

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.031

临床药师基于两点法调整万古霉素剂量治疗 MRSA 血流感染案例分析*

罗梦林,蔡小利,胡雪莲,全淑燕[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

摘要:目的 促进临床精准使用万古霉素,为治疗难治性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)血流感染提供参考。方法 临床药师参与1例难治性MRSA血流感染患者的救治,采用两点法计算药时曲线下面积(AUC),并以此调整万古霉素的给药剂量。结果 临床药师调整给药方案为静脉滴注万古霉素、每次1g、每8h1次、每次1h,医师采纳,患者得到救治。结论 临床药师应用两点法监测万古霉素的血药浓度,可促进临床精准使用万古霉素治疗MRSA血流感染,使用药合理、有效。

关键词:临床药师;两点法;万古霉素;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;血流感染;血药浓度;合理用药;药学监护

中图分类号:R978.1;R95 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)09-0125-03

Clinical Pharmacists' Practice of Adjusting the Dosage of Vancomycin in the Treatment of MRSA Bloodstream Infection Based on Two-Point Method: A Case Report

LUO Menglin, CAI Xiaoli, HU Xuelian, QUAN Shuyan

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To promote the precise use of vancomycin in the clinic and to provide a reference for the treatment of refractory methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with refractory MRSA bloodstream infection. The area under the concentration-time curve (AUC) was calculated by the two-point method, on this basis, the dosage of vancomycin was adjusted. **Results** Clinical pharmacists adjusted the administration scheme as intravenous drip of vancomycin, 1 g each time, once every 8 h, 1 h each time. The patient's condition improved after doctors adopted the scheme. **Conclusion** Clinical pharmacists using the two-point method to monitor the blood concentration of vancomycin can promote the accurate use of vancomycin in the treatment of MRSA bloodstream infection, and can promote rational and effective drug use.

Key words: clinical pharmacist; two-point method; vancomycin; methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; bloodstream infection; blood concentration; rational drug use; pharmaceutical care

自20世纪50年代起,万古霉素广泛用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的感染。由于其治疗浓度与中毒浓度接近^[1],2009年美国感染病协会(IDSA)制订的《万古霉素血药浓度监测指南》(简称《2009 IDSA指南》)推荐:对于合用肾功能损害药物、重症监护病房、肥胖、烧伤及肾功能不全患者推荐进行治疗药物监测

(TDM),一般成年患者推荐万古霉素目标谷浓度维持在10~15 mg/L^[1],但推荐的谷浓度检测法在后续应用中出现了循证医学不充分、操作性不便、无后续调整方案等问题。本研究中报道了1例基于两点法计算万古霉素的药时曲线下面积(AUC),以此调整其血药浓度,为临床治疗难治性MRSA血流感染提供了参考。现报道如下。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2021MSXM255]。

第一作者:罗梦林,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-68774720(电子信箱)10878953@qq.com。

[△]通信作者:全淑燕,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-68755407(电子信箱)597834270@qq.com。

tin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study [J]. Crit Care Med, 2015, 43(6):1194-1204.

[22] ZAK-DORON Y, BENATTAR YD, PFEFFER I, et al. The Association Between Empirical Antibiotic Treatment and Mortality in Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria: A Prospective Study [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(12):1815-1823.

[23] DURANTE-MANGONIE, SIGNORIELLO G, ANDINIR, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the

treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(3):349-358.

[24] TRIPODI MF, DURANTE-MANGONI E, FORTUNATO R, et al. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(6):537-540.

(收稿日期:2021-07-23;修回日期:2021-11-17)

1 临床资料

患者,男,35岁,汉族,身高182 cm,体质量98 kg。因“外伤后15+天,发热3天入院”。患者于15 d前骑电动车摔伤,于当地医院行骨折内固定术,术后在家休养,3 d前出现发热,体温40℃,于2021年2月22日就诊于我院急诊科。急诊科以“骨折术后,发热”收入院。入院查体示:体温(T)39.4℃,脉搏(P)110次/分,呼吸频率(R)28次/分,血压(BP)109/89 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),神清,心前区无隆起,心界无扩大,双肺未闻及干湿罗音,右侧脚踝骨折内固定,切口未见渗液,周围皮肤红肿,触之疼痛,其余无异常。实验室检查示:1)血常规,白细胞 $16.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $12.3 \times 10^9/L$,C反应蛋白(CRP)334 $\mu\text{mol/L}$;2)降钙素原(PCT),5.84 $\mu\text{g/L}$;3)尿常规、肝肾功能检查,未见明显异常。

入院诊断为脓毒血症、骨折术后。患者入院后完善双套血培养,给予亚胺培南西司他丁(0.5 g,每8 h 1次)抗感染治疗,体温仍高。2月23日,检验科危急值报告“需氧瓶革兰阳性菌生长”。临床加用万古霉素,根据患者体质量计算出负荷剂量为2 g,维持剂量为1 g,每12 h 1次。2月24日,双套血培养鉴定及药物敏感性试验结果示MRSA,其中仅对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁等药物敏感,万古霉素的最低抑菌浓度(MIC)为1 mg/L。患者体温仍高,治疗效果不明显。2月25日,暂停亚胺培南西司他丁,单用万古霉素抗感染治疗,但效果不佳。考虑到万古霉素仅使用1 d,建议2 d后复查万古霉素血药浓度,监测肾功能。当日肾功能监测示血清肌酐68 $\mu\text{mol/L}$,PCT 4.23 $\mu\text{g/L}$ 。2月26日,使用万古霉素抗感染治疗2 d,复查血常规示白细胞 $12.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $9.44 \times 10^9/L$,PCT 4.22 $\mu\text{g/L}$,CRP 285 $\mu\text{mol/L}$ 。患者仍诉发热,伴畏寒,复查肝肾功能,血清肌酐67 $\mu\text{mol/L}$,肝功能正常。请临床药师会诊,认为患者的抗感染效果不明显可能是由万古霉素剂量过低导致,建议查两点万古霉素血药浓度,并以两点法指导后续调整万古霉素剂量。3月1日,患者于5:00开始万古霉素1 g、静脉滴注1 h;7:00抽取第一点万古霉素血药浓度,12:00抽取第二点万古霉素血药浓度,立即送至TDM中心。当天下午TDM结果示 $C_{7:00}$ 19.8 mg/L, $C_{12:00}$ 9.9 mg/L。临床药师再次会诊,根据两点万古霉素血药浓度计算AUC,并调整给药方案,给予万古霉素1 g,每8 h 1次,静脉滴注1 h,治疗后继续监测体温、血常规、PCT、CRP及肝肾功能。3月4日,患者体温正常,下肢切口处无渗液,无发红;实验室检查示白细胞 $8.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $6.44 \times 10^9/L$,PCT 0.32 $\mu\text{g/L}$,CRP 34 $\mu\text{mol/L}$;复查肝肾功能正常,万古霉素血药谷浓度为12.73 mg/L。继续目前治疗。3月10日,患者抗感染治疗14 d,体温、炎症标志物水平、肝肾功能均正常,下肢切口处无渗液,

无发红,转入下级医疗单位。2周后,临床药师电话随访,患者已出院,未再发热,下肢切口处无异常,出院后复查肝肾功能正常。

2 讨论

2.1 万古霉素血药谷浓度监测指南的更新

以血药谷浓度为导向的万古霉素TDM策略仍有如下弊端:1)谷浓度的范围。《2009 IDSA指南》推荐谷浓度为10~15 mg/L,其前提是细菌对万古霉素的MIC $\leq$ 1 mg/L,但随着近年万古霉素MIC值的漂移^[2],现已有较多临床研究证实,上述谷浓度并不能较好地指导患者预后的用药^[3]。2)操作不便。对于万古霉素谷浓度的取样时间,《2009 IDSA指南》中明确规定为第5剂使用前0.5 h,但由于护理人员的理解不准确或工作太忙,取样时间常存在误差。3)无明确的根据谷浓度检测结果调整万古霉素剂量的措施。因《2009 IDSA指南》中并无如何根据谷浓度调整后续给药剂量的措施,近年虽有基于群体药物代谢动力学及Bayesian法的软件(如JPKD, ID-ODS, SMART-DOSE等)问世,但其群体药物代谢动力学数据是基于外国人的,而不能代表中国人,更不能代表危重症患者。2020年, IDSA发布了新版万古霉素TDM指南(简称《2020 IDSA指南》)^[4],摒弃了万古霉素谷浓度TDM策略,推荐以AUC为导向的万古霉素TDM。临床药师考虑到现有监测谷浓度方法的局限性,以及指南的更新,故首次使用监测万古霉素AUC的方法监测万古霉素的血药浓度。

2.2 基于AUC的万古霉素血药浓度监测——AUC/MIC靶值相关研究

万古霉素作为浓度依赖性抗菌药物,其药代动力学/药效动力学靶值应为AUC/MIC。一项有效性研究表明,纳入9项Cohort研究的Meta分析比较了高AUC/MIC组(≥ 400)与低AUC/MIC组(< 400)的临床结果并得出结论,万古霉素高AUC/MIC组患者的死亡率[RR = 0.47, 95%CI(0.31, 0.07), $P < 0.001$]及有效率[RR = 0.39, 95%CI(0.28, 0.55), $P = 0.001$]均显著优于低AUC/MIC组($P < 0.05$)^[5]。一项肾毒性研究表明,纳入8项Observational研究的Meta分析提示,0~24 h内的AUC/MIC ≤ 650 ,可降低急性肾功能损害(AKI)的发生率[OR = 0.36, 95%CI(0.23, 0.56), $P < 0.0001$];24~48 h内的AUC/MIC ≤ 650 也可降低AKI的发生率[OR = 0.68, 95%CI(0.46, 0.99), $P = 0.002$]^[6]。基于现有文献及指南的推荐,将AUC/MIC的目标比值定为400~650。之前虽把谷浓度作为AUC/MIC比值的中间替代指标,但指南中提到的多项研究^[3]证明,可能不是最佳方法。不同浓度-时间曲线可能产生相同的谷浓度,而AUC的最大值可能变化很大。

2.3 基于两点法计算AUC指导的剂量调整

万古霉素为一级药代动力学代谢药物^[7],其方程可用作替代 Bayesian 软件的方法,以对万古霉素进行监测和剂量调整。此方法需要2个稳态时的血清万古霉素浓度(C_1 和 C_2)。理想情况下,在万古霉素输注后的1~2 h(t_1)获得 C_1 ;在下一个剂量给药前(t_2)测得 C_2 接近谷浓度($C_{\min}$)。使用一级动力学方程^[7]估算AUC。

$$Ke = \ln(C_1 / C_2) / (t_2 - t_1)$$

$$t_{1/2} = 0.693 / Ke$$

$$C_{\max} = C_1 / e^{-Ke \times (t_1 - t_{\max})}$$

$$C_{\min} = C_2 \times (e^{-Ke \times (t_{\min} - t_2)})$$

$$AUC_{\text{elim}} = (C_{\max} - C_{\min}) / Ke$$

$$AUC_{\text{inf}} = (C_{\max} + C_{\min}) \times (t_{\max} - t_0)$$

$$AUC_{0-24} = (AUC_{\text{elim}} + AUC_{\text{inf}}) \times (24 / \tau)$$

$$TDD_{\text{new}} = (TDD_{\text{current}} \times AUC_{\text{desired}}) / AUC_{\text{calculated}}$$

式中, C_1 为在 t_1 时的血药浓度; C_2 为在 t_2 时的血药浓度; $C_{\max}$ 为峰浓度; $t_{\max}$ 为达峰时间; $C_{\min}$ 为谷浓度; $t_{\min}$ 为谷浓度对应的时间; AUC_{elim} 为消除象曲线下面积; AUC_{inf} 为输注象曲线下面积; AUC_{0-24} 为0~24 h药时曲线下面积; τ 为给药间隔; TDD_{new} 为新方案下一日总剂量, TDD_{current} 为调整前的给药总量; AUC_{desired} 由 $AUC / MIC \geq 400$ 计算而来,一般而言 $MIC = 1$, AUC_{desired} 取值为400; $AUC_{\text{calculated}}$ 由上述计算而来,即 AUC_{0-24} 。

3月1日5:00开始给予万古霉素1 g、静脉滴注1 h,7:00抽取第一点万古霉素血药浓度,12:00抽取第二点万古霉素血药浓度,立即送检。当天下午出检测报告。检测模式见图1。代入上述公式计算可得如下结果。

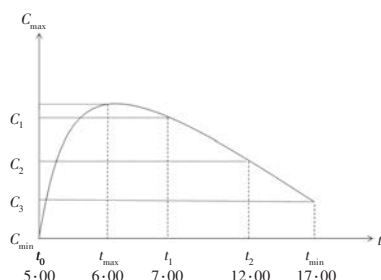


图1 两点法血药浓度检测模式

Fig. 1 Detection mode of blood concentration based on the two-point method

$$Ke = \ln(C_1 / C_2) / (t_2 - t_1) = \ln(19.8 / 9.9) / (12 - 7) = 0.138629436$$

$$t_{1/2} = 0.693 / Ke = 4.998938317$$

$$C_{\max} = C_1 / e^{-Ke \times (t_1 - t_{\max})} = 22.74422743$$

$$C_{\min} = C_2 \times [e^{-Ke \times (t_{\min} - t_2)}] = 4.95$$

$$AUC_{\text{elim}} = (C_{\max} - C_{\min}) / Ke = 128.3582183$$

$$AUC_{\text{inf}} = (C_{\max} + C_{\min}) \times (t_{\max} - t_0) = 13.84711371$$

$$AUC_{0-24} = (AUC_{\text{elim}} + AUC_{\text{inf}}) \times (24 / \tau) = 284.4106641$$

$$TDD_{\text{new}} = (TDD_{\text{current}} \times AUC_{\text{desired}}) / AUC_{\text{calculated}} = 2808.775084 \approx 3000 \text{ mg}$$

故临床药师调整给药方案为“每次1 g、q8 h静脉滴注1 h”。患者症状得到控制,肾功能未见明显异常。调整后3 d复查血药谷浓度为12.73 mg/L,在10~15 mg/L的目标谷浓度范围内,方案调整有效,患者最终得到了救治。

2.4 结语

临床药师在参与该患者的治疗过程中,应用两点法监测了万古霉素的血药浓度,根据《2020 IDSA 指南》推荐的AUC调整了方案,医师采纳,有效缓解了MRSA血流感染患者的症状。临床药师在保证临床合理用药中发挥了一定作用,也为后续此类患者的治疗提供了新的方案。

参考文献

- [1] RYBAK MJ, LOMAESTRO BM, ROTSCAHER JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of america, the american society of health - system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. Clinical Infectious Diseases, 2009, 49(3): 325 - 327.
- [2] ZHUO C, XU YC, XIAO SN, et al. Glycopeptide minimum inhibitory concentration creep among methicillin - resistant Staphylococcus aureus from 2006 - 2011 in China[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2013, 41(6): 578 - 581.
- [3] HERMSEN ED, HANSON M, SANKARANARAYANAN J, et al. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep - seated infections[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2010, 9(1): 9 - 14.
- [4] RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin - resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health - System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. American Journal of Health - System Pharmacy, 2020, 77(11): 835 - 864.
- [5] MEN P, LI HB, ZHAI SD, et al. Association between the AUC_{0-24} / MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta - Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146224.
- [6] ALJEFRIDM, AVEDISSIAN SN, RHODES NJ, et al. Vancomycin area under the curve and acute kidney injury: A meta - analysis[J]. Clinical Infectious Diseases, 2019, 69(11): 1881 - 1887.
- [7] PAI MP, NEELY M, RODVOL KA, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 77: 50 - 57.

(收稿日期: 2021 - 08 - 03; 修回日期: 2021 - 11 - 09)