

我院万古霉素使用情况分析

危华玲¹, 刘云媛²(1.广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021; 2.广西医科大学, 南宁 530021)

摘要: 目的 评价我院 33 例万古霉素临床应用情况。方法 对本院 2008 年 1 月—2009 年 1 月使用万古霉素并同时进行血药浓度监测的 33 例病例进行回顾性统计分析。结果 33 例中, 万古霉素的临床治疗有效率为 57.58%, 药物利用指数 DUI 为 0.609。结论 我院万古霉素使用情况基本合理。万古霉素治疗窗窄, 临床上使用万古霉素应进行血药浓度监测。

关键词: 万古霉素; 血药浓度监测; 葡萄球菌

中图分类号: R978.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0371-04

Analysis of the Clinical Application of Vancomycin Use in Our Hospital

WEI Hualing¹, LIU Yunyuan²(1.The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2.Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical application of vancomycin use in 33 cases in our hospital. **METHODS** The 33 cases of patients who took vancomycin while their drug concentration in blood was monitored between Jan 2008 and Jan 2009 were reviewed and analyzed statistically. **RESULTS** In the 33 cases, the efficiency of clinical treatment was 57.58%, and the drug utilization index(DUI) was 0.609. **CONCLUSION** The use of vancomycin in our hospital was rational in general. The vancomycin concentration in blood should be monitored meanwhile because of the narrow therapeutic window of vancomycin.

KEY WORDS: vancomycin; monitoring of drug concentration in blood; staphylococcus

万古霉素(vancomycin)是东方链球菌和土壤丝菌属的糖肽类抗菌物, 对革兰阳性菌有强大的杀菌作用。万古霉素主要用于严重的革兰氏阳性菌感染, 特别是对其他抗感染药物耐药或疗效不好的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)或耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)及肠球菌属细菌引起的各种感

染, 亦用于对 β -内酰胺类抗生素过敏患者的上述严重感染, 或血液透析患者的严重革兰氏阳性球菌感染, 以及可作为治疗难辨梭状芽孢杆菌引起的伪膜性结肠炎的首选药物或用于甲硝唑治疗无效者^[1]。由于近年来抗菌药物的滥用, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)

作者简介: 危华玲, 女, 硕士, 副主任药师

Tel: 15907818412

E-mail: weihualing@163.com

日渐增多,万古霉素作为抗感染药物治疗所依赖的最后防线,越来越多地被用于临床。但万古霉素治疗范围窄,个体差异大,影响因素多,因此监测血药浓度,评价血药浓度与临床效应的关系,分析其影响因素,为临床制定个体化方案,实现合理化用药具有重要意义。现将我院 33 例万古霉素血药浓度监测结果及患者临床资料分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料来源

选择本院自 2008 年 1 月—2009 年 1 月收住入院的 33 例使用万古霉素并同时进行血药浓度监测的病例进行回顾性统计分析。

1.2 仪器与试剂

万古霉素血药浓度监测采用荧光偏振免疫分析法(TDx),使用美国雅培公司 TDx 血药浓度监测仪及其公司生产的试剂盒。

1.3 疗效判断标准

根据卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》,疗效分为痊愈、显效、进步、无效 4 级^[2]。痊愈:临床症状消失,痰细菌培养转阴,肺部 X 片病灶全部吸收;显效:病情明显好转,痰细菌培养转阴,但症状、体征、实验室检查 3 项中,有一项未恢复正常;进步:病情有所好转,但不明显;无效:用药 72 h 后,病情无好转或有所加重。

1.4 用药合理性判断标准

参照“合理应用抗生素标准”^[3]及卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,并根据具体应用情况分为合理、基本合理、不合理。见表 1。

表 1 抗菌药物合理应用的判定标准

Tab 1 The criteria of rational use for antibiotic

给药方案	合理	基本合理	不合理
适应证	绝对适应证	相对适应证	无适应证
	细菌对药物敏感	细菌对药物中敏	细菌对药物耐药
治疗疗程	>3 d, <10 d	>2 d, <14 d	<1 d, >14 d
剂量	合适	相对合适	过高或过低
给药途径	正确	相对正确	不当
联合用药	有明确指征	指征不明确	无指征
	2 种以内有协同	无拮抗和无禁忌	3 种以上,有禁忌

1.5 药物利用指数(DUI)计算^[4]

参考《新编药理学》第 15 版及药品说明书确定的药物限定日剂量(DDD),计算 DUI 值,计算公式为 $DUI = \text{用药总量} \div (\text{用药天数} \times DDD)$ 。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)变化的显著性差异采用配对 t 检验统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

选择资料完整病历 33 份,其中男 25 例,女 8 例。年龄为 31~88 岁,其中 66 岁以上 25 人,占 75.76%;70 岁以上 23 人,占 69.70%;80 岁以上 14 人,占 42.42%。在院期间共监测万古霉素血药浓度 77 次。

2.2 病原学检查

送检标本有痰、中心导管、气管吸物、心包积液、静脉血、咽拭子、导管、皮肤拭子、分泌物。33 例患者均做了病原学检查,检出 G^+ 菌并对万古霉素敏感的有 27 例,占 81.82%,其中耐甲氧西林的 G^+ 菌有 16 例。

2.3 用药情况

33 例均为治疗用药,用药方式均为静脉滴注给药。联合用药情况:33 例中,单独使用本品的 3 例(9.09%);联用 1 种抗菌药物(二联)22 例(66.67%);联用 2 种抗菌药物(三联)8 例(24.24%)。万古霉素药物利用情况见表 2。

表 2 万古霉素药物利用情况

Tab 2 Utility rate of vancomycin

总用药量/g	用药天数/d	DDD 值	DUI 值
371.5	305	2	0.609

药物利用分析中,通常以 DUI 作为评价药品是否滥用的指标,DUI>1 为用药不合理,DUI≤1 为用药合理^[5]。我院 33 例使用万古霉素患者 DUI=0.609,小于 1,说明我院临床使用万古霉素时是基本合理的。

2.4 万古霉素的用法用量方面

万古霉素 DDD 为 2 g,但特殊情况下可酌情加量抗感染。参照《药物临床信息参考》^[6],盐酸万古霉素用法用量,成人常规剂量为①全身感染:每 6 h 7.5 mg·kg⁻¹,或每 12 h 15 mg·kg⁻¹。对严重感染患者,可每日 3~4 g 短期应用。②中枢神经系统葡萄球菌感染:最高剂量为每日 60 mg·kg⁻¹,分次给药。

我院 33 例患者中,每日剂量超过 2 g 的有 2 例患者,分析其情况如下:例 1 为一 46 岁男性患者,因“头痛、头晕伴恶心呕吐 20 h”入院。入院

初步诊断为小脑出血破入蛛网膜下腔，脑疝形成，继发性甲状腺功能减退症及肺部感染。先用头孢噻利抗感染，后加用莫西沙星。5 d 后因持续发热，血象较前明显增高，痰培养结果回报示有金黄色葡萄球菌，仅对万古霉素敏感。根据痰培养结果使用万古霉素 0.5 g, Q6 h 以加强抗菌感染。用药 3 d 后，患者仍反复发热，血象处于明显偏高水平，脑脊液常规示 WBC 偏高，高度怀疑颅内感染。万古霉素剂量更换为 1 g, Q8h 以加强抗球菌治疗。参照标准，中枢神经系统葡萄球菌感染最高剂量为每日 60 mg·kg⁻¹，患者体重 55 kg，60 mg·kg⁻¹×55 kg=3 300 mg，即每日最高剂量为 3.3 g，所以此例患者使用万古霉素的日剂量 3.0 g 是合理的。例 2 患者为一皮肤性病科住院患者，诊断为天疱疮并感染，感染较严重，应用万古霉素 1 g, Q8h，用药 1 d，日剂量为 3 g。该例属于全身感染严重感染患者，参照标准，可每日 3~4 g 短期应用。因此该例的用法用量亦属于合理用药。

2.5 血药浓度监测

万古霉素的治疗浓度范围为谷浓度 5~10 mg·L⁻¹，峰浓度 30~40 mg·L⁻¹ [7]，峰浓度血标本在静脉滴注结束后 30~60 min 留取，谷浓度血标本则在给药前留取。对未达或高于血药峰、谷浓度的患者调整给药用量及给药时间间隔，调整后 3~5 d 再监测其血药浓度。万古霉素血药浓度监测结果见表 3。

表 3 万古霉素血药浓度监测结果

Tab 3 Plasma concentration of vancomycin

分组	例数	谷浓度 / mg·L ⁻¹		峰浓度 / mg·L ⁻¹	
		调整前	调整后	调整前	调整后
一次达标	8		6.43±1.02		32.83±1.70
低于有效浓度	17	2.61±0.93	8.97±1.24	19.88±7.20	35.71±3.21
高于有效浓度	8	21.7±8.58	9.73±5.20	54.21±9.95	34.32±8.77

2.6 疗效及合理用药情况

万古霉素的临床治疗有效率 (有效率=痊愈+显效)为 57.58%。按照用药合理性判断标准，我院使用万古霉素基本合理。

2.7 不良反应情况分析

不良反应情况以患者用药前后肾功能变化作为指标进行分析。33 例患者万古霉素用药前后 Cr 与 BUN 的变化情况见表 4。由表 4 可见，万古霉素用药前后肾功能无显著性差异($P>0.05$)。

表 4 万古霉素用药前后 Cr 与 BUN 的变化 ($n=33$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison BUN and Cr before and after treatment of vancomycin($n=33$, $\bar{x} \pm s$)

时间	Cr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗前	139.25±145.71	13.96±12.74
治疗后	155.62±164.54	15.87±10.76
<i>P</i>	0.231	0.320

3 讨论

细菌虽然不易对万古霉素产生耐药性，但目前已报道出现了对糖肽类抗生素，特别是万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌(VISA)。1996 年，第 1 株对万古霉素和替考拉宁敏感率下降的金黄色葡萄球菌在日本报道[8]，不久，美国也报道了另外 2 株 VISA。虽然我院目前没有发现万古霉素滥用的情况，但应警惕和避免万古霉素的滥用。

我院利用美国雅培公司 TDx 血药浓度监测仪对 33 例使用万古霉素的患者进行血药浓度监测。从监测结果看，一次性达标的 8 例，仅占 24.24%。其中峰浓度最高者达 86.20 mg·L⁻¹，峰浓度最低者 6.03 mg·L⁻¹；谷浓度最高者达 49.60 mg·L⁻¹，谷浓度最低者为 Low(浓度过低，仪器无法测得)。由此可见，使用万古霉素的患者个体差异大，加之万古霉素的不良反应多且严重：主要是肾脏毒性和耳毒性，严重者可能导致肾衰竭和听力丧失。这些不良反应在老年患者、儿童患者以及肾功能不全患者中更易发生。为了将不良反应发生率降到最低，进行血药浓度监测是很有必要的。

我院 33 例使用万古霉素的有效率不高，仅为 57.58%，分析可能与 33 例应用万古霉素的患者大多是老年患者且合并严重感染有关。我院使用万古霉素并同时监测血药浓度的 33 例患者有以下特点：①多为高龄患者，其中 66 岁以上 25 人，占 75.76%；②多为 ICU 住院病人：33 人中有 23 人为 ICU 住院患者，占 69.70%；③33 例患者均存在重症肺炎或吸入性肺炎等肺部感染；④大多数合并有 6~7 种其它系统疾病，如呼吸道疾病、糖尿病、颈椎腰椎退行性变、双膝关节退行性变、皮层下动脉硬化脑病、低蛋白血症、心律失常等疾病。这些老年患者所患疾病均较重，且合并多种疾病，影响因素复杂，推测这是导致有效率不高的原因之一。

我院万古霉素血药浓度监测对象大多为合并有多种疾病的老年重症患者。然而万古霉素不良反应多，治疗窗窄，血药浓度监测对象不应只局限于老年患者，应对更多使用万古霉素的患者进行血药

浓度监测, 根据血药浓度监测结果调整剂量, 以期提高万古霉素的疗效及减少不良反应。万古霉素的个体化用药应得到临床高度重视。

REFERENCES

- [1] ZHANG Y Y. Treatment progress of gram-positive cocci infections [J]. Chin J Infect Chemother (中国抗感染化疗杂志), 2001, 1(1): 50-53.
- [2] LU Y, SHUN J, ZHANG J, et al. Clinical rational analysis of monitoring results in serum concentrations of vancomycin in 340 cases [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2007, 27(5): 649-650.
- [3] LÜ X J. Rational use of antibiotics [J]. J Mod Clin Med (现代临床医学), 2005, 31(4): 286-290.
- [4] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. New Edition

Pharmacology(新编药物学) [M]. 15th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 93.

- [5] HU J Y, SHI Y G, ZHANG Q, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in elderly and young healthy volunteers [J]. Chin J Infect Chemother(中国抗感染化疗杂志), 2003, 3(3): 138-142.
- [6] ZHANG X L. Clinical Drug Reference (药物临床信息参考) [M]. Sichuan: Sichuan Science and Technology Press, 2006: 191.
- [7] LEADER W G, CHANDLER M H, CASTIGLIA M. Pharmacokinetics optimization of vancomycin therapy [J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 28(4): 327-342.
- [8] TIAN G, WANG J L. Heterogeneity of vancomycin-resistant staphylococcus [J]. Tianjin Med J (天津医药), 2005, 33(10): 678-680.

收稿日期: 2009-09-03

