

论著·临床研究

给药频次对早产新生儿万古霉素谷浓度的影响研究

张令春, 马爱玲, 王漪檬, 杨丹, 李巧艳[△]

(河南省人民医院药学部, 河南 郑州 450003)

[摘要] 目的 探讨给药频次对早产新生儿万古霉素谷浓度(C₀)的影响。方法 选取 2017 年 9 月至 2021 年 5 月该院新生儿重症监护室中使用万古霉素的早产新生儿 189 例, 根据相关指南中万古霉素 C₀ 推荐剂量将早产新生儿分为 M 组(102 例, 5~15 mg/mL)、L 组(28 例, <5 mg/mL)、H 组(59 例, >15 mg/mL)。同时根据给药频次将早产新生儿分为每天 1 次(qd)组(23 例)、每 12 小时 1 次(q12)组(90 例)、每 8 小时 1 次(q8)组(76 例)。比较各组间万古霉素 C₀ 变化情况, 分析给药频次对早产新生儿万古霉素 C₀ 的影响。结果 189 例早产新生儿中, 采用指南推荐剂量(5~15 mg/mL)的仅占 53.96%。不同 C₀ 组胎龄、体重、药物剂量及肾功能相关指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。不同给药频次组早产新生儿分布情况比较, 差异有统计学意义($P=0.024$)。q8 组、q12 组万古霉素 C₀ 均值分别与 qd 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而 q8 组与 q12 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在早产新生儿中按 qd 频次给药能更好地提高万古霉素 C₀ 达标率, 同时可避免血药浓度过高造成的不良反应。

[关键词] 万古霉素; 血药浓度; 新生儿; 给药频次

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.011 中图分类号:R978.1

文章编号:1009-5519(2023)06-0947-03 文献标识码:A

Study on the effect of administration frequency on vancomycin valley concentration in premature neonatesZHANG Lingchun, MA Ailing, WANG Yimeng, YANG Dan, LI Qiaoyan[△]

(Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of administration frequency on vancomycin valley concentration(C₀) in premature neonates. **Methods** 189 premature neonates receiving vancomycin in the neonatal intensive care unit of this hospital from September 2017 to May 2021 were selected. According to the recommended dose of vancomycin C₀ in the relevant guidelines, the premature neonates were divided into the M group(102 cases, 5-15 mg/mL), the L group(28 cases, <5 mg/mL), and the H group(59 cases, >15 mg/mL). At the same time, according to the frequency of administration, the premature neonates were divided into three groups; the once a day(qd) group(23 cases), the once every 12 hours(q12) group(90 cases), and the once every 8 hours(q8) group(76 cases). The changes of vancomycin C₀ in each group were compared, and the effects of administration frequency on vancomycin C₀ in the premature neonates were analyzed. **Results** Among the 189 premature neonates, only 53.96% received the dosage recommended by the guidelines(5-15 mg/mL). There were no statistically significant differences in gestational age, body weight, drug dose and related indexes of renal function among different C₀ groups($P>0.05$). There was statistically significant difference in the distribution of premature neonates among the different administration frequency groups($P=0.024$). The mean value of vancomycin C₀ in the q8 group and the q12 group was significantly different from that in the qd group($P<0.05$), but there was no significant difference between the q8 group and the q12 group($P>0.05$). **Conclusion** The administration of vancomycin C₀ at the frequency of qd in premature neonates can better improve the rate of reaching the standard and avoid adverse reactions caused by high blood drug concentration.

[Key words] Vancomycin; Blood drug concentration; Newborn; Administration frequency

万古霉素是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染(MRSA)的一线治疗药物, 也适用于甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属、多重耐药肺炎链球菌

及青霉素类过敏的革兰阳性菌感染, 是儿科常用抗生素^[1]。万古霉素在新生儿抗感染治疗中也有重要应用, 但其有一定的肾、耳毒性, 在新生儿中应用时需更

谨慎^[1-4]。药物在体内达到稳态后,测定血液中万古霉素谷浓度(C₀)是指导万古霉素剂量调整最关键、最实用的方法,特别是对于新生儿这一特殊群体^[5]。根据血液中万古霉素 C₀ 指导万古霉素剂量,对于改善临床疗效及避免不良反应具有重要意义^[6-8]。根据《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》(以下简称“新版指南”),血液中万古霉素 C₀ 在 5~15 mg/mL 时可确保新生儿患儿安全性与治疗的有效性,而保证患儿体内药物浓度在有效范围内是临床医生和临床药师们的一项重要工作^[3-5]。因此,探讨早产儿血液中万古霉素 C₀ 的影响因素具有重要意义^[9]。

《中国万古霉素治疗药物监测指南》在新生儿的初始给药方案中提到,日龄小于 7 d 的新生儿推荐给药间隔为 12 h, >7 d 的新生儿给药间隔为 8 h^[10]。已有研究报道,新生儿万古霉素 C₀ 与给药间隔时间显著相关^[11]。但该项研究中新生儿万古霉素 C₀ 的推荐剂量是 10~20 mg/mL,基于新版指南推荐剂量(5~15 mg/mL)的研究较少见^[5]。本研究探讨了给药间隔时间对早产新生儿万古霉素 C₀ 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2021 年 5 月本院新生儿重症监护室中使用万古霉素的早产新生儿 189 例。纳入标准:胎龄小于 37 周且出生时间小于 28 d;初次使用万古霉素抗感染治疗;万古霉素 C₀ 监测数据完整且血液样本采样时间正确(万古霉素连续使用 5~6 个半衰期后,给药前 30 min 内抽血);病历记录完整(包括胎龄、体重、万古霉素使用时间和剂量)。排除标准:足月胎儿,出生时间大于 28 d;非首次使用万古霉素;万古霉素 C₀ 监测采样时间不正确;病历记录不完整及用药后出现严重不良反应。根据《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》将早产新生儿分为:M 组(102 例,万古霉素 C₀ 为 5~15 mg/mL)、L 组(28 例,万古霉素 C₀<5 mg/mL)、H 组(59 例,万古霉素 C₀>15 mg/mL)。同时,根据医嘱查询万古霉素给药频次将早产新生儿分为:每天 1 次(qd)组(23 例)、每 12 小时 1 次(q12)组(90 例)、每 8 小时 1 次(q8)组(76 例)。

1.2 方法 收集早产新生儿胎龄及使用万古霉素时的纠正胎龄;记录早产新生儿使用万古霉素时的体重(非出生体重);记录万古霉素开始使用时间及监测 C₀ 时的采血时间,以及肾功能主要指标。采用德国 Simens Healthineers 公司万古霉素检测试剂(酶放大免疫测定法)在全自动生化分析仪 Viva-E 上检测万古霉素 C₀。分析给药频次对早产新生儿万古霉素 C₀ 的影响。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,正态分布的计量性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态

分布的计量资料以四分位数(P_{25}, P_{50}, P_{75})表示,组间比较采用 t 检验;计数变量以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 C₀ 组临床资料比较 不同 C₀ 组胎龄、体重、药物剂量及肾功能相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。189 例早产新生儿中,采用新版指南推荐剂量(5~15 mg/mL)的 M 组仅占 53.96%。见表 1。

表 1 不同 C₀ 组临床资料比较

项目	H 组(n=59)	M 组(n=102)	L 组(n=28)	P
胎龄(周)	32.40±4.3	31.42±4.5	31.6±4.6	0.411
体重(g)	1 729±922	1 602±921	1 640±1 023	0.711
尿素(mmol/L)	5.10±2.88	4.61±3.2	4.21±2.2	0.216
血肌酐(μmol/L)	31.69±10.96	29.77±11.47	28.86±8.28	0.290
药物剂量[mg/(g·d)]	46.08±56.60	34.6±16.30	36.26±22.40	0.127

2.2 不同给药频次组早产新生儿分布情况 不同给药频次组早产新生儿分布情况比较,差异有统计学意义($P = 0.024$)。见表 2。

表 2 不同给药频次组早产新生儿分布情况[n(%)]

万古霉素 C ₀ 值	qd 组(n=23)	q12 组(n=90)	q8 组(n=76)
>15 mg/mL	2(8.7)	25(27.8)	32(42.1)
5~15 mg/mL	16(69.6)	49(54.4)	37(48.7)
<5 mg/mL	5(21.7)	16(17.8)	7(9.2)

2.3 不同给药频次组万古霉素 C₀ 值比较 q8 组、q12 组、qd 组万古霉素 C₀ 均值分别为(16.0±10.5)、(12.0±9.1)、(7.9±5.1)mg/mL。其中,q8 组、q12 组万古霉素 C₀ 均值分别与 qd 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 q8 组与 q12 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。qd 组中,早产新生儿万古霉素 C₀ 的 P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 值均在新版指南推荐范围内。见表 3。

表 3 不同给药频次组万古霉素 C₀ 的 P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 值分布情况(mg/mL)

组别	P_{25}	P_{50}	P_{75}
q8 组	9.4	14.2	18.7
q12 组	6.1	9.4	15.9
qd 组	5.0	6.2	10.4

3 讨论

万古霉素是目前治疗 MRSA 的首选药物,C₀ 过高时肾损伤和耳毒性风险增加,新生儿特别是早产新生儿,使用万古霉素时更易发生不良反应,而 C₀ 过低

时又会引发耐药风险。因此,在早产新生儿中监测万古霉素 C0 十分重要。本研究结果显示,采用新版指南推荐剂量(5~15 mg/mL)的早产新生儿仅占 53.96%,提示早产新生儿万古霉素 C0 达标率较低,与国内其他研究结果一致^[10-13]。在此基础上提高早产新生儿首次送检样本的达标率具有重要临床意义。

本研究结果显示,q8 组、q12 组万古霉素 C0 均值分别与 qd 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 q8 组与 q12 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);qd 组中,早产新生儿万古霉素 C0 的 P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 值均在新版指南推荐范围内。提示,按 qd 频次给药有利于提高早产新生儿万古霉素 C0 达标率。有研究显示,提高给药频次可提高新生儿万古霉素 C0 达标率^[10-11]。提高给药频次可能会使新生儿体内万古霉素 C0 升高。但是新版指南指出,新生儿万古霉素稳态 C0 未达到 10 mg/mL 时仍有效,而额外的血药浓度增加会带来额外的肾毒性风险^[5]。因此,降低给药频次可使早产新生儿更加受益,同时还可降低用药风险。万古霉素是一种时间依赖型的杀菌药,缩短给药间隔可以提高药物有效率。但是新生儿尤其早产新生儿万古霉素药代动力学及药效动力学特点与成年人有差异^[14-15]。新生儿特别是早产儿肝肾功能均未发育成熟,肝药酶代谢的不足及肾清除率较低会导致血药浓度半衰期延长,容易出现血药浓度过高。基于新版指南推荐剂量范围,在早产新生儿中按 qd 频次给药能更好地提高万古霉素 C0 达标率。因此,根据万古霉素血药浓度监测结果,结合临床症状制订适合早产新生儿的给药频次具有重要临床意义。

综上所述,在早产新生儿中按 qd 频次给药能更好地提高万古霉素 C0 达标率,同时可避免血药浓度过高造成的不良反应。本研究对于提高早产新生儿万古霉素临床应用的有效性和安全性有重要意义。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 范亚新. 万古霉素治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗药物监测:2020 年美国卫生系统药师协会、美国感染病学会、儿童感染性疾病学会和感染病药师学会更新修订的共识指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3):374-376.
- [3] 王司允. 儿科万古霉素治疗药物监测与个体化给药临床应用研究[D]. 长春:吉林大学, 2020.
- [4] 段心雨. 万古霉素血药谷浓度与新生儿临床结局相关性的 meta 分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020.
- [5] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1):12-16.
- [6] 薛盛敏, 陆灏迪, 唐莲, 等. 群体药代动力学软件对万古霉素稳态谷浓度的预测能力分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(1):50-55.
- [7] 陈铭, 张韧, 陆杰久, 等. 基于群体药代动力学模型分析万古霉素谷浓度与血药浓度-时间曲线下面积的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7):733-736.
- [8] 喻玮, 郭丽华, 裘云庆. 抗菌药物药代动力学/药效动力学研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(4):321-329.
- [9] 姜孙旻, 徐银莹, 陆子红, 等. 早产儿万古霉素治疗 34 例药物监测与用药分析[J]. 安徽医药, 2019, 24(10):2104-2108.
- [10] 唐喆, 曹静, 帅维维, 等. 新生儿万古霉素血药浓度影响因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4):493-502.
- [11] 林闽, 黄志毅, 陈瑶. 不同给药方案下新生儿万古霉素血药浓度分布特征及其影响因素[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20):4697-4699.
- [12] 朱婧, 姜利. 2015—2016 年住院患者万古霉素血药浓度监测分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(2):147-149.
- [13] 张文渊, 潘惠萍, 黎颖然, 等. 某三甲医院万古霉素血药浓度监测回顾性分析及合理用药评价[J]. 中南药学, 2020, 18(8):1414-1417.
- [14] 范亚新, 张菁. 万古霉素药动学/药效学及个体化给药[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(3):323-330.
- [15] 郭晴, 刘滔滔, 经力, 等. 中国儿童万古霉素群体药代动力学模型的外部验证与分析[J]. 药学报, 2019, 54(3):523-532.

(收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-12-18)