

我院重症感染新生儿应用万古霉素血药浓度监测结果分析

罗德凤*, 祁兢晶, 邹振红(深圳市龙岗区妇幼保健院临床药理学室, 广东深圳 518172)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2041-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.09

摘要 目的:为促进重症感染新生儿合理应用万古霉素提供参考。方法:回顾性分析我院2012年6月—2014年6月间重症感染新生儿的万古霉素血药浓度监测结果及其相关信息。结果:30例重症感染新生儿应用万古霉素治疗总有效率为63.33%。其中,7例稳态谷浓度小于10 mg/L(占23.33%),有效率为16.67%;22例在10~20 mg/L(占73.33%),有效率为77.27%;1例大于20 mg/L(占3.33%),有效率为100%。有2例采用qd给药,疗程最短的仅2 d。病原学检查送检率为96.67%,其中阳性率为89.65%。治疗期间未发现患儿有明显不良反应及肝、肾功能损害情况。结论:我院重症感染新生儿应用万古霉素治疗总有效率偏低,可能与万古霉素的稳态谷浓度偏低有关。部分临床应用尚不够规范,存在疗程不足、给药间隔不当等不合理用药情况。严格按标准使用及加强血药浓度监测对指导万古霉素临床合理应用具有重要意义。

关键词 万古霉素;重症感染;新生儿;血药浓度;监测

Result Analysis of Plasma Concentration Monitoring of Vancomycin in Neonate with Severe Infection in Our Hospital

LUO De-feng, QI Jing-jing, ZOU Zhen-hong (Dept. of Clinical Pharmacy, Shenzhen Longgang District Maternal & Child Health Hospital, Guangdong Shenzhen 518172, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for promoting the rational use of vancomycin in neonate with severe infection. METHODS: The results of plasma concentration monitoring of neonate with severe infection in our hospital from Jun. 2012 to Jun. 2014 and related information were retrospectively analyzed. RESULTS: The total effective rate of vancomycin in 30 neonates with severe infection was 63.33%. Among these, 7 cases (23.33%) were less than 10 mg/L with an effective rate of 16.67%; 22 cases (73.33%) were in the range of 10-20 mg/L with an effective rate of 77.27%; 1 case (3.33%) was more than 20 mg/L with an effective rate of 100%. 2 cases were administrated, qd, and the shortest course was only 2 d. 96.67% received etiological examination and 89.65% showed positive. There were no obvious adverse reactions and the damage of liver and kidney function. CONCLUSIONS: The low effective rate of vancomycin in neonate with severe infection in our hospital may be related to the low steady-state plasma concentration. Part of the clinical application is still non-standard, such as not enough course and improper dosing interval, etc. Strengthening the supervision of application standard and the monitoring of plasma concentration has important significance for rational use of drug.

KEYWORDS Vancomycin; Severe infection; Neonate; Plasma concentration; Monitoring

新生儿尤其是早产儿及极低出生体重儿的感染发病率较高,由葡萄球菌感染引起的败血症和其他重症感染是导致

新生儿死亡的主要原因之一^[1]。万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等耐药葡萄球菌引起的感染有较好的治

- metabolic stability and hepatic distribution to the pharmacokinetic profile of amlodipine[J]. *Xenobiotica*, 1994, 24(3):243.
- [15] Kuzuya T, Kobayashi T, Moriyama N, et al. Amlodipine, but not MDR1 polymorphisms, alters the pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5):865.
- [16] Zhou YN, Zhang BK, Li J, et al. Effect of amlodipine on the pharmacokinetics of tacrolimus in rats[J]. *Xenobiotica*, 2013, 43(8):699.
- [17] Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, et al. Effect of CYP3A5 * 3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 25, 28(5):398.
- [18] 赵阳,柳晓泉,钱之玉,等.非洛地平在人肝微粒体的代谢及抑制作用[J]. *中国药科大学学报*, 2001, 32(2):112.
- [19] Butani L, Berg G, Makker SP, et al. Effect of felodipine on tacrolimus pharmacokinetics in a renal transplant recipient[J]. *Transplantation*, 2002, 73(1):159.

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0755-28933003-5270。E-mail: luodefeng18@163.com

(收稿日期:2014-04-15 修回日期:2015-02-11)
(编辑:周 箫)

疗作用,但具有耳毒性、肾毒性、红人综合征等不良反应^[2],故促进其安全、有效、合理地应用于新生儿重症感染的治疗非常重要。临床应用时必须严格控制适应证,对其进行血药浓度监测并根据监测结果及时调整给药剂量、间隔时间。现就我院重症感染新生儿应用万古霉素的血药浓度监测结果进行回顾性分析,以为促进其临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与分析方法

选择2012年6月—2014年6月期间在我院住院的应用万古霉素并监测其血药浓度的重症感染新生儿纳入本研究。通过医院信息系统(HIS)对收集到的患儿的性别、年龄、临床诊断情况、用药情况、血药浓度监测情况、治疗效果评价、病原学检查情况、不良反应及肝肾功能监测情况、联合用药情况等进行分析。

1.2 药品与血药浓度监测方法

药品:万古霉素(商品名:稳可信,日本礼来公司,规格:0.5 g);监测方法:荧光偏振免疫分析法,仪器和试剂盒:美国雅培 Abbott AxSYM System全自动标记免疫分析仪及试剂盒。

1.3 统计学方法

应用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行对分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

共计30例重症感染新生儿纳入统计分析,其中男性18例,女性12例;出生~7 d 11例,8~28 d 19例;平均体质量(3.2 ± 1.2)kg。临床诊断:新生儿败血症11例,新生儿重症肺炎8例,宫内感染性肺炎5例,颅内感染3例,新生儿脓毒血症2例,先天性心脏病1例。30例患儿中,有12例为早产儿、极低出生体质量儿。

2.2 万古霉素应用情况

30例患儿均采用间隔式静脉滴注,使用微泵静脉给药持续60 min以上。新生儿每次10~15 mg/kg,早产儿酌减。出生1周内的初生儿,每12 h给药1次;而出生1周后至1月的患儿,则每8 h给药1次;但在早产儿、极低出生体质量儿中有2例采用qd给药。用药疗程2~14 d,平均用药时间(10.7 ± 4.1)d。

2.3 血药浓度监测情况

患儿第4剂或第5剂给药前30~60 min的血药浓度为稳态谷浓度,给药后60~90 min的血药浓度为峰浓度。一般只监测其稳态谷浓度,如怀疑为药物过量或中毒者,则应测其峰浓度。准确记录患儿给药和采血时间,每次采集静脉血1~2

ml,血样置于含抗凝剂的干燥试管中,立即送检,避免发生溶血,按血样处理方法处理后测定血药浓度。30例患儿万古霉素血药浓度监测共56次,其中峰浓度监测14次,稳态谷浓度监测42次,6例在初次监测后曾进行剂量或给药间隔时间调整。初次监测结果中,7例患儿稳态谷浓度偏低, < 10 mg/L(占23.33%),有效率为16.67%;22例患儿稳态谷浓度在10~20 mg/L(占73.33%),有效率为77.27%;1例患儿稳态谷浓度偏高, > 20 mg/L(占3.33%),有效率为100%。经统计学检验,不同稳态谷浓度患儿治疗有效率的差异有统计学意义($\chi^2 = 7.071, P < 0.05$),详见表1。

表1 30例重症感染新生儿万古霉素血药浓度监测及疗效结果

Tab 1 Results of plasma concentration and efficacy of vancomycin monitoring in 30 neonates with severe infection

稳态谷浓度,mg/L	例数	百分率,%	有效例数	有效率,%
< 5	1	3.33	0	0
5~ < 10	6	20.00	1	16.67
10~20	22	73.33	17	77.27
> 20	1	3.33	1	100

2.4 病原学检查情况

30例患儿中有29例进行了病原学检查,送检率为96.67%,其中阳性率为89.65%(26/29)。共检出35株菌株,5例检出2种以上菌株,病原菌分布情况详见表2。

表2 病原菌分布情况

Tab 2 Distribution of pathogenic bacteria

细菌分布	检出株数	构成比,%
金黄色葡萄球菌(含MRSA)	17	48.57
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	6	17.14
其他葡萄球菌	4	11.43
肺炎链球菌	4	11.43
鲍氏不动杆菌	2	5.71
铜绿假单胞菌	1	2.86
脑膜炎奈瑟氏菌	1	2.86

2.5 不良反应及肝肾功能监测情况

30例患儿应用万古霉素期间无明显不良反应报告,治疗前后肝肾功能监测均未发现有肝肾功能损害。通过查询HIS收集万古霉素治疗前后肝肾功能等实验室检查指标发现,经万古霉素治疗后,患儿丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(CREA)、总胆红素(TBIL)等指标均值均有较明显的下降,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3(注:ALB指白蛋白,BUN指尿素氮)。

表3 30例重症感染新生儿万古霉素治疗前后肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the indexes of liver and renal functions of 30 neonates with severe infection before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT,U/L	AST,U/L	ALB,g/L	BUN,mmol/L	CREA, μ mol/L	TBIL, μ mol/L
治疗前	16.2 ± 9.2	39.6 ± 11.2	29.6 ± 8.3	6.6 ± 4.7	48.8 ± 21.9	123.5 ± 88.5
治疗后	11.7 ± 6.1	27.7 ± 4.5	27.8 ± 4.0	3.4 ± 2.1	39.7 ± 14.4	51.8 ± 38.4

2.6 联合用药情况

万古霉素与其他抗菌药物联合应用的现象比较普遍^[3]。本研究纳入的30例患儿中有28例均曾使用2~4种以上其他抗菌药物治疗,其中14例存在联合应用情况,均为二联用药,无三联用药。与万古霉素联用频率最高的前3位抗菌药物分

别是美罗培南(6例)、头孢曲松(3例)、阿奇霉素(2例)。

3 讨论

万古霉素属于糖肽类抗菌药物,对革兰阳性菌有较强的杀菌作用,临床上主要用于治疗革兰阳性菌严重感染,尤其是对其他抗菌药物耐药的耐甲氧西林菌感染^[4]。本次调查的患

儿均为新生儿,且其中早产儿、极低出生体质量儿较多,免疫系统发育不成熟,易受条件致病菌感染等因素影响,而其中部分患儿感染由多种致病菌引起。新生儿处于生长发育旺盛阶段,各系统发育不成熟,各种指南均将其列为万古霉素治疗药物监测(TDM)的重点对象^[9]。

本次调查发现,30例患儿应用万古霉素的总有效率偏低(63.33%),分析其主要原因可能与万古霉素的稳态谷浓度偏低有关。其中有7例患儿稳态谷浓度检测值低于10 mg/L,未达到10~20 mg/L的有效浓度范围,从而影响了疗效的发挥。但对于万古霉素的有效浓度范围尚存在争议,说明书及以往的标准稳态谷浓度范围为5~10 mg/L,而万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)^[6]和美国感染病学会(IDSA)、美国药师协会(ASHP)、感染病药师协会(SIDP)联合发布的万古霉素临床实践指南^[7]提出优化稳态谷浓度建议:万古霉素稳态谷浓度临床上应控制在10~20 mg/L且至少要保持10 mg/L以上,以避免发生耐药;对复杂性感染包括由MRSA引起的心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎、医院获得性肺炎等,万古霉素稳态谷浓度应达到15~20 mg/L以保证达到治疗目标和提高临床有效率。从本研究统计监测结果可见,30例患儿万古霉素稳态谷浓度有明显的个体差异,最低值4.86 mg/L和最高值20.22 mg/L相差近5倍。结合疗效与稳态谷浓度范围进行统计学检验,发现不同稳态谷浓度时患儿疗效有显著性差异,其中大于20 mg/L时患儿的有效率与小于5 mg/L时患儿的有效率差异显著,更反映了重症感染新生儿应用万古霉素的稳态谷浓度存在明显的个体差异以及进行万古霉素血药浓度监测的必要性。但是,由于本次调查统计样本量不大,因此尚不足以判断高稳态谷浓度与低稳态谷浓度对临床疗效的直接影响,在此仅建议医师可根据监测结果适当调整稳态谷浓度。

本次调查的30例患儿中,抗菌药物联合应用比例略高,经验性用药占46.67%(14/30),多数为经过几种其他抗感染药物治疗效果不佳后所采取的经验性用药选择。对于致病菌尚不明确的重症感染患儿,考虑到耐药菌因素,为尽早控制感染,早期经验性应用万古霉素应属合理用药范围^[6]。同时,还发现有部分用药疗程不够,最短的仅用2 d;给药间隔时间过长,有2例为qd。MRSA血症推荐万古霉素静脉给药剂量为15 mg/kg, q6h。对无并发症的MRSA菌血症疗程至少2周,对存在高危因素合并感染性心内膜炎者按上述剂量给药疗程必须延长至4~6周^[6]。另外,根据《抗菌药物临床应用指导原则》,医师应每隔48~72 h对抗菌药物的使用效果进行评估,根据临床表现及药敏试验结果调整其他药物,因此在没有病原学检查结果支持的情况下,不建议在应用一种抗菌药的72 h内更换为其他抗菌药物。在给药方式方面,我院仍采用间隔式静脉滴注,首剂也未给予负荷剂量。万古霉素作为时间依赖性抗菌药物,理论上持续性静脉滴注是保持最小抑菌浓度的最佳方法^[9];同时,在成年患者治疗中采用持续性静脉滴注超过24 h已被证实可减少药物毒性、降低治疗成本、快速达到靶药浓度、提高疗效和减少治疗药物监测血样量,但在新生儿应用中

尚未有统一的意见^[10]。

2013年我院MRSA检出率为24.2%,低于全省区级医院的平均水平(约为32.1%)和省级医院的平均水平(约为40.7%)。药敏试验结果显示,MRSA对万古霉素、呋喃妥因、替考拉宁等均无耐药性,但是由于我院为二级甲等妇幼保健专科医院,大多患者为新生儿或儿童,很多敏感药物使用受限制,一旦检出MRSA,所有 β -内酰胺酶类药物均无效,最后只能使用万古霉素TDM。因此,临床药师应积极地参与万古霉素TDM,及时发现临床实际问题并建立万古霉素应用标准,以提高其应用的合理性,尽量减少诱导MRSA的产生,以保证万古霉素治疗的有效性。

参考文献

- [1] 张晓,游楚明.新生儿败血症病原学及耐药性分析[J].河北医药,2013,35(11):1722.
- [2] Khotaei GT, Jam S, SeyedAlinaghi S, et al. Monitoring of serum vancomycin concentrations in pediatric patients with normal renal function[J]. *Original Report Acta Medica Iranica*, 2010, 48(2):92.
- [3] 孙浩,徐英宏,刘晓东,等.万古霉素血清药物浓度监测及临床应用分析[J].实用药物与临床,2013,16(6):521.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:93.
- [5] 张华年.儿童万古霉素治疗药物监测及给药方案研究进展[J].儿科药学杂志,2014,20(5):55.
- [6] 陈柏义,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.
- [7] Rybak MJ, Lomaestro BM, 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.
- [8] Myrvang H. Dialysis: cefazolin associated with better outcomes than is vancomycin for MSSA infection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(10):556.
- [9] Plan O, Cambonie G, Barbotte E, et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(6):418.
- [10] Gwee A, Cranswick N, Metz D, et al. Neonatal vancomycin-continuous-infusion still a confusion? [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, 33(6):600.

(收稿日期:2014-06-30 修回日期:2015-04-01)

(编辑:周 箐)