

Vancomycin 治療監測

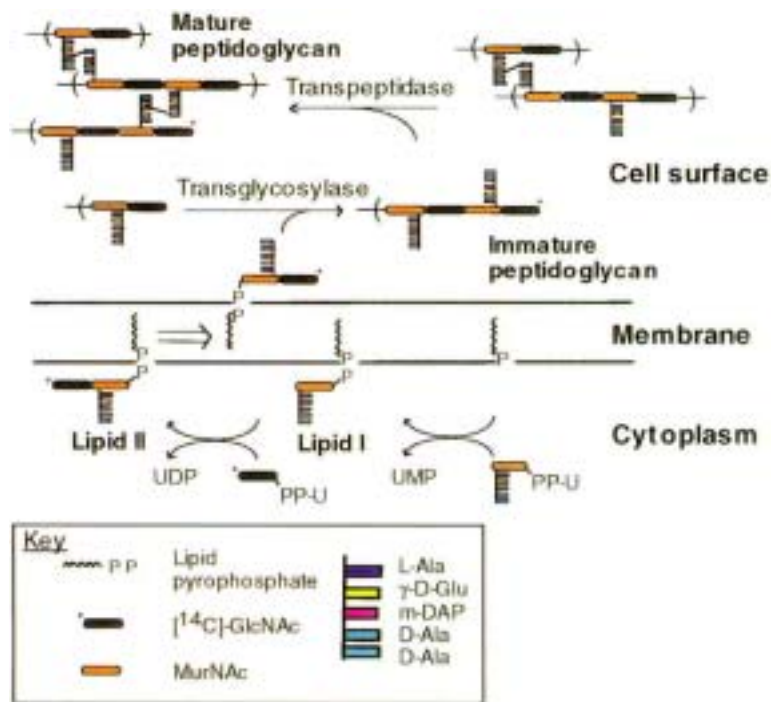
- 一. 臨床用途與適應症
- 二. 藥理作用機轉
- 三. 藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四. 用法與劑量
 - 4.1 起使劑量
 - 4.2 維持劑量
 - 4.3 劑量調整
- 五. 血中濃度監測
 - 5.1 理想治療濃度
 - 5.2 藥物濃度監控原因
 - 5.3 抽血時間 (sample time)
 - 5.4 常用藥物動力計算公式
- 六. 影響血中濃度的因素
 - 6.1 疾病-藥物
 - 6.2 藥物-藥物
 - 6.3 食物-藥物
- 七. 副作用
 - 7.1 劑量相關
 - 7.2 特異體質
- 八. 過量/毒性處理
- 九. 醫護人員注意事項
- 十. 參考資料

一、臨床用途與適應症^{1,2}

1. 治療對 methicillin 具有抗藥性 (抗 β -lactam 環) 之葡萄球菌所引起的嚴重或致命性感染。
2. 對 Penicillin 過敏患者不能使用其他抗生素或使用其他抗生素無效, 包括 Penicillin、Cephalosporins 或治療無效患者, 或是對其他抗菌物質具有抗藥性, 而對 Vancomycin。
3. 當懷疑感染的是由對 methicillin 具有抗藥性之葡萄球菌所引起, Vancomycin 可作為初期療法, 但感受性試驗有了結果之後, 療法應做適當調整。
4. 使用 Vancomycin 治療葡萄球菌所導致之心內膜炎。對其他因葡萄球菌引起的感染包括敗血症、骨感染、下呼吸道感染、皮膚和皮膚組織感染亦有療效。當葡萄球菌感染症局部化膿, 抗生素可用來做適當外科處置之輔助療法。
5. 單獨使用 Vancomycin 來治療鏈球菌 *S. viridans* 或 *S. bovis* 所引起的心內膜炎, 或是併用氨基糖 (aminoglycoside) 治療, 效果均佳。有報告指出, 由腸球菌 enterococci (如: 糞腸球菌 *E. faecalis*) 所引起之心內膜炎, 使用 Vancomycin, 則須併用氨基糖 (aminoglycoside), 方有療效。
6. 患有先天性心臟病、風濕熱或後天瓣膜性心臟病, 並對 Penicillin 過敏之患者, 在進行牙科手術或上呼吸道外科手術時, 建議使用 Vancomycin 靜脈注射, 來預防細菌性心內膜炎。

二、藥理作用機轉^{2,3}

為一種醣類 peptide 之化合物與 peptidoglycan substrate 結合使得 transglycosylase 和 transpeptidase 無法發揮作用而抑制細胞壁的形成 (圖一)。Penicillins 及 cephalosporins 抑制細胞壁合成之第三階段及阻斷 peptide 側鏈之交叉連結。這個作用位置之不同可以解釋 vancomycin 及 β -lactam 抗生素之間缺乏交叉-抗藥性 (cross-resistance) 原因。Vancomycin 也具有改變原生物細胞膜之通透性。



圖一、Vancomycin 抑制 G(+) 細胞壁之機制

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊^{1, 2, 4}

參數	數值
吸收	(1) 口服：吸收很差 < 5 % (只用在偽膜性結腸炎) (2) IM：吸收不規則 (3) 腹膜腔注射：38 % (4) IV：100 %
分佈	(1) Vd：children 0.58-0.81L/kg, adult 0.7L/kg (2) 除 CSF 外廣泛分布於全身 (但發炎時亦會通過 CSF, 約佔 20-30 %)
代謝	大部分未代謝以原形由腎臟排出
排除	(1) 80-90% 以原型由腎臟排出, 10-20% 由肝臟代謝 (2) Cl：0.65ml/kg/min (average) (3) T _{1/2} ： <ul style="list-style-type: none"> ● Adult：7 hours ● new borns：6-10hr ● 3 month to 4 years：4h ● > 3 years：2.2-3hr
Protein binding	10-60 %

四、用法與劑量^{1,2}

4.1 起使劑量：

initial dose : 15mg/kg

4.2 維持劑量：

A. Paediatrics

- CNS infections : 60mg/kg/day divided q6h, max of 2g/day
- Other infection : 40mg/kg/day divided q6h, max of 2g/day
- Administration : ≤ 1g infuse over 60 minutes
> 1g-1.5g infuse over 90 minutes
> 1.5g infuse over 120 minutes

B. Adults

- Dose : 15mg/kg/dose
- Administration : ≤ 1g infuse over 60 minutes
> 1g-1.5g infuse over 90 minutes
> 1.5g infuse over 120 minutes

4.3 劑量調整⁵

- (1) 腎功能不全患者 Vancomycin 劑量調整 (血液透析病人不適用)

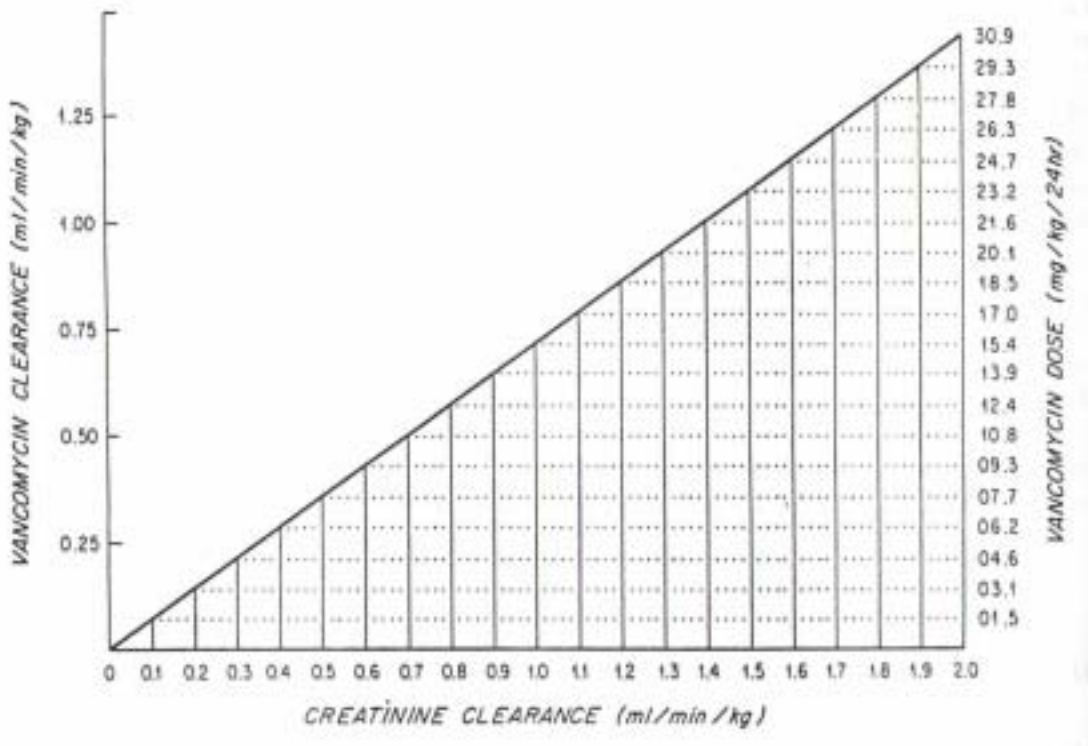
肌酸酐清除率 ml/min	Vancomycin 劑量 mg/24hr
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

備註：

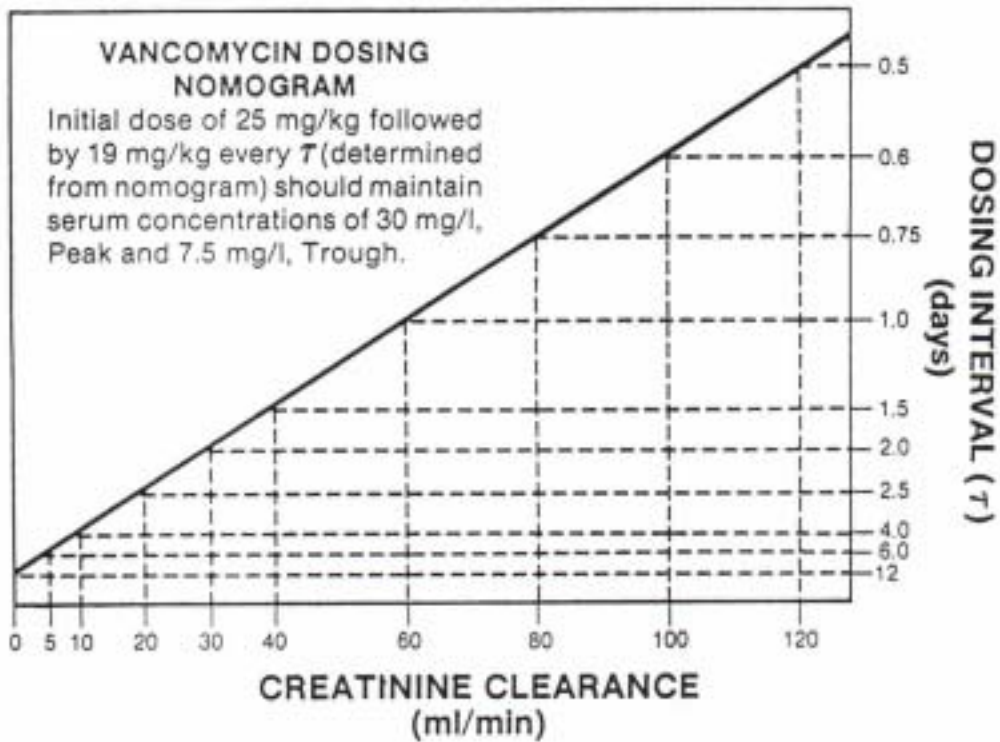
1. 最初劑量不可少於 15mg/kg，對中度與重度腎功能不全患者亦同
2. 上表不適用於器質性腎功能缺乏患者
3. 無尿患者建議使用劑量為每 7 至 10 日投與 1000mg
4. 某些情況會對病人的肌酸酐清除率估計過高，例如休克、嚴重 CHF、肥胖、肝患疾、水腫、營養不良等等，須小心調整

●

(2) 腎功能不全患者 Vancomycin 劑量調整圖表，根據此圖表調整後預期可得到穩定狀態血中濃度 15mg/L (血液透析病人不適用)⁵



(3) 腎功能不全患者 Vancomycin 給藥時間調整圖表 (血液透析病人不適用)



五、血中濃度監測^{2,5}

5.1 理想治療濃度

Peak : 30-50mg/L

Trough : 5-15mg/L

5.2 藥物濃度監控原因

1. Vancomycin 是屬於 time-dependent , 治療時血中濃度要大於 MIC , 以確保殺菌效果
2. 協助評估缺乏療效的原因 : 快速代謝者或是遵循醫囑性差。
3. 協助評估毒性發生的原因 : 生理狀況改變、慢速代謝者、藥物交互作用或疾病。
4. 協助判斷是否該增加劑量 : 濃度低於適當的藥物濃度範圍、無副作用、且確定病患遵循醫囑性佳 , 而症狀仍無法控制則可以建議增加劑量。

5.3 抽血時間 (sample time)

1. 抽血採樣應該在 steady-state 下進行 , 一般建議在開始給藥後 24-28 小時或第 3-4 個劑量後抽血
2. Vancomycin 因半衰期短 , 因此需測 peak 值及 trough 值

Peak : infusion 完後一個小時抽血

Trough : 下次給藥前 30 分鐘抽血

5.4 常用藥物動力計算公式

$$C_{pss \max} = C_{pss \min} + (S)(F)(Dose) / V_d$$

$$C_p^0 = (S)(F)(Loading \ Dose) / V_d$$

$$Maintenance \ Dose = (Cl)(C_{pss \ ave})(\tau) / (S)(F)$$

$$C_p = C_p^0 (e^{-K_d t})$$

六、影響血中濃度的因素

6.1 疾病-藥物^{4,6}

疾病狀態	影響 vancomycin 之情形	影響機制及處理原則
老年人	↑ vancomycin 之血中濃度	延長半衰期及縮短清除率
腎衰竭	↑ vancomycin 之血中濃度	延長半衰期及縮短清除率
肝功能不良	↓ vancomycin 之蛋白質結合率 ↑未結合 vancomycin 之分布體積	依照病人之腎功能及分布體積決定劑量

6.2 藥物-藥物^{4,7}

Drug	影響情形	處理原則
Aminoglycoside Amphotericin B Loop diuretic	併用時會增加腎毒性的機會	小心監控病患之腎功能 (Scr 及 Clcr)
Indomethacin	在新生兒中併用 indomethacin 會延長 vancomycin 的排除半衰期	應小心監控 vancomycin 之血中濃度。
Heparin	若與 vancomycin 共同輸注時，會生成不可溶的錯合物而沉澱	避免在同一條管子輸注

七、副作用^{1,2,4}

7.1 劑量相關

副作用	發生率及處理原則
Nephrotoxicity	單獨使用時小於 5 % 的病人會發生，且通常出現在 trough 值大於 30 µg/ml；若是與 Aminoglyside 併用時則可能有 35 % 的病人會出現，須小心監測調整劑量
Ototoxicity	發生率為 1.4-5.5 %，通常出現在血中濃度 80-100 µg/ml，出現此症狀時立即停藥。
Thrombophlebitis、chills、fever	發生率為 6 %，可將藥品稀釋成至少 100ml 再輸注至少 60 分鐘

7.2 特異體質

副作用	發生率及處理原則
Red-neck syndrome	發生率為 5.3-11.2 %，由於輸注太快造成 Histamine-like 的反應，會有臉部，頸部，和上軀體的刺痛和發紅；可將輸注速率降為 15mg/min 以下或事先使用 Antihistamine 來預防
全身性過敏反應	發生率為 2-6 %，通常有全身性紅班或丘疹出現，但是要跟 Red-neck syndrome 區別清楚，停藥後即可緩解。
Neutropenia	小於 2 %，發生與濃度或劑量無關，停藥後即可恢復。

八、過量/毒性處理^{1, 2, 8}

1. 維持正常腎絲球濾過作用，Vancomycin 不易從透析移除；可使用離子交換樹脂（Polysulfone resin）進行血液過濾將 Vancomycin 移除。
2. 病人產生 red man syndrome 時，可給予抗組織胺藥及類固醇用藥來緩解病人之過敏症狀。注射用抗組織胺藥為 diphenhydramine，一般成人使用劑量為 1-2 mg/kg，不要超過 400 mg/day，口服抗組織胺的效果與靜脈投予相同，但至少要在滴注 vancomycin 之前的 45~60 分鐘就必須給予口服之抗組織胺。常用之注射型類固醇用藥為 hydrocortisone 及 methylprednisolone，一般成人使用劑量分別為 1-5 mg/kg/day 及 10-80 mg/day，分成 1-2 次給予。

九、醫護人員注意事項^{2, 8, 9}

1 注射液之配製及安定性：

(1) 每 500 mg Vancomycin 加入 10 ml 注射用水，得到 50 mg/ml 的溶液再進一步稀釋；溶液調配後需冷藏可保存 14 天而不會將低效價。

(2) 用 D5W 或 N/S 稀釋後可冷藏保存 14 天。

2 若要降低 vancomycin 所引起的紅人徵候群之發生率，可以將 vancomycin 1g 配置在 250 毫升的 5 % 葡萄糖或是 0.9 % 氯化鈉溶液內，並且其輸注時間必須超過 90 分鐘以上。

3. 在開始使用時應依照病人之腎功能(C_{cr})給予適當之劑量，治療期間應每三天

監測血清中之 Scr 及 BUN 值，若病人發生腎毒性時應立即停藥。

4.全民健保藥品給付規定：

- (1) 對其他抗生素有抗藥性之 G(+)感染。
- (2) 病患對其他抗生素有嚴重過敏反應之 G(+)感染。
- (3) 其他經感染科醫師認定需要使用者。

十、參考資料

1. Drug Information Handbook. 9th ed., 1264-1266. (2001-2002).
2. Vancomycin. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
3. Ge M. Chen Z. Onishi HR. Kohler J. Silver LL. Kerns R. Fukuzawa S. Thompson C. Kahne D. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala. *Science*. 284(5413):507-11, 1999.
4. Anderson DM, Tallian KB. Vancomycin, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference. 375-387, 2001.
5. Matzke GR. McGory RW. Halstenson CE. Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 25(4): 433-7, 1984
6. Li L., Miles MV., Lakkis H., et al. Vancomycin-binding characteristics in patients with serious infections. *Pharmacotherapy*. 16(6):1024-9, 1996.
7. Vance-Bryan K, Rotschafer JC, Gilliland SS, et al. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 33(4):811-21, 1994.
8. Szymusiak-Mutnick BA. Ross MB. Minimizing the occurrence of red-man syndrome. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 53(17): 2098, 1996.
9. Lilley LL. Guanci R. Red man syndrome. *American Journal of Nursing*. 95(7): 14, 1995.