

临床药师指引下万古霉素给药方案优化及血药浓度监测研究：附7年数据分析

徐美丽 陈尔真 毛恩强 车在前 何娟

617067 四川攀枝花, 攀枝花市中心医院药学部(徐美丽); 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊ICU(陈尔真、毛恩强、车在前), 药剂科[徐美丽(进修药师)、何娟]

通讯作者: 何娟, Email: hejuanwin@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.005

【摘要】 **目的** 探讨临床药师指引在优化万古霉素给药方案及血药浓度监测(TDM)中的有效性及安全性,以促进万古霉素的个体化给药。**方法** 采用回顾性研究方法,收集2011年1月至2017年10月在上海交通大学医学院附属瑞金医院进修期间收治的应用万古霉素的住院患者信息,根据是否接受临床药师指引用药分为非药师干预组及药师干预组。药师干预组患者万古霉素用药采用个体化指引方案,即临床药师依据万古霉素使用指南,针对每位患者的病理生理状态、病情,帮助临床医师制定该患者的万古霉素TDM及个体化用药方案等,血药浓度不达标者分别采用单纯增加给药剂量或24h持续输注方案;非药师干预组仅由临床医师根据万古霉素说明书或临床经验确定给药方案。记录患者万古霉素给药情况、TDM情况、微生物学培养情况、肾功能、30d病死率、住院时间等信息。以“血药浓度达稳态后于下一次用药前1h内采样进行TDM”定义为TDM时机合理;依据2009年美国感染病协会(IDSA)发布的万古霉素应用指南判定初始给药方案的合理性。**结果** 共收集258例患者的临床资料,其中非药师干预组158例,药师干预组100例。药师干预组TDM时机的合理性较非药师干预组显著提高[87.0%(87/100)比69.6%(110/158), $P<0.01$],首次谷浓度监测时间为用药后3d的比例较非药师干预组明显增加[51.0%(51/100)比37.3%(53/142), $P<0.05$]。与非药师干预组比较,药师干预组TDM时机合理患者初始给药方案的合理率和稳态谷浓度达标率显著增加[87.4%(76/87)比68.2%(75/110),51.7%(45/87)比30.9%(34/110),均 $P<0.01$],根据TDM结果优化用药方案的比例较高[54.0%(47/87)比15.5%(17/110), $P<0.01$],目标浓度达标率提高[70.1%(61/87)比32.7%(36/110), $P<0.01$],血药浓度低于目标浓度及高于目标浓度比例均显著下降[27.6%(24/87)比46.4%(51/110),2.3%(2/87)比20.9%(23/110),均 $P<0.01$];药师干预组无一例患者发生急性肾损伤(AKI),而非药师干预组AKI发生率为6.4%(7/110),两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。两组微生物学培养、30d病死率及住院时间比较差异无统计学意义。药师干预组87例患者中,有42例因万古霉素谷浓度未达标而调整治疗方案,其中22例采用单纯增加给药剂量法,20例采用万古霉素24h持续输注法。与单纯增加给药剂量比较,万古霉素24h持续输注可明显提高稳态(谷)浓度(mg/L: 18.0 ± 6.7 比 12.5 ± 5.8 , $P<0.05$),并能显著降低万古霉素日均剂量(mg/kg: 27.1 ± 7.1 比 36.6 ± 9.2 , $P<0.01$)。**结论** 在临床药师指引下采用以TDM为主的优化万古霉素个体化给药方案,可提高患者万古霉素浓度监测时机的准确性以及目标稳态(谷)浓度达标率,降低万古霉素诱导的AKI发生率。

【关键词】 万古霉素; 给药方案; 血药浓度监测; 急性肾损伤; 临床药师

基金项目: 国家自然科学基金(81571931, 81772107);上海市医学领军人才项目(2017-485);上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(2016ZB0206);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12017116)

Research of optimal dosing regimens and therapeutic drug monitoring for vancomycin by clinical pharmacists: analysis of 7-year data Xu Guanli, Chen Erzhen, Mao Enqiang, Che Zaiqian, He Juan

Department of Pharmacy, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617067, Sichuan, China (Xu GL); Department of Emergency Intensive Care Unit, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Chen EZ, Mao EQ, Che ZQ); Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China [Xu GL (visiting pharmacist), He J]

Corresponding author: He Juan, Email: hejuanwin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effectiveness and safety of clinical pharmacists-directed vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring (TDM), and to promote the individualized medication of vancomycin. **Methods** Information of hospitalized patients treated by vancomycin admitted to Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2011 to October 2017 was collected retrospectively during study period, the patients were divided into pharmacists intervention and non-pharmacists intervention groups according to pharmacist-directed vancomycin dosing guideline or not. The individualized dosing regimen of vancomycin for the patients in pharmacists intervention group was guided by clinical pharmacists, this guideline was that pharmacists offered the TDM guidance, made the individualized dosage regimen of vancomycin, etc., which based on the patients' pathophysiology, condition, and

the adjustments of increased dose or 24-hour continuous infusion vancomycin were made for patients if the steady-state trough concentrations fell below the target level. Vancomycin dosage was made for patients in the non-pharmacists intervention group by physicians only based on vancomycin instructions or clinical experience. The vancomycin dosing, TDM, microorganism culture, renal function, 30-day mortality rate, and length of hospital stay were recorded. The appropriateness of TDM for vancomycin was defined as a blood collection within 1 hour of the next scheduled dose after steady state achieved. The rationality of the initial dosing regimen was determined based on the vancomycin application guidelines issued by Infectious Diseases Society of America (IDSA) in 2009. **Results** A total of 258 patients were enrolled, and there were 158 patients in the non-pharmacists intervention group and 100 in pharmacists intervention group. The appropriateness of TDM for vancomycin in pharmacists intervention group was significantly improved as compared with that in non-pharmacists intervention group [87.0% (87/100) vs. 69.6% (110/158), $P < 0.01$], the percentage of first trough serum concentrations drawn on day 3 after steady state achieved was significantly increased [51.0% (51/100) vs. 37.3% (53/142), $P < 0.05$]. Compared with the non-pharmacists intervention group, the percentages of patients who received appropriate initial dosing and attained the initial target therapeutic range in pharmacists intervention group were significantly increased [87.4% (76/87) vs. 68.2% (75/110), 51.7% (45/87) vs. 30.9% (34/110), both $P < 0.01$], the percentage of patients whose vancomycin dosing regimen was adjusted based on TDM results was also significantly increased [54.0% (47/87) vs. 15.5% (17/110), $P < 0.01$], the rate of vancomycin serum concentrations reaching the standard was increased [70.1% (61/87) vs. 32.7% (36/110), $P < 0.01$], and a lower number of patients in sub- or supra-therapeutic range was observed in pharmacists intervention group [27.6% (24/87) vs. 46.4% (51/110), 2.3% (2/87) vs. 20.9% (23/110), both $P < 0.01$]. In addition, a lower incidence of vancomycin-induced acute kidney injury (AKI) was observed in pharmacists intervention group as compared with that in non-pharmacists intervention group [0 (0/87) vs. 6.4% (7/110), $P < 0.01$]. No significant difference was observed in the microorganism culture, 30-day mortality rate or length of hospital stay between the two groups. Among the 87 patients in pharmacists intervention group, the vancomycin dosing was adjusted for 42 patients who did not attain the target therapeutic range, increasing the dose of vancomycin was made for 22 patients, 24-hour continuous infusion was made for 20 patients. Compared with the only increasing vancomycin dose group, vancomycin continuous infusion for 24 hours could significantly increase the serum trough concentration (mg/L: 18.0 ± 6.7 vs. 12.5 ± 5.8 , $P < 0.05$), and reduce daily dosage (mg/kg: 27.1 ± 7.1 vs. 36.6 ± 9.2 , $P < 0.01$). **Conclusions** The implementation of a pharmacist-directed vancomycin dosing guideline based on TDM optimized vancomycin dosing regimen, improved the accuracy and timeliness of TDM for vancomycin, achieved a higher percentage of levels within the therapeutic range, and a lower incidence of vancomycin-induced AKI.

【Key words】 Vancomycin; Dosing regimen; Therapeutic drug monitoring; Acute kidney injury; Clinical pharmacists

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571931, 81772107); Program for Outstanding Medical Academic Leader of Shanghai (2017-485); Important and Weak Discipline Construction Planning for Health and Family Planning System of Shanghai (2016ZB0206); Shanghai Shen Kang Hospital Development Center Clinical Science and Technology Innovation Project (SHDC12017116)

革兰阳性(G⁺)菌的多重耐药问题日益突出,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)已引起全球关注。我国连续多年的细菌耐药监测(CARSS)数据显示,MRSA的分离率逐年上升,已成为医院获得性感染的主要原因之一^[1]。万古霉素是具有三重杀菌机制的首个糖肽类抗菌药物,是治疗MRSA感染的首选药物,可明显提高治愈率,降低病死率^[2]。但该药有一定肾毒性,且随血药浓度升高明显增强,而耐药现象的出现又与低暴露有关^[3-4]。临床药代动力学/药效动力学(PK/PD)研究结果显示,万古霉素在肥胖、重症加强治疗病房(ICU)等患者体内的PK发生显著改变,按照常规方案给药可能无法达到理想的血药浓度^[5]。本课题组前期研究表明,重症急性胰腺炎(SAP)患者早期万古霉素谷浓度显著降低,建议早期给予较高剂量的万古霉素^[6]。因此,应根据患者的病理生理状态决定初始给药剂量,并借助血药浓度监测(TDM)适时优化给药方案。然而,

部分医护人员缺乏万古霉素应用经验,TDM存在不足,严重影响其疗效的发挥和不良反应的防控,因此,临床药师对万古霉素进行个体化用药指引显得尤为重要。本研究旨在通过回顾性分析258例患者的万古霉素给药方案、TDM及安全性等,探讨临床药师指引在万古霉素临床应用中的有效性和安全性,以促进万古霉素的个体化用药。

1 资料与方法

1.1 病例收集:选择2011年1月至2017年10月在上海交通大学医学院附属瑞金医院进修期间收治的应用万古霉素治疗的住院患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①在本院开始应用万古霉素治疗至少48h;②至少有1个TDM数据。患者同时符合以上2个条件方可纳入。

1.1.2 排除标准:①围手术期单次预防用药及局部用药;②联合使用有明显耳肾毒性药物(如氨基糖苷类药物、两性霉素B等);③婴幼儿;④血液透

析患者。符合上述任意一项者均予排除。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2018-2-23),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 分组及干预方法:根据患者是否接受临床药师指引用药分为非药师干预组及药师干预组。药师干预组由临床药师通过药学干预方式进行万古霉素个体化用药指引。临床药师依据万古霉素使用指南,结合专业知识,为医师、护士提供 TDM 方法并适时介入;针对每位患者的病理生理状态、病情,制定个体化的用药方案等。非药师干预组仅由临床医师根据万古霉素说明书或临床经验确定给药方案,临床药师未介入。将药师干预组血药浓度不达标患者进一步分为单纯增加给药剂量组(增加单次给药剂量或者增加给药频次)和 24 h 持续输注组(负荷剂量 15~20 mg/kg,输注 30~60 min,之后以 30 mg/kg 持续静脉泵入 24 h)。

1.3 万古霉素初始给药方案的合理性判定:依据 2009 年美国感染病协会(IDSA)发布的万古霉素应用指南确定万古霉素最佳初始给药方案^[7]。①一般感染:15~20 mg/kg、8~12 h 1 次,病态肥胖者〔体重指数(BMI)≥40 kg/m²〕30 mg·kg⁻¹·d⁻¹、8~12 h 1 次(剂量≤2 000 mg);②严重感染:首先给予负荷剂量 25~30 mg/kg,随后 15~20 mg/kg、8~12 h 1 次;③肾功能不全者根据肌酐清除率(CCr)调整剂量。

1.4 万古霉素 TDM 及目标浓度:不同万古霉素给药方式的 TDM 时机不同。①万古霉素间断输注者于至少 5 个半衰期后(即 2 d 后),在第 3 天用药前 0.5 h 采样监测万古霉素血药谷浓度(用药前 1 h 内采样均判定为 TDM 时机合理);②万古霉素 24 h 持续输注者 48 h 后达稳态浓度,可于任意时间点采样。参照文献[7-8]的方法,按不同给药方式对万古霉素目标浓度进行判定,万古霉素间断输注目标浓度为 10~20 mg/L,24 h 持续输注目标浓度为 20~30 mg/L。

1.5 AKI 的诊断标准:万古霉素相关性 AKI 定义为患者应用万古霉素抗感染治疗 3~4 d 后,至少连续 2~3 次出现明确的血肌酐(SCr)升高(较基础值增高 26.52 μmol/L 或 >50%,以增幅大者为准),且排除其他因素(如疾病因素)^[9]。根据 Cockcroft-Gault 公式计算 CCr〔CCr=(140-年龄)×体重/(0.818×CCr)〕,女性患者数值再乘以 0.85。CCr 基础值定义为万古霉素治疗前的 CCr 水平。

1.6 观察指标:收集患者性别、年龄、体重、临床诊断、感染部位、入院 24 h 急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II);实验室检查:微生物学培养情况、肾功能、白蛋白(Alb);万古霉素给药方案:剂量、给药方式;TDM 情况:采血时间、谷浓度;是否使用血管活性药物;住院时间及 30 d 病死率。

1.7 统计学分析:采用 SPSS 16.0 软件处理数据。先进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *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,组间比较采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况(表 1):共有 258 例患者纳入本研究,其中男性 148 例,女性 110 例;年龄 18~80 岁,平均(53.9±19.5)岁。非药师干预组 158 例,药师干预组 100 例;两组患者的性别、年龄、体重、SCr、CCr、Alb、APACHE II、血管活性药物应用例数、万古霉素日均剂量及感染部位等比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

2.2 TDM 情况(表 2):与非药师干预组比较,药师干预组 TDM 时机的合理性(血药浓度达稳态后于下一次用药前 1 h 内采样)显著提高(*P*<0.01);非药师干预组 16 例患者因血药浓度未达稳态而被排除,药师干预组达稳态后首次谷浓度在第 3 天监测的比例较非药师干预组明显增加(*P*<0.05)。

表 1 是否在临床药师指引下确定万古霉素给药方案两组患者基本情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	SCr 〔μmol/L, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)〕	CCr (mL/min, $\bar{x} \pm s$)	Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	
		男性	女性							
非干预组	158	87	71	53.9±20.5	62.0±10.4	52.0(10.0, 889.0)	119.0±65.0	30.3±6.6	16.6±8.1	
干预组	100	61	39	53.7±17.9	68.8±13.9	52.0(19.0, 427.0)	128.5±77.4	30.9±4.8	15.7±8.1	

组别	例数 (例)	应用血管活 性药物(例)	万古霉素日均剂量 (mg/kg, $\bar{x} \pm s$)	感染部位(例)							
				呼吸道	腹腔	血流	中枢神经系统	皮肤软组织	泌尿道	骨关节	其他
非干预组	158	87	28.0±9.4	50	62	13	8	6	3	6	10
干预组	100	58	27.4±10.4	30	48	7	3	2	1	2	7

注:SCr 为血肌酐,CCr 为肌酐清除率,Alb 为白蛋白,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II;血管活性药物包括多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、呋塞米等

表2 是否在临床药师指引下确定万古霉素给药方案两组患者 TDM 情况比较

组别	TDM 时机合理情况分布			达稳态后首次 TDM 时间分布		
	例数 (例)	合理 [% (例)]	不合理 [% (例)]	例数 (例)	3 d [% (例)]	>3 d [% (例)]
非干预组	158	69.6(110)	30.4(48)	142	37.3(53)	62.7(89)
干预组	100	87.0(87) ^a	13.0(13)	100	51.0(51) ^b	49.0(49)

注: TDM 为血药浓度监测; 与非干预组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 血药浓度达稳态后于下一次用药前 1 h 内采样均判定为 TDM 时机合理; 非干预组 16 例患者因血药浓度未达稳态而被排除

2.3 治疗方案、不良反应及临床结局分析(表3): 排除 TDM 时机不合理的患者, 非药师干预组 110 例、药师干预组 87 例被纳入分析。与非药师干预组比较, 药师干预组患者初始给药方案合理率和稳态谷浓度达标率显著增加, 根据 TDM 结果优化用药方案比例较高, 目标浓度达标率提高, 低于目标浓度及高于目标浓度比例均显著下降(均 $P < 0.01$); 药师干预组无一例患者发生 AKI, 非药师干预组 AKI 发生率为 6.4%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组微生物学培养、30 d 病死率及住院时间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 优化给药方案研究(表4): 药师干预组 87 例患者中, 有 42 例患者的万古霉素谷浓度未达标而调整治疗方案, 其中 22 例采用单纯增加给药剂量法, 20 例采用万古霉素 24 h 持续输注法。两组患者性别、年龄、体重、SCr、CCr、Alb、APACHE II 及血管

活性药物应用例数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与单纯增加给药剂量组比较, 24 h 持续输注组万古霉素稳态(谷)浓度明显提高($P < 0.05$), 万古霉素日均剂量显著降低($P < 0.01$)。

3 讨论

近年来, 随着群体药代动力学模型(PPK)研究的流行, 已经建立了万古霉素抗感染治疗的新模式, 如新一代群体 PK 软件 JPKD 可以预测万古霉素谷浓度, 并在一定程度上实现了万古霉素的个体化给药^[10]。但是, 将此“静态预测”模式应用于病情变化迅速的危重症患者时, 极有可能出现权重偏差过大的情形, 适时进行 TDM 仍然是调整方案的最终依据。然而, 不正确的 TDM 结果容易误导临床用药, 导致剂量不足或过高, 增加治疗失败及毒性反应的风险。Morrison 等^[11]对万古霉素 TDM 的研究显示, 41.3% 的患者于药物输注结束后 7.6 h 采血, 其万古霉素谷浓度显著高于给药前 0.5 h 采血的患者, 导致临床医生不必要的降低剂量或停用万古霉素的例数显著升高。国内一项研究结果显示, 57.1% 的医院首次测定谷浓度时间过迟, 导致不能及时调整剂量而延误治疗^[12]。研究表明, TDM 时机掌握不佳是导致万古霉素 TDM 结果不准确的主要原因, 药师对医务人员进行 TDM 培训可以显著提高采样时间的准确性^[13]。在本研究中, 临床药师指引显著提高了

表3 是否在临床药师指引下确定万古霉素给药方案两组 TDM 时机合理患者治疗方案、不良反应及临床结局比较

组别	例数 (例)	初始给药方案			微生物培养 [例(%)]	根据 TDM 结果优化 用药方案[例(%)]
		合理率[% (例)]	初始谷浓度(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	初始谷浓度达标率[% (例)]		
非干预组	110	68.2(75)	12.1 ± 8.5	30.9(34)	54(49.1)	17(15.5)
干预组	87	87.4(76) ^a	13.3 ± 6.3	51.7(45) ^a	45(51.7)	47(54.0) ^a

组别	例数 (例)	目标血药浓度达标情况[例(%)]			AKI [例(%)]	临床结局	
		低于目标血药浓度	目标血药浓度达标	高于目标血药浓度		30 d 病死率[% (例)]	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)
非干预组	110	51(46.4)	36(32.7)	23(20.9)	7(6.4)	7.3(8)	39.3 ± 25.3
干预组	87	24(27.6) ^a	61(70.1) ^a	2(2.3) ^a	0(0) ^a	6.9(6)	40.8 ± 32.4

注: TDM 为血药浓度监测, AKI 为急性肾损伤; 与非干预组比较, ^a $P < 0.01$

表4 在临床药师指引下确定给药方案后万古霉素谷浓度未达标患者中单纯增加给药剂量与 24 h 持续输注两组基本情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	CCr (mL/min, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
单纯增加给药剂量组	22	14	8	48.8 ± 19.5	68.6 ± 16.4	60.4 ± 18.6	152.6 ± 77.4
24 h 持续输注组	20	15	5	46.1 ± 17.8	73.1 ± 15.4	59.9 ± 23.9	159.2 ± 72.4

组别	例数 (例)	Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	应用血管活 性药物(例)	万古霉素日均剂量 (mg/kg, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素稳态(谷) 浓度(mg/L, $\bar{x} \pm s$)
24 h 持续输注组	20	33.0 ± 6.1	16.6 ± 3.1	20	27.1 ± 7.1 ^a	18.0 ± 6.7 ^b

注: SCr 为血肌酐, CCr 为肌酐清除率, Alb 为白蛋白, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II; 血管活性药物包括多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、呋塞米等; 与单纯增加给药剂量组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

万古霉素 TDM 的准确性,首次谷浓度在第 3 天监测的比例也明显增加,这对调整给药方案十分重要。

尽管万古霉素是治疗 G⁺ 菌感染的“王牌”药物,但近年来不断出现万古霉素治疗失败的报道,主要原因是给药剂量不足等不合理用药导致万古霉素血药浓度未达指南推荐标准。一项针对 5816 例使用万古霉素治疗神经外科术后中枢神经系统感染患者处方剂量的回顾性调查研究显示,万古霉素普遍存在日均用量偏少、治疗时间短于指南推荐等不规范的情况^[14]。临床实践中,医师按照万古霉素的说明书给予初始剂量,容易导致谷浓度不达标。据文献报道,依据说明书的推荐剂量给药,61.3% 的患者不能实现目标谷浓度^[15]。另外,对万古霉素不良反应(尤其是 AKI)的疑虑,是导致剂量不足的一个重要因素。由于万古霉素 PK 在个体间和个体内均有较大差异,因此,应区别对待不同疾病的患者,并制定个体化给药方案。本研究表明,非药师干预组患者初始剂量符合指南的比例为 68.2%,初始谷浓度达标率仅为 30.9%;而药师干预组优化了万古霉素初始给药方案,51.7% 的患者在首次 TDM 中实现了目标浓度,有利于控制感染。

由于万古霉素在不同患者,甚至是同一患者的不同疾病阶段,均显示出明显的 PK 个体差异,因此,根据 TDM 结果及患者的疾病进展情况适时调整给药方案十分必要,给药剂量充足是保证血药浓度达标,提高万古霉素杀菌效力,减少或避免 AKI 的保证。本研究显示:非药师干预组中,临床药师依据 TDM 结果调整用药方案的比例为 15.5%,仅 32.7% 的患者达到目标血药浓度,低于目标血药浓度和超过目标血药浓度的比例均较高(46.4% 和 20.9%);药师干预组中,临床药师根据 TDM 结果及时优化万古霉素用药方案,显著提高了目标稳态(谷)浓度达标率(70.1%),避免了亚治疗(谷)浓度诱导细菌耐药及高(谷)浓度导致 AKI。

值得注意的是,对于器官功能急剧变化的危重患者[如肾功能亢进(ARC)],万古霉素血药浓度波动范围很大,目标浓度难以实现,继续增加剂量可能带来用药风险。人们开始尝试万古霉素不同给药方式(如持续静脉注射)以发挥其最大抗菌效能。研究表明,与间断输注相比,万古霉素 24 h 持续输注可消除 PK 变异因素,组织渗透性好,PK/PD 达标率高,且肾损伤风险低^[16];陈光强等^[17]对万古霉素 PK 特征的研究显示,持续输注万古霉素可较快达到

峰浓度,且血药浓度平稳,已在重症患者中广泛应用。本研究中,临床药师对谷浓度不达标的患者采取单纯增加给药剂量或 24 h 持续输注方式,结果显示,24 h 持续输注可显著降低万古霉素日均剂量,提高稳态浓度。对于 ARC、严重感染等需要使用高剂量万古霉素的危重患者,24 h 持续输注是一种理想策略,可以降低日均剂量,提高疗效,降低肾毒性。

通常的观点认为,万古霉素诱导的 AKI 主要是其所含杂质太多所致,曾称其为“密西西比泥浆”。近年来随着制造工艺的进步,万古霉素的杂质得以控制,其导致的 AKI 发生率约为 1%~5%,与其他常用抗菌药物并无差异。但有研究表明,肾功能不全(CCr≤50 mL/min)、血流动力学改变[使用血管活性药物,尿素氮(BUN)/CCr>20]、谷浓度>20 mg/L、万古霉素使用剂量>4000 mg/d、联用其他肾毒性药物及长疗程给药(>7 d)的患者容易发生 AKI^[18]。线粒体损伤及氧化应激是发生万古霉素相关性 AKI 的可能机制。因此,应根据患者的具体情况决定给药方案,尽量减少或避免上述附加因素对肾功能的影响,严密监测血药浓度及肾功能,及时调整药物剂量甚至停药。本研究非药师干预组中,20.9% 的患者谷浓度超过目标浓度,6.4% 的患者发生了 AKI,但其中仅 21.7% (5/23) 的患者调整了用药方案;而药师干预组中,临床药师对浓度超过目标范围的患者及时减量或停药,无一例发生 AKI,真正实现了“量体裁衣式给药”的临床个体化治疗目标。

虽然临床药师指引可以显著提高万古霉素目标浓度达标率,但患者的生存率及住院时间仍未得到显著改善。分析原因可能是:本研究入选的患者部分为混合感染,且患者疾病严重程度、合并症等情况存在差异,单一万古霉素谷浓度难以成为影响预后的独立因素。重要的是,通过临床药师指引,保障了万古霉素 TDM 的准确性,患者的治疗方案得到优化,同时减少了不良反应尤其是肾毒性损伤的发生,并降低了耐药菌产生的概率。

本研究的局限性:纳入的患者为各种 G⁺ 菌感染,未计算和比较万古霉素 PK/PD 参数;样本量较小。在今后的研究中,我们将扩大样本量并统一基线资料,进一步评估临床药师指引对万古霉素疗效及 PK/PD 达标率的影响。

综上,临床药师对万古霉素进行个体化用药指引是一种高效的药学服务模式,不仅体现了临床药师的价值,更保证了万古霉素临床用药安全有效。

参考文献

- [1] 侯芳, 吕媛. 不容忽视的细菌耐药[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(3): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.03.007.
Hou F, Lyu Y. Bacterial resistance can't be ignored[J]. Chin J Antib, 2017, 42(3): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.03.007.
- [2] 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.
- [3] 何礼贤, 胡锦, 黄仲义, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
He LX, Hu J, Huang ZY, et al. Chinese expert consensus on clinical application of vancomycin (2011)[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2011, 30(8): 561-573.
- [4] Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(10): 1009-1034. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00002.
- [5] Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(6): 1305-1310. DOI: 10.1093/jac/dks066.
- [6] 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. SAP患者万古霉素的药代动力学及其影响因素: 附7年的数据分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003.
He J, Mao EQ, Jing F, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis and its influencing factors: analysis of 7 years data [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(6): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003.
- [7] 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.
- [8] Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, et al. Optimizing the clinical use of vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(5): 2601-2609. DOI: 10.1128/AAC.03147-14.
- [9] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31. DOI: 10.1186/cc5713.
- [10] 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.
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.
- [11] Morrison AP, Melanson SE, Carty MG, et al. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early? Frequency and impact on clinical actions [J]. Am J Clin Pathol, 2012, 137(3): 472-478. DOI: 10.1309/AJCPDSYS0DVLKFOH.
- [12] 叶志康, 李晓光, 翟所迪. 中国万古霉素治疗药物监测现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(7): 545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2013.07.021.
Ye ZK, Li XG, Zhai SD. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in China: current status and evaluation [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2013, 29(7): 545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2013.07.021.
- [13] Hammond DA, Atkinson LN, James TB, et al. Effects of staff education and standardizing dosing and collection times on vancomycin trough appropriateness in ward patients [J]. Pharm Pract (Granada), 2017, 15(2): 949. DOI: 10.18549/PharmPract.2017.02.949.
- [14] 郝京京, 史中华, 陈晗, 等. 万古霉素治疗神经外科术后中枢神经系统感染: 一项针对处方剂量的回顾性调查[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(7): 629-633. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.011.
Hao JJ, Shi ZH, Chen H, et al. Treatment of postoperative central nervous system infection with vancomycin: a retrospective survey about the dose [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(7): 629-633. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.011.
- [15] 方洁, 何乐, 程齐俭. 中国成人万古霉素给药剂量的商榷[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(4): 291-294. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2014.04.007.
Fang J, He L, Cheng QJ. Discussion of vancomycin dosage in Chinese adult patients [J]. Chin J Infection Chemother, 2014, 14(4): 291-294. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2014.04.007.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255. DOI: 10.1007/s00228-012-1259-9.

(收稿日期: 2018-02-25)