

[编者按]2009 年 8 月,美国感染病学会、美国药师学会、感染病药师学会 (Michael J. Rybak, Ben M. Lomaestro, John C. Rotschahfer)在《Clinical Infectious Diseases》上发表了一篇推荐万古霉素治疗指南的文章。综述了关于万古霉素剂量和血药浓度监测的现有证据,提出在万古霉素使用中,必须将患者预后、药物的药代动力学、药效学、安全记录以及专家意见结合考虑。在血药浓度监测基础上,该指南可作为金黄色葡萄球菌感染成年患者的治疗参考。

· 译文 ·

## 美国感染病学会、美国药师学会、感染病药师学会共同推荐的万古霉素治疗指南

刘小丽<sup>1</sup> 译 黄 勋<sup>2</sup> 审校

(1 武汉市疾病预防控制中心,湖北 武汉 430015;2 中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

[关键词] 万古霉素;治疗指南;血药浓度;金黄色葡萄球菌;感染

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2009)05-0373-02

### 摘要

关于万古霉素目标血药浓度达标及如何进行调整已讨论多年。根据有效血药浓度监测出万古霉素血药谷浓度和调整的初始浓度,两者均高于其最低抑菌浓度(MIC)和避免可能的耳毒性或肾毒性等副作用的浓度。前期很多研究由于缺乏设计良好的随机临床评估或缺乏某血药浓度与患者预后间的确切关系的明确资料,由此导致了监测力度不够或不监测以及如何进行剂量调整的争论。

近年来,在严重金黄色葡萄球菌感染中已明确治疗成败与血药浓度有关。当万古霉素 MIC 值为 4 mg/L 时,金黄色葡萄球菌治疗失败率 >60%,促使美国临床实验室标准化研究所和美国食品药品监督管理局分别在 2006 年和 2008 年,将耐药折点从 4 mg/L 降为 2 mg/L。最近的系列研究也证实,当 MIC 值为 2 mg/L 时,万古霉素治疗失败与患者感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有关。在治疗金黄色葡萄球菌感染时,药时曲线下面积(AUC)与 MIC 比值是预测疗效的主要药效学参数。以体外试验、动物试验和有限人体数据为基础的实验结果均提示 AUC/MIC 为 400,是临床药代动力学—药效学目标。为达到此目标,需要更大剂量的万古霉素和

更高的血药浓度。同时该指南认为,增加药物剂量所产生的可能效益会超过副作用所带来的危险。

### 文献综述、分析和一致性意见

专家组综述了关于万古霉素药代动力学、药效学、疗效、耐药性和毒性的文献<sup>[1]</sup>。检索了 1958—2008 年在 PubMed 上发表的所有英文文献数据。采用加拿大医学会的分类方案对研究质量进行评分和对推荐强度进行分级(表 1)。值得注意的是已发表的大部分万古霉素监测研究不是随机化的,而是观察资料。另外,资料也不包括儿科方面的研究。因此,推荐指南仅适用于成年患者。

表 1 证据质量定义和推荐强度

评估	证据类型
<b>证据质量</b>	
I 级	证据至少来自一项设计正确的随机对照试验
II 级	证据至少来自一项设计良好,但没有随机化的临床试验;来自队列或病例对照分析性研究(最好 >1 个中心);来自多时间序列;来自非对照试验的随机结果
III 级	证据来自权威专家的建议、临床经验、描述性研究或专家委员会的报告
<b>推荐强度</b>	
A 级	良好证据支持的推荐使用
B 级	中等强度证据支持的推荐使用
C 级	较差证据支持的推荐使用

[收稿日期] 2009-08-25

[作者简介] 刘小丽(1981-),女(汉族),河南省邓州市人,医师,主要从事医院感染管理研究。

[通讯作者] 黄勋 E-mail:huangxun224@126.com

## 推荐方案摘要

**万古霉素治疗剂量调整和药物监测剂量** 万古霉素初始剂量应按实际体重计算(15~20 mg/kg, 1次/8~12 h),包括肥胖的患者。后续剂量应根据实际血药浓度进行调整,以获得目标治疗浓度。与间断给药相比,连续性输注不能从根本上改善患者预后(证据水平: II;推荐分级: A)。

**浓度达峰值** 通过万古霉素血药浓度来监测万古霉素治疗效果是最准确和最具操作性的方法。抽取血液应该在第 4 次给药之前(谷浓度),此时达稳态血药浓度(证据水平: II;推荐分级: B)。

**避免产生耐药性** 现有证据显示,万古霉素血药谷浓度 $<10$  mg/L,可能产生对万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(VISA)类似特性菌株,推荐万古霉素血药浓度应该维持 $>10$  mg/L,以避免耐药性的产生(证据水平: III;推荐分级: B)。

**推荐通过血药谷浓度进行剂量调整** 为可能改善渗透率即提高组织渗透能力,增加最佳目标血药浓度剂量的概率,改善复杂感染的临床预后,如由金黄色葡萄球菌引起的菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎,推荐万古霉素血药谷浓度为 15~20 mg/L。对大多数患者而言,如果 MIC 值 $<1$  mg/L,当万古霉素血药浓度为 15~20 mg/L, AUC/MIC 值应该会 $>400$ (证据水平: III;推荐分级: B)。对严重患者,为了迅速达到此目标浓度,可以考虑负荷剂量(以实际体重计算)为 25~30 mg/kg(证据水平: III;推荐分级: B)。对肾功能正常的患者(即肌酐清除率为 70~100 mL/min),如果万古霉素 MIC 值 $\geq 2$  mg/L,用传统的给药方法不能使 AUC/MIC 值 $>400$ ,应考虑替代疗法。对大多数肾功能正常的患者,当 MIC 值 $<1$  mg/L 时,需要每 8~12 小时给予 15~20 mg/kg(以实际体重计算)的万古霉素剂量来获得推荐的血药浓度。应该指出,目前常用的给药方法不可能获得目标终点。建议根据药代动力学个体化调整剂量和实现目标血药浓度监测。当每次剂量 $>1$  g(如 1.5 和 2 g),输液时间应延长至 1.5~2 h(证据水平: III;推荐分级: B)。

**万古霉素毒性** 有限数据显示,万古霉素毒性与具体血药浓度存在直接因果关系。也有矛盾的数据,特点是混杂肾毒性药物、各种毒性定义不一致,无法判定肾功能变化事件与万古霉素使用的先后顺序。经过几天的万古霉素治疗后,如果有多次(至少 2 个

或 3 个连续性)血肌酐浓度升高(增加 0.5 mg/dL,或者从基线增幅 $>50\%$ ,以较高者为准),在没有别的原因可以解释时,患者应被视为万古霉素导致的肾毒性(证据水平: II;推荐分级: B)。

**监测血药浓度以降低毒性** 现有证据不支持监测高峰万古霉素血药浓度会减少肾毒性的发生率(证据水平: I;推荐分级: A)。通过监测万古霉素血药浓度来减少肾毒性,最适用于接受积极剂量血药谷浓度维持在 15~20 mg/L 者,或者处于肾毒性危险的患者,例如患者同时接受具有肾毒性药物的治疗(证据水平: III;推荐分级: B)。对于肾功能不稳定的患者(肾功能恶化或明显改善)和接受长期治疗( $>3\sim 5$  d)的患者应进行血药浓度监测(证据水平: II;推荐分级: B)。所有接受万古霉素长期治疗的患者至少有 1 次稳态血药谷浓度(第 4 次剂量前的浓度)。对于短期治疗( $<5$  d)或较低强度治疗(其万古霉素血药谷目标浓度 $<15$  mg/L)的患者,不推荐频繁(多于 1 次稳态谷浓度)监测(证据水平: II;推荐分级: B)。支持万古霉素血药谷浓度维持在 15~20 mg/L 的安全性资料有限。当目标范围可获得时,建议血流动力学稳态患者每周测量 1 次血药谷浓度;血流动力学非稳态患者频繁(在某些情况下,每天)监测血药浓度,可适当防止毒性产生。通常根据临床判断来确定具体的监测频率(证据水平: III;推荐分级: B)。由于比较万古霉素毒性的连续性与间断性给药管理得出的矛盾数据,所以不作任何推荐。不推荐利用监测万古霉素血药浓度来防止耳毒性,因为该毒性很少与单一治疗有关,亦与血清万古霉素浓度不相关。当合用其他的耳毒性制剂(如氨基糖苷类药)时,监测显得更为重要(证据水平: III;推荐分级: B)。

## [参考文献]

- [1] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, *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: 82 - 98. (<http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/BPVancoAJHP.aspx>)
- [2] Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination[J]. *Can Med Assoc J*, 1979, 121: 1193 - 1254.