

· 综述 ·

中性粒细胞缺乏患者的万古霉素临床抗感染治疗分析

李萍^{1,2}, 陈恳^{1,3}, 刘维^{1,4}, 董菲⁵, 赵荣生^{1,4*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 中国药科大学药学院, 南京 211198; 3. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 4. 北京大学治疗药物监测和临床毒理中心, 北京 100191; 5. 北京大学第三医院 血液科, 北京 100191)

【摘要】 中性粒细胞缺乏是万古霉素血药浓度偏低的一项危险因素, 可能导致治疗的失败以及细菌耐药。本文综述了中性粒细胞缺乏患者万古霉素药动学特点、目标谷浓度及导致万古霉素谷浓度偏低可能机制, 为中性粒细胞缺乏患者万古霉素有效安全使用提供参考。

【关键词】 中性粒细胞缺乏; 万古霉素

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.001

Analysis of vancomycin use of anti-infection in neutropenic patients

LI Ping^{1,2}, CHEN Ken^{1,3}, LIU Wei^{1,4}, DONG Fei⁵, ZHAO Rong-sheng^{1,4*}

(1. Department of Pharmacy Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 4. Center of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Peking University, Beijing 100191, China; 5. Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Neutropenia is a risk factor for low serum vancomycin concentration, probably leading to therapy failure and bacterial resistance. This article reviews the pharmacokinetic characteristics, target trough concentration of vancomycin and possible mechanisms leading to low concentration, hoping to offer reference for safe use of vancomycin in neutropenic patients.

【Key words】 neutropenia; vancomycin

中性粒细胞缺乏 (neutropenia, NP) 是指患者外周血中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或预计 48 h 后 ANC $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ [1]。中性粒细胞缺乏患者免疫功能低下, 感染的症状和体征常不明显, 感染相关死亡率高 [2-4]。

万古霉素属于糖肽类药物, 对革兰阳性菌, 尤其是革兰阳性球菌有强大的抗菌作用, 是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的一线药物。由于万古霉素的肾毒性以及疗效与浓度的相关性, 万古霉素治疗药物监测的必要性已为业界共识 [5]。

万古霉素清除率受到年龄、肾功能和合用其他药物 [6-7] 等影响, 近年有研究 [8-10] 示 NP 也是万古霉素血药浓度 (serum vancomycin concentration, SVC) 偏低的危险因素。万古霉素的药代动力学参数在 NP 患者中有所改变, 这可能导致使用常规剂量的万古霉素在 NP 患者中达不到有效治疗浓度 ($< 10 \text{ mg} \cdot L^{-1}$), 从而导致治疗的失败以及细菌耐药。本文从万古霉素谷浓度偏低的危险因素、NP 患者万古霉素药代动力学参数变化、目标浓度及可能机制 4 个方面, 对 NP 患者的万古霉素临床抗感染治疗进行讨论。

【收稿日期】 2017-02-10

【作者简介】 李萍, 女, 研究生, 中国药科大学药学院; 研究方向: 研究药物代谢动力学方向; Tel: (010) 82266675; E-mail: 1506162734@qq.com

【通讯作者】 * 赵荣生, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 82265810; E-mail: zhao_rongsheng@163.com

1 NP患者万古霉素谷浓度偏低的危险因素

一项前瞻性的观察研究^[8]纳入171名普通病房常规监测万古谷浓度和峰浓度的患者。结果显示, NP患者($n=56$)万古霉素清除率显著高于非NP患者($n=115$)。多变量分析, 万古霉素清除率与NP($B: 12.22$, 95%CI: 1.095~23.149, $P=0.031$)和肌酐清除率(creatinine clearance, CrCL)($B: 0.205$, 95%CI: 0.164~0.245, $P<0.001$)相关, 与血液恶性肿瘤($B: 3.582$, 95%CI: 8.404~15.569, $P=0.556$)和脓毒血症($B: 0.427$, 95%CI: 7.236~8.090, $P=0.913$)无关。其中5例开始NP的病人在第二次接受万古霉素治疗时为非NP, NP阶段万古霉素清除率(91 ± 26) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 非NP阶段为(45 ± 10) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P=0.009$)。结果提示, NP虽然影响了万古霉素清除率, 但是这个过程是可逆的, 随着患者粒细胞的恢复, 对万古霉素的清除也恢复正常。

另外3项回顾性研究^[7,9-10]也进行了万古霉素血药浓度的相关因素分析, 纳入部分NP人群。Choi等^[9]回顾了韩国延世大学医院2005年1—12月1307例进行万古霉素血药浓度监测的成人患者, 其中163(12.4%)为NP患者。结果显示, NP患者万古霉素血药浓度(SVC)显著低于非NP患者($P<0.0001$) (谷浓度中位数: NP vs 非NP $9.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $12.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。多元线性回归分析显示谷SVC和NP($B=-2.351$, $P=0.004$)显著相关, 还与年龄、女性、总胆红素、尿素氮、肌酐呈正相关, 与体重指数、白蛋白水平呈负相关。另外, logistic回归分析也显示SVC $< 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与NP($OR=1.72$, $P=0.029$)显著相关, 还与低龄($OR=1.05$, $P<0.0001$)、女性($OR=0.62$, $P=0.001$)、高体重指数($OR=1.13$, $P=0.042$)、高尿素氮($OR=0.47$, $P=0.001$)、高白蛋白($OR=1.38$, $P=0.042$)、肾功能减退(估计肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR) $60 \sim 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ $OR=0.12$, $P<0.0001$; eGFR $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ $OR=0.10$, $P<0.0001$)显著相关。Hirai等^[7,10]进行了两项研究, 探讨了肌酐清除率(augmented renal clearance, ARC)增加的危险因素。一项纳入292例使用万古霉素治疗的患者, 其中ARC有48人(16.4%)。ARC定义为CrCL $\geq 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。结果显示, 年龄 ≤ 65 岁($OR=5.77$, 95%CI: 2.89~11.97,

$P<0.0001$)、脑损伤($OR=5.11$, 95%CI: 1.49~7.57, $P=0.0086$)、NP($OR=2.76$, 95%CI: 1.11~6.67, $P=0.0254$)、平均入量 $\geq 1500 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ ($OR=2.53$, 95%CI: 1.27~5.16, $P=0.0091$)都是ARC发生的独立的危险因素。ARC患者的万古霉素清除率高于非ARC患者, SVC谷浓度中位数在ARC患者中为7.4(IQR: 5.2~11.6) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在非ARC患者中为12.2(IQR: 8.9~16.3) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P<0.0001$)。ARC者中68.8% SVC $< 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, non-ARC者中32.8% SVC $< 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P<0.0001$)。另一项研究^[7]纳入109名儿科患者, 在探讨ARC危险因素的同时也探讨了影响万古霉素清除率的因素。结果, 逐步logistic回归显示, NP是ARC的唯一独立因素($OR=5.86$, 95%CI: 1.98~21.66, $P=0.0030$)。尽管单变量分析显示NP($P=0.0160$)与万古霉素清除率相关, 但是多元线性回归显示年龄($P<0.0001$)和eGFR($P<0.0001$)是影响万古霉素清除率的独立因素, 而不是NP($P=0.0970$)。Hirai等^[7,10]的两项研究均显示NP是ARC的危险因素, 在儿科病人中的研究还提示NP不是影响万古霉素清除率的独立因素, 其通过影响eGFR间接影响万古霉素清除率, 与另两项研究^[8,11]结果不同。

2 NP患者万古霉素药代动力学参数

NP会影响万古霉素在人体内的分布与消除。Le Normand Y等^[11]进行了万古霉素在NP患者中的药代动力学试验, 得出NP患者表观分布容积(V_d)为(39.1 ± 12.2) L、万古霉素清除率为(158.0 ± 59.1) $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、消除半衰期为(2.94 ± 0.84) h, 与健康人^[12-14]相比, V_d 增大了2~3倍, 消除半衰期缩短3倍。Choi等^[9]研究显示NP患者半衰期显著短于非NP患者(7.4 h [IQR, 5.9~10.7 h] vs 8.9 h [IQR, 6.9~12.0 h], $P<0.0001$)。Haeseker等^[8]研究显示患血液恶性肿瘤的NP患者与非NP患者相比, 万古霉素的 V_d 不变($(62 \pm 32) \text{ L}$ vs $(59 \pm 18) \text{ L}$, $P=0.691$), 清除率增加($(68 \pm 26) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $(53 \pm 16) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $P=0.024$), NP患者需要增加33%的剂量才能获得与非NP患者相近的暴露水平, 并且在非血液恶性肿瘤的患者中也表现出相似的规律。提示, NP是独立于血液恶性肿瘤的、导致万古霉素清除增加的因素。

Haeseker等^[8]的研究中万古霉素 V_d 在NP和

非 NP 患者中无区别可能与其对照组为血液恶性肿瘤患者有关,有研究示血液恶性肿瘤患者万古霉素 Vd^[15] 会增大。

3 NP 患者万古霉素目标浓度

我国万古霉素治疗药物监测指南^[5]推荐,对于一般成人患者,目标谷浓度维持在 10~15 mg·L⁻¹;对于严重 MRSA 感染的成人患者,目标谷浓度维持在 10~20 mg·L⁻¹。指南中未单独对 NP 患者推荐万古霉素目标谷浓度。2015 年 Suzuki 等^[16]进行了一项回顾性、单中心队列研究,该研究纳入 63 例基于病原学证据或者可疑革兰阳性菌感染使用万古霉素的 NP 伴发热的血液恶性肿瘤患者。结果显示,治疗有效和肾毒性与患者首次稳态万古霉素谷浓度显著相关。多元 logistic 回归分析显示首次稳态万古霉素谷浓度是万古霉素有效性的唯一独立变量 ($OR=1.10$, 95% $CI: 1.01\sim 1.20$, $P=0.026$), ROC 曲线中首次谷浓度折点为 11.1 mg·L⁻¹ (敏感性 60%, 特异性 87%)。万古霉素谷浓度是肾毒性唯一独立变量 ($OR=1.21$, 95% $CI: 1.08\sim 1.36$, $P=0.0092$), ROC 曲线中首次谷浓度折点为 11.9 mg·L⁻¹ (敏感性 77%, 特异性 82%)。该研究提示,对于患血液肿瘤的 NP 伴发热患者万古霉素目标谷浓度在 11.5 mg·L⁻¹ 左右,与正常成人患者的目标谷浓度基本吻合。由于该研究是在日本人群中进行的单中心研究,更多人群的数据需要更大范围的多中心、跨地区研究来获得。

4 机制和假说

目前研究显示 NP 患者万古霉素高清除、高分布可以导致 SVC 偏低^[11,17],然而尚不清楚万古霉素在 NP 患者中高清除、高分布的机制。其他抗菌药物,如哌拉西林、美罗培南、替考拉宁也有在 NP 患者中药物清除率增加的报道^[18-20]。可能的机制和假说包括:① NP 常伴有全身较严重的炎症,从而增加心输出量和器官血流。肾灌注增加导致经肾清除药物清除加快^[10]。②接受化疗的 NP 患者中,化疗可以引起低蛋白血症和高 GFR,使血中游离药物增加以及经肾小球滤过的药物增加,从而影响 NP 患者中抗菌药物浓度^[18]。③宿主-细菌-药物三角关系假说:万古霉素分子量大,穿透细胞能力差,只能作用于游离细菌。NP 时被中性粒细胞吞

噬的细菌减少,更多的万古霉素与游离细菌细胞壁结合,导致万古霉素血药浓度降低^[9]。

5 小结

NP 是万古霉素血药浓度偏低的危险因素, NP 患者使用万古霉素常规剂量 1g q12 h 很难达到目标谷浓度 (>10 mg·L⁻¹)。临床应用时可适当增加 NP 患者万古霉素初始剂量,并且进行血药浓度监测,及时根据治疗药物监测结果调整万古霉素用量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (5): 353-359.
- [2] Tumbarello M, Spanu T, Caira M, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 64 (3): 320-326.
- [3] Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (4): e56-e93.
- [4] Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21 (6): 583-590.
- [5] Ye Z K, Chen K, Zhai S D, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. PLoS One, 2014 Jun 16, 9(6):e99044.
- [6] Madigan T, Sieve R M, Graner K K, et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33 (12): 1264-1272.
- [7] Hirai K, Ihara S, Kinae A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38 (3): 393-397.
- [8] Haeseker M B, Croes S, Neef C, et al. Vancomycin dosing in neutropenic patients[J]. Pws One, 2014, 9(11): e112008.
- [9] Choi M H, Choe Y H, Lee S G, et al. Neutropenia is independently associated with sub -therapeutic serum concentration of vancomycin[J]. Clin Chim Acta, 2017 Feb, (465): 106-111.
- [10] Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38 (6): 706-710.
- [11] Le Normand Y, Milpied N, Kergueris M F, et al. Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients[J]. Int J Biomed Comput, 1994, 36 (1-2): 121 -125.
- [12] Matzke G R, McGory R W, Halstenson C E, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function[J].

- Antimicrob Agents Chemother, 1984, 25 (4): 433-437.
- [13] Rotschafer J C, Crossley K, Zaske D E, et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1982, 22 (3): 391-394.
- [14] Lode H, Boeckh M, Hoffken G, et al. Comparative pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics, and the influence of teicoplanin on granulocyte function[J]. Scand J Infect Dis, 1990, 72(suppl): S9-S13.
- [15] Buelga D S, Gatta Mdmfd, Herrera E V, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49 (12): 4934-4941.
- [16] Suzuki Y, Tokimatsu I, Morinaga Y, et al. A retrospective analysis to estimate target trough concentration of vancomycin for febrile neutropenia in patients with hematological malignancy[J]. Clin Chim Acta, 2015, (440):183-187.
- [17] Hochart C, Berthon C, Corm S, et al. Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia[J]. Med Mal Infect, 2011, 41 (12): 652-656.
- [18] Sime F B, Roberts M S, Warner M S, et al. Altered pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (6):3533-3537.
- [19] Lee D G, Choi S M, Shin W S, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28 (4): 333-339.
- [20] Ahn B J, Yim D S, Lee D G, et al. Teicoplanin dosing strategy for treatment of Staphylococcus aureus in Korean patients with neutropenic fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52 (4): 616-623.

投稿修改标准

参数与偏差范围

①数值范围：二至十写成2~10； $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$ ，但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$ ；②百分数范围：10%~15%不能写成10~15%， $(20 \pm 5) \%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$ ；③具有相同单位的量值范围：3.5~5.4 mA不必写成3.5 mA~5.4 mA；④偏差范围：如 $(30 \pm 1) ^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1 ^\circ\text{C}$ 。

国际代号与缩写

没有单复数之分，如2秒(2 s)，5分钟(5 min)，10小时(10 h)，15天(15 d)；实验动物雌性(♀)，雄性(♂)，紫外(UV)，平均数(\bar{x})，常用对数(log)，百分比(%)，概率(P)，质量(m)，体积(V)，国际单位(表示酶活力的单位用U，不用IU；表示药物含量的单位用u，不用iu)。尽量把 $5 \times 10^{-3} \text{g}$ 与 $5 \times 10^{-7} \text{g}$ 之类改成5 mg与0.5 μg ，hr改成h。国际代号不用于无数值的文句中，例如每天不能写每d，但每天8 mg可写成 $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。静脉注射为iv，肌内注射为im，腹腔注射为ip，皮下注射为sc，脑室注射为icv，动脉注射为ia，口服为po，灌胃为ig。

表和图

凡用文字已能说明问题的则不用表和图。如用表和图应少而精，而且要设计正确合理，具有自明性。表和图要有序号，如只有1张表或1幅图，其序号为表1或图1。表格采用3线式，表内尽量不用或少用标点符号。上下行的数字要对齐，表内的单位要使用单位符号。统计学处理结果统一用¹⁾ $P > 0.05$ ，²⁾ $P < 0.05$ ，³⁾ $P < 0.01$ 表示，余类推。表和图上的数值只要有单位，一律用量和单位相比的形式，如 t/min ， p/kPa ， $c/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， $\rho/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 等，放在表的栏头上和图的标目上。

——摘自本刊2017年投稿须知