

我院万古霉素临床合理使用评价及血药浓度监测分析^Δ

刘小华*,李 茜,罗 璨,任 正*(南京医科大学第一附属医院药学部,南京 210000)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4057-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.07

摘要 目的:为万古霉素临床合理使用提供参考。方法:收集我院2015年1月—2016年6月使用万古霉素的299例患者的病历资料,对用药情况、用药合理性、病原学检查结果、万古霉素血药浓度、疗效、不良反应等指标进行统计分析。结果:我院住院患者应用万古霉素多为治疗用药,且以经验性治疗用药为主(90.30%);用药前样本送检率为61.82%,有52例(28.42%)患者检出特异病原菌。万古霉素用药不合理的有69例(23.08%),均为药物浓度不适宜。万古霉素血药浓度监测率为43.33%,谷浓度维持在10~20 mg/L的占40.00%;治疗有效率为79.39%;治疗后急性肾损伤的发生率为5.41%。结论:我院住院患者应用万古霉素前样本送检率和血药浓度监测率均偏低,有效血药谷浓度的患者比例亦低。医院应加强万古霉素的应用管理,促进临床个体化用药。

关键词 万古霉素;疗效;谷浓度;肾损害

Analysis of Clinical Rational Use Evaluation and Blood Concentration Monitoring of Vancomycin in Our Hospital

LIU Xiaohua, LI Qian, LUO Can, REN Zheng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of vancomycin. METHODS: The medical records of 299 patients receiving vancomycin in our hospital during Jan. 2015-Jun. 2016 were collected and analyzed statistically in respects of drug use, medication rationality, etiological test results, blood concentration of vancomycin, therapeutic efficacy, adverse drug reaction, etc. RESULTS: Vancomycin was mostly used as therapy drug in our hospital, mainly empiric treatment (90.30%); detection rate of samples before medication was 61.82%, and specific pathogens were detected in 52 cases (28.42%). There were 69 cases of irrational drug use (23.08%), which were unsuitable drug concentration. Monitoring rate of vancomycin concentration was 43.33%; trough concentration remained at 10-20 mg/L, accounting for 40.00%. Response rate was 79.39%. The incidence of acute kidney injury was 5.41% after treatment. CONCLUSIONS: The examination rate before medication and blood concentration monitoring rate of vancomycin are in low level in our hospital. The patients with effective trough blood concentration accounts for low proportion. Clinical application management of vancomycin should be strengthened to promote individual medication.

KEYWORDS Vancomycin; Therapeutic efficacy; Trough concentration; Kidney injury

万古霉素为三环糖肽类抗菌药物,是目前临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物^[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,仍是临床亟待解决的问题。因此,本研究对我院万古霉素的使用情况、血药浓度监测及疗效进行分析,以期为促进临床规范的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析我院2015年1月—2016年6月使用万古霉素的患者病例,排除用作万古霉素骨水泥的病例。统计信息包括患者的一般资料、临床诊断、万古霉素使用剂量、疗程、血药浓度监测时间及结果、住院天数、住

院费用等。

1.2 疗效评价

根据患者的体温、血常规、影像学检查及细菌培养等情况,将患者的疗效评价分为治愈、好转和无效。治愈:体温、血常规、C反应蛋白、降钙素原等实验室检查及病原学检查均恢复正常;好转:临床表现好转,生命体征平稳,影像学指标好转或白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)等实验室指标有1项恢复正常;无效:疗程结束,体温未恢复正常,病情无明显改善甚至加重。有效=治愈+好转。

1.3 用药合理性评价

1.3.1 适应证 适用于MRSA及其他细菌所致的感染,包括败血症,感染性心内膜炎,骨髓炎,关节炎,灼伤、手术创伤等浅表性继发感染,肺炎,肺脓肿,脓胸,腹膜炎和脑膜炎等。

1.3.2 药物浓度 溶剂仅可选择0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液,药物浓度应低于0.5% (g/100 mL,

Δ 基金项目:江苏高校优势学科建设工程一期项目

* 药师。研究方向:临床药学。电话:025-68136782。E-mail: 395783842@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:025-68136782。E-mail: 14197411@qq.com

下同)。

1.4 不良反应评价

采用肌氨酸氧化酶法测定患者的血清肌酐(Scr)水平。急性肾损伤(AKI)采用《改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤》中的相关定义:48 h内Scr上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,或7 d内Scr升至 ≥ 1.5 倍基线值,或连续6 h尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})^{[2]}$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以例数或率表示,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 一般情况

共纳入患者299例,其中男性183例,占61.20%;女性116例,占38.80%;年龄分布于15~91岁, > 65 岁的有81例,占27.09%。

2.2 用药情况

2.2.1 预防用药情况 299例患者中,3例为预防用药,占1.00%。

2.2.2 治疗用药情况 299例患者中,296例为治疗用药,占99.00%。其中,经验性用药的有270例,占90.30%;经验性用药的患者中,给药前做过过敏试验的157例(占58.15%),未做药敏试验的113例(占41.85%);药物选择与药敏结果一致的26例,与药敏结果不一致的有131例。根据病原学结果选用万古霉素的有26例,占8.70%,药物选择均与药敏结果一致。296例治疗用药患者中,有183例进行了病原学检查,送检率为61.82%;送检标本包括血液、腹水、痰液和伤口分泌物等;有52例患者检出特异病原菌,检出阳性率为28.42%。特异病原菌以葡萄球菌和肠球菌等为主,详见表1。

表1 52例患者特异病原菌分布情况

Tab 1 Distribution of specific pathogens in 52 patients

病原菌(株数)	万古霉素	标本(株数)
金黄色葡萄球菌(13)、MRSA(10)	敏感	血液(5)、痰液(13)、脓液(4)、分泌物(1)
屎肠球菌(12)	敏感	血液(5)、中段尿(5)、引流液(1)、胆汁(1)
粪肠球菌(3)	敏感	中段尿(2)、痰液(1)
表皮葡萄球菌(6)	敏感	脓液(2)、中段尿(1)、导管(1)、血液(1)、组织培养(1)
不解链球菌(1)	敏感	血液(1)
李斯特菌属(1)	敏感	脓液(1)
绿色链球菌(2)	敏感	痰液(2)
人葡萄球菌(2)	敏感	血液(1)、组织培养(1)
头状葡萄球菌(2)	敏感	血液(1)、脑脊液(1)

2.3 治疗结果

2.3.1 用药合理性 所有患者均采用静脉滴注,用药疗程为2~31 d。其中,合理用药的230例,占76.92%;不合理用药的69例,占23.08%,依据上述评价标准,均为药物浓度不适宜,万古霉素稀释浓度超过评价标准,浓度过高且持续时间长,可能会增加肾毒性。

2.3.2 首次血药浓度监测时间 大部分患者在用药开

始2 d后监测血药浓度,但有9例患者在万古霉素应用第2天(给药次数不足5次)即抽血检测。给药次数不足5次,万古霉素的血药浓度尚未达到稳态,此时抽血为监测时间选择不适宜。

2.3.3 血药浓度分布 299例患者中,应当行治疗药物监测(TDM)的有150例,其中85例患者未进行TDM,实际行TDM的有65例,监测率为43.33%。65例行TDM的患者中,除1例患者未记录结果外,血药谷浓度维持在10~20 mg/L的有26例,占监测患者的40.00%;血药谷浓度 $< 10 \text{ mg/L}$ 的有25例,占监测患者的38.46%;血药谷浓度 $> 20 \text{ mg/L}$ 的有13例,占监测患者的20.00%。有20例患者根据监测结果调整了给药剂量与给药频次,占监测患者的30.77%。监测患者包括严重感染患者31例,老年患者26例,肝肾功能不全患者7例,儿童患者1例。

2.3.4 临床疗效 3例预防性用药患者,预防有效。296例治疗用药的患者的治疗结果如下:治愈17例,占总病例数的5.69%;好转218例,占总病例数的72.91%;无效61例,占总病例数的20.40%;治疗有效率为79.39%。行TDM的65例患者中,有效的42例,占64.62%。其中,血药谷浓度维持在10~20 mg/L的17例,血药谷浓度 $< 10 \text{ mg/L}$ 的15例,血药谷浓度 $> 20 \text{ mg/L}$ 的10例。血药谷浓度 $> 20 \text{ mg/L}$ 患者的治疗有效率(76.92%)虽较血药谷浓度 $< 10 \text{ mg/L}$ (60.00%)和10~20 mg/L(62.96%)的患者高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),可能与病例数较少有关。未行TDM的231例患者中,有效的193例,有效率为83.55%;行TDM后调整剂量的20例患者中,有效的12例,有效率为60.00%。两者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能与行TDM的患者基础疾病较严重或肾功能受损有关,详见表2、表3。

表2 万古霉素的临床疗效(例)

Tab 2 Therapeutic efficacies of vancomycin (case)

TDM情况	有效	无效	合计
行TDM	42	23	65
未行TDM	193	38	231
合计	235	61	296

表3 行TDM患者的临床疗效(例)

Tab 3 Therapeutic efficacies of vancomycin in TDM patients(case)

血药谷浓度,mg/L	有效	无效	合计
< 10	15	10	25
10~20	17	10	27
> 20	10	3	13
合计	42	23	65

2.3.5 不良反应 296例患者中治疗前后均监测Scr的有163例;治疗前Scr为 $(73.61 \pm 64.35) \mu\text{mol/L}$,治疗后Scr为 $(75.43 \pm 59.74) \mu\text{mol/L}$,治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。但296例患者中有16例发生AKI,占5.41%。其中,行TDM患者发生AKI 5例,3例血药谷浓度 $> 20 \text{ mg/L}$,2例血药谷浓度维持在10~20 mg/L。发生AKI的患者均暂停使用万古霉素,并持续监测肾功能。

3 讨论

本研究发现,我院使用万古霉素前微生物样本送检率偏低。《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[9]要求,接受特殊使用级抗菌药物的住院患者使用抗菌药物前微生物样本送检率不得低于80%。送检率不仅能为目标治疗或抗菌药物调整提供参考,还能间接反映抗菌药物使用的合理性,防止抗菌药物的滥用。本次治疗用药的296例患者中,共183例在应用万古霉素前进行病原学检查,送检率仅为61.82%,有待进一步提高。

根据《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[4]和《美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南》^[5],建议常规行TDM的患者为:(1)应用大剂量万古霉素来维持血药谷浓度在15~20 mg/L并且行长疗程治疗的患者;(2)肾功能不全(包括接受透析治疗的患者)、老年人、新生儿等特殊群体;(3)合用其他耳肾毒性药物的患者;(4)严重感染患者;(5)伴有病理性肥胖者;(6)分布容积有波动者。对于大多数皮肤和软组织感染患者,如果肾功能正常,且无病理性肥胖,应给予常规剂量1 g,q12 h,无需监测血药谷浓度。本研究发现,299例患者中,应当监测血药浓度的有150例,实际监测者为65例,万古霉素血药浓度监测率较低,仅为43.33%。《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[4]中明确提出,万古霉素血药谷浓度是指导剂量调整最关键和最实用的方法,应在第5次给药前测定万古霉素的血药浓度。本研究65例监测血药浓度的患者中,有9例患者在万古霉素给药次数不足5次的情况下即监测血药浓度,监测时机不适宜,不能准确反映万古霉素稳态时的真实值,测量值偏低。

万古霉素是有抗生素后效应的时程依赖性抗菌药物,因此其抗感染治疗效果与体内谷浓度密切相关。一般认为万古霉素谷浓度应保持在10 mg/L以上。由于万古霉素在组织、体液中穿透性不强,因此美国感染病学会制定的《美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南》建议治疗耐药金黄色葡萄球菌引起的复杂感染时,万古霉素血药谷浓度应维持在15~20 mg/L^[5]。根据《万古霉素个体化给药临床药师指引》,成人患者应用万古霉素治疗时,谷浓度维持在10~15 mg/L;若患者为重症感染等,可将谷浓度适当提升至15~20 mg/L^[6]。在本研究行TDM的65例患者中,万古霉素谷浓度维持在10~20 mg/L的仅27例。老年人肾功能较差,药物易在体内蓄积^[7]。13例高血药谷浓度(>20 mg/L)的患者中,65岁以上的有5例;在发生AKI的16例患者中,65岁以上的有7例,提示老年患者应用万古霉素时应密切监测肾功能。65例患者中,有20例根据TDM结果进行剂量调整,12例患者治疗有效,提示进行万古霉素TDM的重要性。有多因素分析显示,万古霉素血药浓度是肾毒性发生的独立危险因素^[8]。在

本次研究中,行TDM的患者共发生AKI 5例,其中3例血药谷浓度>20 mg/L,2例血药谷浓度维持在15~20 mg/L。但血药谷浓度>20 mg/L的患者的治疗有效率与血药谷浓度<10 mg/L和10~20 mg/L的患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示增加万古霉素剂量可能不会提高疗效,反而可能增加肾毒性。

《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》中提出,万古霉素0.5 g用10 mL灭菌注射用水溶解后,可用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液稀释成终质量浓度≤5 g/L的溶液供静脉滴注^[4]。因此,万古霉素1.0 g最少应用200 mL的溶剂溶解。此次调查发现,299例中有9例采用1 g万古霉素溶入100 mL溶剂或0.5 g溶入50 mL的溶剂中,浓度>0.5%。虽然此次调查未发现因浓度过高发生AKI的患者,但已经有文献报道万古霉素浓度>0.5%可导致肾损伤^[9-10]。

综上所述,我院住院患者应用万古霉素前样本送检率和血药浓度监测率均偏低,有效血药谷浓度的患者比例亦低。临床应加强管理,促进万古霉素合理用药,避免类似不合理情况的发生。

参考文献

- [1] Sanford JP. 热病:桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 吕玮, 王焕玲, 等, 译. 44版. 北京:中国协和医科大学出版社,2014:65.
- [2] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(1):57-60.
- [3] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[S].2015-07-24.
- [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] 陈春辉,李光辉. 美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(6):428-435.
- [6] 广东省药学会. 万古霉素个体化给药临床药师指引[S]. 2015-02-06.
- [7] 何瑾,卢珊珊,王晶晶,等. 老年患者大剂量使用万古霉素血药浓度监测结果及肾毒性分析[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(18):1676-1679.
- [8] 曲连悦,李紫璇,初阳,等. 万古霉素相关肾毒性危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(14):1216-1219.
- [9] 许金红,李永霞,张胜利,等. 危重症患者万古霉素血药浓度监测及对肾功能的影响研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(7):567-571.
- [10] 毛璐,李锦. 去甲万古霉素与万古霉素不良反应分析[J]. 中国医药,2014,9(1):121-123.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-03-17)

(编辑:晏妮)