

· 药物与临床 ·

我院 32 例万古霉素血药浓度监测结果与临床疗效分析

陈淑敏, 田文园, 张 杰, 边 萌 (首都医科大学附属复兴医院, 北京 100038)

[摘要] 目的 评价我院 32 例患者万古霉素血药浓度监测结果与临床疗效分析, 为临床合理用药提供参考。方法 对我院 2011 年 12 月 ~ 2012 年 4 月应用万古霉素并监测血药浓度的 32 例住院患者的临床资料(基础疾病、细菌学培养结果、用药情况、万古霉素血药谷浓度、疗效、肾功能情况等)进行统计、分析。结果 细菌检出率 53%, 用药指征细菌学符合率 31%。应用万古霉素的总有效率为 69%, 万古霉素血药浓度所测得谷值在 10 ~ 20 mg/L 范围内者占 25%, 治疗后肾功能异常发生率为 13%。结论 32 例应用万古霉素患者初次测得其血药浓度谷值在有效范围内的比例偏低, 对老年患者需重视其血药浓度监测, 并结合临床实际实现个体化给药。

[关键词] 万古霉素; 血药浓度监测; 临床疗效

[中图分类号] R978.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2013)03-0204-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.012

Clinical effects and blood concentration of vancomycin: 32 cases report

CHENG Shu-min, TIAN Wen-yuan, ZHANG Jie, BIAN Meng (The Affiliated Fuxing Hospital of Shoudu Medical University, Beijing 100038 China)

[Abstract] **Objective** To evaluate clinical utilization and blood concentration monitoring of vancomycin in our hospital and offer reference to reasonable clinical use of drugs. **Methods** The clinical information (primary diseases, bacteriological culture, blood concentration of vancomycin, clinical efficacy, renal function) of 32 inpatients who had been treated with vancomycin and their blood concentrations from Dec. 2011 to Apr. 2012 were analyzed statistically. **Results** The bacteria detection rate was 53%. The drug indications bacteriology coincidence rate was 31%. The total response rate of vancomycin was 68.75%. The valley values of 25% cases were between 10 mg/L and 20 mg/L. The incidence of renal dysfunction after treatment was 12.5%. **Conclusion** The valley value of blood concentration of the 32 cases using vancomycin that first measured were less in effective range which should be paid attention to the blood concentration monitoring of agedness patients to achieve an ideal individual administration according to clinical practice.

[Key words] vancomycin; blood concentration monitoring; clinical use of drugs

万古霉素临床主要用于治疗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌(MRSE)和肠球菌属引起的严重感染。该药治疗窗较窄,个体差异大,影响因素多,给药剂量与血药浓度相关性差,进行药物浓度监测并结合临床实施个体化治疗,对提高疗效、减少不良反应尤为关键。为了解我院万古霉素临床使用血药浓度情况以及临床疗效,笔者回顾性调查了我院 2011 年 12 月 ~ 2012 年 4 月应用万古霉素并进行血药浓度监测患者的信息及相关临床资料,并评价其应用情况及存在的问题,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择我院 2011 年 12 月 ~ 2012 年

4 月应用万古霉素(稳可信,美国礼来公司;来可信,浙江医药股份有限公司新昌制药厂)治疗并同时进行治疗血药浓度监测的患者,采用从临床药学工作站调取电子病历和手工检索原始病历的方法,对其疾病种类以及伴随疾病、病原学指标、用药情况、血药浓度测定结果、应用万古霉素前后患者体征、体温、实验室数据以及肾功能变化等进行描述性统计分析。应用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,计量数据以均数 ± 标准差表示,并采用 *t* 检验;计数资料用率或构成比表示。

1.2 血药浓度监测 万古霉素血药浓度监测采用 FPIA 荧光偏振免疫分析技术。血药浓度监测仪(Ax-sym system)、万古霉素质控与标准曲线试剂盒由美国雅培公司提供。按照万古霉素谷浓度为 10 ~ 20 mg/L 的治疗浓度范围判断监测结果^[1],万古霉素给药后 3 ~ 4 个维持剂量时监测血药浓度。在下次给药前 30 min 采集血药谷浓度血样^[1]。通过万古霉素血药

[作者简介] 陈淑敏(1963-),女,副主任药师。Tel:(010)88062910, E-mail:csm20070923@sina.com.

浓度申请单注释及病历记载评价谷浓度抽血时间是否符合纳入标准。万古霉素是具有一定抗生素后效应(PAE)的时间依赖性抗菌药,抗菌疗效与其给药间隔内血药浓度大于MIC的时间($T > MIC$)有关,最佳杀菌浓度为4~5倍MIC,超过此浓度,其血药峰浓度高低与杀菌效力无关,现有证据不支持通过监测万古霉素峰浓度来降低肾毒性发生率^[1]。故本次分析未把监测患者的峰浓度放在调查范围内。

1.3 疗效及用药合理性判断 疗效判断标准参照卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》分为:①显效:症状、体温、实验室数据,如白细胞数等及病原学检查恢复正常;②有效:病情明显好转,上述检查等未完全恢复正常;③无效:疗程结束,病情无明显好转或加重。万古霉素用药结束时判断其疗效。用药合理性评价标准:参照《医院感染管理学》标准^[2]进行,按①适应证要求;②病原学指标;③用药时间;④联合用药4方面考评。

1.4 不良反应 通过查阅相关患者的原始病历,分析应用万古霉素前、后相关检验结果,判定有无记载或提示发生万古霉素引起的肾脏毒性。肾毒性判断:经过万古霉素治疗后,如果有多次(至少2个或3个连续性)血肌酐升高(增加 $44.2 \mu\text{mol/L}$,或者从基线增幅 $>50\%$,以较高者为准),且无其他原因可以解释时,判断为万古霉素导致的肾毒性^[3]。其他不良反应以病历中记载为准。

2 结果

2.1 患者基本情况 共查阅住院患者病历资料32份(重症监护病房14例,呼吸科10例,血液科7例,心脏内科1例)。其中男性19例,女性13例,平均年龄(73.28 ± 13.97)岁, ≥ 65 岁的患者23例,占全部病例的72%。感染性疾病诊断:1例感染性心内膜炎,31例肺部感染。患者其他疾病情况:1例伴有泌尿系感染,7例伴有中性粒细胞减少。78%患者同时患有多种原患疾病,如高血压、糖尿病、高脂血

症、冠心病、慢性肾功能不全等。

2.2 病原学检查 32例患者均有病原学检查记录,病原学送检率100%。送检标本有痰液、血、胸水、导管头、尿。病原检出率56%(18/32)。共分离致病菌24株,其中金黄色葡萄球菌8株,铜绿假单胞菌5株,鲍曼不动杆菌4株,表皮葡萄球菌、屎肠球菌、普罗威斯登菌、肺炎克雷伯菌及阴沟肠杆菌各1株,白色念珠菌2株。用药指征细菌学符合率31%(10/32),检出的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素100%敏感。

2.3 用药情况 32例患者中25例(78%)在使用万古霉素前用过1~3种抗菌药物。单独使用本品5例(16%),联用1种抗菌药物(二联)18例(56%),联用2种抗菌药物(三联)8例(25%),联用3种抗菌药物(四联)1例(3%)。联用的抗菌药物共计13种、42例次。联合应用最多的抗菌药物是头孢哌酮钠舒巴坦钠8例、美罗培南7例、亚胺培南西司他丁6例、头孢他啶5例、头孢吡肟和环丙沙星各2例。万古霉素用药方式均为静脉滴注,平均日剂量(1.64 ± 0.60)g,平均用药时间(8.71 ± 5.63)d,最短2d,最长27d。32例患者中应用稳可信21例、来可信11例。

2.4 血药浓度监测结果 32例患者在院期间共检测血药谷浓度38次,平均检测次数1.19次,3例更改用药方案,4例患者因血药谷浓度过高,且血肌酐值明显上升而停药。32例患者初始给药方案以及血药谷浓度检测结果分别见表1和表2。初次监测血药谷浓度平均值(19.01 ± 13.38)mg/L,血药浓度检测结果均值与有效谷浓度10~20mg/L均值经单一样本 t 检验 $P=0.1 > 0.05$,有显著差异。32例患者万古霉素血药谷浓度在有效范围的情况见表3。在血药谷浓度 < 10 mg/L的11例患者中,应用稳可信4例、来可信7例,占其用药人数的比率分别为19%(4/21)和64%(7/21),其血药浓度均值经配对 t 检验 $P=0.15 > 0.05$,有显著差异。

表1 静滴来可信(商品名)患者初始给药方案及血药谷浓度检测结果

性别	年龄	给药剂量(g)	给药频次	血药谷浓度(mg/L)	用药前血肌酐值($\mu\text{mol/L}$)
女	40	0.5	q 12 h	4.69	59
女	40	1.0	q 12 h	2.87	68
男	48	1.0	q 12 h	5.79	72
男	53	1.0	q 12 h	5.76	61
女	57	0.5	q 12 h	6.31	56
男	62	1.0	q 12 h	8.53	63
男	63	1.0	q 12 h	26.19	132
男	71	1.0	q 12 h	15.11	73
男	82	1.0	q 12 h	6.68	213
男	82	0.5	q 8 h	27.10	78
女	90	0.5	q 12 h	25.95	80

表 2 静滴稳可信(商品名)的 21 例患者初始给药方案(q12 h)与血药谷浓度检测结果

性别	年龄	给药剂量 (g)	血药谷浓度 (mg/L)	用药前肌酐值 (μmol/L)	性别	年龄	给药剂量 (g)	血药谷浓度 (mg/L)	用药前肌酐值 (μmol/L)
男	62	0.5	8.33	69	女	79	0.5	29.10	56
男	62	1	11.27	105	男	81	1	11.77	116
女	70	0.5	17.44	104	男	85	1	28.51	111
女	71	1	60.29	85	女	85	1	15.80	60
男	74	0.5	4.93	63	女	85	1	44.90	92
男	75	0.5	15.55	87	男	86	0.5	9.22	149
男	75	1	23.21	77	男	86	1	29.95	43
女	77	1	8.50	79	女	87	1	18.48	56
女	77	0.5	29.14	257	男	91	1	23.21	52
男	78	1	25.40	70	女	92	1	43.36	95
男	79	0.5	14.83	237					

表 3 32 例应用万古霉素患者血药谷浓度在有效范围的情况

谷浓度 (mg/L)	例	百分率 (%)	0.5 g, q 12 h (n=11)		0.5 g, q 8 h (n=1)	1.0 g, q 12 h (n=20)	
			<65 岁	≥65 岁	≥65 岁	<65 岁	≥65 岁
≤10	11	34	3	2	0	4	2
10~20	8	25	0	3	0	1	4
≥20	13	41	0	3	1	1	8

2.5 临床疗效 32 例患者有效(包括显效)22 例, 有效率 68.75%。

2.6 不良反应情况 32 例患者中有 1 例发生过敏反应, 表现为皮疹、头痛、面部潮红、心悸等过敏症状, 停药并经抗过敏治疗后痊愈。有 4 例(12.5%)患者出现肾脏毒性(血肌酐值增加 >44.2 μmol/L)。其用药前后肾功能变化情况见表 4。肾毒性分别发生在用药的第 3、5、8、13 天, 其中有 1 例患者联合应用氨基糖苷类抗菌药依替米星 5 d; 1 例患者间断应用利尿药呋塞米; 病例中未发现患者发生耳毒性的记载。

表 4 出现肾毒性的 4 例患者用药前后肾功能变化情况

年龄 (岁)	血药谷浓度 (mg/L)	肌酐 (μmol/L)		尿素氮 (μmol/L)	
		用药前	用药后	用药前	用药后
71	60.29	85	255	6.77	18.13
75	28.82	77	127	6.2	6.56
85	44.90	92	245	3.93	7.16
86	29.95	43	121	1.45	14.43

3 讨论

本文调查的 32 例患者, 有明确感染体征、实验室检查数据以及影像学支持, 均符合其相关感染诊断标准。病原学检测结果与用药指征符合率只有 31%, 与多数患者(78.13%) 在应用万古霉素前用过多种抗菌药物有关。金黄色葡萄球菌是院内获得性肺炎(HAP)的主要致病菌之一, 晚发 HAP(包括 VAP)病原菌中 MRSA 占 20%~30%^[1]。有下列危险因素时可经验性抗 MRSA 治疗^[1]: ①长期住院特别是长期住 ICU, 或来自护理院的患者, 或近 90 d

内住院 ≥2 次以及在门诊接受化疗、透析和伤口处理者; ②年龄 ≥65 岁; ③机械通气 ≥5 d; ④近 3 个月接触抗菌药物治疗史; ⑤严重的脓毒症或脓毒症休克。调查的 32 例患者均存在上述危险因素, 具备万古霉素用药指征, 药物选择是合理的。

32 例患者万古霉素临床有效率 68.75%。有效率偏低, 主要原因有: ①患者年龄大平均(73.28 ± 13.97)岁, 原发病多, 基础免疫薄弱, 多数患者感染由多种致病菌引起。②用药疗程不够, 金黄色葡萄球菌引起的肺炎, 疗程一般为 2~3 周^[3]。调查中万古霉素应用疗程为(8.61 ± 5.73)d, 最短的只有 2 d。③部分患者万古霉素的血药谷浓度偏低, 32 例患者中有 11 例血药谷浓度检测值低于 10 mg/L, 未达到 10~20 mg/L 有效谷浓度范围, 从而影响了疗效的发挥。万古霉素在组织、液体中穿透性不高, 为保证临床疗效, 其血药谷浓度临床上应控制在 10~20 mg/L, 至少保持在 10 mg/L 以上, 血药谷浓度过低(< 10mg/L)与出现万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(VISA)和异质性万古霉素中介的葡萄球菌(hVISA)有直接关系^[1]。美国感染病学会(IDSA)制定的《成人金黄色葡萄球菌感染万古霉素治疗与监测实践指南》(《MRSA 指南》)^[4]建议: 治疗 MRSA 引起的医院获得性肺炎, 为使感染灶内药物浓度达到有效杀菌浓度, 建议将万古霉素血药谷浓度维持在 15~20 mg/L。④部分患者给药剂量偏低。在 11 例血药谷浓度 < 10 mg/L 的患者中有 5 例万古霉素用量为 0.5 g, q 12 h, 低于说明书给出的成人每日 2 g 的给药剂量, 给药剂量偏低。

(下转第 209 页)

- [2] 薛新,刘志勇. 内毒素诱导急性肺损伤大鼠血清对内皮细胞通透性的影响及乌司他丁的保护作用研究[J]. 东南大学学报:医学版,2011,30(4):594.
- [3] 吴强,张泓,许启霞. 微创正压通气治疗急性肺损伤的临床研究[J]. 中华全科医学,2011,9(10):1501.
- [4] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory dis-

stress syndrome: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(6):637.

- [5] 梁大胜,杜正隆,曾红. 乌司他丁治疗急性肺损伤31例临床观察[J]. 广西医科大学学报,2011,28(1):125.
- [6] 魏磊,刘标,梁永年. 乌司他丁在体外循环中肺保护机制的研究[J]. 中国体外循环杂志,2009,3(1):23.

[收稿日期]2012-12-07

[修回日期]2013-03-01

(上接第206页)

检测结果显示:32例患者万古霉素血药谷浓度存在较大波动,最低值2.87 mg/L和最高值60.29 mg/L相差近20倍。相同给药方案的不同患者,其血药谷浓度存在差异,给药方案为0.5 g、q 12 h和1 g、q 12 h的11例和20例患者中,血药谷浓度分别有3例和5例在有效范围内,有5例和6例低于有效谷浓度,有3例和9例高于有效谷浓度范围。血药谷浓度存在波动的主要有:①不同患者的药代动力学差异。万古霉素的血药浓度-时间变化情况较为复杂,一般为一室、二室和三室模型,以二室模型研究较多^[5,6]。在肾功能正常患者体内, α 分布相在30~60 min之间, $t_{1/2\beta}$ 为6~12 h,分布容积为0.4~1 L/kg,蛋白结合率为50%~55%。由于万古霉素药动学个体差异,导致患者血药谷浓度的差异。②同一药物的不同制剂其生物利用度差异。在应用稳可信的21例患者和来可信的11例患者中,其谷浓度低于有效谷浓度范围的比率分别为19%(4/21)和64%(7/11)。其中应用正常剂量(2 g/d)稳可信的18例患者和来可信的9例患者中,血药谷浓度<10 mg/L者分别为1例和5例。不同品种的古霉素其生物利用的不同导致血药谷浓度存在差异。由于检测的样本数量少,无法进行有意义的统计检验,其结论尚需通过大样本实验证实。

本次调查的32例患者有4例出现不同程度的肾脏毒性,肾毒性发生率13%。该4例患者均为70岁以上的老年患者,万古霉素谷浓度最低的28.82 mg/L,最高的达60.29 mg/L,其中两名患者联合应用具有肾脏毒性的氨基糖苷类或利尿药呋塞米。研究发现老年人、万古霉素谷浓度过高(30~65 mg/L)、联合应用具有肾毒性的氨基糖苷类药以及利尿药是万古霉素引起肾毒性的危险因素。单用万古霉素肾毒性发生率为1%~5%,合用氨基糖苷类抗生素后肾毒性发生率可达14%~35%^[3]。本次调查的患者万古霉素肾毒性发生与报道的基本一致。为避免不良反应的发生,老年人、特别是联合应用有肾

毒性药物的患者更应注意血药浓度监测。

存在问题:32份病例平均监测血药谷浓度1.19次,血药浓度监测不够。有6例患者用药6 d后首次测血药浓度,1例甚至在用药12 d才测。首次测血药浓度时间较晚,不利于治疗方案调整。调查发现万古霉素溶媒用量不足,说明书明确规定0.5 g万古霉素加入10 ml注射用水溶解,再以至少100 ml生理盐水或5%葡萄糖注射液稀释,静滴时间在60 min以上。本次调查的32例患者中有16例(50%)将1 g万古霉素溶于0.9%氯化钠100 ml中,溶媒量不足,药物浓度过大,增加了不良反应发生机会。

综上所述,万古霉素体内药动学复杂,影响因素多,血药浓度差异大,进行血药浓度监测,实现个体化给药,对提高万古霉素疗效,减少不良反应的发生有着重要意义。特别是老年人、长疗程、联合应用有肾毒性药物的患者,更要重视万古霉素的血药浓度监测。

【参考文献】

- [1] 黄仲义,肖永红,张菁. 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.
- [2] 刘振声,金大鹏,陈增辉. 医院感染管理学[M]. 北京:军事医学科学出版社,2008:328.
- [3] 王爱霞,范洪伟,吕玮,等. 桑福德抗微生物治疗指南(新译第41版)2011-2012[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2011:39.
- [4] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):e18.
- [5] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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, 66:82.
- [6] Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl. 1):S35

[收稿日期]2012-07-02

[修回日期]2012-09-11