

万古霉素 2001—2013 年不良反应报道文献的分析

谭慧心

哈尔滨医科大学附属第四医院 药剂科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 目的 探讨万古霉素致不良反应的特点及相关因素, 为临床合理用药提供参考。方法 检索 2001—2013 年国内医药期刊报道的 40 例万古霉素致不良反应案例, 并进行统计、分析。结果 万古霉素所致不良反应主要表现为药热、肾衰竭、过敏反应等。结论 临床应加强万古霉素的合理使用, 尽量避免或减少其所致不良反应的发生。

关键词: 万古霉素; 不良反应; 分析

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)04-0598-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.034

Document analysis on adverse drug reaction induced by vancomycin from 2011 to 2013

TAN Hui-xin

Department of Pharmacy, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Abstract: Objective To study the characteristics and related factors of the adverse drug reaction (ADR) induced by vancomycin, so as to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** Forty cases of ADR induced by vancomycin, which were reported in domestic medical academic journals from 2001 to 2012, were statistically analyzed. **Results** The ADR induced by vancomycin is mainly radiation, kidney failure, allergic reaction, and so on. **Conclusion** The rational use of vancomycin should be emphasized to avoid or reduce the incidence of ADR.

Key words: vancomycin; adverse drug reactions; analysis

万古霉素是从东方链霉菌 (vancomycin) 中分离得到的糖肽类抗生素, 主要作用机制为抑制细菌 RNA 合成, 阻碍细菌细胞壁的形成, 从而改变其通透性, 以此达到杀菌的目的。临床常用于革兰阳性菌严重感染, 尤其是对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属、耐青霉素肺炎链球菌所致感染效果显著, 是目前治疗青霉素耐药菌感染者和对 β -内酰胺类抗生素过敏者的首选药^[1]。

近年来万古霉素在临床上受到医生们的青睐。但是随之而来的药物不良反应问题却需要临床医生警惕, 尤其是心脏骤停、过敏反应、肾功能损伤等^[2]尤为严重。因此, 本文通过检索近年来的相关文献, 对其所产生的不良反应进行统计、分析, 希望对其临床合理用药有所帮助。

1 资料与方法

通过文献检索近 10 年来中国知网数据库中发表的有关于万古霉素不良反应的文献报道 18 篇, 共 40 例。采用回顾性研究方法, 对不良反应所涉及的病例基本情况、涉及的不良反应类别、临床表现及不良反应出现的时间等因素进行分类、统计、分析。

2 结果

2.1 性别与年龄的分布

40 例不良反应中, 男性病例为 20 例 (50.0%), 女性病例为 20 例 (50.0%), 所选病例患者男女比例没有差异; 从年龄分布来看, 40~60 岁年龄组的不良反应报告高于其他各年龄组, 发生率为 42.5%; 低于 18 岁年龄组、18~40 岁年龄组不良反应发生率均为 20.0%; 大于 60 岁年龄组不良反应发生率为 17.5%, 见表 1。

收稿日期: 2013-05-03

作者简介: 谭慧心 (1977—), 女, 本科, 主管药师。Tel: (0451)82576719 E-mail: tanhuixin2013@163.com

表1 性别与年龄的分布

Table 1 Distribution of gender and age

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比%
<18	2	6	8	20.0
18~40	5	3	8	20.0
41~60	7	10	17	42.5
>60	6	1	7	17.5
合计	20	20	40	100.0

2.2 不良反应的类别

万古霉素的不良反应主要包括心脏骤停^[2]、过敏反应^[3-12]、药热^[5]、疼痛^[3-4]、血液中相关白细胞异常^[3-5, 13-14]、肾功能损伤^[3-5, 15-17]、肝功能损伤^[18]等,有些病例所涉及的不良反应甚至涉及多种类别,其中有2例出现多系统不良反应,1例出现肝、肾功能损伤、药热、过敏反应、听力损伤等^[19],1例出现药热、荨麻疹、听力下降等^[5],见表2。

表2 不良反应类别临床表现

Table 2 ADR type of and clinical observation

类别	例数/例	构成比/%	临床表现
心脏骤停	1	2.5	上肢抽搐,牙关紧闭,面色苍白(1例)
过敏反应	21	52.5	荨麻疹(4例),皮疹(2例),红斑性充血(15例)
药热	3	7.5	体温升高(3例)
疼痛	3	7.5	子宫平滑肌痉挛(1例),剧烈疼痛(2例)
血液	4	10.0	白细胞及中性粒细胞减少(4例)
肾功能损伤	11	27.5	生化指标异常(10例),尿量增加(1例)
肝功能损伤	2	5.0	相关酶升高(2例)

2.3 不良反应发生时间

使用万古霉素1d内出现不良反应的有13例;2~5d出现不良反应的有11例;6~10d出现不良反应的病例有12例;11~15d出现不良反应的病例有3例;>15d出现不良反应的病例有1例,最快不良反应的时间为iv后10min,最慢出现不良反应的时间为15d,见表3。

表3 不良反应发生的时间

Table 3 Onset time of ADR

发生时间/d	例数/例	构成比/%
≤1d	13	32.5
2~5d	11	27.5
6~10d	12	30.0
11~15d	3	7.5
>15d	1	2.5

2.4 给药途径、剂量及方式

所有文献中的给药途径均为iv。本次统计的40例万古霉素的不良反应中,1例(2.5%)给药剂量为2.0g,方式为每24h一次;12例(30.0%)给药剂量为1.0g,方式为12h一次;1例(2.5%)给药剂量为0.8g,方式为每12h一次;19例(47.5%)给药剂量为0.5g,方式为每12h一次;1例(2.5%)给药剂量为0.2g,方式为每12h一次;1例(2.5%)

给药剂量为166mg,方式为一次给药;1例(2.5%)给药剂量为125mg,方式为每6h一次;1例(2.5%)给药剂量为50mg,方式为每12h一次给药;1例(2.5%)给药剂量为40mg,方式为单次给药;2例(2.5%)给药剂量及方式未标明。

本次统计的40例万古霉素不良反应中,单独给药的病例为37例(92.5%),联合用药引起的不良反应为3例(7.5%)。

3 讨论

虽然万古霉素作为一种广谱的抗生素疗效显著,但是目前临床限制使用万古霉素,就是因为其不良反应发生率较高,因此应该得到临床医生的警惕与重视。通过对40个病例分析中,不难发现,万古霉素的不良反应主要体现在对肾功能的损伤、过敏反应、血液中相关白细胞数量异常等方面。

从临床表现来看,最频繁出现的临床不良反应来自免疫系统,以过敏反应所占比例居多,达到52.5%,具体表现为红斑、荨麻疹、皮疹等。有研究表明过敏反应发生的机制为万古霉素可促使机体释放组胺,从而引起过敏反应的发生^[20]。此外,万古霉素的用药剂量以及输液滴注的速度都与过敏反应的出现密切相关。剂量过大或滴注过快可能出现血压下降、全身抽搐、面色苍白、四肢冰凉等临床表现,甚至出现“红人综合征”,严重者可引起心脏

骤停而死亡。研究表明万古霉素对肾功能的损伤也尤为显著,万古霉素经肾小球滤过,由肾小管排除,因此肾脏功能压力较大;主要表现为急性肾功能不全、间质性肾炎^[21]。肾功能的损伤与万古霉素的血药浓度有关,通过监测血药浓度,可以尽量避免万古霉素所造成的肾功能损伤,而肾毒性更是与万古霉素过高的谷浓度有关,所以在对患者进行血药浓度监测时应该特别注意监测万古霉素的峰、谷浓度。根据血药浓度的数据,对肾功能损害的病例,临床给药剂量及给药间隔时间应作出相应的调整。

另外,万古霉素对第 8 脑神经具有损伤作用。此外万古霉素还导致相关白细胞数量异常,目前具体的机制尚不明确,推测有两种可能,一是前期研究发现某些患者血清中有万古霉素相关性抗体,所以进一步推测万古霉素进入机体后可能与蛋白质结合形成抗原,刺激机体产生抗体,引起粒细胞破坏;另一种可能是万古霉素进入机体后,直接影响粒细胞的合成,使细胞不能正常的有丝分裂。导致相关白细胞数量异常。若患者在使用万古霉素时只是出现相关白细胞减少且并不严重的情况下,可不必停止万古霉素的使用,只需调整用药剂量及间隔时间即可。其他不良反应尚无明确的机制以及相关推测,还有待于进一步研究。

万古霉素是一种时间相关性药物,它的疗效与血药浓度高于最低抑菌浓度的持续时间以及抗生素的后效应有关,临床使用过程中单纯的增加药物剂量并不能增强抗菌作用,反而增加了其不良反应发生的可能性。世界卫生组织建议万古霉素使用量不要超过 2 g/d。所以在使用万古霉素时,通过监测血药浓度来控制每日的临床使用剂量以及间隔时间,是非常简便而又有效的方法。

目前尚未发现对万古霉素耐药的菌株,所以万古霉素又被称为“人类抵抗细菌的最后一道防线”,因其高效而受到临床的广泛认可,但因其临床应用中大量不良反应的发生而受到限制,这也为我们敲响了警钟。在使用万古霉素前,应对患者进行全方位的安全评价,将年龄、性别、是否从事特殊职业等因素考虑在内;对于原有肾功能不全、器官功能衰退、高血压史、过敏史的患者要更加密切注意,对其用药的剂量和间隔时间等因素要严格控制,并监测各项生化指标的变化,从而预防和治疗万古霉素所引起的不良反应;另外在联合用药中,应该重视其他药物是否会增加万古霉素的毒性,在选用联

合用药时,应谨慎考虑这一因素。根据《关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》中要求抗菌药物需按“非限制使用”、“限制使用”和“特殊使用”的分级管理。根据这一原则的有关规定,在临床使用抗菌类药物时应该严格按相关规定执行,尤其对于“特殊使用”的抗菌药物须经由医疗机构药事管理委员会认定,具有相关临床经验或专家会诊同意,由具有高级专业技术职务任职资格的医师开具的处方方可使用。如果不严格执行抗菌药物分级管理原则,极易导致抗菌药物的滥用。由于万古霉素的不良反应限制其在临床上的广泛应用,可对万古霉素进行化学结构修饰,降低其毒性,从而达到高效低毒的可能性目的,这需要对其进行进一步研究才能实现。

参考文献

- [1] 赵德,魏丽霞. 万古霉素分离纯化工艺研究 [J]. 西南大学学报:自然科学版, 2011, 33(3): 167-172.
- [2] 闫正华,董亚琳,董海燕. 警惕万古霉素的不良反应 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(9): 553.
- [3] 楚立云,李建成,周春. 万古霉素不良反应 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(14): 2853.
- [4] 卢廷胜,袁俊波. 万古霉素不良反应 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(34): 8560-8561.
- [5] 何杰文,范华. 万古霉素的不良反应 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 235-236.
- [6] 陈燕琴,宋萍. 万古霉素静滴致小儿红人综合征 1 例报道 [J]. 浙江预防医学, 2009, 21(2): 66.
- [7] 崔瀚之,牛旗,管静芝. 万古霉素致不良反应一例 [J]. 山西医药杂志, 2008, 37(7): 671.
- [8] 赵亚凝,周清河. 万古霉素致过敏性休克 1 例 [J]. 医药导报, 2011, 30(6): 825.
- [9] 黄天国,宋爱华,葛英. 万古霉素致红人综合征 3 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7): 100-101.
- [10] 龙明立. 万古霉素致四肢颤抖 1 例 [J]. 医药导报, 2012, 31(6): 820-821.
- [11] 衣淑珍,张艳,魏梅. 万古霉素致严重不良反应 1 例 [J]. 中国临床药学杂志, 2002, 11(2): 109.
- [12] 杨淑桂,郭冬杰,周星. 注射用盐酸万古霉素致红人综合征 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 636.
- [13] 杨新云,钟淑卿,肖丽婷. 万古霉素相关白细胞减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2009(5): 373-374.
- [14] 马雪,唐尧. 万古霉素致白细胞与中性粒细胞严重减少一例 [J]. 华西医学, 2011, 26(11): 1619-1620.
- [15] 刘娜,侯彩妍,张炜沂. 万古霉素引起急性肾衰竭 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(5): 364-365.
- [16] 诸林俏,黄晨,周璇. 万古霉素致急性肾衰竭 1 例

- [J]. 医药导报, 2010, 29(3): 305.
- [17] 张 丽, 唐 峰. 万古霉素致急性肾功能不全3例分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(16): 2688.
- [18] 周红玲, 刘年开, 丁 楠. 万古霉素致严重肝损害1例 [J]. 中国执业药师, 2012, 9(10): 40-41.
- [19] 丁 汀, 周慧萍. 万古霉素致多系统损害1例 [J]. 医药导报, 2008, 27(7): 867.
- [20] 宋文涛. 临床应用万古霉素在肾功能损伤危重患者中的安全性分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 596-597
- [21] 官东秀, 俸小平, 冯祚臻. 万古霉素不良反应文献分析 [J]. 药事组织, 2007, 16(1): 42.