去甲万古霉素临床药理学研究综述

孙雪如

乌兰察布医学高等专科学校 药学检验系

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5463

[摘要] 去甲万古霉素属于糖肽类抗生素,被广泛应用于细菌感染的治疗,尤其是针对一些超级细菌的治疗具有显著效果。但由于其具有肾、耳毒性,在临床中易发生毒性反应。本文对近几年关于去甲万古霉素的临床药理学研究进行综述,分别对去甲万古霉素的特性、血药浓度监测方法、对儿童群体和剂量的优化、对老年肺部感染患者剂量的优化、临床药理学研究及肾毒性发生相关因素等6各方面进行了分析介绍,并对其未来的发展趋势进行了展望。

[关键词] 去甲万古霉素; 药效学; 药物动力学

中图分类号: R749.053 **文献标识码:** A

Review of Clinical Pharmacology of Norvancomycin

Xueru Sun

Department of pharmaceutical examination, Wulanchabu Medical College

[Abstract] Norvancomycin is a glycopeptide antibiotic, which is widely used in the treatment of bacterial infections, especially for some super bacteria. However, due to its renal and ototoxicity, it is prone to toxic reactions in clinical practice. This article reviews the research on the clinical pharmacology of norvancomycin in recent years, including the characteristics of norvancomycin, the method of monitoring blood concentration, the optimization of children's population and dose. In this paper, the clinical pharmacology of desmethylvancomycin has been reviewed in recent years, including the characteristics of desmethylvancomycin, the method of blood concentration monitoring, the optimization of dose for children, the optimization of dose for elderly patients with pulmonary infections, the clinical pharmacology and the factors related to the occurrence of nephrotoxicity, and its future development trend was prospected.

[Key words] norvancomycin; pharmacodynamics; pharmacokinetics

引言

目前,在感染病的临床诊断与治疗研究中,耐药细菌感染的治疗已成为一个难题。其中以高度耐药的耐甲氧西林金葡菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)等革兰氏阳性球菌感染是当前的主要研究焦点。而对于MRSA感染,目前常采用糖肽类抗生素(如去甲万古霉素、万古霉素等)治疗。然而,去甲万古霉素具有治疗指数低、治疗窗口窄、肾毒性和耳毒性。对于如老年患者、肾功能不全等特殊患者,在临床治疗中便极容易发生毒性反应,因此,分析去甲万古霉素在感染患者体内的临床药理学、了解不同生理因素引起的去甲万古霉素体内过程的差异及不同患者组的病理和基础疾病,具有重要的研究意义。

我国当前已有大量关于去甲万古霉素的临床应用与研究成果,但对于去甲万古霉素的相关文献汇总较为缺乏。为此,本文将从群体药物动力学(Population pharmacokinetics, PPK)、血

药浓度监测方法、儿童群体和剂量优化、老年肺部感染患者剂量优化、肾毒性发生相关因素等,5个方面对去甲万古霉素的研究进行综述,以此为后续的革兰阳性球菌感染临床治疗与研究分析中提供更好的参考。

1 去甲万古霉素概述

去甲万古霉素(NVCM)是华北制药厂1968年研制的第一代糖肽类抗生素,但临床上常作为万古霉素使用。直到1984年,该药物与万古霉素之间的差异才被原卫生部药品和生物制品检验研究所核磁共振波谱验证证实。它之所以被命名为去甲万古霉素是因为它的化学结构比万古霉素在N-56端氨基上少了一个甲基。该药物是国内首例,其抗菌谱、抗菌活性高、药代动力学和临床疗效与万古霉素相似。

去甲万古霉素能抑制细菌细胞壁的合成。革兰氏阳性细菌的细胞壁主要由位于质膜上的肽聚糖层组成,去甲万古霉素直接与细胞壁肽聚糖前体五肽侧链末端的d-丙氨酸结合,因为其

烷基比万古霉素短。因此,去甲万古霉素与细胞壁的亲和力更强,抗菌活性也更高。此外,去甲万古霉素还是一种快速杀菌的药物,能抑制细菌RNA的合成,破坏细菌细胞膜,具有良好的抗菌活性。去甲万古霉素也是治疗革兰氏阳性球菌感染如耐甲氧西林葡萄球菌的重要药物。但是临床上过多使用糖肽类抗生素容易导致患者出现肾毒性或耳毒性,那么如何将药物对患者的损害降到最低呢,并安全、高效地使用这些药物,是当前革兰氏阳性细菌感染治疗的主要研究目标。

2 去甲万古霉素血药浓度监测方法分析

去甲万古霉素临床应用广泛,但其耳毒性和肾毒性不容忽视。血药浓度监测可以降低其潜在的耳毒性和肾毒性,达到有效的治疗浓度。因此,血药浓度监测对临床合理使用去甲万古霉素具有重要意义。王冠琪^[1]等学者通过对105例ICU病房患者进行去甲万古霉素血药浓度监测方法分析。通过研究分析,王冠琪学者发现去甲万古霉素血药浓度与患者的年龄、肾功能及日剂量相关。①在患者年龄方面60岁以上组去甲万古霉素浓度与40岁以下组差异有统计学意义,40-60岁组达到治疗窗口的比例最高(45.45%)。60岁以上年龄组血药浓度超标比例最高(59.65%)。②在肾功能方面,中度至重度肾功能损害患者的谷浓度明显高于正常肾功能损害患者。血药浓度大于 $20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的比例也很高,甚至重度肾功能损害组血药浓度大于 $20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的比例达到100%。因此建议临床肾功能不全患者使用去甲万古霉素时,应监测血药浓度,并根据监测结果及临床症状及时调整剂量及间隔时间,以控制感染,预防耐药发生。③按日剂量计算,80%患者的去甲万古霉素剂量为 $0.8\text{g},\text{q}12$ 。结果表明,当内源性 Ccr 大于 $50\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,患者血药浓度多分布在小于 $20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内;而当内源性 Ccr 小于 $50\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,去甲万古霉素谷浓度达到毒性浓度(大于 $20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)。比例高达100%。由此可知,对于肾功能正常或轻度损害的患者,建议为其给予 $0.8\text{g},\text{q}12\text{h}$ 的给药方案,但不建议对肾功能中、重度损害的患者使用。

3 对于去甲万古霉素儿童群体和剂量优化

由于,去甲万古霉素具有治疗窗狭窄、药代动力学和药效学个体差异大以及严重的肝、肾和耳毒性的浓度依赖性等特点,极大限制了其在临床中的应用发展。因此,根据药代动力学特征进行个体化给药研究对于去甲万古霉素的临床应用具有极大的意义。PPK研究基于对患者药代动力学参数的建模与分析,从而预测并降低因个体药物浓度差异导致的疗效不佳,从而实现根据个体差异给药。目前国内外关于去甲万古霉素人体药代动力学的报道很少,且仅限于国内成年人,因此儿童之间的药代动力学差异尚不可知。为此,王俊^[2]等学者将成人PPK模型外推至儿童人群,用贝叶斯方法得到儿童PPK模型和个体药代动力学参数。儿童去甲万古霉素的药动学参数总体平均值为总清除率(CL) $0.111\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,中心心室分布容积(V_1) 6.081 ,外周心室分布容积(V_2) 6.211 ,室间清除率(Q) $2.321\cdot\text{h}^{-1}$ 。同时,采用蒙特卡罗模拟方法模拟了剂量-效应关系。结果发现,在无功能障碍的儿童中,使用去甲万古霉素治疗不同 mic ($0.25,0.5,0.75$

和 $1\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的细菌感染时,体内暴露水平的目标达到概率(PTA)应大于90%。葡萄球菌的理想每日剂量分别为16、32和48毫克公斤 $^{-1}$ 或更多,肠球菌的理想剂量分别为16、32和18毫克公斤 $^{-1}$ 。最后,拟合优度、视觉预测检验(VPC)和归一化预测分布误差(NPDE)验证了外推模型具有良好的稳定性和预测性能。

4 对于去甲万古霉素老年肺部感染患者剂量优化

肺部感染是老年患者住院的常见原因,也是在临床中老年患者死亡的重要原因,并在世界老年致死病因排名中常年稳居前5名。去甲万古霉素是一种糖肽类抗生素。可抑制革兰氏阳性球菌细胞壁合成,影响细胞膜通透性,抑制细菌RNA合成,实现快速杀菌。目前已广泛应用于老年耐药肺部感染的治疗。但由于去甲万古霉素在不同患者体内的药动学差异、治疗窗口狭窄、老年人器官功能恶化,当去甲万古霉素浓度超过治疗浓度时,容易产生肾毒性和耳毒性,甚至治疗失败。为此,韦秀平^[3]等学者探讨不同剂量去甲万古霉素对34例老年肺部感染患者血清谷浓度的影响。其研究表明,当去甲万古霉素剂量超过 $0.4\text{g},\text{q}12\text{h}$ 时,老年患者容易达到毒性浓度。因此,老年患者应尽量选择有效剂量较低的去甲万古霉素治疗,并应密切监测患者的血药浓度。此外,对于用药量大于 $0.4\text{gq}12\text{h}$ 、疗效差、病情危急的患者,应监测去甲万古霉素的血药浓度。

5 去甲万古霉素临床药理学研究

自20世纪90年代,国外便将药理学(pharmacokinetics, pk)和药效学(pharmacodynamics, pd)相结合的新概念引入抗感染治疗领域,是一种研究药物和抗感染药物在人体内的吸收、分布、代谢和消除规律,结合药物作用于病原微生物的药效学,通过PK/PD参数制定最佳的抗感染治疗方案,使抗感染药物的疗效最大化。近些年,王芷^[4]学者经过一年的研究调查,通过对268例青年与老年患者建立对照组实验,通过分析数据库建立一个简单的模型。采用PK模型收集患者的峰谷指数。然后对患者的年龄、性别、体重、用药、剂量、肝肾功能等信息采集后输入,并将其作为固定效应进行分析,并针对患者在不同时段人群的药代动力学差异,并采用剂量模型移动法分析血药浓度的预测值和实测值、准确度,以检验药物治疗的有效性。优化药效学给药方案,并使用PPK模型和Bayesian算法调整个体药代动力学参数。该研究表明,年轻组的药代动力学指标明显优于老年组。通过药效学优化分析,证明了 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 可作为去甲万古霉素的应用指标,有助于指导去甲万古霉素的临床用药。

6 去甲万古霉素肾毒性发生相关因素分析

去甲万古霉素肾毒性的发病机制尚不完全清楚。但在目前研究中,普遍学者认为去甲万古霉素肾毒性的发生与患者的病理、生理密切相关,如老年、基础疾病、应激状态、器官功能衰竭、肾功能状态等。此外,还与制剂中杂质含量高低、药物合用引起的肾负担增加、血清药谷浓度高、给药周期长等因素密切相关。一般认为去甲万古霉素肾毒性的发生是可逆的,但对于肾功能不全的老年患者,一旦发生肾毒性,就会引发一系列问题,如治疗时间延长、医疗费用增加、治疗难度增加,还可能出现预

后差和危及生命的情况。因此,为了探讨影响去甲万古霉素肾毒性发生的相关因素,侯沐欣^[6]学者对68例因MRSA感染住院的老年肾损伤患者进行了研究。通过对非急性肾损伤组 (NAKI组, n=42) 和急性肾损伤组 (AKI组, n=26) 进行比较, 研究发现与肾毒性发展相关的因素。

主要有年龄(随着年龄的增加, 患者肾毒性发生率也会升高)、合并症(若并发呼吸衰竭会显著提高患者肾毒性发生率)、合并用药(合并用利尿剂易引发患者出现肾毒性)、用药时间(用药时间越长肾毒性发生率越高, 当给药时间超过10d时最为明显)、药物谷浓度和峰浓度(药物谷浓度越高, 肾毒性发生率越高, 当谷浓度大于20mg/L时最为明显)等5各方面。

7 讨论

近年来, 革兰阳性菌在医院发生的感染事件中仍极为常见, 为人熟知的革兰阳性菌包括金黄色葡萄球菌、肠球菌、肺炎链球菌等。细菌耐药性问题越来越严重, 多重耐药菌的传播情况也越来越严重。在我国近几年的研究中, 大多未发现耐去甲万古霉素的革兰氏阳性菌, 仅在三级医院检测到少数耐去甲万古霉素肠球菌。虽然近些年关于抗菌类的新型药物不断更新迭代, 都有着很大的发展前景。但在未来的革兰阳性菌感染临床治疗中, 仍不会有药物能够完全取代去甲万古霉素的主力军地位。

综上所述, 去甲万古霉素在不同年龄的患者群体药动学指标存在显著差异。通过分析患者的临床试验结果, AUC₂₄/MIC可

作为去甲万古霉素的应用指标, 对去甲万古霉素的合理应用具有指导作用。此外, 由于去甲万古霉素PK个体差异大, 需关注新生儿、儿童、老年人、重症患者等特殊人群的给药剂量, 并通过大样本的前瞻性临床试验来进一步确定。还可通过TDM反馈, 采用个体化给药工具模拟, 并结合PK/PD原理进行个体化剂量调整, 提高了去甲万古霉素临床应用的有效性, 减少不良反应的发生, 提高安全性。

[参考文献]

- [1]王冠琪, 崔静静, 张师, 等. ICU患者血浆中去甲万古霉素浓度监测及临床用药相关性分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2):5.
- [2]王俊, 李思婵, 石亮, 等. 去甲万古霉素成人药动学数据外推至儿童群体和剂量优化[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(13):5.
- [3]韦秀平, 王娟, 龙剑海. 老年肺部感染患者不同剂量去甲万古霉素谷浓度分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11):4.
- [4]王芷. 去甲万古霉素群体药代动力学与药效学优化研究[J]. 广东微量元素科学, 2017, 24(03):19-22.
- [5]侯沐欣. 万古霉素与去甲万古霉素对MRSA感染老年患者的临床疗效对比以及肾毒性发生相关因素分析[D]. 天津医科大学, 2017.

作者简介:

孙雪如(1989--), 女, 汉族, 内蒙古乌兰察布人, 本科, 乌兰察布医学高等专科学校, 讲师, 研究方向: 药学。