



· 药物与临床 ·

去甲万古霉素临床应用分析

周建军 曹毅 王时云 李建国 彭国荏* (湘南学院附属医院 湖南郴州 423000)

摘要: **目的** 根据某院患者在应用去甲万古霉素期间监测去甲万古霉素的稳态血药浓度, 指导去甲万古霉素在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 等革兰阳性球菌感染的合理用药。**方法** 调取 2013 年 9 月~2015 年 3 月在有指征使用去甲万古霉素的 MRSA、MRSE 等革兰阳性球菌感染患者血药浓度监测数据、相关病历信息、用药信息, 进行统计分析。**结果** 监测去甲万古霉素谷浓度 42 例次, 范围为 1.8~22.83 μg/L, 对 11 例患者根据血药浓度监测结果调整用药剂量, 监测期间未出现肝肾功能损害现象及其他不良反应。**结论** 去甲万古霉素血药浓度个体差异较大, 通过监测血药浓度制定的去甲万古霉素个体化给药方案用于治疗 MRSA 等革兰阳性球菌感染可提高治愈率, 减少药物的不良反应。

关键词: 革兰阳性球菌 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 去甲万古霉素 血药浓度监测 个体化给药

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 05-192-02

去甲万古霉素属于大分子糖肽类抗生素, 糖肽类抗生素是治疗革兰阳性细菌感染的主要药物, 去甲万古霉素为我国首创的糖肽类抗生素, 其抗菌谱、相互作用和临床应用都与万古霉素相近, 但其对大多数金葡菌作用强于万古霉素, 已成为治疗严重甲氧西林耐药葡萄球菌 (MRSA) 及耐药革兰阳性球菌的首选用药^[1,2], 但其安全血药浓度范围窄, 连续给药后药物在体内有蓄积现象, 易出现耳毒性、肾毒性等不良反应, 临床在给药时需进行血药浓度监测^[3]。因此, 本研究调取某院 2013 年 9 月~2015 年 3 月在有指征使用去甲万古霉素的 MRSA、MRSE 等革兰阳性球菌感染患者血药浓度监测数据、相关病历信息、用药信息, 对去甲万古霉素血药浓度监测与临床应用进行统计分析。

1 临床资料

2013 年 9 月~2015 年 3 月, 经某三级综合医院诊断为 MRSA 等革兰阳性球菌感染并已采用去甲万古霉素治疗的住院患者 36 例 (男 16 例, 女 20 例), 年龄 4 天~87 岁之间 (47.9±30.69 岁), 其中 3 例患者用药前肾功能不全, 其余患者肾功能均正常。根据入组患者年龄、性别、体重、感染诊断、肝肾功能、血常规、C 反应蛋白、血沉、细菌培养结果等信息进行统计。临床疗效按治愈、好转、失败判定。治愈: 治疗结束后, 患者临床症状、体征、实验室检查和病原学检查都恢复正常。好转: 治疗结束后, 患者临床症状、体征、实验室检查和病原学检查都恢复正常或临床症状、体征大部分消失或明显好转, 但上述四项指标中有一项未完全恢复正常; 失败: 治疗 72h 后, 病情无改善或加重。

2 结果

2.1 一般情况

入选 36 例患者中男 16 例, 女 20 例, 年龄 4 天~87 岁, 平均 (47.9±30.69) 岁。一般情况汇总表 1:

表 1: 一般情况汇总

年龄 (岁)	男 (次)		女 (次)		合计 (次)	构成比 (%)
	谷浓度	峰浓度	谷浓度	峰浓度		
≤ 1	3	4	5	4	16	21.92
1~18	2	2	0	0	4	5.48
18~60	3	2	5	4	14	19.18
≥ 60	11	6	13	9	39	53.42
合计 (次)	19	14	23	17	73	
构成比 (%)	26.02	19.18	31.51	23.29		100

2.2 药物血药浓度监测

去甲万古霉素谷浓度监测共计 42 次, 浓度范围为 1.48~18.46 μg/L 见表 2:

2.3 合并用药情况

36 例患者中, 单独使用去甲万古霉素 12 例, 联合应用两种抗菌药物两例, 联合应用抗菌药+抗真菌药两例。调查结果显示去甲万古

霉素与头孢哌酮联用时不存在配伍禁忌, 见表 3:

表 2: 2013~2015 年监测的去甲万古霉素谷浓度和峰浓度情况汇总

	去甲万古霉素谷浓度			去甲万古霉素峰浓度		
	≤ 5 μg/L	5~15 μg/L	≥ 15 μg/L	≤ 25 μg/L	25~40 μg/L	≥ 40 μg/L
例次 (次)	17	22	3	22	8	1
占比 (%)	40.48	52.38	7.14	70.97	25.81	3.22

表 3: 合并用药情况表

联用药物名称	例数	临床疗效
硫酸庆大霉素, 头孢甲肟	1	治愈
依达拉奉, 哌拉西林钠舒巴坦钠	1	好转
头孢哌酮舒巴坦钠, 长春西汀	1	好转
美罗培南, 氟康唑	1	失败
依达拉奉, 美罗培南	1	好转
依达拉奉, 头孢吡肟	1	好转
氟康唑, 头孢哌酮舒巴坦钠	1	好转
头孢哌酮舒巴坦钠	8	好转 *4/ 失败 *4
哌拉西林钠舒巴坦钠	1	好转
头孢曲松钠	1	治愈
长春西汀	2	好转
美罗培南	4	好转
氟康唑	1	好转

3 讨论

3.1 去甲万古霉素的血药浓度监测

去甲万古霉素是目前治疗 MRSA 所致感染的首选药物, 它的临床应用提高了 MRSA 感染患者的治愈率。对严重的金黄色葡萄球菌感染, 使用常规的抗生素治疗无效时应尽早选择去甲万古霉素, 避免患者长期消耗引起全身衰竭。但由于去甲万古霉素个体差异较大, 血药浓度过高可导致耳、肾毒性, 血药浓度过低而不能发挥其杀菌作用。因此在治疗过程中, 监测去甲万古霉素血药浓度并及时调整用药剂量是非常重要的。既往研究指出万古霉素谷浓度范围为 5~10 μg/L, >10 μg/L 时为中毒范围。2011 年美国感染病学会 (IDSA) 发表的指南指出, 万古霉素的谷浓度应提高到 10 μg/L 以上, 必要时达到 15~20 μg/L, 以达到更为理想的临床治愈率, 但有报道万古霉素浓度 ≥15 μg/L 时肾毒性增加^[6,7], 而对于去甲万古霉素的血药浓度未见明确的参考谷浓度和峰浓度范围, 本研究中去甲万古霉素的谷浓度和峰浓度范围参考万古霉素。因此临床用药过程中所使用的剂量相对比较保守, 结果显示, 我院患者的去甲万古霉素血药浓度与参考范围相比, 普遍偏低, 从患者用药后的疗效和不良反应情况看, 仍可以适当增加去甲万古霉素的给药剂量。本次调查中有 9 例没有测量去甲万古霉素峰浓度, 这是因为在样本采集样本时由于患者方面的原因采血困难, 有些患者家属拒绝多次采血。去甲万古霉素为时间依赖性抗菌药物, 相对峰浓度, 谷浓度在用药方案调整方面具有更大的参考意义^[8]。去甲万古霉素在其分布相时血浆浓度下降得非常快, 抽血时间上的微小变化将会导致去甲万古霉素峰浓度数据的巨大差异。此外, 静

作者简介: 周建军, 男, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。

* 通讯作者: 彭国荏, 男, 硕士研究生, 药师, 研究方向: 临床药学, 血清药物浓度监测。



滴时间的长短也会导致峰浓度的不稳定,静滴时间越长,其峰浓度将越低。而谷浓度比较稳定,更能体现去甲万古霉素在体内分布、吸收和代谢情况,这也是造成很多患者谷浓度在正常参考值范围而峰浓度却不一定在正常参考范围值内,故谷浓度更具有临床意义。

3.2 合并用药

去甲万古霉素药动学与万古霉素类似,静脉给药几乎全部以原形经肾排泄,不良反应主要有肾毒性、耳毒性、药物热、皮疹等。氨基糖苷类、两性霉素B注射剂等药物与去甲万古合用或先后合用会加重肾毒性或(和)耳毒性的可能性,本研究在用药方案设计中尽量规避这些药物的联用,其中1例与庆大霉素联用,且庆大霉素的用法为外用,联用过程中未见明显不良反应,而且在治疗上起到了较好的疗效。此外,调查结果显示去甲万古霉素与酶复合制剂、碳青霉烯酶类、头孢菌素类以及氟康唑抗真菌药联用未见配伍禁忌或其他不良反应,但由于本次调查中病例数较少,去甲万古霉素与这些药物相互作用有待大样本量进一步确证。

4 结论

去甲万古霉素是一种糖肽类抗生素,它主要是通过抑制细菌细胞壁糖肽聚合物的合成,从而妨碍细胞壁的形成,改变细胞膜的通透性,

达到抗菌的作用,用于治疗MRSA所致感染。其血清药物浓度并非完全由用药剂量大小和个体差异决定,还与患者的年龄、肾功能,联合用药,细菌的耐药性,是否按医嘱正确服药及检测方法等诸多因素相关。因此,在使用去甲万古霉素时,进行血药浓度监测,对于制定个体化用药方案,提高去甲万古霉素的治愈率,减少耐药情况的发生并降低药物毒副作用有很大的帮助。

参考文献

- [1] 赵娜.去甲万古霉素与替考拉宁治疗重症监护室MRSA肺部感染患者的临床疗效比较[J].中南医药指南,2013,11(3):601-602.
- [2] 张萌萌,史国兵,颜鸣等.LC-MS/MS法测定人血浆中去甲万古霉素的血药浓度[J].中国药师,2013,16(7):990-993.
- [3] 吴健,汪永忠,韩燕全等.UPLC法测定人血清中去甲万古霉素的浓度[J].临床药学,2013,24(30):2822-2824.
- [4] 朱曼,郭代红,刘振阳等.武志昂万古霉素血药浓度监测与临床用药行为分析[J].中国药房,2010,21(14):1282-1285.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南·第一版[G].重庆:重庆出版社,2009,4.
- [6] 高雅婷,张锋英,王雷鸣等.万古霉素血药浓度监测的临床应用[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(6):526-531.

(上接第188页)

[2] 张小娟,张春云,曹建华等.持续泵入小剂量多巴胺、硝普钠治疗顽固性心力衰竭的疗效观察及护理[J].河北医药,2012,34(1):147-148.

[3] 周天宇.硝普钠联合多巴胺治疗中、重度心力衰竭临床观察[J].当代医学,2010,16(18):141-142.

[4] 金会群.硝普钠联合多巴胺治疗顽固性心力衰竭78例临床分析[J].河南科技大学学报(医学版),2011,29(3):187-188.

[5] 周杰.硝普钠联合多巴胺治疗顽固性心力衰竭的疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(29):80-81.

[6] 王建荣,逢延书.多巴胺联合硝普钠治疗心力衰竭的效果观察[J].中国当代医药,2013,20(36):81-82.

(上接第189页)

急性发作的疗效观察[J].中国实用医药,2011,06(20):140-41.

[2] 张壮丽.干扰素 γ 联合沐舒坦雾化吸入治疗慢性支气管炎急性发作的效果观察[J].河南医学研究,2015,24(12):115-116.

[3] 姜丽艳.干扰素 γ 和沐舒坦雾化吸入治疗慢性支气管炎急性发作期的临床价值及可行性研究[J].大家健康(下旬版),2015,(3):145-145.

[4] 陈卫民,戚应静,李宇峰等.氨溴索联合干扰素 γ 雾化吸入治疗慢性支气管炎急性发作[J].河北医学,2010,16(12):1439-1442.

[5] 徐湛,罗晖,郑艳娥等.干扰素雾化吸入合并氨溴索治疗慢性支气管炎急性发作应用疗效分析[J].中国现代药物应用,2015,(14):151-152.

[6] 翁文彬.慢性支气管炎急性发作采用氨溴索联合干扰素雾化吸入治疗的效果观察[J].临床医学工程,2016,23(7):891-892.

(上接第190页)

参考文献

[1] 李飞.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎的效果研究[J].黑龙江医药科学,2016,39(3):146-147.

[2] 段瑞莉.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎疗效观察[J].中国卫生标准管理,2015,6(30):104-105.

[3] 苗长富.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎的效果探析[J].中

国卫生标准管理,2015,6(29):88-89.

[4] 赵力芳.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎疗效观察[J].今日健康,2015,14(10):187-188.

[5] 马永梅,陈霞,王彩梅等.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎临床效果观察[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(9):47-49.

[6] 李菲.抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎疗效应用效果分析[J].中国实用医药,2015,(28):168-169.

(上接第191页)

0.05。两组均无出现明显副作用。

综上所述,胺碘酮治疗急诊急性心律失常的临床疗效及安全性高,可有效改善患者病情,安全性高,可促进心功能的改善,对预后有益,值得推广。

参考文献

[1] 王蔚蔚,肖普,王建华等.胺碘酮联合美托洛尔治疗冠心病心律失常的疗效分析[J].河南医学研究,2016,25(9):1617-1618.

[2] 沈光旭.胺碘酮联合美托洛尔治疗冠心病心律失常的临床疗效评析[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2016,16(47):136-136.

[3] 白玫.胺碘酮联合美托洛尔治疗房颤47例[J].中国药业,2015,24(23):200-201.

[4] 李硕贤.胺碘酮联合美托洛尔静脉注射治疗快速心律失常的临床观察[J].当代医学,2012,18(3):133-135.

[5] 孙琳琳,李鑫,刘建和等.胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动有效性及安全性Meta分析[J].湖南中医药大学学报,2016,36(5):79-84.

[6] 戎辉,傅国胜.胺碘酮联合美托洛尔治疗老年冠心病并发心律失常的临床观察[J].中国医药导报,2013,10(29):76-78.

[7] 李莉娟,张冬惠,王绍谦等.胺碘酮联合美托洛尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病并发快速心律失常疗效观察[J].新乡医学院学报,2014,31(2):120-122.