

ASHP/IDSA/PIDS/SIDP 万古霉素治疗严重 MRSA 感染的 治疗药物监测共识指南和综述



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

Table 1. Grading System for Recommendations Based on Quality of Evidence^a

Category and Grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from 1 or more properly randomized controlled trials
II	Evidence from 1 or more well-designed clinical trials, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

^aAdapted from the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.²



【推荐 1】 对于疑似或确诊严重 MRSA 感染的患者，推荐将个体化给药 AUC/MIC 目标值设定为 400 至 600（假设万古霉素 MIC=1mg/L）以达到最佳的临床疗效，同时提高患者的用药安全性（A-II）。对于大多数肾功能正常的患者，当 MIC=1mg/L（A-II）时，建议每 8~12 小时间歇性输注 15~20mg/kg（基于实际体重）的剂量。在肾功能正常的患者中，当 MIC=2 mg/L 时，此给

药剂量可能无法达到 AUC/MIC 的治疗目标。（译者注：原文中的 MIC 均通过微量肉汤稀释法获得，即 MIC_{BMD} ，BMD=with the MIC determined by brothmicrodilution，为方便阅读下文统一为 MIC）

【推荐 2】 鉴于万古霉素的治疗范围狭窄且使用 AUC 指导剂量调整的 AKI 风险最小，因此管理万古霉素剂量最准确且最佳的方法应通过监测 AUC 来指导万古霉素的剂量调整（A-II）。我们建议可以采用以下两种方式进行：

a. 收集 2 个血药浓度时间点（ C_{max} ：在输注完毕后 1~2 小时获得接近稳态分布后的峰浓度， C_{min} ：在一个给药间隔结束前达到的谷浓度），在样本采集过程中不需要在相同的给药间隔内，并利用一阶 PK 方程估算 AUC（A-II）。

b. 监测 AUC 的首选方法包括使用贝叶斯软件程序，该程序嵌入了基于丰富采样的万古霉素数据的 PK 模型（如贝叶斯先验），以基于 1 或 2 个万古霉素浓度点来优化万古霉素给药，且至少具有 1 个谷浓度。最好获取 2 个时间点的浓度（即峰和谷浓度）以使用贝叶斯方法（A-II）估算 AUC。在某些患者中，仅使用谷浓度可能就足以通过贝叶斯方法估计 AUC，但是需要更多的数据来确认不同患者群体使用仅使用谷浓度数据的可行性（B-II）。

【推荐 3】 在大多数医疗机构中，过渡到使用 AUC/MIC 作为目标监测时，当万古霉素 $MIC \leq 1\text{mg/L}$ ，临床医生应保守地将疑似或确诊 MRSA 感染患者的万古霉素 AUC 值作为监测目标。鉴于早期治疗的重要性，万古霉素靶目标暴露应在治疗过程中尽早完成，最好是在最初的 24~48 小时内（A-II）。因此，在这些情况下，使用贝叶斯法进行 AUC 监测可能是明智的，因为它不需要万古霉素稳态血药浓度就可以实现早期评估 AUC 靶目标。

【推荐 4】 依据 MRSA 严重感染患者的临床疗效和肾毒性数据，不再建议单纯将谷浓度监测目标设定为 15~20mg/L (A-II)。非侵袭性 MRSA 或其他感染的患者目前没有足够的证据指出应仅使用谷浓度还是 AUC 进行万古霉素剂量的调整。

【推荐 5】 建议严重 MRSA 感染使用万古霉素治疗的患者进行治疗药物监测，以持续达到 AUC 目标值（假定 MIC=1mg/L，除非使用微量肉汤稀释法测定出 MIC 大于或小于 1mg/L）。此外，还建议对所有具有肾毒性高风险的患者（例如重症患者同时接受其他肾毒性药物治疗）、肾功能不稳定的患者（即明显恶化或改善）以及疗程较长的患者（超过 3~5 天）进行万古霉素治疗药物监测。我们建议监测的频率应基于临床判断。对于血流动力学不稳定的患者（如终末期肾脏疾病的患者）应频繁或每日进行监测；对于血流动力学稳定的患者可每周监测一次 (B-II)。

【推荐 6】 根据当地万古霉素药敏监测数据，在大多数经验给药的情况下，万古霉素的 MIC 应假定为 1mg/L。当 MIC> 1 mg/L 时，使用常规剂量达到 AUC/MIC \geq 400 靶目标的可能性较低，而使用更高的给药剂量可能会产生不必要的毒副反应，此时应根据临床情况决定是否改变治疗方案。另外，当 MIC<1 mg/L 时，我们不建议降低万古霉素剂量以达到 AUC/MIC 目标。在使用自动化药敏检测设备时应当注意检测方法的局限性，包括 MIC 的精确度和变异性，结果取决于所用的检测方法 (B-II)。

【推荐 7】 持续输注的药动力学数据表明，当无法达到 AUC 目标时，持续输注方案可能是常规间断输注的合理替代方案 (B-II)。根据目前的数据，负荷剂量

为 15~20mg/kg,然后持续输注每日维持剂量为 30~40 mg/kg(最高 60 mg/kg),以达到 20~25mg/L 的目标稳态浓度,这在重症患者治疗中应当被考虑到的(B-II)。AUC₂₄ 可以通过将稳态浓度*24h 来简单的计算。为了简便的实现所需的药物暴露,可以通过更改输注速度来实现,这在重症患者中是非常必要的手段(B-II)。

【推荐 8】 当目标浓度为 15~25mg/L 的稳态浓度或 10~20mg/L 的谷浓度时,持续输注发生肾毒性的风险与间断输注相似或更低。需要进一步研究来比较基于测得的药物暴露 AUC₂₄ 和容易引起肾毒性的因素(如接受持续输注或间断输注万古霉素的患者同时接受其他肾毒性药物、利尿剂和/或升压药物治疗)的关系。

【推荐 9】 当考虑持续输注万古霉素时,万古霉素与其他药物不可混合,需要使用独立或多个输液管路(A-III)。

【推荐 10】 为了在疑似或确诊 MRSA 感染的重症患者中快速达到目标浓度,可以考虑间断输注万古霉素 20~35 mg/kg 的剂量(B-II)。

【推荐 11】 负荷剂量应基于实际体重计算,且不得超过 3000mg。肥胖患者也应进行更深入且更早的治疗药物监测(B-II)。

【推荐 12】 对于重症感染的肥胖成年患者,可以以实际体重计算的万古霉素负荷剂量 20~25 mg/kg,最大剂量为 3000 mg(B-II)。万古霉素的初始维持剂量可使用肥胖患者的群体药动学参数进行估算药物清除和目标 AUC。多数肥胖患者的经验维持剂量通常不超过 4500 mg/day,具体取决于患者的肾功能(B-II)。建议尽早且频繁的监测 AUC 以调整剂量,特别是当经验剂量超过 4000 mg/day 时(A-II)。建议测峰浓度和谷浓度,以提高肥胖患者万古霉素 AUC 估算

的准确性和维持剂量的最优化，并与非肥胖成人的【推荐 2】和【推荐 5】一致。

【推荐 13】下表概述了接受血液透析的患者推荐的万古霉素负荷剂量和维持剂量，并考虑了透析器通透性以及给药是在透析内还是在透析结束后进行(B-II)。

给药时机和透析通量	万古霉素剂量, mg/kg
透析结束后给药	
低通量	负荷剂量: 25 维持剂量: 7.5 (每周三次给药)
高通量	负荷剂量: 25 维持剂量: 10 (每周三次给药)
透析中给药	
低通量	负荷剂量: 30 维持剂量: 7.5 ~ 10 (每周三次给药)
高通量	负荷剂量: 35 维持剂量: 10 ~ 15 (每周三次给药)



【推荐 14】由于无法获得 $AUC < 400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 的临床疗效数据，因此基于透析前血药浓度进行监测并外推这些值以估算 AUC 是最可行的。维持透析前浓度在 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ 之间可能会在前 24 小时内达到 $AUC 400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ (C-III)。与严格基于体重的剂量推荐策略不同，透析前的血药浓度监测应至少每周进行一次，并用于指导后续的给药剂量调整，这些推荐直至下次检测血药浓度前为剂量调整提供了有意义的起点 (B-II)。

【推荐 15】值得注意的是混合透析治疗可有效去除万古霉素，应使用基于实际体重计算的负荷剂量 $20 \sim 25 \text{ mg/kg}$ (B-III)。不应延迟初始剂量给药时机以等待透析治疗结束。混合透析结束后或在透析的最后 $60 \sim 90$ 分钟内应给予 15 mg/kg 的维持剂量，这与标准血液透析相同 (B-III)。应使用血药浓度监测进一步指导维持剂量的调整。

【推荐 16】 KDIGO 建议通常接受 CRRT 的患者，CRRT 流出液速率为 20~25 mL/kg/h 时，应按实际体重计算负荷剂量 20~25 mg/kg (B-II)。CRRT 流出液速率为 20~25 mL/kg/h 时，初始维持剂量为 7.5~10 mg/kg，每 12 小时 (B-II)。应基于血药浓度监测调整维持剂量和给药间隔，以确保在初始的 24 小时内达到 AUC/MIC 靶目标。在容量负荷过大的患者中，随着患者进行 CRRT 治疗后容量减少和药物 Vd 降低，剂量可能会减少。在接受 CRRT 的患者中，万古霉素持续输注替代间断输注越来越多，特别是在 CRRT 超滤液/透析液流速比较高时 (B-II)。

【推荐 17】 根据成人数据外推出儿童的 AUC 靶目标为 400 mg·h/L (但如果 MRSA 的万古霉素 MIC \leq 1 mg/L，则可能达到 600 mg·hr/L)。因此，建议儿童初始万古霉素剂量在肾功能正常且疑似严重 MRSA 感染 (包括肺炎，化脓性肌炎，多发性骨髓炎，复杂菌血症和坏死性筋膜炎) 的患者：

-对于 3 个月至 12 岁以下的儿童，每 6 小时分 60~80 mg/kg/day，或

-对于 \geq 12 岁的儿童，每 6 至 8 小时分 60~70 mg/kg/day (A-II)。

肾功能储备充足的儿童每日最大经验剂量通常为 3600 mg (C-III)。大多数儿童通常给药日剂量不应超过 3000 mg，且应根据测得的浓度调整剂量以达到 AUC/MIC 靶目标。当剂量超过 2000~3000 mg/day 时，建议尽早监测万古霉素血药浓度 (AIII)。此外，对于肾清除率较差或亢进的患者，应仔细监测血药浓度和肾功能，因为在治疗的前 5 天可能会发生肾功能的改变。

【推荐 18】 根据新生儿到青少年患者的万古霉素清除率的变化规律，建议对所有儿童年龄组进行 AUC 指导的万古霉素治疗药物监测，建议采用贝叶斯法估算。根据现有数据，AUC 指导儿科剂量调整的建议与成人一致，包括对 1 个谷

浓度应用贝叶斯法估算或 2 个浓度应用一阶 PK 方程计算 (B-II)。基于贝叶斯法的 AUC 指导剂量调整可能是实现万古霉素个体化给药的最佳方法，因为它可以结合不同的年龄，体重和肾功能进行估算。万古霉素的血药浓度和肾功能均应监测，因为小儿万古霉素清除率和肌酐清除率并非相关性始终较好。此外，为了维持 AUC 靶目标暴露并降低 MRSA 感染治疗中潜在 AKI 的风险，必须进行积极的治疗药物监测。

【推荐 19】对儿童的严重 MRSA 感染，万古霉素治疗后 24~48 小时即可开始治疗药物监测，这点与成年人一致(B-III)。治疗药物监测的时机应当基于感染的严重程度和临床实际情况判断。对于肾功能不全的患者、肥胖的患者（参见小儿肥胖）以及同时接受其他肾毒性药物治疗的患者应调整剂量。初始剂量后，对于急性肾功能不全的患者，剂量调整很重要，后续（尤其是在前 5 天的治疗后）剂量调整对于肾功能恢复的患者很有必要。对于慢性肾功能不全的患者和同时接受其他肾毒性药物治疗的患者可能需要持续或减少后续剂量 (B-III)。

【推荐 20】万古霉素最佳暴露的阈值可以维持在 $AUC_{800} \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 和谷浓度 15 mg/L 以下，以最大程度地减少 AKI (B-II)。目前尚无对万古霉素超过 80 mg/kg/day 的剂量安全性进行评估。建议避免万古霉素使用 $\geq 100 \text{ mg/kg/day}$ 的剂量，大于此剂量可能会超过最佳暴露阈值 (B-III)。

【推荐 21】目前没有足够的数据为非肥胖儿童人群推荐负荷剂量。可以考虑成人研究的负荷剂量，但需要进一步研究以阐明从新生儿到青少年各年龄段儿科患者群体的适当剂量 (C-III)。

【推荐 22】研究表明，以 mg/kg 为基础计算剂量时，肥胖儿童的万古霉素暴露量可能在统计学上高于正常体重儿童，但尚不清楚这些差异是否具有足够的

临床意义提示肥胖儿童的万古霉素经验给药剂量不同。类似于非肥胖儿童，<12 岁的肥胖儿童与那些 ≥ 12 岁的相比，以 mg/kg 计算剂量时可能需要更高的给药剂量（B-II）。

【推荐 23】 在肥胖儿童中，治疗药物监测可能对疗效和 AKI 风险至关重要。对于非肥胖儿童进行治疗药物监测的具体建议也可能适用于肥胖儿童（B-II）。

【推荐 24】 对于肥胖儿童，建议以总体重计算负荷剂量 20 mg/kg（A-III）。

【推荐 25】 若要达到 $AUC_{400} = 400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ （假定 $MIC = 1 \text{ mg/L}$ ），在新生儿和 3 月龄的婴儿中的剂量范围为 10 ~ 20 mg/kg，每 8 ~ 48 小时给药（给药间隔取决于胎龄，体重和 SCr）（A-II）。