

临床药师对 1 例急性重症蜂窝织炎的万古霉素治疗药物监测

郭冬杰, 林江茵, 覃旺军, 崔媛, 张相林*

(中日友好医院药学部, 北京 100029)

【摘要】目的: 探讨临床药师参与临床工作实践的方法, 总结药学服务经验。**方法:** 在 1 例急性蜂窝织炎患者的药物治疗过程中, 临床药师分析患者、疾病和药物的特点, 纠正万古霉素治疗药物监测的误区, 为临床医生提供合理有效的万古霉素治疗方案。**结果:** 医师采纳临床药师的建议, 患者的万古霉素治疗效果良好。**结论:** 临床药师应在实践中充分发挥自己药学知识的优势, 与医生和护士共同合作, 最终使患者获得最佳的药物治疗方案。

【关键词】 蜂窝织炎; 万古霉素; 治疗药物监测

【中图分类号】 R51; R95

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0075-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.018

Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a case of acute severe cellulitis by clinical pharmacists

GUO Dong-jie, LIN Jiang-yin, QIN Wang-jun, CUI Yuan, ZHANG Xiang-lin*

(Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the mode of clinical pharmacists participating in clinical practice, and to summarize the experience of pharmaceutical care. **Methods:** In the treatment of a case of acute severe cellulitis, clinical pharmacists analyzed the basis of the characteristics of the patient, disease conditions and medications, corrected the wrong opinion on therapeutic drug monitoring of vancomycin, and provided a reasonable and effective management. **Results:** Clinical pharmacist's suggestion was adopted by the doctor. The patient obtained good therapeutic effects provided by vancomycin. **Conclusion:** Clinical pharmacists should give full play to their own advantages of pharmacy knowledge, cooperate with doctors and nurses, and ultimately make patients get the most reasonable and the most accurate medical treatment.

【Keywords】 cellulitis; vancomycin; therapeutic drug monitoring

急性蜂窝组织炎是皮下、筋膜下、肌间隙或深部蜂窝组织的一种急性化脓性感染。主要致病菌为 A 族链球菌和金黄色葡萄球菌, 首选抗菌药物为青霉素 G 或头孢唑林, 若青霉素过敏或效果不佳, 考虑万古霉素。万古霉素是第一个问世的糖肽类抗生素, 已广泛用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和其他革兰阳性菌感染^[1]。在其上市的 50 年里, 人们对万古霉素药代动力学有了新的更深的认识。万古霉素治疗药物监测的目的和意义已不仅仅局限于控制万古霉素的不良反应, 而是扩展到可以通过监测万古霉素在体内的浓度来调整给药剂量从而提高万古霉素的疗效并减少耐药的发生。

笔者通过临床药师对 1 例急性重症蜂窝织炎患者的万古霉素治疗药物监测过程中的方法和问题进行分析, 总结药学服务经验, 以期更好的利用万古霉素治疗药物监测数据指导临床合理用药。

1 病例资料及诊疗经过

患者, 男性, 57 岁, 体重 60 kg。入院前 8 d 患者出现双下肢膝关节以下皮肤对称性红肿疼痛, 边界不清, 活动后加重, 不伴皮疹、瘙痒、破溃等。考虑诊断为: 皮肤软组织感染。先后给予头孢吡肟 (1 g q 12 h, 3 d)、哌拉西林钠舒巴坦钠 (2.5 g q 12 h 3 d) 静滴抗感染治疗, 效果不佳, 体温 38~39℃, 且双

[收稿日期] 2015-03-18

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目 (7154236)

[作者简介] 郭冬杰, 女, 主管药师, 研究方向: 抗感染临床药学, Tel: (010) 84205563, E-mail: guodongjie1223@163.com

[通讯作者]* 张相林, 男, 副教授, 主任药师, 研究方向: 临床药学、治疗药物监测技术和药物代动力学, Tel: (010) 84205370, E-mail: zryhyzx1@126.com

下肢红肿热痛症状较前范围增加、程度加重。患者既往阵发性睡眠性血红蛋白尿病史18年，长期口服曲安西龙片控制病情。

入院第1天，查血常规示：白细胞 $6.52 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 87.5%，PCT 2.99 ng/mL。给予哌拉西林舒巴坦 4.5 g q 8 h 静脉滴注。

入院第3天，患者体温没有得到控制，最高 $39.1^\circ C$ 。双下肢胀痛，红肿热痛范围进展至大腿，且出现皮肤水泡、破溃。化验结果提示：白细胞 $6.1 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分数 89.8%，肌酐 $76 \mu mol/L$ ，CD3+ 203 cell/UL，CD3+CD4+123 cell/UL，CD3+CD8+ 78 cell/UL。患者目前免疫力低下。更换抗菌药物为万古霉素。临床药师计算该患者的肌酐清除率，约为 80 mL/min，提示该患者肾功能正常，考虑目前患者的感染严重程度，建议万古霉素 1 g q 8 h（溶媒：0.9% 氯化钠注射液 100 mL）静脉滴注。万古霉素使用第4次之前送检万古霉素血药浓度，等待结果后再调整剂量。

入院第5天，患者体温再次升高，最高达 $39.6^\circ C$ ，伴寒战。血常规示白细胞 $5.75 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分数 93.4%、肝肾功示肌酐 $58.6 \mu mol/L$ 。病原学结果提示：人葡萄球菌，对万古霉素敏感， $MIC \leq 0.5 \mu g \cdot mL^{-1}$ 。临床药师查看医嘱发现前一日万古霉素血药浓度结果回报 $29.6 \mu g \cdot mL^{-1}$ ，医生调整万古霉素给药剂量为 500 mg，由于医生担心血药浓度过高，只在下午4点给药1次，晚间停用一次。同时，临床药师在与护士沟通后，发现护士抽取万古霉素血样的时间为早上6点，即给药前3 h（万古霉素给药时间为上午9点）。基于以上发现，临床药师给出3点药物监测建议：①患者体温突然升高，并且中性粒细胞百分比呈上升趋势，考虑可能与万古霉素血药谷浓度不足有关；②告知医生护士，万古霉素谷浓度血样的抽血时间应在下一次给药前30 min内；③再次抽取万古霉素谷浓度血样，根据结果，重新调整给药剂量。中午血药浓度结果回报 $11.85 \mu g \cdot mL^{-1}$ 。临床药师建议万古霉素给药剂量调整为 1 g q 12 h，应用第5剂之前监测血药谷浓度。

入院第7日，患者近两日体温未再升高，万

古霉素血药谷浓度结果回报 $19.15 \mu g \cdot mL^{-1}$ ，肌酐 $44.8 \mu mol/L$ 。继续目前治疗方案。

入院第15日，患者体温正常，停用抗生素出院。

2 分析与讨论

2.1 万古霉素的选择

急性蜂窝织炎的系统抗菌治疗最初为经验性用药治疗，待病原学结果回报后，应针对病原菌进行有针对性的抗菌药物治疗。该患者的两个初始经验性用药分别为头孢吡肟和哌拉西林钠舒巴坦钠，这两种抗菌药物都是广谱抗菌药，能够同时覆盖革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌。但是两者都不是皮肤软组织感染的首选抗菌药物。对于蜂窝织炎，主要考虑致病菌为A族链球菌和金黄色葡萄球菌，首选抗菌药物为青霉素G或头孢唑林，若青霉素过敏，考虑万古霉素^[1]。

本例患者病原学回报为人葡萄球菌。人葡萄球菌是革兰阳性菌，属于人体正常菌群，当机体抵抗力低下时可引起机体的各种机会性感染。考虑患者为老年并免疫力低下，使用青霉素类药物效果不佳，根据药敏结果升级抗菌药物为万古霉素是合理的。

2.2 万古霉素的经验给药

对于重症感染患者，首剂负荷剂量有助于万古霉素迅速达到理想的血药谷浓度，并有效治疗疾病^[2]。根据2011年美国感染病协会MRSA指南推荐，万古霉素给药剂量为每次 $15 \sim 20 mg \cdot kg^{-1}$ （依据实际体质量计算），每8~12 h给药1次。考虑患者免疫力低下，感染情况比较重，根据患者体重临床药师推荐负荷剂量为 1 g。万古霉素维持剂量给予应综合考虑患者的肾功能和病理生理条件，通过估算患者的肌酐清除率，临床药师发现该患者的肾功能基本正常，因此推荐维持剂量 1 g q 8 h。

2.3 万古霉素治疗药物监测

我们现在最常用的万古霉素治疗药物监测方法是通过监测患者的血药谷浓度来调整给药剂量。根据2012年万古霉素临床应用剂量中国专家共识^[3]建议，万古霉素血药谷浓度应保持在 $10 mg \cdot L^{-1}$ 以上；对于MRSA引起的复杂感染及重症感染患者，建议将万古霉素血药谷浓度维持在 $15 \sim 20 mg \cdot L^{-1}$ 。

一项日本研究^[4]显示,当万古霉素 MIC 为 1 时,谷浓度在 15~20 mg·L⁻¹可以保证所有患者的 AUC/MIC ≥ 400。而 AUC/MIC 值是预测万古霉素有效性最有意义的药效学参数,建议消除金黄色葡萄球菌的目标值应 ≥ 400^[5]。本例中患者为人葡萄球菌感染,万古霉素 MIC ≤ 0.5 μg·mL⁻¹,可见该致病菌对万古霉素比较敏感,但临床药师考虑该患者为一免疫力低下患者且长期口服激素,感染不容易控制,并且患者血药谷浓度降到 11.85 μg·mL⁻¹时出现体温再次升高,因此临床药师将该患者的血药谷浓度目标值定在 15~20 mg·L⁻¹。经过多次调整给药剂量,患者的血药谷浓度最终达到了既定目标并取得了很好疗效。

测定万古霉素血药浓度的时间有专家建议在 3~4 个维持剂量时^[5],2012 年万古霉素临床应用剂量中国专家共识^[3]建议在第 5 次给药前;而 2009 年美国传染病协会、美国药师协会和美国传染病药师协会一致推荐的万古霉素治疗指南^[2]中建议第一个稳态血药谷浓度应是在第 4 次给药前。

本例中患者第 1 次监测万古霉素血药谷浓度的时间是第 4 次给药前,目前这个时间点还比较有争议,笔者认为以第 5 次给药前作为第 1 次监测谷浓度的时间点更加准确,这时监测得到的浓度更加接近稳态浓度。

万古霉素血药谷浓度样本的采集时间应在下一次给药前 30 min^[6],而本例中患者万古霉素的给药时间为上午 9 点,血药谷浓度的取血时间是上午 6 点,此时间采血得到的浓度并非谷浓度,不能依据

指南中谷浓度的推荐进行剂量调整。

3 小结

近几年来,随着万古霉素治疗药物监测的推广,已经有越来越多的临床医生开始利用万古霉素血药谷浓度进行给药剂量调整,但是在治疗药物监测过程中还存在很多误区,例如负荷剂量、采血时间、肾功能不全时剂量的调整等,这就需要临床药师应用自己的专业知识与医生和护士共同合作,在患者的治疗过程中提出合理的行之有效的治疗方案,最终使患者能够获得最佳的药物治疗方案。

【参考文献】

- [1] Jay P.Sanford. 桑德福抗微生物治疗指南 [M]. 第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- [2] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-SystemPharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98.
- [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): 641-645.
- [4] Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother. 2013, 19(3): 365-380.
- [5] 郭冬杰, 张相林. 氨基糖苷类和糖肽类抗菌药物的治疗药物监测 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2): 145-147.
- [6] 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.