

万古霉素个体化给药临床药师指引

卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarlin)数据显示,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)分离率逐年上升,已成为医院感染重要的革兰阳性细菌^[1]。

万古霉素作为首个糖肽类抗菌药物,是具有三重杀菌机制的杀菌剂,通过抑制细菌细胞壁的合成、改变细菌细胞膜的通透性以及阻止细菌胞浆内RNA的合成而杀灭细菌,是治疗MRSA感染的首选药物之一。但由于万古霉素的耳、肾毒性与其浓度相关,故临床应用时需对特定人群进行血药浓度监测。并且在新生儿、儿童重症监护室患者、肥胖者、重症感染患者等人群中万古霉素的研究表明,部分上述患者沿用常规的万古霉素剂量仍无法达到治疗所需的理想血药浓度。因此,为了进一步优化和规范万古霉素在不同人群中的使用,根据患者的病理生理情况调整给药方案,有必要时应进行万古霉素血药浓度监测。

随着研究对不同人群中万古霉素药代动力学差异认识的深化,如何科学、合理、个体化地使用万古霉素已成为临床迫切需要解决的问题。我国各省市间万古霉素血药浓度监护存在一定差异,部分医护人员仍缺乏实际应用经验,严重影响万古霉素疗效的发挥和不良反应的预防。本指引基于国内外指南、专家共识以及临床研究证据,制定出万古霉素的血药浓度监测以及剂量调整方案,为万古霉素的个体化给药提供参考意见。

1 万古霉素药动学特征

1.1 吸收

腹腔给药生物利用度为:38%~60%^[2]。滴眼给药:可在前房达到有效治疗浓度^[3]。口服:口服基本不吸收,生物利用度低于5%^[4]。

1.2 分布

蛋白结合率:18%(终末期肾病)至55%(正常肾功能),低蛋白血症患者(烧伤、终末期肾病等患者)为19%~29%^[5]。肾功能正常者万古霉素表观分布容积见表1。

1.3 代谢

无明显代谢。

1.4 排泄

1.4.1 肾脏清除率 成人:0.048 L·kg⁻¹·h⁻¹;早产新生儿:0.3~1.7 mL·kg⁻¹·min⁻¹^[6]。

表1 万古霉素表观分布容积

患者	表观分布容积(L/kg)
新生儿(<1月)	0.5~0.9
婴儿	0.5~0.9
儿童	0.5~0.9
成人	0.5~1.3

1.4.2 肾脏排泄率 静脉途径:40%~100%^[7],约80%~90%万古霉素给药后24h经尿排泄^[8];口服途径:低于0.76%^[4]。

1.4.3 血浆清除半衰期 正常成人血浆清除半衰期为4~7h,65岁以上老年人可延长至12.1h,见表2。

表2 万古霉素血浆清除半衰期

患者	血浆清除半衰期(h)
正常成人	4~7
65岁以上老年人	12.1
新生儿	6.7
婴儿(1月~1岁)	4.1
儿童(2.5岁~11岁)	5.6
烧伤患者	4

2 给药剂量

2.1 口服给药途径

成人:推荐剂量为每天0.5~2g,分3~4次服用。常规推荐125mg/次,每日4次,疗程为7~10d,若为重症患者或伴肠梗阻时,则建议使用较高的剂量。

儿童:每天40mg/kg,分3~4次服用,疗程为7~10d,每天最大剂量不超过2g。

2.2 静脉给药途径

成人:500mg q6h 或者1g q12h(正常肾功能),肾功能受损患者则根据其肾功能进行剂量调整。

儿童:常规给药剂量为10mg/kg q6h。轻中度感染:40mg·kg⁻¹·d⁻¹,分3~4次给药。严重感染:40~60mg·kg⁻¹·d⁻¹,分4次给药。脑膜炎:60mg·kg⁻¹·d⁻¹,每6h给药1次,最大剂量为2g。

新生儿:患儿年龄小于1周,首剂15mg/kg,15mg/kg q24h(<1.2kg);10~15mg/kg q12~18h(1.2~2kg);10~15mg/kg q8~12h(>2kg)。患儿年龄1周~1月,首剂15mg/kg,15mg/kg q24h(<1.2kg);10~15mg/kg q8~12h(1.2~2kg);10~15mg/kg q6~8h(>2kg)。

3 静脉配置与相容性

3.1 静脉配置

先加10~20mL灭菌注射用水溶解,然后加入

相应体积的溶媒,稀释至浓度不高于5 mg/mL的输液供静脉滴注。

3.2 输注

输注浓度应不高于5 mg/mL,最大输注速度不超过10 mg/min,滴注时间不低于1 h,输注时间见表3。

表3 万古霉素推荐输注时间

剂量	最小输注时间*
≤1 g	1 h
1.25~1.5 g	1.5 h
1.75~2 g	2 h
2.25~3 g	3 h

注:* 如患者不能耐受,可适当延长输注时间

3.3 溶媒相容性

万古霉素可以与以下溶媒配伍稳定:0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、乳酸林格氏液、5%葡萄糖氯化钠注射液。

万古霉素与以下溶媒配伍时易产生变化,应谨慎使用:腹膜透析液(Dianeal PD4(lactate buffered with dextrose 1.36%))、Physioneal 40(lactate and bicarbonate buffered with dextrose 1.36%)、Nutrineal PD4(lactate buffered with amino acids)、Extraneal(lactate buffered containing icodextrin)、枸橼酸钠^[9]。

4 万古霉素血药浓度监测人群

20世纪60年代万古霉素纯度较低,上市初期临床需要进行治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring,TDM)。但随着万古霉素的纯度提高,现在万古霉素剂量与血药浓度的线性关系基本明确,肾功能正常的患者不需要常规进行TDM,但对于某些特殊人群,有必要时应进行TDM。美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)和美国卫生系统药师协会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)推荐常规作TDM适应证患者为:①应用大剂量万古霉素并且使用疗程较长的患者;②肾功能不稳定(如明显恶化或明显改善)的患者;③联合使用其它耳、肾毒性药物的患者;另万古霉素FDA批准说明书上亦建议:④儿童;⑤新生儿需要进行万古霉素血药浓度监测。万古霉素临床应用中国专家共识亦建议:⑥老人。

5 万古霉素剂量调整原则

5.1 药学监护步骤

5.1.1 计算给药体重 给药体重的计算主要存在两种方法,临床可依据实际情况选择合适的方法确

定给药体重。

方法一:ASHP推荐,无论患者是否肥胖患者,给药体重均为实际体重。

方法二:Julie V. B Leong等^[10]研究结果表明,当患者不为肥胖患者,给药体重为实际体重;当患者为肥胖患者,给药体重应为调整体重。

理想体重:男性=50 kg+2.3 kg×(实际身高厘米数/2.54~60)

女性=45 kg+2.3 kg×(实际身高厘米数/2.54~60)

此处理想体重计算公式与常规使用的理想体重计算公式:身高(cm)-105,有所不同。

调整体重=0.4(实际体重-理想体重)+理想体重

5.1.2 计算肌酐清除率

$$\text{血清肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{实际体重}}{K \times \text{血清肌酐}}$$

当为女性,上述公式需要乘以0.85;当血清肌酐单位为mmol/L时,K取0.818;当血清肌酐单位为mg/L时,K取72;如果患者的血清肌酐值低于0.9 mg/L,则默认血清肌酐为0.9 mg/L代入公式进行计算。

5.1.3 密切监测尿素氮、血清肌酐、出入量

5.1.4 制定合适的起始给药方案

5.1.5 制定血药浓度监测方案

5.1.6 根据血药浓度监测结果进行剂量调整

5.2 万古霉素血药浓度监测

5.2.1 峰浓度的监测

常规不监测峰浓度^[11],因为万古霉素作为时间依赖型抗菌药物,监测峰浓度对疗效的监测意义不大;并且万古霉素的组织再次分布速度缓慢,导致峰浓度难以监测。除非有以下特殊情况:动力学的改变、脑膜炎、治疗后无临床应答患者等。

5.2.2 谷浓度的监测

5.2.2.1 起始谷浓度的监测 为确保万古霉素达到稳态血药浓度,其谷浓度应在第4剂给药前的30 min进行监测^[12]。

对于重症患者,如需要在达稳态血药浓度前进行评估,则可在开始治疗后的48~72小时内进行检测以及评估,详见表4。

表4 重症患者万古霉素血药浓度推荐评估时间

万古霉素给药间隔	血药浓度评估推荐监测时间
q48 h	给药第2剂前30 min
q24 h	给药第3剂前30 min
q12 h或q8 h	给药第4剂前30 min

5.2.2.2 后续谷浓度的监测 调整剂量后需要再次检测谷浓度 直至患者在新的剂量方案中达到稳态血药浓度(至少在第4剂时进行测定)。一旦患者达到目标谷浓度时,除非患者临床指标发生急剧变化(如:肾功能的急剧改变等),至少1周测定1次谷浓度。

5.2.2.3 漏掉的谷浓度 在下一剂给药前30 min重新检测。

5.2.2.4 不合适采集的谷浓度 采集时间不合适的谷浓度:重新检测或应用 Bayesian 动力学公式(Bayesian 动力学校正可应用 CPKDP 程序或 Kineticca 软件进行)进行校正。

5.2.3 万古霉素标本采集注意事项

5.2.3.1 取血时间 谷浓度:第4剂给药前30 min;峰浓度:静脉滴注结束后0.5~1 h

5.2.3.2 取血量 每次每人抽血2~3 mL。(静脉滴注给药时不能从留置针采血,应从对侧静脉采血。)

5.2.3.3 样品采集 血样置于干燥试管或抗凝试管中。

5.3 万古霉素血药浓度监测原则

5.3.1 成人患者

成人患者应用万古霉素治疗时,建议起始剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{次}^{-1}$,谷浓度常规推荐 $10\sim 15\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[13]。若患者为重症感染等,可将谷浓度适当提升至 $15\sim 20\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 。当谷浓度大于 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,患者容易发生不良反应。如果患者应用更高的起始剂量,则需要反复多次测定谷浓度,以确保达稳态所需要的

合适剂量 成人患者万古霉素推荐给药间隔详见表5。

表5 成人患者万古霉素推荐给药间隔

血清肌酐清除率(mL/min) ^[14-15]	给药间隔
≥ 60	q12 h
41~60	q24 h
31~40	q36 h
21~30	q48 h
≤ 20	根据血药浓度而定

5.3.2 间歇血透的患者 万古霉素在低通量血液透析中基本不被清除,而应用高通量血液透析,万古霉素会被显著清除^[16]。万古霉素间歇血透患者起始给药剂量推荐为 $20\text{ mg}/\text{kg}$ (最大剂量为 2.5 g),应用高通量血液透析后应予以剂量补充,具体如下:
 $<75\text{ kg}$,透析后予以 500 mg 补充。
 $\geq 75\text{ kg}$,透析后予以 750 mg 补充。

万古霉素间歇血透患者,其万古霉素浓度需要在血透后进行检测,以确定有多少万古霉素被血透清除。当每次透析后万古霉素的补充剂量为一恒定值时,谷浓度只需要1周测1次。

5.3.3 连续肾脏替代疗法患者 万古霉素能够被连续肾脏替代疗法(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)显著清除,CRRT患者应用万古霉素,起始剂量推荐 $20\text{ mg}/\text{kg}$,CRRT患者应用万古霉素的剂量的大小根据患者的残存肾功能、透析液的速度、透析的频率等。具体调整原则详见图1。

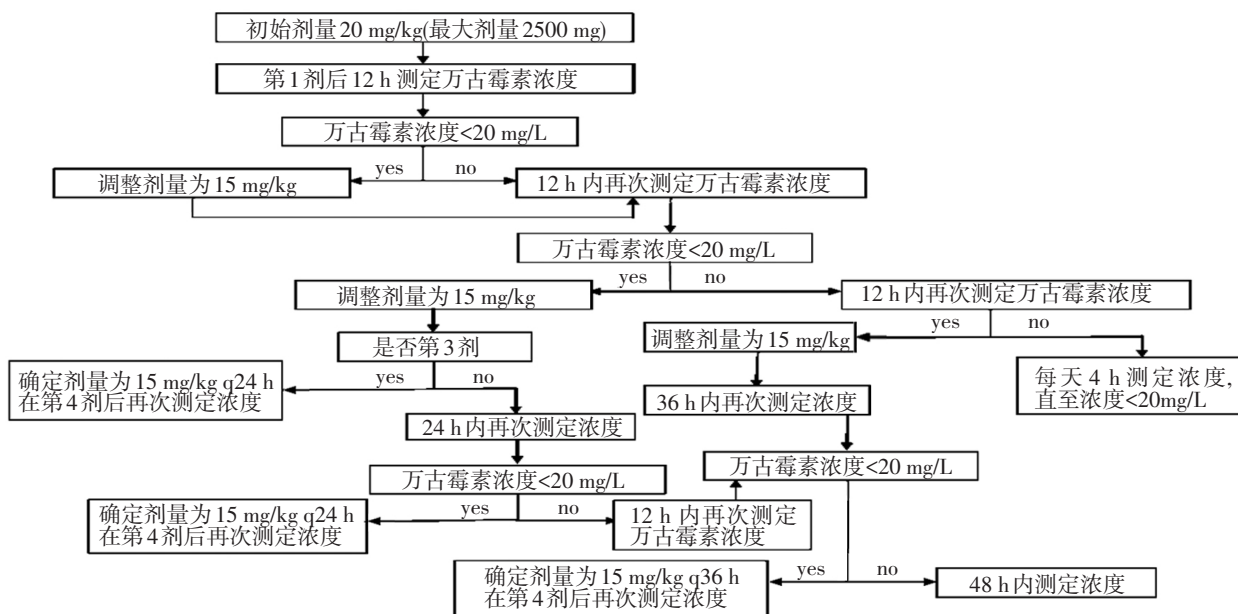


图1 CRRT患者万古霉素应用指引

5.3.4 腹膜透析患者 万古霉素经腹膜透析的清除率的大小主要依据:患者残余肾功能、腹膜的渗透率以及透析时间。对于腹膜透析,含有抗菌药物的透析液至少需要维持6 h方能保证彻底吸收,腹膜透析患者万古霉素应用指引见表6。

表6 腹膜透析患者万古霉素应用指引

给药途径	剂量	给药频次	万古霉素浓度
腹膜透析	20 mg/kg (最大剂量为250 mg)	q5 ~ 7 d	在给药后的第5天开始测定浓度。如果患者肾功能较差(如每天尿量<100 mL),则需要更早测定浓度。 当谷浓度在12 ~ 25 μg/mL,沿用剂量。 持续测定血清浓度直至制定出合适的剂量方案,之后谷浓度测定可改为1周1次。 在给药后的48 h开始测定浓度。如果患者肾功能较差(如每天尿量<100 mL),则需要更早测定浓度。 当谷浓度在12 ~ 25 μg/mL,沿用剂量。 持续测定血清浓度直至制定出合适的剂量方案,之后谷浓度测定可改为1周1次。
IV/IM	初始剂量: 1 000 mg 维持剂量: 500 ~ 1 000 mg	q48 ~ 72 h	在给药后的48 h开始测定浓度。如果患者肾功能较差(如每天尿量<100 mL),则需要更早测定浓度。 当谷浓度在12 ~ 25 μg/mL,沿用剂量。 持续测定血清浓度直至制定出合适的剂量方案,之后谷浓度测定可改为1周1次。

5.3.5 儿童患者^[17] 儿童应用万古霉素治疗时,常规推荐起始剂量为40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,常规推荐峰浓度为25 ~ 40 μg/mL,谷浓度为10 ~ 15 μg/mL;若患者为重症感染等,可应用较高的起始剂量:60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标峰浓度推荐为35 ~ 40 μg/mL,目标谷浓度推荐为10 ~ 15 μg/mL;当峰浓度大于80 μg/mL或谷浓度大于20 μg/mL时,患儿更容易发生不良反应。谷浓度在15 ~ 20 μg/mL可用于严重感染的儿童患者,但需要避免与其它有肾毒性的药物联用以及需要密切监测患儿的肾功能;谷浓度≥15 μg/mL发生肾损害是谷浓度<15 μg/mL的3倍,并且ICU停留时间、速尿的联用等均增加肾损害的发生机率。儿童患者万古霉素推荐给药间隔见表7。

表7 儿童患者万古霉素推荐给药间隔

血清肌酐清除率(mL/min)	给药间隔
>60	q6 ~ 8 h
41 ~ 60	q12 h
31 ~ 40	q24 h
21 ~ 30	q36 h
≤20	根据血药浓度而定
血透患者	参照血透部分

5.3.6 新生儿患者 新生儿患儿应用万古霉素治疗时,常规推荐起始剂量为10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,常规推荐峰浓度为25 ~ 40 μg/mL,谷浓度为5 ~ 10 μg/mL;若患者为重症感染等,可应用较高的起始剂量:15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标峰浓度推荐为30 ~ 40 μg/mL,目标谷浓度推荐为5 ~ 10 μg/mL;当峰浓度大于80 μg/mL或谷浓度大于10 μg/mL时,患儿更容易发生不良反应。可根据患者的临床状态与培养结果,使用较高的谷浓度(10 ~ 15 μg/mL)。新生儿万古霉素给药间隔见表8。

表8 新生儿万古霉素给药间隔

PMA* (周)	出生后天数(d)	给药间隔(h)
≤29	0 ~ 14	18
	>14	12
30 ~ 36	0 ~ 14	12
	>14	8
37 ~ 44	0 ~ 7	12
	>7	8
≥45	all	6

注:PMA*(Postmenstrual age)=胎龄+出生后天数

5.3.7 鞘内注射患者 患者若为脑室炎/脑膜炎,可予以鞘内注射万古霉素,其初始推荐剂量如下:新生儿:5 mg/d;儿童:5 ~ 10 mg/d;成人:20 mg/d。

鞘内注射万古霉素,需在第1剂后的24 h后测定初始脑脊液(Cerebro-Spinal Fluid,CSF)浓度,然后每24 h监测CSF浓度,剂量调整需根据CSF万古霉素浓度进行调整。24hCSF谷浓度(10 ~ 20 μg/mL)可作为参考值,但针对具体的病种,临床可根据治疗的应答情况以及相关经验进行目标谷浓度的调整。

5.4 万古霉素剂量调整原则

标准给药间隔为:q8 h、q12 h、q24 h、q36 h、q48 h。例如:患者的给药频次为q12 h,增加1个给药间隔则变为q24 h,反之,减少1个给药间隔则为q8 h。

5.4.1 谷浓度设定在10 ~ 15 μg/mL剂量调整原则,详见表9。

表9 谷浓度设定在10 ~ 15 μg/mL剂量调整原则

谷浓度	剂量调整
<10 μg/mL	减少1个给药间隔
10 ~ 15 μg/mL	无须调整
15.1 ~ 20 μg/mL	降低25%的剂量或增加1个给药间隔
>20 μg/mL	适当增加给药间隔或者暂停下1剂,在1个给药间隔后获取随机浓度进行调整(如给药间隔为q12 h,那么可以上次给药后的24 h后获取1随机浓度),如果浓度仍相当高,建议应用临床症状予以判断疗效。

5.4.2 谷浓度设定在 15 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量调整原则, 详见表 10。

表 10 谷浓度设定在 15 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量调整原则

谷浓度	剂量调整
<15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	减少 1 个给药间隔
15 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	无须调整
>20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	建议应用临床症状予以判断疗效, 可考虑延长 1 个给药间隔

5.4.3 血透患者 血透患者常规无须进行浓度监测, 除非应用常规剂量后临床症状无明显改善, 其剂量调整原则详见表 11。

表 11 血透患者剂量调整原则

浓度	剂量调整
<10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	血透结束后增加 250 mg
10 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	无须调整
>15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	血透结束后减少 250 mg

5.4.4 膜腹透析患者

持续非卧床性腹膜透析(Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) 与持续循环式腹膜透析(Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis, CCPD) 患者应在腹透第 5 天时进行浓度监测, 其剂量调整原则见表 12。

表 12 膜腹透析患者剂量调整原则

浓度	剂量调整
<12 $\mu\text{g}/\text{mL}$	将透析频次减至 q3 d
12 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	无须调整
>25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	将透析频次增至 q7 d

参考文献

[1] 肖永红, 沈萍, 魏泽庆, 等. Mohnarin 2011 年度全国细菌耐药药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 4946-4952.
 [2] Vancomycin HCl injection [S]. APP Pharmaceuticals, LLC (per manufacturer), Schaumburg, IL, 2011.
 [3] Alster Y, Herlin L, Lazar M, et al. Intraocular penetration of vancomycin eye drops after application to the medial canthus

with closed lids [J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84: 300-302.
 [4] VANCOCIN (vancomycin HCl) oral capsules [S]. ViroPharma Incorporated (per FDA), Exton, PA, 2011.
 [5] Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, et al. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring [M]. 3rd. Applied Therapeutics, Inc, Vancouver, WA, 1992.
 [6] Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, et al. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates [J]. Pediatr Infect Dis J. 1989, 8: 282-286.
 [7] Griffith RS. Vancomycin: continued clinical studies. Antibiotics Ann 1956, p 118.
 [8] Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, et al. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin [J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1956, 31: 564-582.
 [9] The United States Pharmacopeia [S]. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, 2014.
 [10] Leong JVB, Boro MS, Winter ME. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population [J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(7): 599-603.
 [11] Saunders NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations [J]. Lancet, 1994, 44: 1748-1750.
 [12] Ackerman BH. Clinical value of monitoring serum vancomycin concentrations [J]. Clin Infect Dis, 1994, 9: 1180-1181.
 [13] 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, 6: 82-98.
 [14] Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters [J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 3: 2365-2370.
 [15] Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1984, 25: 433-437.
 [16] Ariano RE, Fine A, Sitar DS, et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 6: 681-687.
 [17] Isaacs E, et al. Pediatric Drug Dosage handbook, 8th Edition [M]. Ottawa, Canada: Winnipeg Health Sciences Center and CSHP, 1998.

《万古霉素个体化给药临床药师指引》起草专家组

执笔专家: 何志超, 伍俊妍, 邱凯锋

专家组成员(按姓氏拼音为序):

常惠礼, 陈孝, 陈吉生, 丁少波, 郭洁文, 何光明, 何艳玲, 何志超, 黄红兵, 赖伟华, 兰树敏, 劳海燕, 黎曙霞, 黎月玲, 李健, 李国成, 李国豪, 李庆南, 林华, 刘世霖, 卢结文, 马晓鹏, 梅全喜, 邱凯锋, 任斌, 司徒冰, 唐洪梅, 田琳, 汪燕, 魏理, 吴琳, 吴建龙, 吴晓玲, 吴晓松, 吴新荣, 伍俊妍, 肖翔林, 谢守霞, 严鹏科, 杨敏, 叶丽卡, 曾英彤, 张永明, 郑锦坤, 钟劲松