

个体化给药辅助决策系统 Smart Dose、PharmVan 与 JPKD 对万古霉素血药浓度预测能力的评价

韩璐^{1,2} 徐方敏^{1,2} 张晓珊^{1,2} 王誉臻^{1,2} 林观样¹ 余旭奔¹

¹温州医科大学附属第一医院药学部,浙江温州 325000; ²温州医科大学药学院,浙江温州 325000

通信作者:余旭奔, Email: yuxuben@126.com

【摘要】 目的 评价 Smart Dose、PharmVan 及 JPKD 3 款个体化给药辅助决策系统对万古霉素血药浓度的预测能力,分析影响 Smart Dose、PharmVan 及 JPKD 预测能力的因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 7 月在温州医科大学附属第一医院使用万古霉素治疗并进行治疗药物监测(TDM)的成年住院患者的临床资料。使用 Smart Dose 和 PharmVan 软件预测万古霉素初始方案的稳态谷浓度,对于因稳态谷浓度不达标而需要调整万古霉素给药方案的患者,使用 Smart Dose、PharmVan、JPKD 软件分别预测调整方案后的万古霉素稳态谷浓度。计算实测浓度与预测浓度之间的相对预测偏差(PE),绘制各软件 PE 的箱式图;比较各软件预测万古霉素血药浓度 PE 绝对值(APE)的差异。根据 APE 将各软件的预测数据分为预测准确组(APE<30%)和预测不准确组(APE≥30%),比较两组患者性别、年龄、体重、合并症等指标和万古霉素用药情况以及 TDM 结果的差异;采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响 Smart Dose、PharmVan、JPKD 预测万古霉素血药浓度准确性的危险因素;并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评价影响因素对软件预测准确性的判断价值。**结果** 共纳入 185 例患者,收集万古霉素 TDM 数据 258 例次,其中初始方案 185 例次,调整方案 73 例次。Smart Dose 与 PharmVan 对初始方案万古霉素血药浓度的预测准确性差异无统计学意义,Smart Dose、PharmVan 和 JPKD 对调整方案的预测准确性差异亦无统计学意义。Smart Dose 预测调整方案血药浓度的准确性优于初始方案[22.94%(10.50%, 36.24%)比 29.33%(13.07%, 47.99%), $P<0.05$]。影响 Smart Dose 预测初始方案万古霉素血药浓度准确性的单因素分析显示:预测准确组高血压患者的比例明显高于预测不准确组[43.3%(42/97)比 27.3%(24/88), $P<0.05$],影响 SmartDose 预测调整方案万古霉素血药浓度准确性的单因素分析显示:预测准确组合并心脏瓣膜病患者的比例明显低于预测不准确组[23.4%(11/47)比 46.2%(12/26), $P<0.05$],影响 JPKD 软件预测调整方案万古霉素血药浓度准确性的单因素分析显示:预测准确组体重明显高于预测不准确组(kg: 62.8 ± 14.9 比 54.8 ± 12.8 , $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,高血压是 Smart Dose 预测万古霉素初始方案血药浓度的优势因素[优势比(OR)=0.526, 95%可信区间(95%CI)为 0.281~0.983, $P=0.044$];低体重是 JPKD 预测调整方案血药浓度不准确的独立危险因素(OR=1.042, 95%CI 为 1.001~1.085, $P=0.043$)。ROC 曲线分析显示,体重评估 JPKD 预测万古霉素血药浓度准确性的 ROC 曲线下面积(AUC)=0.663, 95%CI 为 0.529~0.796, $P=0.023$;当体重低于 55.95 kg 时, JPKD 预测万古霉素稳态谷浓度不准确的风险增加,其敏感度为 75%,特异度为 60%。**结论** 个体化给药辅助决策系统 Smart Dose、Pharm Van 及 JPKD 对万古霉素血药浓度的预测能力无明显差异。Smart Dose 对调整方案血药浓度的预测能力较初始方案高。Smart Dose 的初始方案模块对合并有高血压的患者预测能力较好;JPKD 对低体重的患者预测能力较差,尤其是体重低于 55.95 kg 时,预测不准确的风险增加。

【关键词】 万古霉素; Smart Dose; PharmVan; JPKD; 治疗药物监测; 预测能力

基金项目: 浙江省温州市科研项目(Y20190654)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2000039718

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201016-00674

Predictive performance of Smart Dose, PharmVan and JPKD on Vancomycin plasma concentration

Han Lu^{1,2}, Xu Fangmin^{1,2}, Zhang Xiaoshan^{1,2}, Wang Yuzhen^{1,2}, Lin Guanyang¹, Yu Xuben¹

¹Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China;

²Department of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Yu Xuben, Email: yuxuben@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive performance of the individualized drug delivery decision-making system including Smart Dose, PharmVan and JPKD on predicting the Vancomycin plasma concentration and to analyze the related factors affecting the predictive performance. **Methods** The clinical data of patients who were treated with Vancomycin and received therapeutic drug monitoring (TDM) admitted to the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from January 2018 to July 2020 were retrospectively collected. Smart Dose and PharmVan were used

to predict the plasma concentration of Vancomycin of the initial regimen. Smart Dose, PharmVan and JPKD were used to predict the plasma concentration of Vancomycin of the adjustment regimen for patients whose initial steady-state trough concentration were not qualified. The relative predictive error (PE) between the measured plasma concentration and predicted plasma concentration was calculated and box plotted. Mann-Whitney U test was used to evaluate the difference of the absolute value of PE (APE) predicted by each software for Vancomycin plasma concentration. The TDM results were divided into accurate prediction group ($APE < 30\%$) and the inaccurate prediction group ($APE \geq 30\%$) according to the APE value. Patients and disease characteristics including gender, age, body weight complication, Vancomycin medication and TDM results were collected from electronic medical records. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to screen the related factors that influence the predictive performance of Smart Dose, PharmVan and JPKD; and receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate its predictive value. **Results** A total of 185 patients were enrolled, and 258 plasma concentration of Vancomycin were collected, including 185 concentrations of initial regimen and 73 concentration of adjustment regimen. There was no significant difference in the APE of the initial regimen of plasma concentration between Smart Dose and PharmVan. No significant difference in the APE of the adjustment regimen of plasma concentration was found among Smart Dose, PharmVan and JPKD. The accuracy of Smart Dose in predicting the plasma concentration of the adjustment regimen was better than that of the initial regimen [22.94% (10.50%, 36.24%) vs. 29.33% (13.07%, 47.99%), $P < 0.05$]. The univariate analysis of factors affecting the performance of Smart Dose in predicting the concentration of initial regimen showed that the proportion of patients with hypertension in the accurate prediction group was significantly higher than that in the inaccurate prediction group [43.3% (42/97) vs. 27.3% (24/88), $P < 0.05$]. The univariate analysis of factors affecting the performance of Smart Dose in predicting the concentration of adjustment regimen showed that the proportion of patients with valvular heart disease in the accurate prediction group was significantly lower than that in the inaccurate prediction group [23.4% (11/47) vs. 46.2% (12/26), $P < 0.05$]. The univariate analysis of factors affecting the performance of JPKD in predicting the concentration of adjustment regimen showed that the body weight of patients in the accurate prediction group was significantly higher than that in the inaccurate prediction group (kg: 62.8 ± 14.9 vs. 54.8 ± 12.8 , $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that hypertension was a beneficial factor for Smart Dose to predict the initial plasma concentration of Vancomycin [odds ratio (OR) = 0.526, 95% confidence interval (95%CI) was 0.281–0.983, $P = 0.044$], and low body weight was an independent risk factor for the inaccurate prediction of JPKD for adjustment regimen (OR = 1.042, 95%CI was 1.001–1.085, $P = 0.043$). ROC curve analysis indicated that the area under ROC curve (AUC) of the body weight for evaluating the accuracy of JPKD in predicting Vancomycin plasma concentration was 0.663, and 95%CI was 0.529–0.796 ($P = 0.023$). When the body weight was less than 55.95 kg, the risk of inaccurate prediction of JPKD in predicting Vancomycin plasma concentration was increased, and the predictive sensitivity and specificity were 75% and 60% respectively. **Conclusions** There is no significant difference in the predictive performance of Smart Dose, PharmVan or JPKD on Vancomycin plasma concentration. Smart Dose had a better predictive performance for the Vancomycin plasma concentration of adjustment regimen than initial regimen. Smart Dose had a better predictive performance when the patient was concomitant with hypertension. JPKD had a poor predictive performance for low-body weight patients. The predictive performance of JPKD was decreased when the body weight was lower than 55.95 kg.

【Key words】 Vancomycin; Smart Dose; PharmVan; JPKD; Therapeutic drug monitoring; Predictive performance

Fund program: Scientific Research Project of Wenzhou City, Zhejiang Province of China (Y20190654)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2000039718

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201016-00674

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*, MRSE) 感染的一线药物^[1]。然而万古霉素在体内的代谢有较大个体差异, 且治疗窗窄, 因此临床应用时需对特定人群进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)^[2]。2016 年中国药理学会发布了《万古霉素血药浓度监测指南》, 明确提出万古霉素 TDM 可显著提高临床治疗有效率, 降低肾毒性; 同时指南还提出, 基于群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 方法设计万古霉素个体化给药剂量有利于提高患者血药浓度达标率和细菌清除率^[3]。近年来, 基于 PPK 和贝叶斯算法开发的个体化给药辅助决策系统被广泛

应用于临床^[4-5]。Smart Dose 软件可针对不同人群制订万古霉素个体化给药方案, 包括制订初始方案、调整方案和自定义方案^[6]; PharmVan 软件可为成人患者提供万古霉素个体化给药方案, 包括制定初始方案、调整方案和预测自定义方案血药浓度; JPKD 软件可用于多种药物的给药方案设计, 其操作简便被广泛应用, 对我国人群万古霉素稳态谷浓度有良好的预测能力^[7-9], 但它仅含有调整方案模块的设计。虽然这些软件在极大程度上方便了万古霉素的个体化给药, 但对个体血药浓度的预测仍存在偏差^[5, 9-12]。此外, 由于不同软件采用的 PPK 模型及贝叶斯算法不同, 其预测能力也存在差异^[5, 11]。本研究拟评估 Smart Dose、PharmVan、JPKD 3 款软件对万古霉素稳态血药谷浓度的预测能力, 并分析影

响其预测能力的相关因素,为个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用回顾性研究方法,收集 2018 年 1 月至 2020 年 7 月在温州医科大学附属第一医院应用万古霉素治疗并进行 TDM 的住院患者临床资料。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁者;② 至少监测 1 次万古霉素稳态谷浓度者。

1.1.2 排除标准:① 进行血液滤过、血液透析或腹膜透析者;② 局部使用万古霉素者;③ TDM 时血药浓度未达稳态者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院临床研究专业伦理委员会审批(审批号:2020-167),所有治疗及检测措施均获得过患者或家属的知情同意。本研究已在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2000039718)。

1.2 信息收集:① 一般资料:性别、年龄、体重、合并症等;② 实验室检查:万古霉素清除率;③ 万古霉素用药情况:初始和调整方案的剂量、给药频次、给药时间等;④ TDM:采样时间、稳态谷浓度。

1.3 万古霉素 TDM:患者的初始给药方案参考万古霉素用药指南。调整给药方案由临床医生参考初始给药方案的万古霉素稳态谷浓度和用药指南制定。初始给药方案和调整给药方案的万古霉素稳态谷浓度采集时间为血药浓度达稳态后的给药前 30 min。依据指南建议,成人非重症患者稳态谷浓度应维持在 10~15 mg/L,成人严重 MRSA 感染患者应维持在 10~20 mg/L^[3]。

1.4 个体化给药辅助决策系统的使用方法

1.4.1 Smart Dose 使用方法:登录 Smart Dose 网站(网址为 <http://smartdose.cn>),进入给药界面,选择万古霉素为监测药物,“初始方案”栏可估算患者的药物清除率和表观分布容积,“自定义方案”模块可生成患者初始方案的血药浓度-时间曲线。在“调整方案”栏里可录入初始方案的给药数据和 TDM 结果,在“自定义方案”中添加调整方案给药时间、给药剂量和输注时间即可获得调整方案的预测浓度值。

1.4.2 PharmVan 使用方法:登录 PharmVan 应用网站(网址为 <http://www.pharmado.net/>)。“血药浓度预测”栏可生成患者血药浓度-时间曲线,在“调整方案”栏里输入 TDM 结果,点击添加检验记录软件即可生成调整方案后的血药浓度-时间曲线,将鼠标在曲线图上移动即可获得相应时间点的预测浓度值。

1.4.3 JPKD 使用方法:打开 JPKD 软件,选择万古

霉素为监测药物,计算方法选择最大后验贝叶斯反馈法,在“Input”栏里输入相应信息,在“Estimate”栏输入调整方案的给药剂量、给药间隔和输注时间,即可预测调整方案后万古霉素的稳态血药浓度。

1.5 预测血药浓度效果评价:按公式计算相对预测偏差(predictive error, PE)和 PE 绝对值(relative predictive error, APE)。PE(%)=(预测浓度-实测浓度)/实测浓度 $\times 100\%$,APE(%)=|预测浓度-实测浓度|/实测浓度 $\times 100\%$ 。当 APE $< 30\%$ 时认为预测效果良好。绘制各软件对初始方案和调整方案的 PE 箱线图,直观比较各软件的预测准确性。采用 Mann-Whitney *U* 检验评价 Smart Dose、PharmVan、JPKD 3 款软件的 APE 是否有差异。

1.6 研究分组:根据 APE 将万古霉素预测浓度数据分为预测准确组(APE $< 30\%$)与预测不准确组(APE $\geq 30\%$)。

1.7 统计学分析:使用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*Q*_L, *Q*_U)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数及百分比表示,采用 χ^2 检验。对可能影响软件预测准确性的各变量进行单因素分析;使用二分类多因素 Logistic 回归分析影响软件预测准确性的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评价影响因素对软件预测准确性的判断价值。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

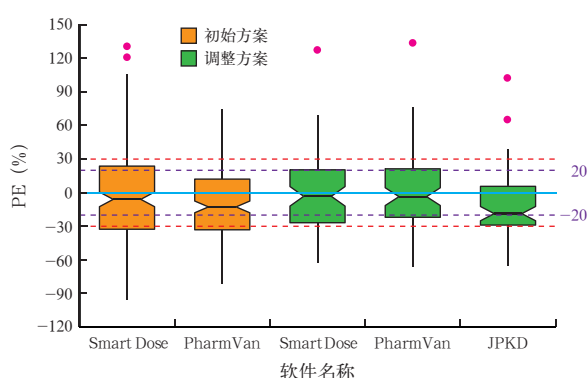
2.1 患者一般临床资料:共纳入 185 例患者,其中男性 102 例(占 55.14%),女性 83 例(占 44.86%)。

2.2 各软件对万古霉素血药浓度的预测结果:185 例患者共收集到 258 例次 TDM 数据,其中初始方案 185 例次,调整方案 73 例次。

2.2.1 Smart Dose 和 PharmVan 软件对初始方案万古霉素血药浓度的预测准确性比较(表 1):Smart Dose 和 PharmVan 软件对初始方案万古霉素血药浓度的预测准确性均较高,两者对初始方案血药浓度的预测准确性差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2.2 各软件对调整方案万古霉素血药浓度的预测准确性比较(表 1):Smart Dose、PharmVan、JPKD 3 款软件对调整方案血药浓度均有较高的预测准确性,三者对调整方案血药浓度预测的准确性差异无统计学意义(*P* > 0.05)。本研究绘制了各软件 PE 值的箱

式图(图 1),结果显示,PharmVan 软件对初始方案万古霉素血药浓度和 JPKD 软件对调整方案万古霉素血药浓度的预测值比实测浓度普遍偏小,表明其预测结果偏低的可能性较高。此外,Smart Dose 软件对调整方案万古霉素血药浓度的 APE 较初始方案显著减小($P=0.038$),说明 Smart Dose 软件对调整方案血药浓度预测的准确性更高。PharmVan 软件对调整方案万古霉素血药浓度的 PE 较初始方案显著减小($P=0.034$),说明 PharmVan 软件在预测初始方案万古霉素血药浓度偏小的情况下预测调整方案万古霉素血药浓度时得到改善。



注: PE 为预测偏差,图中点代表离散点

图 1 个体化给药辅助决策系统 Smart Dose、PharmVan 和 JPKD 软件对万古霉素血药浓度 PE 的箱式图

2.3 影响软件预测万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析和多因素 Logistic 回归分析

2.3.1 单因素分析: 对纳入万古霉素初始方案的 185 例次 TDM 数据进行单因素分析显示,使用 Smart Dose 软件预测初始方案万古霉素血药浓度在高血压人群中的准确性较高(表 2),未发现影响 PharmVan 软件预测初始方案万古霉素血药浓度准确性的因素(表 3)。对纳入万古霉素调整方案的 73 例次 TDM 数据进行单因素分析显示,Smart Dose 软件在合并心脏瓣膜病患者中的预测准确性低(表 4),JPKD 软件在预测低体重患者万古霉素血药浓度时的准确性低(表 5),未发现影响 PharmVan 软件预测调整方案万古霉素血药浓度准确性的因素(表 6)。

2.3.2 多因素分析(表 7): 将单因素分析中 $P<0.1$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,校正混杂因素后结果显示,Smart Dose 软件预测万古霉素初始方案血药浓度的优势因素为高血压;低体重为影响 JPKD 软件预测调整方案万古霉素血药浓度不准确的独立危险因素($P<0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析(图 2): 根据多因素 Logistic 回归分析结果,分别使用高血压和体重对应的软件分析结果构建 ROC 曲线,其中,高血压因素的 ROC 曲线分析差异无统计学意义($P>0.05$),体重

表 1 Smart Dose、PharmVan、JPKD 软件对应用万古霉素治疗并进行 TDM 患者初始方案与调整方案药物谷浓度的预测结果

万古霉素 TDM 数据		PE [% , $M(Q_L, Q_U)$]			APE [% , $M(Q_L, Q_U)$]		
给药方案	(例次)	Smart Dose	PharmVan	JPKD	Smart Dose	PharmVan	JPKD
初始方案	185	-5.96 (-32.93, 23.76)	-12.70 (-33.14, 12.19)		29.33 (13.07, 47.99)	25.51 (12.19, 38.70)	
调整方案	73	-3.24 (-27.46, 21.66)	-3.54 (-22.21, 21.65)	-18.88 (-31.67, 6.43)	22.94 (10.50, 36.24)	21.95 (11.91, 34.67)	21.04 (12.07, 36.64)
Z 值		-0.395	-2.123		-2.078	-1.254	
P 值		0.693	0.034		0.038	0.210	

注: TDM 为治疗药物监测, PE 为预测偏差, APE 为 PE 绝对值;空白代表无此项

表 2 影响 Smart Dose 软件预测初始方案万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素清除率 [$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	合并症[例(%)]				
		男性	女性				高血压	糖尿病	肿瘤	心脏瓣膜病	肝功能异常
预测准确组	97	57	40	63.0 (50.0, 69.0)	60.9 $\pm$ 12.7	74.2 (58.8, 95.0)	42 (43.3)	20 (20.6)	9 (9.3)	26 (26.8)	19 (19.6)
预测不准确组	88	45	43	60.5 (45.3, 70.8)	59.5 $\pm$ 15.1	78.8 (59.7, 109.4)	24 (27.3)	18 (20.5)	16 (18.2)	33 (37.5)	20 (22.7)
$\chi^2/Z/t$ 值		1.085		-0.937	0.708	-0.830	5.164	0.001	3.130	2.430	0.273
P 值		0.298		0.349	0.480	0.406	0.023	0.978	0.077	0.119	0.601

表 3 影响 PharmVan 软件预测初始方案万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素清除率 [$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	合并症[例(%)]				
		男性	女性				高血压	糖尿病	肿瘤	心脏瓣膜病	肝功能异常
预测准确组	105	63	42	64.0 (49.5, 71.5)	60.55 $\pm$ 11.33	73.6 (57.9, 92.9)	40 (38.1)	18 (17.1)	14 (13.3)	35 (33.3)	22 (21.0)
预测不准确组	80	39	41	61.0 (47.0, 68.8)	59.81 $\pm$ 16.69	81.5 (60.0, 109.4)	26 (32.5)	20 (25.0)	11 (13.8)	24 (30.0)	17 (21.2)
$\chi^2/Z/t$ 值		2.323		-1.646	0.342	-1.762	0.619	1.717	0.007	0.232	0.002
P 值		0.127		0.100	0.733	0.078	0.431	0.190	0.935	0.630	0.961

表 4 影响 Smart Dose 软件预测调整方案万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素清除率 ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$)	合并症〔例(%)〕					
		男性	女性				高血压	糖尿病	肿瘤	心脏瓣膜病	肝功能异常	
预测准确组	47	25	22	65.0(49.5, 71.8)	61.8 $\pm$ 15.0	68.0(54.5, 80.8)	15(31.9)	10(21.3)	7(14.9)	11(23.4)	15(31.9)	
预测不准确组	26	13	13	60.0(48.0, 69.0)	57.4 $\pm$ 13.0	61.0(53.5, 83.2)	9(34.6)	6(23.1)	4(15.4)	12(46.2)	3(11.5)	
$\chi^2/Z/t$ 值				0.068	-1.153	1.261	-0.726	0.055	0.032	0.000	4.015	3.741
P 值				0.794	0.249	0.212	0.468	0.814	0.859	1.000	0.045	0.053

表 5 影响 JPKD 软件预测调整方案万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析

组别	例数	性别(例)		年龄〔岁, (例)男性 女性 $M(Q_L, Q_U)$ 〕	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素清除率 ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$)	合并症〔例(%)〕					
							高血压	糖尿病	肿瘤	心脏瓣膜病	肝功能异常	
预测准确组	48	25	23	65.0(51.0, 70.8)	62.8±14.9	74.21(60.41, 111.12)	19(39.6)	12(25.0)	7(14.6)	13(27.1)	13(27.1)	
预测不准确组	25	14	11	60.0(37.5, 69.5)	54.8±12.8	76.85(61.08, 101.13)	5(20.0)	4(16.0)	4(16.0)	10(40.0)	5(20.0)	
$\chi^2/Z/t$ 值				0.101	-1.210	2.278	-0.012	2.857	0.778	0.000	1.271	0.440
P 值				0.750	0.226	0.025	0.991	0.091	0.378	1.000	0.260	0.505

表 6 影响 PharmVan 软件预测调整方案万古霉素稳态谷浓度准确性的单因素分析

组别	例数	性别(例)		年龄〔岁, (例) 男性 女性 $M(Q_L, Q_U)$ 〕	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素清除率 ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$)	合并症〔例(%)〕					
		男性	女性				高血压	糖尿病	肿瘤	心脏瓣膜病	肝功能异常	
预测准确组	50	27	23	65.0(51.0, 70.2)	61.2±15.6	75.12(58.72, 110.27)	16(32.0)	11(22.0)	9(18.0)	14(28.0)	12(24.0)	
预测不准确组	23	11	12	60.5(42.8, 69.8)	57.3±12.3	75.60(62.73, 103.13)	8(34.5)	5(21.7)	2(8.7)	9(39.1)	6(26.1)	
$\chi^2/Z/t$ 值				0.241	-0.713	1.037	-0.024	0.055	0.001	0.463	0.904	0.037
P 值				0.624	0.476	0.303	0.981	0.814	0.980	0.496	0.342	0.848

构建的 ROC 曲线对应的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)=0.663, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.529~0.796, $P=0.023$, 说明体重对 JPKD 软件预测调整方案万古霉素血药浓度准确性的判断有意义, 约登指数的最大值为 0.35, 当体重的最佳临界值为 55.95 kg 时, 其敏感度为 75%, 特异度为 60%, 说明当体重低于 55.95 kg 时, JPKD 软件预测万古霉素稳态谷浓度不准确的风险增加。

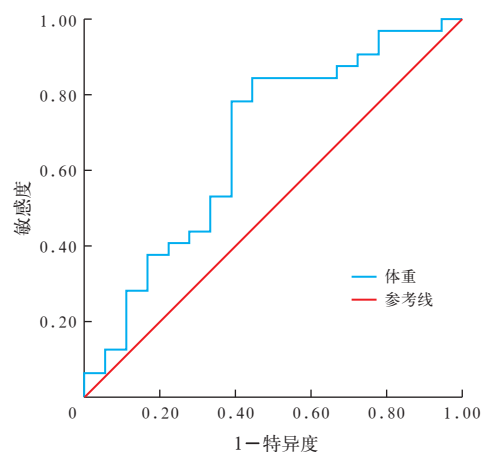
表 7 影响软件预测初始方案或调整方案万古霉素稳态谷浓度准确性的多因素 Logistic 回归分析

软件	指标	OR 值	95%CI	P 值
Smart Dose	高血压(初始方案)	0.526	0.281~0.983	0.044
	肿瘤(初始方案)	1.900	0.781~4.621	0.157
	心脏瓣膜病(调整方案)	2.830	0.983~8.142	0.054
	肝功能异常(调整方案)	0.276	0.069~1.096	0.067
JPKD	体重(调整方案)	1.042	1.001~1.085	0.043
	高血压(调整方案)	0.432	0.134~1.393	0.160

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

本研究分析了 Smart Dose、PharmVan 和 JPKD 3 款个体化给药辅助决策系统预测万古霉素初始方案和调整方案血药浓度的准确性, 并分析影响其预测准确性的因素, 结果显示, Smart Dose 与 PharmVan 预测初始方案万古霉素血药浓度的准确



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 体重评估 JPKD 软件预测万古霉素稳态谷浓度调整方案准确性的 ROC 曲线

性差异无统计学意义; Smart Dose、PharmVan、JPKD 之间预测调整方案万古霉素血药浓度的准确性差异亦无统计学意义。3 款软件对万古霉素血药浓度的预测准确性均较高。与初始方案相比, Smart Dose 对调整方案万古霉素血药浓度的预测效果更佳, 说明在获得一个实测值后, Smart Dose 基于贝叶斯后验算法可显著提高对血药浓度预测的准确性。此外, PharmVan 预测初始方案万古霉素血药浓度和 JPKD 预测调整方案万古霉素血药浓度值较实测值偏低, 故在应用这 2 款软件进行剂量调整时, 需注意可能

存在剂量增加过高的风险。

Smart Dose 预测万古霉素初始方案血药浓度的优势因素为高血压,提示 Smart Dose 在高血压患者中预测初始方案万古霉素血药浓度的准确性较其他群体高。此外,低体重为影响 JPKD 预测调整方案万古霉素血药浓度不准确的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,体重对 JPKD 预测调整方案万古霉素血药浓度准确性的判断有意义。在体重低于 55.95 kg 的患者中使用 JPKD 软件预测调整方案万古霉素血药浓度时存在较高风险。

万古霉素在体内代谢过程的个体差异大,治疗窗窄,易发生肾毒性,且年龄越大,肾毒性发生率越高^[12],因此需要定期检测^[13]。临床应用时常需根据 TDM 实现个体化给药剂量调整^[2]。影响万古霉素谷浓度的因素包括年龄、体重、血肌酐、肌酐清除率、采样时间等^[14]。指南建议非重症患者万古霉素稳态谷浓度维持在 10~15 mg/L,重症患者维持在 10~20 mg/L^[3]。虽然 TDM 提供了血药浓度监测结果,但万古霉素剂量的调整往往仍是经验性地增加或减少,再依据血药浓度检测结果判定调整的剂量是否合适,这使得剂量调整阶段耗时久且存在多次调整剂量才能达标的风险。如何根据血药浓度监测结果进行快速准确的个体化剂量调整是临床迫切需要解决的问题。指南建议基于群体 PPK 方法计算个体化给药剂量^[3]。Smart Dose、PharmVan、JPKD 是目前常用的 3 款可用于计算万古霉素个体化剂量的工具。本研究显示,3 款软件对万古霉素调整给药方案血药浓度的预测均有较高的准确性。

本研究为回顾性研究,纳入的案例可能存在万古霉素采样时间不规范、混杂因素较多等问题,需要进一步设计前瞻性研究来评估各个软件对万古霉素血药浓度的预测能力。此外,万古霉素在不同人群中的代谢特点不同,尤其在危重症患者中,影响万古霉素代谢的因素众多。在 3 款软件中,仅 Smart Dose 开发了针对不同人群的计算方案,因此,各软件对不同人群,尤其是危重症患者万古霉素血药浓度预测准确性的评估需进一步研究,以提高软件在万古霉素个体化给药中的使用率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (3): e18-55. DOI: 10.1093/cid/ciq146.
- [2] 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.

- [3] Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71 (11): 3020-3025. DOI: 10.1093/jac/dkw254.
- [4] 刘雪姣,周青,赵宇蕾,等.万古霉素个体化给药辅助决策系统在重症患者中的应用[J].中国医院药学杂志,2020,40(20): 2143-2146,2157. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.20.10. Liu XJ, Zhou Q, Zhao YL, et al. Application of vancomycin individualized dosage auxiliary system in ICU patients [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40 (20): 2143-2146, 2157. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.20.10.
- [5] 周尔君,潘雁,朱敏,等.基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展[J].药学进展,2020,44(6): 411-417. Zhou EJ, Pan Y, Zhu M, et al. Advance of research on individualized dosing based on maximum a posteriori Bayesian method [J]. Prog Pharm Sci, 2020, 44 (6): 411-417.
- [6] 高玉成,焦正,黄虹,等.万古霉素个体化给药决策支持系统的研制[J].药学学报,2018,53(1): 104-110. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0673. Gao YC, Jiao Z, Huang H, et al. Development of decision system for individualization of vancomycin dosage [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53 (1): 104-110. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0673.
- [7] Lee Y. JPKD [CP/OL]. (2013-09-15) [2020-10-06]. <http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/>.
- [8] 王宁,陈聪琴,黄洁,等.基于群体药代动力学软件优化重症感染患者万古霉素给药方案分析[J].中国药业,2020,29(16): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.014. Wang N, Chen CQ, Huang J, et al. Optimizing vancomycin dosage for severely infected patients based on population pharmacokinetics software [J]. China Pharm, 2020, 29 (16): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.014.
- [9] 陆灏迪,唐莲,薛盛敏,等.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[J].中华危重病急救医学,2018,30(5): 444-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.010. Lu HD, Tang L, Xue SM, et al. Clinical verification of vancomycin population pharmacokinetics in patients with augmented renal clearance [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 444-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.010.
- [10] 林良沫,符祥俊,陈君,等.个体化给药辅助决策系统 JPKD 和 SmartDose 在万古霉素个体化给药中的应用[J].中国药房,2019,30(19): 2690-2695. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.19. Ling LM, Fu XJ, Chen J, et al. Application of individualized dosage auxiliary system JPKD and Smart Dose in individualization administration of Vancomycin [J]. China Pharm, 2019, 30 (19): 2690-2695. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.19.
- [11] 薛盛敏,陆灏迪,唐莲,等.群体药代动力学软件对万古霉素稳态谷浓度的预测能力分析[J].中华危重病急救医学,2020,32(1): 50-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190814-00009. Xue SM, Lu HD, Tang L, et al. Predictive performance of population pharmacokinetic software on vancomycin steady-state trough concentration [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (1): 50-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190814-00009.
- [12] 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.1008-9691.2015.02.32. 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.1008-9691.2015.02.32.
- [13] 苗娜,张占英,刘纪松.高效液相色谱-串联质谱法测定人血清中万古霉素的浓度[J].实用检验医师杂志,2019,11(4): 231-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.012. Miao N, Zhang ZY, Liu JS. Determination of concentration of vancomycin in human serum by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrum [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11 (4): 231-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.012.
- [14] 代伟,陈瑞祥,温瑾,等.重症肺炎患者应用万古霉素后血药谷浓度影响因素[J].热带医学杂志,2018,18(6): 795-798,834. Dai W, Chen RX, Wen J, et al. Influence factors of vancomycin serum trough concentration in patients with severe pneumonia [J]. J Trop Med, 2018, 18 (6): 795-798, 834.

(收稿日期:2020-10-16)