

《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读

Expert consensus on the therapeutic drug monitoring of vancomycin in China

翟所迪^{1a}, 贺蓓^{1b}, 王睿²,
徐英春³, 张相林⁴, 詹思延⁵,
叶志康^{1 6}, 陈耀龙⁷

(1. 北京大学第三医院, a. 药剂科; b. 呼吸内科, 北京 100191; 2. 解放军总医院 医务部 转化医学中心 药物临床试验中心, 北京 100853; 3. 中国医学科学院 北京协和医院 检验科, 北京 100730; 4. 中日友好医院 药学部, 北京 100029; 5. 北京大学 公共卫生学院, 北京 100191; 6. 首都医科大学 附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020; 7. 兰州大学 循证医学中心, 兰州 730000)

ZHAI Suo-di^{1a}, HE Bei^{1b},
WANG Rui², XU Ying-chun³,
ZHANG Xiang-lin⁴, ZHAN Si-yan⁵,
YE Zhi-kang^{1 6}, CHEN Yao-long⁷

(1. a. Department of Pharmacy; b. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Clinical Pharmacology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Clinical Microbiology Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, China Academy of Sciences, Beijing 100730, China; 4. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 5. School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 6. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 7. Evidence-based Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

收稿日期: 2016-08-29

修回日期: 2016-09-02

作者简介: 翟所迪(1956-), 男, 教授, 主任药师, 博士生导师, 主要从事临床药学研究

通信作者: 翟所迪

Tel: (010) 82266686

E-mail: zhaisuodi@163.com

关键词: 万古霉素; 治疗药物监测

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.17.026

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2016)17-1633-04

万古霉素目前是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的一线用药。是否常规开展万古霉素治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)一直持续争论多年,为阐明这个争论,我们采用系统评价和meta分析的方法评价了万古霉素TDM必要性,结果显示,万古霉素TDM能显著增加临床有效率(OR=2.62, 95% CI=1.34~5.11)和降低肾毒性发生率(OR=0.25, 95% CI=0.13~0.48),为此有必要开展万古霉素TDM。另外,现有的国外万古霉素TDM指南均未严格按照美国医学研究所指南的定义制定。因此,中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会发起制定,由北京大学第三医院药剂科团队作为指南秘书组,用Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)方法,并依据世界卫生组织(WHO)指南制定手册制定了中国循证万古霉素TDM指南,该指南于2015年9月18日由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会批准发布,2016年7月发表在国际抗生素杂志Journal of Antimicrobial Chemotherapy^[1],现就该指南推荐意见进行解读,以指导临床医生和药师在中国正确开展万古霉素TDM工作。

1 指南判定的依据^[1]

本指南采用的证据质量和推荐意见强度分级,见表1。

万古霉素TDM指南形成的9条推荐意见,见表2。

2 需要进行万古霉素TDM人群

推荐意见1 合用肾损害药物的患者、非重症监护病房(ICU)患者、肥胖患者、烧伤患者及肾功能不全的患者推荐进行万古霉素TDM。(1C)

推荐意见2 建议老年患者及合并肝疾病的患者进行万古霉素TDM。(2C)

证据:与非ICU患者相比,ICU患者的肾毒性发生率更高(RR=3.51, 95% CI=1.03~11.98);肥胖患者(RR=2.67, 95% CI=1.34~5.34)及合用肾损害药物的患者(RR=3.52, 95% CI=2.07~6.00)的肾毒性发生率也更高。

表1 GRADE 证据级别及推荐意见强度

Table 1 Level of evidence and strength of recommendation using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

级别	强推荐(1)	弱推荐(2)
高质量(A)	大多数情况下 推荐意见适用于大多数患者; 非常有把握估计值接近真实值。	最佳决策会因环境、患者和社会价值而不同; 非常有把握估计值接近真实值。
中等质量(B)	大多数情况下 推荐意见适用于大多数患者; 对估计值有中等把握: 估计值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大。	在某些情况下, 替代方案对某些患者有可能更好; 对估计值有中等把握: 估计值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大。
低质量(C)	当有更高质量证据时 推荐意见有可能改变; 对估计值的把握有限: 估计值可能与真实值有很大差别。	其他的替代方案同样合理; 对估计值的把握有限: 估计值可能与真实值有很大差别。
极低质量(D)	当有更高质量证据时 推荐意见有可能改变; 对估计值几乎没有把握: 估计值与真实值极可能有很大差别。	其他的替代措施同样合理; 对估计值几乎没有把握: 估计值与真实值极可能有很大差别。

表2 万古霉素治疗药物监测(TDM) 推荐意见

Table 2 Summary of the recommendations for vancomycin therapeutic drug monitoring (TDM)

推荐意见	推荐强度	证据质量
1. 合用肾损害药物的患者、ICU 患者、肥胖患者、烧伤患者及肾功能不全的患者推荐进行万古霉素 TDM。	1	C
2. 建议老年患者及合并肝疾病的患者进行万古霉素 TDM。	2	C
3. 推荐监测万古霉素血药谷浓度以提高疗效和降低肾毒性。	1	C
4. 对于一般成人患者 推荐万古霉素目标谷浓度维持在 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。	1	C
5. 对于严重 MRSA 感染的成人患者 建议万古霉素目标谷浓度维持在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。	2	C
6. 对于肾功能正常的患者 建议第 3 天(首次给药 48 h 后) 开始监测万古霉素血药谷浓度。	2	D
7. 对于肾功能不全的患者 推荐首次给药 72 h 后开始监测万古霉素血药谷浓度。	1	B
8. 建议基于群体药代动力学方法个体化计算和调整万古霉素给药剂量。	2	D
9. 对于严重 MRSA 感染的成人患者 建议给予首剂负荷剂量。	2	D

ICU: 重症监护病房; MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

患者意愿 在合用肾损害药物的患者 98.2% 选择接受万古霉素 TDM; 在肾功能不全的患者中, 83.0% 选择接受万古霉素 TDM。

经济学评价 血液恶性肿瘤、肿瘤患者、合用肾损害药物的患者及 ICU 患者进行万古霉素 TDM 有经济学效益; 肾功能正常患者及没有合用肾损害药物的患者进行万古霉素 TDM 没有经济学效益。

解释说明 ICU 患者和非 ICU 患者的万古霉素药代动力学参数不同, ICU 患者的肌酸酐清除率常常更高或更低, 导致不容易准确预测万古霉素谷浓度, 且 ICU 患者的肾毒性发生率更高, 因此推荐 ICU 患者进行万古霉素 TDM。肥胖患者和烧伤患者的万古霉素药代动力学参数不同于普通患者, 不容易准确预测万古霉素谷浓度, 因此推荐肥胖患者和烧伤患者进行万古霉素 TDM。合用肾损害药物的患者肾毒性发生率更高, 监测谷浓度能有效减少肾毒性发生风险。老年患者和肾功能不全患者的万古霉素半衰期更长, 药物蓄积风险也更高, 监测万古霉素谷浓度可以降低肾

毒性发生风险。

3 监测可提高万古霉素疗效和降低肾毒性的主要参数

推荐意见 3 推荐监测万古霉素血药谷浓度以提高疗效和降低肾毒性。(1C)

证据 万古霉素谷浓度能够较好地预测疗效和肾毒性的发生。以 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为临界点, 预测的敏感性和选择性分别为 0.69 (95% CI = 0.57 ~ 0.79) 和 0.61 (95% CI = 0.52 ~ 0.70)。

解释说明 系统评价结果表明, 较高的血药浓度-时间曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC/MIC) 与降低的感染治疗失败率和死亡率相关。但是计算 AUC 需要测定多个血药浓度, 且不是所有患者都能培养出 MRSA 并得到 MIC, 因此监测 AUC/MIC 不易操作实践。系统评价结果表明, 万古霉素谷浓度与感染治疗失败率和肾毒性相关性较强, 且谷浓度与 AUC 相关性良好, 因此推荐监测万古霉素血药谷浓度以提高疗效和降低肾毒性。

4 临床使用的剂量与目标谷浓度

4.1 万古霉素推荐的目标谷浓度

推荐意见 4 对于一般成人患者,推荐万古霉素目标谷浓度维持在 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(1C)

推荐意见 5 对于严重 MRSA 感染的成人患者,建议万古霉素目标谷浓度维持在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(2C)

证据 与万古霉素谷浓度低于 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 相比,万古霉素谷浓度高于 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 可以显著降低感染治疗失败率($RR = 0.83$, $95\% \text{ CI} = 0.70 \sim 0.97$)和增加肾毒性发生率($RR = 1.99$, $95\% \text{ CI} = 1.56 \sim 2.53$)。万古霉素谷浓度越高,肾毒性发生率越高,无论是以 10 , 15 或 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为分界点。万古霉素谷浓度与死亡率没有相关性。

解释说明 万古霉素谷浓度应该维持在 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上以避免 MRSA 对万古霉素耐药。对于非严重 MRSA 感染的成人患者,万古霉素谷浓度不建议超过 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而对于严重 MRSA 感染的患者(如菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎),控制感染非常重要,万古霉素谷浓度可以维持高于 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以降低感染治疗失败率。当万古霉素谷浓度高于 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,临床医师和药师应注意监测患者的肾功能。

4.2 首次监测万古霉素血药谷浓度的时间

推荐意见 6 对于肾功能正常的患者,建议第 3 天(首次给药 48 h 后)开始监测万古霉素血药谷浓度。(2D)

推荐意见 7 对于肾功能不全的患者,推荐首次给药 72 h 后开始监测万古霉素血药谷浓度。(1B)

证据 肾功能正常的患者首次给药后 48 h 和 72 h 的谷浓度值差异无统计学意义,肾功能不全的患者首次给药后 48 h 和 72 h 的谷浓度值差异有统计学意义。

解释说明 谷浓度应该在达到稳态时监测。肾功能正常的患者万古霉素半衰期为 $6 \sim 12 \text{ h}$,按照药代动力学理论,一般在 $4 \sim 5$ 个半衰期达稳,也就是 $24 \sim 48 \text{ h}$ 达稳,这和证据一致。因此,肾功能正常的患者在第 3 天(首次给药后 48 h)开始监测谷浓度。对于肾功能不全的患者,其万古霉素半衰期延长,达到稳态血药浓度的时间也延长,证据也显示在肾功能不全的患者中,首次给药后 48 h 和 72 h 的谷浓度值差异有统计学意义。因此,肾功能不全的患者在首次给药 72 h 后开始监测万古霉素谷浓度。

4.3 万古霉素给药剂量的计算和调整

推荐意见 8 建议基于群体药代动力学方法个体

化计算和调整万古霉素给药剂量。(2D)

证据 与按经验给药相比,基于群体药代动力学模型和方法个体化计算给药剂量可以显著提高目标浓度达标率($RR = 1.77$, $95\% \text{ CI} = 1.50 \sim 2.10$)和细菌清除率($RR = 1.94$, $95\% \text{ CI} = 1.07 \sim 3.51$)。TDM 结合 Bayesian 方法个体化计算调整给药剂量可以显著提高目标浓度达标率($RR = 1.77$, $95\% \text{ CI} = 1.50 \sim 2.10$)。

解释说明 目前临床医师和药师主要是按经验计算万古霉素的初始给药剂量,比如按照万古霉素的说明书给药或者给予常规剂量 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每 12 h 一次。这种给药方法简单方便但不够精确,容易导致患者达不到目标谷浓度。基于群体药代动力学模型和方法个体化计算给药剂量可以显著提高目标浓度达标率和细菌清除率,这样可能有助于控制感染。与按经验调整给药剂量的方法相比,TDM 结合 Bayesian 方法可以显著提高目标浓度达标率。Bayesian 方法根据已测定的谷浓度、年龄、肌酸酐水平、体重及设定的目标谷浓度可以精确计算出调整给药剂量。

4.4 给予首剂负荷剂量的重要性

推荐意见 9 对于严重 MRSA 感染的成人患者,建议给予首剂负荷剂量。(2D)

证据 与首剂未给予负荷剂量相比,首剂给予负荷剂量并没有显著改变感染治疗有效率、肾毒性发生率和目标浓度达标率。

患者意愿 34.7% 的患者选择接受万古霉素首剂负荷剂量,但严重 MRSA 感染的成人患者的数据缺乏。

解释说明 尽管首剂给予负荷剂量没有显著提高感染治疗有效率和目标浓度达标率,但从药代动力学理论来看,首剂给予负荷剂量可以快速达到稳态血药浓度,可能有助于控制严重感染。因此,对于成人严重 MRSA 感染患者,建议给予首剂负荷剂量以帮助控制感染症状。

5 讨论

该指南形成 9 条关于万古霉素 TDM 的推荐意见。有些 PICO 问题因为没有达成一致而没有形成推荐意见,比如持续输注还是间断输注,是否监测 AUC/MIC。

与国外现有的万古霉素 TDM 指南相比,该指南有一些重要的优点和不同点。如采用 GRADE 方法评价证据质量,考虑患者意愿以及万古霉素 TDM 的经济学评价。形成的推荐意见交由一线临床和药学专

家外审。至于指南推荐意见的对比,第一,美国和日本万古霉素 TDM 指南推荐万古霉素疗程大于 3 天的患者应进行万古霉素 TDM,而我们的指南推荐某些特殊患者应该进行万古霉素 TDM。第二,与美国和日本万古霉素 TDM 指南相同的是,我们的指南也推荐万古霉素谷浓度应该维持在 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上以避免 MRSA 对万古霉素的耐药性;不同的是,对于非严重 MRSA 感染患者,我们不推荐目标谷浓度超过 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

本指南因制作规范已被美国国立临床实践指南文库(National Guideline Clearinghouse,NGC)收录,为国内被 NGC 收录的首部指南。该指南的推荐意见将会改善患者的临床结局。

6 制定指南的研究者

指南指导委员会的成员: 杜冠华, 贺蓓, 李大魁, 刘又宁, 杨克虎, 张相林, 张婴元, 翟所迪

指南制定专家组的成员: 陈孝, 陈耀龙, 杜光, 顾

健, 郭代红, 郭瑞臣, 胡欣, 李焕德, 刘皋林, 吕媛, 卢炜, 缪丽燕, 瞿介明, 孙铁英, 童荣生, 王丽, 王睿, 王志国, 文爱东, 吴久鸿, 武新安, 徐英春, 詹思延, 张会芝, 张捷, 张菁, 张峻, 肇丽梅, 赵荣生, 赵志刚

指南秘书组的成员: 叶志康, 陈恳, 门鹏, 周俊文, 董芊汝, 解染, 焦蕊, 胥洋, 赵夕岚, 薛敬一, 徐晓涵

致谢: WHO 指南评审委员会秘书处的 Susan L. Norris 博士指导指南制定,所有外审专家为指南提供反馈建议;浙江医药股份有限公司新昌制药厂和礼来中国公司给予一定的支持。

参考文献:

- [1] YE Z K, CHEN Y L, ZHAI S D *et al.* Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division Of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J/OL]. *J Antimicrob Chemoth*, 2016 - 07 - 11 [2016 - 08 - 20]. <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/lookup?view=long&pmid=27494905>.

(本文编辑 戴荣源 权菊香)

· 信息 · 书讯 · 其他 ·

中国药学会《中国临床药理学杂志》2017 年征订启事

本刊为中国科学技术协会主管,中国药学会主办的全国性学术性刊物,国家科技部中国科技论文统计源期刊,中国科学引文数据库来源期刊、全国药学会类核心期刊。2015 年起半月刊,国内刊号: CN11 - 2220/R, 国际刊号: ISSN 1001 - 6821。主要读者对象为临床药理工作者、广大的临床医师、药师、药理学及毒理学工作者、医药院校的师生以及从事药品研究、生产、管理的技术人员和广大医药卫生界的科技管理干部。刊载内容有: 药物的临床药理学研究论文,包括药效学、毒理学、药代动力学、临床试验、药物相互作用、药物代谢研究及药物不良反应监测等; 临床药理学进展及国内外研究动态综述; 新药介绍及评价; 药物治疗学方面的经验及问题; 临床药理学方法学的研究及介绍; 药物临床研究指导原则等。目前,本刊已被美国《化学文摘》、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)等数据库收录,是美国 Index Medicus (IM, Medline) 和 SCIE 引用期刊。

本刊国内邮发代号: 82 - 142, 国外发行代号: BM818。每期定价 15 元,全年 360 元。全国各地邮政局(所)均可办理订阅业务,也可随时汇款到本刊编辑部订阅。

地 址: 北京市海淀区学院路 38 号《中国临床药理学杂志》编辑部

邮政编码: 100191

Tel: (010) 82802540

Fax: (010) 62072817

E - mail: cjcp1985@163.com (目前本刊唯一投稿方式)