

2015年北京大学人民医院万古霉素血药浓度监测分析

于泽, 刘刚, 赵海艳, 丁庆明, 冯婉玉*

(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

【摘要】目的: 分析北京大学人民医院2015年万古霉素血药浓度监测情况, 为临床个体化用药提供依据。**方法:** 对进行万古霉素血药浓度监测的149例患者的一般资料、原患疾病、病原学检测结果、血药浓度、肾功能等临床资料进行统计分析。**结果:** 患者万古霉素血药浓度监测率为13.26%, 万古霉素血药谷浓度在 $10\sim 20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患者占41.23%, 治疗前后肾功能异常占比率分别为27.52%和30.87%。**结论:** 北京大学人民医院万古霉素血药谷浓度总体正常, 但仍有少部分患者血药浓度异常, 可结合临床实际适当调整万古霉素用量。

【关键词】 万古霉素; 血药浓度; 监测

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)06-0027-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.006

Serum concentration monitoring and analysis of vancomycin at 2015 in Peking University People's Hospital

YU Ze, LIU Gang, ZHAO Hai-yan, DING Qing-ming, FENG Wan-yu*

(Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective: To analyze therapeutic drug monitoring of vancomycin in our hospital at 2015, and to provide evidence for clinical individualized medication. **Methods:** Statistical analysis was conducted on general information, original illness, pathogen detection result, plasma concentration and renal function which derived from 149 cases of patients with blood concentration monitoring of vancomycin. **Results:** The therapeutic drug monitoring rate was 13.26%. The blood trough concentration during $10\sim 20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ accounted for 41.23%. Before and after treatment renal dysfunction rate were 27.52% and 30.87% respectively. **Conclusion:** Vancomycin therapeutic drug monitoring results were mainly normal in most of our patients our hospital, but there were still some aberrant testing results. The dosage of vancomycin should be adjusted according to clinical reality.

【Key words】 Vancomycin; serum concentration; monitoring

万古霉素是一种三环糖肽类抗菌药, 自19世纪50年代由礼来公司开发以来, 广泛用于耐药革兰阳性菌的治疗。然而由于万古霉素治疗窗较窄、个体差异大、肾毒性强, 临床上通常对其进行血药浓度监测。已出台的基于GRADE系统的《中国万古霉素治疗药物监测指南》为临床合理用药提供了参考^[1], 本试验旨在分析2015年北京大学人民医院万古霉素血药浓度监测情况, 并为临床个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年1月至2015年12月北京大学人民医院应用万古霉素且在住院期间进行血药浓度监测的患者资料, 收录资料完整的病例。

1.2 药品与仪器

注射用盐酸万古霉素(规格: 0.5g/瓶, 美国礼来公司)。ARCHITECT i1000_{SR} 化学发光微粒子免疫分析仪、ARCHITECT iVancomycin Reagent Kit 试剂盒(雅培贸易(上海)有限公司)。

[收稿日期] 2016-07-18

[基金项目] 国家科技重大专项重大新药创制项目资助(2012ZX09303019)

[作者简介] 于泽, 男, 药师; 研究方向: 临床个体化给药; Tel: (010)88325751; E-mail: 15910865863@163.com

[通讯作者] *冯婉玉, 女, 主任药师; 研究方向: 院内用药, 神经药理学; Tel: (010)88325750; E-mail: engwanyu2000@yahoo.com

1.3 分析内容和测定方法

收集资料包括患者一般情况，病原学资料，原患疾病，送检科室，万古霉素血药浓度，肾功能情况等。用化学发光微粒子免疫检测法测定万古霉素血药浓度。测定方法标准曲线范围为 0~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。本院设定的万古霉素血药浓度有效治疗范围为 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。本试验血药浓度均为血药谷浓度（采用非抗凝采血管，外周静脉取血 2~3 mL，采样时间为给药前 0.5~1 h）。

1.4 统计学

处理用 SPSS 19.0 软件统计分析，计量资料组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料

149 例应用万古霉素并监测血药浓度的患者的一般资料，见表 1。

2.2 感染诊断情况

感染诊断情况，以肺部感染为主（65 例），其次为腹腔感染（23 例），肺部感染合并腹腔感染（17 例），不明原因发热（12 例），手术切口感染（12 例），关节假体引起的感染（11 例），导管相关感染（5 例），粒细胞减少症（预防感染用）与糖尿病足各 2 例。

2.3 送检科室分布

外科科室送检 50 例，分别为肝胆外科 18 例，胃肠外科 11 例，骨肿瘤科 5 例，创伤骨科、血管外科及胸外科各 4 例，心外科 3 例。内科科室送检 79 例，其中血液科例数最多，为 48 例，呼吸内科 12 例，肾内科 8 例。其他如急诊科送检 10 例，妇产科 8 例。

2.4 病原学检查

共 118 例进行病原学检查，送检率为 79.19%。送检标本包括痰、血、分泌物、尿、腹水、引流液、管端等。其中 51 例培养出对万古霉素敏感的革兰

阳性球菌，送检阳性率为 43.22%。包括葡萄球菌 12 例，肠球菌 11 例，耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）28 例。

2.5 监测比例

2015 年 1 月至 2015 年 12 月共有 1 124 例患者应用万古霉素，其中进行血药浓度监测的患者为 149 例，平均监测率为 13.26%。5 月份监测率最高，为 27.78%；8 月份监测率最低，为 6.90%，各月份监测率无明显波动。见图 1。

2.6 血药浓度分布

共监测万古霉素血药浓度 325 次，平均测定次数为 2.18 次。将万古霉素血药浓度分为 5 组： $<5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ， $5\sim10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ， $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ， $20\sim30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $>30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果显示，在 $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内共 134 次，与 $<10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的次数几乎持平，而 $>30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的次数为 16 次，占总次数的 4.9%。见图 2。

2.7 肾功能情况

在 149 例进行血药浓度监测的患者中，治疗后血肌酐异常值 $>140\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的人数为 46 人，占总人数的 30.87%。治疗前血肌酐异常人数为 41 人（包含在前述 46 人中），占总人数的 27.52%。血肌酐异常时万古霉素血药浓度最低值为 $2.88\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，最高值为 $48.86\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。对肾功能异常患者暂时停用万古霉素，而后减少剂量使用，同时继续监测万古霉素血药浓度。用药后出现肾功能异常在各浓度组的分布情况见表 2，结果显示用药后肾功能异常的人群与相应的血药浓度范围无明显相关性。

2.8 治疗效果

在 149 例进行血药浓度监测的患者中，有效 6 例，好转 115 例，无效 8 例，死亡 20 例。患者使用万古霉素前后平均中性粒细胞百分比从 $(83.13\pm10.25)\%$ 下降至 $(75.44\pm13.76)\%$ ，差异有统计学意义 ($P=0.025$)，平均体温从 $(38.27\pm0.96)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下

表 1 149 例患者一般资料

患者信息	人数 / n
性别（男 / 女）	84/65
年龄（岁）	
<20	4
20 ~ 60	76
>60	69
天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶（正常）	99
肌酐（正常）	108

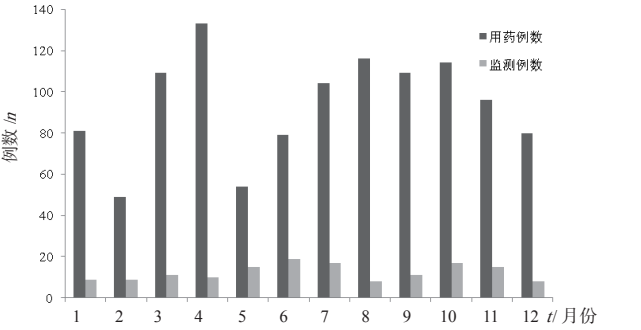


图 1 万古霉素血药浓度监测率

降至 $(36.91 \pm 0.65)^\circ\text{C}$, 差异有统计学意义 ($P=0.019$)。

3 讨论

通过治疗药物浓度监测, 可以将万古霉素的浓度控制在合适的范围内, 来提高药物疗效, 减少不良反应的发生, 这对于肾功能不全或者合并使用其他肾毒性药物患者尤为重要^[2-3]。根据《成年患者万古霉素用药的理论监测: ASHP、美国传染病协会与美国传染病药师协会共识评审》^[4], 接受万古霉素长期治疗的所有患者, 都应该接受至少1次的稳态谷浓度测定(约在第4次剂量之后)。对于治疗持续时间较短的患者($<5\text{ d}$), 建议在第4剂量之前多次测定谷浓度对于接受常规剂量(目标是将谷浓度维持在 $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下)的患者, 应该多次测定血药浓度。而我院患者万古霉素监测率很低, 仅为13.26%, 因此需要我们药师加强宣传力度, 让临床医生及患者认识到治疗药物监测的重要意义, 提高送检意识。

本次分析表明, 在应用万古霉素治疗前后, 患者的肾功能异常占比率前后差异无统计学意义 ($P>0.05$), 不能说明万古霉素是导致肾毒性的显著因素。这与一些文献的相关报道相一致^[5-7]。为了降低肾毒性而监测万古霉素的谷浓度最适用于大剂量用药的患者, 或者肾毒性发生风险很高的患者, 例如同时使用其他肾毒性药物。对于肾功能不稳定(恶化或明显改善)以及长期接受药物治疗的患者

(超过 $3\sim 5\text{ d}$), 也建议监测血药浓度。

《2012年万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[8]指出, 对于肾功能正常患者, 建议万古霉素血药谷浓度应保持在 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上; 对于耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 MRSA 引起的复杂感染及重症感染患者, 建议将万古霉素血药谷浓度维持在 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。已有多项研究证明, 使用万古霉素治疗金黄色葡萄球菌时, 如果谷浓度 $< 10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 可产生类似 VISA 耐药性的菌株, 建议治疗时将万古霉素谷浓度保持在 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上, 以避免发生耐药性^[9]。

【参考文献】

- [1] Chen Y L, Chen K, Ye Z K, et al. Development of Chinese Practice Guidelines on Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin[J]. Chin J Evid-based Med, 2015, 15(2): 236-239.
- [2] Staatz C E, Byrne C, Thomson A H. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery[J]. Brit J Clin Pharmacol, 2006, 61(2):164-176.
- [3] Hutschala D, Kinstner C, K Skhirdladze, et al. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion[J]. Anesthesiology, 2009, 111(2):356-365.
- [4] Rybak M I, Lomaestro B, Rotschafer J C, 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(1):82-98.
- [5] Jones R N. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl):S13-S24.
- [6] Sakoulas G, Eliopoulos G M, Fowler V G Jr, et al. Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (agr) function[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7): 2687-2692.
- [7] Tsuji B T, Rybak M J, Cheung C M, et al. Community and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58(1):41-47.
- [8] 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.
- [9] 胡云建. 临床主要耐药菌流行趋势[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 3(8):4-8.

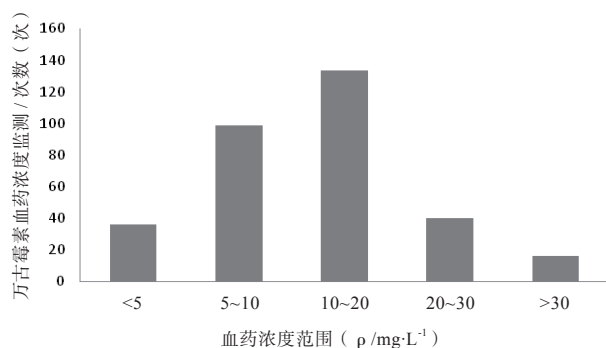


图2 万古霉素监测血药浓度分布

表2 用药后出现肾功能异常在各浓度组的分布情况

血药浓度组 ($\rho / \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	用药后肾功能异常的人数 n
<5	4
5~10	14
10~20	16
20~30	8
>30	4