

我院2013—2014年万古霉素临床应用分析

谢慧*,姜顺军,陈文瑛,肖翔林,喻鹏久*(广州医科大学附属第一医院药学部,广州 510120)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2756-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.07

摘要 目的:为进一步制定万古霉素合理使用规范提供依据。方法:回顾性分析我院2013年6月—2014年12月经静脉使用万古霉素的正常出院患者的相关信息。结果:178例使用万古霉素的患者,平均年龄59.6岁,男性占73.60%,以肺部感染为主(74.72%)。用药前辅助检查充分,66.29%属经验性治疗用药,病原学送检率达85.39%。71.91%的患者行治疗药物监测,但首次监测血药浓度仅47.66%处于目标范围。结论:万古霉素在我院使用较为合理,但需关注经验性用药疗程、治疗药物监测的合理性以及个体化初始剂量等问题。

关键词 万古霉素;处方分析;治疗药物监测;合理用药

Analysis of Clinical Application of Vancomycin in Our Hospital from 2013 to 2014

XIE Hui, JIANG Shun-jun, CHEN Wen-ying, XIAO Xiang-lin, YU Peng-jiu (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for further formulation of the rational use of vancomycin. METHODS: Retrospective analysis was conducted on the related information of discharged patients who intravenously used vancomycin from Jun. 2013 to Dec. 2014. RESULTS: 178 patients were enrolled, with average age of 59.6 and 73.60% male, who were mainly with lung infectious (74.72%). Support examinations were sufficient before using of vancomycin. 66.29% patients were empirically given vancomycin with pathogenic detection rate of 85.39%. 71.91% patients were conducted therapeutic drug monitoring with only 47.54% of first blood samples achieved the target range. CONCLUSIONS: Vancomycin application is generally rational in our hospital. However, issues like duration of empirical therapy, rational therapeutic monitoring, and individualized start dosing still need to be noticed.

KEYWORDS Vancomycin; Prescription analysis; Therapeutic drug monitoring; Rational drug application

万古霉素是首个糖肽类抗菌药物,其通过抑制细菌细胞壁的合成,达到治疗由耐甲氧西林革兰阳性球菌引发的感染。独特的三重杀菌机制、长期的使用经验和可控的安全性使得万古霉素得到广泛应用^[1]。根据2013年中国CHINET细菌耐药监测数据,国内葡萄球菌、链球菌均对万古霉素保持着100%的敏感率,但肠球菌属中已出现了万古霉素的耐药菌^[2]。治疗药物监测(TDM)是临床药师与医师沟通的重要桥梁。在万古霉素使用中,其谷浓度低于有效浓度范围(10~20 μg/ml)则易引起细菌耐药的情况发生,超过又可能对患者肾脏造成毒性。对于危重患者,《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》建议万古霉素的谷浓度要达到15 μg/ml方能对疾病起到有效的作用^[3]。因此,为规范万古霉素的合理使用,控制万古霉素耐药菌、中介菌的出现,笔者对我院近两年万古霉素的临床应用数据进行了整理,分析其中存在的不合理使用因素。在我院采取并运行了多项规范万古霉素应用措施的情况下,本次分析还将目光投入到万古霉素TDM这一方面,为进一步制定万古霉素合理使用规范提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在我院信息科与病案室协助下,调取2013年6月—2014年12月经静脉使用万古霉素的正常出院患者病历,共178

份。收集患者基本资料,包括姓名、病历号、年龄、性别、科室、基础疾病、当期诊断、体质量、药物过敏史。调查患者在应用万古霉素前、中、后期的体温、实验室检查、影像学检查、病原学检测结果。统计患者应用万古霉素的用药类型、用法用量、使用疗程,以及联合使用抗菌药物等信息。

1.2 合理用药依据

综合参照原卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》^[4]、《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的循证治疗指南》^[5]、《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》^[6]、《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[7]、以及《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》^[3],分析万古霉素的应用合理性。

1.3 临床转归标准

根据患者症状、体征、实验室检查、影像学检查,病原学检测结果,以痊愈(病情好转,各项指标恢复正常)、好转(病情好转,部分指标恢复正常)、未愈(病情无好转)、其他(主动离院)4个等级评定药物治疗效果^[3]。其中,痊愈及好转视为药物治疗有效,其余归为无效。

2 结果

2.1 患者基本情况

178例患者中,男性131例(占73.60%),女性47例(占26.40%);平均年龄为(59.6±19.3)岁(18 d~96岁),其中60岁以上患者比例达55.62%。患者多分布在重症医学科与呼吸内科(表1),当期诊断主要集中在肺部感染,63.48%的患者均存在基础疾病,以高血压、恶性肿瘤、糖尿病等疾病为主(表2,表中其他包括关节炎、胰腺炎、自身免疫性肝病各1例)。

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学、药物临床前研究。电话:020-83062528。E-mail: brennan_huixie@126.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学、药物肺损伤。电话:020-83062528。E-mail: yypj725@163.com

表1 患者科室分布

Tab 1 Distribution of patient departments

| 科室 | 例数 | 构成比, % |
|------------|-----|--------|
| 重症医学科(ICU) | 103 | 57.87 |
| 呼吸内科 | 39 | 21.91 |
| 心脏外科 | 7 | 3.93 |
| 胸外科 | 5 | 2.81 |
| 肾内科 | 5 | 2.81 |
| 神经内科 | 4 | 2.25 |
| 神经外科 | 3 | 1.69 |
| 骨外科 | 3 | 1.69 |
| 儿科 | 3 | 1.69 |
| 心脏内科 | 2 | 1.12 |
| 肝胆外科 | 2 | 1.12 |
| 妇科 | 1 | 0.56 |
| 老年科 | 1 | 0.56 |

表2 患者当期诊断与基础疾病

Tab 2 Diagnosis and basic diseases of current period in patients

| 感染部位 | 例数 | 构成比, % | 基础疾病 | 例数 | 构成比, % |
|------|-----|--------|----------|----|--------|
| 肺部 | 133 | 74.72 | 无 | 65 | 36.52 |
| 心脏 | 11 | 6.18 | 循环系统 | 41 | 23.03 |
| 腹腔 | 10 | 5.62 | 恶性肿瘤 | 27 | 15.17 |
| 血液 | 9 | 5.06 | 内分泌系统 | 21 | 11.80 |
| 脑 | 7 | 3.93 | 循环+内分泌系统 | 7 | 3.93 |
| 骨 | 5 | 2.81 | 呼吸系统 | 6 | 3.37 |
| 泌尿系统 | 3 | 1.69 | 中枢系统 | 6 | 3.37 |
| | | | 泌尿系统 | 2 | 1.12 |
| | | | 其他 | 3 | 1.69 |

2.2 用药指征

178例患者中,仅5例患者缺乏用药前的实验室、影像学检查结果支持,152例患者用药前进行了微生物学检验,送检率达85.39%。其中,47例患者检测出耐甲氧西林病原菌,占有所有检验结果的30.92%,包括凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCN)13例、粪肠球菌11例、金黄色葡萄球菌(MRSA)9例、屎肠球菌6例、表皮葡萄球菌(MRSE)6例、头状葡萄球菌和沃氏葡萄球菌各1例。另外检出以鲍曼不动杆菌为代表的革兰阴性菌56例(占36.84%),革兰阳性菌、真菌各24例(各占15.79%),支原体1例(占0.66%)。

118例患者使用万古霉素作为经验性治疗用药,占66.29%。47例患者根据病原学结果应用万古霉素进行治疗。9例患者为预防用药,包括7例肺移植与2例造血干细胞移植患者。另外4例为手术预防给药,含心脏及骨科手术各2例。

2.3 用法用量

万古霉素常规推荐剂量为2 g, q12 h,按年龄、体质量、病情严重程度适量增减。单次剂量不超过2 g,日剂量一般不超过4 g^[7]。我院儿童、肾功能不全患者应用万古霉素均参考说明书及相关指南或共识,根据体质量、肌酐清除率计算用法用量。余下均为常规的用法,成人每日用量不超过2 g,分2~4次给药;老年人每日用量不超过1 g,分1~2次给药。

2.4 用药疗程

47例根据病原学检测结果治疗用药患者疗程为(13.97±8.38)d,其中4例患者主动离院,7例患者疗程<2周,最长疗程>35 d。118例经验性治疗用药患者疗程为(8.79±7.46)d(1~33 d)。预防使用万古霉素患者疗程为(12.38±7.44)d,除

1例患者应用2 d主动离院,其余患者均全程应用。而4例手术预防用药中,除1例疗程7 d以外,其余疗程均在48 h内。

2.5 TDM

178例患者中,128例进行了TDM,监测率达71.91%。在105例调整剂量的患者中,98例患者行TDM。126例患者在第4~5剂前半小时取样,余下检测时机过早或过迟各1例。首次监测血药浓度为(13.45±8.54)μg/ml,波动范围较大(0.68~57.26 μg/ml)。其中,61例(47.66%)患者的血药浓度在10~20 μg/ml范围内,50例(39.06%)患者的血药浓度<10 μg/ml,17例(13.28%)患者血药浓度>20 μg/ml。

2.6 联合应用抗菌药物

178例患者中,162例均联合应用抗菌药物,占到91.01%,具体见表3。

表3 联合应用抗菌药物

Tab 3 Combined application of antibiotics

| 药物类别 | 例数 | 构成比, % |
|--------------|-----|--------|
| 碳青霉烯类 | 134 | 37.43 |
| 抗真菌类 | 103 | 28.77 |
| 含酶抑制剂的β-内酰胺类 | 78 | 21.79 |
| 抗病毒类 | 22 | 6.15 |
| 喹诺酮类 | 12 | 3.35 |
| 抗厌氧菌硝基咪唑类 | 4 | 1.12 |
| 四环素类 | 3 | 0.84 |
| 大环类脂类 | 1 | 0.28 |
| 氨基糖苷类 | 1 | 0.28 |

2.7 万古霉素治疗结果

178例患者中,103例患者治疗有效,占57.87%。具体说来,对于47例治疗用药患者,除4例患者主动离院无法判断以外,均取得了明显的疗效。而在占多数的118例经验性治疗患者中,有效率仅为42.37%。9例预防用药患者中,治疗有效率为55.56%。而在4例手术预防给药中,1例患者使用万古霉素治疗无效且使用疗程过长。

3 讨论

总体而言,我院万古霉素经静脉应用较为合理。ICU、呼吸内科是我院应用万古霉素的主要科室;同时,这些科室也配备有专职的临床药师。我院对于万古霉素的合理使用实施了多项规定与举措,经过近几年医师与药师的共同努力,这些科室对万古霉素合理使用的意识较高,包括用药前的诊断、微生物学送检^[8]、辅助检查、用药过程中的TDM与剂量调整均严谨而灵活。尽管如此,此次回顾性分析显示我院万古霉素合理使用在以下方面仍然需要进一步完善与改进。

3.1 关注病原菌最低抑菌浓度(MIC)值及患者糖肽类药物治疗史

当药动学参数药-时曲线下面积(AUC)/MIC≥400时,万古霉素可以达到较好的治疗效果。因此,MIC>2 μg/ml时,宜使用利奈唑胺等其他药物替代万古霉素;当1 μg/ml≤MIC≤2 μg/ml时,需结合临床决定是否继续使用万古霉素^[4-5]。在分析中我们发现,部分医师在万古霉素使用时具有一些习惯性思维,例如,当拿到患者微生物学培养结果或药敏报告时,一旦看到耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,在无其他禁忌证的情况下,即开始使用万古霉素,而忽略查看药敏报告中细菌对万古霉素具体的MIC值。因此,我院对治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌药物的具体选择,仍然有待进一步优化。

另一方面,若患者在近3月内存在糖肽类药物治疗史时,

病原菌对万古霉素的敏感性可能出现明显降低,导致临床疗效欠佳^[9]。我院部分患者是由外院转入进行专科治疗,转入前接受过多种抗菌药物,其中也包括糖肽类药物的治疗。在这些患者中,万古霉素常常以常规剂量选作经验性治疗的首选药物,待患者相关检测结果回报或病情有所变化之后再行换药或剂量调整。这种做法虽然能够有力地保障危重患者不会因革兰阳性球菌的感染耽误病情,但对于3个月内反复入院,具有糖肽类药物治疗史的患者而言,病原菌对万古霉素敏感性下降,这种做法又可能导致经验性、常规性应用万古霉素的疗效无法得到保障。因此,为保障万古霉素的有效治疗效果,医师与药师应当关注患者的治疗史,选择最佳的经验性治疗药物。

3.2 规范万古霉素 TDM

万古霉素药动学特征研究充分,其剂量与谷浓度线性关系明确。临床中一般不需要常规进行TDM。但大剂量长疗程应用万古霉素,血流动力学不稳定,与耳毒性、肾毒性药物联用的患者,可常规监测万古霉素血药浓度^[1]。依据以上标准及说明书信息,178例患者中,128例行TDM判定为合理。除2例监测时机不合理以外,27例TDM不合理原因主要包括无需监测却监测、需要监测却未监测,以及监测过于频繁。其中,部分患者监测过于频繁是主要的不合理因素。因此,在万古霉素的TDM中,医师及临床药师应注意甄别治疗药物监测的指征,根据患者的临床反应制定合理的监测频率。

3.3 关注万古霉素初始剂量的制定

通过分析首次监测血药浓度可知,虽然首次监测万古霉素血药浓度的平均值为 $(13.45 \pm 8.54) \mu\text{g/ml}$,但其波动较大,从 $0.68 \mu\text{g/ml}$ 到 $57.26 \mu\text{g/ml}$,52.35%的患者初次监测血药浓度不在目标的有效浓度范围 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 之内。因此,按照我院常用的万古霉素常规用法仅能使不到一半的患者快速达到目标稳态谷浓度。这反映了万古霉素的初始剂量及给药方案在我院仍然具有极大的优化空间。很多研究报道了在肥胖、新生儿、重症儿童、重症感染的患者中,常规剂量无法达到目标浓度^[10],而使用万古霉素最多的即为重症患者。因此,在下一步工作中,除了常规的根据患者肌酐清除率调整万古霉素剂量以外,更应树立起以患者理想/给药体质量来综合制定特殊人群给药剂量的意识,密切跟踪患者尿素氮、肌酐等结果的变化^[11]。

3.4 加强对经验性治疗用药疗程的评估

我院万古霉素多用于经验性治疗用药,其平均疗程约为1周左右,但长短差异较大(1~33 d)。对于根据病原学进行治疗给药的疗程,相关指南/共识中已进行了明确的描述。而由于万古霉素治疗疾病的特殊性,对于经验性用药的疗程,指南/共识却无明确的推荐,报道标准也不统一^[12-13]。在我院经验性应用万古霉素的患者中,除去主动离院的患者,万古霉素应用疗程根据科室不同,基本集中在3 d、1周、2周这3个时间段。由于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的中位清除期为7~9 d^[7],若无明确的非耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染证据,在经验性应用万古霉素治疗时,医师与临床药师可结合各指南/共识根据不同疾病提出的评估时机,在应用万古霉素治疗7~9 d时对患者的病情、体征、实验室及影像学等辅助检查结果进行跟踪,来评估是否应当继续用药,以保证治疗方案有效,且防止过长时间无效应用万古霉素。

3.5 关注非重点科室、非静脉给药途径的合理应用

在本次分析中我们注意到,万古霉素在其应用频率较低的科室中存在着较为明显的问题。例如,接受透析的患者在应用万古霉素时,仅根据说明书进行用药,未行TDM也未进行剂量调整;开颅患者术后为消除缝合伤口渗出,应用1%万古霉素溶液进行皮肤冲洗等不合理现象。前文也提到,经验性应用万古霉素治疗的疗程具有明显的科室分布特点。这明显地反映了我院对万古霉素合理使用的认识存在科室不平衡的情况。

总之,在系列措施下,万古霉素在我院的使用较为合理,但需关注经验性用药疗程、TDM的合理性以及个体化初始剂量等问题。尤其在我院配备有临床药师的重点科室中,医师整体对万古霉素合理使用的意识与技巧均处在较高水平。这提示我们,在进一步规范万古霉素合理使用的进程中,要建立起临床药师、医师之间充分、及时的沟通交流,提前临床药师的介入时机,并加强用药中的跟踪与随访,规范万古霉素TDM的行为,有计划地加强部分其他科室对万古霉素合理使用的药学宣传与培训。

参考文献

- [1] Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review[J]. *JAMA*, 2014, 312(13):1 330.
- [2] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):369.
- [3] 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.
- [4] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-08-19.
- [5] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):18.
- [6] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识:2011年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(3):1.
- [7] 万古霉素临床应用剂量专家组.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.
- [8] 卫生部.卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S].2009-03-23.
- [9] 李昕,徐兵,李焕德,等.耐甲氧西林葡萄球菌对糖肽类药物的敏感性研究[J].中国药学杂志,2011,46(21):1 681.
- [10] Blot S, Kouleli D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(3):R99.
- [11] Balch AH, Constance JE, Thorell EA, et al. Pediatric vancomycin dosing: Trends over time and the impact of therapeutic drug monitoring [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(2):212.

某院 I、II 类切口手术目标性监测效果评价

季林梅^{1*}, 管璇¹, 张丹如¹, 李铭铭^{2#} (1.温州医科大学附属第二医院, 浙江温州 325000; 2.温州医科大学附属第三医院, 浙江温州 325200)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2759-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.08

摘要 目的:为持续改进手术部位感染(SSI)提供参考。方法:取目标性监测专项整治持续性督导后(2012年7月—2013年6月,监测组)在某院行 I、II 类切口手术患者 7 472 例,与专项整治前(2010年7月—2011年6月,对照组)同期手术患者 5 958 例,比较两组 I、II 类切口手术患者感染、围术期抗菌药物使用及术后住院时间等情况。结果:监测组 I、II 类切口手术标准化感染率分别为 0.35%、0.43%,对照组为 0.60%、1.36% ($P < 0.05$); I 类切口手术围术期抗菌药物预防使用率监测组为 10.72%,对照组为 86.88% ($P < 0.05$); 患者术后未用药率由对照组的 6.98% 提高至监测组的 49.20% ($P < 0.05$), 48 h 内停药率由对照组的 32.09% 提高至监测组的 44.11%, 术后抗菌药物使用 > 3 d 的患者构成比由对照组的 42.82% 下降至监测组的 3.05% ($P < 0.05$)。术后平均住院时间,腹股沟斜疝修补患者监测组为 3.90 d,短于对照组的 4.22 d ($P = 0.018$); 胆囊手术患者监测组为 6.47 d,与对照组的 6.38 d 比较差异无统计学意义 ($P = 0.619$)。结论:专项整治明显促进了围术期抗菌药物规范化使用,使术后 SSI 发生率进一步下降,一定范围内缩短了术后住院时间。

关键词 I 类切口手术; II 类切口手术; 目标性监测; 感染; 围术期

Evaluation of the Effect of Targeted Monitoring of Type I and Type II Incision Operation in a Hospital

Ji Lin-mei¹, Guan Xuan¹, Zhang Dan-ru¹, Li Ming-ming² (1. The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: to provide reference for the continuous improvement of surgical site infection (SSI). METHODS: There were totally 7 472 patients with type I and type II incision surgeries in a hospital after the targeted monitoring and special rectification (Jul. 2012 to Jun. 2013, monitoring group) and 5 958 patients with surgeries during the same period before special rectification (Jul. 2010 to Jun. 2011, control group). The clinic data of type I and type II incision surgical was compared, including infection, the perioperative antibiotics use and hospitalization time after surgery, etc. RESULTS: The infection rate of type I and type II standardized incision in monitoring group was respectively 0.35% and 0.43% and control group was respectively 0.60% and 1.36% ($P < 0.05$). The rate of type I incision perioperative antibiotics use in monitoring group was 10.72% and control group was 86.88% ($P < 0.05$). The post-operative non-medication rate of patients was increased from the 6.98% (control group) to 49.20% (monitoring group) ($P < 0.05$), the discontinuance rate within 48 h was increased from the 32.09% (control group) to 44.11% (monitoring group), and the ratio of patients who took antibiotics after the surgery for more than 3 d was decreased from the 42.82% (control group) to 3.05% (monitoring group) ($P < 0.05$). The inguinal hernia repair time in monitoring group was 3.90 d, shorter than control group (4.22 d) ($P = 0.018$). The patient with gallbladder surgery in monitoring group was 6.47 d, compared with control group (6.38 d), there was no significant difference ($P = 0.619$). CONCLUSIONS: The special rectification can obviously promote the standardized of perioperative antibiotics use, reduce the incidence of SSI and shorten the hospitalization time after operation.

KEYWORDS Type I incision operation; Type II incision operation; Targeted monitoring; Infection; Perioperative

围术期合理应用抗菌药物能减少术后手术部位感染(SSI),但是长时间使用甚至持续使用至拆线并不能进一步降低 SSI 发生率,反而会增加菌群失调与耐药菌产生等并发症,延长患者住院时间。自 2009 年以来,某“三甲”医院依据《卫生

部办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理通知》(以下简称“38 号文件”)管理抗菌药物的使用,取得一定成效。2011 年,原卫生部颁发《关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》(以下简称“56 号文件”),该院以此为契机,对抗

[12] 于春娜,王芳,张杰,等.2011—2012 年我院 70 岁以上老年患者万古霉素临床用药分析[J].中国药房,2013,24

(34):3 194.

[13] 钱春艳,陈彦,许建平,等.抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗菌药物的药学干预评估[J].中国药房,2013,24(2): 115.

* 护师。研究方向:重症监护护理。电话:0577-88002184。E-mail:240992770@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院感染。电话:0577-65866401。E-mail:kjyh006@163.com

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-05-20)

(编辑:晏妮)