

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.019

万古霉素初始谷浓度影响因素及相关性研究*

朱永红¹, 黄蓉蓉^{2△}, 陈伯华¹

(1. 南通大学附属医院药学部, 江苏 南通 226001; 2. 江苏省南通瑞慈医院药剂科, 江苏 南通 226010)

摘要:目的 探讨万古霉素初始谷浓度的影响因素及其相关性。方法 选取南通大学附属医院2016年1月至2018年12月使用万古霉素进行血药浓度监测的患者100例,分析万古霉素临床使用时病原菌分布和不良反应发生情况,回顾性调查患者的一般资料、白蛋白水平、是否行机械通气、药物用法用量等及血药谷浓度监测数据,以多因素 Logistic 回归分析万古霉素初始谷浓度与其影响因素的相关性。结果 100例患者共分离47株革兰阳性病原菌,万古霉素的细菌清除率为91.49%;使用万古霉素前后患者的肾功能无明显差异($P < 0.05$),2例患者出现肾毒性;按药品说明书要求每日2g给药的仅有37例(占52.86%)谷浓度达标;多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,患者年龄、入住病区、机械通气是引起万古霉素初始谷浓度低的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 万古霉素疗效明确,但初始谷浓度影响因素较多,临床应实施个体化给药方案。

关键词: 万古霉素;初始谷浓度;影响因素;相关性;合理用药

中图分类号:R95;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)04-0056-05

Influence Factors Affecting Initial Trough Concentration of Vancomycin and the Correlation Study

ZHU Yonghong¹, HUANG Rongrong², CHEN Bohua¹

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226001; 2. Department of Pharmacy, Nantong Rich Hospital, Nantong, Jiangsu, China 226010)

Abstract: **Objective** To explore the influence factors of the initial trough concentration of vancomycin and its correlation. **Methods** A total of 100 patients who used vancomycin for blood drug concentration monitoring from January 2016 to December 2018 in the Affiliated Hospital of Nantong University were selected to analyze the distribution of pathogenic bacteria and adverse reactions during the clinical use of vancomycin. The data, albumin levels, mechanical ventilation, drug usage and dosage, and blood drug valley concentration monitoring data were used to analyze the correlation between the initial trough concentration of vancomycin and its influencing factors by multi-factor Logistic regression. **Results** A total of 47 Gram-positive pathogens were isolated from 100 patients. The bacterial clearance rate of vancomycin was 91.49%; there was no significant difference in renal function between patients before and after van-

*基金项目:江苏省南通市市级科技计划项目[GJZ17081]。

第一作者:朱永红,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)31801775@qq.com。

△通信作者:黄蓉蓉,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)392642630@qq.com。

类,其次为大环内酯类和青霉素类,这几类抗菌药物对金黄色葡萄球菌的耐药率影响较大。头孢菌素类主要是用于围术期预防性使用和一般感染的治疗^[5],应减少头孢菌素预防性使用率和使用时长,加强感染致病微生物区分,通过金黄色葡萄球菌定植和感染部位的特点,针对性选择抗菌药物。

本研究中通过对抗菌药物 DDDs 与细菌耐药率的相关性分析发现,某类抗菌药物的使用增加,不仅可能导致细菌对该类抗菌药物耐药性的增加,并且会影响细菌对其他抗菌药物的耐药性,这种相互影响在使用量大的抗菌药物上表现更突出。

综上所述,控制耐药菌出现的关键措施是减少抗菌药物使用,并以规范使用抗菌药物为基础,加强耐药菌监测与感染控制管理,对患者及其家属普及抗菌药物知识,多措并举、各部门齐抓共管,有效遏制细菌耐药^[6-7]。

参考文献:

[1] DURÃO P, BALBONTÍN R, GORDO I. Evolutionary Mechanisms

Shaping the Maintenance of Antibiotic Resistance[J]. Trends in Microbiology, 2018, 26(8): 677-691.

[2] 杭景仙,魏群,宋艳梅,等. 医院感染多重耐药菌变化趋势及耐药分析[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 93-95.

[3] 李秋实. 美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 60-62.

[4] 孙景熙,王福斌,王广芬,等. 2013-2016年医院金黄色葡萄球菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12): 2680-2682.

[5] 武明芬,贾自立,崔喜凤,等. 专项整治三年来本院I类切口围手术期预防应用抗菌药物情况调查[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(2): 299-302.

[6] MENICCHETTI F, FALCONE M, LOPALCO P, et al. The GISA call to action for the appropriate use of antimicrobials and the control of antimicrobial resistance in Italy[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2018, 10(7): 1-8.

[7] 梁玉梅,李卫东. 2014年至2016年医院肺炎克雷伯菌耐药性研究[J]. 中国药业, 2017, 26(17): 78-80.

(收稿日期:2019-07-24)

comycin administration ($P < 0.05$); two patients developed nephrotoxicity; only 37 patients who were administered 2 g per day as required by the drug instructions (accounting for 52.86%) reached the trough concentration standard; multivariate Logistic regression model analysis showed that age, admission to the ward, and mechanical ventilation were independent factors that caused the initial trough concentration of vancomycin to be low ($P < 0.05$). **Conclusion** Vancomycin has a definite curative effect, but there are many factors affecting the initial trough concentration, so individualized dosage regimen should be implemented in the clinic.

Key words: vancomycin; initial trough concentration; influencing factor; correlation; rational drug use

万古霉素对革兰阳性菌具有强大的杀灭作用,是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的一线治疗药物^[1]。MRSA造成沉重的医疗负担,发病率和致死率居高不下。万古霉素疗效个体差异大,治疗窗窄,具有严重的肾毒性,对老年或有潜在肾损伤的患者,临床医师常采取保守的给药策略,但直接后果是血药浓度不足,从而导致感染加重及包括肾脏在内的多器官功能进一步恶化,或诱导致病菌产生耐药。相关指南^[2-3]推荐,成年患者万古霉素谷浓度的控制目标:一般感染建议维持在10~15 mg/L,严重感染(如血流感染、脑膜炎、重症肺炎及感染性心内膜炎等)建议维持在15~20 mg/L。万古霉素谷浓度过高(>20 mg/L)会增加肾毒性风险^[4],谷浓度过低(<10 mg/L)时MRSA会对万古霉素产生耐药,出现万古霉素中介(VISA)和异质性万古霉素中介(hVISA)金黄色葡萄球菌,易导致治疗失败^[1,5]。研究表明,我国约50%的患者万古霉素初始谷浓度低于10 mg/L,给临床治疗带来很大难题,导致治疗失败或病原体产生耐药^[6]。本研究中对临床使用万古霉素并行血药浓度监测患者的临床资料进行回顾性分析,调查万古霉素临床使用特征,分析初始谷浓度低的影响因素,为临床个体化给药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:使用万古霉素并进行血药浓度监测;使用万古霉素治疗时间超过48 h,即用药次数大于4次;入院前未使用万古霉素治疗;血药浓度达稳态。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:年龄小于18岁;缺少肝肾功能检测结果或临床资料不全;接受万古霉素治疗期间使用其他具有肾毒性的药物,如氨基糖苷类抗生素、两性霉素B等;进行腹膜透析、血液滤过或连续肾脏替代治疗(CRRT);使用万古霉素48 h内调整过剂量。

病例选择:选取南通大学附属医院2016年1月至2018年12月收治的使用万古霉素并行血药浓度监测的患者100例。其中,男63例,女37例;年龄18~89岁,平均(58.22±16.81)岁;平均住院(31.10±22.04)d。

1.2 万古霉素血药浓度监测及分组

注射用盐酸万古霉素(商品名稳可信,美国 Elililly

公司,规格为每瓶500 mg;或商品名方刻林,韩国 CJ HealthCare 公司,规格为每瓶1.0 g)溶于适宜溶剂中1.0~1.5 h内静脉滴注。血标本以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,以荧光偏振光免疫法检测谷浓度。参照医嘱,将万古霉素达稳态后(半衰期约6 h,至少4个固定剂量),在下次给药前30 min内获得的万古霉素浓度,定义为谷浓度^[2]。按指南标准,将谷浓度低于10 mg/L纳入低标浓度组,将10~20 mg/L纳入达标浓度组,超过20 mg/L纳入超标浓度组。

1.3 不良反应监测

使用万古霉素期间,定期监测肾功能。检测用药前和停药后第1次血尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)值,比较使用万古霉素前后患者肾功能指标水平。将万古霉素肾毒性定义为连续2次SCr绝对值较用药前基线水平增加44.2 mmol或增长率不低于50%,或连续2 d计算出的内生肌酐清除率(CCr)均较基线值降低50%^[7],密切观察生命体征,记录治疗期间出现的不良反应。

1.4 研究方法

收集100例患者的性别、年龄、身高、入院时间、入住病区、使用万古霉素前体温、血清白蛋白和Cr、影像学显示渗出情况、是否使用机械通气、万古霉素用法用量、万古霉素谷浓度值等资料。收集患者标本送检情况,病原菌培养及药物敏感性试验结果。研究万古霉素初始谷浓度低的相关影响因素时,将达标浓度组与超标浓度组合并为高浓度组。

1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;以Logistic法分析万古霉素谷浓度低的相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者病原菌构成情况

100例患者使用万古霉素前共检出革兰阳性病原菌47株,其中血液标本检出27株,痰标本检出3株,尿标本检出5株,穿刺液、脓液、脑脊液等标本检出12株。详见表1。

2.2 血药谷浓度监测数据

100例患者谷浓度最低值为0.9 mg/L,最高值为38.6 mg/L,平均(12.02±8.05)mg/L。低标浓度组患者

表 1 患者不同标本病原菌分布 ($n=47$)

标本	病原菌	株数	构成比 (%)
血液	耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌	11	23.40
	MRSA	4	8.51
	甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌	4	8.51
	屎肠球菌	3	6.38
	链球菌	2	4.26
	甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌	1	2.13
	粪肠球菌	1	2.13
	纹带棒杆菌	1	2.13
痰	MRSA	3	6.38
尿	屎肠球菌	4	8.51
	MRSA	1	2.13
其他	屎肠球菌	3	6.38
	粪肠球菌	2	4.26
	MRSA	2	4.26
	甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌	2	4.26
	链球菌	2	4.26
	耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌	1	2.13

注:“其他”包括穿刺液、脓液、引流液等。

50 例,谷浓度平均(5.98 ± 2.43)mg/L;达标浓度组患者 35 例,谷浓度平均(14.11 ± 2.71)mg/L;超标浓度组患者 15 例,谷浓度平均(27.23 ± 5.60)mg/L。按药品说明书要求每日 2 g 给药的有 70 例,初始谷浓度达标 37 例,占 52.86%。

2.3 不良反应发生情况

100 例患者使用万古霉素治疗前后 BUN 和 SCr 水平无明显变化,结果见表 2。万古霉素治疗期间共出现 2 例肾毒性,发生率约为 2.00%,谷浓度分别为 28.5 mg/L 和 21.5 mg/L。

表 2 万古霉素治疗前后患者 BUN 和 Cr 水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

监测指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
BUN(mmol/L)	6.80 ± 4.43	7.19 ± 5.44	-1.09	0.28
SCr(μ mol/L)	60.27 ± 28.40	60.14 ± 41.64	0.03	0.98

2.4 万古霉素初始谷浓度单因素分析

单因素分析结果证实,患者年龄、身高、入住病区、机械通气能显著影响万古霉素血药浓度,导致初始谷浓度低($P < 0.05$)。详见表 3。

2.5 初始谷浓度多因素 Logistic 回归分析

结果见表 4。

3 讨论

本研究结果显示,革兰阳性菌中凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌检出率高达 82.98%,尤其是耐甲氧西林葡萄球菌占 46.81%,其中 MRSA 达 21.28%,这些细菌已成为导致医院感染的主要病原菌^[8]。万古霉素对病原菌的清除率为 91.49%,其中 MR-

表 3 万古霉素初始谷浓度单因素分析及血药浓度达标情况 (例, $n=100$)

因素	调查例数	初始谷浓度		达标数	χ^2 值	P 值
		<10 mg/L	≥ 10 mg/L			
性别	男	63	35	28	2.10	0.15
	女	37	15	22		
年龄	18~60 岁	36	18	18	7.84	0.01
	≥ 60 岁	64	32	20		
身高	<170 cm	49	19	30	4.84	0.03
	≥ 170 cm	51	31	20		
入住病区	重症	29	6	23	14.04	0.00
	普通	71	44	27		
住院天数	<30 d	65	31	34	0.40	0.53
	≥ 30 d	35	19	16		
体温	<38.5℃	51	25	26	0.04	0.84
	≥ 38.5 ℃	49	25	24		
白蛋白	<30 g/L	41	21	20	0.04	0.84
	≥ 30 g/L	59	29	30		
影像学是否有渗出	是	49	23	26	1.00	0.32
	否	51	27	24		
是否有机械通气	是	30	9	21	6.86	0.01
	否	70	41	29		
是否初始日给药 2 g	是	70	33	26	0.76	0.38
	否	30	17	13		

表 4 万古霉素低谷浓度多因素回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.04	0.46	5.16	2.83	(1.15, 6.93)	0.02
身高	-0.67	0.46	2.13	0.51	(0.21, 1.26)	0.14
入住病区	-1.81	0.55	11.00	0.16	(0.06, 0.48)	0.00
机械通气	-1.50	0.53	9.00	0.22	(0.08, 0.63)	0.01

SA 清除率达 80%。近年来,虽然有利奈唑胺、达托霉素等新药用于治疗 MRSA 等革兰阳性菌感染,但无确定疗效,且适应证有限,不能动摇万古霉素在治疗 MRSA 感染方面的地位,万古霉素仍是治疗 MRSA 感染的首选^[9]。

在临床应用中,除了存在严重不良反应外,万古霉素药物代谢动力学个体差异大、治疗窗窄,需严格把握剂量。按药品说明书推荐剂量给药,是临床医师和药师合理使用药物的重要原则。本研究结果显示,按药品说明书要求的每日 2 g 给药,仅有 52.86% 的患者血药浓度达标,与文献报道相近^[10-11]。根据推荐万古霉素给药剂量依据实际体质量计算,可每 8~12 h 给药 1 次^[11,31],每次 15~20 mg/kg;对于重症感染患者可予负荷剂量,增加至 25~30 mg/kg;有助于达到治疗浓度。因此需密切监测万古霉素的血药浓度,理想的谷浓度是万古霉素减少耐药、发挥疗效的重要影响因素。

万古霉素与蛋白结合率为 50.00%,成人半衰期平

均为6 h, 80% ~ 90%在24 h内以原形排泄。当肾功能不全时半衰期明显延长,肾脏对万古霉素的清除率下降,引起万古霉素的蓄积,继而增加肾毒性。万古霉素应用剂量过大或疗程过长,会出现明显且严重的肾毒性。同时,严重低蛋白血症患者体内万古霉素半衰期会延长,增加肾毒性发生率,但对万古霉素初始血药浓度无明显影响^[12]。研究发现,万古霉素谷浓度大于20 mg/L时,肾毒性发生率超过30%;而谷浓度低于10 mg/L时,肾毒性发生率不到10%^[13]。本研究结果显示,给予万古霉素前后肾功能差异不明显,仅2例发生肾毒性,尤其是当谷浓度低于20 mg/L时未发现肾毒性,而谷浓度大于20 mg/L时肾毒性增加。万古霉素治疗时进行血药浓度监测有助于降低肾毒性的发生率^[7]。

本研究结果显示,患者年龄、入住病区、机械通气能明显影响万古霉素血药浓度,降低初始万古霉素稳态谷浓度。年龄是患者用药后血药浓度是否能达目标值的独立危险因素,≥60岁老年患者更易达到甚至超过目标血药浓度,因此高龄患者可适当减少给药剂量^[10-11]。重症患者的病理生理状态会发生明显改变^[14],由于全身炎症反应、应激性刺激等因素,产生腹腔积液、胸腔积液等细胞外液,增加抗菌药物的稀释或流失,万古霉素属亲水性抗菌药物,其分布主要在细胞外液,因此万古霉素的给药剂量易受影响。

本研究结果显示,普通患者万古霉素初始谷浓度达标率明显高于重症患者,提示重症患者病情复杂,更可能会降低万古霉素谷浓度。进行机械通气的患者初始谷浓度达标率低,需要增加给药剂量。研究发现,机械通气可使万古霉素清除率降低约20%^[15]。万古霉素可分布于呼吸道小气道远端上皮细胞衬液,机械通气能改变肺泡毛细血管膜对蛋白质的通透性,使万古霉素分布增加,血药浓度降低。

本研究还存在一定缺陷,如临床资料收集不完整,体质量、肌酐清除率等数据均未纳入。

万古霉素血药浓度的影响因素多,需要综合考虑药物代谢动力学参数和患者个体差异,制订个体化给药方案。目前有研究^[16]显示,与传统的血药浓度监测相比,建立以AUC为指导的,贝叶斯反馈群体药动学为辅助的万古霉素给药剂量,可以降低肾毒性,减少血液检测样本数量,保证治疗效果的同时缩短治疗时间,大大降低了治疗费用,是一项非常有前景的检测方法。国外药事管理强调临床药师主动参与万古霉素临床用药的指导和监管意义,研究显示,临床药师参与用药会诊和用药方案干预,可以有效提升24 h理想治疗剂量,降低疗程、费用和肾毒性发生率^[17]。因此,临床药师要融入临床工作中,参与万古霉素治疗方案制订,促进合理用药。

参考文献:

- [1] 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(3): e18 – e55.
- [2] RYBAK MJ, LOMAESTRO BM, ROTSCAHER JC, 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.
- [3] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020 – 3025.
- [4] LODISE TP, PATEL N, LOMAESTRO BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration – time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(4): 507 – 514.
- [5] VAN HAL SJ, FOWLER VG JR. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infections? [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(12): 1779 – 1788.
- [6] 叶志康, 李晓光, 翟所迪. 中国万古霉素治疗药物监测现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(7): 545 – 548.
- [7] FILIPPONE EJ, KRAFT WK, FARBER JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 459 – 469.
- [8] DE VISSCHER A, PIEPERS S, HAESBROUCK F, et al. Coagulase-negative *Staphylococcus* species in bulk milk: prevalence, distribution, and associated subgroup – and species – specific risk factors[J]. J Dairy Sci, 2017, 100(1): 629 – 642.
- [9] MARTIN JH, NORRIS R, BARRAS M, 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]. Clin Biochem Rev, 2010, 31(1): 21 – 24.
- [10] 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, 14(4): 291 – 294.
- [11] YOON S, PARK KR, LEE S, et al. Assessment of Appropriateness of an Initial Dosing Regimen of Vancomycin and Development of a New Dosing Nomogram[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(2): 233 – 238.
- [12] MIZUNO T, MIZOKAMI F, FUKAMI K, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half – life of vancomycin in elderly patients with methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* hospital – acquired pneumonia[J]. Clin Interv Aging, 2013(8): 1323 – 1328.
- [13] CHUMA M, MAKISHIMA M, IMAI T, et al. Relationship Between Initial Vancomycin Trough Levels and Early – Onset Vancomycin – Associated Nephrotoxicity in Critically ill Patients[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(1): 109 – 114.