

- stipated adults; systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(6): 629-639.
- [3] 黄金媛, 雷龙鸣, 沈燕舞, 等. 穴位按摩在急性期腰痛病人便秘护理中的应用[J]. 护理研究, 2016, 30(27): 3386-3388.
- [4] 张丽青, 郑冬华, 许多, 等. 4C 模式在日间手术治疗无张力腹股沟疝修补术患者延续护理中的应用[J]. 中国护理管理, 2015, 15(11): 1405-1407.
- [5] SHITARA K, KIM T M, YOKOTA T, et al. Phase I dose-escalation study of the c-Met tyrosine kinase inhibitor SAR125844 in Asian patients with advanced solid tumors, including patients with MET-amplified gastric cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 79546-79555.
- [6] 赵晓堂, 戴雷, 卢云, 等. 4 种量表对低位直肠癌保肛患者的肛门功能的评价[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(1): 1-3.
- [7] 陕海丽, 赵娜, 程芸, 等. 一种卧床患者粪便辅助清除装置的设计与应用[J]. 护理管理杂志, 2016, 16(4): 280.
- [8] INGHELS M, COFFIE PA, LARMARANGE J. Health care, needs and barriers in seeking medical care for global health and sexual and reproductive health, among students from Félix Houphouët-Boigny University, Abidjan, Côte d'Ivoire[J]. Rev Epidemiol Sante Publique, 2017, 65(5): 369-379.
- [9] 李玖利, 潘佩娟, 温杏良. 穴位按摩量化护理方案在脊髓损伤性瘫痪护理中的应用[J]. 中国护理管理, 2017, 17(1): 60-63.
- [10] 曹媛媛, 唐蓉蓉, 杨洋. 顽固性功能便秘患者术后腹泻的护理[J]. 上海护理, 2017, 17(5): 62-64.
- [11] 顾冬梅. 中药穴位敷贴治疗功能性便秘对相关胃肠调节肽影响的研究[J]. 护理研究, 2016, 30(34): 4325-4327.
- [12] ZHONG CB, CHEN QQ, HAIKAL C, et al. Age-Dependent Alpha-Synuclein Accumulation and Phosphorylation in the Enteric Nervous System in a Transgenic Mouse Model of Parkinson's Disease [J]. Neurosci Bull, 2015, 33(5): 483-492.
- [13] 闵丹, 蔡敏慧, 陈敏. 老年重症肺部感染患者应用肠内和肠外营养支持的疗效比较[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(25): 1939-1942.
- [14] 李星凤, 熊钰, 谭旭妍, 等. 腰椎间盘突出症患者疼痛信念及影响因素分析[J]. 护理管理杂志, 2016, 16(8): 569-571.
- [15] 高桃, 刘荣耀, 陈学芝, 等. 保留灌肠及腹部按摩对老年便秘患者肠道准备质量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(19): 1462-1466.
- [16] 金卫红, 高雪萍. 吴茱萸敷脐法改善老年功能性便秘的疗效[J]. 上海护理, 2015, 15(1): 48-50.

(收稿日期: 2017-11-28, 修回日期: 2018-01-17)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.052

◇ 医院药学 ◇

万古霉素血药浓度监测 256 例次分析

方玲, 夏泉, 汪燕燕, 朱猛, 宋帅, 孙旭群

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院药剂科, 安徽 合肥 230032

通信作者: 孙旭群, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学, E-mail: sunxq5000@sina.com

摘要:目的 分析万古霉素血药浓度监测和临床应用情况, 为临床合理用药提供参考。方法 回顾性调查安徽医科大学第一附属医院 2016 年 7 月至 2017 年 6 月进行万古霉素血药浓度监测的病人信息, 统计分析血药浓度、感染部位、肾功能等数据。结果 纳入 141 例病人、256 例次浓度监测, 总血药浓度 $(19.22 \pm 11.33) \mu\text{g/mL}$, 首次浓度 $(18.40 \pm 11.88) \mu\text{g/mL}$, 浓度在 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 的构成比分别为 32.81%、30.05%, 两组差异无统计学意义。eGFR $75 \sim 110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 组病人万古霉素浓度达标率 45.20%。58.73% 的肾功能严重受损病人血药浓度高于 $20 \mu\text{g/mL}$ (eGFR $< 40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), 然而 eGFR $\geq 110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的病人中, 45.24% 血药浓度低于 $10 \mu\text{g/mL}$ 。用药前后, 5 例病人肾损害可能与药物相关。结论 万古霉素首次与总血药浓度达标率均较低, 尤其是肾功能不全或亢进的病人, 监测结果未能在临床应用中充分发挥作用。临床应用加强血药浓度监测, 同时综合病人临床情况, 选择适宜的给药方案, 实现个体化治疗, 提高药物的安全、有效性。

关键词: 万古霉素; 血药浓度监测; 肾小球滤过率; 药物剂量

Clinical application and serum concentration monitoring of vancomycin: analysis of 256 cases

FANG Ling, XIA Quan, WANG Yanyan, ZHU Meng, SONG Shuai, SUN Xuqun

Author Affiliations: Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Objective To investigate the clinical utilization and serum concentration monitoring of Vancomycin, in order to provide a reference for rational clinical use of the medicine. **Methods** A retrospective analysis was carried out, including information of the pa-

tients who received the monitoring of Vancomycin concentration in blood in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from July 2016 to June 2017. **Results** A total of 256 cases of Vancomycin serum concentration were detected. The average concentration of Vancomycin was $(19.22 \pm 11.33) \mu\text{g/mL}$, and 32.81% of these case were in the effective range ($10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$). The first monitoring of average concentration was $(18.40 \pm 11.88) \mu\text{g/mL}$, and 30.05% of these case were in the effective range. There was no significant difference between the two groups. A total of 45.20% of the patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) $75 \sim 110 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ obtained the effective concentration of Vancomycin in blood. However, more than 50% of the patients, eGFR below $40 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, whose serum concentration of Vancomycin were over $20 \mu\text{g/mL}$. On the contrary, patients with high eGFR [$\geq 110 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] showed lower Vancomycin concentration, and the percent came up to 45.24%. 5 patients suffered from renal impairment during therapy, which correlated with the drug toxicity. **Conclusion** In our hospital, low rate of Vancomycin concentration reaches effective range, especially in the patients with incompetence or sthenia renal function. That means Vancomycin concentration monitoring failed to play a full role in clinical application. It is vital to enhance Vancomycin concentration monitoring in blood during the application in clinic. Meanwhile, patients' physiological and pathological conditions should be considered when choosing appropriate dosage regimen for individuals. Finally, the safety and effectiveness during therapies should be improved.

Key words: Vancomycin; Serum concentration monitoring; Estimated glomerular filtration rate; Dosage

万古霉素作为第一个问世的三环糖肽类抗生素,广泛用于革兰阳性菌感染,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。美国感染病学会(IDSA)发布的指南^[1]中指出严重金黄色葡萄球菌感染治疗的成败与万古霉素血药谷浓度的高低密切相关。谷浓度 $<10 \mu\text{g/mL}$ 时,治疗失败率增加,且易增加诱导耐药风险^[2];而谷浓度 $>20 \mu\text{g/mL}$ 时肾损害发生率显著增加^[3],为确保用药的安全有效,谷浓度应控制在 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 范围内。然万古霉素在临床实际应用过程中,血药谷浓度个体差异大,国内外指南均推荐应用中需监测浓度。为全面了解万古霉素血药浓度监测和应用情况,现回顾性调查万古霉素血药浓度监测病人信息和相关资料,统计、分析和评价其应用情况与存在的问题,旨在临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过药剂科治疗药物监测工作站和医院信息系统,收集安徽医科大学第一附属医院2016年7月至2017年6月进行万古霉素血药谷浓度监测的病人资料。统计分析其血药谷浓度、感染部位、病原学检查、合并用抗菌药物、肾功能等数据资料。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 血样采集和血药浓度监测方法 本研究纳入的病人监测万古霉素血药谷浓度,血药浓度监测时间参考《万古霉素个体化给药临床药师指引》,根据万古霉素给药间隔,不同时间点采取血样:q48h给药频次,给药第2剂前30 min采血样;q24h给药频次,给药第3剂前30 min采血样;q12h或q8h给药频次,给药第4剂前30 min采血样。采用西门子Viva-E血药浓度分析仪和西门子万古霉素检测试

剂盒,以酶放大免疫测定法(EMIT)检测。质控品由伯乐生物试剂公司提供,检测时维持稳定的仪器运行环境并保证质控合格。

1.3 评价和分组标准 根据指南共识^[4-5],万古霉素谷浓度 $<10 \mu\text{g/mL}$ 时易增加诱导耐药风险,导致治疗失败,而谷浓度 $>20 \mu\text{g/mL}$ 时肾损害发生率显著增加,为确保用药的安全有效,以 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 为万古霉素目标谷浓度。故将谷浓度范围分为3级: $<10 \mu\text{g/mL}$ 、 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 、 $>20 \mu\text{g/mL}$ 。老年和肾功能异常的病人,采用Cockcroft-Gault公式计算肾小球滤过率(eGFR)。参考2012年万古霉素临床应用剂量中国专家共识^[5],不同eGFR的病人,推荐给药剂量和时间间隔见表1。

表1 肾功能减退时推荐的万古霉素剂量及给药间隔时间

eGFR	万古霉素用法
$\geq 110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	1 g, q8h/1.5 g, q12h
$75 \sim <110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	1 g, q12h/0.5 g, q6h
$40 \sim <75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	0.5 g, q8~12 h
$20 \sim <40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	0.5 g, qd
$<20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	0.5 g, q48~96 h

注:eGFR为肾小球滤过率

2 结果

2.1 病人基本情况 共纳入141例病人,其中男性96例,女性45例,监测血药谷浓度256例次,平均1.82次/例,其中64例病人进行了多次监测。病人年龄范围15~85岁,年龄 (49.8 ± 16.44) 岁,平均住院日 (27.78 ± 13.94) d。141例(其中2例病人住院过程中转科)病人科室分布较为集中,重症医学科(87例,60.84%)、泌尿外科(29例,20.28%)、感染科(14例,9.8%)位列前三;其他有心脏外科、骨科、血液内科等。我院2016年7月至2017年6月

万古霉素总使用 737 病例,万古霉素血药浓度监测率为 19.13%,比例较低,且科室分布过度集中于重症医学、泌尿外和感染三个科室,占 90.92%。其他科室监测甚少,甚至是不监测。

2.2 病人感染部位及病原学检查情况 感染部位以肺部(85 例,60.28%)最多见,其次是颅内感染(39 例,27.66%)和血行感染(11 例,7.80%),此外有 13 例(9.22%)病人为肾移植围手术期预防性使用万古霉素。多数病人非单一部位感染,合并多部位感染。

120 例病人应用万古霉素前行病原学检查,另 21 例病人用药后送病原学检查,标本包括痰、血、尿、引流液、脑脊液、胸腹水、导管等。共检出病原菌 101 例,检出率为 71.63%,革兰阴性菌 87 例(86.14%),革兰阳性菌 36 例(35.64%),其中 22 例(21.78%)病人为革兰阳性菌和阴性菌混合感染。回报的 36 例革兰阳性菌中,检出金黄色葡萄球菌 13 例,表皮葡萄球菌 6 例,人葡萄球菌 6 例,粪肠球菌 5 例,溶血链球菌 4 例,其他有头部葡萄球菌、草绿色链球菌、屎肠球菌等。其中 MRSA7 例,在检出的革兰阳性菌中占 19.44%,耐甲氧西林凝固酶阴性的葡萄球菌 16 例(44.44%)。革兰阴性菌检出率由高至低依次为肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌。

2.3 抗菌药物使用情况 141 例病人中仅 4 例单用万古霉素抗感染,其余 137 例均联合使用 1~4 种抗菌药物,合并使用率居前 5 位的分别是美罗培南(57 例,40.43%)、伏立康唑(55 例,39.01%)、亚胺培南西司他丁(48 例,34.04%)、头孢哌酮舒巴坦(34 例,24.11%)、哌拉西林他唑巴坦(21 例,14.89%)。抗感染治疗过程中,病人起始应用美罗培南或亚胺培南西司他丁,后降阶梯治疗更换为头孢哌酮舒巴坦或哌拉西林他唑巴坦。

病人平均疗程为 (11.03 ± 5.87) d,给药方案包括 1 g q8h、1 g q12h、0.5 g q6h、0.5 g q8h、0.5 g q12h、0.5 g qd 等,给药途径以静脉滴注(123 例,87.23%)为主,10 例(7.09%)微量静脉泵输注,7 例微量静脉泵输注或静脉推注后维持性静脉滴注,1 例静脉注射,1 例鞘内注射。溶媒包括 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液,药物配制浓度 >5 mg/mL 共有 73 例(51.77%),其中 16 例为非静脉滴注(微量静脉泵、鞘内注射、静脉推注),余 57 例(40.43%)为超过说明书和指南推荐配制浓度。

2.4 血药谷浓度监测结果 256 例次监测结果显示,血药谷浓度最低低于检测限,最高达 $97.4 \mu\text{g}/$

mL,平均血药谷浓度为 $(19.22 \pm 11.33) \mu\text{g}/\text{mL}$,但在推荐的有效浓度范围内仅 84 例次,达标率为 32.81%。首次监测平均谷浓度为 $(18.40 \pm 11.88) \mu\text{g}/\text{mL}$,141 例病人中仅 43 例谷浓度在 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内,达标率为 30.05%。血药谷浓度总达标率与首次达标率差异无统计学意义。首次血药浓度不达标的 98 例病人中,调整了给药方案后,其中,48 例病人进行了再一次或多次浓度监测(96 例次),但再次监测的血药谷浓度仅 27 例(28.12%) 在 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内,71.88% 的血药谷浓度仍不达标。万古霉素谷浓度监测结果给临床应用提供了部分参考,但达标率增加不理想。万古霉素谷浓度分布见表 2。

表 2 万古霉素谷浓度分布

谷浓度	总			首次		
	例次	构成比/%	平均值/ ($\mu\text{g}/\text{mL}$, $\bar{x} \pm s$)	例次	构成比/%	平均值/ ($\mu\text{g}/\text{mL}$, $\bar{x} \pm s$)
$<10 \mu\text{g}/\text{mL}$	72	28.13	6.84 ± 2.13	43	30.50	6.63 ± 2.15
$10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$	84	32.81	15.23 ± 2.88	43	30.50	14.9 ± 2.76
$>20 \mu\text{g}/\text{mL}$	100	36.06	30.63 ± 8.13	55	39.00	31.54 ± 8.87
合计	256	100.00	19.22 ± 11.33	141	100.00	18.40 ± 11.88

2.5 给药剂量与血药谷浓度 根据表 1,按推荐剂量给予万古霉素 102 例次(39.84%),超指南推荐剂量使用达 154 例次(60.16%)。进一步分析药物谷浓度与给药剂量之间的相关性,将病人的给药剂量分为推荐剂量、低于推荐剂量、高于推荐剂量三级别,统计分析结果表 3 显示:给药剂量低于、高于推荐的病人血药谷浓度多数浓度低于($<10 \mu\text{g}/\text{mL}$, 52.70%)或高于($>20 \mu\text{g}/\text{mL}$, 62.50%)有效浓度范围。但 102 例次按推荐剂量给药病人谷浓度在有效治疗浓度范围内的仅 39 例(38.24%)。即使给药方案适宜,但仍有 61.76% 的谷浓度不达标,需进一步分析病人的生理、病理状态相关因素,寻找血药浓度不达标的原因。

2.6 用药前病人肾功能与血药谷浓度 万古霉素主要经肾脏排泄,肾功能异常病人药物排泄速率改变,影响血药浓度^[6]。根据病人用药前 eGFR 分组,统计、分析肾功能与万古霉素血药谷浓度的相关性。除 1 例病人用药前未检测肾功能,不同 eGFR 病人的药物谷浓度见表 4, eGFR $>110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的病人,平均谷浓度为 $(15.35 \pm 10.47) \mu\text{g}/\text{mL}$,但仅 29.76% 的谷浓度在 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$,多达 38 例次的谷浓度低于 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ (45.24%)。肾功能中、重度损伤病人中, eGFR $20 \sim 39 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 组和 eGFR $<20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$

表3 给药剂量不同时万古霉素血药谷浓度分布

给药剂量	例次	谷浓度/ ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	谷浓度					
			< 10 $\mu\text{g/mL}$		10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$		> 20 $\mu\text{g/mL}$	
			例次	构成比/%	例次	构成比/%	例次	构成比/%
低于推荐剂量	74	11.57 $\pm$ 6.38	39	52.70	25	33.79	10	13.51
推荐剂量	102	19.13 $\pm$ 10.62	23	22.55	39	38.24	40	39.21
高于推荐剂量	80	27.26 $\pm$ 15.03	10	12.50	20	25.00	50	62.50

表4 肾功能不同情况下万古霉素血药谷浓度分布

eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	例次	谷浓度/ ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	谷浓度					
			< 10 $\mu\text{g/mL}$		10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$		> 20 $\mu\text{g/mL}$	
			例次	构成比/%	例次	构成比/%	例次	构成比/%
≥ 110	84	15.35 $\pm$ 10.47	38	45.24	25	29.76	21	25
75 ~ 110	73	17.54 $\pm$ 9.48	15	20.55	33	45.20	25	34.25
40 ~ 75	35	20.59 $\pm$ 10.48	10	28.57	9	25.72	16	45.71
20 ~ 40	24	29.00 $\pm$ 19.15	4	16.67	7	29.17	13	54.16
< 20	39	25.35 $\pm$ 13.97	5	12.82	10	25.64	24	61.54

组平均谷浓度均高于有效浓度范围上限[(29.00 $\pm$ 19.15) $\mu\text{g/mL}$, (25.35 $\pm$ 13.97) $\mu\text{g/mL}$], 且谷浓度 > 20 $\mu\text{g/mL}$ 比例分别高达 54.16%、61.54%。eGFR 75 ~ 110 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 组谷浓度达标比例较高(45.20%), 与其他组相比较, 差异有统计学意义。肾功能正常或轻度下降病人万古霉素浓度达标率较高, 但肾功能亢进病人谷浓度偏低, 相反, 肾功能中、重度不全病人药物浓度多数高指南推荐浓度。

2.7 肾功能变化 根据用药前后 eGFR, 考察药物使用对肾功能的影响。除 5 例病人用药后未复查肾功能外, 统计分析结果显示 19 例病人在应用万古霉素的过程中 eGFR 显著下降。19 例病人监测血药谷浓度 34 例次, 平均谷浓度(24.2 $\pm$ 12.01) $\mu\text{g/mL}$, 谷浓度 > 20 $\mu\text{g/mL}$ 有 14 例(73.68%) 病人。19 例病人治疗结果好转 5 例, 治愈 3 例, 自动出院 7 例, 死亡 4 例。根据治疗结果, 排出病人基础疾、原患疾病进展等因素, 推测其中 5 例病人 eGFR 下降可能为药物所致。

3 讨论

自 1958 年万古霉素应用于临床, 目前仍是治疗 MRSA 的一线药物, 且治疗结果与推荐谷浓度(10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$) 密切相关。由于万古霉素血药浓度个体差异大, 且受生理、病理、合并用药等因素影响。因此, 强调临床应用中监测血药谷浓度。

我院进行万古霉素血药谷浓度监测的 141 例病人, 90% 以上病人集中在重症医学科、泌尿外科和感染科, 其他科室监测较少。一方面由于上述三个科室病人病情危重、药物应用周期长及特殊病理状态, 迫切需要血药浓度结果提供治疗参考。另一方面, 我院的医务人员对万古霉素血药浓度监测重视

不够, 强度不足, 如肾脏内科多数病人有肾功能损害或透析治疗, 万古霉素血药浓度波动大, 仅 1 例病人行浓度监测, 且谷浓度高达 61.2 $\mu\text{g/mL}$ 。因此, 临床药师需加强宣教, 提高临床医生的意识。

141 例病人首次万古霉素谷浓度达到治疗范围 10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ 内仅 43 例(30.50%), 达标率较低, 国内其他医院监测结果也不理想^[7]。然而参考监测结果, 临床调整给药方案, 再次监测血药浓度结果仍不理想, 总达标率(32.81%) 与首次监测浓度达标率无显著差异。提示我院血药浓度监测工作未能充分发挥作用, 临床医生未能合理调查给药方案。临床药师需要与临床医生加强沟通, 充分发挥在药动学的专业优势, 如建立万古霉素群体药动学 (PPK) 模型, 将病人的个体参数输入模型, 通过计算病人的药物代谢动力学参数, 预测给药方案的血药浓度, 从而确定、优化病人的个体给药方案。较传统经验性的给药方案, 以模型为基础的个体化给药, 达到稳态浓度目标值的比例更高^[8]。我院的临床药师应结合病人病情, 协助临床医师优化个体化给药方案, 提高用药安全性和有效性。

与国内其他医院类似^[9], 本项调查中我们也发现肾功能正常或轻度下降病人万古霉素浓度达标率较高, 但随肾功能下降而出现血药谷浓度水平升高的趋势; 而肾功能中、重度不全病人药物谷浓度多数高指南推荐浓度, 与肾功能正常或轻度下降组存在明显差异。肾功能受损病人未能按指南或说明书推荐, 减少药物剂量, 是导致血药浓度偏高的常见原因; 此外, 肾功能不全的病人长期处于营养不良状态, 体重指数偏低, 如被忽略, 标准体重计算出的往往是超剂量。

本项调查研究发现 $\text{eGFR} > 110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的病人, 谷浓度 $< 10 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 构成比最高 (45.24%)。梁培和郭晓芳^[10]对重症监护室使用并监测万古霉素血清谷浓度的分析发现, 肌酐清除率大于 $120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的病人, 仅 21.88% 达到目标浓度, 其中 $10 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 以下占 40.62%。我院参与万古霉素血药浓度监测多数为重症病人, 有研究表明, 重症病人可能表现出肾功能亢进, 使肾脏对药物的清除增加, 从而导致药物半衰期降低^[11]。部分病人即使按照肌酐清除率设计给药方案, 仍可能出现血药浓度不达标或过高, 考虑单单通过肾功能或者体重拟定给药剂量并不能保证万古霉素血药浓度的达标率, 可能还存在其他影响万古霉素血药浓度的因素。申庆荣等^[12]对 150 例万古霉素血药浓度监测的病人进行回顾性, 多因素分析结果血肌酐、年龄、用法用量是否合理和肝功能不全为影响万古霉素血药浓度的危险因素, 肝功能不全的病人血药浓度值倾向于更高。万古霉素的清除约 90% 经肾脏排泄^[13], 日本一项研究显示, 尿液的 pH 值越高, 可增加万古霉素的排泄, 从而导致万古霉素血液浓度降低。另外, 本调查纳入的病人 60.84% 分布于重症医学科, 重症感染病例占多数, 而该类病人特殊的病理状态如血管内皮细胞损伤, 血管通透性增加, 引起体液分布改变包括万古霉素在内的水溶性药物表观分布容积增加^[14]; 感染、烧伤、胰腺炎等引起的 SIRS, 手术、血管活性药物的应用等, 可引起心排出量的增加和血管扩张, 肾血流量增加, 从而导致肾功能亢进, 增加水溶性药物包括万古霉素排泄, 从而导致血液药物浓度降低和抗感染治疗效果不佳^[15-16]。这类病人更需密切监测血药浓度, 以便及时调整给药方案。

综上所述, 通过调查发现, 我院进行万古霉素血药浓度监测的病人主要分布于重症医学科、感染科和泌尿外科, 其他科室医务人员血药浓度监测意识较薄弱。血药浓度达标率较低, 虽总血药谷浓度监测达标率 (32.81%) 略高于首次 (30.05%), 但两者差异无统计学意义, 提示血药浓度监测未能充分发挥其作用。除已经被证实的给药方案和肾脏功能是万古霉素血药浓度的重要影响因素, 病人病理状态也起重要作用, 如肝功能、尿液的 pH 值等等, 有待进一步研究。万古霉素作为治疗 MRSA 感染的一线药物, 其有效性和安全性与药物谷浓度密切相关。因此, 在临床应用中加强血药浓度监测, 临床药师应增进医师的密切配合, 在血药浓度监测结果的基础上, 综合病人的临床症状、生理病理特点及合并用药等因素, 选择适宜的给药剂量和用药时间间隔, 制定个体化给药方案, 获得理想的药物浓度和治疗疗效, 规避不良反应风险。

参考文献

- [1] 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: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285-292.
- [2] EUM S, BERGSBAKEN RL, HARVEY CL, et al. Discrepancy in Vancomycin AUC/MIC Ratio Targeted Attainment Based upon the Susceptibility Testing in *Staphylococcus aureus* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2016, 5(4): E34.
- [3] LACAVE G, CAILLE V, BRUNEEL F, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients: A retrospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(7): e6023. DOI: 10.1097/MD.0000000000006023.
- [4] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [5] 曹彬, 陈佰义, 陈楠, 等. 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.
- [6] GLATARD A, BOURGUIGNON L, JELLIFFE RW, et al. Influence of renal function estimation on pharmacokinetic modeling of vancomycin in elderly patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 2986-2994.
- [7] 罗轶凡, 初阳, 白刚, 等. 635 例次万古霉素血药浓度监测结果分析 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(28): 1092-1098.
- [8] ZHAO W, ZHANG D, FAKHOURY M, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6): 3191-3199.
- [9] 盛长城, 谢娟, 张家兴, 等. 202 例次万古霉素血药浓度监测与临床应用分析 [J]. *药物研究*, 2016, 39(4): 589-593.
- [10] 梁培, 郭晓芳. 高肌酐清除率重症患者万古霉素血药浓度监测分析 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(6): 493-496.
- [11] LIPMAN J, GOUS AG, MATHIVHA LR, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(4): 493-500.
- [12] 申庆荣, 李刚, 卢秋玉, 等. 万古霉素血药浓度的影响因素分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(5): 429-433.
- [13] LAUNAY-VACHER V, IZZEDINE H, MERCADAL L, et al. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients [J]. *Crit Care*, 2002, 6(4): 313-316.
- [14] EYLER RF, MUELLER BA, and MEDSCAPE. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(4): 226-235.
- [15] CLAUS BO, HOSTE EA, COLPAERT K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 695-700.
- [16] HE J, MAO EQ, FENG J, et al. The pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(6): 697-702.

(收稿日期: 2018-01-17, 修回日期: 2018-04-19)