

2017—2018年天津市宝坻区人民医院万古霉素的使用合理性分析

崔金国, 孙景生, 刘俊杰, 禄梦娇

天津市宝坻区人民医院 天津医科大学宝坻临床学院 药剂科, 天津 301800

摘要: **目的** 分析2017—2018年天津市宝坻区人民医院万古霉素的使用情况, 为促进万古霉素的临床合理使用提供参考。**方法** 收集天津市宝坻区人民医院2017年1月—2018年12月使用万古霉素的住院患者病历228例, 对患者基本概况、科室分布、病原学检查、给药剂量、给药途径、用药疗程及血药浓度监测情况进行回顾性统计分析。**结果** 228例患者中, 男性(143例, 62.72%)多于女性(85例, 37.28%); 患者主要分布于骨科(73例, 32.02%), 神经外科(32例, 14.04%)等; 195例在使用万古霉素前进行了病原学检查, 微生物检验样本送检率为85.53%; 检出的病原菌主要为金黄色葡萄球菌(26例, 35.62%), 表皮葡萄球菌(15例, 20.55%)等; 193例(84.65%)为静脉滴注给药; 给药剂量主要为2 g/d(156例, 68.42%); 144例(63.16%)给药疗程少于7 d; 39例(31.70%)行万古霉素血药浓度监测患者中, 血药谷浓度维持在10~20 mg/L的为15例(38.46%)。**结论** 2017—2018年天津市宝坻区人民医院万古霉素总体应用基本合理, 应加强万古霉素的应用管理, 促进其合理使用。

关键词: 万古霉素; 临床应用; 血药浓度

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)03-0567-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.037

Analysis on rational usage of vancomycin in Tianjin Baodi People's Hospital from 2017 to 2018

CUI Jin-guo, SUN Jing-sheng, LIU Jun-jie, LU Meng-jiao

Department of Pharmacy, Tianjin Baodi People's Hospital, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To analyze the clinical use of vancomycin in Tianjin Baodi People's Hospital from 2017 to 2018, and to provide reference for promoting rational use of vancomycin in the clinic. **Methods** 228 Inpatient medical records of vancomycin were collected from Tianjin Baodi People's Hospital from January 2017 to Decemer 2018. Retrospective method was used to analyze the overview of patients, different departments, pathogenic bacteria examination, administration of dosage, administration of route, course of treatment, and therapeutic drug concentration monitoring of vancomycin. **Results** Among 228 cases, male (143 cases, 62.72%) was more than female (85 cases, 37.28%). Department of orthopedics (73 cases, 32.02%) and Department of neurosurgery (32 cases, 14.04%) had higher vancomycin usage ratio. 195 Cases of microbiological samples (85.53%) were detected, and main of pathogenic bacteria were *Staphylococcus aureus* (26 cases, 35.62%) and *Staphylococcus epidermidis* (15 cases, 20.55%). Among 228 cases, there were 193 cases (84.65%) for intravenous administration, and 156 cases (68.42%) with dosage of 2 g/d, and 144 cases (63.16%) with course of treatment less than 7 d. A total of 39 cases (31.70%) blood drug concentration were monitored and 15 cases trough concentration remained at 10 — 20 mg/L. **Conclusion** The use of vancomycin in Tianjin Baodi People's Hospital is basically rational, it's necessary to pay more attentions to serum concentration monitoring to ensure the drug safety of patients.

Key words: vancomycin; clinical rational use; blood concentration

万古霉素是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的一线治疗药物, 常用于治疗骨髓炎、医院获得性肺炎、皮肤及软组织感染、心内膜炎等

重症感染的治疗^[1]。近年来, 随着MRSA检出率的增加, 万古霉素临床预防用药及经验性治疗均显著增加, 但如何规范合理地使用万古霉素, 仍是临床

收稿日期: 2019-09-06

作者简介: 崔金国, 男, 副主任药师。E-mail: lan_shu_2005@163.com

亟待解决的问题。天津市宝坻区人民医院作为一所三级甲等综合医院,承担着天津北部地区群众的疾病预防、诊治等工作。本研究对 2017 年 1 月—2018 年 12 月天津市宝坻区人民医院万古霉素临床应用评价及血药浓度监测分析进行回顾性分析,以供临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集天津市宝坻区人民医院 2017 年 1 月—2018 年 12 月使用万古霉素的住院患者病历,共收集到 228 份相应病历。

1.2 方法

统计信息包括患者基本概况、科室分布、病原学检查及药敏试验情况、万古霉素使用剂量、疗程、血药浓度监测结果及临床药师参与剂量调整等。

1.3 参考依据

参照万古霉素的药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》^[2]、《万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)》^[3]和《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[4]等,对患者的给药剂量、途径、疗程及血药浓度监测等情况进行统计分析,判断其用药是否合理,具体评价标准如下:

给药剂量:(1)肾功能正常患者:依据说明书,通常 2 g/d,可 0.5 g/次,1 次/6 h 或 1 g/次,1 次/12 h;儿童、婴儿及新生儿依据体质量调整给药剂量及时间间隔;(2)肾功能不全及老年患者:计算肌酐清除率,给予不同剂量和时间间隔。给药途径:常规静脉滴注给药,中枢神经系感染时少数情况可考虑脑室给药。给药疗程:(1)呼吸系统感染:对于医院获得性或社区获得性 MRSA 肺炎,推荐疗程为 7~21 d;(2)血流感染:由于 MRSA 的中位清除时间为 7~9 d,对于持续存在血流感染的患者,多数专家建议治疗 7 d 时依据患者临床治疗反应、万古霉素血药谷浓度、微生物学结果如药物敏感等评估药效;(3)心血管系统感染:感染性心内膜炎成年患者万古霉素的推荐疗程至少 6 周;(4)中枢神经系统感染:MRSA 脑膜炎推荐疗程至少 2 周;脑脓肿、硬膜下积脓和硬脊膜下脓肿、细菌性海绵窦或静脉窦栓塞等中枢神经系统感染推荐疗程 4~6 周,根据脑脊液常规、生物化学和病原学检测指标决定是否停药;(5)中性粒细胞(ANC)缺乏伴发热患者的经验性治疗:应持续用于整个 ANC 缺乏期间,直至 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$;如临床需要,用药

时间可再延长。

2 结果

2.1 患者基本概况

共纳入患者 228 例,男 143 例(62.72%),女 85 例(37.28%);年龄最小者为 12 岁,年龄最大者为 90 岁,年龄主要分布于 41~65 岁,构成比为 48.25%,见表 1。

2.2 患者科室分布

228 份病历中,骨科使用万古霉素 73 例,神经外科 32 例,心血管科 20 例,构成比分别为 32.02%、14.04%、8.77%,科室分布情况见表 2。

表 1 患者基本概况

Table 1 General information of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<18	2	2	4	1.75
18~40	30	17	47	20.61
41~65	68	42	110	48.25
>65	43	24	67	29.39
合计	143	85	228	100.00

表 2 患者科室分布

Table 2 Departments distribution of patients

科室	n/例	构成比/%
骨科	73	32.02
神经外科	32	14.04
心血管科	20	8.77
普内科(血液疾病、肾脏疾病)	18	7.89
呼吸内科	16	7.02
重症医学科	15	6.58
内分泌科	13	5.70
神经内科	10	4.39
肝胆外科	9	3.95
泌尿外科	6	2.63
胸外科	5	2.19
肿瘤科	4	1.75
其他	7	3.07
合计	228	100.00

2.3 病原学检查及药敏试验情况

228 例使用万古霉素治疗患者中,195 例在使用万古霉素前进行了病原学检查,微生物检验样本送检率为 85.53%,送检标本包括血液、伤口分泌物、

尿液、痰液和导管尖端等；195 例进行了病原学检查的患者中，122 例未检出病原菌，73 例病原学检查呈阳性，阳性率为 37.44%；73 例病原学检查阳性结果中，检出金黄色葡萄球菌 26 例，表皮葡萄球菌 15 例，屎肠球菌 11 例，见表 3。

表 3 73 例患者病原菌分布

Table 3 Distribution of specific pathogens in 73 patients

病原菌	n/例	构成比/%
金黄色葡萄球菌	26	35.62
表皮葡萄球菌	15	20.55
屎肠球菌	11	15.07
人葡萄球菌	8	10.96
粪肠球菌	5	6.85
溶血性链球菌	2	2.74
其他	6	8.21
合计	73	100.00

2.4 万古霉素的给药剂量

228 例患者万古霉素的给药剂量主要为 2 g/d，构成比为 68.42%，3 g/d 的有 4 例，构成比为 1.75%，1 g/d 和 <1 g/d 分别为 35、33 例，构成比分别为 15.35%、14.48%。其中给药剂量不适宜的有 21 例，构成比为 48.84%，见表 4。

表 4 万古霉素的给药剂量

Table 4 Administration dosage of vancomycin

给药剂量	n/例	构成比/%
3 g/d (1 g/次, 1 次/8 h)	4	1.75
2 g/d (1 g/次, 1 次/12 h; 0.5 g/次, 1 次/6 h)	156	68.42
1 g/d (0.5 g/次, 1 次/12 h)	n/例	构成比/%
<1 g/d (0.5 g/次, 1 次/24 h; 0.05 g/次, 1 次/24 h; 0.02 g, 1 次/24 h)	33	14.48

2.5 万古霉素的给药途径

228 例患者万古霉素的给药途径以静脉滴注为主，构成比为 84.65%，其中，溶媒选择不适宜的有 4 例，构成比为 9.30%，见表 5。

2.6 万古霉素的用药疗程

228 例患者万古霉素的用药疗程以 <7 d 为主，构成比为 63.16%，其中，给药疗程不适宜的有 18 例，构成比为 41.86%，见表 6。

2.7 万古霉素的血药浓度监测情况

228 例使用万古霉素的患者中，结合患者病情、

肾功能及给药途径等因素，123 例患者应当进行血药浓度监测，实际行血药浓度监测患者 39 例，监测率为 31.70%。39 例行血药浓度监测患者中，血药谷浓度维持在 10~20 mg/L 的有 26 例，占监测患者的 40.00%，见表 7。

表 5 万古霉素的给药途径

Table 5 Administration route of vancomycin

给药途径	n/例	构成比/%
静脉滴注	193	84.65
脑室（鞘内）注入	30	13.16
玻璃体注入	5	2.19

表 6 万古霉素的用药疗程

Table 6 Treatment course of vancomycin

用药疗程/d	n/例	构成比/%
<7	144	63.16
7~14	67	29.39
>14	17	7.45

表 7 万古霉素的血药浓度监测情况

Table 7 Blood concentration monitoring of vancomycin

血药谷浓度/(mg L ⁻¹)	n/例	构成比/%
<10	17	43.59
10~20	15	38.46
>20	7	17.95
合计	39	100.00

3 讨论

3.1 患者科室分布

依据本次调查结果，使用万古霉素病例最多的科室为骨科。骨科患者多为开放性伤口，较易发生感染，金黄色葡萄球菌是骨科感染最常见的病原菌之一，而 MRSA 的感染病例也随之增多，李刚等^[5]报道在 23 例骨科手术患者术后金黄色葡萄球菌感染病例中，MRSA 感染病例占 56.52%。万古霉素作为治疗 MRSA 的重要药物之一，骨科医师常选用万古霉素治疗 MRSA 感染病例。

3.2 病原学检查及药敏试验情况

在本调查中，患者微生物检验样本送检率为 85.53%，符合《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中关于“接受特殊使用级抗菌药物

治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率不低于 80%”的规定^[6]。万古霉素是目前临床治疗 MRSA 的最主要的抗菌药物。本次病原学检查结果显示,检出最多的是金黄色葡萄球菌,与相关文献报道相一致^[7]。

3.3 万古霉素的使用情况

根据万古霉素的药品说明书及《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[3]等,万古霉素成人用法用量通常为 2 g/d,可 0.5 g/次,1 次/6 h 或 1 g/次,1 次/12 h,可随年龄、体质量、症状适量增减,本次调查结果发现,患者主要给药剂量为 2 g/d (68.42%),符合万古霉素通常给药剂量,部分患者由于年龄、肾功能指标等情况,给药剂量低于通常给药剂量,但是个别病例患者存在起始、维持给药剂量不足的情况。本次调查中,静脉滴注为主要给药途径,部分患者为脑室(鞘内)注入,目前认为对于颅内感染的患者,应早期足量应用万古霉素以获得满意的预后效果,但药动学研究显示万古霉素难以经血脑屏障进入颅内发挥作用,故静脉滴注给药的感染控制效果较差,有研究表明对患者行万古霉素鞘内灌注给药,一方面可避开血脑屏障对抗菌药物的过滤效应,有效提高脑脊液中药物浓度,增强局部抗感染效果;另一方面还能有效减轻脑脊髓与蛛网膜间感染性炎症反应程度,预防局部黏连发生,对进一步缩短疾病痊愈时间具有重要意义^[8]。

3.4 万古霉素的血药浓度监测

万古霉素的治疗范围窄,个体差异较大等诸多因素的影响,不良反应发生率较高且严重,其杀菌效应与血药浓度呈一定的线性关系。如果患者的血药浓度较低,则达不到抗菌作用,易产生耐药性;若血药浓度过高,则会产生一系列的不良反应。依据《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读^[9],推荐需要进行万古霉素血药浓度监测人群:(1)用肾损害药物的患者、非重症监护病房(ICU)患者、肥胖患者、烧伤患者及肾功能不全的患者推荐进行万古霉素血药浓度监测;(2)建议老年患者及合并肝疾病的患者进行万古霉素血药浓度监测。本次调查中 123 例患者应当进行血药浓度监测,实际行血药浓度监测患者 39 例,血药浓度监测率仅为 31.70%,应当对需要人群进一步提高血药浓度监测率。药动学相关研究表明万古霉素的药动学参数在重症患者体内代谢差异存在统计学意义^[10]。尹燕燕等^[11]研究表明重症患者常因各种因素导致不同程度的人血白

蛋白水平低下,万古霉素血药浓度达标组血浆白蛋白水平是高于不达标组的。

3.5 万古霉素的使用合理性

本次调查中发现万古霉素临床实际应用过程中,存在不合理使用情况。部分医师顾忌可能存在的肾毒性,在起始和维持给药剂量时,存在给药剂量不足或仅是按经验计算万古霉素的初始给药剂量,如按照万古霉素的说明书给药或给予常规剂量 15~20 mg/kg,1 次/12 h,这样容易导致患者达不到目标谷浓度。同时,存在部分病例使用疗程不适宜情况,如某些感染性心内膜炎、血流感染或中枢神经系统感染病例,医师在患者体温正常 3 d 内即停用万古霉素,依据相关《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[4],上述疾病需要依据情况给予相对较长时间抗感染治疗。根据药品说明书、《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》,万古霉素 0.5 g 应以 10 mL 注射用水溶解,再以至少 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释,本次调查中个别病例存在溶媒剂量不足的情况,如万古霉素 1 g 用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释。

对于临床药师在万古霉素的监测中的发挥的作用已有相关报道,一项日本的研究显示,在 ICU 中临床药师对于使用万古霉素治疗 MRSA 感染的患者,可优化治疗和降低费用^[12]。同时,因为万古霉素在体内分布广泛,除了能在心、肺、肾等组织器官达到较高的药物浓度,也在透入各种体液中,包括胸腔液、腹水、尿液、心包液、滑膜液和炎症时的脑脊液等,所以当患者出现中、重度的胸腔和腹腔等外周积液的情况下,可能会对血药浓度产生一定的影响。本研究中,临床药师依据患者血药谷浓度监测结果,结合患者人血白蛋白水平、血浆肌酐及转氨酶等实验室监测数值,参与 10 例患者剂量调整,参与率为 25.64%,其中 8 例血药谷浓度 < 10 mg/L,2 例血药谷浓度 > 20 mg/L。临床药师基于群体药动学模型和个体化给药方法进行计算,调整给药剂量,使得患者谷浓度最终达到治疗有效范围之内。

综上所述,万古霉素在天津市宝坻区人民医院的使用情况相对合理,但血药浓度监测方面仍需加强,临床药师参与万古霉素剂量调整情况有待进一步提高。应当加强万古霉素合理使用的专项点评,纠正临床存在的使用不适宜相关问题,更进一步规范万古霉素的合理使用,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 梁晓丽, 杜燕京, 谢 婧, 等. 2010—2015年北京医院外科病房万古霉素的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1495-1499.
- [2] 抗菌药物临床应用指导原则 (2015年版) [S]. 2015.
- [3] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 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.
- [4] 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.
- [5] 李 刚, 杨皓然, 杨炎彬. 骨科术后金黄色葡萄球菌感染的病原菌分布及危险因素分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(11): 1799-1800.
- [6] 国家卫生计生委. 2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案 [S]. 2013.
- [7] 陶婍娜, 曲晓宇, 张四喜, 等. 我院2013—2014年720例使用万古霉素患者临床用药分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1547-1651.
- [8] 赵 巍, 甘燕玲, 陈步东, 等. 抗菌药物治疗颅内感染患者术后颅内感染疗效分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(24): 6094-6095.
- [9] 翟所迪, 贺蓓仆, 王 睿, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1633-1636.
- [10] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafbr 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]. *Clin Bio Chem Rev*, 2010, 31(1): 21-24.
- [11] 尹燕燕, 朱 婧, 姜 利. ICU患者万古霉素血药浓度不达标的相关因素分析 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(21): 110-113.
- [12] Imaura M, Kohata Y, Kobayashi K, *et al.* Effect of pharmacists intervention on the antibiotic therapy for the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infectious diseases in the intensive care unit [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(4): 563-570.