

202例次万古霉素血药浓度监测与临床应用分析

盛长城^{1,2}, 谢娟², 张家兴², 熊世娟², 唐才林², 李龙宽³, 沈祥春^{1*}

1. 贵州医科大学 天然药物资源优效利用重点实验室, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州省人民医院 药剂科, 贵州 贵阳 550002

3. 贵州医科大学 药理教研室, 贵州 贵阳 550004

摘要: **目的** 分析万古霉素血药浓度监测结果及临床应用情况, 为临床合理用药提供参考。**方法** 采用反相-高效液相色谱法测定万古霉素血药浓度, 对万古霉素血药浓度监测结果及相关用药信息进行比较分析。**结果** 万古霉素谷浓度监测 202 次, 平均血药谷浓度(14.36±8.12)mg/L, 浓度小于 10 mg/L 的有 68 例次(33.66%), 在 10~20 mg/L 的有 100 例次(49.51%), 大于 20 mg/L 的有 34 例次(16.83%); 肾功能正常与异常组间, 血药谷浓度有显著性差异; 用药前后, 各项肾功能指标无显著性差异。**结论** 万古霉素个体差异大, 需加强血药浓度监测; 针对肾功能异常患者, 临床医生和药师需审慎评估给药剂量; 临床医生应根据血药浓度及时调整用药方案, 实现个体化给药。

关键词: 万古霉素; 血药浓度监测; 谷浓度; 个体化给药

中图分类号: R969.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)04-0589-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.014

Clinical application and serum concentration monitoring of Vancomycin: Analysis of 202 cases

SHENG Chang-cheng^{1,2}, XIE Juan², ZHANG Jia-xing², XIONG Shi-juan², TANG Cai-lin², LI Long-kuan³, SHEN Xiang-chun¹

1. Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guizhou Medical University, GuiYang 550004, China

2. Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, GuiYang 550002, China

3. Department of Pharmacology, Guizhou Medical University, GuiYang 550004, China

Abstract: Objective To analyze the clinical application and serum concentration monitoring of vancomycin, in order to provide references for rational clinical usage. **Methods** Reversed phase high performance liquid chromatography was used to determine serum concentration of vancomycin by means of comparative analysis on serum concentration monitoring results and related information of drug use. **Results** Totally 202 cases of vancomycin serum concentration were monitored. The average trough concentration of vancomycin was (14.36 ± 8.12) mg/L. There were 68 cases (33.66%) lower than 10 mg/L, 100 cases (49.51%) of 10—20 mg/L, and 34 cases (16.83%) over 20 mg/L. For patients with normal renal function and impaired renal function, the difference of trough concentration was statistically significant. Compared of blood urea nitrogen, serum creatinine, cystatin C and creatinine clearance before and after treatment of vancomycin, with no significant difference. **Conclusion** Due to the large individual difference, it is very important to strengthen serum vancomycin concentration monitoring in clinic. For patients with impaired renal function, clinicians and pharmacists should assess the dosage regimen of vancomycin cautiously. Clinicians need to modulate the dosage regimen and implement individualized medication according to vancomycin serum concentration.

Key words: vancomycin; serum concentration monitoring; trough concentration; individualized medication

当前, 耐药形势日趋严峻, 国内耐药监测^[1-2] 率约 45%, 甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌显示, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出 (MRCNS) 检出率更高达 80%。万古霉素属于三环

收稿日期: 2016-03-02

作者简介: 盛长城(1979—), 土家族, 贵州遵义, 主管药师, 在读硕士。研究方向为临床药学, 群体药动学。E-mail: 9921532@qq.com。

*通信作者 沈祥春, 博士, 教授。研究方向为心血管药物药理、中药民族药活性。E-mail: shenxiangchun@126.com。

糖肽类抗生素,它主要通过抑制细菌细胞壁合成、改变细胞膜通透性及阻碍核糖核酸(RNA)合成等机制发挥作用,是治疗耐药革兰阳性菌特别是MRSA所致重症感染的首选药物,在临床上广泛使用。但万古霉素治疗窗窄,个体差异大,影响因素多,耳肾毒性大。在治疗过程监测血药浓度,并结合临床实施个体化给药,是保障患者用药安全的重要手段和基本要求。现回顾性分析贵州省人民医院近2年的万古霉素血药浓度监测及临床使用情况,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过临床药学工作站医院信息系统查阅贵州省人民医院2014年8月—2016年1月使用万古霉素并有血药浓度数据的91例住院患者的病历资料,统计分析其基础疾病、病原学检查、合并用药、血药浓度数据等。

1.2 血药浓度监测方法

所有患者血样均在达稳态后下一次给药之前采集,采用反相高效液相色谱法测定血药浓度,标准曲线线性范围为1.0~64.0 mg/L。低、中、高3个治疗浓度(1.0、8.0、64.0 mg/L)的方法回收率分别为104.52%、100.66%、106.50%,日内精密度RSD均小于6.57%,日间精密度RSD均小于5.88%。

1.3 评价及分组准

根据国内外指南共识^[3-4]推荐,以10~20 mg/L为万古霉素目标谷浓度,将谷浓度范围分为3级:<10 mg/L、10~20 mg/L、>20 mg/L。

采用WHO推荐的“限定日剂量(defined daily dose, DDD)”计算药物利用指数(drug utilization index, DUI)。用药频度(DDDs)=用药总量/DDD;DUI=DDDs/总用药时间^[5]。DUI≤1表示用药合理,DUI>1表示用药存在不合理性。

日剂量是否超说明书推荐的判定,按照说明书,肾功能正常成年患者日剂量2 g,老年及肾功能异常者采用Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率(CLcr),根据列线图进行剂量调整。

按照用药前CLcr将患者分为肾功能正常组[肾小球滤过率(GFR)≥90 mL/min]、肾功能轻度下降组(60 mL/min≤GFR<90 mL/min)、肾功能中度下降组(30 mL/min≤GFR<60 mL/min)及肾功能重度下降组(GFR<30 mL/min)^[6]。

1.4 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析;定性资料以例数和构成比进行统计描述,采用卡方检验分析差异性。

2 结果

2.1 一般情况

入选91例患者共监测血药浓度202例次,平均2.2次,其中男性68例152次,女性23例50次;年龄1.5~91岁,平均(53.15±22.65)岁;体质量10~84 kg,平均(57.32±14.14) kg;用药前CLcr 9.01~331.08 mL/min,平均(88.47±57.20) mL/min,见表1。

2.2 患者科室分布、感染部位及病原学检查情况

91例患者的科室分布较为集中,前5位分别是呼吸内科16例(17.58%)、重症医学科16例(17.58%)、骨科10例(10.99%)、血液内科10例(10.99%)、神经内科7例(7.69%);感染部位最多见的是肺部感染,位居前5位的分别是肺部感染45例(49.45%)、创面分泌物感染14例(15.38%)、血流感染8例(8.79%)、腹腔感染4例(4.40%)、颅内感染3例(3.30%),经验性治疗以粒缺伴发热最为常见(12例,13.19%)。

表1 91例患者一般资料

Tab 1 General information of 91 patients

年龄/岁	CLcr / (mL·min ⁻¹)				合计/例	构成比/%
	<30	30~60	60~90	≥90		
<18	1	0	0	6	7	7.70
18~60	4	3	9	26	42	46.15
>60	8	15	12	7	42	46.15
合计/例	13	18	21	39	91	
构成比/%	14.28	19.78	23.08	42.86		100.00

91例患者中仅1例未在用药前行病原学检查,送检率98.90%,阳性率为68.89%(62/90)。送检标本包括痰、血、尿、肺泡灌洗液、分泌物、胸腹水、心包积液、导管尖端等。62例阳性结果中,回报革兰阳性球菌的占58.06%(36/62),金黄色葡萄球菌、屎肠球菌及凝固酶阴性葡萄球菌位居前三,其他革兰阴性菌包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌等。

2.3 抗菌药物使用情况

91例患者万古霉素给药途径均为静脉滴注或微泵输注,溶媒包括0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液,其中13例(14.29%)配制浓度>5 mL/min,9例(9.89%)例输注速度>500 mL/min;用药疗程3~31 d,平均(11.22±6.19) d,总用药时间1 021 d;日剂量0.2~4 g,平均(1.77±0.57) g,用药总量1 751.84 g,按DDD 2.0 g计算,DUI为0.86。在202例次监测中,给药方案主要有1 g q 12 h、0.5 g q 6 h、0.5 g q 8 h、0.5 g q 12 h等,按说明书推荐剂量使用115例次(56.93%),超说明书推荐剂量使用87例次(43.07%)。

91例患者中仅4例单独使用万古霉素抗感染治疗,其余87例均有联合使用1~4种抗菌药物,合并使用率居前5位的是美罗培南(33例,36.26%)、哌拉西林他唑巴坦(28例,30.77%)、亚胺培南西

司他丁(25例,27.47%)、伏立康唑(24例,26.37%)、头孢哌酮舒巴坦(18例,19.78%)。

2.4 血药谷浓度监测结果

202例次监测结果显示,血药谷浓度2.05~45.66 mg/L,达标率不足50.00%,首次监测达标率仅47.25%,见表2。对各浓度范围的总体分布与首次分布对比采用卡方检验,差异无统计学意义。

按CLcr将患者分成4组,监测结果见表3。组间比较采用方差分析,除肾功能中度下降和重度下降组间($P=0.880$)外,其余各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步考察各组内给药剂量的影响,除肾功能正常组外,其余各组内是否按说明书推荐剂量给药间谷浓度有显著性差异($P<0.05$)。肾功能正常且超推荐剂量给药组中有2例为肥胖、1例为大面积烧伤患者。

统计谷浓度<10 mg/L组和谷浓度>20 mg/L组患者的肾功能、年龄、是否超说明书推荐剂量用药情况,结果见表4。

2.5 肾功能变化

各组用药前后尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、CLcr及半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cys C)变化见表5。药物使用对肾功能无显著性影响,但有4例患者治疗过程中出现急性肾功能损伤,其中1例因果关系评估为“可能有关”并报药品不良反应。

表2 万古霉素谷浓度分布情况

Tab 2 Distribution of trough concentration of vancomycin

血药谷浓度/(mg·L ⁻¹)	例次(总计)	构成比/%	平均值/(mg·L ⁻¹)	例次(首次)	构成比/%	平均值/(mg·L ⁻¹)
<10	68	33.66	6.43±2.25	35	38.46	6.01±2.16
10~20	100	49.51	15.12±2.71	43	47.25	14.94±2.45
>20	34	16.83	27.94±6.95	13	14.29	28.17±8.17
合计	202	100.00	14.36±8.12	91	100.00	13.39±8.21

表3 不同肾功能患者万古霉素谷浓度情况

Table 3 Average value of vancomycin trough concentration in patients with different renal function groups

肾功能	例次	平均谷浓度/(mg·L ⁻¹)	超说明书推荐日剂量		说明书推荐日剂量	
			例次	平均谷浓度/(mg·L ⁻¹)	例次	平均谷浓度/(mg·L ⁻¹)
正常	93	9.43±4.47	7	9.69±4.68	86	9.41±4.48
轻度下降	40	14.20±5.58*	26	15.11±5.86 ^Δ	14	12.51±4.77
中度下降	51	20.31±7.28* [#]	41	21.90±7.10 ^{ΔΔ}	10	13.76±3.39
重度下降	18	23.28±11.04* [#]	13	27.13±10.55 ^Δ	5	13.29±3.32

与肾功能正常组比较: * $P<0.05$; 与肾功能轻度下降组比较: [#] $P<0.05$; 与说明书推荐日剂量患者比较: ^Δ $P<0.05$ ^{ΔΔ} $P<0.01$

* $P<0.05$ vs normal renal function group; [#] $P<0.05$ vs mild decline in renal function; ^Δ $P<0.05$ ^{ΔΔ} $P<0.05$ vs manual recommended daily dose patients

表4 不同浓度组患者肾功能、年龄和给药剂量分布

Table 4 Distribution of renal function, age, and dose in patients with different concentration

血药谷浓度/(mg·L ⁻¹)	肾功能		年龄		是否超说明书推荐剂量	
	正常	异常	≤60	>60	否	是
<10	62	6	51	17	62	6
>20	2	32	7	27	3	31

表5 患者用药前后肾功能指标的变化

Table 5 Comparison on renal function parameters before and after treatment for patients

肾功能	例数	BUN/(mmol·L ⁻¹)		Scr/(μmol·L ⁻¹)		CLcr/(mL·min ⁻¹)		cys C/(mg·L ⁻¹)	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
正常	39	4.92±3.72	4.84±4.79	49.36±16.86	57.81±48.54	137.67±50.69	133.45±50.49	0.97±0.32	1.11±0.59
轻度下降	21	8.00±6.16	7.33±4.93	76.75±15.80	78.96±45.49	76.91±7.96	97.65±72.02	1.41±0.41	1.46±0.61
中度下降	18	13.77±9.79	14.91±7.54	110.89±42.36	120.48±56.49	46.18±8.54	48.62±26.74	2.17±1.00	2.24±0.74
重度下降	13	30.47±17.20	30.87±23.07	313.76±210.19	266.04±180.10	18.15±7.58	25.22±18.49	4.11±1.34	4.03±1.27

3 讨论

万古霉素为时间依赖性抗菌药物,其抗菌活性主要和游离药物浓度大于最小抑菌浓度(MIC)的时间或药时曲线下面积与MIC比值(AUC/MIC)呈现相关性,AUC/MIC是评价其临床疗效的最佳预测指标^[7-9],血清谷浓度是最为准确和实用的替代指标。研究表明,万古霉素谷浓度<10 mg/L时易增加诱导耐药风险,导致治疗失败^[10-11],而谷浓度>20 mg/L时肾损害发生率显著增加^[12],为确保用药的安全有效,就要求将谷浓度精确控制在10~20 mg/L范围内。但在临床实践中,使用万古霉素的患者中平均年龄偏大,伴发严重的基础疾病及并发症,肝、肾多脏器功能异常。万古霉素在此类特殊群体中个体差异极大,尤其在合并使用其他肾毒性药物时,监测其血药浓度并个体化给药是非常重要的。

如表2所示,贵州省人民医院谷浓度达标率不到50%,需要通过持续的监测工作,指导剂量调整,以达到目标浓度,在获取最佳治疗效果的同时尽可能减少与剂量相关的不良反应。然而,通过对比发现,首次监测数据与总体监测数据并无显著性差异。这提示贵州省人民医院血药浓度监测工作未能充分发挥作用,临床医生未及时根据监测结果调整给药方案。临床药师需要与临床医生加强沟通,向其提供药动/药效学咨询服务,为患者制定个体化给药方案,保证用药安全、有效。

如表3、4所示,在本调查中,对患者按照肾功能进行分组,考察给药剂量的影响,同时考察谷浓

度<10 mg/L组和>20 mg/L组患者分布情况。结果显示肾功能重度下降和中度下降患者之间谷浓度水平未出现显著差异,其余各组间呈现出随肾功能下降而谷浓度水平升高的趋势,考虑与肾功能重度下降患者多数伴行血液透析、血浆置换等治疗有关。肾功能轻度下降患者,无论是否超推荐剂量给药,平均谷浓度均在目标范围内,但从确保用药安全的角度出发,建议按说明书推荐给药。肾功能中重度下降患者,按说明书推荐给药,多数可获得满意的目标浓度,超剂量给药,谷浓度水平明显偏高。按谷浓度范围分组分析显示谷浓度>20 mg/L者绝大多数为肾功能异常、年龄大于60岁、超说明书推荐剂量给药的患者,这提示在使用万古霉素中尤需关注肾功能异常、老年患者的安全性,应严格按说明书推荐剂量给药。

肾功能正常组中,按说明书推荐剂量给药比例较高(92.47%),然而监测数据显示谷浓度水平偏低,同时按谷浓度范围分组分析显示谷浓度<10 mg/L者绝大多数为肾功能正常、年龄小于60岁、按说明书推荐剂量给药的患者。表明针对肾功能正常患者,在当前治疗目标下,2 g的推荐日剂量是值得商榷的,有待于开展更多前瞻性、多中心、大样本研究,以确定真正适合中国人群的给药剂量,这与方洁等^[13]、徐兵等^[14]报道结果相符。超说明书推荐剂量给药组与按推荐剂量给药组间谷浓度未见显著差异,这可能与该组样本量(7例次)偏少有关,且其中有2例肥胖患者,1例大面积烧伤患者。肥

胖患者因病理生理变化而造成分布体积的增加,同时由于肥胖增加肾质量和肾血流量,也加速万古霉素的清除^[15]。Dolton 等^[16]通过群体药动学研究证实,烧伤感染组的万古霉素清除率明显高于非烧伤组,易造成烧伤感染患者万古霉素血药浓度过低。

为了使万古霉素的应用更加安全、有效,针对老年、肾功能异常等特殊群体,进行血药浓度监测,并根据监测结果及时优化调整给药方案,是非常重要的。同时,临床药师需要综合患者病理生理特点、肾功能状况等因素,协助临床医生更加审慎地评估初始剂量。

参考文献

- [1] 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011—2012年革兰阳性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014,30(3): 251-259.
- [2] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.
- [3] Rybak M J, Lomaestro B M, Rotschafer J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): 325-327.
- [4] 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.
- [5] 马嘉,陈盛新,裘雪友. 医院开展药物利用研究的基本概念和方法[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(10): 60-62.
- [6] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2098.
- [7] Ackerman B H, Vannier A M, Eudy E B. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(8): 1766-1769.
- [8] Larsson A J, Walker K J, Raddatz J K, et al. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 38(4): 589-597.
- [9] Lowdin E, Odenholt I, Cars O. *In vitro* studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(10): 2739-2744.
- [10] Howden B P, Ward P B, Charles P G P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(4): 521-528.
- [11] Sakoulas G, Gold H S, Cohen R A, et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4): 699-704.
- [12] van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 734-744.
- [13] 方洁,何乐,程齐俭. 中国成人万古霉素给药剂量的商榷[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014(4): 291-294.
- [14] 徐兵,李昕,李焕德,等. 万古霉素高谷浓度给药方案的研究[J]. 中南药学, 2011(11): 811-814.
- [15] Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6): 1305-1310.
- [16] Dolton M, Xu H, Cheong E, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries [J]. *Burns*, 2010, 36(4): 469-476.