

肾脏替代治疗患者万古霉素给药方案的系统分析

王楚慧^{1,2}, 何娜^{1,2}, 苏珊^{1,2}, 翟所迪^{1,3*}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191

【摘要】目的 系统分析目前肾脏替代治疗(RRT)患者万古霉素的给药方案, 为临床医师和药师制定万古霉素给药方案提供参考。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库, 检索时限为从建库至2019年8月3日。纳入肾脏替代治疗患者万古霉素给药方案的研究, 对不同RRT模式的给药方案进行描述性分析。**结果** 共纳入18篇文献, 分别对4类RRT患者万古霉素的给药方案做出推荐。对于间歇RRT, 若透析后给药, 针对高、低通量透析器的负荷剂量均推荐25 mg/kg, 维持剂量分别为10.0和7.5 mg/kg。对于混合RRT, 推荐给予负荷剂量15~20 mg/kg, 维持剂量15 mg/kg。对于连续性RRT, 推荐依据超滤率(UFR)给药, $UFR=25\sim35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 维持剂量0.5 g q12 h。对于持续非卧床腹膜透析, 若治疗全身感染, 腹腔注射负荷剂量30 mg/kg, 维持剂量7 mg/kg qd。若治疗腹膜炎, 腹腔注射负荷剂量30 mg/kg, 在每次透析后给予维持剂量1.5 mg/kg, 每日4次。**结论** 考虑RRT模式、参数的变异性较大, 若临床实际与推荐方案背后的原始研究情景有差异, 建议参考与原始研究场景相近的方案。给予初始给药方案后, 应及时开展治疗药物监测。

【关键词】 万古霉素; 肾脏替代治疗; 初始给药方案

【中图分类号】 R978.19

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)05-0061-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.013

Vancomycin administration in patients with renal replacement therapy: a systematic review

WANG Chu-hui^{1,2}, HE Na^{1,2}, SU Shan^{1,2}, ZHAI Suo-di^{1,3*}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective To systematically review current studies on Vancomycin dosing regimen for patients undergoing renal replacement therapy (RRT), and therefore to provide reference for clinicians and pharmacists to formulate the administration of Vancomycin. **Methods** Electronic literature search was performed in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and SinoMed databases, the retrieval time was up to 3 August 2019. Vancomycin dosing regimens for different modalities of RRT were included and descriptively analyzed. **Results** A total of 18 studies were included. Vancomycin dosing regimens for 4 types of RRT were summarized, respectively. For intermittent RRT, the loading dose of 25 mg/kg and the maintenance dose of 10.0 and 7.5 mg/kg was recommended for high and low flux dialyzers. For hybrid RRT, the loading dose of 15~20 mg/kg and maintenance dose of 15 mg/kg was recommended. For continuous renal replacement therapy, the ultrafiltration rate (UFR) was recommended for consideration. If $UFR=25\sim35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, maintenance dose of 0.5 g q12 h was recommended. For continuous ambulate peritoneal dialysis, the loading dose was 30 mg/kg and the maintenance dose was 7 mg/kg. If the patient was peritonitis, loading dose of 30 mg/kg and maintenance dose of 1.5 mg/kg through intraperitoneal injection was recommended. Maintenance dose was given after each dialysis, 4 times a day. **Conclusion** Considering the variability of

*通信作者: 翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

RRT modalities and parameters, if there is a difference between clinical practice and original research scenario behind the recommended scheme, it is suggested to adopt dosing regimen concluded from similar scenarios. And therapeutic drug monitoring should be done timely after the primary dosing regimen.

【Key words】Vancomycin; renal replacement therapy; primary dosing regimen

肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)是一种体外支持治疗方式,主要用于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)5期的患者,用于清除患者体内的内源性和外源性毒素,纠正电解质及酸碱平衡,保持内环境稳定。RRT分为血液净化和肾脏移植,其中血液净化依据透析时长分为间歇RRT(3~4 h)、混合RRT(6~12 h)和连续性RRT(48~72 h)^[1]。RRT患者接受药物治疗时血药浓度会受到影响。主要影响因素包括药物特征(相对分子质量、血浆蛋白结合率、表观分布容积、消除途径等)、RRT特点(RRT模式、参数、滤膜类型、透析时长等)和患者因素(人口学特征、肝肾功能等)^[2]。万古霉素为中分子药物^[3],血浆蛋白结合率约55%,主要经肾脏排泄,因此RRT在清除毒素及炎症因子的同时也会将万古霉素清除。万古霉素的药物代谢动力学参数个体差异较大,且治疗窗窄^[4],RRT患者容易出现剂量不足或过量的风险。因此,合理设计RRT患者万古霉素的给药方案对于保证治疗的有效性和安全性至关重要。本文系统分析了现有的给药方案,以期为医师和药师提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入研究RRT成人患者万古霉素给药方案的研究。纳入标准:①对2种不同给药方案进行比较的研究;②基于RRT成人患者相关信息评价某一给药方案的研究;③通过药物代谢动力学模型和(或)蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation, MCS)得到给药方案的研究。排除标准:①非中英文文献;②重复发表文献;③综述;④病例报告;⑤无法获取有效信息的文献;⑥有关持续输注的研究;⑦介绍某一万古霉素个体化给药方案设计软件的研究;⑧通过回归得到给药方案的研究。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库,以万古霉素、肾脏替代治疗、透析、血液滤过、血液透析、血液透析滤过、血液灌流、超滤、RRT、CRRT、CVVH、CVVHD、CVVHDF 和 SCUF 等中英文词汇为主要检索词,采用主题词与自由词结合检索的方式。检索时限为从建库至2019年8月3日。

1.2.2 文献筛选与数据提取 依据题目、摘要和全文筛选确认最终纳入的研究,提取研究基本信息(作者、发表年份、数据收集方式、样本量)、患者基本信息(年龄、性别、体质量、血肌酐或肌酐清除率等残余肾功能情况)、RRT基本信息(RRT类型、时间、血流速度、置换液或透析液流量、滤过方式等)、药物代谢动力学特征(结构模型、清除率、表观分布容积等)、最终推荐的给药方案与相应的药物代谢动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)靶标等。

2 结果

2.1 纳入研究一般情况

共检索到7855篇文献,其中1807篇为重复文献,之后通过阅读题目和摘要排除5964篇,其余84篇文献经过阅读全文,排除非中英文文献5篇,不相关研究14篇,给药方案信息推荐不明确43篇,持续输注研究2篇,无法获取全文2篇,最终纳入18篇文献。其中,1篇为对2种给药方案进行比较的研究^[5],1篇为对单一给药方案进行评价的研究^[6],其余16篇为通过药物代谢动力学模型和(或)MCS得到给药方案的研究。

纳入文献共涉及4类RRT:①间歇RRT:血液透析(hemodialysis, HD)、高通量血液透析(high-flux he-

modialysis, HFHD)、短时每日血液透析(short daily hemodialysis, SDHD)、血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF);②混合RRT:延长间歇肾脏替代治疗(prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)、延长每日透析(extended daily dialysis, EDD);③连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT):连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous haemofiltration, CVVH);④持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)。

2.2 间歇RRT模式纳入研究的万古霉素推荐方案

2.2.1 血液透析 Lewis等^[7]研究了针对高通量和低通量HD患者推荐的给药方案。以血药浓度曲线下面积(area under the concentration curve, AUC) $400 \sim 700 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为PK/PD靶标,从已发表文献中收集HD患者人口学、药物代谢动力学和透析相关信息,采用MCS的方法针对每周3次HD的患者给出万古霉素推荐方案。如果选择透析期间给药,针对高通量和低通量透析器,万古霉素的负荷剂量分别为35和30 mg/kg,维持剂量分别为15和7.5 mg/kg;若在透析后给药,高、低通量透析器的负荷剂量均为25 mg/kg,维持剂量分别为10和7.5 mg/kg(若是在周五给药,因与下一次给药间隔3 d,故万古霉素剂量 $\times 130\%$)。

2.2.2 高通量血液透析 5篇研究报道了HFHD患者万古霉素的给药方案^[3, 5-6, 8-9]。其中1篇研究纳入22例患者,血液透析结束前1 h静脉给予负荷剂量1 g,维持剂量500 mg,96%患者透析前浓度可达5~20 mg/L,86%可达5~15 mg/L^[6]。Zelenitsky等^[5]通过MCS对该方案进行了修正,推荐基于体质量给药,<70 kg予负荷剂量1 g,维持剂量500 mg;70~100 kg予负荷剂量1250 mg,维持剂量750 mg;>100 kg予负荷剂量1.5 g,维持剂量1 g。86%患者可达到谷浓度10~20 mg/L。有3篇研究基于药物代谢动力学分析分别给出负荷剂量1 g,透析后补充0.5 g和负荷剂量15 mg/kg,维持剂量平均 $6.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的给药方案^[3, 8-9]。

2.2.3 短时每日血液透析 1篇研究采用药物代谢动力学分析结合MCS的研究方法前瞻性地对6例

SDHD患者进行研究,以 $\text{AUC}_{48\text{h}}$ /最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) ≥ 800 作为PK/PD靶标,对于MIC $\leq 1 \text{ mg/L}$ 的患者,推荐给药方案为负荷剂量20 mg/kg,每2次SDHD后补充10 mg/kg剂量^[10]。

2.2.4 血液透析滤过 1篇研究采用群体药物代谢动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型结合MCS的方法对17例患者159个血药浓度点进行了分析,给出了依据给药时间、给药间隔、体质量、体外循环血流量进行给药的推荐方案^[11]。

2.3 混合RRT模式纳入研究的万古霉素推荐方案

2.3.1 延长每日透析 1篇研究采用药物代谢动力学分析方法对8例EDD患者进行分析,推荐依据EDD治疗前血药浓度给药,具体方案为:若治疗前万古霉素血药浓度为20~30 mg/L,经8 h EDD治疗后,应补充500 mg;若治疗前浓度<20 mg/L,应在治疗前给予1 g,并在治疗开始后4 h测定血药浓度,根据血药浓度决定是否在EDD结束后给予补充剂量^[12]。

2.3.2 延长间歇肾脏替代治疗 2篇研究报道了PIRRT患者给药方案^[13-14]。1篇研究合并分析了前瞻性和回顾性数据,对11例患者192个血药浓度点采用PPK模型结合MCS的方法进行分析,推荐方案为:对于12 h的PIRRT,若MIC=1 mg/L,万古霉素推荐日剂量为25 mg/kg^[13]。Lewis等^[14]考量了4种PIRRT方式,对其进行“混合”PK/PD分析,万古霉素推荐给药方案为首剂15~20 mg/kg,在PIRRT之后补充维持剂量15 mg/kg,之后依据血药浓度监测结果按照研究所推荐的计算公式进行剂量调整。

2.4 连续性肾脏替代治疗模式纳入研究的万古霉素推荐方案

5篇研究报道了CVVH患者万古霉素的给药方案^[15-19],其中3篇前瞻性研究分别纳入2、7和9例患者^[15-17],基于药物代谢动力学推荐给药方案分别为负荷剂量15~20 mg/kg,24 h后予250~500 mg q12 h、初始剂量25~30 mg/kg,维持剂量为500~750 mg q12 h和基于高通量血滤强度(high-volume haemofiltration, HVHF)的给药方案(HVHF=69 mL \cdot kg $^{-1}$ ·h $^{-1}$,负荷剂量20 mg/kg,维持剂量750 mg q12 h;HVHF

$=100 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 负荷剂量 25 mg/kg , 维持剂量 1000 mg q12 h ; HVHF $=123 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 负荷剂量 30 mg/kg , 维持剂量 1500 mg q12 h 。曾英彤等^[18]对54例患者进行回顾性分析, 推荐依据超滤率(ultrafiltration rate, UFR)给药, 方案为: $\text{UFR} = 30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 1 g qd ; $\text{UFR} = 45 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 负荷剂量 1 g , 维持剂量 0.4 g q12 h ; $\text{UFR} = 60 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 负荷剂量 0.8 g , 维持剂量 0.3 g q12 h 。另1篇研究基于已发表PK模型进行MCS, 以 $\text{AUC/MIC} \geq 400$ 为PK/PD靶标, 针对 $\text{UFR} = 25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 推荐前稀释给药方案为 1.5 g qd ; 后稀释为 1.5 g 负荷剂量, 之后 0.5 g q8 h ^[19]。

2.5 持续非卧床腹膜透析患者纳入研究的万古霉素推荐方案

2篇研究报道了CAPD患者万古霉素的给药方案^[20-21]。1篇研究通过对4例患者药物代谢动力学特征的分析, 推荐给药方案为静脉给药, 负荷剂量 23 mg/kg , 维持剂量 17 mg/kg , 每周1次^[20]。1篇研究通过对两组各6例患者药物代谢动力学特征的分析, 推荐腹腔注射并依据感染部位确定给药方案, 具体为: 治疗非腹腔感染的全身感染, 腹腔注射负荷剂量 30 mg/kg , 维持剂量 7 mg/kg , 每日1次; 治疗腹膜炎, 腹腔注射负荷剂量 30 mg/kg , 之后在每次透析后给予维持剂量 1.5 mg/kg , 每日给药4次^[21]。

2.6 万古霉素给药方案总结

依据各个研究样本量、研究设计及研究最终方案临床使用的方便性, 整合现有研究结果的共性, 对于4类RRT患者万古霉素的给药推荐方案见表1。

3 讨论

目前已有一些研究探讨了不同RRT模式万古霉素的给药方案, 在结果的描述性分析中, 对涉及到的每一类RRT的给药方案都做了介绍, 同时依据各个研究样本量、研究设计及研究最终方案临床使用的方便性, 整合现有研究结果的共性, 对于4类RRT患者万古霉素的给药方案做出了相应的推荐。但是由于各个研究纳入的人群特点、RRT模式与参数等不同, 若临床实际与推荐方案背后的原始研究情景有差异, 建议参考与原始研究中纳入患者的RRT模式、参数更相近的方案。此外, 考虑到RRT患者常存在血流动力学不稳定的情况, 因此在初始经验性给药后开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)至关重要, 并需依据TDM结果及时进行剂量调整。

这一系统分析也发现了现有研究的局限性。从数据收集方式来看, 前瞻性研究多于回顾性研究, 但样本量较小; 回顾性研究虽样本量较大, 但大多基于TDM数据, 平均每例患者血药浓度点较少, 对RRT过程中万古霉素药物代谢动力学特征描述欠佳; 此外许多研究未记录血滤参数及评估患者残余肾功能, 在一定程度上限制了研究结论的外推与应用。多数给药方案是基于药物代谢动力学分析和MCS得到的, 尚需临床数据验证不同给药方案的有效性和安全性。

综上所述, 对于RRT患者万古霉素的给药方案, 目前已有一些研究做出探索可供临床参考, 临床实际使用时推荐参考与原始研究场景相近的方案。由于现有研究在研究设计方面仍存在一些局限性, RRT患者万古霉素的给药方案仍有待高质量研究进一步探索。

表1 各类RRT患者万古霉素的初始给药推荐方案

RRT模式	初始给药推荐方案
间歇RRT	若透析期间给药, 针对高通量和低通量透析器, 负荷剂量分别为 35 和 30 mg/kg , 维持剂量分别为 15.0 和 7.5 mg/kg ; 若透析后给药, 高、低通量透析器的负荷剂量均为 25 mg/kg , 维持剂量分别为 10.0 和 7.5 mg/kg ^[3, 5-11]
混合模式RRT	负荷剂量: $15 \sim 20 \text{ mg/kg}$, 维持剂量: 15 mg/kg ^[12-14]
连续RRT	$\text{UFR} = 25 \sim 35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 维持剂量 0.5 g q12 h ^[15-19]
CAPD	治疗非腹腔感染的全身感染, 腹腔注射负荷剂量 30 mg/kg , 维持剂量 7 mg/kg qd ; 治疗腹膜炎, 腹腔注射负荷剂量 30 mg/kg , 在每次透析后给予维持剂量 1.5 mg/kg , 每日4次 ^[20-21]

注: RRT表示肾脏替代治疗; CAPD表示持续非卧床腹膜透析; UFR表示超滤率

【参考文献】

- [1] Claisse G, Zufferey P J, Trone J C, et al. Predicting the dose of vancomycin in ICU patients receiving different types of RRT therapy: a model-based meta-analytic approach[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(6):1215-1226.
- [2] 赵学智. CRRT中药物剂量的调整[A]. 中华医学会肾脏病学分会. 中华医学会肾脏病学分会2006年学术年会专题讲座[C]. 北京:中华医学会肾脏病学分会,2006:4.
- [3] Zoer J, Schrander-Van D M A, van Dorp W T. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes[J]. *Pharm World Sci*, 1997, 19(4):191-196.
- [4] Ye Z K, Chen Y L, Chen K, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: a Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016,71(11):3020-3025.
- [5] Zelenitsky S A, Ariano R E, Mccrae M L, et al. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(4):527-533.
- [6] Ariano R E, Fine A, Sitar D S, et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(4):681-687.
- [7] Lewis S J, Mueller B. Contemporary vancomycin dosing in chronic hemodialysis (HD) patients does not meet AUC targets: development of a new dosing model using Monte Carlo simulation (MCS)[J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2016, 3 (Suppl):S515.
- [8] Goti V, Chaturvedula A, Fossler M J, et al. Hospitalized patients with and without hemodialysis have markedly different vancomycin pharmacokinetics: a population pharmacokinetic model-based analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(2):212-221.
- [9] Hui K, Patel K, Nalder M, et al. Optimizing vancomycin dosage regimens in relation to high-flux haemodialysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(1):130-134.
- [10] Decker B S, Kays M B, Chambers M, et al. Vancomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short daily hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(11):1981-1987.
- [11] Westra N, Proost J H, Franssen C, et al. Vancomycin pharmacokinetic model development in patients on intermittent on-line hemodiafiltration[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e216801.
- [12] 何建强,朱文芳,罗燕萍,等. 延长的每日血液透析对万古霉素的清除作用[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2010, 20(6):511-513.
- [13] Economou C, Kielstein J T, Czock D, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(2):151-157.
- [14] Lewis S J, Mueller B A. Development of a vancomycin dosing approach for critically ill patients receiving hybrid hemodialysis using Monte Carlo simulation[J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6:2105845257.
- [15] Boereboom F T, Ververs F F, Blankestijn P J, et al. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(10):1100-1104.
- [16] Chaijarnorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, et al. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(2):152-156.
- [17] Escobar L, Andresen M, Downey P, et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume haemofiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(2):163-167.
- [18] 曾英彤,黄碧瑜,邱榆淇,等. 老年透析ICU患者万古霉素群体药动学研究[A]. 广东省药学会. 2017年广东省药师周大会论文集[C]. 广东:广东省药学会,2016:16.
- [19] Charoensareerat T, Chaijarnorn W, Boonpeng A, et al. Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study[J]. *J Crit Care*, 2019, 54:77-82.
- [20] Blevins R D, Halstenson C E, Salem N G, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 25(5):603-606.
- [21] Bunke C M, Aronoff G R, Brier M E, et al. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1983, 34(5):631-637.

收稿日期:2020-05-11 本文编辑:杨昕