

阿米卡星在老年肾功能不全患者中生理药动学模型的建立与应用^Δ

李乔希^{1*}, 管宴萍², 夏晨¹, 吴莉莉¹, 王妍^{1#} (1. 佛山市第一人民医院药学部, 广东佛山 528000; 2. 中山大学药学院临床药理研究所, 广州 510030)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)18-2250-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.14



摘要 **目的** 建立阿米卡星在老年肾功能不全患者中的生理药动学(PBPK)模型。**方法** 使用PK-SIM[®]软件进行模型的构建、拟合和模拟。通过查询文献资料,收集阿米卡星的理化性质和体内药动学特性参数,结合软件内置人体模型建立成人PBPK模型并外推至老年PBPK模型。使用临床药动学研究数据对模型进行拟合优化和验证,以拟合优度、相对残差和平均折叠误差为指标评价模型预测性能。使用最终模型模拟老年肾功能不全患者给药后的体内暴露情况,对临床常用给药方案的有效性和安全性进行评估,并给出推荐的给药方案。**结果** 建立的阿米卡星PBPK模型在成人和老年患者中均有较好的预测性能,相对残差绝对值均数为25%;各模拟场合下,峰浓度(c_{max})和药时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)的平均折叠误差均在 $>0.5 \sim <2$ 范围内。模拟结果显示,与健康成人相比,相同给药方案下老年肾功能不全患者的 c_{max} 差异较小,因蓄积引起的谷浓度显著升高。与减少剂量相比,延长阿米卡星给药间隔更有助于保证疗效,减少肾毒性的发生。**结论** 成功建立了阿米卡星在老年肾功能不全患者中的PBPK模型,且模型具有良好的预测性能。

关键词 阿米卡星;药动学;生理药动学模型;老年人;肾功能不全

Establishment and application of the physiologically-based pharmacokinetic model of amikacin in elderly patients with renal insufficiency

LI Qiaoxi¹, GUAN Yanping², XIA Chen¹, WU Lili¹, WANG Yan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Foshan Municipal First People's Hospital, Guangdong Foshan 528000, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model of amikacin in elderly patients with renal insufficiency. **METHODS** PK-SIM[®] software was adopted for model building, optimization and simulation. The physical and chemical properties and pharmacokinetic parameters related to amikacin were collected by literature review. The PBPK model on adults was established and extrapolated to the elderly population based on the built-in human model. Data from clinical PK studies were used to optimize and validate the model. The goodness of fit, relative residual, and mean folding error (MFE) were used to evaluate the performance of forecasting. The final model was employed to simulate the exposure of amikacin in the elderly population with renal insufficiency, and the efficacy and safety of commonly used clinical dosing regimens were evaluated, and the recommended regimens were proposed. **RESULTS** The established PBPK model of amikacin had good prediction performance in both adult and elderly populations, with the absolute mean of relative residual value of 25%; the MFE of peak concentration (c_{max}) and area under the plasma concentration curve ($AUC_{0-\infty}$) in all simulation occasions ranged $>0.5 \sim <2$. The simulation results showed that, compared with healthy adults, no significant clinical difference in c_{max} was observed in the elderly with renal insufficiency at the same dosing regimen, but the trough concentration increased significantly due to accumulation. Prolonging the administration interval of amikacin rather than reducing the dosage was more helpful to ensure the efficacy and to reduce the occurrence of nephrotoxicity. **CONCLUSIONS** The PBPK model for amikacin is successfully established in the elderly patient with renal insufficiency, and shows good predictive performance.

KEYWORDS amikacin; pharmacokinetics; physiologically-based pharmacokinetic model; the elderly; renal insufficiency

阿米卡星是一种氨基糖苷类抗菌药物,在临床上被广泛用于治疗由革兰氏阴性病原菌引起的细菌感染,对铜绿假单胞菌等常见多药耐药菌也有较好的抗菌效果^[1]。阿米卡星作为一种浓度依赖性抗菌药物,其体内

抗菌效果取决于药动学-药效学指标,即血药峰浓度(c_{max})与最小抑菌浓度(MIC)之比^[2]。肾毒性是阿米卡星最常见的严重不良反应之一,这与其在肾小管中出现饱和和性蓄积有关^[3],通常认为稳态谷浓度 $<4 \mu\text{g/mL}$ 有利于降低其肾毒性的发生风险^[2]。因此,每日1次的给药方案有助于增强阿米卡星的抗菌效果,减少肾毒性的发生^[4]。

阿米卡星的体内药动学过程具有较大的个体间差异,易受患者年龄、体重、肾功能水平等多种因素影响^[1],同时由于阿米卡星的治疗窗较窄且不良反应较严重,所

^Δ 基金项目 广东省医院药学研究基金(澳美基金)(No.2021A42)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:药动学、定量药理。E-mail:

liqiaoxi4321@foxmail.com

通信作者 副主任药师,博士。研究方向:临床药学、医院药事管理。E-mail: wangyantj2008@aliyun.com

管理。E-mail: wangyantj2008@aliyun.com

以开展精准用药以保证其临床疗效和避免毒性反应发生就显得非常重要。阿米卡星在体内主要经肾排泄,肾功能水平是影响阿米卡星体内暴露的最主要因素,因此根据血肌酐水平调整阿米卡星给药方案较为常见。老年人因身体机能衰退和免疫功能低下,是住院患者中抗菌药物使用最广泛的特殊人群之一。由于受衰老和基础疾病等因素影响,老年人的解剖学和生理学特征与中青年存在一定差异,因此有必要根据药物在老年患者体内的药动学过程来调整给药方案^[5]。

生理药动学(physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)模型是一种以人体的解剖学和生理学特征为基础,结合药物的理化性质和生物化学过程建立的一种用于描述和模拟药物体内药动学过程的数学模型^[6]。近年来,PBPK模型已被广泛用于药物研发和临床应用的各个领域,特别是预测药物在特殊人群体内的药动学过程方面。采用PBPK模型模拟的方法,根据已有临床研究数据,对部分关键解剖学和生理学参数进行调整,能预测未报道的特殊人群用药后的体内暴露情况^[6],可为临床精准用药提供有效信息和安全保障。基于此,本研究建立了阿米卡星在老年肾功能不全患者体内的PBPK模型,估算其暴露情况,从有效性和安全性两方面对模拟的给药方案进行评价,旨在为阿米卡星在老年肾功能不全患者中的临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 软件工具

使用PK-SIM[®]软件(version 11, Bayer Technology Services)实现PBPK模型的构建、拟合和模拟。使用Graph Grabber软件(version 2.0.2, Steven Benbow)获取已发表文献中的药时曲线等数据。使用Pkanalix[™]软件(version 2021R2, Lixoft)的非房室模型功能计算文献数据或模拟数据的药动学参数。使用R语言软件(version 4.1.2)及相关软件包实现图像的制作、编辑及用单因素方差分析结合事后检验进行多组数据间的统计比较。

1.2 资料来源

检索DrugBank数据库以获取阿米卡星的理化性质参数。以“阿米卡星”“药动学”“老年”“肾功能不全”“amikacin”“pharmacokinetic”“elderly”“renal impairment”为中英文关键词,检索PubMed、Google scholar、Web of Science、中国知网等学术引擎,获取成人体内药

动学特性参数以及模型验证所需的临床药动学数据。排除人口学资料欠缺、给药方案模糊、药时曲线缺失、给药方案重复的研究,将收集到并应用于模型建立和验证的临床药动学研究整理汇总(表1)。

2 方法

2.1 PBPK模型研究流程

首先,输入阿米卡星理化性质参数(如脂水分配系数)和体内药动学特性参数(如肾小球滤过比例),建立静脉输注阿米卡星在成人体内的PBPK模型并根据临床研究数据进行参数优化。其次,固定理化性质参数和药动学特性参数设置,将成人模型外推至老年肾功能正常和肾功能不全患者。将模拟得到的数据与真实临床研究数据进行比较,对模型预测性能进行验证。最后,使用最终模型模拟老年不同程度肾功能不全患者静脉输注阿米卡星临床常用剂量后的血药浓度数据,对安全性和有效性进行评估。

2.2 成人PBPK模型建立与验证

根据查询资料所得的理化性质参数和药动学特性参数初始值(表2),建立阿米卡星的“化合物”模块。使用PK-SIM[®]软件内置的成人模型描述阿米卡星在成人人体内的分布情况,该模型包含18个组织器官形成的隔室,隔室之间由动静脉血液循环连接,组织分配系数和细胞膜渗透性使用默认的“PK-SIM standard”算法计算。由于阿米卡星在健康人体内主要经肾小球滤过消除,剩余约10%通过非肾途径消除^[7],故使用肾小球滤过模型(公式1)和非肾的全身清除模型组合描述阿米卡星的体内消除过程(公式2):

$$CL_{renal} = GFR \times f_{GFR} \times f_u \dots \dots \dots \text{公式1}$$

$$CL_{total} = CL_{renal} + CL_{non-renal} \dots \dots \dots \text{公式2}$$

其中,GFR为肾小球滤过率; f_u 为血浆中游离型药物比例; f_{GFR} 为肾小球滤过比例,该值用以量化药物在肾小管重吸收或主动分泌对滤过性清除的影响; CL_{renal} 为肾清除率; $CL_{non-renal}$ 为非肾清除率; CL_{total} 为总清除率。

在“人口模型构建”模块中输入表1中成人药动学研究的人口学资料信息,建立成人个体和群体模型。根据成人药动学研究的给药方案,模拟生成血药浓度数据,并对表2中的部分参数进行拟合优化,得到阿米卡星在成人人体内的PBPK模型。

表1 阿米卡星PBPK模型建立与验证中使用的临床药动学研究

数据用途	国籍	人种	年龄(均值)/岁	体重(均值)/kg	人数	阿米卡星给药方案	剂量	临床研究来源
成人模型优化	西德	白种人	31	65.5	12	单次,静脉输注60 min	7.5 mg/kg	Lode 1976 ^[7]
成人模型验证	法国	白种人	23~31(27)	50~75(63)	12	单次,静脉输注30 min	7.5, 15 mg/kg	Garraffo 1990 ^[8]
	美国	白种人	18~39(29)	72~83(75)	8	单次,静脉输注30 min	300 mg	Barbhaiya 1992 ^[9]
	比利时	白种人	10~32(19)	27~65(49)	12	多次,静脉输注30 min	30 mg/kg	Byl 2001 ^[10]
	中国	东亚人种	19~26(23)	55~67(61)	7	单次,静脉输注30 min	400 mg	张沂 2000 ^[11]
	中国	东亚人种	25~34(29)	52~64(58)	9	单次,静脉输注60 min	400 mg	阙全程 2000 ^[12]
老年模型验证	中国	东亚人种	68~74(71)	53~67(60)	6	单次,静脉输注30 min	400 mg	张沂 1999 ^[13]
	法国	白种人	55~79(66)	44~80(63)	10	多次,静脉输注60 min	7.5 mg/kg	Sultan 1988 ^[14]
	比利时	白种人	77~87(83)	63~110(81)	8	多次,静脉输注30 min	7.5 mg/kg	Vanhaeverbeek 1993 ^[15]

表2 阿米卡星PBPK模型建立中化合物相关参数

参数	初始值	来源	优化值
理化性质			
脂水分配系数	-1.10~-8.60	DrugBank	-1.97
碱解离常数	9.70	DrugBank	
酸解离常数	12.10	DrugBank	
分子量/(g/mol)	585.60	DrugBank	
水中溶解度/(mg/L)	49.70	DrugBank	
药动学特性			
血浆中游离型药物比例	0.99	Pechere 1979 ^[6]	
肾小球滤过比例	0.60~1.00	Vogelstein 1977 ^[7]	0.75
非肾清除率/(mL/(min·kg))	0.10~0.40	Kirby 1976 ^[8]	0.25

将模拟给药个体模型的血药浓度预测值(C_{pre})与观测值(C_{obs})进行比较,生成拟合优度图, C_{pre} 与 C_{obs} 误差应在2倍范围以内^[19]。按公式3计算相对残差,以评估模型的准确性,若相对残差绝对值<30%,说明模型预测准确性较好^[20]。同时,比较各模拟场合下药动学参数的预测值(P_{pre})与观测值(P_{obs})的一致性,按公式4计算平均折叠误差(mean fold error, MFE),以评估模型的预测性能,若 $0.5 < MFE < 2$,则说明模型预测性能良好^[21]。

$$\text{相对残差} = (C_{pre} - C_{obs}) / C_{obs} \dots\dots\dots \text{公式3}$$

$$MFE = P_{pre} / P_{obs} \dots\dots\dots \text{公式4}$$

2.3 老年患者模型的外推与验证

通过PK-SIM[®]软件中内置的年龄相关性算法调整解剖学和生理学参数,输入表1中老年患者药动学研究的人口学资料信息,建立老年患者个体和群体模型。随后,输入优化后的成人模型化合物相关参数,外推生成阿米卡星在老年患者体内的PBPK模型,使用老年肾功能正常患者^[13]、老年肾功能不全患者^[15]及重症监护室(ICU)老年患者^[14]的临床药动学数据对模型进行验证。

2.4 老年肾功能不全患者给药方案评价

将“人口模型构建”模块中的疾病状态由“健康”更改为“慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)”,GFR范围设置为60~89(CKD2期)、45~59(CKD3a期)、30~44(CKD3b期)、15~29(CKD4期),单位为 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,建立老年轻度至重度肾功能不全患者群体模型(年龄65~85岁,数量200人,男女各50%)。模拟静脉输注阿米卡星治疗革兰氏阴性菌感染情况下患者的稳态血药浓度。给药剂量为5、7.5、10、15、20 mg/kg,给药间隔为24、36、48 h,输注时间为30 min。对给药后60 min的 c_{max} 和下一次给药前的谷浓度进行统计分析^[2]。以 $c_{max}/MIC \geq 8$ 作为抗菌效果的药效指标,稳态谷浓度 $< 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 作为避免肾毒性风险的安全指标^[1-2]。计算各模拟场合下的目标达成率(probability of target attainment, PTA),预期目标为 $PTA \geq 90\%$ 。

3 结果

3.1 阿米卡星成人PBPK模型

根据一项成人的临床药动学研究^[7]建立个体模型,并利用静脉输注阿米卡星后的药时曲线和尿药排泄数据,对脂水分配系数 f_{GFR} 、 $CL_{non-renal}$ 进行拟合优化,优化后的参数值见表2,拟合的药时曲线见图1。由图1可知,

建立的阿米卡星成人PBPK模型可较好地对接观测数据进行拟合,且能较准确地描述阿米卡星在成人体内的药动学过程。本次拟合中 c_{max} 和从0到无穷大时间的药时曲线下面积(area under the concentration-time curve within infinite time, $AUC_{0-\infty}$)的MFE分别为0.83和0.92。

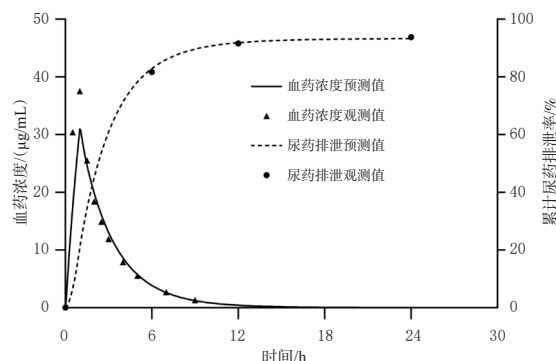


图1 单次静脉输注7.5 mg/kg阿米卡星后药时曲线和尿药排泄率的预测值与观测值

随后,根据6项成人临床药动学研究中的数据^[8-12],分别建立对应的个体和群体模型,通过外部数据验证的方式对模型预测性能进行评估。结果显示,56个观测值中位于预测值90%置信区间的比例>80%(图2);约95%的预测值位于观测值2倍误差范围内(图3A);仅6个浓度点相对残差超过±50%,位于±30%区间的浓度点比例>80%,相对残差绝对值均数为25%(图3B)。所有参数的MFE均在>0.5~<2范围内(表3)。以上结果说明,模型具有较好的预测性能,可以较准确地预测不同给药方案下阿米卡星的血药浓度数据。

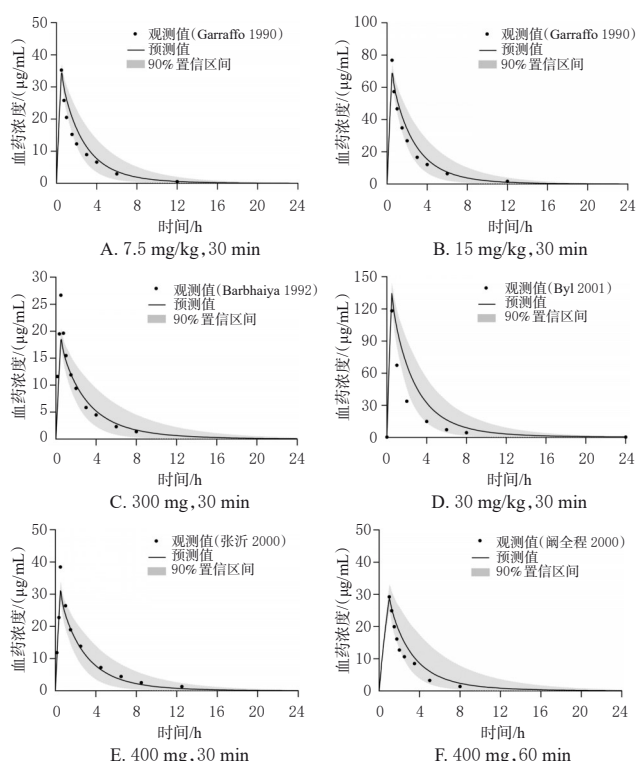


图2 成人静脉输注不同剂量阿米卡星后药时曲线观测值、预测值及预测值的90%置信区间

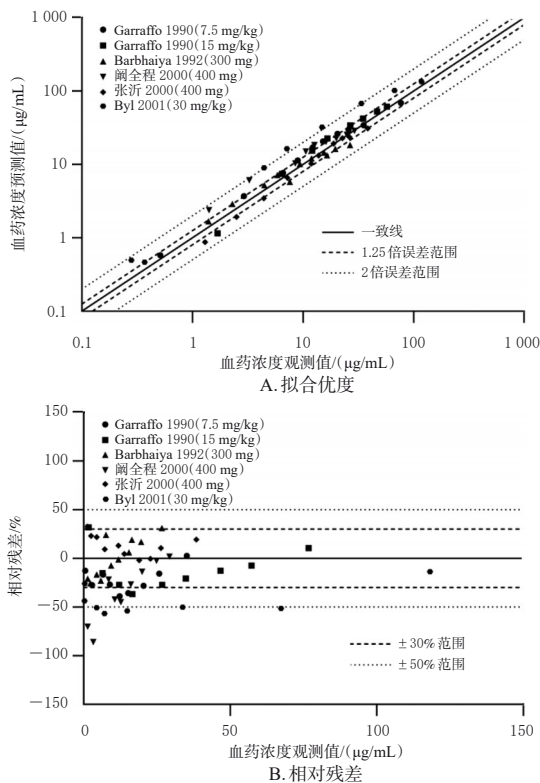


图3 成人PBPK模型验证中的拟合优度和相对残差

表3 PBPK模型验证中的药动学参数预测值与观测值

状态	剂量	$c_{max}/(\mu\text{g/mL})$			$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$			临床研究来源
		观测值	预测值	MFE	观测值	预测值	MFE	
健康成人	7.5 mg/kg	35.25	34.26	0.97	78.32	87.93	1.12	Garraffo 1990 ^[8]
健康成人	15 mg/kg	76.78	68.58	0.89	171.57	175.85	1.02	Garraffo 1990 ^[8]
健康成人	300 mg	26.67	19.21	0.72	57.78	54.83	0.95	Barbhaiya 1992 ^[9]
成人患者	30 mg/kg	134.32	118.17	0.88	246.65	379.93	1.54	Byl 2001 ^[10]
成人患者	400 mg	38.45	30.86	0.80	105.45	90.55	0.86	张沂 2000 ^[11]
健康成人	400 mg	29.26	29.12	1.00	69.99	89.97	1.29	阚全程 2000 ^[12]
老年患者	400 mg	40.06	32.73	0.82	119.21	103.95	0.87	张沂 1999 ^[13]
ICU老年患者	7.5 mg/kg	27.53	35.47	1.29	126.60	131.54	1.04	Sultan 1988 ^[14]
CKD3b期老年患者	7.5 mg/kg	50.12	41.62	0.83	348.65	292.77	0.84	Vanhaeverbeek 1993 ^[15]

3.2 阿米卡星老年患者PBPK模型

在验证的成人PBPK模型基础上,通过软件内置的年龄算法对解剖学和生理学参数进行调整,建立老年患者PBPK模型并使用3项老年患者临床药动学研究^[13-15]进行验证(图4)。3项模拟中 c_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 预测值与观测值比较的MFE均在 $>0.5\sim<2$ 范围内(表3),说明模型外推至老年患者具有较好的适用性,能合理预测老年肾功能不全患者给药后的体内暴露。

3.3 老年肾功能不全患者给药方案评价

每日给予不同剂量阿米卡星达稳态后,不同CKD分期老年患者的平均药时曲线显示,肾功能不全对稳态谷浓度的影响明显大于对 c_{max} 的影响。其中,当阿米卡星为标准剂量(15 mg/kg)时,CKD4期患者相较于CKD2期患者的 c_{max} 比值为1.12($P<0.0001$),稳态谷浓度比值为21.05($P<0.0001$)。结果见图5。

各模拟情况下,不同CKD分期老年患者稳态谷浓度 $<4\mu\text{g/mL}$ 的PTA见表4。由表4可知,CKD2、

CKD3a、CKD3b期老年患者给药剂量为5~15 mg/kg时,可每24 h给药1次;CKD4期老年患者给药剂量为7.5~15 mg/kg时,给药间隔应延长至36 h。当使用超过说明书剂量($\geq 20\text{ mg/kg}$)时,CKD3b期老年患者的给药间隔需延长至36 h,CKD4期老年患者应延长至48 h。

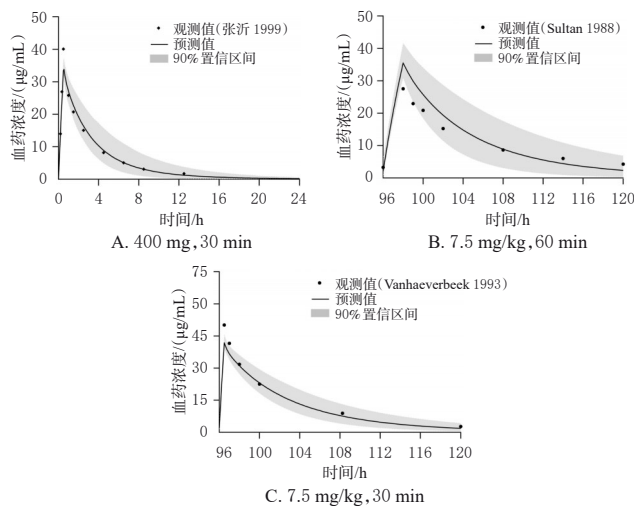


图4 老年肾功能不全患者静脉输注不同剂量阿米卡星后药时曲线观测值、预测值及预测值的90%置信区间

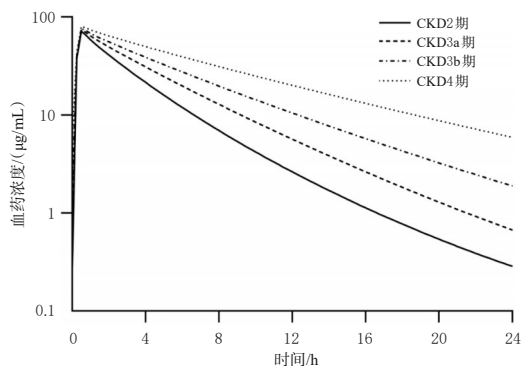


图5 老年不同程度肾功能不全患者静脉输注15 mg/kg阿米卡星后的平均药时曲线

表4 阿米卡星各模拟情况下不同CKD分期老年患者稳态谷浓度 $<4\mu\text{g/mL}$ 的PTA

剂量/(mg/kg)	间隔/h	PTA(%)			
		CKD2期	CKD3a期	CKD3b期	CKD4期
5	24	100	100	100	98
	36	100	100	100	100
	48	100	100	100	100
7.5	24	100	100	100	81
	36	100	100	100	100
	48	100	100	100	100
10	24	100	100	99.5	58.0
	36	100	100	100	98.5
	48	100	100	100	100
15	24	100	100	96.5	29.0
	36	100	100	100	93.0
	48	100	100	100	100
20	24	100	100	87.5	12.0
	36	100	100	100	82.5
	48	100	100	100	100

老年 CKD 患者在不同模拟情况下, $c_{\max}/MIC \geq 8$ 的 PTA 见表 5。以铜绿假单胞菌为例, 对于 $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ 的敏感菌, 阿米卡星 5 mg/kg 每 24 h 给药 1 次即可在人群中达到 $PTA \geq 90\%$ 。当 MIC 增至 $4 \mu\text{g/mL}$ 时, $GFR < 45 \text{ mL/min}$ 的患者可使用阿米卡星 7.5 mg/kg , $GFR \geq 45 \text{ mL/min}$ 的患者需使用 10 mg/kg 。当 MIC 增至 $8 \mu\text{g/mL}$ 时, $GFR < 45 \text{ mL/min}$ 的患者可使用阿米卡星 15 mg/kg , $GFR \geq 45 \text{ mL/min}$ 的患者需使用 20 mg/kg (略超过说明书最大剂量)。当 MIC 增至 $16 \mu\text{g/mL}$ 时 (接近折点), 所有模拟场合均无法达成 $c_{\max}/MIC \geq 8$ 。

表 5 阿米卡星各模拟情况下不同 CKD 分期老年患者 $c_{\max}/MIC \geq 8$ 的 PTA

剂量/(mg/kg)	MIC/($\mu\text{g/mL}$)	PTA(%)			
		CKD2期	CKD3a期	CKD3b期	CKD4期
5	≤ 2	100	100	100	100
	4	0	0	0	0
	8	0	0	0	0
	16	0	0	0	0
7.5	≤ 2	100	100	100	100
	4	0	51.5	91.0	98.5
	8	0	0	0	0
	16	0	0	0	0
10	≤ 2	100	100	100	100
	4	100	99.5	100	100
	8	0	0	0	0
	16	0	0	0	0
15	≤ 2	100	100	100	100
	4	100	100	100	100
	8	0	51.5	91.0	98.5
	16	0	0	0	0
20	≤ 2	100	100	100	100
	4	100	100	100	100
	8	100	99.5	100	100
	16	0	0	0	0

综合以上结果, 在有药敏试验结果作为依据时, 推荐老年肾功能不全患者给药方案见表 6。

表 6 根据药敏试验结果推荐的老年肾功能不全患者阿米卡星的给药方案

MIC/($\mu\text{g/mL}$)	CKD2期	CKD3a期	CKD3b期	CKD4期
≤ 2	5 mg/kg, q24 h	5 mg/kg, q24 h	5 mg/kg, q24 h	5 mg/kg, q24 h
4	10 mg/kg, q24 h	10 mg/kg, q24 h	7.5 mg/kg, q24 h	7.5 mg/kg, q36 h
8	20 mg/kg, q24 h	20 mg/kg, q24 h	15 mg/kg, q24 h	15 mg/kg, q36 h 或 $q48 \text{ h}$
16			不推荐使用	

4 讨论

约三分之二的老年人会出现不同程度的生理或病理性肾功能减退, 这使得主要经肾排泄的药物在体内消除延长, 而部分药物的肾毒性还可能使肾功能进一步受损, 例如阿米卡星等氨基糖苷类抗菌药物。权衡利弊后, 若老年患者必须使用阿米卡星, 需在保证治疗效果的同时避免肾毒性发生。PBPK 模型与模拟技术的发展为特殊人群精准用药提供了新的思路和工具, 可根据已有临床研究数据对成人的药动学模型进行合理外推, 在未进行研究或研究不充分的情况下获得特殊人群给药后的体内暴露情况, 为其给药方案的制定提供了依据。

阿米卡星几乎不与血浆蛋白结合, 可在肾小球处被动滤过, 在肾小管处不发生主动分泌, 但存在一定的重吸收。尽管以原型经肾排泄是阿米卡星的主要消除方式, 但仍有一定比例通过非肾途径从体内消除^[17]。该非肾消除机制尚不明确, 但在老年肾功能不全患者中可观察到非肾消除比例增加^[15]。若按照说明书中推荐的根据血肌酐水平进行剂量调整, 将忽略非肾消除部分的影响, 可能会低估肾功能不全患者的药物清除速率, 导致调整后的药物体内暴露不足。因此, 本研究采用肾小球滤过模型与非肾的全身清除模型相结合来描述阿米卡星的消除过程, 同时利用尿药排泄数据对关键参数 f_{GFR} 、 $CL_{\text{non-renal}}$ 进行优化, 较已发表的同类模型中采用固定清除率的方式更为合理^[22]。本研究的不足之处在于, 观察到部分验证中存在低估 c_{\max} 预测值的倾向, 这或许与未知的体内分布过程相关, 有待进一步探讨。

本研究中, 模拟的肾功能不全对阿米卡星稳态谷浓度的影响较为显著, 而对 c_{\max} 影响较小, 这与以往研究结果相似^[22]。在根据肾功能调整给药方案时, 需首要考虑避免药物体内蓄积引发肾毒性。本研究结果显示, $GFR > 45 \text{ mL/min}$ 的老年肾功能不全患者, 在各模拟给药方案下, 因谷浓度蓄积引起肾毒性的风险较低, 与以往研究报道相似^[23]。而对于 CKD4 期老年患者, 不削减每次给药剂量, 延长给药间隔至 36~48 h 更有利于保持 $c_{\max}/MIC \geq 8$, 且可避免谷浓度蓄积引起肾毒性的发生风险。老年人是 ICU 中的主要病人群, 受血管内皮功能紊乱、肾功能减退和大量输液等因素影响, ICU 老年患者常出现体液超载。阿米卡星 c_{\max} 水平主要由表观分布容积 (V_d) 决定, 由于阿米卡星具有极强的亲水性, ICU 患者细胞外液增加可导致阿米卡星的 V_d 增加, 引起 c_{\max} 降低^[24]。本研究在验证中同样发现, ICU 老年患者的血药浓度观测值低于对应的模拟预测值^[4], 预测值为观测值的 1.29 倍 (表 3)。一项针对阿米卡星在危重症患者中的药动学研究发现^[25], 即便在 25 mg/kg 的高剂量下, 仍有 25%~33% 的患者未能达到 $c_{\max}/MIC \geq 8$ ($c_{\max} > 60 \sim 64 \mu\text{g/mL}$)。近年来, 国际上关于阿米卡星中高剂量用于 ICU 患者和老年患者的报道不断增加^[26]。出于对肾毒性的担忧, 高于 15 mg/kg 的给药方案在国内应用较少^[27]。本研究前期对阿米卡星 20~30 mg/kg 剂量范围进行了模拟。从安全性角度考虑, 在应用阿米卡星超说明书剂量时, CKD3b 期患者可将给药间隔至少延长至 36 h, CKD4 期患者至少延长至 48 h。从有效性角度考虑, 当 ICU 老年患者必须使用阿米卡星时, 为避免 V_d 增加导致的暴露不足风险, 本研究建议在表 6 推荐剂量的基础上加量 25%~50%, 以确保 $c_{\max}/MIC \geq 8$, 然后再根据血药浓度监测进行个体化调整^[26]。

综上, 本研究较为完整地建立并验证了阿米卡星在老年肾功能不全患者中的 PBPK 模型, 可为经肾排泄药物 PBPK 模型的研究和应用提供思路。建立的 PBPK 模型经临床药动学数据验证, 通过合理外推后实现了在老

年肾功能不全患者体内的暴露情况模拟,并从有效性和安全性两方面对临床常见给药方案进行了评估和推荐,能够为阿米卡星在老年肾功能不全患者中的合理用药提供参考。

参考文献

- [1] KATO H, HAGIHARA M, HIRAI J, et al. Evaluation of amikacin pharmacokinetics and pharmacodynamics for optimal initial dosing regimen[J]. *Drugs R D*, 2017, 17(1):177-187.
- [2] KATO H, PARKER S L, ROBERTS J A, et al. Population pharmacokinetics analysis of amikacin initial dosing regimen in elderly patients[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(2):100.
- [3] BEUCAIRE G. Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally?[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(7):357-362.
- [4] EYLER R F, MUELLER B A. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(5):392-403.
- [5] SHI S J, KLOTZ U. Age-related changes in pharmacokinetics[J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(7):601-610.
- [6] 焦正, 李新刚, 尚德为, 等. 模型引导的精准用药: 中国专家共识: 2021 版[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(11):1215-1228.
- [7] LODE H, GRUNERT K, KOEPPE P, et al. Pharmacokinetic and clinical studies with amikacin, a new aminoglycoside antibiotic[J]. *J Infect Dis*, 1976, 134(SUPPL):S316-S322.
- [8] GARRAFFO R, DRUGEON H B, DELLAMONICA P, et al. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(4):614-621.
- [9] BARBHAIYA R H, KNUPP C A, PFEFFER M, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between cefepime and amikacin in humans[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(7):1382-1386.
- [10] BYL B, BARAN D, JACOBS F, et al. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48(2):325-327.
- [11] 张沂, 王洪武, 王睿, 等. 阿米卡星的临床药动学与体内抗生素后效应[J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(5):321-323.
- [12] 阚全程, 张晓坚, 师秀琴, 等. 健康者体内头孢唑林对阿米卡星药动学的影响[J]. *中国抗生素杂志*, 2000, 25(4):292-293.
- [13] 张沂, 王洪武, 聂舟山, 等. 阿米卡星在不同年龄呼吸系统感染病人中的药物动力学[J]. *中国抗生素杂志*, 1999, 24(4):297-299.
- [14] SULTAN E, RICHARD C, PEZZANO M, et al. Pharmacokinetics of pefloxacin and amikacin administered simultaneously to intensive care patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988, 34(6):637-643.
- [15] VANHAEVERBEEK M, SISKI G, HERCHUELZ A. Pharmacokinetics of once-daily amikacin in elderly patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1993, 31(1):185-187.
- [16] PECHERE J C, DUGAL R. Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1979, 4(3):170-199.
- [17] VOGELSTEIN B, KOWARSKI A, LIETMAN P S. The pharmacokinetics of amikacin in children[J]. *J Pediatr*, 1977, 91(2):333-339.
- [18] KIRBY W M, CLARKE J T, LIBKE R D, et al. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin[J]. *J Infect Dis*, 1976, 134(SUPPL):S312-S315.
- [19] PETERS S A, DOLGOS H. Requirements to establishing confidence in physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and overcoming some of the challenges to meeting them[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(11):1355-1371.
- [20] RADKE C, HORN D, LANCKOHR C, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic modeling approach to predict the pharmacokinetics of vancomycin in critically ill septic patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(7):759-779.
- [21] SAGER J E, YU J J, RAGUENEAU-MAJLESSI I, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11):1823-1837.
- [22] FERREIRA A, MARTINS H, OLIVEIRA J C, et al. PBPK modeling and simulation of antibiotics amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin used in hospital practice[J]. *Life*, 2021, 11(11):1130.
- [23] BEAUCHAMP D, LABRECQUE G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter?[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2001, 7(6):401-408.
- [24] UDY A A, ROBERTS J A, LIPMAN J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(12):2070-2082.
- [25] MAHMOUDI L, MOHAMMADPOUR A H, AHMADI A, et al. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3):285-291.
- [26] FROST K J, HAMILTON R A, HUGHES S, et al. Systematic review of high-dose amikacin regimens for the treatment of Gram-negative infections based on EUCAST dosing recommendations[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2023, 30(4):189-195.
- [27] 刘鑫, 付强, 杜小莉, 等. 药代动力学/药效动力学在危重症患者抗生素治疗方案优化中的应用及研究进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2021, 51(8):1107-1117.

(收稿日期:2023-03-19 修回日期:2023-08-26)
(编辑:邹丽娟)