个体化给药方案对重症患者万古霉素血药谷浓度和肾功能的影响Δ

彭怀东[1*]，张瑞昌[2]，郭诗静[3]，杨其霖[2]，孙秀漫[1]，赖泽群[4]，王若伦[1#]（1.广州医科大学附属第二医院药学部，广州 510260；2.广州医科大学附属第二医院重症医学科，广州 510260；3.中山大学孙逸仙纪念医院药学部，广州 510030；4.惠阳三和医院药学部，广东 惠州 516211）

中图分类号 R969；R978.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）13-1611-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.13



摘 要 目的 考察个体化给药方案对重症患者万古霉素血药谷浓度（以下简称“谷浓度”）和肾功能的影响。**方法** 临床药师参考相关指南推荐和Vancomycin Calculator软件计算结果，以体质量和肌酐清除率为自变量制定包含了负荷剂量和维持剂量的重症患者万古霉素个体化给药方案。采用回顾性研究方法，选取2018年7月－2021年12月入住广州医科大学附属第二医院重症医学科使用该方案的患者作为试验组，将该科室2015年1月－2018年6月应用万古霉素治疗并行血药浓度监测的患者作为对照组，比较2组患者万古霉素谷浓度的分布差异和用药后急性肾损伤（AKI）的发生率，并分析试验组患者血肌酐的变化情况。**结果** 试验组纳入197例患者，对照组纳入144例患者。2组患者的性别、年龄、体质量、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ评分、慢性肾功能不全患者占比等临床资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。2组患者主要的感染部位（包括肺部、尿路、腹腔、血流、中枢神经系统）占比和治疗类型（目标治疗/经验性治疗）占比的差异均无统计学意义（$P>0.05$）。2组患者万古霉素理想谷浓度（15～20 μg/mL）的达标率和谷浓度＞20 μg/mL的患者占比差异均无统计学意义（$P>0.05$），而目标谷浓度（10～20 μg/mL）的达标率和谷浓度＜10 μg/mL的患者占比差异均有统计学意义（$P<0.05$）。试验组合并慢性肾功能不全患者目标谷浓度的达标率显著高于对照组（$P<0.05$）。2组患者用药后AKI的发生率、万古霉素相关AKI的发生率差异均无统计学意义（$P>0.05$）。用药时间≥7 d的试验组患者在用药第7天时的血肌酐水平较用药第3天时显著升高（$P<0.05$）。**结论** 该个体化给药方案能够提高重症患者尤其是合并慢性肾功能不全的重症患者万古霉素首次规范监测时目标谷浓度的达标率，且与既往经验性用药相比不增加重症患者肾损伤的风险。

关键词 万古霉素；重症患者；个体化给药方案；治疗药物监测；血药谷浓度；肾功能

Effects of individualized dosing regimen on blood trough concentration of vancomycin and renal function in critically ill patients

PENG Huaidong[1], ZHANG Ruichang[2], GUO Shijing[3], YANG Qilin[2], SUN Xiuman[1], LAI Zequn[4], WANG Ruolun[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 2. Dept. of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 3. Dept. of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510030, China; 4. Dept. of Pharmacy, Huiyang Sanhe Hospital, Guangdong Huizhou 516211, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the effects of individualized dosing regimen on blood trough concentration of vancomycin and renal function in critically ill patients. **METHODS** According to relevant guidelines and the results of Vancomycin Calculator, clinical pharmacists formulated an individualized dosing regimen of vancomycin including loading dose and maintenance dose for critically ill patients based on the two independent variables of body weight and creatinine clearance rate. Using the method of retrospective study, patients who were admitted to the department of intensive care unit (ICU) of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University and used the regimen from July 2018 to December 2021 were selected as the trial group, and patients who were treated with vancomycin and received blood drug concentration monitoring

Δ **基金项目** 广州市卫生健康科技项目（No.20211A010061）；广东省医学科学技术研究基金项目（No.B2022028）

＊ **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：020-34152376。E-mail：phdloveyou@163.com

＃ **通信作者** 主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学、药事管理。电话：020-34152377。E-mail：wangruolun@126.com

in ICU from January 2015 to June 2018 were recruited in the control group. The difference in trough concentration distribution and the incidence of acute kidney injury (AKI) after medication were compared between the two groups, the change of serum creatinine before and after medication in the trial group was analyzed. **RESULTS** Totally 197 patients were included in the trial group and 144 patients were in the control group. There was no significant difference between the two groups in the clinical information (gender, age, body weight, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ score, the proportion of patients with renal insufficiency, etc.) ($P>0.05$). The proportions of major infection sites (including lung, urinary, abdominal, blood and central nervous system) and treatment type (target or empirical treatment) also had no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the attainment rate of ideal trough concentration (15-20 μg/mL) and the proportion of patients with trough concentration >20 μg/mL between the two groups ($P>0.05$), while the attainment rate of target trough concentration (10-20 μg/mL) and the proportion of patients with trough concentration <10 μg/mL were significantly different between the two groups ($P<0.05$). The attainment rate of target trough concentration in patients with chronic renal insufficiency in trial group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of AKI and vancomycin-associated AKI between the two groups ($P>0.05$). In the trial group with medication duration ≥7 days, the level of serum creatinine on the 7th day of treatment was increased significantly, compared with that on the 3rd day of treatment ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** This individualized dosing regimen can improve the attainment rate of target trough concentration of vancomycin in critically ill patients, especially those with chronic renal insufficiency, during the first standardized monitoring, and not increase the risk of renal injury compared with previous empirical medication.

KEYWORDS vancomycin; critically ill patients; individualized dosing regimen; therapeutic drug monitoring; blood trough concentration; renal function

严重的革兰氏阳性球菌感染，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）感染在重症监护治疗病房（intensive care unit，ICU）中的发生率和病死率均较高[1-2]。目前，万古霉素仍是多个指南推荐的用于治疗MRSA感染的一线药物[3-5]。万古霉素是一种具有较长抗生素后效应的时间依赖性杀菌剂，其临床疗效和肾毒性与其血药谷浓度（以下简称“谷浓度”）密切相关。尽管2020年美国卫生系统药师协会、美国感染病学会、儿童感染性疾病学会和感染性疾病药师学会联合发表的《万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测指南》中不再单纯推荐以稳态谷浓度（10～20 μg/mL）为药效学目标，而推荐监测血药浓度-时间曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC），并以AUC与最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）的比值为400～600作为个体化给药的目标靶值[3]，但是获取AUC比获取谷浓度难，特别是在医疗资源不足的地区。因此，综合考虑有效性、可行性和适用性，目前谷浓度仍是万古霉素疗效和不良反应较好的预测指标[6]。国内外多个指南推荐万古霉素用于严重感染时的目标谷浓度范围为10～20 μg/mL[6-9]，最好控制在15～20 μg/mL（理想谷浓度范围）[9-11]。

由于重症患者常合并高龄、低蛋白血症、多器官功能障碍、特殊治疗手段[如连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）]等因素，使得万古霉素在重症患者体内的分布、排泄明显有别于普通患者。对于重症患者，由医师经验性常规用药常常达不到理想的谷浓度[12]，因而如何提高谷浓度的达标率是万古霉素临床应用研究的难点和热点。Vancomycin Calculator（https://clincalc.com/Vancomycin/）是可开放获取的经典药动学软件，在该软件中设定目标谷浓度范围、是否给予负荷剂量和表观分布容积参数，并输入患者的基本信息（包括体质量、性别、身高、年龄、血肌酐水平等）后，可计算出该软件推荐的万古霉素初始剂量、维持剂量、给药频次和输注时间等数据。广州医科大学附属第二医院（以下简称“我院”）临床药师根据万古霉素的药动学/药效学特点，参考相关指南推荐和Vancomycin Calculator软件计算结果[13]，制定出重症患者万古霉素个体化给药方案，并以谷浓度分布和肾功能变化来探讨该方案用于重症患者的效果和安全性，旨在为重症患者的万古霉素个体化给药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）性别不限；（2）年龄18～80岁；（3）体质量40～90 kg；（4）临床怀疑或证实存在严重的革兰氏阳性球菌感染，预计使用万古霉素治疗>48 h。本研究的排除标准为：（1）非首次使用万古霉素，且上次用药距本次用药的时间<72 h；（2）用药期间行肾脏替代治疗；（3）孕、产妇；（4）终末期疾病濒临死亡者；（5）既往发生过万古霉素相关不良反应。

1.2 研究方案

本研究采用回顾性研究的方法。研究方案经我院临床研究与应用伦理委员会批准（批件号为2021-hs-34）；重症患者应用万古霉素首剂25～30 mg/kg的负荷

剂量和不超过4 g/d的维持剂量均由我院重症医学科进行超药物说明书用药申请，并获得我院药物治疗与药事管理委员会批准。

1.2.1　制定个体化给药方案推荐表与分组

使用Vancomycin Calculator软件计算不同体质量和肌酐清除率的患者的万古霉素用法用量；根据计算结果并结合临床用药习惯，同时参考相关指南推荐，制定适用于重症患者的万古霉素个体化给药方案推荐表（表1），包括首剂负荷剂量和维持剂量方案。其中，负荷剂量以25 mg/kg计算[3,6]；维持剂量以稳态谷浓度15～20 μg/mL为药效学目标[9－11]，将表观分布容积设定为0.7 L/kg[14－15]。

临床实践时由临床医师自主选择是否按照该给药方案推荐表对重症患者给予万古霉素治疗，将2018年7月－2021年12月入住我院重症医学科、按照该推荐表给药、首次监测抽血时间为第4剂或第5剂给药前30 min内且符合上述纳入和排除标准的病例纳入试验组。同时，本研究遵循有利原则，未设置同期经验性用药对照组，而是回顾性分析2015年1月－2018年6月我院重症医学科使用万古霉素治疗并行血药浓度监测的病例，将首次监测抽血时间为第4剂或第5剂给药前30 min内并符合上述纳入和排除标准的患者纳入对照组。

1.2.2　分析患者临床资料和万古霉素谷浓度监测结果

收集2组患者的临床资料，包括性别，年龄，身高，体质量，急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分，主要感染部位，万古霉素治疗前的血清白蛋白（serum albumin，ALB）、血肌酐水平和治疗第3、7天时的血肌酐水平，以及万古霉素的用法、用量和谷浓度监测结果。根据用药前有无革兰氏阳性球菌的病原学培养结果，将万古霉素治疗类型分为目标治疗和经验性治疗。

1.2.3　考察患者肾功能情况

根据患者既往病史、入院诊断和入院后血肌酐检查结果，判断患者是否合并肾功能不全。以改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）推荐的急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）诊断和分级标准中的“48 h内血肌酐上升≥26.5 μmol/L或7 d内血肌酐上升幅度超过基线值的50%”[16]判断患者使用万古霉素治疗后是否发生AKI。排除其他影响因素或停用万古霉素后患者肾功能好转，则认为患者用药后发生的AKI为万古霉素相关AKI。

1.3　统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料以例数或构成比表示，组间比较采用χ^2检验。计量资料使用Shapiro-Wilk检验是否符合正态分布，对符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　2组患者临床资料比较结果

试验组共纳入197例患者，对照组共纳入144例患者。2组患者的性别、年龄、体质量、APACHE Ⅱ评分等临床资料比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。2组患者主要的感染部位（包括肺部、尿路、腹腔、血流、中枢神经系统）占比和治疗类型的占比的差异也均无统计学意义（$P>0.05$）。虽然2组患者的血肌酐水平差异有统计学意义（$P<0.05$），但2组合并慢性肾功能不全患者占比的差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

2.2　2组患者万古霉素谷浓度监测结果及分析

2组患者万古霉素谷浓度分布情况见表3。由表3可知，尽管试验组万古霉素谷浓度为10～<15 μg/mL和15～20 μg/mL的患者占比均高于对照组，但是2组间差异均无统计学意义（$P>0.05$）。若以10～20 μg/mL为重症患者万古霉素目标谷浓度范围，则试验组患者的目标谷浓度达标率显著高于对照组（60.40% vs. 47.93%，$P=0.022$）。此外，试验组万古霉素谷浓度<10 μg/mL的患者占比为17.26%，显著低于对照组的31.25%（$P<0.05$）。

通过考察不同变量对万古霉素目标谷浓度达标率[达标率（%）＝某变量达标例数/该变量对应患者总例数×100%]的影响可知，试验组中合并慢性肾功能不全患者的万古霉素目标谷浓度达标率显著高于对照组

表1　重症患者万古霉素个体化给药方案推荐表

体质量/kg	负荷剂量/g	肌酐清除率/（mL/min）								
		0～10.0	>10.0～20.0	>20.0～30.0	>30.0～40.0	>40.0～50.0	>50.0～60.0	>60.0～70.0	>70.0～80.0	>80.0
40.0～45.0	1.00	0.25 g，q48 h	0.25 g，qd	0.50 g，qd	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.50 g，q12 h	0.50 g，q12 h	0.75 g，q12 h
>45.0～50.0	1.25	0.25 g，q48 h	0.30 g，qd	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.50 g，q12 h	0.50 g，q12 h	0.75 g，q12 h	0.75 g，q12 h
>50.0～55.0	1.25	0.25 g，q48 h	0.30 g，qd	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.50 g，q12 h	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h
>55.0～60.0	1.50	0.25 g，q48 h	0.40 g，qd	0.60 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h
>60.0～65.0	1.50	0.50 g，q48 h	0.40 g，qd	0.70 g，qd	0.50 g，q12 h	0.60 g，q12 h	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h
>65.0～70.0	1.75	0.50 g，q48 h	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h
>70.0～75.0	1.75	0.50 g，q48 h	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.75 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.25 g，q12 h
>75.0～80.0	2.00	0.50 g，q48 h	0.50 g，qd	0.75 g，qd	0.50 g，q12 h	0.75 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.25 g，q12 h
>80.0～85.0	2.00	0.50 g，q48 h	0.60 g，qd	0.75 g，qd	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.25 g，q12 h	1.25 g，q12 h
>85.0～90.0	2.25	0.50 g，q48 h	0.70 g，qd	1.00 g，qd	0.60 g，q12 h	0.75 g，q12 h	1.00 g，q12 h	1.25 g，q12 h	1.25 g，q12 h	1.00 g，q8 h

表2　2组患者的临床资料比较

指标	试验组（n=197）	对照组（n=144）	P
性别（男/女）/例	117/80	79/65	0.403
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	64.00(54.50,71.00)	61.00(48.25,69.75)	0.075
身高[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	165.00(158.00,170.00)	161.00(156.25,168.75)	0.255
体质量[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	56.50(50.00,64.15)	59.00(50.00,65.00)	0.387
血肌酐[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	100.70(67.90,168.85)	84.70(65.00,118.21)	0.004
ALB[a]（$\bar{x}\pm s$）/（g/L）	25.81±5.29	27.58±5.26	0.002
APACHE Ⅱ评分[$M(P_{25},P_{75})$]/分	20.00(15.00,26.00)	18.00(14.25,24.00)	0.115
合并慢性肾功能不全/例（%）	81(41.12)	47(32.64)	0.110
感染部位[b]/例（%）			
中枢神经系统感染	26(13.20)	12(8.33)	0.159
血流感染[c]	39(19.80)	24(16.67)	0.462
肺部感染	147(74.62)	99(68.75)	0.232
腹腔感染	33(16.75)	27(18.75)	0.632
尿路感染	49(24.87)	40(27.78)	0.546
皮肤软组织感染[a]	24(12.18)	8(5.56)	0.038
其他感染[a]	19(9.64)	5(3.47)	0.028
治疗类型（目标治疗/经验性治疗）/例	59/138	39/105	0.667

a：差异有统计学意义，但不影响本研究结果；b：部分患者存在多部位感染，所以感染部位总和大于入组患者总人数；c：包括导管相关血流感染和感染性心内膜炎。

表3　2组患者万古霉素谷浓度分布情况

谷浓度/（μg/mL）	试验组		对照组		P
	例数	占比/%	例数	占比/%	
<10	34	17.26	45	31.25	0.002
10~<15	73	37.06	43	29.86	0.166
15~20	46	23.35	26	18.06	0.237
>20	44	22.33	30	20.83	0.740
合计	197	100	144	100	

（P<0.05）。试验组和对照组分别有100%（197例）和64.58%（93例）的患者万古霉素首剂使用负荷剂量，2组使用负荷剂量患者的目标谷浓度达标率比较差异无统计学意义（P>0.05）；但由上一段内容可知，对照组患者整体目标谷浓度达标率显著低于试验组（P<0.05），这提示是否应用负荷剂量是导致出现上述差异的可能原因之一。男性、年龄≥70岁、肥胖[身体质量指数（body mass index，BMI）≥28]、低蛋白血症（ALB<35 g/L）、严重的低蛋白血症（ALB<25 g/L）、APACHE Ⅱ评分≥20分、目标治疗和经验性治疗等变量在2组患者万古霉素目标谷浓度达标率方面的差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见表4。

2.3　2组患者AKI发生率比较结果及试验组血肌酐变化情况

2组患者用药期间AKI的发生率比较见表5。由表5可知，2组患者总的AKI和万古霉素相关AKI的发生率差异均无统计学意义（P>0.05）；2组用药时间≥7 d的患者在用药第7天时的AKI发生率和万古霉素相关AKI发生率差异也均无统计学意义（P>0.05）。

为探讨按万古霉素个体化给药方案推荐表用药后重症患者血肌酐的变化情况，本研究对试验组患者的血肌酐水平进行了分析。结果显示，试验组所有患者在用药第3天时的血肌酐水平为79.50（54.75，110.00）μmol/L，较用药前的100.70（67.90，168.85）μmol/L显著下降（P<0.001）；用药第7天时的血肌酐水平为82.90（56.00，115.20）μmol/L，较用药第3天时有所上升，但差异无统计学意义（P>0.05），详见图1A。进一步对用药时间≥7 d的试验组患者分析发现，这部分患者在用药第7天时的血肌酐水平较用药第3天时显著上升（P<0.05），详见图1B。上述结果提示，对万古霉素用药时间超过7 d的重症患者在用药第7天时应再次监测其血肌酐水平，评估其肾功能，必要时调整用药方案。

表4　不同变量对万古霉素目标谷浓度达标率的影响

变量	试验组（n=197）			对照组（n=144）			P
	例数	达标例数	达标率/%	例数	达标例数	达标率/%	
男性	117	70	59.83	79	38	48.10	0.105
年龄≥70岁	60	27	45.00	36	19	52.78	0.460
肥胖（BMI≥28）	22	6	27.27	7	3	42.86	0.759
低蛋白血症（ALB<35 g/L）	189	111	58.73	128	62	48.44	0.071
严重的低蛋白血症（ALB<25 g/L）	85	33	38.82	56	19	33.93	0.556
APACHE Ⅱ评分≥20分	103	41	39.81	61	22	36.07	0.634
合并慢性肾功能不全	81	47	58.02	47	18	38.30	0.031
目标治疗	59	35	59.32	39	17	43.59	0.127
经验性治疗	138	84	60.87	105	52	49.52	0.078
负荷剂量	197	119	60.41	93	49	52.69	0.214

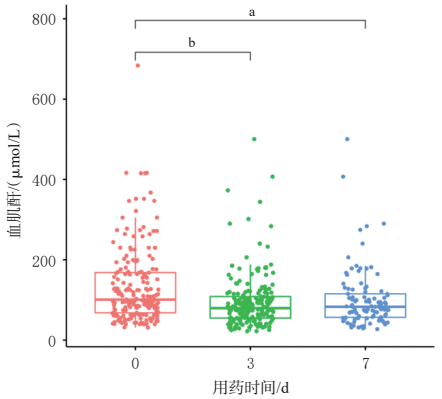
表5　2组患者AKI发生率比较

肾功能指标	试验组（n=197）		对照组（n=144）		P
	发生例数	发生率/%	发生例数	发生率/%	
AKI	37	18.78	32	22.22	0.435
万古霉素相关AKI	26	13.20	23	15.97	0.471
用药第7天时的AKI	27	13.71	17	11.81	0.605
用药第7天时的万古霉素相关AKI	17	8.63	9	6.25	0.413

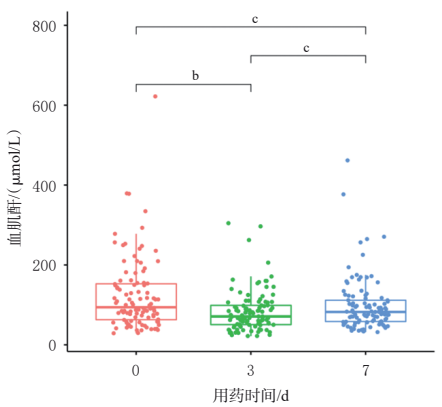
3　讨论

3.1　个体化给药方案对重症患者万古霉素谷浓度的影响

以药动学特点和药效学目标为导向的个体化用药是临床应对重症感染患者使用万古霉素治疗的重要策略，其核心点在于早期足量用药、规范监测、动态调整[17]。其中，早期足量用药包括首剂给予负荷剂量和个体化给予足量维持剂量，而万古霉素适中的血浆蛋白结合率、广泛的组织分布特点和主要以原型经肾脏排泄的特点共同决定了其个体化给予维持剂量至少要考虑患者的体质量和肾功能这2个主要因素，所以本研究以体质量和肌酐清除率2个自变量制定重症患者万古霉素个体化给药方案推荐表。对于重症患者，常规监测万古霉素谷浓度可减少治疗失败和发生严重不良反应的风险。谷浓度是动态调整用药方案最重要的依据之一，其分布情况也是评价新的用药方案重要的指标。本研究采用真实世界非干预性、观察性的回顾性研究方法[18]，证实了与既往经验性用药相比，所制定的给药方案推荐表能够提高重症患者万古霉素首次规范监测时目标谷浓度的达标率，显著降低目标谷浓度<10 μg/mL的患者占比，并能显著提高合并慢性肾功能不全重症患者目标谷



A.试验组所有患者($n_{0\,d}$、$n_{3\,d}$=197，$n_{7\,d}$=103)



B.用药时间≥7 d的试验组患者($n_{0\,d}$、$n_{3\,d}$、$n_{7\,d}$=103)

a：P<0.01；b：P<0.001；c：P<0.05。

图1　试验组患者血肌酐变化情况

浓度的达标率。

3.2　个体化给药方案对重症患者肾功能的影响

肾损伤是使用万古霉素治疗时最常见的严重不良反应。本研究以万古霉素用药期间AKI发生率和万古霉素相关AKI的发生率来探讨试验组与对照组相比是否增加了重症患者肾损伤的风险，并以试验组患者自身用药前后血肌酐水平的变化来探讨所推荐的给药方案对重症患者肾功能的影响。结果表明，与既往经验性用药相比，本研究推荐的给药方案未额外增加重症患者发生AKI的风险。本研究还发现试验组患者使用万古霉素治疗第3天时的血肌酐水平较用药前显著下降，其原因可能是重症患者合并严重感染时通过积极的抗感染治疗和呼吸循环支持治疗改善了病情。另外，对重症患者使用本研究推荐的给药方案时发现，用药时间超过7 d的试验组患者在用药第7天时的血肌酐水平较用药第3天时显著上升，这提示对使用万古霉素治疗的重症患者，除平时常规关注其肾功能以外，在其用药第7天时还有必要再次监测血肌酐、评估肾功能，必要时调整用药方案。

3.3　本研究的局限性

作为真实世界非干预性研究，本研究存在一些局限性，主要有以下几个方面：(1)我院重症医学科和药学部合作交流较早，在设计和实施本研究时，对重症患者使用万古霉素治疗时给予负荷剂量和按肾功能给予维持剂量已成为我院重症医学科医师的共识并应用于工作实践，该科医师对部分患者经验性用药时采取的用药方案与本研究设计的用药方案一致，导致难以区分其是经验性用药还是按本研究方案用药，故为了遵循临床试验的有利、公平原则，本研究未设置同期的经验性用药对照组。(2)本研究时间跨度较大，受不同时期医药政策、药品供应和医师用药习惯等方面的影响，试验组和对照组患者未使用同一品规的药物。(3)考虑到肾脏替代治疗的复杂性，即使是CRRT，其模式、使用目的、治疗时间在不同患者之间也存在较大差异，故本研究排除了行肾脏替代治疗(包括血透和CRRT)的重症患者。尽管本研究制定了肌酐清除率≤20 mL/min的重症患者的推荐给药方案，但是在临床实践时这部分患者大多需要肾脏替代治疗，所以试验组中肌酐清除率≤20 mL/min的患者较少，对这部分给药方案尚需扩大样本量进一步验证。(4)KDIGO推荐的AKI诊断标准还包括“尿量＜0.5 mL/(kg·h)并持续6 h以上”[16]。尽管我院病历系统记录了患者每天的出入量信息，但是这些信息不能判断患者某几个小时的尿量变化是否达到AKI的诊断标准，所以本研究中AKI的判断标准未纳入尿量标准，这可能导致2组患者用药后AKI的发生率偏低。(5)由于入组患者主要以经验性治疗为主，故本研究仅探讨了个体化给药方案对间接药效学指标谷浓度的影响，未能进一步探讨细菌清除率、临床有效率等指标；此外，绝大多数重症患者病情复杂，感染只是其主要诊断之一，万古霉素经验性治疗时其谷浓度不是影响预后的独立因素[19]，所以本研究也未探讨万古霉素谷浓度对患者预后的影响，这些均有待后续深入研究。

综上所述，本研究通过探讨重症患者的万古霉素谷浓度分布和肾功能变化，初步证明了所制定的重症患者万古霉素个体化给药方案推荐表能够提高重症患者(尤其是合并慢性肾功能不全的重症患者)万古霉素首次规范监测时目标谷浓度的达标率，且与既往经验性用药相比不增加重症患者肾损伤的风险。尽管本研究存在较多的局限性，但是所制定的重症患者万古霉素个体化给药方案推荐表在促进重症患者早期足量用药、规范监测谷浓度等合理使用万古霉素方面具有一定的推广应用价值。

(致谢：感谢广州医科大学附属第二医院重症医学科熊旭明主任、张振辉教授在本研究课题申报与实施方面给予的指导和帮助！)

参考文献

[1] ZHANG Y W，YAO Z Y，ZHAN S Y，et al. Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China：a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis，2014，29：84-90.

[2] MEHTA Y, HEGDE A, PANDE R, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit setting of India: a review of clinical burden, patterns of prevalence, preventive measures, and future strategies[J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(1): 55-62.

[3] 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.

[4] COIA J E, WILSON J A, BAK A, et al. Joint Healthcare Infection Society (HIS) and Infection Prevention Society (IPS) guidelines for the prevention and control of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities[J]. J Hosp Infect, 2021, 118S: S1-S39.

[5] BROWN N M, BROWN E M, GROUP G D. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(6): 1377-1378.

[6] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl 4): S363-S371.

[7] REUTER S E, STOCKER S L, ALFFENAAR J W C, et al. Optimal practice for vancomycin therapeutic drug monitoring: position statement from the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 121-132.

[8] MATSUMOTO K, TAKESUE Y, OHMAGARI N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3): 365-380.

[9] 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.

[10] TSUTSUURA M, MORIYAMA H, KOJIMA N, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 153.

[11] KULLAR R, LEONARD S N, DAVIS S L, et al. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(5): 441-448.

[12] 彭怀东, 冯霞, 王若伦. 重症患者万古霉素谷浓度监测回顾性研究[J]. 今日药学, 2018, 28(11): 767-770, 778.

[13] KANE S P. Vancomycin Calculator[EB/OL]. (2017-11-25) [2022-09-20]. https://clincalc.com/Vancomycin/Retired.aspx.

[14] MATSUMOTO K, ODA K, SHOJI K, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 489.

[15] WINTER M E. Basic clinical pharmacokinetics[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 459-487.

[16] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.

[17] 黄英姿, 邱海波. 药代动力学导向的重症感染患者抗生素个体化与精准化治疗[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6): 425-427.

[18] 明丹丹, 李军, 许璇, 等. 真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2138-2143.

[19] STEINMETZ T, ELIAKIM-RAZ N, GOLDBERG E, et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21 (7): 665-673.

（收稿日期：2022-11-07　修回日期：2023-06-16）

（编辑：胡晓霖）