

32 例老年患者万古霉素血药浓度监测与不良反应的临床分析

付晶 施阳 荆晓明 王一凡 王雷

(四川省医学科学院 四川省人民医院急诊内科, 四川 成都 610072)

【摘要】 目的 探讨万古霉素血药浓度监测对老年患者治疗的临床意义及与不良反应的关系。**方法** 收集四川省人民医院急诊内科收治的 32 例 70 岁以上住院患者的病历资料, 患者入院后根据诊断及辅助检查给予头孢哌酮 + 舒巴坦或莫西沙星, 重症感染患者给予碳青霉烯类抗菌药物静脉滴注(静滴); 治疗 3~5 d 后效果不佳者, 根据血、痰、分泌物、导管的病原学培养结果, 提示感染菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为主的阳性菌属, 同时对万古霉素敏感时更换为万古霉素或联用万古霉素治疗, 给药方法为万古霉素 1 g 加入生理盐水 250 mL 静滴, 12 h 给药 1 次, 滴速为 10 mg/min, 不超过 15 mg/min。观察其肝脏、肾脏、听力损害的发生情况, 分析万古霉素血药浓度与不良反应的相关性。**结果** 不良反应在不同万古霉素血清谷浓度老年患者中的总发生率为 37.50% (12/32), 其中肾脏损害发生率最高为 18.75% (6/32); 其次是听力损害为 9.38% (3/32)、肝脏损害为 9.38% (3/32)。不同万古霉素谷浓度水平 (<10、10~20、>20 mg/L) 患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[分别为 37.50% (6/16)、38.46% (5/13)、33.33% (1/3), 均 $P > 0.05$], 随着万古霉素血药浓度的增加, 不良反应发生率并无增加趋势。32 例入选老年患者中有 13 例联用其他抗菌药物治疗, 联用率为 40.63%。在联合用药患者中发生肝脏损害的有 2 例(占 11.83%)、肾脏损害 1 例(占 7.69%), 无听力损害患者, 联合用药与不良反应的发生无相关性($r = 0.15$, $P > 0.05$)。**结论** 在年龄大于 70 岁的老年患者中, 万古霉素的肾脏损害发生率较高; 血药浓度的监测对老年患者在临床上使用万古霉素具有指导意义。

【关键词】 万古霉素; 老年患者; 血药浓度监测; 不良反应

A clinical analysis of monitoring vancomycin plasma concentration and adverse reactions in 32 cases of elderly patients Fu Jing, Shi Yang, Jing Xiaoming, Wang Yifan, Wang Lei. Department of Emergency Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Fu Jing, Email: 153197137@qq.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical significance of vancomycin plasma concentration monitoring and its relationship with adverse reactions in treatment of elderly patients. **Methods** The clinical records of 32 patients aged over 70 years admitted in the Emergency Medical Department of Sichuan Provincial People's Hospital were collected. Based on the diagnosis and laboratory examinations on admission, the patients were treated with cefoperazone + sulbactam or moxifloxacin, while in patients with severe infections, intravenous drip of carbapenem antibacterial drugs were given. After treatment for 3 - 5 days, when no effective results were obtained, according to the pathogenic results achieved from cultures of blood, sputum, secretions, catheter, etc, the corresponding treatment was given. If the infection was caused by positive bacteria mainly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sensitive to vancomycin, the original antibiotic was replaced by vancomycin or vancomycin combined with other antibiotic; intravenous drip of vancomycin 1 g in 250 mL normal saline was given, once in 12 hours, with a speed of 10 mg/min or not over 15 mg/min. The function of liver and kidney, and auditory impairment were observed, and the correlation between vancomycin plasma concentration and adverse reactions was analyzed. **Results** The total incidence of adverse reactions in elderly patients with different serum vancomycin trough concentrations was 37.50% (12/32) in which the highest incidence was kidney damage 18.75% (6/32) followed by the hearing loss 9.38% (3/32) and liver damage 9.38% (3/32). There were no statistical significant differences in the rates of adverse reactions among the different vancomycin trough concentrations (<10, 10 - 20, > 20 mg/L) and [37.50% (6/16), 38.46% (5/13), 33.33% (1/3), all $P > 0.05$], that meant along with the increase of vancomycin concentration, no tendency of increment of adverse reactions was seen. Of the 32 cases, there were 13 treated by vancomycin combined with other antibiotic, the combination rate being 40.63%. There were 2 cases of hepatic impairment (11.83%), 1 case of renal impairment (7.69%) and none hearing damage in patients treated with combination of antibiotic therapy. Therefore no correlation was concluded between the occurrence of adverse reactions and the combination therapy ($r = 0.15$, $P > 0.05$). **Conclusions** In elderly patients over the age of 70 years, there is a higher incidence of kidney damage in the application of vancomycin. Thus, the monitoring of vancomycin plasma concentration in elderly patients has instructive significance in its clinical use.

【Key words】 Vancomycin; Elderly patient; Plasma concentration monitoring; Adverse reaction

万古霉素为三环糖肽类抗菌药物,其抗菌机制主要为抑制革兰阳性(G^+)菌细胞壁的合成而杀灭细菌,而对革兰阴性(G^-)菌几乎无作用。近年来, G^+ 多重耐药性问题日益突出,尤其是在重症加强治疗病房(ICU)和烧伤科等病房,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率大大提高,万古霉素对这类细菌具有强大的抗菌活性,是目前治疗 MRSA 感染的首选药物,但其治疗窗窄(有效浓度与中毒浓度接近),药代动力学个体差异大,如治疗浓度过低又容易导致治疗效果不理想,治疗过程中还可能发生肾毒性(急性肾功能不全)、耳毒性(第 8 脑神经损伤)、肝脏损害、血液系统毒性等^[1-2],在婴幼儿、老年人和既往有肾脏疾病的患者中,不良反应发生率会大大提高。临床上为了避免不良反应的发生,通常要求在万古霉素使用过程中进行血药浓度监测(TDM),参考血药浓度进行剂量调整,并倡导万古霉素的个性化给药,是减少万古霉素不良反应的重要措施。研究表明,常规对万古霉素进行 TDM,根据血药浓度制定个性化治疗方案,可大大降低其不良反应的发生率^[3];尤其对于那些长期住院,免疫力低下的重症患者,TDM 尤显重要性^[4]。目前的文献报道主要为万古霉素用于 60 岁以下的患者,70 岁以上使用患者的文献报道较少^[5-9]。本研究分析了 32 例 70 岁以上老年患者万古霉素 TDM 及治疗过程中出现的不良反应,探讨万古霉素 TDM 在临床中的有效性和指导性,报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例入选和排除标准

1.1.1 入选标准: ① 年龄 ≥ 70 岁;② 生命体征相对平稳;③ 存在感染,病原菌检查提示为 MRSA 感染,细菌药敏试验提示对万古霉素敏感或结合患者临床症状、其他实验室检查结果给予经验性治疗;④ 万古霉素使用时间为 5~7 d, TDM 提示已达到稳态;⑤ 每例患者均有万古霉素谷浓度监测值;⑥ 万古霉素治疗前患者肝肾功能及听力检测均在正常参考值范围内。

1.1.2 排除标准: ① 对万古霉素过敏或不耐受者;② 治疗过程中自动放弃或中断治疗者;③ 因疾病本身导致用药前已存在严重肝肾功能不全或重度听力障碍者;④ 样本含有干扰药物浓度测定的成分。

1.2 研究对象: 选择 2013 年 1 月至 2014 年 1 月本院急诊内科病房及急诊 ICU(EICU)的住院患者 32 例,根据痰液、血液及伤口分泌物等细菌学检查,诊断或拟诊断为 MRSA 感染者给予万古霉素,或依据

临床症状和体征经验性给予万古霉素抗感染治疗。患者年龄及疾病分布见表 1,从疾病分布看,肺炎治疗时使用万古霉素的比例最高,考虑与老年患者肺部感染发生率高有关。

表 1 患者年龄、疾病分布情况

年龄 (岁)	构成比 [% (例)]	疾病	构成比 [% (例)]
70~79	56.25 (18)	肺炎	37.50 (12)
80~89	31.25 (10)	肺炎,脓毒症	21.87 (7)
≥ 90	12.50 (4)	脓毒症	28.13 (9)
合计	100.00 (32)	皮肤软组织感染,脓毒症	6.25 (2)
		深静脉置管感染,脓毒症	6.25 (2)

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.3 一般情况监测: 采用 Microsoft Excel 2003 建立数据库,详细记录患者信息,包括用药前病原学标本(痰液、血液、分泌物等)及其病原学检查结果,血常规、肝功能、肾功能。患者用药后每日至少取血 1 次进行血常规、肝功能、肾功能检查。

1.4 给药方法: 入院后根据临床诊断及辅助检查,给予第 3 代头孢菌素(头孢哌酮+舒巴坦)或莫西沙星;重症感染患者给予碳青霉烯类抗菌药物静脉滴注(静滴)治疗 3~5 d,如果效果不佳,根据血、痰、分泌物、导管等病原学培养结果,提示感染菌可能是 MRSA 为主的阳性菌属,同时对万古霉素敏感,则更换万古霉素(商品名:来可信,每瓶 50 万 U,由浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产)或联用万古霉素治疗。给药方法为:万古霉素 1 g 加生理盐水 250 mL 静滴,12 h 给药 1 次,滴速 10 mg/min,不超过 15 mg/min。

1.5 血药浓度测定: 不同个体达到万古霉素血浆浓度稳态的时间不同,但一般在第 4 次给药后可达到稳态(证据等级 II,推荐级别 B)^[10]。在给药 4 次达稳态后的下一次给药前 30 min 采血,测得的血药浓度记录为万古霉素谷浓度。应注意避免在输液肢体端静脉采血。万古霉素的 TDM 测定方法主要有酶免法、荧光偏振免疫法和高效液相色谱法(HPLC),后者受干扰少,临床使用更为可靠^[11]。故本研究主要采用 HPLC 法。

1.5.1 色谱条件: 色谱柱:沃特世液相色谱柱 C18 柱(5 μ m, 150 mm $\times$ 4.6 mm);流动相:甲醇:0.05 mol/L KH_2PO_4 缓冲液(20:80);流速:1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;检测波长 234 nm。

1.5.2 溶液配制:精密抽取万古霉素对照品 15 mg, 置于 25 mL 的容量瓶中,加入甲醇定容,配成浓度为 600 mg/L 的对照品贮备液。

1.5.3 样品处理:精密取血清样品 200 μ L,加入 10% 硫酸锌沉淀剂 60 μ L,混悬 2 min,离心 5 min,取上清液,20 μ L 进样。

1.5.4 标准曲线的绘制:取对照品贮备液,甲醇稀释成浓度为 24、48、96、192、336、480、600 mg/L 的标准溶液,取空白血浆 200 μ L 置于带塞离心管中,加入不同浓度标准溶液 20 μ L,混匀,使万古霉素浓度分别为 2.4、4.8、9.6、19.2、33.6、48.0、60.0 mg/L。按“1.4”项下方法处理后进样测定。以峰面积(y)为纵坐标,以万古霉素进样浓度(x ,mg/L)为横坐标,得回归方程 $y=7801.2x+133.9$ ($r=0.9995$)。万古霉素浓度在 2.4~60.0 mg/L 内与峰面积积分值呈良好的线性关系。

1.6 不良反应监测:主要监测肾脏、肝脏及听力损害情况。

1.6.1 肾脏损害:用药 1~2 周内出现肾脏损害,急性肾损伤 (AKI) 的诊断参照 2005 年急性肾功能损伤网络工作组 (AKIN) 制定的共识以及 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 的标准:① 48 h 内血肌酐 (SCr) 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;② SCr 高于基础值的 1.5 倍,确认或推测 7 d 内发生;③ 尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,且持续 6 h 以上^[12-13]。

1.6.2 肝脏损害:参考《急性药物性肝损伤诊治建议》^[14]:① 用药 5~90 d 内发生;② 停药后肝功能异常指标迅速恢复,血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 峰值水平在 8 d 内下降 $> 50\%$ (高度提示),或 30 d 内下降 $\geq 50\%$ (提示);胆汁淤积性的血清碱性磷酸酶 (ALP) 或总胆红素 (TBil) 峰值水平在 180 d 内下降 $\geq 50\%$;③ 排除其他原因导致的肝脏损害,病毒性肝炎标志物阴性;④ 再次用药后呈阳性反应。

1.6.3 听力损害:听力损害早期可表现为明显的双耳或单耳高频 (4000~8000 Hz) 听力损失,但对低频 (125~4000 Hz) 影响不大。前庭损害表现为眩晕、恶心、呕吐、平衡失调、步态不稳等^[15]。

1.7 统计学方法:使用 SAS 9.2 和 SPSS 16.0 软件统计分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,计数资料以率 (例) 表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 万古霉素血药浓度及不良反应 (表 2):32 例患者的万古霉素血药浓度为 $(13.52 \pm 7.88) \text{ mg/L}$,不

良反应发生率为 37.50% (12 例),其中肾脏损害发生率明显高于肝脏损害和听力损害。将血药浓度按 10~20 mg/L 定为有效范围^[16]分为 3 组,不同血药浓度组发生不良反应类型分布比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),可见随着万古霉素血药浓度的增加,不良反应发生率并无增加趋势。

表 2 不同万古霉素血药浓度组老年患者的不良反应发生率比较

血药浓度 (mg/L)	例数 (例)	不良反应 [%(例)]			
		肝脏损害	肾脏损害	听力损害	合计
<10	16	6.25 (1)	18.75 (3)	12.50 (2)	37.50 (6)
10~20	13	7.69 (1)	23.08 (3)	7.69 (1)	38.46 (5)
>20	3	33.33 (1)	0 (0)	0 (0)	33.33 (1)
合计	32	9.38 (3)	18.75 (6)	9.38 (3)	37.50 (12)

2.2 联合用药及不良反应情况 (表 3):32 例患者中有 13 例联合使用其他抗菌药物治疗,联用率为 40.63%。在联合用药患者中,11.83% 发生肝脏损害,7.69% 发生肾脏损害,无听力损害患者,联合用药与不良反应的发生无相关性 ($r=0.15$, $P > 0.05$)。

表 3 13 例静脉联合使用其他抗菌药物老年患者联合用药情况及不良反应发生率

联合抗菌药物	构成比 [%(例)]	不良反应	发生率 [%(例)]
美罗培南	38.46 (5)	肝脏损害	11.83 (2)
亚胺培南西司他丁钠	7.69 (1)	肾脏损害	7.69 (1)
头孢哌酮舒巴坦	15.38 (2)	听力损害	0 (0)
哌拉西林他唑巴坦钠	23.08 (3)		
伏立康唑	15.38 (2)		

3 讨论

在医院获得性感染中,MRSA 的感染越来越受到瞩目,这类 G^+ 菌对常规抗菌药物表现出了高度耐药性,特别是凝固酶阴性的葡萄球菌对甲氧西林的耐药率高达 100%^[17]。目前万古霉素仍然是治疗 MRSA 及肠球菌等 G^+ 菌感染的“王牌”药物,但万古霉素有明显的肾毒性,从而限制了该药在临床中的应用^[18]。汪长珍等^[19]对县级医院 ICU 进行的病原菌分布和耐药性分析结果显示, G^+ 菌近半数,其中金黄色葡萄球菌占有相当大的比例。万古霉素作为治疗 MRSA 感染的首选药物,因其治疗浓度与中毒浓度接近,在老年患者中使用尤其需要谨慎。本研究结果显示,万古霉素的不良反应主要表现在肝肾功能的损害及听力损害,其中以肾脏损害显得尤

为突出。研究显示,万古霉素所致的肾脏损害发生率约为 1%~5%,与其他常用抗菌药物无差别^[20]。在一项使用万古霉素治疗的 ICU 患者发生肾毒性的研究中发现,肾毒性的发生率约为 10%,在这些患者中,22%~44% 患者的肾功能可以恢复正常^[21]。但是老年患者肾单位、肾血流量、肾小球滤过率等均下降,这些因素直接影响到药物的代谢,使药物在体内蓄积,血药浓度升高,清除半衰期延长,从而易发生不良反应。同时,因老年患者肝功能减退,肝微粒体酶活性下降,使药物的代谢与清除率下降,也可导致药物对肝脏功能的损害。万古霉素在体内主要通过肾脏代谢,在肾功能不全的患者使用时,其清除率下降,容易导致药物在体内浓度升高,蓄积中毒^[6]。本研究中共有 6 例(18.75%)患者发生了肾脏损害,所占比例较高,考虑原因为用药对象均为 70 岁以上老年患者所致。因此,临床在对 70 岁以上患者使用万古霉素治疗时,需要严密监测肝肾功能,如出现肝肾功能损害,应及时调整药物剂量或停药。

本研究无患者血药浓度达到 80 mg/L,但听力损害的发生率高达 9.38%,主要考虑与入选者为 70 岁以上老年患者本身存在听力生理性减退,脑动脉硬化供血不足,同时可能发生小动脉栓塞等原因有关。

同时 TDM 的意义还在于根据不同的患者,通过 TDM 制定不同的给药剂量或间隔时间,使万古霉素的治疗个性化。在一项 ICU 住院患者的临床研究中提到,给 ICU 患者使用万古霉素治疗时,进行 TDM,使其浓度维持在一个合理、安全的范围内,对于提高治愈率很有必要^[22]。有研究显示,重症患者万古霉素血清谷浓度临床达标率低,因此临床有监测的必要;血肌酐、给药剂量、年龄和体质量对万古霉素血清谷浓度影响较大,制定给药方案时应充分考虑这些因素^[23]。

综上所述,万古霉素目前仍是治疗 MRSA 感染的首选药物,但对于老年患者,特别是年龄大于 70 岁的老年患者,在使用万古霉素过程中,必须严密监测肝肾功能及听力的变化,及时发现不良反应。老年患者是进行万古霉素 TDM 的合适患者,在临床中,根据血药浓度适时调整药物剂量及给药间隔时间,做到万古霉素用药个性化,这样才能达到在提高临床治愈率的同时又降低了药物不良反应发生率的良好效果。

参考文献

- [1] Food and Drug Administration (US). Vancomycin Hydrochloride for Injection, USP [DB/OL]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US). 2011 [2015-01-04].
- [2] 徐晓卫,潘柔和,胡卢丰. 肺部感染患者血清中万古霉素浓度的监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 466-468.
- [3] 张强,翟所迪,刘芳. 万古霉素治疗药物监测必要性的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(4): 329-333.
- [4] 周秀萍,杨长顺,李争鸣,等. 重症监护室 MRSA 耐药性及 RAPD 分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(3): 509-511.
- [5] 姜顺军. 541 例次万古霉素血药浓度监测与分析[J]. 今日药学, 2010, 20(9): 45-47.
- [6] 张戈,吴瑛,沈中阳. 万古霉素在我院肝移植患者中的治疗药物监测及临床应用分析[J]. 中国药房, 2011, 22(26): 2451-2453.
- [7] 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.
- [8] 孝建华,孙兆荣,武夏明,等. 某院万古霉素临床用药合理性分析[J]. 中国药房, 2011, 22(8): 738-740.
- [9] 王晶,崔朝勃,王金荣,等. 去甲万古霉素封管预防重症患者中心静脉导管相关性感染的前瞻性随机对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 468-472.
- [10] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer 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.
- [11] 崔艳丽,武峰. HPLC 法同时快速测定万古霉素和去甲万古霉素的血药浓度[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(10): 920-922.
- [12] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
- [13] Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): report on an initiative [J]. Int J Artif Organs, 2007, 30(5): 373-376.
- [14] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11): 765-767.
- [15] 陈亮,刘天亮. 抗生素的耳毒性及其防治[J]. 中国药业, 2010, 19(7): 82-83.
- [16] 黄仲义,肖永红,张菁. 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.
- [17] 宿英英,车林海,李军杰,等. 神经科重症监护病房耐甲氧西林金黄色葡萄球菌流行[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(6): 384-384.
- [18] 顾勤,朱章华,葛敏,等. 万古霉素在持续性静-静脉血液滤过时的药代动力学研究[J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(2): 114-116.
- [19] 汪长珍,龚萍,杜勇. 县级医院综合重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(4): 281-284.
- [20] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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.
- [21] 杜斌,陈德昌,刘大为. 万古霉素治疗 84 例革兰阳性球菌感染的效果与肾毒性评价[J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(1): 32-34.
- [22] 金辉,周子晔,张秀华,等. ICU 患者万古霉素血药浓度的监测[J]. 温州医科大学学报, 2014, (10): 748-751.
- [23] 林宗钦,江智毅,陈娟,等. 重症患者万古霉素血清谷浓度监测的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 473-477.

(收稿日期: 2015-01-13)(本文编辑: 李银平)