中24例在治疗过程中调整了给药方案,最终共收集到谷浓度血样72份,包括初始谷浓度血样48份,调整用药方案后的谷浓度血样24份。初始给药方案及调整方案后的万古霉素应用剂量分别为(2000±500)mg/d和(2500±600)mg/d,稳态谷浓度分别为(8.4±7.3)mg/L和(9.1±4.3)mg/L。初始给药方案目标谷浓度10~20 mg/L的达标率仅14.6%,调整方案后达标率为25.0%,二者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。用JPKD-vancomycin软件预测调整方案后的万古霉素谷浓度的WRES值明显低于初始方案谷浓度的WRES值[10.6%(3.0%, 16.4%)比14.3%(10.5%, 38.2%), $P<0.05$ ],且WRES<30%的百分比亦呈升高趋势[95.8%(23/24)比70.8%(34/48), $P<0.05$ ]。JPKD-vancomycin软件对万古霉素谷浓度的预测良好率达79.2%(57/72),但有15例次WRES>30%。结论 JPKD-vancomycin软件对ARC患者万古霉素谷浓度的预测能力良好,尤其预测调整给药方案后的谷浓度更准确,能够为临床给药方案的设计提供支持。

**【关键词】** 万古霉素; 群体药代动力学; JPKD-vancomycin软件; 肾功能亢进

**基金项目:**江苏省苏州市科技发展计划项目(SYSD2016152);江苏省药学会医院药学基金项目(A201613)

## Clinical verification of vancomycin population pharmacokinetics in patients with augmented renal clearance

Lu Haodi, Tang Lian, Xue Shengmin, Zhuang Zhiwei, Fang Jie, Zhao Fuli, Shang Erning

Department of Pharmacy, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, Jiangsu, China (Lu HD, Tang L, Xue SM, Shang EN); Department of Emergency, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, Jiangsu, China (Zhuang ZW); Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Fang J); Department of Intensive Care Unit, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, Jiangsu, China (Zhao FL)

Corresponding author: Shang Erning, Email: slyyyjk2006@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the predictive value and to verify the clinical effect of JPKD-vancomycin for the trough concentration of vancomycin in patients with augmented renal clearance (ARC), and to provide a reference for clinical individualized drug therapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted. The clinical data of 48 adult patients with ARC using vancomycin and monitoring steady-state trough concentration of vancomycin admitted to Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from July 2013 to July 2017 were collected. A combination of classical Vancomycin Calculator software and JPKD-vancomycin software was used. Based on the individual conditions of patients [gender, age, height, weight, serum creatinine (SCr), disease status], Vancomycin Calculator software was used to obtain the recommended regimen and its steady-state trough concentration, and then JPKD-vancomycin software was used to predict the steady-state trough concentration of initial regimen. If the regimen was adjusted during the treatment, JPKD-vancomycin software was used to predict the steady-state trough concentration of the adjusted regimen. The measured values of steady-state trough concentration were recorded. The weight deviation between predicted concentration and measured concentration (WRES) was calculated. WRES < 30% was considered as good prediction, and the predictive value of JPKD-vancomycin software was evaluated for vancomycin trough concentration. **Results** Forty-eight patients with ARC were enrolled, of whom 24 patients had adjusted the dosing regimen during the treatment. The

initial concentration of blood samples was 48, after adjusting the dosage regimen, 24 blood samples were collected. The initial and adjusted daily dose of vancomycin was  $(2000 \pm 500)$  mg/d and  $(2500 \pm 600)$  mg/d, respectively, and the initial trough concentrations and adjusted trough concentrations was  $(8.4 \pm 7.3)$  mg/L and  $(9.1 \pm 4.3)$  mg/L, respectively. Only 14.6% and 25.0% of initial and adjusted trough concentrations reached the target range (10–20 mg/L) without significant difference ( $P > 0.05$ ). The WRES value of adjusted trough concentrations predicted by JPKD–vancomycin software was significantly lower than that of initial regimen [10.6% (3.0%, 16.4%) vs. 14.3% (10.5%, 38.2%),  $P < 0.05$ ], and the percentage of WRES  $< 30\%$  also tended to increase [95.8% (23/24) vs. 70.8% (34/48),  $P < 0.05$ ]. The well predictive rate of JPKD–vancomycin software for vancomycin trough concentration was 79.2% (57/72), but there were 15 patients with WRES  $> 30\%$ . **Conclusions** JPKD–vancomycin software has good predictive value for the vancomycin trough concentration of ARC patients, especially for the trough concentration after adjusting the treatment regimen. JPKD–vancomycin can provide a reference for the design of clinical individualized application of vancomycin.

**【Key words】** Vancomycin; Population pharmacokinetics; JPKD–vancomycin software; Augmented renal clearance

**Fund program:** Suzhou City Science and Technology Development Planning Projects in Jiangsu Province (SYSD2016152); Jiangsu Pharmaceutical Association Aosaikang Hospital Pharmacy Research Project (A201613)

近年来,国外研究者提出了肾功能亢进(ARC)的概念,其定义为肾脏对药物的清除能力增强,当矫正肌酐清除率( $CCr$ )  $> 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时可考虑患者存在ARC<sup>[1]</sup>。ARC在危重症患者中较常见,危重症中的ARC与很多因素有关,特别是创伤和烧伤<sup>[2-3]</sup>。然而,危重症ARC的流行病学、风险因素以及临床特征还未得到全面研究和调查。值得注意的是,肾功能增强可能导致一些药物的血浆浓度降低,如抗菌药物剂量的相关问题<sup>[4]</sup>,造成治疗失败或者产生耐药菌。

万古霉素(vancomycin)属糖肽类大分子抗菌药物,其治疗指数小(有效浓度与中毒浓度接近),血药浓度与疗效和肾毒性有相关性。指南推荐监测万古霉素谷浓度以提高疗效和降低肾毒性<sup>[5]</sup>。有研究表明,当万古霉素的血药浓度低于10 mg/L时,则无法保证其疗效<sup>[6]</sup>。万古霉素主要通过肾脏清除,因患者肾脏功能存在差异,导致万古霉素的清除速度不同,因此,ARC状态会影响万古霉素的血药浓度。为维持有效的血药浓度,需要对ARC患者进行血药浓度监测(TDM),同时根据该人群的群体药代动力学特点优化个体化给药方案。本研究提取南京医科大学附属苏州医院近5年使用过万古霉素并进行了TDM的48例成年ARC住院患者,利用经典药代动力学软件(Vancomycin Calculator)和万古霉素群体药代动力学软件(JPKD–vancomycin),采用贝叶斯反馈法预测万古霉素稳态谷浓度,对ARC患者万古霉素的临床应用进行验证,为万古霉素个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源:**采用回顾性方法,从2013年7月至2017年7月南京医科大学附属苏州医院住院患者

病历中筛选出在住院期间使用过万古霉素并进行了TDM的48例患者。

**1.1.1 入选标准:**年龄 $\geq 18$ 岁;存在ARC的患者(矫正 $CCr > 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ );应用万古霉素,同时监测了万古霉素稳态谷浓度。

**1.1.2 排除标准:**存在肾功能不全的患者(矫正 $CCr < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )或肾功能正常者(矫正 $CCr 50 \sim 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ );万古霉素用药期间进行连续性肾脏替代治疗(CRRT)者;监测时未达稳态血药浓度或抽样时机不合理;谷浓度超出检测范围者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审批(审批号:K2016024),所有治疗及检测措施均获得患者或家属的知情同意。

**1.2 观察指标:**记录入选患者的相关信息,并录入Excel表格中。主要分析指标包括:性别、年龄、身高、体重;用药前后肾功能指标变化;万古霉素用药情况,包括初始和调整后的给药方案及监测到的相应谷浓度值。

## 1.3 研究方法

### 1.3.1 JPKD–vancomycin 软件的验证

**1.3.1.1 初始给药方案验证:**在Vancomycin Calculator软件(<http://clinicalcalc.com/vancomycin/>)中输入患者信息,包括性别、年龄、身高、体重、血肌酐(SCr)等,可计算出初始给药的剂量、频次和输注时间,以及预测的峰浓度和谷浓度。在JPKD–vancomycin软件的万古霉素版块中选择贝叶斯反馈法,输入患者的性别、年龄、体重、SCr以及Vancomycin Calculator软件推荐的给药方案和预测谷浓度,计算出患者的药代动力学参数;再输入实际给药方案,结合上一步所得的药代动力学参数,预测出谷浓度值。

**1.3.1.2 调整给药方案验证:**在 JPKD-vancomycin 软件的万古霉素版块中选择贝叶斯反馈法,输入患者的性别、年龄、身高、体重、SCr、稳态谷浓度及初始万古霉素给药方案,计算出患者的药代动力学参数;再输入调整后的万古霉素给药方案,结合上一步所得的药代动力学参数,预测出调整给药方案后的谷浓度值。

**1.3.1.3 JPKD-vancomycin 软件预测能力评估:**通过计算万古霉素实测浓度( $C_{实}$ )与预测浓度( $C_{预}$ )之间的权重偏差(WRES)来评估 JPKD-vancomycin 软件的预测能力,以  $WRES < 30\%$  代表预测良好<sup>[7]</sup>。

$$WRES = |C_{预} - C_{实}| / C_{实} \times 100\%$$

**1.3.2 矫正 CCr 的计算:**采用 Cockcroft-Gault 公式估算矫正 CCr。

$$CCr(mL/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / [72 \times SCr(mg/dL)]$$

$$CCr(mL/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / [0.818 \times SCr(\mu mol/L)]$$

$$\text{矫正 } CCr = CCr \times \text{体表面积} / 1.73 \text{ m}^2$$

式中, SCr 的计量单位 mg/dL 与  $\mu\text{mol/L}$  之间的换算系数为 88.4; 女性患者将计算结果  $\times 0.85$  后得出最后数值。

**1.3.3 稳态谷浓度测定:**所有患者给予万古霉素至血药浓度达稳态后(4次维持剂量),在下次给药前 30 min 取静脉血标本 2 mL,标记为谷浓度血样标本。分离所有标本的血清,采用化学发光酶免疫法测定万古霉素血药浓度。Architect i2000sr 型全自动化学发光免疫分析仪、万古霉素试剂盒及质控试剂均为美国伊利诺伊州 Abbott 公司产品。

**1.4 统计学分析:**使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的一般临床资料:**48 例 ARC 患者均纳入本研究最终分析,其中男性 32 例(占 66.7%),女性 16 例(占 33.3%);平均年龄( $53 \pm 16$ )岁;平均体重( $61.6 \pm 4.5$ )kg;平均 SCr( $42.2 \pm 13.5$ ) $\mu\text{mol/L}$ ;矫正 CCr  $130.3 \sim 299.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ,平均( $170.9 \pm 40.4$ ) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 。

**2.2 万古霉素稳态谷浓度监测结果(表 1):**48 例

患者中 24 例在治疗过程中调整了给药方案,最终收集谷浓度血样 72 份,其中初始谷浓度血样 48 份,调整给药方案后谷浓度血样 24 份。初始和调整方案后万古霉素应用剂量分别为( $2\,000 \pm 500$ )mg/d 和( $2\,500 \pm 600$ )mg/d,稳态谷浓度分别为( $8.4 \pm 7.3$ )mg/L 和( $9.1 \pm 4.3$ )mg/L。初始谷浓度 10~20 mg/L 的达标率<sup>[8]</sup>为 14.6%,调整方案后谷浓度达标率为 25.0%,二者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 48 例肾功能亢进(ARC)患者应用万古霉素初始方案及 24 例调整方案后稳态谷浓度监测结果

万古霉素应用方案(例)	例数	稳态谷浓度分布[%(例)]			稳态谷浓度(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )
		<10 mg/L	10~20 mg/L	>20 mg/L	
初始方案	48	81.2(39)	14.6(7)	4.2(2)	8.4 $\pm$ 7.3
调整方案	24	70.8(17)	25.0(6)	4.2(1)	9.1 $\pm$ 4.3

**2.3 JPKD-vancomycin 软件对万古霉素稳态谷浓度的预测能力:**应用万古霉素后,72 份血样的实测稳态谷浓度为( $8.6 \pm 6.5$ )mg/L,使用 JPKD-vancomycin 软件预测的谷浓度为( $8.5 \pm 5.7$ )mg/L, WRES 值为 12.7%(8.7%, 19.4%);在 72 份血样中, WRES < 10% 19 份,10%~20% 36 份,20%~30% 2 份,>30% 15 份。JPKD-vancomycin 软件对万古霉素谷浓度的预测良好率为 79.2%(57/72)。初始方案和调整方案的预测情况见表 2,调整方案后的 WRES 值较初始方案明显降低( $P < 0.05$ )。

表 2 JPKD-vancomycin 软件对肾功能亢进(ARC)患者万古霉素初始方案及调整方案后稳态谷浓度的预测

万古霉素应用方案(例)	例数	谷浓度(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )		WRES [%, $M(Q_L, Q_U)$ ]	WRES < 30% [%(例)]
		实测值	预测值		
初始方案	48	8.4 $\pm$ 7.3	8.3 $\pm$ 6.1	14.3(10.5, 38.2)	70.8(34)
调整方案	24	9.1 $\pm$ 4.3	8.9 $\pm$ 5.0	10.6(3.0, 16.4) <sup>a</sup>	95.8(23) <sup>a</sup>

注: JPKD-vancomycin 为万古霉素群体药代动力学软件, WRES 为万古霉素实测浓度与预测浓度之间的权重偏差;与初始方案比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.4 JPKD-vancomycin 软件预测万古霉素稳态谷浓度的影响因素分析:**JPKD-vancomycin 软件对万古霉素谷浓度的预测良好率为 79.2%,但有 15 例次 WRES > 30%。15 例次中,10 例次(66.7%)白蛋白(Alb)为( $30.0 \pm 1.5$ )g/L,低于正常参考值下限 35 g/L;5 例次(33.3%)SCr 在万古霉素给药后变化 > 30%。

**2.5 ARC 患者肾功能指标的变化:**在 48 例 ARC 患者中,9 例(18.8%)在使用万古霉素后矫正 CCr 降至  $130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  以下;39 例(81.2%)仍处于 ARC 状态,矫正 CCr  $134.4 \sim 389.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ,平均( $190.6 \pm 53.1$ ) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 。有 1 例患者



(2.1%)应用万古霉素后 SCr 升高超出正常参考值范围,出现急性肾损伤(AKI)。

**2.6 临床应用实例:**患者男性,42岁,身高180 cm,体重95 kg,因停止排气排便2 d收治入院。腹部CT提示肠系膜密度增高,局部呈分隔状,部分小肠呈牵拉状,考虑为慢性炎症改变,伴中上腹部偏右侧部分小肠肠管扩张;阑尾粪石。入院第2天辅助检查示SCr 84.3  $\mu\text{mol/L}$ 。给予抗炎、抑酸、抑制消化液分泌、补液等对症支持治疗。第3天患者腹胀加重,给予小肠部分切除+回肠造口+腹腔冲洗引流术,术后给予亚胺培南抗感染治疗。第7天患者感染控制不佳,经验性加用万古霉素1000 mg、8 h 1次抗感染覆盖肠球菌可能。术后每日液体摄入量500~1000 mL,第12天06:00测定万古霉素谷浓度为22.8 mg/L,当日出现少尿,SCr升高至115.9  $\mu\text{mol/L}$ ,考虑为急性肾功能衰竭。

在Vancomycin Calculator软件中输入患者入院时信息,包括性别、年龄、身高、体重、SCr等,计算出万古霉素给药方案为2000 mg、8 h 1次,输注时间2 h,预测谷浓度为18.3 mg/L。在JPKD-vancomycin软件的万古霉素版块中选择贝叶斯反馈法,输入上述给药方案以及患者入院时的信息,并运行数据文件,估算出患者的药代动力学参数:清除率(CL)为 $(0.089 \pm 0.017)\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,表观分布容积(Vd)为 $(0.666 \pm 0.421)\text{L/kg}$ ;再输入实际给药方案(1000 mg、8 h 1次),计算出预测谷浓度值为8.1 mg/L。入院第12天时测得患者万古霉素谷浓度为22.8 mg/L,由于抽样时间为06:00,而非给药前30 min,因此使用JPKD-vancomycin软件校正为给药前30 min的谷浓度19.4 mg/L, WRES为58.4%,提示结果偏差较大,考虑主要与病程中SCr升高有关。将输入的入院第2天SCr改为测定谷浓度当日的SCr,再次重复上述步骤,计算出预测谷浓度为18.2 mg/L,与校正后的实测谷浓度19.4 mg/L相比, WRES为6.3%,符合预测浓度。

### 3 讨论

本研究旨在探讨应用JPKD-vancomycin软件预测ARC患者万古霉素谷浓度的准确性,为临床个体化用药提供参考。本研究纳入的48例ARC患者初始和调整方案后的万古霉素谷浓度10~20 mg/L的达标率均较低,初始谷浓度达标率仅14.6%,调整方案后的谷浓度达标率为25.0%。该结果提示,ARC患者普遍存在万古霉素初始经验性用药剂量不足,

谷浓度监测数据不达标,这种情况在国内也有文献报道<sup>[9]</sup>。万古霉素是一种亲水性药物,80%~90%通过肾脏排泄,因此其清除与CCr具有密切的关系,ARC状态会显著影响其药代动力学<sup>[10-12]</sup>。当患者处于ARC状态时,要达到同等谷浓度水平,ARC患者比肾功能正常患者需要更大的给药剂量。国外已有很多研究证实,ARC可加快肾脏对药物的清除,使血药浓度下降,万古霉素在ARC患者达标率较非ARC患者低<sup>[2, 5-6]</sup>。在临床抗感染治疗中应尽早识别ARC患者,并根据个体肾功能状态适当加大初始用药剂量,以提高万古霉素谷浓度的达标率,有助于提高疗效。临床医生和药师往往更多关注肾功能不全的患者,并且根据肾功能调整给药方案。患者的肾脏功能存在差异可导致对万古霉素的清除速度不同。根据经验治疗的万古霉素给药方案通过TDM得到的谷浓度达标率较低,可能导致治疗失败或细菌耐药的产生<sup>[13-14]</sup>。在监测万古霉素血药浓度的基础上,采用群体药代动力学方法指导剂量调整是最关键和最实用的方法<sup>[8]</sup>。

本研究显示,与初始方案相比,调整方案后的WRES更小, WRES<30%的百分比更高,对稳态谷浓度的预测效果更好。分析其主要原因可能是采用Vancomycin Calculator软件计算出给药方案的预测谷浓度不是患者真实采样化验后的实测浓度。在临床实践中,有很多因素会影响JPKD-vancomycin软件预测的准确性,主要涉及以下方面:①测定万古霉素谷浓度的抽样时机不正确,将直接导致万古霉素谷浓度数值不准确。过去由于医务人员对TDM认识不足,部分科室血样的采集时间为06:00,而不是给药前30 min。采样时间过早可导致血药浓度偏高,使计算所得的药代动力学参数不准确。经过与临床药师积极沟通后,通过医生、药师、护士协同合作,目前万古霉素谷浓度抽样时间已全部规范执行。②Alb水平。本研究中有15例次WRES>30%,许多患者Alb偏低,肾功能明显变化。Alb偏低会造成患者水肿,而肾功能变化与患者的出入量有关,推测这些因素是造成预测结果不准确的原因。查阅文献发现,患者用药前后的肾功能指标、Alb等数据都可以对万古霉素的血药浓度造成影响<sup>[15-16]</sup>,与本研究结果一致。③用药前后SCr水平变化较大。用药前后SCr变化较大会直接导致预测谷浓度与实测谷浓度存在较大差异。在个体化用药的临床实践中发现,有时根据患者用药前的SCr调整了给药方案,

仍会出现预测值与实测值偏差过大的情况。例如本研究中的案例,患者术后初期病情平稳,十余天后突发肾功能衰竭。查找原因可能是患者术后肠液丢失较多,血压偏低,液体容量不足,导致肾灌注不足,从而加重了肾损伤,使患者 SCr 水平持续升高。此时如果选择患者用药期间的 SCr 设计给药方案,预测的谷浓度与实测浓度则更加接近。④ 其他方面。患者的年龄、体重、肝功能、用法用量的合理性、肾毒性药物的相互作用等也会影响血药浓度<sup>[17-19]</sup>。

综上所述,使用 JPKD-vancomycin 软件可以计算出患者的药代动力学参数,运用贝叶斯反馈法可以估算稳态血药谷浓度。应用该软件时只需输入患者的基本信息和 SCr 即可调整给药方案,使血药浓度达到目标范围。当患者的病理生理学情况改变时,更改输入的参数便可快速优化给药方案。为了提高预测的准确率,需要注意以下几个方面的问题:患者的 Alb 水平;患者的肾功能变化;谷浓度血样的采集时机;肾毒性药物的相互作用;以实际体重预测谷浓度。本研究结果显示, JPKD-vancomycin 软件对 ARC 患者万古霉素谷浓度的预测能力较好,尤其是对调整给药方案后万古霉素谷浓度的预测准确率更高,临床药师可以根据 JPKD-vancomycin 软件的结果向医师提供用药建议,以提高临床用药合理性,保证用药安全有效。

## 参考文献

- [1] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 24: 1-6. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.002.
- [2] Brown R, Babcock R, Talbert J, et al. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance [J]. *Crit Care Med*, 1980, 8 (2): 68-72. DOI: 10.1097/00003246-198002000-00004.
- [3] Conil JM, Georges B, Fourcade O, et al. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63 (5): 583-594. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02807.x.
- [4] Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations [J]. *Chest*, 2012, 142 (1): 30-39. DOI: 10.1378/chest.11-1671.
- [5] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66 (1): 82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434.
- [6] Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7 (9): 539-543. DOI: 10.1038/nrneph.2011.92.
- [7] 何娟,杨婉花.基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J].*中国临床药理学杂志*, 2015, 24 (1): 27-31. DOI: 10.19577/j.cnki.issn10074406.2015.01.007.  
He J, Yang WH. Establishment of the individualized drug delivery model of vancomycin for infected patients based on population pharmacokinetics and its clinical application [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2015, 24 (1): 27-31. DOI: 10.19577/j.cnki.issn10074406.2015.01.007.
- [8] 万古霉素临床应用剂量专家组.万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J].*中华传染病杂志*, 2012, 30 (11): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2012.11.001.  
Expert Group on Vancomycin Clinical Application Dose. Chinese expert consensus on clinical dosage of vancomycin [J]. *Chin J Infect Dis*, 2012, 30 (11): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2012.11.001.
- [9] 付晶,施阳,荆晓明,等.32例老年患者万古霉素血药浓度监测与不良反应的临床分析[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.032.  
Fu J, Shi Y, Jing XM, et al. A clinical analysis of monitoring vancomycin plasma concentration and adverse reactions in 32 cases of elderly patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.032.
- [10] 何娟,毛恩强,景峰,等.重症急性胰腺炎伴肾功能亢进患者万古霉素的PK/PD研究[J].*中华危重病急救医学*, 2017, 29 (9): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009.  
He J, Mao EQ, Jing F, et al. PK/PD of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis combined with augmented renal clearance [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (9): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009.
- [11] Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39 (5): 420-423. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.011.
- [12] 陈光强,陈凯,雷燕尼,等.持续和间断两种静脉注射方法时万古霉素在脑脊液中的药代动力学特征比较[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.  
Chen GQ, Chen K, Lei YN, et al. Comparison of pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid after administration by continuous and interim intravenous infusion [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.
- [13] 林宗钦,江智毅,陈娟,等.重症患者万古霉素血清谷浓度监测的临床研究[J].*中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.  
Lin ZQ, Jiang ZY, Chen J, et al. Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.
- [14] Chu Y, Luo Y, Qu L, et al. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54 (12): 2802-2806. DOI: 10.1080/13880209.2016.1183684.
- [15] 周忠波,李国福. ICU 患者万古霉素血药浓度未达标相关因素分析[J].*中国社区医师*, 2017, 33 (14): 82-83. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2017.14.51.  
Zhou ZB, Li GF. Analysis of the related factors of vancomycin in ICU patients [J]. *Chin Comm Doct*, 2017, 33 (14): 82-83. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2017.14.51.
- [16] 申庆荣,李刚,卢秋玉,等.万古霉素血药浓度的影响因素分析[J].*中国抗生素杂志*, 2017, 42 (5): 429-434. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.05.021.  
Shen QR, Li G, Lu QY, et al. Analysis of influencing factors on plasma concentration of vancomycin [J]. *Chin J Antib*, 2017, 42 (5): 429-434. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.05.021.
- [17] Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, 26 (1): 13-20. DOI: 10.5935/0103-507x.20140003.
- [18] Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, et al. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 654. DOI: 10.1186/s13054-014-0654-2.
- [19] Akers KS, Niece KL, Chung KK, et al. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77 (3 Suppl 2): S163-170. DOI: 10.1097/TA.0000000000000191.

(收稿日期: 2018-04-04)