

## · 药物与临床 ·

## 老年重症感染患者万古霉素高谷浓度用药方案的探讨

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

**[摘要]** 目的 探讨老年重症感染患者万古霉素高谷浓度用药方案,为临床合理用药提供参考。方法 将56例年龄 $\geq 65$ 岁的老年重症感染患者按照内生肌酐清除率(Ccr)分为A(Ccr $\geq 50$  ml/min)、B(Ccr 20~50 ml/min)两组。对每组患者万古霉素用药剂量、万古霉素稳态血药谷浓度,以及用万古霉素前、后肾功能变化进行统计分析。结果 A组患者31例(25例用万古霉素1 g,q 12 h;6例0.5 g,q 12 h),B组患者25例(15例用万古霉素1 g,q 12 h;10例0.5 g,q 12 h)。A组中两种用药方案的患者谷浓度在10~20 mg/L有效范围的比例分别为72% (18/25)和33.33% (2/6),谷浓度 $< 10$  mg/L的比例分别为12% (3/25)和66.67% (4/6);B组中两种用药方案的患者谷浓度在10~20 mg/L有效范围的比例分别为20% (3/15)和60% (6/10),谷浓度 $> 20$  mg/L的比例分别为73.33% (11/15)和30% (3/10);全部病例除B组万古霉素用量1 g,q 12 h的15例患者用药前、后血肌酐值明显升高( $P < 0.05$ ),尿素氮无明显变化( $P > 0.05$ ),其他患者用药前、后血肌酐和尿素氮均无明显变化( $P > 0.05$ )。B组有5例患者出现肾毒性,其万古霉素用量为1 g,q 12 h,谷浓度均 $> 30$  mg/L;A组患者无肾毒性发生。结论 老年重症感染患者应根据Ccr情况决定万古霉素用量。Ccr $\geq 50$  ml/min者,万古霉素用量为1 g,q 12 h;Ccr在20~50 ml/min的患者,万古霉素用量为0.5 g,q 12 h;由于个体差异,老年患者应重视监测血药谷浓度,根据血药谷浓度及时调整用药方案。

**[关键词]** 老年患者;万古霉素;高谷浓度;用药方案

**[中图分类号]** R978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)03-0216-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.03.014

## Investigation of the vancomycin trough concentration in elderly patients with severe infection

CHEN Shumin, TIAN Wenyuan, BIAN Meng, ZHANG Jie (Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038 China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the vancomycin trough concentration in elderly patients with severe infection and provide references for clinical use of drugs effectively. **Methods** According to the Ccr of elderly patients (56 cases), who were  $\geq 65$  years old, the patients were divided into two groups, one with Ccr $\geq 50$  ml/min, which named group A, the other with Ccr between 20 ml/min and 50 ml/min, which named group B. The use of vancomycin, vancomycin steady-state plasma trough concentration and the differences of renal function were analyzed before and after in both two groups. **Results** There were 31 cases of patients in group A (25 cases of them use vancomycin 1 g, q 12 h; other 6 cases use 0.5 g, q 12 h), 25 cases of patients in group B (15 cases of them use vancomycin 1 g, q 12 h; other 10 cases use 0.5 g, q 12 h). The percentage that the trough concentration of the patients who use two different scheme of using drugs in group A was between 10 mg/L and 20 mg/L is 12% (3/25) and 66.67% (4/6). The percentage that the trough concentration of the patients who used two different scheme of using drugs in group B was between 10 mg/L and 20 mg/L is 20% (3/15) and 60% (6/10). The percentage that trough concentration is more than 20 mg/L is 73.33% (11/15) and 30% (3/10). The serum creatinine value of the 15 patients of all cases except for group B of which vancomycin dosage was 1 g, q 12 h had significantly risen after using the drug ( $P < 0.05$ ). The urea nitrogen had no obvious change ( $P > 0.05$ ). The serum creatinine value and urea nitrogen of other patients had no significant change after using the drug ( $P > 0.05$ ). Group B had kidney toxicities observed in 5 patients, the dosage of vancomycin was 1 g, q 12 h, valley concentration  $> 30$  mg/L. There was no kidney toxicities observed in group A. **Conclusion** The use of vancomycin in elderly patients must depend on their Ccr. If the Ccr was larger than 50 ml/min, the use of vancomycin should be 1 g, q 12 h, and the Ccr was between 20 ml/min and 50 ml/min, the use should be 0.5 g. In addition, blood trough concentration need to be paid more attention in elderly patients in order to regulate the regimens according to the individual differences.

**[Key words]** elderly people; vancomycin; high trough concentrations; regimen

万古霉素为糖肽类抗菌药,主要用于治疗耐甲氧

西林葡萄球菌(MRSA)和敏感肠球菌所致严重感染。该药存在肾毒性,治疗过程中应监测血药浓度。既往推荐的万古霉素维持治疗血药谷浓度在5~10 mg/

L,但近年来国际上所有的指南和共识均建议万古霉素血药谷浓度应保持在10 mg/L以上,对于MRSA引起的复杂及重症感染(如血流感染、脑膜炎、重症肺炎及感染性心内膜炎等),建议将万古霉素血药谷浓度维持在15~20 mg/L<sup>[1-5]</sup>。因剂量不足易导致侵袭性MRSA感染,如血流感染或重症肺炎治疗失败率升高<sup>[6]</sup>,而更高的万古霉素血药谷浓度可显著改善预后<sup>[7]</sup>;万古霉素血药谷浓度过低(<10 mg/L)易诱导耐药<sup>[3,8]</sup>。万古霉素说明书推荐的老年人用量0.5 g, q 12 h或1 g, q 24 h,是基于谷浓度5~10 mg/L而制定的。目前国内万古霉素10~20 mg/L高谷浓度给药方案的研究较少。笔者通过对56例老年重症感染患者的肾功能情况、万古霉素用药剂量、稳态血药谷浓度及用药前、后肾功能变化进行统计分析,初步探讨中国老年人万古霉素的最佳用药方案,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 抽取我院2012年1—12月应用万古霉素住院患者病例。病例入选条件:年龄≥65岁,应用万古霉素(稳可信,美国礼来公司生产),监测稳态血药谷浓度,用万古霉素前、后检查肾功能指标。排除标准:急性肾衰竭或肾移植患者;严重肝功能衰竭或肝移植患者;烧伤患者;中性粒细胞 $<2.0 \times 10^9/L$ 者;肿瘤患者;正在接受血液透析或腹膜透析患者。

**1.2 方法** 采用回顾性调查方法,通过查阅病历获取患者的相关临床信息,包括:性别、年龄、体重、科室、临床诊断、病原学检查、万古霉素用法用量及用药疗程、血药谷浓度、联合用药,以及应用万古霉素前、后肌酐与尿素氮值。对入选病例的一般情况进行统计分析。利用Cockcroft-Gault公式计算用药前患者内生肌酐清除率(Ccr),按照用药前Ccr值将患者分为A组(Ccr≥50 ml/min)和B组(Ccr 20~50 ml/min)。重点考察万古霉素1 g, q 12 h和0.5 g, q 12 h两种用药方案在A、B两组患者中血药谷浓度分布差异以及用药后肾功能变化。

**1.3 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。万古霉素给药后3~4个维持剂量时监测血药谷浓度,在下一给药前30 min采集血样。国外指南<sup>[2]</sup>指出谷浓度是确定万古霉素给药剂量的最佳方法。故本研究只监测万古霉素谷浓度。

**1.4 数据处理** 用Excel程序建立相应的计算公式,应用SPSS 19.0软件进行数据统计,计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用率或构成比表示。治疗前后各参数采用配对t检验。

**1.5 肾毒性的评定** 经过万古霉素治疗后,如果有多次(至少2个或3个连续性)肌酐升高(增加44.2 μmol/L,或者从基线增幅>50%,以较高者为准),无其他原因可以解释时,判断为万古霉素导致的肾毒性<sup>[3]</sup>。

## 2 结果

**2.1 病例的一般情况** 符合入选标准的患者共56例,男性36例,女性20例,年龄65~93岁,平均(82.21±6.74)岁。万古霉素平均用药疗程(8.87±5.12)d。患者分别来自:ICU病房34例、呼吸科病房19例、CCU病房3例。感染性疾病诊断:53例肺部感染,3例感染性心内膜炎。所有患者除感染性疾病诊断外,还包括至少1项以下诊断:高血压、高脂血症、冠心病、2型糖尿病、脑出血、脑梗死、慢性阻塞性肺疾病、呼吸衰竭。

**2.2 患者用药前肾功能情况及万古霉素用量** 56例患者分成2组,A组31例,B组25例。用万古霉素前肾功能情况及万古霉素用药方案见表1。万古霉素用法均为静脉滴注,即1 g万古霉素溶于0.9%生理盐水250 ml中,静脉滴注时间≥90 min;0.5 g万古霉素溶于0.9%生理盐水100 ml中,静脉滴注时间≥60 min。56例患者用万古霉素前血清肌酐值(Cr)在正常范围(44~106 μmol/L)内38例(A组24例,B组14例)。在A组血清肌酐<44 μmol/L、万古霉素用量1 g, q 12 h的5例患者中,有3例Ccr >110 ml/min。

表1 56例患者用药前肾功能情况及万古霉素用药方案

组别	万古霉素用药方案	例数	血清肌酐(μmol/L)		
			<44(例)	44~106(例)	>106(例)
A组(Ccr≥50 ml/min)	1 g, q 12 h	25	5	19	1
	0.5 g, q 12 h	6	1	5	0
B组(Ccr 20~50 ml/min)	1 g, q 12 h	15	0	9	6
	0.5 g, q 12 h	10	0	5	5

**2.3 病原学检查** 病原学送检率100%,检出率

82.14%(46/56)。其中痰培养40例,血培养15例,

导管头培养1例。共检出MRSA22株,凝固酶阴性葡萄球菌2株,粪肠球菌3株,尿肠球菌2株,鲍曼不动杆菌18株,铜绿假单胞菌11株。

**2.4 联合用药情况** 56例患者中48例(85.71%)在用万古霉素前用过1~3种抗菌药物。单独应用万古霉素3例(5.36%),联合1种抗菌药物36例(64.29%),联合2种抗菌药物16例(28.57%),联合3种抗菌药物1例(1.79%),共联合应用抗菌药物13种。联合用药排在前五位的抗菌药物分别是美罗培南12例、亚胺培南11例、头孢哌酮舒巴坦8例、头孢吡肟6例、头孢他啶6例。全部病例均未联用影响万古霉素血药浓度或有明显肾毒性的药物如:氨基糖苷类、两性霉素B、襻利尿剂等。

**2.5 血药谷浓度监测结果** 56例患者共监测血药谷浓度86次,调整用药方案27人次。初次监测血药谷浓度在10~20 mg/L有效范围内者29例、<10 mg/L 9例、>20 mg/L 18例,分别占全部用药病例的51.78%、16.07%、32.14%。血药谷浓度平均(22.10±11.88)mg/L。56例患者万古霉素用药剂量和血药谷浓度分布见表2。A组Ccr>110 ml/min,万古霉素用药剂量1 g,q 12 h的3例患者血药谷浓度均<10 mg/L。B组14例血清肌酐在44~

106 μmol/L正常范围的患者,5例万古霉素用药剂量0.5 g,q 12 h,其血药谷浓度均在10~20 mg/L有效范围内;另外9例万古霉素用药剂量1 g,q 12 h,其血药谷浓度均>20 mg/L。

表2 56例患者的万古霉素用药剂量和血药谷浓度分布情况

组别	用药剂量	例数	血药谷浓度分布		
			<10 mg/L	10~20 mg/L	>20 mg/L
A组	1 g,q 12 h	25	12.00(3/25)	72.00(18/25)	16.00(4/25)
	0.5 g,q 12 h	6	66.67(4/6)	33.33(2/6)	0
B组	1 g,q 12 h	15	6.67(1/15)	20.00(3/15)	73.33(11/25)
	0.5 g,q 12 h	10	10.00(1/10)	60.00(6/10)	30.00(3/10)

**2.6 用万古霉素前后肾功能变化及不良反应** A组万古霉素用量1 g,q 12 h及0.5 g,q 12 h两种用药方案的患者用药前后血清肌酐、血尿素氮均无明显变化( $P>0.05$ );B组万古霉素用量0.5 g,q 12 h用药方案的患者用药前后血清肌酐、血尿素氮均无明显变化( $P>0.05$ );B组万古霉素用量1 g,q 12 h用药方案的患者用药前后血清肌酐有明显升高( $P<0.05$ ),血尿素氮无明显变化( $P>0.05$ ),其中有5例出现了肾毒性,其血药谷浓度均>30 mg/L。56例患者用药前后血清肌酐与血尿素氮变化见表3。

表3 56例患者用药前后血清肌酐与血尿素氮变化

组别	用药方案	血清肌酐(μmol/L)		P	血尿素氮(μmol/L)		P
		用药前	用药后		用药前	用药后	
A组	1 g,q 12 h	64.72±22.68	74.16±25.10	0.051	6.74±3.34	8.26±4.73	0.071
	0.5 g,q 12 h	79.00±20.87	80.50±23.44	0.577	6.72±1.42	6.84±2.95	0.903
B组	1 g,q 12 h	110.73±35.07	148.47±58.55	0.046	10.53±6.97	12.45±6.89	0.226
	0.5 g,q 12 h	118.90±47.45	118.90±36.57	1.000	8.95±3.28	9.48±4.57	0.444

### 3 讨论

万古霉素血清半衰期与肾功能相关。正常成年人半衰期为6 h,严重肾功能不全者可延长到7.5 d左右,老年人肾血流量仅为青年人的40%~50%,肾小球滤过率下降50%,而此时的血清肌酐仍可能处于正常上限,但按照年龄计算,此时Ccr已低于正常,提示肾功能已受明显影响,尤其是伴有糖尿病、高血压等基础疾病的老年患者。此时若只根据血清肌酐正常与否判断用药剂量,有可能造成用药剂量偏大。本次调查的56例老年患者中有38例用万古霉素前血清肌酐在正常范围内,其中Ccr在20~50 ml/min的患者有14例,该14例患者中9例应用正常剂量(1 g,q 12 h)的万古霉素,结果血药谷浓度均>20 mg/L,超出了安全范围,5例减少了万古霉素用量,用药剂量为0.5 g,q 12 h,血药谷浓度均在10

~20 mg/L有效范围内。因此,老年人应用万古霉素不能只考虑其血清肌酐正常与否,而应根据患者Ccr情况选择给药剂量,视肾功能损害程度而使用减量法或延长给药间期法调整用药剂量。美国肾脏病基金会于2002年制定的《K/DOQI慢性肾脏病临床实践指南》建议使用估算法测定肌酐清除率,推荐成人使用Cockcroft-Gault公式估算,认为这是评价肾小球功能的最好指标。即:Ccr(ml/min)=(140-年龄)×体重(kg)/(血清肌酐值×K)。当血清肌酐单位为μmol/L,K=0.81。当血清肌酐单位为mg/dl,K=72。女性患者上述计算结果乘以0.85,肥胖患者需要把体重换算为理想体重计算。

万古霉素说明书中的给药方案是基于谷浓度5~10 mg/L而制定,为了达到10~20 mg/L的有效浓度要求。Thomson等<sup>[9]</sup>对目标谷浓度为10~15 mg/L时不同肾功能成人万古霉素的给药剂量进行了研究,

认为当患者  $Ccr > 110 \text{ ml/min}$  及在  $90 \sim 110 \text{ ml/min}$  时,万古霉素日剂量应分别达到  $3.0 \text{ g}$  和  $2.5 \text{ g}$ 。本次调查中的 3 例  $Ccr > 110 \text{ ml/min}$  的患者,万古霉素给药剂量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$ ,血药谷浓度均  $< 10 \text{ mg/L}$ ,结果提示给药剂量偏低。Yoshida 等<sup>[10]</sup>的研究结果表明,要想使万古霉素谷浓度达到  $10 \sim 15 \text{ mg/L}$ ,肾功能正常 ( $Ccr$  在  $80 \sim 100 \text{ ml/min}$ ) 成年人的给药剂量应达到  $20 \text{ mg/kg}, q 12 \text{ h}$ ;对于肾功能不全患者专家共识<sup>[1]</sup>指出:当  $Ccr \geq 50 \text{ ml/min}$  时,万古霉素给药剂量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$ ;当  $Ccr$  在  $20 \sim 50 \text{ ml/L}$  时,万古霉素给药剂量  $0.5 \text{ g}, q 12 \sim 24 \text{ h}$ ;本次调查中:A 组患者万古霉素  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  和  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  两种用药方案,血药谷浓度在  $10 \sim 20 \text{ mg/L}$  有效范围的比例分别为  $72.00\%$  和  $33.33\%$ ,达标比例有明显差异,且用药方案  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  的患者有  $66.67\%$  血药谷浓度  $< 10 \text{ mg/L}$ ,给药剂量偏低。结果提示,当患者  $Ccr \geq 50 \text{ ml/min}$  时,万古霉素用药剂量应  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  为宜;B 组万古霉素用量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  和  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  两种用药方案,血药谷浓度达  $10 \sim 20 \text{ mg/L}$  有效范围的比例分别为  $20.00\%$  和  $60.00\%$ ,达标比例有明显差异,且万古霉素用量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  的患者有  $73.33\%$  血药谷浓度超过了  $20 \text{ mg/L}$  的安全有效范围,用药剂量偏高,结果提示当患者  $Ccr < 50 \text{ ml/min}$  时,万古霉素用药剂量  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  为宜。该结果与专家共识指出的不同肾功能情况下万古霉素用量一致。

肾毒性是万古霉素的主要不良反应,该药主要经肾排泄,肾功能不全时导致药物清除率降低,药物在体内蓄积,血药浓度升高,增加不良反应的发生。本次调查中,A 组全部患者及 B 组万古霉素用量  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  的患者用药前后血清肌酐、尿素氮无明显变化 ( $P > 0.05$ ),且无 1 例肾毒性发生;而 B 组中万古霉素用药剂量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$  的 15 例患者用药前后血清肌酐值有明显上升 ( $P < 0.05$ ),有 5 例出现了肾毒性,其血药谷浓度均  $\geq 30 \text{ mg/L}$ 。肾毒性的出现与用药剂量大,血药浓度高有关。调查结果进一步说明, $Ccr$  是反应万古霉素体内清除的有效指标,老年人应用万古霉素,应根据患者  $Ccr$  选择合适的药物剂量,以减少不良反应的发生。

综上所述,老年重症感染患者应根据  $Ccr$  情况

决定万古霉素用量, $Ccr \geq 50 \text{ ml/min}$  时,万古霉素用量  $1 \text{ g}, q 12 \text{ h}$ ;  $Ccr$  在  $20 \sim 50 \text{ ml/min}$  时,万古霉素用量  $0.5 \text{ g}, q 12 \text{ h}$ 。由于个体差异,老年患者应重视监测血药谷浓度,并根据血药谷浓度调整用药方案。

### 【参考文献】

- [1] 黄仲义,肖永红,张菁,等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011)[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.
- [2] 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: e18-e55.
- [3] 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: 82-98.
- [4] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 中华医学会感染与抗微生物治疗策略高峰论坛: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略——专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-416.
- [5] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010[M]. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy Inc, 2010: 25-27.
- [6] Park KH, Kim ES, Kim HS, et al. Comparison of the clinical features, bacterial genotypes and outcomes of patients with bacteraemia due to heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-susceptible *S. aureus* [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67: 1843-1849.
- [7] Kullar R, Davis SL, Taylor TN, et al. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32: 195-201.
- [8] Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, et al. Effect of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57: 699-704.
- [9] Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, et al. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations[J]. J Antimicrob Chemother 2009, 63(5): 1050-1057.
- [10] Yoshida M, Yasuda N, Nishikata M, et al. New recommendations for vancomycin dosage for patients with MRSA pneumonia with various degrees of renal function impairment[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(4): 182-188.

【收稿日期】 2013-04-08 【修回日期】 2013-11-28

【本文编辑】 陈静

(上接第 211 页)

- [10] Kong HL, Wang JP, Li ZQ, et al. Anti-hypoxic effect of ginsenoside Rb1 on neonatal rat cardiomyocytes is mediated through the specific activation of glucose transporter-4 *ex vivo*[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(4): 396-403.
- [11] Kong HL, Li ZQ, Zhao YJ, et al. Ginsenoside Rb1 protects cardiomyocytes against  $\text{CoCl}_2$ -induced apoptosis in neonatal rats by

inhibiting mitochondria permeability transition pore opening[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(6): 687-695.

- [12] Wu QB, Li HT, Wu Y, et al. Protective effects of muscone on ischemia-reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(1): 34-39.

【收稿日期】 2014-01-15 【修回日期】 2014-04-02

【本文编辑】 陈静