

术并发症,其中 70% 为切口感染^[9]。手术切口感染不但会延长患者的住院时间,而且会增加医疗费用和病死率。降低感染率、减少抗菌药物不合理使用、减轻患者的治疗费用和减少耐药性的产生是医务人员和患者的共同期望^[10]。虽然围术期正确使用抗菌药物有助于降低手术切口感染,但术后切口是否感染不但与使用抗菌药物相关^[11],还与患者、手术等多方面的因素有关,任何一个环节出现问题,均可导致切口发生感染^[12]。因此,我院针对小儿腹股沟疝修补术,制定了预防手术切口感染的主要措施:选择“一日手术”模式,要求患儿上午在门诊完成所有检查项目,办理相应手续,制定手术方案,安排手术时间,应召入院即可手术,尽量缩短术前住院时间,减少院内感染的机会;同时充分的术前准备、严格的无菌操作、规范娴熟的手术技术及精心的术后护理是预防感染的重要环节。术前预防使用抗菌药物不能预防所有感染,医师不能过分依赖抗菌药物来预防手术部位感染,而应主动将手术切口感染预防的重点放在患儿术前充分准备、术中严格无菌操作和提高手术操作技能方面^[13],制定科学、有效、可行的感染防控对策和措施,在选择最佳手术方案的同时提高手术技巧,尽量缩短手术时间并加强术后护理,以最大限度地降低手术切口感染率。

综上所述,我院小儿腹股沟疝修补术围术期不预防使用抗菌药物,不会导致手术切口感染率增加。外科医师严格遵守手术切口感染预防与控制相关规章制度并严格执行规范的操作流程,小儿腹股沟疝修补术围术期无需预防使用抗菌药物。

参考文献:

[1] 胡梦博,黄乃思,胡必杰,等. 腹股沟疝无张力修补术中抗菌药物预防手术部位感染效果的荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(12): 2647-2650.

[2] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 2015 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 22.

[3] 卫生部. 关于印发《外科手术部位感染预防与控制技术指南(试行)》等三个技术文件的通知[S]. 2010.

[4] 王学虎,赵渝. 腹股沟疝修补术后并发症原因分析及处理[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(11): 1231-1234.

[5] 张才军. 儿童热性惊厥诊治策略研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(12): 50-53.

[6] 曹松山,裴保方,刘晓玲,等. 我院 2013-2015 年未预防性应用抗菌药物的小儿腹股沟疝修补术后发热及感染情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(9): 31-33.

[7] 赵岚,王平. 普通外科患者手术部位感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志 2016, 26(4): 844-845.

[8] 李宝珍,平宝华,关仙花. 疝修补术患者预防使用抗菌药物调查分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(4): 318-320.

[9] 陈吉生,杨旭涛,夏恒. 抗菌药物预防清洁手术部位感染的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2015, 34(1): 56-60.

[10] 赵丛林,李思睿. 手术部位感染的监控[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(5): 449-450.

[11] 田洁,陈小燕,钱文璟,等. I 类切口手术围术期抗菌药物应用的调查分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(6): 477-480.

[12] 黄玉玲. 我院 2015 年儿科临床药师临床会诊情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(5): 38-39.

[13] 吴晓英,金梅,刘沙. 规范围术期抗菌药物预防应用对清洁手术切口愈合的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(21): 4865-4866.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2018-10-31 修回日期:2019-01-30)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 01. 013

· 论 著 ·

中国新生儿万古霉素血药浓度监测回顾性分析

郭义明,郭鑫,白凤芝(吉林大学中日联谊医院,吉林长春 130033)

[摘要]目的:分析中国新生儿万古霉素治疗药物浓度监测(TDM)现状,为临床用药提供建议。**方法:**检索中文数据库中国知网、万方数据、维普网,检索时限为建库至 2017 年 12 月 31 日,纳入新生儿万古霉素 TDM 文献,统计监测例次、监测依据、监测方法、给药方案、首次采血时间、谷浓度范围、不良反应。**结果:**纳入 14 篇文献,1 273 例新生儿的万古霉素 TDM 1 968 例次。多数文献明确了以指南或专家共识作为监测依据,测定方法以高效液相色谱法为主(71.80%),92.38% 的 TDM 采用了说明书的给药方案,73.68% 的 TDM 采用 4~5 个维持剂量采血;21.24% 的 TDM 谷浓度平均值在 10~20 mg/L 之间,78.76% 的 TDM 谷浓度平均值<10 mg/L,不良反应发生率为 15.24%。**结论:**中国新生儿万古霉素 TDM 数量较少,且 60% 以上的谷浓度监测结果不在治疗范围内,加强 TDM 十分必要。

[关键词] 万古霉素;血药浓度监测;谷浓度;新生儿

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)01-0039-04

作者简介:郭义明(1964.04-),男,博士,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 572340556@qq.com.

通讯作者:白凤芝(1966.12-),女,大学本科,副主任护师,主要从事临床护理工作,E-mail: 1767028487@qq.com.

Retrospective Analysis of Serum Concentration Monitoring of Vancomycin in Neonates in China

Guo Yiming, Guo Xin, Bai Fengzhi (China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Changchun 130033, China)

[Abstract] Objective: To analyze the current status of therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin in neonates in China, and to provide recommendations for clinical drug use. Methods: CNKI, Wanfang database, VIP were retrieved, the retrieve time was from the establishment of the database to Dec. 31st, 2017. Monitoring cases, monitoring basis, monitoring method, drug administration regimen, collection time of first blood, valley concentration range and adverse drug reactions were statistically analyzed. Results: A total of 14 literature were collected, including 1,273 neonates with 1,968 cases of TDM of vancomycin. Most of the literature had been clear about the guide or expert consensus as monitoring. The determination method was mainly high performance liquid chromatography (71.80%). Totally 92.38% of TDM used the dosing regimen from the instructions, 73.68% of TDM used 4 to 5 maintenance doses for blood collection. And 21.24% of TDM with average valley concentration ranged from 10 to 20 mg/L, 78.76% of TDM with average valley concentration <10 mg/L. The incidence of adverse drug reactions was 15.24%. Conclusion: The number of TDM of vancomycin in neonates in China is relatively small, and the monitoring results of valley concentration above 60% are not within the scope of treatment, it is necessary to strengthen the TDM.

[Keywords] vancomycin; serum concentration monitoring; valley concentration; neonates

万古霉素静脉给药是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、肠球菌属和多重耐药肺炎链球菌等所致感染的首选药物。万古霉素的美国感染病学会和美国医院药师协会指南、国内专家共识等建议对新生儿常规进行治疗药物浓度监测(TDM),并推荐将治疗谷浓度最小值由说明书建议的 5 mg/L 提高到 10 mg/L^[1-3]。临床实践证明,对新生儿进行万古霉素血药浓度监测并实施个体化给药,可显著增加万古霉素的感染治疗有效率、降低肾毒性和耳毒性发生率,减少细菌耐药性发生,有利于患儿用药安全。但万古霉素的用药指南或共识中有关儿童临床应用的意见信息不足,涉及新生儿的用药方案较少^[4-5],临床应用存在一定的局限性。本文对国内新生儿万古霉素血药浓度监测临床实践进行回顾性分析,旨在增强国内医师和药师对新生儿万古霉素 TDM 重要性的认识,促进新生儿万古霉素的合理使用。

1 资料和方法

检索中文数据库:中国知网、万方、维普。检索时限均为建库至 2017 年 12 月 31 日。检索词包括万古霉素、稳可信、来可信、方刻林、血药浓度监测、药物浓度监测、治疗药物监测、TDM 等。纳入标准:静脉用万古霉素抗感染治疗,并进行 TDM 的中国新生儿患者,同时明确了监测例次和血药浓度值。排除标准:非新生儿患者;综述;重复发表文献;没有准确例次和血药浓度值;口服用药;预防性用药。统计万古霉素 TDM 依据的指南或专家共识、监测方法、给药方案、首次采血时间、谷浓度监测范围、不良反应等数据,用 Excel 软件建立数据库,分析新生儿万古霉素 TDM 的影响因素。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

初步检索出相关文献 41 篇,根据纳入标准和排除标准,最终纳入 14 篇文献^[6-19],皆为 TDM 临床研究,共监测患儿 1 273 例,监测了 1 968 例次,其中仅监测谷浓

度 1 328 例次,同时监测谷浓度和峰浓度 640 例次。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数	疗程/d	用量/ (mg/kg)	采血时间	谷浓度/ (mg/L)	结局指标
徐进,等 ^[6]	28	7~14	10~15	5天后	5.80±3.40	②③④⑤⑥
张海霞,等 ^[7]	213	7~30	15	4~5次用药前	4.36±4.99	①②③④⑤⑥
张丽娟,等 ^[8]	39	6~31	10~15	4~5次用药前	不稳定	①②③④⑥
李际红 ^[9]	40	未提及	未提及	4~5次用药前	5.90±3.50	②④⑤⑥
罗德凤,等 ^[10]	30	2~14	10~15	4~5次用药前	4.86~20.22	①②③④⑤⑥
唐晓辉 ^[11]	174	7~30	15	4~5天后	6.01±2.18	②③④⑤⑥
胡晓,等 ^[12]	56	3~16	10~15	4~5次用药前	<20.00	①②③④⑥
唐莲,等 ^[13]	73	7~14	10~15	4次用药前	12.57±6.83	①②③④⑤
曹卫红 ^[14]	68	6~14	10~15	4~5次用药前	6.24±2.05	②③④⑤⑥
李志玲,等 ^[15]	65	>3	60~100	4~5次用药前	4.72~180.00	①②③④⑤⑥
陶兴茹,等 ^[16]	114	未提及	10~15	5~7次用药前	13.24±8.66	①②③④⑤
郭雪松,等 ^[17]	170	7~30	15	4~5次用药前	4.96±2.35	①②③④⑤⑥
王丹 ^[18]	43	6~31	10~15	4次用药前	14.26±8.37	①③④⑤⑥
吕声霞,等 ^[19]	160	7~30	15	4~5次用药前	4.28±2.01	②③④⑤⑥

注:①监测依据;②监测方法;③给药方案;④采血时间;⑤谷浓度范围;⑥不良反应

2.2 监测依据

新生儿属于特殊群体,万古霉素说明书建议对新生儿进行 TDM,美国感染病协会和美国医院药师学会 2011 年发布的《万古霉素治疗成人和儿童 MRSA 感染的临床实践指南》《万古霉素临床应用中国专家共识》也将新生儿列为常规进行 TDM 的适应证患者。纳入文献的监测依据:7 篇文献^[7-8,10,12-13,16,18]引用了《万古霉素临床应用中国专家共识》,2 篇文献^[15,17]引用了《万古霉素治疗成人和儿童 MRSA 感染的临床实践指南》,共监测了 1 023 例次;5 篇文献^[6,9,11,14,19]没有明确监测依据,共监测了 945 例次。

2.3 监测方法

高效液相色谱法对于较低浓度的万古霉素样本有更好的敏感性^[20],本研究调查的万古霉素血药浓度监测

方法见表 2。

表 2 新生儿万古霉素血药浓度的监测方法分布情况

项目	高效液相色谱法	荧光偏振免疫法	酶放大免疫法	化学发光免疫法	未明确	合计
例次	1 413	332	124	56	43	1 968
构成比/%	71.80	16.87	6.30	2.85	2.18	100

2.4 给药方案

万古霉素说明书规定,新生儿每次给药量 10 ~ 15 mg/kg,出生 1 周内的新生儿每 12 h 给药一次,出生 1 周至 1 个月新生儿每 8 h 给药一次,每次静脉滴注时间>60 min。12 篇文献^[6-8,10-14,16-19]的 1 818 例次(92.38%)监测采用了说明书的治疗方案,其中 1 221 例次监测^[7,11,17,19]首次给药使用 15 mg/kg。另有 85 例次监测^[9]没有说明用药剂量,文献[15]的 65 例次监测中有 23 例次采用了超说明书用药方案(每天给药 60 ~ 100 mg/kg)。总体用药疗程 2 ~ 31 d。

2.5 首次采血时间

万古霉素中国专家共识指出,最佳药代动力学监测参数是其谷浓度,在分次用药至第 4 次给药前采血测定万古霉素血药谷浓度,谷浓度最佳值应达到 10 ~ 15 mg/L。1 968 例次监测均明确采血时间,见表 3。

2.6 谷浓度监测

谷浓度监测是确定万古霉素给药剂量和临床疗效

的最佳方法,不推荐监测峰浓度。说明书建议谷浓度范围为 5 ~ 10 mg/L,但是相关指南及共识建议万古霉素治疗浓度范围是稳态谷浓度应控制在 10 ~ 15 mg/L,对于 MASR 引起的复杂感染及重症感染患者,建议谷浓度维持在 15 ~ 20 mg/L。10 篇文献^[6-7,9,11,13-14,16-19]的 1 083 例次监测报道了谷浓度平均值,其中<10 mg/L 853 例次(78.76%),10 ~ 20 mg/L 230 例次(21.24%);另有 3 篇文献^[8,10,12]显示谷浓度<10 mg/L 的比例分别为 47.62%、76.79%、23.33%。

表 3 新生儿万古霉素血药浓度监测的首次

监测项目	采血时间分布情况			例次
	4 ~ 5 个维持剂量采血	5 ~ 7 个维持剂量采血	治疗 4 ~ 5 d 后采血	
谷浓度	1 012	114	202	1 328
谷浓度和峰浓度	438	0	202	640
合计	1450	114	404	1 968
构成比/%	73.68	5.79	20.53	100

2.7 不良反应

9 篇文献^[6-7,9,11,14-15,17-19]的 961 例患儿监测明确了不良反应发生率(表 4)。3 篇文献^[8,10,12]的 125 例患儿使用万古霉素治疗后,尿素、血肌酐、总胆红素、非结合胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白等肝肾功能指标水平明显降低。2 篇文献^[13,16]的 187 例患儿监测没有报道不良反应。

表 4 新生儿万古霉素血药浓度监测过程中药物不良反应的发生率

项目	文献[6]	文献[7]	文献[9]	文献[11]	文献[14]	文献[15]	文献[17]	文献[18]	文献[19]	平均值
监测例数	28	213	40	174	68	65	170	43	160	-
不良反应发生率/%	3.57	17.80	2.50	22.54	16.18	20.00	17.65	16.28	20.62	15.24

3 讨论

本研究共纳入 14 篇文献^[6-19],均为国内已经发表的临床实践研究,不是高质量的多中心随机临床试验,可能存在实施偏倚,同时可能存在 TDM 给药方案及监测方法不同而造成的临床异质性。由于纳入文献的研究方法学部分存在缺欠,尚需要更多高质量的临床研究以提供更多临床依据。

万古霉素治疗窗窄,个体间差异大,新生儿的肝、肾功能均未发育成熟,肝代谢酶的产生不足或缺乏,肾清除功能较差,血药半衰期延长,易出现血药浓度过高,因此新生儿使用万古霉素需进行 TDM,实行个体化给药,以保证用药的安全性和有效性,新生儿万古霉素 TDM 有重要的临床价值。文献显示,2014 年以前我国新生儿万古霉素 TDM 的文献非常少,2014 年开始得到医务人员的逐渐重视,开展的医院逐年增多,但总数依旧很少,与国外比较,我国的监测数量和质量仍有待提高。

万古霉素是一种时间依赖性的杀菌剂,文献^[1-3]推荐,肾功能正常患儿消除半衰期 6 ~ 8 h,每日使用剂量必

须分次使用,推荐万古霉素的治疗剂量是每次 15 mg/kg, q12h 或 q6h 静脉滴注,在分次用药至第 4 次给药前测定万古霉素血药谷浓度,这些标准对新生儿血药浓度监测有重要指导价值,使得 TDM 工作更加规范。本研究统计表明,有 26.32% 患儿首次采血时间超出指南或专家共识的标准,首次测定谷浓度过迟,不能及时调整个体化用药方案;有 90% 以上监测符合 10 ~ 15 mg/kg 的给药标准,但有 23 例次超出说明书规定的剂量用药,存在安全性风险。指南提出对于病情危重患儿,可考虑予以负荷剂量,使其尽快达到有效血药浓度,但首次给予负荷剂量的监测未见报道。万古霉素 TDM 谷浓度最佳值应达到 10 ~ 15 mg/L,本研究中首次测定谷浓度达标率低,依据现有 10 ~ 15 mg/kg 的标准给药方案,多数情况下不能达到谷浓度>10 mg/L 的水平。说明新生儿个体差异很大,万古霉素给药日剂量与谷浓度并没有很好的线性关系。万古霉素说明书的给药剂量无法使其达到指南推荐的治疗浓度范围,提醒临床医师不能只凭给药剂量主观推测其谷浓度,需要严格监测血药浓度,及时调整给药方案。

万古霉素具有耳肾毒性等不良反应,尤其儿科患者联合应用氨基糖苷类抗菌药物时更应该谨慎^[4]。统计结果显示,不良反应发生率平均值为 15.24%,有的患儿肝肾功能指标水平明显降低,说明发生不良反应具有普遍性,提示新生儿使用万古霉素存在安全性隐患,需要结合 PK/PD、肾功能、听力、体质量等指标密切观察患儿的疾病状态,有针对性地及时调整用药方案。

参考文献:

[1] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, 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]. *Clinical infectious disease*, 2011, 52(3): 285-292.

[2] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 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): 561-572.

[3] 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]. *中国传染病杂志*, 2012, 30(11): 641-646.

[4] LESTNER J M, HILL L F, HEATH P T, et al. Vancomycin toxicity in neonates; a review of the evidence [J]. *Current opinion in infectious diseases*, 2016, 29(3): 237-247.

[5] 秦嫣然, 刘成军. 万古霉素血药浓度监测的临床意义及应用[J]. *儿科药学杂志*, 2018, 24(5): 54-58.

[6] 徐进, 许静, 李燕, 等. 新生儿的万古霉素血药浓度监测及安全性评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(9): 1200-1203.

[7] 张海霞, 彭翠英, 杨智, 等. 新生儿 213 例万古霉素血药浓度与不良反应分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(10): 786-788.

[8] 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.

[9] 李际红. 万古霉素在革兰阳性菌感染新生儿中血药浓度的监测与应用分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(7): 911-912.

[10] 罗德凤, 祁兢晶, 邹振红. 我院重症感染新生儿应用万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(15): 2041-2043.

[11] 唐晓辉. 新生儿万古霉素血药浓度监测与不良反应分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(4): 61-64.

[12] 胡晓, 王林海, 熊辉, 等. 某院 2015 年新生儿万古霉素血药浓度的监测及应用分析[J]. *湖北医药学院学报*, 2016, 35(6): 553-556.

[13] 唐莲, 王三南, 李静静, 等. 万古霉素治疗新生儿败血症的血药浓度监测和疗效分析[J]. *药学服务与研究*, 2016, 16(1): 25-28.

[14] 曹卫红. 万古霉素治疗新生儿败血症血药浓度监测及应用分析[J]. *青岛医药卫生*, 2016, 48(2): 124-126.

[15] 李志玲, 徐峰, 胡文娟, 等. 新生儿万古霉素低谷浓度和高谷浓度肾毒性的比较[J]. *药学服务与研究*, 2016, 16(1): 29-33.

[16] 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.

[17] 郭雪松, 肖凤. 新生儿万古霉素血药浓度与不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(7): 414-416.

[18] 王丹. 新生儿万古霉素血药浓度监测与用药结果观察[J]. *海峡药学*, 2017, 29(4): 229-231.

[19] 吕声霞, 鲁国洲, 黄新武. 新生儿万古霉素血药浓度与不良反应的相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(21): 148-150.

[20] 莫晓乡, 周家福. 三种方法测定万古霉素血药浓度比较分析[J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(7): 42-44.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-06-08 修回日期:2018-08-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.014

· 论著 ·

重庆市某三甲儿童医院基本药物说明书的调查与分析

赵谭静, 何翠瑶 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要]目的:通过对重庆市某三甲儿童医院的基本药物说明书进行调查,了解该院药品说明书存在的问题,为进一步规范儿童药品说明书提供参考。方法:收集该院使用的全部基本药物的说明书,分别按剂型、涉外及国产、中药及西药对说明书中关于儿童用药标注情况进行统计分析。结果:共调查 310 份药品说明书,其中儿童用药项缺失的 159 份,占 51.29%;不同剂型的药品说明书中儿童用药标注情况存在一定差异,其中注射制剂及口服制剂的药品说明书儿童用药缺项率分别 52.50% 及 47.15%;涉外药品较国产药物的说明书中儿童用药标注率高;儿童用法用量缺失是说明书存在的最主要问题,口服西药及中成药的说明书中儿童用药用量缺失率分别为 49.45%、62.50%。结论:临床用于儿童的药品说明书中关于儿童用药项内容缺失情况严重,说明书中信息不完整以及标注内容不规范等较多问题需要进一步修正。

[关键词]药品说明书;儿童;规范用药

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0042-04

作者简介:赵谭静(1984.11-),女,大学本科,药师,主要从事儿科门诊药房处方审核与调配工作,E-mail:15265591@qq.com。

通讯作者:何翠瑶(1979.11-),女,硕士,主管药师,主要从事儿科抗感染临床药学工作,E-mail:cuiyaoh@hospital.cqmu.edu.cn。