

635 例次万古霉素血药浓度监测结果分析

罗轶凡^{1,2}, 初阳^{1,2}, 白刚³, 姜明燕¹

1. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110013;

3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: **目的** 分析 635 例万古霉素血药浓度监测结果, 为临床合理用药提供依据。**方法** 回顾性分析 2013 年 5 月至 2014 年 12 月使用万古霉素并进行血药浓度监测的 328 例患者的相关资料, 对万古霉素血药浓度分布以及不同性别、年龄患者间血药浓度的差异进行分析。**结果** 328 例患者进行了 635 例次万古霉素血药浓度监测, 平均血药浓度为 (16.44 ± 11.18) mg/L, 但个体差异较大, 其中血药浓度在推荐的治疗浓度参考范围 $(10 \sim 20)$ mg/L 内的仅 229 例次, 占总例次的 36.06%。不同性别间血药浓度无统计学差异 $(P > 0.05)$, 而患者血药浓度呈现随年龄递增而递升, 差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。**结论** 万古霉素血药浓度个体差异大, 且随着患者年龄增加血药浓度提高, 应加强药物监测, 根据测得的血药浓度选择适宜的给药剂量和用药间隔, 以使其血药浓度达到有效范围, 在保证疗效的同时降低毒性和耐药性的发生。

关键词: 万古霉素; 血药浓度; 监测; 性别; 年龄

中图分类号: R 969 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)08-1092-03

万古霉素(vancomycin)是美国礼来公司 1956 年天然产品筛选计划从印度尼西亚婆罗州土壤中发现的一种新放线菌“东方链霉菌”产生的活性成分。其杀菌活性强, 几乎可杀灭所有葡萄球菌, 且基本不诱导耐药, 1958 年美国 FDA 批准其应用于临床^[1-2]。近年来随着医院感染中革兰阳性菌的比例不断上升, 尤其是耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)感染的日渐增多, 万古霉素作为治疗 MRS 的首选药物也越来越多地被用于临床。虽然随着万古霉素纯度的提高其不良事件的发生有所减少, 但对于大剂量、长疗程治疗的患者; 肾功能不全、老年人、新生儿等特殊患者; 合用其他耳、肾毒性药物的患者; 进行血药浓度监测可以有效控制血药浓度在安全、有效的范围内, 实现个体化用药^[3-7]。本文对我院 2013 年 5 月至 2014 年 12 月进行万古霉素血药浓度监测的 328 例患者资料进行回顾性分析。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂 Viva-E 临床化学分析仪(Vital Scientific N. V.); 万古霉素检测试剂(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.); 万古霉素检测试剂定标液(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.); 治疗药物监测质控物(Bio-Rad Laboratories Inc.); LZT-I 台式电动离心机(上海八二二厂)。

1.2 检测方法 万古霉素给药 3~4 个维持剂量时监测血药浓度, 于下次给药前 30 min 抽取静脉血, 离心分离血清用于测定。酶放大免疫测定法的标准曲线范围为 2.0~50 mg/L, 最低测量浓度为 2.0 mg/L。

1.3 病例资料 收集我院 2013 年 5 月至 2014 年 12 月共 328 例患者进行 635 例次万古霉素血药浓度监测的结果。其中男 206 例, 女 122 例; 年龄 12~95 岁, 平均每例患者监测 1.9 例次。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。血药浓度监测数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以构成比表示, 比较采用 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 万古霉素监测科室分布情况 进行万古霉素血药浓度监测的 328 例患者分布于 28 个科室, 排名前三位的分别为重症医学科 122 例(37.20%), 神经外科 41 例(12.50%), 神经内科 30 例(9.15%); 平均监测频次第一位的科室为呼吸内科 3.8 次/例, 第二位为神经内科、感染科并列(2.2 次/例), 第三位为重症医学科、皮肤科并列(1.9 次/例)。这与上述科室患者用药周期长、病情危重程度及特殊性等需要根据血药浓度进行剂量调整有关。

2.2 万古霉素血药浓度监测结果 328 例患者进行了 635 例次万古霉素血药浓度监测, 平均血药浓度为 (16.44 ± 11.18) mg/L。结果显示只有约 36.06% 的

监测结果在推荐的治疗浓度参考范围(10 ~ 20 mg/L)内。见表 1。

2.3 性别对万古霉素血药浓度结果的影响 万古霉素使用频率男性高于女性($P < 0.01$),但两者平均血药浓度无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 年龄对万古霉素血药浓度结果的影响 328 例患者年龄为 12 ~ 95(58.14 ± 19.60)岁。分析结果显示 <18 岁和 >80 岁年龄组的平均监测频率较高。对 5 个年龄组血药浓度分布进行分析,结果显示患者血药浓度分布呈现随年龄递增而递升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 635 例次万古霉素血药浓度监测结果 ($\bar{x} \pm s$)

血药浓度 (mg/L)	平均浓度 (mg/L)	例次	构成比 (%)
<10	6.24 ± 2.26	220	34.65
~20	14.64 ± 2.81	229	36.06
~30	24.12 ± 2.81	107	16.85
~40	34.00 ± 2.60	55	8.66
>40	48.85 ± 11.21	24	3.78

表 2 性别对万古霉素血药浓度结果的影响

性别	例(%)	例次(%)	平均浓度 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
男	206(62.80)	417(65.67)	16.44 ± 10.93
女	122(37.20)	218(34.33)	16.44 ± 11.68
P 值	<0.01	<0.01	>0.05

表 3 年龄对万古霉素血药浓度结果的影响 ($\bar{x} \pm s$)

年龄(岁)	例(%)	例次(%)	平均监测 频率(次)	平均浓度 (mg/L)
<18	8(2.44)	20(3.15)	2.50	12.29 ± 12.70
18 ~ 45	77(23.48)	145(22.83)	1.88	13.04 ± 11.30
46 ~ 60	96(29.27)	170(26.77)	1.77	14.63 ± 11.15
61 ~ 80	114(34.75)	212(33.39)	1.86	18.17 ± 10.26
>80	33(10.06)	88(13.86)	2.67	22.16 ± 9.94
P 值				<0.05

3 讨论

IDSA《MRSA 指南》^[8]中指出严重金黄色葡萄球菌感染治疗成败与万古霉素血药谷浓度的高低有关,因此推荐主要监测其血药谷浓度。一般在给药 3 ~ 4 个维持剂量后,在下次给药前 30 min 采集血药谷浓度样品进行监测。临床上其谷浓度应控制在 10 ~ 20 mg/L 范围内,避免发生耐药。

我院进行万古霉素血药浓度监测的 635 例次样本中除了 >80 岁组外,其他各组万古霉素的平均血药浓度都在推荐的治疗浓度参考范围 10 ~ 20 mg/L 内,说明我院万古霉素临床用药基本合理。但是对所有例次的监测中发现血药浓度在此范围内的只有 36.06%,这是由于万古霉素个体差异大,致使血药浓度结果中超过 60% 例次超出推荐的治疗浓度参考范

围。不同年龄的患者应用万古霉素后,尤其是 60 岁以上的老年患者其血药浓度随年龄呈显著上升趋势,这主要是由于老年患者肾血流量减少,肾小球滤过和肾小管功能减弱,造成常规用法用量下万古霉素清除减慢,血药浓度升高^[9]。因此有必要加强血药浓度的监测工作并及时进行剂量的调整,使其血药浓度达到有效范围,保证临床疗效。

由于万古霉素给药后在体内基本不代谢,主要经肾清除,给药后 24 h 约有相当于所给剂量 90% 的药物从尿中排出。肾功能正常时万古霉素的清除半衰期为 4 ~ 6 h,而肾功能不全的患者由于其肾小球滤过率的减少,致使药物经肾清除减慢,清除半衰期延长,造成常规给药剂量下血药浓度过高,增加肾毒性的发生。目前已有相关的指南针对不同肾功能状态患者推荐相应的给药剂量及给药间隔^[1,10]。老年人、长疗程、万古霉素谷浓度过高(30 ~ 65 mg/L)都是万古霉素引起肾毒性的危险因素;大剂量(每日用量超过 4 g)使用万古霉素亦会导致肾功能损害的增加^[11];合用氨基糖苷类抗生素后其肾毒性的发生率较单独使用万古霉素时增加 3 倍以上。

综上所述,在临床中应加强万古霉素的血药浓度监测,并根据患者的临床症状、检测指标及合并用药等情况选择适宜的给药剂量和用药间隔,制定个体化用药方案,使血药浓度达到有效范围,在保证疗效的同时降低毒性和耐药性的发生。

参考文献

- [1] 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):561-573.
- [2] 石秀锦,蔡郁,魏国义,等. 64 例老年患者万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. 中国药物应用与监测,2012,9(3):129-132,135.
- [3] 卢岩,孙健,张静,等. 340 例万古霉素血药浓度监测及临床用药合理性分析[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(5):649-651.
- [4] 席艳. 123 例万古霉素血药浓度监测及临床用药分析[J]. 中国当代医药,2013,20(13):65-66.
- [5] 黄义泽,毛名扬,袁孔现. 万古霉素血药浓度监测的临床应用[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(4):295-298.
- [6] 辛华雯,童汉云,董芊汝,等. 207 例次万古霉素与去甲万古霉素血药浓度监测及个体化给药[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(4):166-169.
- [7] 陆华,何成章,杨莹. 我院 41 例万古霉素血药浓度监测与临床用药分析[J]. 中国药房,2010,21(26):2430-2432.
- [8] 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; executive summary[J]. Clin Infect Dis, 2011,52(3):285.

- [29] Zeymer U, Van't Hof A, Adgey J, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP II b/III a inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36):2460-2467.
- [30] Hursting MJ, Verme-Giboney CN. Risk factors for major bleeding in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with argatroban: a retrospective study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(6):561-566.
- [31] 田峰, 于虎, 陈韵岱, 等. 国产阿加曲班在择期经皮冠状动脉介入治疗中应用的安全性和有效性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(6):480-483.
- [32] 简立国, 刘士超, 王鹏飞, 等. 血栓抽吸导管联合替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死恢复心肌“再灌注”的近期临床疗效观察 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(7):501-504.
- [33] 王立新, 王建斌, 杨丽, 等. 血栓抽吸联合替罗非班对急性心肌梗死血栓病变患者心功能及预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(9):574-577.
- [34] Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5):1335-1343.
- [35] Niccoli G, D'amario D, Spaziani C, et al. Randomized evaluation of intracoronary nitroprusside vs. adenosine after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of no-reflow in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study protocol [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(7):585-592.
- [36] 张大鹏, 王乐丰, 杜锦权, 等. 经血栓抽吸导管注射替罗非班和硝普钠对重度血栓负荷前壁急性心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(1):25-30.
- [37] Prasad A, Stone GW, Holmes DR, et al. Reperfusion injury, microvascular dysfunction and cardioprotection. The "dark side" of reperfusion [J]. *Circulation*, 2009, 120(21):2105-2112.
- [38] Quintana M, Hjemdahl P, Sollevi A, et al. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complication (ATTACC) study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59(1):1-9.
- [39] Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8):1131-1135.
- [40] 佟子川, 李强, 陈明, 等. 冠状动脉内联合应用腺苷和替罗非班与单独应用替罗非班在直接冠状动脉介入治疗中的疗效比较 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(10):839-844.
- [41] Desmet W, Bogaert J, Dubois C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7):867-877.
- [42] Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8):1131-1135.
- [43] Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy [J]. *Circulation*, 2001, 103(21):2550-2554.
- [44] 冯旭阳, 李成祥, 高延, 等. 急性心肌梗死患者介入治疗中应用 PercuSurge 远端保护装置安全性和疗效的研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17(1):12-16.
- [45] Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293(9):1063-1072.
- [46] Nakamura T, Kubo N, Seki Y, et al. Effects of a distal protection device during primary stenting in patients with acute anterior myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2004, 68(8):763-768.
- [47] Cafri C, Svirsky R, Zelingher J, et al. Improved procedural results in coronary thrombosis are obtained with delayed percutaneous coronary interventions [J]. *J Invasive Cardiol*, 2004, 16(6):69-71.
- [48] Di Pasquale P, Cannizzaro S, Parrinello G, et al. Is delayed facilitated percutaneous coronary intervention better than immediate in reperfused myocardial infarction? Six months follow up findings [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(2):147-157.
- [49] Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFERSTEMI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20):2088-2098.
- [50] 罗新林, 刘强, 王丽丽, 等. 延期支架置入对高血栓负荷 ST 段抬高急性心肌梗死预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(11):697-701.

收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-04-13 编辑:石嘉莹

(上接第 1093 页)

- [9] 毕明慧. 老年重症感染患者使用万古霉素的疗效及安全性分析 [J]. *北京医学*, 2011, 33(6):491-493.
- [10] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(11):641-646.
- [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.

收稿日期:2015-02-14 修回日期:2015-03-10 编辑:王国品