

1例万古霉素致急性肾损伤老年患者行血浆置换术的用药分析和药学监护^Δ

李薇^{1*},尹娜²,江灏¹,刘耀¹,唐敏^{1#}(1.中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆400038;2.中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院肾脏病科,重庆400038)

中图分类号 R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2704-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.25

摘要 目的:为发生万古霉素致急性肾损伤(AKI)的患者的药学监护提供参考。方法:对我院2017年9月收治的1例万古霉素致AKI后通过血浆置换术救治的老年患者的临床资料进行回顾性分析,结合临床药专业知识,从患者抗感染治疗方案、AKI发生高危因素及救治措施等方面进行分析,并在出现药物不良反应后复习相关文献,总结经验教训,提出老年患者使用万古霉素后出现AKI后的解决措施,并实施全程药学监护。结果与结论:在该病例治疗期间,医师经验性选用万古霉素抗感染治疗并发生AKI;临床药师分析患者为老年女性,具备高危因素(肾功能生理性减弱、超过万古霉素推荐使用剂量、用药时间过长)且已发生AKI,建议立即停用万古霉素并行血浆置换术(置换时间1.5 h,置换血浆1 300 mL)救治,第2日查万古霉素血药谷浓度快速下降(31.3→19.7 μg/mL),患者肾功能开始恢复(肌酐:160.6→136.5 μmol/L;肌酐清除率:19.49→22.94 mL/min;肾小球滤过率:29.00→35.30 mL/min),AKI减轻。通过对本案例的分析,建议临床对万古霉素在老年患者中的使用应更加谨慎,应认真评估危险因素、权衡利弊、评估肾功能、个体化调整药物剂量。临床药师应加强对使用万古霉素患者的药学监护,协助临床避免不良事件的发生,保障用药安全、合理。

关键词 万古霉素;血浆置换;急性肾损伤;老年患者

Analysis of Drug Use and Pharmaceutical Care for an Elderly Patient with Plasma Exchange for Vancomycin-induced Acute Kidney Injury

LI Wei¹, YIN Na², JIANG Hao¹, LIU Yao¹, TANG Min¹(1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University of PLA, Chongqing 400038, China; 2.Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University of PLA, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for pharmaceutical care of vancomycin-induced acute kidney injury (AKI) patients. **METHODS:** Clinical data of a AKI elderly patient admitted to our hospital in Sept. 2017 were analyzed retrospectively. Combined with professional knowledge of clinical pharmacy, anti-infective plan, AKI high-risk factor and treatment measures were analyzed. After the occurrence of ADR, relevant literatures were reviewed; the experience and lessons were summarized; the solutions were proposed, and the whole process of pharmaceutical care was implemented after elderly patient suffered from AKI due to the use of vancomycin. **RESULTS & CONCLUSIONS:** Pharmacists selected vancomycin anti-infective treatment empirically for the patient during treatment. The patient suffered from AKI. The clinical pharmacist analyzed that the patient was an elderly female with high risk factors (physiological impairment of renal function, exceeding recommended dose of vancomycin; overlong medication duration) and then occurrence of AKI. It was suggested to disable vancomycin immediately and use plasma replacement for treatment (replacing 1 300 mL plasma for 1.5 h). The trough concentration of vancomycin declined rapidly on the second day

2008(5):66-69.

[9] 赵华峰.医药电子商务物流配送模式研究[D].上海:华东理工大学,2014.

[10] 龚悦.连锁药店服务质量对顾客行为意向影响的实证研

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81373451);陆军军医大学校级课题“优秀苗圃人才库”科研任务(No.2017MPRC-09)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、肾病与免疫抑制药物。电话:023-68765992。E-mail:120927417@qq.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学与重症医学。电话:023-68754763。E-mail:tangmin1007@163.com

究[D].武汉:武汉理工大学,2013.

[11] 高红彬.连锁零售药店顾客忠诚驱动因素研究[D].重庆:西南大学,2009.

[12] 丛淑芹,臧恒昌.零售药店承接医疗机构药房职能的思考[J].齐鲁药事,2012,31(2):116-117.

[13] 李子浩.药店人员的精细化管理[N].21世纪药店,2012-05-21(A02).

(收稿日期:2018-02-23 修回日期:2018-07-03)

(编辑:刘明伟)

(31.3→19.7 μg/mL), and the renal function of the patient began to recover (Scr: 160.6→136.5 μmol/L; Ccr: 19.49→22.94 mL/min; GFR: 29.00→35.30 mL/min) so as to relieve AKI effectively. So, it is suggested that clinical use of vancomycin in elderly patients should be more cautious, risk factors, advantages, disadvantages and renal function also should be evaluated; drug dosage should be individually adjusted. Clinical pharmacists should strengthen the pharmaceutical care of patients using vancomycin to help avoid adverse events and ensure the safety and rationality of drug use.

KEYWORDS Vancomycin; Plasma exchange; Acute kidney injury; Elderly patient

万古霉素是糖肽类抗感染药物,自1958年上市至今,已有60年历史,其对革兰氏阳性菌具有强大的抗菌活性和高度敏感性,目前该药仍然是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的一线用药^[1]。肾毒性是万古霉素的常见不良反应,目前主要通过血药浓度监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)指导个体化给药,以提高万古霉素的临床疗效,减少不良反应的发生。笔者参与了1例通过血浆置换术救治的万古霉素致急性肾损伤(AKI)的治疗,从抗感染治疗方案、AKI发生高危因素及救治措施等方面入手,进行经验总结,以期为发生万古霉素致AKI的患者的药学监护提供参考。

1 病例资料

收集我院收治的1例通过血浆置换术救治的万古霉素致AKI的老年患者的临床资料,进行回顾性分析。患者为女性,65岁,体质量40 kg,体表面积:1.31 m²,因“血压高20年,间断胸闷3年余”于2017年9月4日收入我院心内科。

1.1 入院诊断

(1)高血压病(2级,极高危);(2)冠状动脉粥样硬化性心脏病。期间完善各项检查,头颅磁共振提示:右侧桥小脑角区占位性病变。于2017年9月14日转入我院神经外科。

1.2 转科诊断与治疗

(1)右侧桥小脑角区占位性病变,疑似听神经瘤或者脑膜瘤;(2)高血压病(2级,极高危);(3)冠状动脉粥样硬化性心脏病;(4)焦虑抑郁状态。转科后,2017年9月21日患者在全身麻醉下行“右侧桥小脑角区肿瘤显微切除术”,术后转入神经外科监护室。患者术前及术后均短期使用头孢硫脒进行感染预防,术后1~2 d出现短暂发热,最高体温为38.1℃,血象正常,生命体征平稳,于2017年9月26日转出神经外科监护室。

1.3 术后监护

2017年10月3日(术后第13天)患者出现低热,伴轻微咳嗽、咳痰,无头痛,切口可扪及波动感,查体无颈阻阳性等颅内感染临床表现。患者血常规提示:白细胞数目为13.02×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比为82.4%;降钙素原(PCT)为0.08 ng/mL,未行脑脊液相关检查。考虑皮下积液,但不排除有外感染可能,以注射用盐酸万古霉素(礼莱苏州制药公司,进口药品注册证号:

H20140174,规格:每支0.5 g)(1 g, q12 h)+注射用硫酸头孢噻利(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20060066,规格:每支0.5 g)(1 g, q12 h)进行抗感染治疗。此前多次查肾功能均提示:肾功能正常,血肌酐(Scr)在38.2~52 μmol/L范围内波动,尿量正常。其后患者仍反复出现中、低热现象,继续抗感染治疗。10月18日,患者查血常规提示:Scr为97.6 μmol/L, PCT为0.17 ng/mL。10月23日,患者痰培养结果提示:找到大肠埃希菌(仅对碳氢霉烯类抗菌药物敏感),临床药师与医师会诊后,建议停用万古霉素+头孢噻利,单用注射用美罗培南[住友制药(苏州)有限公司,进口药品注册证号:H20140702,规格:每支0.5 g](0.5 g, q12 h)进行抗感染治疗,并复查肾功能、监测尿量。10月24日,复查患者Scr升至160.6 μmol/L,尿量减少至约400 mL/d。临床药师再次与医师会诊后,怀疑患者出现了由万古霉素所致的AKI,立即检测其万古霉素的血药谷浓度为31.3 μg/mL,再因为患者少尿,故建议行血液净化治疗。10月26日,患者行血浆置换术,置换时间1.5 h,共置换血浆1 300 mL。10月27日,患者体内万古霉素的血药谷浓度降至19.7 μg/mL。10月30日,患者Scr降至136.5 μmol/L,尿量增至3 990 mL/d,复查万古霉素血药谷浓度为8.9 μg/mL。患者一般情况较好,未见咳嗽咳痰,血常规提示抗感染治疗有效。换用抗感染方案:哌拉西林他唑巴坦(珠海联邦制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20054307,规格:每支2.25 g)(2.25 g, q6 h),持续治疗10 d后病情好转出院。患者用药期间Scr、肌酐清除率、肾小球滤过率和万古霉素血药浓度的监测结果见表1。

表1 患者用药期间Scr、肌酐清除率和万古霉素血药谷浓度的监测结果

Tab 1 Monitoring results of serum creatinine, creatinine clearance rate and blood concentration of vancomycin during medication

时间(月-日)	Scr, μmol/L	肌酐清除率, mL/min	肾小球滤过率, mL/min	万古霉素血药谷浓度, μg/mL
用药当日(10-03)	35.9	87.21	109.88	
用药后第12日(10-15)	46.4	67.47	100.98	
用药后第15日(10-18)	97.6	32.08	52.95	
停药(10-23)				
停药后第1日(10-24)	160.6	19.49	29.00	31.3
用药后第24日(10-27)	157.3	19.90	29.73	19.7
用药后第27日(10-30)	136.5	22.94	35.30	8.9
用药后第37日(11-10)	107.8	29.04	46.62	

2 不良反应分析

该患者的AKI是出现在使用万古霉素之后第15天,存在合理的时间先后关系,符合万古霉素已知的不良反应类型;且AKI不能用合并用药、患者的疾病进展来解释。故临床药师建议停用万古霉素并行血浆置换术进行治疗,治疗后患者肾功能缓慢恢复,并未再次使用万古霉素。综上分析,此患者发生AKI与使用万古霉素的相关性判定为“很可能”。

3 万古霉素致AKI危险因素分析

万古霉素说明书提示:万古霉素可致急性肾功能不全(发生率0.5%)和间质性肾炎(发生率不明)。实际临床报道^[2]提示:万古霉素致AKI的发生率远高于此,分析万古霉素致AKI发生的潜在危险因素,结果见表2(“-”:无相关;“+”:有相关)。

表2 万古霉素致AKI发生的潜在危险因素

Tab 2 Potential risk factors for vancomycin-induced AKI

影响因素	AKI发生风险
药物因素	
血药谷浓度(≥ 15 mg/L)	+
日剂量(≥ 4 g/d)	+
疗程(≥ 3 d)	+
负荷剂量	-
患者因素	
患者基线因素(肥胖、重症患者,入住重症监护室、既往肾病史)	+
合并使用肾毒性药物	
合并使用氨基糖苷类药物	+
合并使用哌拉西林他唑巴坦	+

3.1 药物因素

3.1.1 血药谷浓度 万古霉素是时间依赖型抗感染药物且有很长的抗生素后效应,在2009、2011年美国感染病学会(IDSA)制定的MRSA感染治疗指南中,均推荐对于严重的肺部、血流、脑膜炎、心内膜炎及骨关节等感染,万古霉素血药谷浓度目标值为15~20 mg/L,以达到最佳治疗效果,并避免耐药菌株的产生^[1-2]。此后也有大量文献报道,万古霉素血药谷浓度 > 15 mg/L是AKI发生的独立危险因素,文献[3-8]比较了万古霉素不同血药谷浓度下AKI的发生率,结论均提示AKI的发生与万古霉素血药谷浓度水平明确相关;万古霉素血药谷浓度 ≥ 15 mg/L,AKI发生风险增加了约3倍^[9-10]。与此同时,还有研究比较了提高万古霉素血药谷浓度目标值的临床获益相关性,结果发现与万古霉素血药谷浓度 ≥ 15 mg/L比较,万古霉素血药谷浓度 < 15 mg/L的临床疗效及病死率均无显著差异^[10]。综上所述,万古霉素血药谷浓度 ≥ 15 mg/L时,虽然可减少耐药菌株的发生,但其是否能真正带来临床获益仍不明确,但万古霉素血药谷浓度升高所致的AKI高发生率却相当明显。因此,临床使用万古霉素时应更加严格遵循药物的适应证,对于一般成人患者,万古霉素血药谷浓度目标值维持在10~15 mg/L

范围内是非常有必要的,而血药谷浓度 ≥ 15 mg/L仅适用于能够确诊为MRSA感染或高度怀疑为MRSA感染的重症患者。

3.1.2 日剂量 有研究提示,万古霉素日剂量 ≥ 4 g被认为是AKI发生的高风险因素,日剂量 ≥ 4 g时AKI的发生率为35%,而 < 4 g时AKI发生率为11%,由此可以看出日剂量 ≥ 4 g时的AKI发生率是 < 4 g时AKI发生率的3.2倍^[11]。而与使用利奈唑胺(AKI发生率7%)比较,万古霉素(日剂量 < 4 g)致AKI的发生率无显著差异。故在2011年IDSA指南及我国万古霉素的相关专家共识中,均未推荐万古霉素日剂量 ≥ 4 g的给药方式。

3.1.3 疗程 AKI的发生与万古霉素的使用疗程的相关性尚有争议,有的研究认为两者并无明显相关性^[12],但也有一些研究发现,万古霉素的使用疗程 ≥ 7 d或 ≥ 14 d致AKI的发生率均有升高,还有研究认为万古霉素用药后第6~7天的AKI发生率最高^[13]。与此相反,尚无万古霉素短期使用(2~3 d)致AKI发生的相关报道,据此推断其短期使用风险可能较小^[14]。笔者认为万古霉素用于严重感染,在尚未获得病原学证据又需要经验性覆盖MRSA的患者,可短期(< 3 d)使用万古霉素,其安全性较高,而后续的治疗方案是否需要继续使用万古霉素,可根据治疗效果及更多的病原学证据再次评估。对于需要长期(> 14 d)使用万古霉素治疗的患者,其发生AKI的风险较大,更应密切关注患者的肾功能变化。

3.1.4 负荷剂量 美国2011年IDSA指南^[1]及我国2015年发布的万古霉素治疗药物监测指南^[15]均推荐对于重症感染患者可使用负荷剂量(25~30 mg/kg)的万古霉素。Rosini JM等^[16]纳入1 300例患者,比较其使用负荷剂量(20 mg/kg)与常规剂量万古霉素对AKI发生率的影响,结果发现差异无统计学意义(5.8% vs. 11.1%)。另一项研究比较了初始剂量使用万古霉素15 mg/kg与30 mg/kg对AKI发生率的影响,结果发现差异仍无统计学意义^[17]。据此,笔者认为对于重症感染患者使用负荷剂量的万古霉素治疗与AKI发生的相关性较小,负荷剂量的万古霉素可以快速达到稳态血药浓度,有助于控制重症感染。

3.2 患者因素

3.2.1 患者基线因素 既往研究报道提示,患者的年龄、种族、性别均与AKI的发生无明显相关性^[15]。肥胖是唯一被确认的与AKI发生相关的危险因素^[18]。另外,部分疾病(包括低蛋白血症、败血症、低血压、心力衰竭、肿瘤、既往肾病史)均可增加AKI的发生风险,其中持续的器官衰竭(包括入住重症监护室)均被认为是AKI发生的独立危险因素^[13]。虽然有研究认为患者年龄与AKI的发生无明显相关性,但是老年患者的肾功能下降,更容易合并基础肾功能减退且较隐匿,因此对所有患者均应根据肌酐清除率调整万古霉素的剂量。有研究者提

出,根据群体药动学模型结合患者个体生理指标,设计个体化的给药方案,有利于降低万古霉素致AKI发生的风险^[19-20]。

3.2.2 合并使用肾毒性药物 已知有肾毒性的药物包括氨基糖苷类药物、两性霉素、阿昔洛韦、钙调节免疫抑制剂、化疗药物、造影剂等;其他可能影响肾功能的药物包括袢利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂等。这些药物被认为是肾毒性的独立因素,与万古霉素联用均可能增加AKI的发生风险^[2]。此外,既往临床上大多认为哌拉西林他唑巴坦并没有肾毒性,但Jensen JU等^[21]研究发现该药可能影响受损肾功能的恢复。2017年有两项大规模单中心试验(分别纳入279例和1633例患者)得出相似结论,提示万古霉素联用哌拉西林他唑巴坦与联用头孢吡肟相比其AKI发生风险增加了4.27倍^[22]和2.18倍^[23]。

4 用药分析与药学监护

4.1 本案例患者抗感染治疗方案合理性分析

该患者行“右侧桥小脑角区肿瘤显微切除术”,术后13d出现发热,感染指标轻度升高,有新发咳嗽、咳痰,无颅内感染相关症状体征。分析此时患者发生肺部感染(晚发性院内获得性肺炎)导致发热的可能性较大,但不排除切口周围脓肿及颅内感染的可能。根据我院《2016年病原菌分离及耐药监测分析》以及《抗菌药物临床应用指导原则(2015版)》^[24],初始抗感染治疗应选择能够覆盖多重耐药的肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、不动杆菌属等非发酵糖细菌的药物,宜选用抗假单胞的β-内酰胺类(如哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南等),必要时可联用有抗假单胞菌活性的喹诺酮类或氨基糖苷类药物。如疑似MRSA感染时,宜加用糖肽类或利奈唑胺。但根据2014年《亚洲MRSA院内获得性肺炎管理共识》^[25],发生MRSA院内获得性肺炎的高危因素包括:本次住院期间MRSA定植、MRSA感染/定植病史、患者此前使用针对革兰氏阴性菌的广谱抗菌药物治疗无效、医院MRSA检出率高的科室、菌落中革兰氏阳性球菌染色阳性等。综合分析,本案例患者不具备上述高危因素,暂不考虑发生MRSA感染,无使用糖肽类药物指征。本案例患者初始抗感染方案选择头孢噻利联用万古霉素,头孢噻利虽不是指南推荐用药,但可以覆盖上述病原菌,选用合理;万古霉素并非患者现阶段抗感染治疗方案中必须选择药物,此时使用风险大于获益。

4.2 本案例患者发生AKI的危险性分析

本案例患者为65岁老年女性,虽年龄、性别与AKI的发生无明显相关性。但对于老年患者,肾功能可能出现生理性降低;再则患者体质量仅为40kg,使用临床常规剂量(1g,q12h)的万古霉素,其用量已达到25mg/kg,q12h,虽未达到前文所提到的日剂量>4g,但已远远超

过万古霉素的推荐使用剂量(15mg/kg,q12h);用药时间也≥3d由此可见,本案例患者有发生AKI的高危因素。但是患者在长期使用万古霉素期间并未进行万古霉素的血药浓度监测,致使患者在使用万古霉素治疗第15天时Scr已经上升至97.6μmol/L,较3d前升高了1倍,计算肌酐清除率发现其已经降至32.08mL/min,肾小球滤过率为52.95mL/min,由上述指标足以判断患者已经发生AKI,但临床未予以重视,仍继续使用万古霉素。经临床药师会诊后,发现患者发生AKI可能性大,建议立即停用万古霉素并测定其血药浓度、评估肾功能受损情况,然后结合患者病情,制订新的抗感染治疗方案。

4.3 使用血浆置换术治疗AKI疗效分析

本案例患者发生AKI,查万古霉素血药谷浓度为31.3μg/mL。虽然万古霉素肾脏毒性多为可逆性,很少导致不可逆的肾损伤,但及时停药并加快清除蓄积药物仍是有必要的。患者停药1d后查万古霉素血药浓度仍远远高于安全范围,且患者已出现少尿现象,药物难以排出体外,为防止AKI进一步加重,临床药师认为有必要采取其他治疗措施快速降低患者体内的万古霉素血药浓度。万古霉素的相对分子量为1486,血浆蛋白结合率约为34.3%,普通透析不能有效清除药物。根据血浆置换术原理,血浆置换可同时去除与血浆蛋白结合的及游离的万古霉素,能快速降低其血药浓度。由此,临床药师建议为患者进行血浆置换术,置换时间1.5h,共置换血浆1300mL,第2天查万古霉素血药谷浓度已经降至19.7μg/mL,3d后Scr开始降低,尿量也增至3990mL/d,复查万古霉素血药浓度为8.9μg/mL。本案例患者的临床疗效表明,血浆置换术可用于治疗万古霉素所致AKI,能够快速降低患者体内万古霉素的血药浓度。

5 结语

通过对本案例患者的回顾性分析,在初始治疗方案制订上,由于选择药物不当,且并未仔细评估患者使用万古霉素发生药品不良反应的风险,未及时根据患者具体情况对药物剂量调整,开始治疗后也没有及时对安全性进行评价,最终导致患者发生AKI。

因此,临床对于万古霉素的使用应该更加谨慎,对于有多个发生AKI高风险的患者应加强用药监护,常规开展TDM;对于所有患者均应根据肌酐清除率及实际体质量调整给药剂量,实施个体化给药。除此之外,万古霉素用药后应注意监测患者肾功能、尿量变化情况,警惕AKI发生;对于发生AKI的患者,可以使用血浆置换术进行治疗,以减轻万古霉素所致AKI。

参考文献

- [1] LAMBERT M. IDSA guidelines on the treatment of MRSA infections in adults and children[J]. *Am Fam Physician*, 2011,84(4):455-463.
- [2] CARRENO JJ, KENNEY RM, LOMAESTRO B. Vanco-

- mycin-associated renal dysfunction: where are we now? [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(12):1259-1268.
- [3] LODISE TP, PATEL N, LOMAESTRO BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 15, 49(4):507-514.
- [4] HOREY A, MERGENHAGEN KA, MATTAPPALLIL A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(11):1477-1483.
- [5] BARRIERE SL, STRYJEWski ME, COREY GR, et al. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup analysis of the phase 3 ATTAIN studies[J]. *BMC Infect Dis*, 2014. DOI: 10.1186/1471-2334-14-183.
- [6] CANO EL, HAQUE NZ, WELCH VL, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP database[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(1):149-157.
- [7] WUNDERINK RG, NIEDERMAN MS, KOLLEF MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(5):621-629.
- [8] KULLAR R, DAVIS SL, LEVINE DP, et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(8):975-981.
- [9] VAN HAL SJ, LODISE TP, PATERSON DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(6):755-771.
- [10] TONGSAI S, KOOMANACHAI P. The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis[J]. *BMC Res Notes*, 2016. DOI:10.1186/s13104-016-2252-7.
- [11] LODISE TP, LOMAESTRO B, GRAVES J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4):1330-1336.
- [12] MEANEY CJ, HYNICKA LM, TSOUKLERIS MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):653-661.
- [13] WUNDERINK RG, NIEDERMAN MS, KOLLEF MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(5):621-629.
- [14] FILIPPONE EJ, KRAFT WK, FARBER JL. The nephrotoxicity of vancomycin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(3):459-469.
- [15] YE ZK, CHEN YL, 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.
- [16] ROSINI JM, DAVIS JJ, MUENZER J, et al. High single-dose vancomycin loading is not associated with increased nephrotoxicity in emergency department sepsis patients [J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23(6):744-746.
- [17] ROSINI JM. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(1):6-13.
- [18] DAVIES SW, EFIRD JT, GUIDRY CA, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: the obesity factor[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015, 16(6):684-693.
- [19] 郭冬杰, 李朋梅, 杜雯雯, 等. 我院万古霉素治疗药物监测横断面调查[J]. *中国药房*, 2016, 27(24):3320-3323.
- [20] 孔令提, 石庆平. 万古霉素个体化给药方案的研究进展及展望[J]. *中国药房*, 2018, 29(7):1005-1008.
- [21] JENSEN JU, HEIN L, LUNDGREN B, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1 200 patient randomised trial[J]. *BMJ Open*, 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000635.
- [22] NAVALKELE B, POGUE JM, KARINO S, et al. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2):116-123.
- [23] RUTTER WC, COX JN, MARTIN CA, et al. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. DOI: 10.1128/AAC.00314-17.
- [24] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2015年版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:53-54.
- [25] CAO B, TAN TT, POON E, et al. Consensus statement on the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Asia[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(2):129-142.

(收稿日期:2018-05-03 修回日期:2018-08-15)
(编辑:邹丽娟)