剂量使用帕拉米韦。帕拉米韦在国内用药时间多为 1 ~ 5 d,但是在国外常规用药方式为严格按照说明书单剂量给药。有研究[18]显示,单剂量使用帕拉米韦和 5 d 连续口服奥司他韦清除流感病毒的时间分别为(3.71±1.38)d 和(4.75±1.47)d,提示帕拉米韦清除病毒的时间明显短于奥司他韦。另有研究[19]显示,经帕拉米韦单剂量治疗后,在 14 例混合型流感病毒感染患者中,甲型 H3N2 病毒清除率为 57.14%,而甲型 H1N1/09 病毒清除率为 85.71%,提示帕拉米韦清除甲型 H1N1/09 病毒的效果更好。Scott L J[20]研究显示,单剂量静脉滴注帕拉米韦与连续口服 5 d 奥司他韦相比,缓解流感症状的中位数时间分别为 78.0 h 和 81.8 h,说明静脉滴注帕拉米韦疗效并不劣于口服奥司他韦。并且国外相关研究[21]表明,对于季节性流感病毒感染的患者,在病毒学疗效方面,帕拉米韦单剂量给药组和奥司他韦组的平均病毒滴度($\log_{10}TCID_{50}$/mL)相比于基线的变化值分别为 -1.71±1.21 和 -1.63±1.11,P=0.133 7;在安全性方面,两组药物不良反应发生率分别为 14.0% 和 20.0%,结果提示单剂量静脉滴注帕拉米韦可能替代口服 5 d 剂量的奥司他韦。单剂量使用帕拉米韦能够使病毒滴度快速降低的原因:经静脉滴注帕拉米韦后,可以较高浓度直达血液,平均血药浓度比口服标准剂量的奥司他韦高出近 2 个数量级,可能是由帕拉米韦对流感病毒神经氨酸酶的强亲和力所导致,这样可以更有力地杀死病毒[22-23]。另国外多项研究显示,单剂量静脉滴注帕拉米韦或连续口服 5 d 奥司他韦在治疗儿童流感方面的安全性和耐受性良好[24]。并且帕拉米韦单次给药方案简单,对比口服给药对恶心、呕吐、吞咽困难的患者具有潜在的优势,因此帕拉米韦为治疗儿童流感提供了另外一种选择[20]。

本研究尚存在一些局限性:(1)由于纳入的文献数量和样本量较少,不能用漏斗图估计所有结果的潜在发表偏倚。(2)纳入的中文文献尚缺少单次使用帕拉米韦的有效率,并且静脉治疗的剂量和持续时间在不同研究中存在差异,导致结果存在一定的偏倚。因此,需要更多的国内大规模帕拉米韦单次用药的 RCT 研究对结论进一步验证。

参考文献:

[1] 国家卫生健康委办公厅. 流行性感冒诊疗方案(2020 年版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(5): 385-390.

[2] 马宇廷, 邹映雪. 儿童流感病毒感染的临床特征研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(6): 1179-1182.

[3] 高岩, 刘宗英, 李卓荣. 抗流感病毒药物研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(6): 533-539.

[4] 陈圣洁, 徐梅先, 李成玲, 等. 帕拉米韦对比奥司他韦治疗流行性感冒合并热性惊厥患儿的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2020, 31(1): 75-80.

[5] 王新花, 万静, 吴青, 等. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床疗效及药物经济学对比的 Meta 分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2020, 28(11): 77-82.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中国药物经济学评价指南(2019 版)[S/OL]. (2019-07-06)[2020-12-20]. http://www.doc88.com/p-87516994700123.html.

[7] 吴映秀, 李辉标, 陈慕媛, 等. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1106-1113.

[8] 邰东梅. 喜炎平联合阿糖腺苷治疗儿童病毒性脑炎疗效 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 143-148.

[9] 安志华, 张古英, 东蕾, 等. 帕拉米韦治疗儿童流感合并肺炎的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(10): 153-156.

[10] 陈圣洁, 戴兰芬, 李丹丹, 等. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童流感病毒肺炎的成本-效果分析[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 215-218.

[11] 陈烨, 邓慧玲, 王军, 等. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童甲型流感的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(9): 14-15.

[12] 陈振华. 帕拉米韦注射液治疗儿童流感的临床疗效分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(8): 76-79.

[13] 李明, 马红超, 董冰, 等. 帕拉米韦氯化钠注射液治疗儿童流行性感冒的疗效观察[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2): 128-131.

[14] 刘艳. 帕拉米韦氯化钠注射液治疗小儿流行性感冒的效果观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(6): 89-90.

[15] 王周菊, 林菁. 帕拉米韦氯化钠注射液治疗小儿流行性感冒并发肺炎的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(10): 135-137.

[16] 哈娜, 海鑫. 米卡芬净治疗侵袭性真菌感染的循证药物经济学分析[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(6): 35-42.

[17] 丁敏, 亢锴. 奥曲肽治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效和药物经济学评价[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 14-16.

[18] TAKEMOTO Y, ASAI T, IKEZOE I, et al. Clinical effects of oseltamivir, zanamivir, laninamivir and peramivir on seasonal influenza infection in outpatients in Japan during the winter of 2012-2013 [J]. Chemotherapy, 2013, 59(5): 373-378.

[19] SUGAYA N, SAKAI-TAGAWA Y, BAMBA M, et al. Comparison between virus shedding and fever duration after treating children with pandemic A H1N1/09 and children with A H3N2 with a neuraminidase inhibitor [J]. Antiviral therapy, 2015, 20(1): 49-55.

[20] SCOTT L J. Peramivir: a review in uncomplicated influenza [J]. Drugs, 2018, 78(13): 1363-1370.

[21] KOHNO S, YEN M Y, CHEONG H J, et al. Phase Ⅲ randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011, 55(11): 5267-5276.

[22] 刘秀菊, 董维冲, 郭鹏辉, 等. 帕拉米韦治疗流感的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 899-903.

[23] KOHNO S, KIDA H, MIZUGUCHI M, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, 54(11): 4568-4574.

[24] VANCHIERE J, PLUUKETT S, ANNAMALAI R, et al. Single dose iv peramivir is safe and effective in the treatment of pediatric influenza [J]. Open forum infectious diseases, 2017, 4(Suppl 1): S694.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-02-25　修回日期:2021-05-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.02.004

· 论著 ·

万古霉素治疗儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌骨关节感染血药浓度、24 小时药时曲线下面积与临床结局的相关性

梁碧怡,卢凤珊,杨惠霞(佛山市中医院,广东佛山 528000)

[摘要]**目的**:研究耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)骨关节感染患儿的万古霉素谷浓度(C_{min})、给药 24 小时药时曲线下面积(AUC_{24})与最低抑菌浓度(MIC)比值与临床结局的关系。**方法**:选取 2015 年 1 月至 2020 年 6 月在佛山市中医院接受万古霉素治疗的 MRSA 骨关节感染儿童患者为研究对象,采集患儿基本信息、临床疗效、万古霉素 C_{min}、AUC_{24} 以及 MIC 等数据,分析不同万古霉素血药谷浓度区间、AUC_{24}/MIC 区间与临床疗效及不良反应发生率的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线研究 C_{min}、AUC_{24}/MIC 与临床疗效的相关性。**结果**:共 30 例患儿纳入研究,C_{min}>10 mg/L 组的治愈率(66.67%)与 C_{min}<10 mg/L 组(48.15%)比较差异无统计学意义(P>0.05)。AUC_{24}/MIC≥400 组的治愈率为 81.82%,高于 AUC_{24}/MIC<400 组的 31.58%(P<0.05)。ROC 曲线中,C_{min} 的 ROC 曲线下面积(0.92)较大。万古霉素血药谷浓度分组间的不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**:MRSA 骨关节感染儿童患者的万古霉素 C_{min}≥10 mg/L 并非是达到最佳疗效的必要条件,但万古霉素谷浓度需维持在 5.25 mg/L 以上;为保证疗效,有必要使 AUC_{24}/MIC≥400。但本研究涉及病例数较少,最佳血药谷浓度范围仍需进一步验证。

[关键词]万古霉素;骨关节感染;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;血药谷浓度;儿童
[中图分类号]R978.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)02-0013-04

Correlation between Blood Concentration, 24-Hour Drug Time Area under the Curve and Clinical Outcome in Children with Orthopedic Infection Induced by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*

Liang Biyi, Lu Fengshan, Yang Huixia (*Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Foshan* 528000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To study the correlation between trough concentration (C_{min}) of vancomycin, ratio of 24-hour drug time area under the curve (AUC_{24}) and minimal inhibitory concentration (MIC), and clinical outcome in children with orthopedic infection induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Methods**: Children with orthopedic infection induced by MRSA who received vancomycin in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from Jan. 2015 to Jun. 2020 were selected as the research objects. General information, clinical efficacy, C_{min} of vancomycin, AUC_{24} and MIC were collected. Correlation between different C_{min} of vancomycin interval, AUC_{24}/MIC interval and clinical efficacy and incidence of adverse drug reactions was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to study the correlation between C_{min} and AUC_{24}/MIC and clinical efficacy. **Results**: A total of 30 children were enrolled. There was no significant difference in the cure rate between the C_{min}>10 mg/L group (66.67%) and the C_{min}<10 mg/L group (48.15%, P>0.05). The cure rate of AUC_{24}/MIC ≥400 group was 81.82%, significantly higher than 31.58% of AUC_{24}/MIC <400 group (P<0.05). In the ROC curve, the area (0.92) under the ROC curve of C_{min} was larger. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among different C_{min} of vancomycin groups (P>0.05). **Conclusion**: C_{min} of vancomycin ≥10 mg/L in children with orthopedic infection induced by MRSA is not necessary for optimal efficacy, yet C_{min} of vancomycin need to be maintained above 5.25 mg/L. To ensure efficacy, AUC_{24}/MIC ≥400 is necessary. However, the sample size in this study is small and the optimal C_{min} still needs further validation.

[**Keywords**]vancomycin; orthopedic infection; methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; trough concentration; children

万古霉素为糖肽类抗菌药物,对大多数革兰阳性球菌、杆菌均有抗菌作用,但革兰阴性菌对其天然耐药,临床上主要用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCON)以及耐药肠球菌所引起的感染。美国感染病学会(IDSA)推荐,MRSA 引起的血流感染、肺炎、骨关节感染等均首选万古霉素治疗[1]。2009 年美国医院系统药师协会(ASHP)、美国感染病学会(IDSA)联合发布了《成人万古霉素监测指南》,推荐万古霉素用于特殊人群,严重 MRSA 感染时需进行血药谷浓度(C_{min})监测[2]。2015 年中国药理学会发布的《中国万古霉素治疗药物监测指南》推荐监测万古霉素血药谷浓度以提高疗效和降低肾毒性[3]。对于一般成人患者,推荐万古霉素目标谷浓度维持在 10~15 mg/L;对于严重 MRSA 感染的成人患者,建议万古霉素目标谷浓度维持在 15~20 mg/L[2-3]。但对于儿童患者,万古霉素谷浓度的目标值各指南并没有明确的建议。有文献指出,目前关于万古霉素

基金项目:2018 年佛山市科学技术局科研项目,编号 2018AB001751。
作者简介:梁碧怡(1983.12-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: biyiliang@hotmail.com。

血药浓度目标值的建议都是基于成人患者的临床数据,可能并不能简单拓展用于儿童患者[4];美国的 MRSA 指南亦指出目前指导儿童万古霉素剂量调整的资料有限,针对儿童万古霉素谷浓度在 15 ~ 20 mg/L 的有效性及安全性评价仍需更多研究[1]。

2020 年 ASHP、IDSA 等联合发布《万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测指南》[5],对 2009 年的指南进行了更新,推荐对于成人重症 MRSA 感染患者使用曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC/MIC)代替血药谷浓度作为监测目标,且目标值为 24 小时药时曲线下面积(AUC_{24})/MIC≥400;对于重症 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)的儿童患者,根据成人数据外推目标值亦为 AUC_{24}/MIC≥400。但该指南同时指出对于非重症 MRSA 感染的患者,目前没有足够的证据证明应使用血药谷浓度还是 AUC_{24}/MIC 进行万古霉素监测。本研究通过对骨科非重症 MRSA 感染儿童患者不同万古霉素谷浓度、AUC_{24}/MIC 范围与治愈率的相关性进行分析,为 MRSA 骨关节感染的儿童患者安全、合理使用万古霉素提供参考。

1　资料和方法

1.1　研究对象

选取 2015 年 1 月至 2020 年 6 月在佛山市中医院小儿骨科住院接受万古霉素静脉输注抗感染治疗、病原学检测结果为 MRSA 的儿童骨科感染患者为研究对象。

纳入标准:骨科感染患儿,病种包括急性化脓性骨髓炎、慢性化脓性骨髓炎、化脓性关节炎以及骨折术后感染等;年龄 3 ~ 14 岁;病原学检测结果为 MRSA,接受万古霉素静脉输注治疗,至少进行 1 次万古霉素稳态谷浓度检测。

排除标准:脓毒血症需转入重症监护室进行治疗者,肾移植、慢性肾功能不全及疗程不足自动出院者。若因不良反应中断疗程的不纳入疗效统计,但计入不良反应。

1.2　药品及检测方法

注射用盐酸万古霉素[稳可信,希腊 VIANEX S. A. (PLANT C),每瓶 500 mg,注册证号 H20140174];注射用盐酸万古霉素(浙江医药股份有限公司,每瓶 0.5 g,国药准字 H20033366)。使用均相酶免疫法检测万古霉素血药浓度。

1.3　研究方法

1.3.1　*数据收集*　由临床药师导出使用万古霉素的病例资料,根据纳入标准和排除标准筛选病例。收集患儿的基本信息及万古霉素用药相关信息,包括性别、年龄、体质量、万古霉素给药剂量、给药间隔、血药谷浓度以及治疗过程中是否发生不良反应等。

1.3.2　*C_{min}监测及 AUC_{24}计算方法*　按照《中国万古霉素治疗药物监测指南》[3],于首次给药 48 h 后开始进行血药浓度检测,每次抽血时间为给药前 30 min。当 1 例患儿有多个血药谷浓度结果时,取经过剂量调整后的最终万古霉素谷浓度结果。

使用个体化给药辅助决策系统(JPKD)中的贝叶斯法计算每个患儿的万古霉素清除率(CL_V),根据药物代谢动力学公式 AUC = 万古霉素日剂量/CL_V 计算。2020 年的万古霉素监测指南推荐使用贝叶斯软件程序监测 AUC[5],而 JPKD 为一款内嵌了贝叶斯法计算药物代谢动力学参数的个体化给药软件[6],故可用于计算 AUC。

1.3.3　*疗效评价标准*　根据病程记录、相关检验、检查结果,由小儿骨科医师根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[7]评价疗效。如急性化脓性骨髓炎的疗效评价标准为:治疗后,全身和局部症状消失,手术后伤口愈合,功能恢复正常,血常规正常,X 线片无明显骨质破坏或死骨形成为治愈;全身情况好转,体温、血常规接近正常,局部炎症基本消退,X 线片可见有蜂窝状骨破坏,但无死骨形成为好转;临床症状及实验室检查结果未见好转或恶化为无效。其中,好转和无效均归为未治愈,治愈和好转归为有效。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。分别以 C_{min}、AUC_{24}、AUC_{24}/MIC 作为治愈预测因子,使用 SigmaPlot 12.5 绘制受试者工作特征(ROC)曲线。

2　结果

2.1　一般资料及不良反应发生情况

共有 31 例患儿符合纳入标准,1 例患儿在治疗过程中因出现药物热、白细胞减少,需中断治疗,不纳入疗效结果统计;1 例患儿因滴速过快出现皮疹,调整滴速后好转,可完成全疗程,最终结果纳入疗效统计。31 例患儿中,男 11 例,女 20 例;年龄(8.49 ± 3.90)岁;体质量(29.48±13.04)kg。万古霉素给药剂量为(43.79±9.59)mg/(kg · d),其中<40 mg/(kg · d)9 例(29.03%),40 ~ 60 mg/(kg · d)20 例(64.52%),>60 mg/(kg · d)2 例(6.45%);万古霉素血药谷浓度为(6.72 ± 4.40)mg/L,其中<5 mg/L 13 例(41.94%),5 ~ 10 mg/L 15 例(48.39%),>10 mg/L 3 例(9.68%)。31 例患儿培养得到的 MRSA 的 MIC = 0.5 mg/L 的例数为 11 例(35.48%),MIC = 1.0 mg/L 的例数为 20 例(64.52%)。

2.2　万古霉素血药谷浓度与疗效的关系

30 例患儿最终临床结果为治愈 15 例(50.0%),好转 11 例(36.67%),无效 4 例(13.33%)。由于一般成人患者推荐万古霉素目标谷浓度维持在 10 ~ 15 mg/L[2-3]。因此本研究以血药谷浓度 10 mg/L 作为分界点,比较各血药谷浓度分组间有效率、治愈率的差异。结果显示,血药谷浓度>10 mg/L 组的治愈率、有效率与<10 mg/L 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 以血药谷浓度为 10 mg/L 划分时两组间的治愈率比较

分组	治愈/例(%)	未治愈/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	年龄/岁	体质量/kg
<10 mg/L	13(48.15)	14(51.85)	23(85.18)	4(14.82)	8.71±3.83	30.56±13.00
≥10 mg/L	2(66.67)	1(33.33)	3(100.00)	0(0.00)	5.67±2.73	16.67±9.46
χ^2 或 t	0.370		0.513		0.328	1.786
P	>0.05		>0.05		>0.05	>0.05

2.3 24 小时药时下曲线面积与疗效的关系

考虑 2020 年 ASHP、IDSA 等联合发布《万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测指南》[5],推荐对于重症 MRSA 感染的儿童患者,万古霉素监测目标值为 AUC_{24}/MIC≥400。因此本研究将 AUC_{24}/MIC 为 400 为分界点,将病例分成两组,比较 AUC_{24}/MIC≥400 组与 AUC_{24}/MIC<400 组治愈率、有效率。两组间的有效率比较差异无统计学意义(P>0.05)。但 AUC_{24}/MIC≥400 组(81.82%)治愈率明显高于 AUC_{24}/MIC<400 组(31.58%),差异有统计学意义(P<0.05)。两组患儿年龄、体质量比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.4 万古霉素血药谷浓度和 24 小时药时曲线下面积与疗效的相关性分析

以 C_{min}、AUC_{24}/MIC 作为临床疗效预测因子的 ROC 曲线,见图 1。血药谷浓度 C_{min} 的 ROC 曲线下面积较大(0.92),差异无统计学意义(P>0.05)。当约登指数最大时对应 ROC 曲线上的 C_{min} 的值为 5.25,此时对疗效结果预测的灵敏度为 92.86%,特异性为 87.50%。见表 3。

表 2 不同 AUC_{24}/MIC 分组治愈率比较

分组	治愈/例(%)	未治愈/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	年龄/岁	体质量/kg
AUC_{24}/MIC<400	6(31.58)	13(68.42)	15(78.95)	4(21.05)	8.45±4.32	28.36±16.00
AUC_{24}/MIC≥400	9(81.82)	2(18.18)	11(100.00)	0(0.00)	8.38±3.82	29.63±11.84
χ^2 或 t	7.033		2.672		0.045	−0.229
P	<0.05		>0.05		>0.05	>0.05

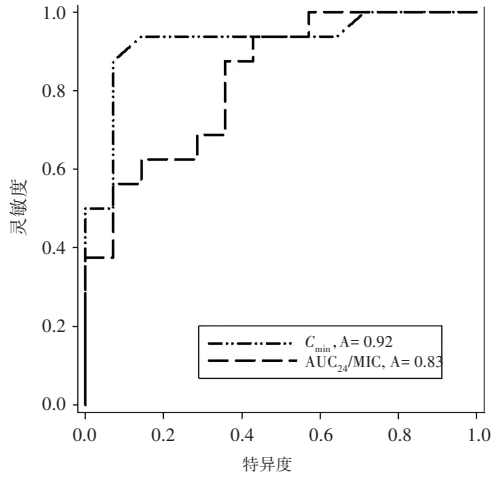


图 1 万古霉素血药谷浓度、AUC_{24}/MIC 对预测临床疗效的 ROC 曲线图

表 3 万古霉素体内各参数对治愈情况的 ROC 曲线

参数	ROC 曲线下面积	95% CI	P	两者间曲线下面积差值及 P 值
C_{min}	0.92	0.82,1.03	<0.01	0.094,>0.05
AUC_{24}/MIC	0.83	0.68,0.98	<0.01	

2.5 不良反应发生率与血药浓度的关系

本研究 31 例患儿中共 2 例发生不良反应:1 例患儿在治疗过程中因出现药物热、白细胞减少,需中断治疗;另 1 例患儿静脉滴注万古霉素过程中因滴速过快出现皮疹,调整滴速后好转可继续用药。总体不良反应发生率为 6.45%,2 例发生不良反应患儿的万古霉素血药谷浓度分布区间均为<10 mg/L。不同浓度分组间不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

2020 年《万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测指南》[5] 建议,对于儿童重症 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)的治疗目标值为 AUC/MIC≥400。但该指南同时指出,对于非重症 MRSA 感染的患者,目前没有足够的证据建议仅使用万古霉素血药谷浓度还是 AUC/MIC 进行万古霉素剂量调整。

对于万古霉素血药谷浓度,Frymoyer A 等[8] 研究显示,当万古霉素 MIC≤1 mg/L 时,万古霉素血药谷浓度即使为 7 ~ 10 mg/L,有 90% 的儿童可使万古霉素的 AUC/MIC>400,达到理想的治疗效果。韩国 Yoo R N 等[4] 的一项针对 ICU 中 MRSA 感染的儿童患者研究结果显示,万古霉素血药谷浓度<10 mg/L 对早期细菌清除率有影响,但并不显著影响 30 d 病死率和复发率。McNeil J C 等[9] 的研究表明,对于骨关节感染的儿童患者,万古霉素血药谷浓度>15 mg/L 对改善临床结果没有相关性。而曹璐等[10] 的 Meta 分析结果则是万古霉素血药谷浓度≤10 mg/L,临床治疗效果欠佳;谷浓度>15 mg/L,临床治疗效果与 10 ~ 15 mg/L 相当但不良反应发生率高,故谷浓度在 10 ~ 15 mg/L 比较合适。本研究中 30 例骨科 MRSA 感染的儿童患者中,血药谷浓度>10 mg/L 的病例组治愈率、有效率与血药谷浓度<10 mg/L 的病例组比较,差异无统计学意义(P>0.05),提示对于一般骨科 MRSA 感染的儿童患者,万古霉素血药谷浓度>10 mg/L 并非是达到最佳疗效的必要条件。对临床结

果预测的 ROC 曲线,万古霉素谷浓度最大约登指数对应的浓度为 5.25 mg/L,表明在本研究中,万古霉素谷浓度至少需维持在 5.25 mg/L 以上,才有较好的临床疗效。本研究中,AUC_{24}/MIC≥400 组的治愈率(81.82%)明显高于 AUC_{24}/MIC<400 组(31.58%),差异有统计学意义(P<0.05),可见当可计算 AUC_{24}/MIC 时,为保证疗效,有必要使 AUC_{24}/MIC≥400。

本研究还使用 ROC 曲线分析了万古霉素血药谷浓度、AUC_{24}/MIC 与临床结果的相关性,结果显示血药谷浓度与临床结果的相关性最大,但两者 ROC 曲线下面积比较差异无统计学意义(P>0.05),故本研究不能得出万古霉素血药谷浓度与 AUC_{24}/MIC 哪个指标更适用于骨科儿童患者万古霉素血药浓度监测。

本研究收集的病例数较少,尤其是血药谷浓度>10 mg/L 的病例数不多,可能对结果产生影响,故研究结论还有待进一步验证。因此,我们下一步的目标是收集更多的病例资料,探讨对于骨科儿童患者万古霉素剂量与血药谷浓度、AUC_{24}/MIC、疗效及不良反应之间的关系,为儿童患者安全有效使用万古霉素提供更进一步的证据。

参考文献:

[1] LIU C, BAYER A, SARA E, 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: executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.

[2] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98.

[3] 翟所迪, 贺蓓, 王睿, 等.《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1633-1636.

[4] YOO R N, KIM S H, LEE J. Impact of initial vancomycin trough concentration on clinical and microbiological outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in children [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(1): 22-28.

[5] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, 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]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864.

[6] 林良沫, 符祥俊, 陈君, 等. 个体化给药辅助决策系统 JPKD 和 SmartDose 在万古霉素个体化给药中的应用[J]. 中国药房, 2019, 30(19): 2690-2695.

[7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 399.

[8] FRYMOYER A, GUQLIELMO B J, HERSH A L. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(10): 1077-1079.

[9] MCNEIL J C, KAPLAN S L, VALLEJO J G. The influence of the route of antibiotic administration, methicillin susceptibility, vancomycin duration and serum trough concentration on outcomes of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremic osteoarticular infection [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(6): 572-577.

[10] 曹璐, 薛学财, 文爱东, 等. 儿童万古霉素血药谷浓度与临床结局相关性的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(4): 299-305.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-02-08　修回日期:2021-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.02.005

· 论著 ·

临床药师参与 1 例儿童化疗导致突破性恶心呕吐的治疗体会

程艺[1,2], 黄亮[2], 陈敏[2](1. 重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆　400014; 2. 四川大学华西第二医院, 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都　610041)

[摘要]目的: 通过临床药师参与 1 例化疗导致突破性恶心呕吐的治疗,了解儿童化疗导致恶心呕吐的类型、初始止吐方案的选择以及突破性呕吐、难治性呕吐的药物选择及用药监护。**方法:** 临床药师与医师共同讨论病例,协助制定治疗方案,关注方案实施过程。**结果:** 结合临床药师会诊建议,医师调整治疗方案后患儿恶心呕吐症状逐渐减轻,身体状况良好后出院。**结论:** 临床药师参与临床治疗全过程,全面查找资料,协助医师调整用药,有利于发挥药师在治疗团队中的作用。

[关键词] 临床药师; 化疗; 恶心; 呕吐; 药学监护

[中图分类号] R969.3　　**[文献标识码]** A　　**[文章编号]** 1672-108X(2022)02-0016-04

作者简介: 程艺(1991.03-), 女, 大学本科, 药师, 主要从事儿童抗肿瘤临床药学工作, E-mail: 1540283236@qq.com。

通讯作者: 陈敏(1988.06-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事儿童抗肿瘤临床药学工作, E-mail: cdcm1229@163.com。