

- CD004477.
- [42] BI J, YANG J, WANG Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165942.
- [43] YANG Z G, LEI X L, LI X L. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1215-1224.
- [44] MEDURI G U, SIEMIENIUK R A C, NESS R A, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS [J]. Journal of intensive care, 2018, 6: 53.
- [45] MEDURI G U, BRIDGES L, SHIH M C, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level Meta-analysis of the updated literature [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 829-840.
- [46] MOKRA D, MIKOLKA P, KOSUTOVA P, et al. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4765.
- [47] SEAM N, SUFFREDINI A F. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: we are not sure [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 924-927.
- [48] MACLAREN G C S, PEEK G. Indications for pediatric respiratory extracorporeal life support [EB/OL]. https://www.elso.org/Portals/0/Files/ELSO%20guidelines%20paeds%20resp_May2015.pdf.
- [49] ROLLINS M D, HUBBARD A, ZABROCKI L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation cannulation trends for pediatric respiratory failure and central nervous system injury [J]. Journal of pediatric surgery, 2012, 47(1): 68-75.
- [50] SKINNER S C, IOCONO J A, BALLARD H O, et al. Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry [J]. Journal of pediatric surgery, 2012, 47(1): 63-67.
- [51] HARDIN C C, HIBBERT K. ECMO for Severe ARDS [J]. The New England journal of medicine, 2018, 378(21): 2032-2034.
- [52] ORGANIZATION E L S. ECLS registry report international summary [EB/OL]. https://www.elso.org/Portals/0/Files/Reports/2020_January/International%20Summary%20January%202020.pdf.
- [53] ERICKSON S. Extra-corporeal membrane oxygenation in paediatric acute respiratory distress syndrome: overrated or underutilized? [J]. Annals of translational medicine, 2019, 7(19): 512.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2020-07-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.017

· 综述 ·

万古霉素的药物动力学及治疗药物监测研究进展

熊文艺 综述,刘成军 审校 (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,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400014)

[中图分类号]R978.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0060-06

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Guide Clinical Practice of Vancomycin in Critically Ill Children

Xiong Wenyi, Liu Chengjun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

革兰阳性菌主要包括葡萄球菌、链球菌、肠球菌等。2018 年中国细菌耐药监测网(CHINET)共收集临床分离株 244 843 株,其中革兰阳性菌 69 057 株,占 28.2%,而革兰阳性菌中最多见的细菌种类依次为金黄色葡萄球菌(9.05%)、肠球菌属(7.64%)和凝固酶阴性葡萄球菌(4.63%),金黄色葡萄球菌是临床上最常见的革兰阳性菌^[1]。在中国,常见的耐药革兰阳性菌主要有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methi-

cillin resistant coagulase negative *Staphylococci*, MRCNS)、耐青霉素肺炎链球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)等。MRSA 对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁 100%敏感,对青霉素 G、苯唑西林 100%耐药^[1]。2018 年全国细菌耐药监测网(China antimicrobial resistance surveillance system, CARSS)^[2]以及美国疾病预防控制中心^[3]的数据显示,MRSA 检出率近 5 年呈现缓慢下降趋势,我国 MRSA 总体检出率从 2013 年的 35.7%逐步下降至 2018 年的 30.9%,其中成人的 MRSA 感染率总

体呈下降趋势,但儿童医院 MRSA、MRCNS 的检出率高于成人三级医院及二级医院。此外,CHINET 的数据还显示儿童中 PRSP 检出率比成人高。儿童革兰阳性菌耐药明显^[1]。

儿童革兰阳性菌耐药严重,仍需要引起重视。目前虽然有肠球菌对万古霉素耐药(粪肠球菌耐药率为 0.1%,屎肠球菌耐药率为 1.2%),但大部分革兰阳性菌对万古霉素耐药率为 0,包括 MRSA、MRCNS、PRSP 等^[1]。万古霉素仍然是革兰阳性菌感染,尤其是耐药革兰阳性菌感染的首选抗生素。除此之外,目前常见的治疗革兰阳性菌感染的药物还有利奈唑胺、替考拉宁、达托霉素,包括已经获得美国食品药品监督管理局批准但还未大规模应用的头孢洛林、头孢吡普、达巴万星、奥利万星、特地唑胺、替拉万星,但上述已获得批准的可用于治疗 MRSA 血液感染的新药并没有优于万古霉素^[4]。所以,目前万古霉素仍然是治疗耐药革兰阳性菌感染,尤其是 MRSA 感染的一线药物。

1 万古霉素药物代谢/药物效应动力学

药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)是研究药物的体内过程(包括吸收、分布、代谢和排泄),并运用数学原理和方法阐释药物在机体内的动态规律的学科,主要体现机体对药物的作用。而药物效应动力学(pharmacodynamics, PD)是研究药物对机体的作用和机制的科学,主要研究药物的药物作用、药理效应、治疗效果、不良反应以及药物作用量效规律,是研究药物对机体的作用。

万古霉素属糖肽类抗生素,主要通过与其细胞壁前体肽聚糖结合,阻断细胞壁合成,造成细胞壁缺陷进而杀灭细菌。万古霉素口服难以吸收,肌肉注射将导致局部疼痛、刺激及坏死,且通过肌肉注射的方式其药物吸收量不同,除了通过口服治疗艰难梭菌肠炎之外,其余给药途径均为静脉给药。万古霉素在儿童及成人中的表现分布容积(apparent volume of distribution, V_d)相似, V_d 平均值为 0.44~1.04 L/kg,中位数为 0.77 L/kg;平均血浆清除率(clearance, CL)为 0.072~0.190 L/(kg·h),中位数为 0.154 L/(kg·h)^[5]。约 50% 的万古霉素与蛋白质结合^[6],万古霉素广泛分布于全身,脑脊液渗透较差,万古霉素的脑脊液与血清浓度之比从 0.00 到 0.81 不等,脑膜炎患者的脑脊液渗透范围为 0.06~0.81,脑室炎为 0.05~0.17,其他感染为 0.00~0.36,无感染的患者为 0~0.13^[7];如有必要可通过鞘内和脑室内途径给药^[6]。万古霉素主要通过肾脏代谢,24 h 肾脏排泄率 80%~90%,不同年龄段因肾脏功能发育不同,其半衰期不同,新生儿的万古霉素半衰期为 6.0~10.0 h,婴儿为 4.0 h,大龄儿童为 2.2~3.0 h^[8]。另外,在重症儿童中,有 67.4% 的患儿因血液动力学变化引起肾脏清除率增加(augmented renal clearance, ARC)^[9],ARC 患者万古霉素的药代动力学参数明显不同:谷浓度(C_{min})较低,CL 较高, V_d 较大,半衰期较短^[5]。

抗菌 PK/PD 描述了药物对微生物的效力、机体对

药物的暴露程度与药物作用之间的三角关系^[10],PK/PD 能准确了解药物-机体-致病原三者之间的关系,更好地用于指导药物的临床治疗。目前 PK/PD 的监测参数主要有药物浓度高于最低抑菌浓度的持续时间($T>MIC$)、药物峰浓度(C_{max})与最低抑菌浓度的比值(C_{max}/MIC)、24 h 药物浓度时间曲线下面积与最低抑菌浓度的比值(AUC_{0-24}/MIC)^[11]。万古霉素是时间依赖性药物,在一定浓度范围内,其抗菌疗效与 $T>MIC$ 有关,且万古霉素谷浓度为 4~5 倍 MIC 时有较好的细菌清除率,另外万古霉素具有抗生素后效应,这使得万古霉素还会产生中度至长期的持续作用,各种基于动物、体外及体内的研究表明 AUC_{0-24}/MIC 是预测万古霉素抗菌活性的最佳 PK/PD 参数^[12]。

2 万古霉素常见不良反应

2.1 常见不良反应

万古霉素的不良反应包括肾毒性、耳毒性、过敏反应、血小板减少、中性粒细胞减少等,其中过敏反应包括红人综合征、伴有嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应等,严重时可导致死亡。预防红人综合征可以通过缓慢静脉给药,建议输注时间>1 h;停用万古霉素和使用皮质类固醇治疗可改善过敏相关症状^[13-14]。在临床上,万古霉素所致耳毒性较少,且更高的谷浓度不会造成耳毒性差异^[15]。万古霉素最常见的不良反应是急性肾功能损害(acute kidney injury, AKI),肾功能损害的机制包括急性间质性肾炎、急性肾小管坏死、氧化应激、管型形成^[16]。在成年人中的肾毒性发生率高达 35%,儿童约为 14%^[17]。虽然万古霉素造成 AKI 的概率较高,但万古霉素导致肾毒性通常是可逆的,大约 3% 的肾毒性事件需要短期透析治疗处理^[18]。

2.2 急性肾功能损害判断标准

由于重症感染患儿常常有肾功能损害及合用其他肾毒性药物史,且儿童肾脏功能发育不完全,所以需要常规监测患儿肾功能等指标,及早发现肾功能损害。目前关于万古霉素所造成 AKI 的定义不一致,2009 年美国传染病学会^[12]建议,患者经过数天万古霉素治疗后,多次监测(至少 2 次连续监测)显示,血清肌酐浓度增高(绝对增加值>0.5 mg/dL 或超过基础水平 50% 以上)且没有其他原因解释时,应视为发生了与万古霉素相关的肾毒性。而临床上急性肾损害的标准由 2002 年的急性肾衰竭的 RIFLE (risk、injury、failure、loss、end stage renal disease) 分级诊断标准、2005 年的急性肾脏损伤网络(acute kidney injury network、AKIN) 诊断标准到 2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 分期标准有不同的变化。其中 KDIGO 标准将 AKI 定义为:肾功能在 48 h 内血清肌酐绝对值升高 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L);或确认或推测 7 d 内血清肌酐较前一次升高 50%;或持续 6 h 以上尿量<0.5 mL/(kg·h)。关于万古霉素肾毒性的研究采用了上述不同的标准^[19]。

2.3 肾毒性相关影响因素

万古霉素相关的肾毒性与患者的疾病程度密切相关^[20],比如是否有肾病、血容量减少等,在儿科重症监护病房的患者中,肾毒性概率进一步增加^[21]。使用万古霉素治疗的时间越长(>7 d),谷浓度越高(尤其是 ≥ 20 mg/L),肾毒性发生率越高^[18-19]。另外,与万古霉素同时使用某些药物会增加肾脏功能损害的概率^[22-25],包括非甾体抗炎药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂、氨基糖苷类、哌拉西林/他唑巴坦、两性霉素 B、碳青霉烯类药物、伏立康唑等。

而基于大鼠的研究发现, AUC_{0-24} 或 $C_{\max 0-24}$ 与尿 AKI 生物标志物的增加有关,而不是谷浓度^[26-27],表明 AUC_{0-24} 或 $C_{\max 0-24}$ 预测与肾毒性的关联性更强,故 AUC_{0-24} 更适合用于评估肾毒性。

3 万古霉素的治疗药物监测(TDM)

3.1 基于谷浓度进行的治疗药物监测

由于万古霉素为治疗耐药革兰阳性菌的重要药物,为了提高其临床有效率和降低肾毒性发生率^[12],在临床上通常会进行 TDM。万古霉素的用法用量在探索中变迁,TDM 的参数及目标值也在变化。在 2009 年万古霉素治疗指南发布之前,临床上治疗 MRSA 感染的儿童的常规万古霉素用量为 $40\sim 60$ mg/(kg·d)^[28],且采用谷浓度进行 TDM,其目标范围为 $5\sim 10$ mg/L^[29]。由于万古霉素耐药的出现及 MIC 的上抬,万古霉素谷浓度 ≥ 10 mg/L 有助于避免耐药性^[15]。据美国一项多中心研究统计分析,与 ≥ 10 mg/L 的中位数浓度相比,万古霉素在最初 72 h 内的中位数浓度 <10 mg/L 可能与菌血症的持续时间更长有关^[30]。2011 年美国感染病学会发布了治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南^[31],对于 MRSA 感染所致的严重或侵袭性疾病,如复杂性皮肤软组织感染、菌血症、感染性心内膜炎、肺炎、急性血源性骨髓炎、化脓性关节炎、脑膜炎、脑脓肿、硬脑膜下积脓、脊髓硬膜外脓肿、海绵窦或硬脑膜静脉窦的感染性血栓形成等,建议静脉滴注万古霉素每次 15 mg/kg,q6h;而对于严重感染的儿童,应考虑 $15\sim 20$ mg/L 的谷浓度。2011 年万古霉素临床应用中国专家共识^[32]中同样推荐儿童万古霉素的治疗剂量是每次 15 mg/kg,q6h,静脉滴注,且认为 TDM 的最佳监测参数是谷浓度,其目标值应达到 $15\sim 20$ mg/L,这样可同时使 AUC_{0-24}/MIC 达到 400 (mg·h)/L。这一狭窄的谷浓度范围,目的在于提高治疗效果,同时降低肾毒性和万古霉素耐药菌株的发生^[20]。

3.2 基于 AUC_{0-24}/MIC 进行的治疗药物监测

随着以万古霉素谷浓度指导临床治疗方案的广泛采用,已有大量报道表明^[18,33-34],在成人及儿童中,当万古霉素谷浓度维持在 $15\sim 20$ mg/L,其肾毒性增加,预后却没有明显改善。同时万古霉素谷浓度不是 AUC_{0-24}/MIC 的精确替代物, AUC_{0-24}/MIC 可以更好地评估万古霉素的效能及毒性^[20,35]。因此,2020 年美国传染病协会发布

的关于万古霉素治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的疗效监测指南^[34],提出对于 3 个月及以上肾功能正常的疑似严重 MRSA 感染的儿童的万古霉素初始推荐剂量为 $60\sim 80$ mg/(kg·d),每 $6\sim 8$ h 给药 1 次;肾功能正常的儿童的最大经验日剂量通常为 $3\ 600$ mg/d,大多数儿童一般不应超过 $3\ 000$ mg/d,剂量应根据观察到的浓度进行调整,以实现 AUC_{0-24}/MIC_{BMD} 值为 $400\sim 600$ (mg·h)/L 的目标,假设万古霉素 MIC_{BMD} (微量肉汤稀释法,BMD)为 1 mg/L。由于万古霉素在 MRSA 中的 MIC 范围波动较小,且 MIC 需要细菌培养和药敏结果,这至少需要 3 d,另外临床细菌培养影响因素多,阳性率也不高,故依据当前国际上万古霉素敏感性监测数据,在多数情况下临床经验性用药时,万古霉素 MIC_{BMD} 假设为 1 mg/L^[34]。这种假设也导致 AUC 的监测策略具有一定的主观性。另外,在该指南中也正式提出,不再推荐采用谷浓度 $15\sim 20$ mg/L 的标准进行 TDM,而对于患有非侵袭性 MRSA 或其他感染的患者,没有足够的证据表明是否应该使用谷浓度或 AUC 引导的万古霉素监测^[34]。

针对耐药程度较高的革兰阳性菌感染、混合感染、病原不明的感染以及不耐受 β 内酰胺类药物的人群的感染,也可以使用万古霉素,其剂量为每次 $10\sim 15$ mg/kg,每 $6\sim 8$ h 给药一次,目前仍建议监测谷浓度,其水平为 $10\sim 20$ mg/L^[36-40]。有研究者^[41]指出,部分人群不需要应用基于 AUC 的给药策略,比如肾脏替代治疗患者,还有手术预防使用万古霉素、皮肤和软组织感染(没有相关的血流动力学不稳定和/或菌血症)患者,因为前者在肾脏替代治疗的基础上无法准确计算 AUC,而后者应用万古霉素的疗程较短,不需要或者监测频次少,基于 AUC 的给药没有必要,而且会增加临床护理和药房的工作量;另外,在脑膜炎患者中,该策略也有待考量,因为脑膜炎相关指南中均建议保持较高血药浓度以达到渗透至脑脊液中,但较高的浓度将导致更高概率的肾损害等。

随着 2020 年新指南的发布,对于应用 AUC_{0-24}/MIC 进行 TDM 的治疗策略将引发新的讨论,何种情况下应该使用 AUC 策略才能最有效及节约成本还需要全面的衡量。

3.3 国内治疗药物监测现状

国内最新的关于万古霉素的指南为 2015 年中国药理学学会制定的中国循证万古霉素 TDM 指南^[42],该指南建议成人应用万古霉素治疗时监测谷浓度,其目标范围为 $10\sim 20$ mg/L。2018 年一项中国前瞻性、开放性、多中心临床观察研究^[43]表明,没有发现增加万古霉素谷浓度至 $15\sim 20$ mg/L 可以使患有复杂感染的中国患者受益的证据。该研究还统计了目前临床上万古霉素的实际浓度,成人的谷浓度为 (10.54 ± 8.08) mg/L,而儿童的谷浓度为 (6.74 ± 8.93) mg/L。同年,另一项纳入中国 11 所医院进行的前瞻性研究^[44]评估了 PK/PD 参数($C_{\min}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24})与万古霉素的临床及微生物效果(临床疗效和细菌清除)之间的相关性,其研究结果表明,在中国患者

中,PK/PD 参数与万古霉素的临床或微生物疗效之间无显著相关性。这两项研究均表明,目前的谷浓度及 AUC 目标与中国患者的临床疗效没有明显联系,由此提出了疑虑,我们下一步是否还需要参照目前的 PK/PD 参数来指导临床万古霉素的应用。在国内,临床上我们仍然采用谷浓度监测的方法指导临床用药,主要是为了避免耐药性及浓度过高导致的肾毒性,如果在一定浓度范围内,患儿临床表现及细菌学等综合判断万古霉素治疗有效,则会减少万古霉素的剂量调整。

3.4 治疗药物监测方法

总之,目前有两种 TDM 模式,一种是基于 AUC/MIC 的监测(MRSA 感染),因为假设万古霉素 MIC_{BMD} 为 1 mg/L,建议监测目标是 AUC_{0-24}/MIC_{BMD} 比值为 400~600(mg·h)/L,故可以用 AUC_{0-24} 代替 AUC_{0-24}/MIC 。目前公认 AUC_{0-24} 的简化计算方法主要有两种^[45],一种为贝叶斯后验法,另一种为基于一级速率消除方程的计算方法。前者允许基于单个万古霉素血清浓度(不必达到稳态)来估计 AUC_{0-24} ,计算 AUC_{0-24} 更精准,且具有自适应性,但该方法的软件需要最佳描述给药的药代动力学的结构数学模型、贝叶斯先验的参数估计及其关联的离散度、药物剂量和收集的药代动力学数据等;后者则基于血清药物谷浓度及峰浓度来估计 AUC_{0-24} ,该方法依赖于更少的假设,且具有可重复性,能够快速地计算采样周期内患儿的 AUC_{0-24} ,但是如果采样期间或之后患儿出现生理变化,则会影响计算结果。一项随机对照试验表明使用谷峰浓度的方法可能会提高万古霉素的治愈率^[46],目前且尚不清楚基于贝叶斯后验法是否适用于儿童,在获得更多数据之前,最好使用 2 个万古霉素浓度(峰浓度及谷浓度)来估计贝叶斯 AUC ^[34]。另一种 TDM 是基于谷浓度的监测,建议监测 $C_{min}>10$ mg/L,严重感染时 $C_{min}\geq 15\sim 20$ mg/L^[47]。由于儿科患者的半衰期缩短,比成人早获得稳定状态,一般情况下,可以在第 4 次给药前 30 min 获得第 1 次谷浓度(第 2 天,每 6 h 给药)^[15]。不建议使用血清万古霉素峰值浓度来监测肾毒性^[12]。

4 小结

目前临床上儿童革兰阳性菌耐药现象严重,MRSA 是其中较为突出的一种耐药菌种。万古霉素是治疗 MRSA 等革兰阳性菌的重要药物,其剂量过低将导致临床疗效不佳,诱导产生多种耐药菌,剂量过大易导致肾毒性等不良反应。不论是基于谷浓度还是 AUC 的监测能否提高疗效仍不确定,为了减少肾毒性,还是有必要对于使用万古霉素的患儿进行 TDM 及肾功能等监测。而这两种 TDM 目标有增加剂量从而带来更高肾毒性的风险,肾毒性与治疗疗效之间的衡量仍然是临床医师还要解决的问题。除此之外,新指南提出的基于 AUC 的 TDM 在什么情况下开展才最合适,AUC 的计算方法是否能进一步优化,这些问题仍然需要更多的研究来进一步明确。

参考文献:

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 2018 年全国细菌耐药监测报告(简年版)[EB/OL]. (2019-11-19) [2020-02-04]. <http://www.carss.cn/Report/Details?ald=648>.
- [3] KOURTIS A P, HATFIELD K, BAGGS J, et al. Vital signs: epidemiology and recent trends in methicillin-resistant and in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections-United States [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(9): 214-219.
- [4] BAL A M, DAVID M Z, GARAU J, et al. Future trends in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: an in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 10: 295-303.
- [5] HARTMAN S J F, BRÜGGEMANN R J, ORRIËNS L, et al. Pharmacokinetics and target attainment of antibiotics in critically ill children-a systematic review of current literature [J]. Arch Dis Child, 2020, 59(2): 173-205.
- [6] LI S, STARKEY E S. What do I need to know about glycopeptide antibiotics? [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2016, 101(6): 323-326.
- [7] BEACH J E, PERROTT J, TURGEON R D, et al. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12): 1479-1490.
- [8] BROOME L, SO T Y. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents [J]. Int J Pediatr, 2011, 2011: 470364.
- [9] VAN DER HEGGEN T, DHONT E, PEPERSTRAETE H, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 1099-1106.
- [10] MOUTON J W, AMBROSE P G, CANTON R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective [J]. Drug Resist Updat, 2011, 14(2): 107-117.
- [11] LABRECHE M J, GRABER C J, NGUYEN H M. Recent updates on the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in antimicrobial susceptibility testing as applied to clinical practice [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(9): 1446-1452.
- [12] 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.
- [13] BAUTERS T, CLAUS B, SCHELSTRAETE P, et al. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? [J]. Int J Clin Pharm, 2012, 34(1): 13-16.
- [14] WILCOX O, HASSANEIN M, ARMSTRONG J, et al. Case report: atypical presentation of vancomycin induced DRESS syndrome: a case report and review of the literature [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 217.
- [15] 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.
- [16] PAIS G M, LIU J, ZEPKAN S, et al. Vancomycin-induced kidney injury: animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(5): 438-454.
- [17] MCKAMY S, HERNANDEZ E, JAHNG M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children [J]. J Pediatr, 2011, 158(3): 422-426.
- [18] VAN HAL S J, PATERSON D L, LODISE T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2): 734-744.
- [19] ELYASI S, KHALILI H, DASHTI-KHAVIDAKI S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255.
- [20] PATEL K, CRUMBY A S, MAPLES H D. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: should we be aiming for trough or AUC/MIC? [J]. Pediatr Drugs, 2015, 17(2): 97-103.
- [21] FIORITO T M, LUTHER M K, DENNEHY P H, et al. Nephrotoxicity with vancomycin in the pediatric population: a systematic review and Meta-analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(7): 654-661.
- [22] 陈孝, 沈小菊, 曾嘉玮, 等. 儿科重症患者万古霉素相关性肾损伤发生状况及危险因素分析[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(2): 83-90.
- [23] MATSON K L, SHAFFER C L, BECK G L, et al. Assessment of initial serum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: a multicenter retrospective study [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(3): 337-343.
- [24] HSU A J, TAMMA P D. Impact of an antibiotic stewardship program on the incidence of vancomycin-associated acute kidney injury in hospitalized children [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24: 416-420.
- [25] GOLDSTEIN S L. Medication-induced acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6): 542-545.
- [26] RHODES N J, PROZIALECK W C, LODISE T P, et al. Evaluation of vancomycin exposures associated with elevations in novel urinary biomarkers of acute kidney injury in vancomycin-treated rats [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 5742-5751.
- [27] AVEDESIAN S N, PAIS G M, O' DONNELL J N, et al. Twenty-four hour pharmacokinetic relationships for intravenous vancomycin and novel urinary biomarkers of acute kidney injury in a rat model [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(8): 2326-2334.
- [28] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections [J]. Pediatrics, 1997, 99(2): 289-299.
- [29] 叶志康, 李晓光, 翟所迪. 中国万古霉素治疗药物监测现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(7): 545-548.
- [30] HSU A J, HAMDY R F, HUANG Y, et al. Association between vancomycin trough concentrations and duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in children [J]. J Pediatr Infect Dis Soc, 2018, 7(4): 338-341.
- [31] LIU C, BAYER A, COSGROVE S 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 Off Publ Infect Dis Soc Am, 2011, 52(3): 285-292.
- [32] 万古霉素临床应用中国专家组. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] RODVOLD K A. 60 plus years later and we are still trying to learn how to dose vancomycin [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(8): 1546-1549.
- [36] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童社区获得性细菌性脑膜炎诊断与治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(8): 584-591.
- [37] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34-e65.
- [38] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am, 2014, 59(2): 147-159.
- [39] BURNHAM J P, KIRBY J P, KOLLEF M H. Diagnosis and management of skin and soft tissue infections in the intensive care unit: a review [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1899-1911.
- [40] BALTIMORE R S, GEWITZ M, BADDOUR L M, et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a Scientific Statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 132(15): 1487-1515.
- [41] HEIL E L, CLAEYS K C, MYNATT R P, et al. Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing [J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(24): 1986-1995.
- [42] 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.
- [43] LIANG X, FAN Y, YANG M, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring [J]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am, 2018, 67(Suppl 2): S249-S255.
- [44] SHEN K, YANG M, FAN Y, et al. Model-based evaluation of the clinical and microbiological efficacy of vancomycin: a prospective study of chinese adult in-house patients [J]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am, 2018, 67(suppl 2): S256-S262.

- [45] PAI M P, NEELY M, RODVOLD K A, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 77: 50-57.
- [46] AL-SULAITI F K, NADER A M, SAAD M O, et al. Clinical and pharmacokinetic outcomes of peak-trough-based versus trough-based vancomycin therapeutic drug monitoring approaches: a pragmatic randomized controlled trial [J]. *Eur J Drug Metab*

Pharmacokinet, 2019, 44(5): 639-652.

- [47] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENNAAR J C, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1127-1153.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-07-18 修回日期:2020-10-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.018

· 经验交流与病例报道 ·

儿童误服大量左甲状腺素钠片致中毒 1 例报道

李佳敏, 林创兴 (汕头大学医学院第二附属医院, 广东汕头 515000)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0065-02

先天性甲状腺功能低下大多在新生儿出生后通过常规筛查检出,目前常规治疗方式为口服补充左甲状腺素钠,儿童剂量为 $4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。由于儿童生活经验缺乏等特点,易发生误服药物等意外事件,但目前国内外关于误服大量左甲状腺素钠片的报道仍较少。国外研究^[1]表明,在儿童摄入过量甲状腺素的病例中,大部分表现为无症状,仅少数儿童出现甲状腺功能亢进症状。因此,我们通过回顾分析 1 例左甲状腺素钠片中毒患儿的临床表现和诊疗经过,以期左甲状腺素钠中毒患儿的诊治提供借鉴及参考。

1 一般资料

患儿,男,2 岁 6 个月。患儿出生时常规筛查发现先天性甲状腺功能低下,长期予口服左甲状腺素钠片(优甲乐,每片 $50 \mu\text{g}$)治疗,常规口服剂量: $25 \mu\text{g}/\text{d}$, qd。入院前 20 h 患儿于家人不注意时误服优甲乐 50 片(约 2.5 mg),家属立即发现并送往当地医院就诊,期间未予催吐等处理,急诊检测生命体征未见明显异常,未予特殊急救及药物清除处理。急查甲状腺功能:促甲状腺激素(TSH) 0.507 mIU/L ,血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3) 26.6 pmol/L ,血清游离甲状腺素(FT4) $>100 \text{ pmol/L}$ 。考虑病重,遂于服药后 20 h 转入我院进一步诊治。服药后,患儿无烦躁不安,无恶心、呕吐、腹泻、多汗。患儿系其母 G_3P_2 ,足月顺产出生,出生体质量 3.1 kg ,否认出生窒息抢救史。出生后混合喂养,按时添加辅食,生长发育同同龄儿。出生后按时预防接种,生活环境良好,居住地无地方病。患儿自服左甲状腺素钠片,此次误服大量药物前,定期监测甲状腺功能均在正常范围。

入院查体:体温 37°C ,呼吸 53 次/分,心率 152 次/分,血压 $117/70 \text{ mm Hg}$,体质量 11 kg ,血氧饱和度(SpO_2) 98%。神志清,精神可,发育正常,营养中等。全

身皮肤黏膜无苍白及黄染,无皮疹及皮下出血点。浅表淋巴结未扪及肿大。头颅五官无畸形,双侧瞳孔等圆等大,瞳孔对光反射灵敏。双肺呼吸音清,左右对称,未闻及干湿性啰音。心界不大,心尖无抬举性搏动,心率 152 次/分,律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,肝脾肋下未及,肠鸣音约 4 次/分。脊柱、四肢正常,活动无受限。神经生理反射存在,病理反射未引出。四肢肢端暖,毛细血管充盈时间小于 1 秒。

辅助检查:住院第 1 天 TSH 0.24 mIU/L , FT3 20.94 pmol/L , FT4 78.91 pmol/L ;住院第 3 天 TSH 0.01 mIU/L , FT3 16.81 pmol/L , FT4 62.19 pmol/L ;住院第 7 天 TSH 0.01 mIU/L , FT3 9.09 pmol/L , FT4 25.87 pmol/L 。住院第 1 天总胆汁酸(TBA) $33.69 \mu\text{mol/L}$,肝功能未见明显异常;住院第 3 天 TBA $21.56 \mu\text{mol/L}$,肝功能未见明显异常;住院第 7 天 TBA $20.39 \mu\text{mol/L}$,肝功能未见明显异常;血常规、心肝肾功能、心梗三项及凝血功能均未见明显异常。诊断:左甲状腺素钠片中毒。

诊治经过:患儿入院后予密切监测生命体征,四磨汤口服液(每次 10 mL , 3 次/天,口服 3 d)促进胃肠蠕动,开塞露(灌肠 1 次)通便促使药物排泄,2:1 等张含钠液 300 mL 加 10%氯化钾 6 mL (静脉滴注,1 次/天,7 d)补充电解质,1.4%碳酸氢钠注射液 100 mL (静脉滴注,1 次/天,7 d)碱化尿液及其他对症支持治疗。入院 3 h 内患儿呼吸、心率和血压逐渐降至正常(图 1),住院第 7 天复查甲状腺功能提示甲状腺素及总胆汁酸水平较前明显下降,予出院,嘱出院后定期随访复查,出院后第 7 天、第 14 天复诊,患儿均无不适,呼吸、心率和血压均在正常范围内。

2 结果

本例患儿共误服药约 2.5 mg 左甲状腺素钠片,误服后

作者简介:李佳敏(1994.09-),女,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 740252239@qq.com。

通讯作者:林创兴(1982.03-),男,博士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: linchuangxing1982@126.com。