

世界肺炎日专题

不同剂量万古霉素治疗儿童金黄色葡萄球菌肺炎的血药浓度分析

张光莉 张慧 刘茹 张思颖 李俊奇 李颖 张东伟 罗征秀

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 分析不同剂量万古霉素治疗儿童金黄色葡萄球菌肺炎 (*Staphylococcus aureus pneumonia*, SAP) 的血药浓度, 探讨适宜的治疗剂量, 为临床用药提供参考。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 12 月 35 例使用万古霉素治疗的 SAP 患儿临床资料。**结果** 35 例使用万古霉素治疗的 SAP 患儿中, 22 例 (63%) 进行了血药谷浓度监测, 治疗剂量为 10、12.5 和 15 mg/(kg·次) × q6h 者分别有 11、4 和 7 例。15 mg/(kg·次) 组平均谷浓度为 14.98 mg/L (中位数), 显著高于剂量为 10 mg/(kg·次) 和 12.5 mg/(kg·次) 组患儿 (分别为 4.97 和 8.00 mg/L, $P < 0.05$); 15 mg/(kg·次) 组达到万古霉素预计谷浓度的比例 (71%) 显著高于 10 mg/(kg·次) 组 (9%), 与 12.5 mg/(kg·次) 组 (25%) 比较差异无统计学意义。**结论** 儿科临床治疗 SAP 使用万古霉素的剂量可能以 15 mg/(kg·次) × q6h, 即 60 mg/(kg·d), 较为合理。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 984-987]

[关键词] 万古霉素; 肺炎; 金黄色葡萄球菌; 儿童

Analysis of serum vancomycin concentration after administration of different doses in children with *Staphylococcus aureus pneumonia*

ZHANG Guang-Li, ZHANG Hui, LIU Ru, ZHANG Si-Ying, LI Jun-Qi, LI Ying, ZHANG Dong-Wei, LUO Zheng-Xiu. Department of Respiratory Disease, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Luo Z-X, Email: luozhengxiu816@163.com)

Abstract: Objective To analyze serum vancomycin concentration after administration of different therapeutic doses in children with *Staphylococcus aureus pneumonia* (SAP) in order to determine the appropriate dose of vancomycin in clinical administration. **Methods** The clinical data of 35 children who were diagnosed with SAP and treated with vancomycin from January 2008 to December 2013 were retrospectively analyzed. **Results** Among the 35 SAP cases with vancomycin therapy, 22 cases (63%) had serum vancomycin trough concentration monitored. The numbers of cases with vancomycin at 10, 12.5, and 15 mg/(kg·dose) × every 6 hours (q6h) were 11, 4 and 7, respectively. The mean serum trough concentration of vancomycin in the 15 mg/(kg·dose) group was 14.98 mg/L, which was significantly higher than in the 10 mg/(kg·dose) and 12.5 mg/(kg·dose) groups (4.97 and 8.00 mg/L respectively; $P < 0.05$). The percentage of cases that reached the expected trough concentration in the 15 mg/(kg·dose) group (71%) was significantly higher than that in the 10 mg/(kg·dose) group (9%), but there was no significant difference in this percentage between the 15 mg/(kg·dose) and 12.5 mg/(kg·dose) groups (71% vs 25%). **Conclusions** The reasonable dosage of vancomycin for the treatment of pediatric SAP is 15 mg/(kg·dose) × q6h or 60 mg/(kg·d).

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 984-987]

Key words: Vancomycin; Pneumonia; *Staphylococcus aureus*; Child

[收稿日期] 2014-07-16; [接受日期] 2014-08-18

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目 (2011-873) 资助。

[作者简介] 张光莉, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 罗征秀, 女, 主任医师/教授。

万古霉素常用于治疗革兰阳性菌引起的严重感染,尤其适用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)引起的各种感染^[1]。美国感染性疾病学会(IDSA)在2011年指南中指出,儿童MRSA肺炎推荐静脉使用万古霉素^[2],对严重或侵袭性感染推荐使用剂量为15 mg/(kg·次)×q6h(即总剂量为60 mg/(kg·d))^[2]。同年,《万古霉素临床应用中国专家共识》也提出治疗儿童革兰阳性菌严重感染(如MRSA肺炎、MRSA中枢神经系统感染、MRSA菌血症和/或感染性心内膜炎、MRSA骨关节感染等)时万古霉素推荐剂量为15 mg/(kg·次)×q6h,静脉滴注^[3]。IDSA和中国指南均指出为保证达到治疗严重感染的目标和提高临床治疗效果,万古霉素血药谷浓度应达到15~20 mg/L^[2-3]。但目前国内研究报道中儿童万古霉素静脉使用剂量常为10 mg/(kg·次)×q6h^[4-7],其中80%以上患儿万古霉素血药谷浓度<10 mg/L^[4-6]。为提高临床认识,本研究回顾性分析我院35例金黄色葡萄球菌肺炎(*Staphylococcus aureus pneumonia*, SAP)患儿万古霉素治疗及其血药浓度监测资料。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2008年1月至2013年12月于重庆医科大学附属儿童医院使用万古霉素治疗的SAP患儿35例,金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)分离自血液或胸腔积液,并且均进行了药敏试验,其中13例鉴定为MRSA。其中男21例,女14例。年龄2~190个月,中位数为111个月,其中1~6月龄4例,7~36月龄6例,≥37月龄25例。3例患先天性心脏病,14例用药前肝功能异常。

1.2 用药方案

注射用盐酸万古霉素(稳可信,500 mg/支,生产企业: Eli Lilly Japan K.K, Seishin Laboratories, 药品注册证号: H20080356)。按稳可信药品说明书和指南推荐^[2-3]儿童常规用药10~15 mg/(kg·次),输注时间至少1 h,每6 h给药1次;重症感染可推荐负荷剂量为20~25 mg/kg,并根据情况调整^[3]。

1.3 血药浓度监测

万古霉素第5次给药后0.5~1 h留取静脉血标

本2 mL监测其峰浓度,在第4次或第5次给药前0.5 h留取静脉血标本2 mL监测其谷浓度,标本统一送至药剂科进行检测。采用美国雅培公司的Abbott AxSYM自动免疫分析仪及相应试剂进行血药浓度检测。将指南^[3]推荐谷浓度为10~20 mg/L定义为预计谷浓度。

1.4 分组

按万古霉素治疗剂量分为4组:10、12.5、15和20 mg/(kg·次)组,比较不同治疗剂量下患儿血药浓度是否存在差异。按年龄分为3组:1~6月龄组、7~36月龄组和≥37月龄组,比较不同年龄段患儿在相同治疗方案下血药浓度是否存在差异。按用药前肝功能正常与否分为肝功能正常组与肝功能异常组,比较两组患儿在相同治疗方案下血药浓度是否存在差异。按照是否存在先天性心脏病将患儿分为先天性心脏病组及无先天性心脏病组,比较两组患儿在相同治疗方案下血药浓度是否存在差异。

1.5 统计学分析

所有数据应用SPSS 19.0统计软件处理。经分析计量数据不符合正态分布,故采用中位数(四分位数间距)[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]进行描述,计数资料用百分率(%)表示。计量资料中多组间及多组后的两两比较采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗用药监测情况

35例使用万古霉素治疗的SAP患儿22例(63%)进行了谷浓度监测,7例达到预计谷浓度,15例(43%)未达到预计谷浓度(其中13例调整了治疗剂量)。15例(68%)患儿于第5次给药前进行万古霉素血药谷浓度测定,3例(14%)于第4次给药前监测了血药浓度,4例(18%)在用药2 d后才测定万古霉素血药谷浓度。

2.2 不同治疗剂量组的万古霉素谷浓度

22例监测了谷浓度的患儿中,治疗剂量为10、12.5和15 mg/(kg·次)×q6h分别有11、4和7例,无患儿治疗剂量达到20 mg/(kg·次)。不同剂量组间平均万古霉素谷浓度差异有统计学意义,其中15 mg/(kg·次)组平均谷浓度显著高

于 10 mg/(kg·次) 组和 12.5 mg/(kg·次) 组 (分别 $T=76.000, P<0.01$; $T=26.000, P<0.05$)，而 12.5 mg/(kg·次) 组和 10 mg/(kg·次) 组平均谷浓度差异无统计学意义 ($T=29.000, P>0.05$)，见表 1。

不同剂量组达到万古霉素预计谷浓度的百分比差异有统计学意义，其中 15 mg/(kg·次) 组达到预计谷浓度的百分比显著高于 10 mg/(kg·次) 组 ($P<0.05$)，与 12.5 mg/(kg·次) 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 不同初始剂量组患儿血药谷浓度的比较

组别	例数	谷浓度 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	达到预计谷浓度 [$n(\%)$]
10 mg/(kg·次)	11	4.97(3.64, 6.83)	1(9)
12.5 mg/(kg·次)	4	8.00(3.61, 10.92)	1(25)
15 mg/(kg·次)	7	14.98(12.13, 18.63) ^{ab}	5(71) ^a
$T(\chi^2)$ 值		12.726	(7.767)
P 值		<0.01	<0.05

注：a 示与 10 mg/(kg·次) 组比较， $P<0.05$ ；b 示与 12.5 mg/(kg·次) 组比较， $P<0.05$ 。

2.3 年龄、肝功能、先天性心脏病对患儿万古霉素血药浓度的影响

不同年龄组 SAP 患儿使用相同剂量万古霉素时血药浓度分布差异无统计学意义 (表 2)。用药前肝功能异常与正常组使用相同剂量万古霉素时，万古霉素血药浓度差异亦无统计学意义 (表 3)。

本研究中有 3 例伴先天性心脏病的患儿，万古霉素使用剂量均为 10 mg/(kg·次)，其万古霉素谷浓度与不伴先天性心脏病患儿组比较差异无统计学意义 ($T=10.000, P>0.05$)。

表 2 不同年龄组患儿万古霉素谷浓度的比较

年龄组	例数	10mg/(kg·次)	12.5mg/(kg·次)	15mg/(kg·次)
1~6月	3	6.62(2.17, -)	*	*
7~36月	4	4.50(4.24, -)	2.80(2.80, 2.80)	18.63(18.63, 18.63)
≥37月	15	5.23(3.50, 7.66)	9.94(6.06, -)	14.38(11.12, 17.15)
T 值		0.514	3.000	1.000
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

注：- 表示样本量少而无法统计出数值；* 表示该剂量组别无样本。

表 3 肝功能对患儿万古霉素谷浓度的影响

组别	例数	[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mg/L]		
		10 mg/(kg·次)	12.5 mg/(kg·次)	15 mg/(kg·次)
正常组	11	6.16(3.00, 6.83)	2.80(2.80, 2.80)	14.38(11.12, 19.83)
异常组	11	4.85(3.64, 6.62)	9.94(6.06, -)	15.06(15.06, 15.06)
T 值		0.323	1.800	0.250
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

注：- 表示样本量少而无法统计出数值。

2.4 不良反应

35 例使用万古霉素治疗的患儿中，1 例出现全身猩红热样皮疹，停止输注药物后自行消退 (此例未测谷浓度)；1 例 6 月龄女性患儿使用万古霉素 15 mg/(kg·次) 治疗 7 d 后出现肝功能损害，其谷浓度为 9.14 mg/L，减量至 10 mg/(kg·次)，12 d 后肝功能恢复正常。

比较 35 例患儿使用万古霉素治疗前后生化指标的差异，包括总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐以及胱氨酸蛋白抑制剂 C，未发现有统计学意义的改变。

3 讨论

国内指南^[1]推荐万古霉素血药谷浓度治疗窗为 10~20 mg/L；对于复杂性感染，谷浓度应达到 15~20 mg/L，以保证达到治疗目标和提高临床疗效。本研究中，治疗剂量为每次 15 mg/kg 组的平均谷浓度显著高于 10 mg/kg 组和 12.5 mg/kg 组，达到治疗窗的比例为 71%，显著高于 10 mg/kg 组，也高于 12.5 mg/kg 组。上述结果提示临床治疗 SAP 患儿使用万古霉素的初始剂量以 15 mg/(kg·次) × q6h [即 60 mg/(kg·d)] 较为合理，稳可信药品说明书推荐的儿童剂量，以及既往研究报告^[4-7]中的剂量 [40 mg/(kg·d)] 可能偏小。此外，本结果还显示在相同剂量下，患儿年龄、是否合并先天性心脏病或肝功能异常等因素对万古霉素血药浓度无显著影响，提示确定 SAP 患儿万古霉素治疗剂量时可能无需担心上述因素的影响。

目前国内临床上监测万古霉素血药浓度还是以谷浓度监测为主。万古霉素监测方法中，谷浓度监测和群体药代动力学法相对简单实用；而单室模型法和贝叶斯反馈法对人员要求较高，给药的准确性也更高^[8]，欧美和日本已开展采用群体药

代动力学模型给药,并结合贝叶斯反馈法进行给药精准性的研究^[9-12],现已开发成软件用于临床。我国也应积极将药代动力学法或贝叶斯反馈法运用于临床,更加准确地帮助临床医生调整给药剂量。同时, IDSA 指南^[2]中还指出对于需长疗程使用大剂量万古霉素维持血药谷浓度在 15~20 mg/L 的患者,以及肾功能不全、新生儿等特殊群体,应同时进行血药峰、谷浓度监测。

本研究中仅有 63% 的 SAP 患儿行万古霉素谷浓度监测,提示还需要加强对 SAP 患儿万古霉素谷浓度的监测。万古霉素经过 4 个半衰期后可达到稳态浓度,指南^[3]推荐给药后 3~4 个维持剂量时监测血药浓度,而本研究中 SAP 患儿仅有 14% 于第 4 次给药前测定万古霉素血药谷浓度,18% 在用药 2 d 后才测定万古霉素血药谷浓度。叶志康等^[13]分析国内万古霉素治疗药物监测现状,发现 57.1% 的医院给药后 2 d 才首次测定万古霉素谷浓度,提示临床医生还应进一步提高对万古霉素血药浓度监测的认识。万古霉素达到治疗浓度的时间快慢与疗效相关^[14],及时监测血药浓度,有利于及时调整剂量,尽早达到有效浓度,提高疗效。

药物不良反应也是临床医师用药尤为关注的一个问题。本组 SAP 患儿使用万古霉素治疗不良反应较少,未发现明显肾功能损害或听力损害者。据报道,儿童万古霉素相关肾损害发生率为 14%~27.2%^[15-16],肾毒性发生率随着万古霉素血药谷浓度 ≥ 15 mg/L 时显著增高^[16]。目前没有足够证据显示使用万古霉素是药物性肝损伤的危险因素^[17]。但临床使用万古霉素治疗时仍需注意监测患儿一般情况及实验室相关指标以保证其应用的合理性与安全性。

综上所述,以万古霉素 15 mg/(kg·次) × q6h 治疗儿童 SAP,能获得较高平均谷浓度,大多数患儿能达到谷浓度治疗窗。由于万古霉素属于限制级抗生素,且本资料来自于一家医院,囿于药瓶说明书和文献报告,本研究积累的病例,尤其剂量为 12.5 mg/(kg·次)和 15 mg/(kg·次)组的病例还很少,统计学处理有效性受限。因此,本研究内容还需进一步完善和论证,期待国内多中心合作研究提供更可靠的证据。

[参 考 文 献]

- [1] 李家泰. 临床药理学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1024-1027.
- [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): 285-292.
- [3] 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.
- [4] 张海霞, 杨智, 何莉梅, 等. 235 例儿童万古霉素血药浓度与不良反应分析 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(12): 1200-1203.
- [5] 彭敏, 邓楠, 韦鸿雁, 等. 某院儿童住院患者万古霉素血药浓度监测及临床应用分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(10): 795-798.
- [6] 李秀娟. 万古霉素血药浓度对儿科临床疗效的研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(33): 39-43.
- [7] 王丹, 刘春峰. 重症感染患儿万古霉素血药浓度分布特点分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(11): 851-853.
- [8] Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach [J]. Intern Med J, 2013, 43(2): 110-119.
- [9] Sanchez JZ, Dominguez AR, Lane JR, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(8): 525-533.
- [10] Pea F, Bertolissi M, Di Silvestre A, et al. TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2002, 20(5): 326-332.
- [11] Nunn MO, Corallo CE, Aubron C, et al. Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software [J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(6): 757-763.
- [12] Hiraki Y, Onga T, Mizoguchi A, et al. Investigation of the prediction accuracy of vancomycin concentrations determined by patient-specific parameters as estimated by Bayesian analysis [J]. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(5): 527-532.
- [13] 叶志康, 李晓光, 翟所迪. 中国万古霉素治疗药物监测现状研究 [J]. 中国临床药理杂志, 2013, 29(7): 545-548.
- [14] Jeffes MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant Staphylococcus aureus health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices [J]. Chest, 2006, 130(4): 947-955.
- [15] Ragab AR, Al-Mazroua MK, Al-Harony MA, et al. Incidence and predisposing factors of vancomycin-induced nephrotoxicity in children [J]. Infect Dis Ther, 2013, 2(1): 37-46.
- [16] McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children [J]. J Pediatr, 2011, 158(3): 422-426.
- [17] Chen Y, Yang XY, Zeckel M, et al. Risk of hepatic events in patients with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis [J]. Drug Saf, 2011, 34(1): 73-82.

(本文编辑: 邓芳明)