

. 论 著 .

JPKD软件在颅脑术后肾功能亢进病人万古霉素应用中的指导价值

刘晓玲 孙振国 胡冰

【摘要】目的 探讨JPKD群体药代动力学软件在颅脑术后肾功能亢进病人中的应用价值。**方法** 2021年1月至2022年1月前瞻性收治12例颅脑术后怀疑颅内感染且肾功能亢进病人,常规剂量(1 g, 12 h/次)万古霉素治疗48 h,测定血药谷浓度,如果血药谷浓度<10 mg/L,则应用JPKD软件调整用药。**结果** 调整前,12例万古霉素稳态血药谷浓度<10 mg/L,根据JPKD软件调整用药,1例调整为利奈唑胺;其余11例调整后万古霉素稳态血药谷浓度为(15.93±1.30)mg/L。JPKD软件预估血药浓度为(14.12±2.13)mg/L,WRES值为14.49%,预测价值良好。JPKD软件调整给药后,8例治疗有效,1例治疗无效,1例应用万古霉素12 d病情平稳时转至当地医院治疗,1例因广泛耐药药鲍曼不动杆菌感染停用万古霉素而改为多粘菌素B治疗。**结论** 常规剂量万古霉素(1 g, 12 h/次)不适用颅脑术后肾功能亢进病人,JPKD软件可较好地协助调整万古霉素给药方案。

【关键词】 颅脑手术;肾功能亢进;万古霉素;JPKD软件;血药浓度

【文章编号】 1009-153X(2022)12-0974-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651

Application of JPKD software to vancomycin treatment for patients with suspected intracranial infection associated with augmented renal clearance secondary to craniotomy

LIU Xiao-ling¹, SUN Zhen-guo², HU Bing¹. 1. Department of Pharmacy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China; 2. Department of Neurosurgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of JPKD software to vancomycin treatment for patients with suspected intracranial infection associated with augmented renal clearance (ARC) secondary to craniotomy. **Methods** Twelve patients with suspected intracranial infection associated with ARC secondary to craniotomy were prospectively selected. The serum minimum concentration of vancomycin was determined 48 h after the use of vancomycin treatment with a conventional dose (1 g, 12 h/time). If the serum minimum concentration was less than 10 mg/L, JPKD software was used to adjust the medication of vancomycin. **Results** Before adjustment, the serum minimum concentration of vancomycin was less than 10 mg/L in all the patients. One patient was adjusted to linezolid according to JPKD software. The concentration of vancomycin was (15.93±1.30) mg/L in the other 11 patients, whose serum concentration was (14.12±2.13) mg/L predicted by JPKD software, and the WRES value was 14.49% which showed good predictive value. Of 11 patients treated with vancomycin, 8 patients were cured, 1 was ineffective, 1 was transferred to a local hospital after vancomycin treatment for 12 days with a stable condition, and 1 was treated with polymyxin B instead of vancomycin due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. **Conclusions** The routine dose of vancomycin (1 g, 12 h/ time) is not suitable for patients with suspected intracranial infection associated with ARC secondary to craniotomy hyperrenal function after cranial. JPKD software can help to adjust the administration of vancomycin.

【Key words】 Craniotomy; Vancomycin; JPKD software; Augmented renal clearance; Blood drug concentration

肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)是开颅术后较为常见的一个现象。通常,临床用药时,更多关注是否存在肾功能不全,而对肾功能亢进状态,则鲜有人注意到。ARC是指在一系列病理生理

因素影响下,肌酐清除率>130 ml/min(1.73 m²)^[1]。ARC对肾脏代谢的水溶性抗菌药物影响较大^[2]。万古霉素主要通过肾脏代谢。JPKD软件是目前临床上应用较多的一群体药代动力学软件,通过将病人的初始治疗药物浓度输入软件,估算个体化药动学参数,指导调整给药方案。本文探讨JPKD软件在颅脑术后ARC病人万古霉素应用中的指导价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 开颅手术治疗;术后留置脑室引

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.12.005

基金项目:江苏省医院学会-精益化用药-石药专项基金(JY202037)

作者单位:221009 江苏,徐州市中心医院药学部(刘晓玲、胡冰),神经外科(孙振国)

通讯作者:胡冰,E-mail:hubing1020_163.com

流管/腰大池引流管;疑似或确诊颅内感染;合并ARC;应用万古霉素治疗;既往无肝肾功能不全;应用万古霉素治疗期间未合并使用肾毒性药物,如氨基糖苷类药物;合并应用抗革兰氏阴性杆菌药物,如美罗培南、头孢他定或头孢哌酮舒巴坦等。

1.2 研究对象 2021年1月至2022年1月前瞻性收治符合标准的颅脑手术病人共12例,其中男7例,女5例。1例脑肿瘤,11例脑出血。本文获得徐州市中心医院伦理委员会批准(审批号:XZXY-LJ-20201112-070),所有治疗及检测均获得病人或家属的知情同意。

1.3 颅内感染的诊断标准^[1] 术后3~12 d出现发热,体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$,有颈项抵抗;脑脊液混浊、脑脊液白细胞计数 $>100\times 10^6/\text{L}$,其中多核细胞比例 $>80\%$,脑脊液葡萄糖 $<2.2\text{ mmol/L}$ 或脑脊液葡萄糖/血清葡萄糖比值 <0.4 ,腰椎穿刺术测颅内压 $>200\text{ mmH}_2\text{O}$,伴全身炎症指标升高;脑脊液培养阳性。

1.4 ARC的诊断标准^[2] 术后矫正肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr) $>130\text{ ml/min}$ (1.73 m^2)认为存在ARC。

1.5 万古霉素的使用方法 初始方案按常规剂量配置(1 g万古霉素加入250 ml生理盐水中,缓慢静脉滴注1 h,12 h/次)。用药48 h测量万古霉素的谷浓度,如果谷浓度 $<10\text{ mg/L}$,将得到的血清药物浓度,输入JPKD软件,应用剂量反推法调整万古霉素的给药剂量至1~1.25 g,8 h/次。

1.6 标本采集及药物浓度测定 万古霉素用药48 h,第五次用药前30 min采血,同时从脑室引流管/腰大池引流管取脑脊液2 ml进行脑脊液常规、生化、培养及测定万古霉素脑脊液浓度。调整用药后48 h,再次按相同方法测量万古霉素血药浓度及脑脊液浓度。血药浓度达稳态后,每周测定一次万古霉素血药谷浓度。应用万古霉素试剂盒,采用荧光偏振免疫法,测定万古霉素的血清及脑脊液中药物浓度。

1.7 JPKD软件评估方法(WRES值) 根据何娟和杨婉花^[4]提出的方法:先根据病人初始条件(性别、年龄、体重、血肌酐值、初始给药剂量、给药间隔时间、每次输注时间以及用药48 h测得的药物浓度),利用贝叶斯法估算PK/PD参数,然后将预调整的给药剂量及给药间隔时间、每次输注时间输入JPKD软件,进行剂量反推法,以估算调整用药达到的血药浓度,再根据测得的真实值,计算WRES值, $<30\%$ 为预测性良好。 $\text{WRES}=\frac{|\rho_{\text{预}}-\rho_{\text{实}}|}{\rho_{\text{实}}}\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理 运用SAS 8.0软件分析;正态分布

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 万古霉素用药剂量及血药浓度情况 调整前,12例万古霉素稳态血药谷浓度 $<10\text{ mg/L}$,根据JPKD软件分析结果调整用药,其中1例调整为利奈唑胺;其余11例调整后万古霉素稳态血药谷浓度为(15.93 ± 1.30) mg/L ,JPKD软件预估血药浓度为(14.12 ± 2.13) mg/L ,血药浓度预估值与实测值之间的WRES为14.49%,其中WRES $<10\%$ 有4例,10%~20%有4例,20%~30%有3例,预测价值良好。见表1。

2.2 脑脊液培养结果及血药浓度与临床疗效的相关情况 剔除1例调整为利奈唑胺的病人;其余11例中,脑脊液培养出表皮葡萄球菌2例、金黄色葡萄球菌3例、鲍曼不动杆菌1例,脑脊液培养阴性5例。JPKD软件调整给药后,8例治疗有效,表现为体温及外周血炎症指标恢复正常,脑脊液常规、生化基本恢复正常,反复多次脑脊液培养阴性,停用抗菌药物1周后相关感染症状未再复发,应用万古霉素15~21 d;另3例中,1例治疗无效,1例应用万古霉素12 d病情平稳时转至当地医院治疗,1例在万古霉素应用10 d时脑脊液培养出广泛耐药鲍曼不动杆菌,停用万古霉素,改为多粘菌素B治疗。

3 讨论

颅内感染是神经外科术后常见的、严重的并发症之一。颅脑术后颅内感染的致病菌,可分为革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及真菌。文献报道,在全国11家三级医院脑脊液标本中,检出最多的细菌是凝固酶阴性的葡萄球菌^[5]。对革兰阳性菌所致的颅内感染时,万古霉素是首选用药^[6-8],但药代动力学研究表明,万古霉素在不同个体内药代动力学过程存在着较大的差异。文献报道,至少75%的颅脑损伤会出现ARC。当肾功能亢进发生时,常规剂量的万

表1 颅脑术后怀疑颅内感染并肾功能亢进病人VM治疗后JPKD软件调整治疗方案前后各指标变化

评估指标	调整前	调整后
血肌酐值($\mu\text{mol/L}$)	41.42 \pm 12.33	39.44 \pm 16.88
VM给药剂量(g/d)	2.00 \pm 0.00	3.34 \pm 0.39*
VM血清谷浓度(mg/L)	6.98 \pm 2.03	15.93 \pm 1.30*
VM脑脊液浓度(mg/L)	1.60 \pm 1.09	6.23 \pm 1.23*
脑脊液细胞数($10^6/\text{L}$)	1731.27 \pm 1838.55	205.64 \pm 239.48*

注:与调整前相应比值,* $P<0.05$;VM. 万古霉素

古霉素通常无法达到目标谷浓度,往往会导致治疗失败^[9]。本文11例在加大万古霉素剂量后,8例治疗有效,可能与以下因素有关:万古霉素血药浓度及脑脊液浓度提高,杀菌效力增强;部分脑脊液培养阴性、但仍怀疑有颅内感染可能的病人,不排除为无菌性脑炎;脑脊液培养阴性也可能是早期就经验性的应用万古霉素及美罗培南等药物,影响脑脊液培养的阳性率;不排除有革兰氏阴性杆菌感染的可能,联合应用美罗培南、头孢他啶等抗革兰氏阴性抗菌药物,抗菌协同效力增强。本文12例初始给药后,血清药物浓度均在10 mg/L以下,应用JPKD软件调整给药方案后,1例JPKD评估发现,即使应用最大剂量的万古霉素,也难以达到预期的血药浓度,因此,在与病人家属沟通后调整为利奈唑胺;另11例血药浓度预估值与实测值之间的WRES为14.49%,预测价值良好,而且8例治疗有效。这显示JPKD群体药代动力学软件的应用,可为万古霉素合理的应用提供良好的指导价值。

总之,对合并ARC的病人,标准剂量的万古霉素通常会造造成血药浓度及脑脊液浓度偏低,应用JPKD软件可较好地指导此类病人给药方案的调整,使调整增加万古霉素给药剂量后的稳态血药浓度达到所需要的目标血药浓度。但也有部分病人,因自身的特殊病理生理状态,即使在应用万古霉素达到最大剂量时,血药浓度也难以提高到治疗需要的药物浓度,对于这类病人,及早调整用药为利奈唑胺,将会是一个较好的药物治疗选择^[10]。

【参考文献】

[1] 丁楠楠,洪学军. 重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调
 [22] Liu S, Tong D, Liu M, *et al.* The safe zone of posterior semi-circular canal resection in suboccipital retrosigmoid sinus approach for acoustic neuroma surgery [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(6): 2103-2105.
 [23] Copeland WR, Mallory GW, Neff BA, *et al.* Are there modifiable risk factors to prevent a cerebrospinal fluid leak following vestibular schwannoma surgery [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(2): 312-316.
 [24] Peng KA, Chen BS, Lorenz MB, *et al.* Revision surgery for vestibular schwannomas [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79(6): 528-532.

整的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(7): 762-766.
 [2] Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented renal clearance [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(3): 346-354.
 [3] 王宁,曲鑫,周建新. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(1): 2-15.
 [4] 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]. *中国临床药学杂志*, 2015, 24(1): 27-31.
 [5] 张树永,王晓明,刘家云,等. 2018-2020年多中心脑脊液分离菌分布及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(11): 994-1001.
 [6] 尹立山,刘佰运,缪国专,等. 大剂量万古霉素治疗颅脑术后颅内感染的疗效[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(5): 352-353.
 [7] Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, *et al.* Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1479-1490.
 [8] 李庆岗,程岗,张剑宁. 血药浓度监测在万古霉素治疗MRSA颅内感染中的价值[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(4): 243-249.
 [9] Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD, *et al.* The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(1): 126-131.
 [10] 李小婷,毛璐. 临床药师参与1例肾功能亢进患者抗感染治疗的药学实践[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(5): 308-310.

(2022-05-25收稿,2022-08-29修回)

(上接第973页)

[25] Zhang L, Galaiya D, Jackson CM, *et al.* Bone cement internal auditory canal reconstruction to reduce CSF leak after vestibular schwannoma retrosigmoid approach [J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42(8): e1101-e1105.
 [26] Yang A, Folzenlogen Z, Youssef AS. Minimally invasive endoscopic-assisted approaches to the posterior fossa [J]. *J Neurosurg Sci*, 2018, 62(6): 658-666.
 [27] Almeida JP, Gentili F. Endoscopic skull base surgery and the evolution of approaches to anterior cranial base lesions [J]. *J Neurosurg Sci*, 2021, 65(2): 101-102.
 (2022-08-31收稿,2022-10-24修回)