

师实际科研水平,对加强药学科人才培养,促进科室学科建设有积极意义。

本研究不足之处为所构建的评价指标体系条目数较多,打分较为繁杂,个别指标赋值不够合理,在一定程度上影响了权重系数及综合评分结果。该评价体系需通过更多的实例验证,进一步优化和完善,以期更全面、客观地反映被评价者的真实情况,为药学人才梯队建设及学科发展提供数据支撑。

### 参考文献

- [1] 贾福群.新形势下医院药剂科的重要性及发展前景[J].内蒙古医科大学学报,2015,37(S1):353-356.
- [2] 叶强,张从昕.某综合性三甲医院临床医师科研成果指标体系构建[J].解放军医院管理杂志,2016,23(6):543-546.
- [3] 凤磊.研究型医院科研人才综合评价指标体系研究[J].中国卫生资源,2014,17(2):97-99.
- [4] 田波,胡建新,胡瑞钺,等.层次分析法在省增补基本药物评价指标体系中的应用[J].中国药房,2017,28(21):2881-2884.
- [5] 张金华,孙昌朋,彭学韬,等.层次分析法在确定就医期望评价指标体系权重中的应用研究[J].现代预防医学,2017,44(18):3346-3350.
- [6] 朱江,董先红.基于德尔菲法和层次分析法构建医院药学人员综合评价指标体系[J].药学服务与研究,2017,17(4):250-253.
- [7] 郭媪,周琪,陈家亮,等.大型综合医院科研绩效评价指标体系的构建研究[J].中国医院管理,2016,36(9):60-62.

- [8] 房佳蓉,祝延红.基于KPI的三甲医院科研绩效评价[J].解放军医院管理杂志,2016,23(3):201-203.
- [9] 袁媛,马琳,刘晓云,等.高校附属医院科研绩效评价指标体系研究[J].中国农村卫生事业管理,2018,38(5):580-581.
- [10] 阮广新,劳荣巨,何淑妍,等.基层医院药师胜任力评价指标体系的构建[J].实用药物与临床,2017,20(7):856-860.
- [11] 范宏伟,李京杰,戴志学,等.医学院校附属医院科研能力评估指标体系构建[J].中国医院管理,2015,35(11):53-55.
- [12] 林志芳,张云霞.基层医院社区护理质量评价指标体系的构建及应用效果分析[J].护理实践与研究,2017,14(23):1-4.
- [13] 常征.三甲中医医院药学科研绩效评估存在的问题与对策研究[D].郑州:河南中医药大学,2016:5:1-43.
- [14] 李兆志.计算机断层扫描对腰椎硬膜外脂肪形态学的评估价值[D].杭州:浙江大学,2017:8.
- [15] 林萍珍,薛娇美,杨蓓,等.基于Pearson相关系数的癌症患者创伤后成长与心理适应相关性的Meta分析[J].山东大学学报(医学版),2017,55(9):110-121.
- [16] 张岩,苗志敏,王岩青,等.三级医院主管药师综合评价指标体系构建研究[J].中国药房,2011,22(45):4227-4230.
- [17] SAATY TL. The analytic hierarch process: planning, priority setting, resource allocation [M]. New York: McGrawhill International Book Company, 1980: 1-36.
- [18] 田书墨.大学附属医院科研绩效评价指标体系研究[D].广州:南方医科大学,2014:54-55.
- [19] 黄鹤冲.中医医院高层次人才评价指标体系的构建与应用研究[D].广州:广州中医药大学,2016:11.

(收稿日期:2019-02-15,修回日期:2019-06-10)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.047

◇ 医院药学 ◇

## 早产儿万古霉素治疗 34 例药物监测与用药分析

姜孙旻<sup>a</sup>,徐银莹<sup>a</sup>,陆子红<sup>a</sup>,袁媛<sup>a</sup>,沈丽梦<sup>a</sup>,周勤<sup>b</sup>,鲍俊峰<sup>c</sup>,姚熒<sup>a</sup>

作者单位:无锡市妇幼保健院(南京医科大学附属无锡妇幼保健院),<sup>a</sup>药学部,<sup>b</sup>新生儿科,<sup>c</sup>检验科,江苏 无锡 214002

通信作者:姚熒,女,副主任药师,研究方向为临床药学,E-mail: mary\_yy@163.com

基金项目:江苏省妇幼保健资助项目(F201639);无锡市卫计委科研青年项目(Q201603);无锡市卫计委“科教强卫工程”青年医学人才项目(QNRC025);无锡市妇幼保健院院级新技术新项目(妇政发[2016]22号)

**摘要:**目的 评估万古霉素早产儿治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)及用药情况,分析万古霉素在早产儿重症感染治疗过程中进行TDM的必要性。方法 采用回顾性分析方法,制定相应标准,按标准收集2016—2018年南京医科大学附属无锡妇幼保健院早产儿34例,统计分析其基本情况、血培养、痰培养等相关病原学检查、药敏试验结果、血药浓度结果、化验室指标、药物疗效及药品不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)等结果。结果 统计分析的34例病儿中,诊断以新生儿脓毒症为主(48.94%),病原学送检率100%,阳性检出率76.47%,22例(占83.33%)为革兰阳性菌感染,药敏试验结果均显示对万古霉素敏感;监测范围在10~20 μg/mL的初次血药谷浓度病儿极少(仅占26.47%),而通过临床药师合理干预可大大提高谷浓度的达标率(占76.92%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经万古霉素治疗后有效率达85.29%,复查病儿的各项指标较前有明显好转[降钙素原(PCT)为(0.86±0.28)比(0.31±0.43)ng/mL,尿素(Urea)为(5.39±3.91)比(2.24±1.35)mmol/L,血肌酐(Cr)为(64.24±20.44)比(34.43±9.82) μmol/L,胱抑素C(CysC)为(1.85±0.55)比(1.29±0.28)mg/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)为(43.72±25.03)比(25.03±11.01)IU/L,均 $P < 0.05$ ];未检测到万古霉素引起的耳肾损害等ADR。结论 万古霉素治疗早产儿感染,特别是革兰阳性菌引起的重症感染效果明确。进行TDM可以实现早产儿万古霉素治疗个体化,使早产儿用药更加安全有效。

**关键词:** 药物监测; 药物疗法管理; 临床药师; 万古霉素; 婴儿, 早产

# Therapeutic drug monitoring and medication analysis of 34 cases of vancomycin in premature infants

JIANG Sunmin<sup>a</sup>, XU Yinying<sup>a</sup>, LU Zihong<sup>a</sup>, YUAN Yuan<sup>a</sup>, SHEN Limeng<sup>a</sup>, ZHOU Qin<sup>b</sup>, BAO Junfeng<sup>c</sup>, YAO Ying<sup>a</sup>

Author Affiliation: <sup>a</sup>Department of Pharmacy, <sup>b</sup>Department of Neonatology, <sup>c</sup>Department of Laboratory,

Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,

Wuxi, Jiangsu 214002, China

**Abstract: Objective** To evaluate the therapeutic drug monitoring (TDM) and the medication application of vancomycin in premature infants, and analyze the necessity of using vancomycin in the treatment of severe infection in premature infants. **Methods** Retrospective analysis method was used to establish the corresponding standards. According to the standard, 34 cases of premature infants in Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from 2016 to 2018 were collected. The basic information, blood culture, sputum culture and other related etiological examination, drug sensitivity test results, blood drug concentration results, laboratory indicators, drug efficacy and adverse drug reaction (ADR) results were statistically analyzed. **Results** Among the 34 cases, most of them were diagnosed as neonatal sepsis (48.94%). All cases received etiological examination, and 76.47% showed positive. Among them, 22 cases (83.33%) were Gram-positive bacteria infection. The results of drug sensitivity test were all sensitive to vancomycin. Only 26.47% cases were monitored within the range of 10-20  $\mu\text{g/mL}$  in initial blood drug valley concentrations, and the compliance rate of valley concentrations could be greatly improved by reasonable intervention of clinical pharmacists (76.92%,  $P < 0.05$ ). After vancomycin treatment, the effective rate reached 85.29%. During the re-examination, the indicators were significantly better than before [PCT( $0.86 \pm 0.28$ ) vs. ( $0.31 \pm 0.43$ ) ng/mL, Urea ( $5.39 \pm 3.91$ ) vs. ( $2.24 \pm 1.35$ ) mmol/L, Cr ( $64.24 \pm 20.44$ ) vs. ( $34.43 \pm 9.82$ )  $\mu\text{mol/L}$ , CysC ( $1.85 \pm 0.55$ ) vs. ( $1.29 \pm 0.28$ ) mg/L, AST ( $43.72 \pm 25.03$ ) vs. ( $25.03 \pm 11.01$ ) IU/L, all  $P < 0.05$ ], and no ADRs such as ear and kidney damage occurred. **Conclusion** Vancomycin has definite therapeutic effects in the treatment of premature infants with infections, especially severe infections caused by Gram-positive bacteria. TDM can realize the individualization of vancomycin treatment in preterm infants, and make the medication of preterm infants safer and more effective.

**Key words:** Drug monitoring; Medication therapy management; Clinical pharmacist; Vancomycin; Infant, premature

新生儿特别是早产儿机体各系统发育不完善, 机体免疫力低下、抵抗力差, 容易诱发细菌感染, 进而导致病儿的住院时间延长, 病死率升高。根据研究显示早产儿感染的主要菌群<sup>[1]</sup>是革兰阳性菌, 特别是金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等。万古霉素是糖肽类抗菌药物, 主要作用于革兰阳性球菌, 且效果明显。多年来, 治疗甲氧西林耐药葡萄球菌 (Methicillin-Resistant *S. Aureus*, MRSA) 等多重耐药革兰阳性菌所致的重症感染仍首选万古霉素<sup>[2]</sup>。

万古霉素抗菌治疗“治疗窗窄”, 药物剂量不足导致疗效欠佳且大大增加耐药风险, 药物剂量过高会显著增加耳肾毒性等药品不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 的发生率。由于早产儿机体发育不完善, 组织器官尚未完全成熟, 各种酶系统发育不健全, 影响万古霉素体内代谢, 上述情况发生率大大提高。本研究参考万古霉素药品说明书及相关文献<sup>[3-5]</sup>, 对万古霉素在早产儿中的应用及治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 情况进行分析与评估, 对于建立临床药师药学服务新模式具有重要指导意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性调查方法, 收集南京医

科大学附属无锡妇幼保健院新生儿科 2016—2018 年收治的应用万古霉素 [VIANEX S.A. (PLANT C), 进口药品注册证号 H20140174] 抗感染治疗的早产儿共计 34 例。通过查阅病历, 获取病儿的相关临床信息。

**纳入标准:** ①住院期间病儿使用万古霉素抗感染治疗; ②病儿进行 TDM 至少 1 次; ③临床药师对万古霉素 TDM 干预至少 1 次; ④应用万古霉素前后均有病儿相关化验室检查结果; ⑤病儿监护人或其近亲属知情同意, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**排除标准:** 病历资料不完整者和 (或) 用药前后检查记录不全者。

**1.2 用药方案** 万古霉素初始剂量为临床医师依据药品说明书每次 10~15 mg/kg, 给药频次参考病儿日龄、体质量、化验室指标、感染程度等情况而定, 所有病儿均使用静脉泵静脉给药, 持续时间为 1 h。

**1.3 血药浓度测定及临床药师干预** 采用高效液相色谱法 (HPLC) 进行测定万古霉素血药浓度, 系统由 FLC 全自动二维液相色谱耦合仪 (湖南德米特仪器有限公司) 及岛津 LC-20A 液相色谱部件构成, 万古霉素质控品由湖南德米特仪器有限公司提供。血药谷浓度为第 5 剂给药前 30 min 静脉血

样浓度,血药峰浓度为第5剂给药后1h静脉血样浓度。根据相关文献<sup>[3-5]</sup>临床药师将目标谷浓度定为10~20 μg/mL。若患儿血药谷浓度<10 μg/mL且临床疗效欠佳者或血药谷浓度>20 μg/mL,根据相关文献<sup>[6]</sup>临床药师将建议调整用药;若患儿血药谷浓度在10~20 μg/mL,根据相关文献<sup>[6]</sup>临床药师将建议维持目前剂量继续治疗,且注意用药期间控制液体滴入速度及监测ADR。所有临床药师通过TDM报告单,将建议告知临床医生,并进行相关干预。

**1.4 实验室指标** 通过查阅病历获得患儿的各项实验室检验指标结果。在治疗过程中密切监测患儿使用万古霉素治疗前后,感染指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)]、肾功能[血肌酐(Cr)、胱抑素C(CysC)、尿素(Urea)]、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)]等各项指标变化情况。

**1.5 临床疗效评价** 本研究参考相关文献<sup>[7-8]</sup>对临床疗效进行痊愈、显效、进步、无效4级评定。痊愈:治疗后患儿症状消失、体征平稳、实验室检查恢复正常、致病菌检查阴性。显效:治疗后病情显著好转,但上述4项中有3项恢复正常、有1项未完全恢复正常。进步:治疗后病情有所减轻,但未显著好转。无效:治疗后病情无好转或较前加重。治愈和显效合计为有效,并据此计算有效率。

**1.6 ADR监测** 在诊疗过程中医师与临床药师予以严密监测,用药前后分别检查患儿肾功能进行对比以判断是否发生肾毒性。判断为万古霉素导致的肾毒性<sup>[9]</sup>是指经过万古霉素治疗后监测肾功能显示血肌酐2~3次连续升高(增加44.2 μmol/L,或从基线增幅>50%,以较高者为准),且需排除其他原因后。判断耳毒性是在治疗前、停药后48h分别进行新生儿耳声发射检查。判断万古霉素导致的“红人综合征”是指万古霉素治疗过程中患儿出现皮肤潮红、心动过速、血压下降等现象。

**1.7 统计学方法** 全部数据采集应用Excel 2019,将数据导入SPSS 21.0专业统计软件进行组别间数据差异性的分析。计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$ ,计数资料用例(%)表示。计量资料组别间差异性分析选择 $t$ 检验,计数资料组数差异采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿基本情况

**2.1.1 基本情况** 研究过程中纳入符合标准的患儿34例(男18例,女16例);体质量(1.58±0.59)kg;4例胎龄低于28周,余30例胎龄范围为28~37周;万古霉素临床介入治疗起始日龄为(19.15±12.27)d,体质量(1.75±

0.57)kg;全部纳入病例的住院天数为(39.06±19.88)d。

**2.1.2 疾病分布** 纳入病例的临床诊断,23例为脓毒血症患儿,比例最高,占疾病分布的48.94%;其次为新生儿肺炎,共8例(占17.02%);其余包括中枢、尿路、肠道感染等。

**2.2 病原学检查** 34例患儿在接受抗菌药物治疗前,均进行了病原学检查,结果显示,26例(76.47%)病例细菌检查为阳性,其中的4例为混合性感染。根据表1数据可以看出,革兰阳性菌共25例次,占全部病例的83.33%;而实验数据也提示了19例次之多的多重耐药革兰阳性菌感染,占革兰阳性菌株的76.00%,且均对万古霉素具有高度敏感性。

表1 采用万古霉素治疗早产儿34例病原学检查中革兰阳性菌25例次结果

菌株名称	多重耐药菌株 例次/(%)	总例次/ 例(%)
表皮葡萄球菌	10(40.00)	11(44.00)
屎肠球菌	4(16.00)	5(20.00)
金黄色葡萄球菌	1(4.00)	3(12.00)
华纳葡萄球菌	1(4.00)	1(4.00)
粪肠球菌	1(4.00)	1(4.00)
人葡萄球菌人亚种	1(4.00)	1(4.00)
溶血葡萄球菌	1(4.00)	1(4.00)
肺炎链球菌	0(0.00)	1(4.00)
无乳链球菌	0(0.00)	1(4.00)
合计	19(76.00)	25(83.33)

**2.3 TDM结果及临床药师干预情况** 研究过程中34例患儿共进行了47次TDM,其中进行1次TDM的23例,进行2次TDM为10例,而进行4次TDM为1例。如表2数据,临床药师干预前,谷浓度达标率仅为26.47%,且有2例患儿谷浓度高于20 μg/mL(5.88%),增加了发生ADR的风险;余患儿谷浓度普遍低于10 μg/mL,治疗效果差,且易发生耐药。临床药师充分对患儿药物代谢、分布状况进行评估,根据TDM结果对临床用药的剂量做出个体化的调整45例次,临床医师根据药师建议综合评估后采纳38例次(84.44%)。调整后再次进行TDM,结果显示达标率达76.92%,临床药师有效的干预能够显著提高谷浓度达标率( $P < 0.05$ )。

表2 临床药师干预前后万古霉素谷浓度监测结果/例(%)

谷浓度范围	干预前	干预后	$\chi^2$ 值	$P$ 值
> 20 μg/mL	2(5.88)	3(23.08)	2.925	0.121
10~20 μg/mL	9(26.47)	10(76.92)	9.940	0.003
5~< 10 μg/mL	17(50.00)	0(0)	10.183	0.001
< 5 μg/mL	6(17.65)	0(0)	2.630	0.167

**2.4 万古霉素治疗疗程** 全部患儿万古霉素治疗时间分布于3~21 d, 药物平均使用时长为(9.91±4.22) d, 其中以连续用药8~14 d者最多, 共计18例(52.94%), 此项数据同临床指南中所推荐的新生儿脓毒血症抗菌药物治疗时间相符。

**2.5 联合用药** 入组病例, 单用万古霉素患儿4例, 其余30例(88.24%)患儿治疗中均联合应用其它品种的抗菌药物, 且7例危重患儿治疗中先后联合2种不同抗菌药物, 1例极危重病儿的治疗中采用三联广覆盖用药。

研究结果如表3, 联合用药中, 主要为碳青霉烯类药物如美罗培南(占43.59%), 其次是加酶抑制剂复合制剂。

表3 早产儿30例抗生素联合用药的品种

抗生素种类	例次	占比/%
碳青霉烯类		
美罗培南	17	43.59
哌拉西林他唑巴坦	6	15.38
加酶抑制剂复合制剂		
头孢哌酮舒巴坦	5	12.82
美洛西林舒巴坦	1	2.56
阿莫西林克拉维酸	3	7.69
三代头孢菌素类		
头孢噻肟	3	7.69
头孢曲松	1	2.56
青霉素类		
青霉素	2	5.13
抗真菌药		
氟康唑	1	2.56

**2.6 实验室指标** 实验数据如表4, 患儿经万古霉素治疗, PCT、Urea、Cr、CysC、AST降低幅度显著( $P < 0.05$ ), 而CRP、ALT及Alb治疗前后的变化不明显( $P > 0.05$ )。

**2.7 临床疗效** 34例研究对象, 临床治疗后29例有效, 有效率85.29%。此项数据充分显示出万古霉素治疗早产儿病例中的确切效果。将患儿依据是否有效划分为两个研究组, 进一步探寻对治疗效果具有影响性的因素, 见表5。

表5显示的预测模型同临床实际状况相符度较高(预测正确率85.3%)。结果提示联合用药、万古霉素谷浓度及疗程长短、临床药师干预采纳率等对疗效无显著影响( $P > 0.05$ )。除了样本量有限的原因外, 还可能由于早产儿疾病严重程度、合并症等

表4 采用万古霉素治疗早产儿34例用药前后实验室指标/ $\bar{x} \pm s$

指标	治疗前	治疗后	t值	P值
PCT/(ng/mL)	0.86±0.28	0.31±0.43	6.846	0.000
CRP/(mg/L)	20.97±30.76	9.26±32.18	1.597	0.120
Urea/(mmol/L)	5.39±3.91	2.24±1.35	4.096	0.000
Cr/(μmol/L)	64.24±20.44	34.43±9.82	8.111	0.000
CysC/(mg/L)	1.85±0.55	1.29±0.28	4.664	0.000
ALT/(IU/L)	9.43±9.51	10.45±6.65	-0.978	0.336
AST/(IU/L)	43.72±25.03	25.03±11.01	6.178	0.000
Alb/(g/L)	32.33±3.44	30.79±3.78	1.965	0.059

注: PCT为降钙素原, CRP为C反应蛋白, Urea为尿素, Cr为血肌酐, CysC为胱抑素C, ALT为丙氨酸氨基转移酶, AST为天冬氨酸氨基转移酶, Alb为白蛋白

情况存在差异, 上述因素难以成为影响预后的独立因素。

**2.8 ADR监测** 根据表4数据, 本研究中的患儿均未出现同万古霉素相关严重的儿、肝、肾毒性, 亦未出现研究报道中所描述的“红人综合征”等过敏反应。分析原因与临床药师在万古霉素使用过程中实施了TDM及严密的药学监护, 如控制滴注速度有关。

### 3 讨论

**3.1 万古霉素的抗感染治疗** 本研究纳入的早产儿病例以脓毒血症等严重感染病例为主, 这些病例的普遍特点是在起病早期无显著特异性临床表现, 然而, 往往出现病情突然加重而危及生命的现象。所以, 疾病的早期诊断和介入处理尤为重要。病原菌的检出往往作为感染性疾病确诊的“金标准”, 但其细菌培养和药敏时间耗时相对较长, 而白细胞计数(WBC), 会随着早产儿日龄增加发生改变, 且易受到非感染性因素影响, 特异性较低<sup>[12]</sup>。大量研究表明<sup>[12-13]</sup>, PCT作为诊断早产儿细菌性感染的价值高于WBC及CRP, 敏感性和特异性较高, 可较为准确的评价早产儿感染状态及严重程度。表4数据显示出, 临床治疗后实验组中各病例PCT呈现显著降低趋势( $P < 0.05$ )、同时CRP水平也有所降低( $P > 0.05$ ), 结合患儿的临床症状, 可从一个方面说明使用万古霉素治疗后细菌感染得到了有效控制。

**3.2 万古霉素的血药浓度监测** 表2结果显示, 研究中在临床药师干预之前血药谷浓度达标率仅26.47%, 且监测值普遍偏低。谷浓度检测结果显著

表5 采用万古霉素治疗的早产儿34例疗效与各因素的相关性分析

项目	有效组(n=29)	非有效组(n=5)	B	P值
是否联用抗菌药物(联用=1,未联用=0)/例	19	6	18.689	0.999
万古霉素使用疗程/(d, $\bar{x} \pm s$ )	10.00±4.54	7.67±2.16	-0.065	0.625
是否采纳临床药师建议(采纳=1,未采纳=0)/例	21	6	19.847	0.999
血药谷浓度/( $\mu\text{g/mL}$ , $\bar{x} \pm s$ )	11.52±4.54	10.80±2.97	-0.100	0.351
预测正确率/%	85.3			

低于目标范围的原因可能同本次研究对象为早产儿相关,此类患儿往往病情比较严重,存在较大的细胞外液积蓄,因此,万古霉素表观分布容积(Vd)显著增加,血药浓度偏低<sup>[14-15]</sup>。加之,目前临床经验用药主要是选择日龄、体质量两个因素以计算药物剂量,而未能将患儿胎龄、机体病理状况等因素纳入考虑。医师采纳临床药师干预建议,调整剂量进一步复测后,显著提高了谷浓度的达标率( $P < 0.05$ )。

**3.3 ADR 监测** 本研究中无一例患儿出现万古霉素相关性ADR,一些统计学研究也证实了正常谷浓度下的万古霉素对早产儿没有显著的耳、肾毒性,临床用药相对较安全<sup>[16-18]</sup>。首先,可能与本研究谷浓度高于20  $\mu\text{g/mL}$ 的病例较少有关;另外,本研究中纳入的病例均为早产儿,存在大量输液及营养不良等状况,导致Cr值偏低,可能干扰了对患儿肾毒性的判断<sup>[17]</sup>。因此,万古霉素在使用过程中是否会对早产儿肾功能产生严重影响,仍需进一步的研究。

#### 4 结论

本研究结果显示出万古霉素在治疗由革兰阳性菌所导致的早产儿危重感染病例中的确切治疗效果,但是临床经验性给药情况下普遍存在谷浓度达标率低的情况,此时极易出现细菌耐药,建议临床应用中严格掌握适应证,同TDM相结合。临床药师与医师密切配合,共同参与早产儿病例的万古霉素临床个体化应用的全过程,形成一种新的药学服务模式,有效地避免治疗效果不佳、临床耐药情况的发生,减少ADR,保障治疗效果及用药安全。

#### 参考文献

[1] ACQUAH SE, QUAYE L, SAGOE K, et al. Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the tamale eaching hospital[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 89.  
 [2] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 93.  
 [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): 641-646.

- [4] 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.  
 [5] 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.  
 [6] 何志超, 伍俊妍, 邱凯锋, 等. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 78-82.  
 [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.  
 [8] 谢松梅, 赵明, 杨进波, 等. 我国抗菌药物临床疗效评价标准的思考与确定[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(5): 466-468, 472.  
 [9] AMERICAN THORACIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.  
 [10] 陶兴茹, 陈海燕. 新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4067-4069.  
 [11] RINGENBERG T, ROBINSON C, MEYERS R, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing in neonatal intensive care unit patients[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(7): 742-747.  
 [12] 林俊君, 江丽桦. 血清降钙素原、白细胞计数和高敏C反应蛋白在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的价值[J]. 临床医学工程, 2018, 25(7): 907-908.  
 [13] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.  
 [14] 张丽娟, 陈璐, 边原. 39例新生儿万古霉素血药浓度监测与用药分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(3): 264-268.  
 [15] 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. SAP患者万古霉素的药代动力学及其影响因素: 附7年的数据分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 491-495.  
 [16] JACQZ-AIGRAIN E, LEROUX S, ZHAO W, et al. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(5): 635-648.  
 [17] BHARGAVA V, MALLOY M, FONSECA R. The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 50.  
 [18] DE HOOG M, MOUTON JW, VAN DEN ANKER JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(7): 417-440.

(收稿日期: 2019-09-16, 修回日期: 2019-11-03)