

To optimize the plasma concentration monitoring of vancomycin to facilitate its rational clinical application

Fangfang Li¹ Nan Hu² Jing Ling²

1. Changzhou Seventh People's Hospital, Changzhou, Jiangsu, 213000, China

2. Changzhou Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Changzhou, Jiangsu, 213000, China

Abstract

As the core drug for the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and other gram-positive bacteria infections, its plasma concentration monitoring is crucial to ensure the efficacy and reduce adverse reactions. This study explored the impact of optimizing the vancomycin plasma concentration monitoring on rational clinical application through retrospective analysis and pharmacist intervention. Clinical data of 100 patients using vancomycin between January 2023 and December 2024 were collected to analyze the rationality of prescription, monitoring rate of plasma concentration, clinical efficacy and adverse reactions. The results showed that after pharmacist intervention, the qualified rate of prescription increased from 82% to 96% ($P=0.016$), the monitoring rate of plasma concentration increased from 34.1% to 71.1% ($P<0.001$), the compliance rate of plasma concentration increased from 60% to 87.5% ($P=0.035$), and the incidence of adverse reactions decreased from 20% to 6% ($P=0.037$). The study showed that the pharmacist-led optimization scheme significantly improved the rationality of the clinical application of vancomycin, and the sample size should be further expanded and combined with multicenter research to verify the long-term effect.

Keywords

vancomycin; blood drug concentration monitoring; rational drug use; pharmacist intervention; therapeutic drug monitoring; adverse reactions

优化万古霉素血药浓度监测以促进其临床合理应用

李芳芳¹ 胡楠² 凌静²

1. 常州市第七人民医院, 中国·江苏 常州 213000

2. 常州市临床药学重点实验室, 中国·江苏 常州 213000

摘要

万古霉素作为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等革兰氏阳性菌感染的核心药物,其血药浓度监测对保障疗效和减少不良反应至关重要。本研究通过回顾性分析和药师干预,探讨优化万古霉素血药浓度监测对临床合理应用的影响。收集2023年1月至2024年12月期间使用万古霉素的100例患者的临床数据,分析处方合理性、血药浓度监测率、临床疗效及不良反应。结果显示,药师干预后,处方合格率从82%显著提升至96%($P=0.016$),血药浓度监测率从34.1%提高至71.1%($P<0.001$),血药浓度达标率从60%升至87.5%($P=0.035$),不良反应发生率由20%降至6%($P=0.037$)。研究表明,药师主导的优化方案显著提升了万古霉素的临床应用合理性,未来需进一步扩大样本量并结合多中心研究验证长期效果。

关键词

万古霉素; 血药浓度监测; 合理用药; 药师干预; 治疗药物监测; 不良反应

1 引言

万古霉素作为糖肽类抗生素的代表药物,其独特的抗菌机制源于与细菌细胞壁前体 D-Ala-D-Ala 末端的不可逆结合,从而抑制细胞壁合成并导致细菌溶解。这一作用机制使其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素肺炎

链球菌(PRSP)等革兰氏阳性菌具有强大的杀菌活性,成为重症感染治疗的基石药物^[1]。然而,万古霉素的药代动力学特征复杂,表现为非线性吸收、组织渗透性差以及显著的个体间/个体内变异,尤其是肾功能状态对其清除率的影响最为显著。研究表明,肾功能正常患者的消除半衰期为4~6小时,而肾功能不全者可延长至7~10天,这使得剂量个体化调整成为临床应用的难点^[2]。

当前国际指南对万古霉素的治疗界定存在一定差异。例如,美国感染病学会(IDSA)推荐普通感染的目标谷浓度为10-15 $\mu\text{g/mL}$,复杂性感染为15-20 $\mu\text{g/mL}$;而日本化药学会(JSC)则建议将AUC/MIC ≥ 400 作为疗效预测指标,

【基金项目】常州市科技基础设施建设计划:常州市临床药学重点实验室项目(项目编号:CM20223005)。

【作者简介】李芳芳(1990-),女,中国甘肃庆阳人,硕士,主管药师,从事临床药学研究。

强调 24 小时药时曲线下面积 (AUC) 监测的重要性^[3]。这种差异反映了不同地区对疗效与安全性权衡的不同倾向,也提示临床实践中需结合患者特征和感染类型灵活选择监测策略。值得注意的是,万古霉素的肾毒性与谷浓度呈显著正相关,当谷浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 时,急性肾损伤 (AKI) 风险增加 3.5 倍,而浓度 $<10\mu\text{g/mL}$ 则可能导致治疗失败率升高至 40% 以上^[4]。因此,精准的血药浓度监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 不仅是优化疗效的关键,更是降低医疗风险的核心手段。

全球范围内,万古霉素的 TDM 实施水平参差不齐。欧洲多中心研究显示,北欧国家的监测率可达 75%~80%,而南欧及部分亚洲国家则不足 30%^[5]。中国作为抗生素使用大国,基层医院的监测率尤为低下。张伟等的研究指出,三甲医院因药学团队配置较完善,监测率可达 28.6%,但二级医院仅 12.4%,且存在采样时间错误(如过早采集谷浓度)和剂量调整滞后等问题^[6]。这种差异与医疗资源配置、药师参与度及信息化水平密切相关。例如,澳大利亚通过全国统一的电子医疗系统实现了 TDM 数据的实时共享,而我国多数医院仍依赖纸质记录和人工提醒,效率低下且易出错^[7]。此外,医师对 TDM 的认知不足也是重要阻碍。一项针对中国感染科医师的问卷调查显示,仅 38% 的医师能准确描述万古霉素的 TDM 适应症,25% 的医师认为监测“仅适用于肾功能不全患者”^[8]。这些现状凸显了构建标准化 TDM 体系、提升多学科协作能力的紧迫性。

常州市第七人民医院 2023 年的回顾性分析发现,万古霉素不合理处方比例为 18%,血药浓度监测率仅为 34.1%,低于国际推荐标准。基于此,本研究通过优化监测流程、强化药师多维度干预,旨在建立标准化 TDM 体系,为提升万古霉素临床合理应用水平提供循证依据。

2 研究方法

2.1 研究设计

本研究采用前后对照设计,分为药师干预前(2023 年 1 月—12 月)和干预后(2024 年 1 月—12 月)两个阶段。纳入 2023 年 1 月至 2024 年 12 月期间使用万古霉素治疗的 100 例患者,其中干预前组 50 例,干预后组 50 例。

纳入标准:①确诊为 MRSA 或其他革兰氏阳性菌感染;②年龄 ≥ 18 岁,认知功能正常且签署知情同意书;③病历资料完整,包含用药方案、血药浓度记录、疗效及不良反应数据。

排除标准:①对万古霉素过敏或存在禁忌症;②治疗期间失访或主动退出研究;③合并使用其他肾毒性药物(如氨基糖苷类)。

2.2 干预措施

干预后组实施以下临床药学干预方案。

2.2.1 标准化血药浓度监测流程

适应症:重症感染(脓毒症、心内膜炎)、肾功能不

全($\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$)、老年患者(≥ 65 岁)、肥胖($\text{BMI}\geq 30$)及长疗程(≥ 7 天)治疗者。

采血时间:首次给药后 48 小时(第 5 剂前 30 分钟),肾功能不全者延长至 72 小时。

目标谷浓度:普通感染 $10\text{--}15\mu\text{g/mL}$,复杂性 MRSA 感染 $10\text{--}20\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.2 动态用药指导

剂量调整:基于体重、年龄及肌酐清除率(Cockcroft-Gault 公式)计算初始剂量,后续根据 TDM 结果动态调整。

疗程管理:确保疗程 ≥ 7 天,对提前停药病例进行实时预警。

给药途径:严格限制为静脉滴注或腹膜透析,禁止外用或口服。

2.2.3 多学科协作与培训

医师培训:每月开展指南解读会,重点讲解适应症选择、剂量计算及 TDM 时机。培训内容涵盖《万古霉素个体化给药专家共识》的核心要点,并结合实际案例进行讨论。

电子化提醒系统:集成至医院 HIS 系统,自动推送监测时间、剂量调整建议及疗程提醒。系统通过算法分析患者肾功能、体重等参数,生成个性化用药方案。

药师参与查房:每日参与感染科查房,对复杂病例进行个体化用药方案设计,并与医师共同制定治疗目标。

3 研究结果

3.1 处方合理性分析

干预前组 50 例患者中,不合理处方 9 份(18%),主要问题为疗程不足(55.6%)、剂量不当(22.2%)。干预后组不合理处方降至 4 份(8%),处方合格率由 82% 显著提升至 96% ($P=0.016$)。值得注意的是,干预后剂量不当问题占比升至 50% (表 1),提示个体化剂量调整仍需加强。

表 1 干预前后处方不合理原因对比

不合理原因	干预前 (n=9)	干预后 (n=6)
适应症不适宜	1 (11.1%)	1 (25%)
用法用量不适宜	2 (22.2%)	2 (50%)
疗程不适宜	5 (55.6%)	0 (0%)
给药途径不适宜	1 (11.1%)	1 (25%)

3.2 血药浓度监测与达标率

干预前组 44 例静脉用药患者中,仅 15 例(34.1%)接受 TDM,其中 9 例(60%)达标。干预后组 45 例患者中,监测率提高至 71.1% (32/45, $P<0.001$),达标率达 87.5% (28/32, $P=0.035$)。监测率与达标率的同步提升表明,标准化流程结合电子化提醒可显著改善 TDM 执行效率(图 1)。

3.3 临床疗效与安全性

干预前组总有效率为 84% (42/50),干预后组升至 94% (47/50),但差异无统计学意义 ($P=0.109$)。可能因样本量限制,未能反映疗效提升的潜在趋势。不良反应发生

率由 20% (10/50) 显著降至 6% (3/50, $P=0.037$), 其中肾毒性事件减少最为明显 (表 2)。

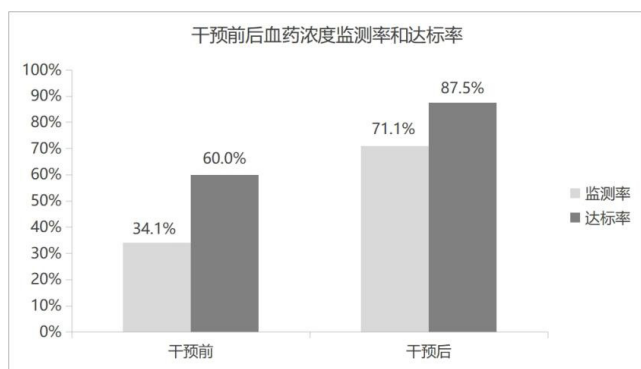


图 1 干预前后血药浓度监测率与达标率对比

表 2 典型不良反应案例分析

不良反应类型	干预前 (n=10)	干预后 (n=3)
肾功能损伤	6 (60%)	1 (33.3%)
肝酶升高	2 (20%)	1 (33.3%)
过敏反应	1 (10%)	1 (33.3%)
血小板减少	1 (10%)	0 (0%)

4 讨论

本研究通过药师主导的闭环管理显著提升了万古霉素的合理应用水平, 其成功经验可归因于三个核心要素: 标准化流程、技术赋能与团队协作。首先, 标准化 TDM 流程的建立明确了适应症、采血时机和目标浓度, 解决了临床实践中常见的“何时监测、如何调整”的困惑。例如, 针对肥胖患者, 本研究将初始剂量计算由传统体重调整改为基于理想体重与肌酐清除率的综合模型, 避免了过量给药风险^[9]。其次, 电子化系统的引入实现了从数据采集到决策支持的全链条优化。系统通过整合电子病历与实验室信息系统, 可自动抓取患者肾功能、体重等参数, 并利用算法实时生成剂量建议。这种技术赋能不仅减少了人为误差, 还通过预警功能(如疗程不足提醒)强化了用药规范性^[10]。值得注意的是, 本研究中剂量不当问题在干预后占比上升至 50%, 提示个体化调整仍需深化。未来可引入群体药代动力学 (PPK) 模型, 结合患者基因多态性 (如 ABCB1 基因型) 预测药物暴露量, 进一步提升精准性。

此外, 药师的多学科协作角色值得深入探讨。在本研究中, 药师不仅参与查房和病例讨论, 还通过定期培训重塑了医师的处方行为。例如, 针对“疗程不足”这一主要问题, 药师结合指南与真实案例, 强调完成 7 天疗程对预防复发的重要性, 并通过系统设置强制提醒功能, 使该问题在干预后完全消除。这种“教育—干预—反馈”的循环模式为其他窄治疗窗药物的管理提供了参考。然而, 基层医院因药学人力资源匮乏, 可能难以复制这一模式。建议通过区域医联体建设, 由三甲医院药师团队提供远程指导, 并开发轻量化的

TDM 辅助工具 (如手机 APP), 以降低技术门槛。

最后, 本研究的局限性也为未来研究指明了方向。例如, 未纳入儿科患者群体, 而儿童因生理特征差异 (如更高的肾小球滤过率) 可能需要不同的监测策略。此外, 人工智能 (AI) 在 TDM 中的应用潜力尚未充分挖掘。已有研究尝试利用机器学习预测万古霉素谷浓度, 但其模型泛化能力仍需多中心数据验证。综上所述, 万古霉素的合理应用需以“制度—技术—人才”三位一体的策略持续推进, 从而实现从经验性用药到精准化治疗的跨越。

5 结论

通过标准化 TDM 流程与药师多维度干预, 万古霉素的处方合格率、监测率及安全性均显著提升。建议医疗机构: ①制度层面: 将 TDM 纳入抗菌药物管理核心指标, 制定奖惩机制; ②团队建设: 建立药师主导的多学科协作团队 (MDT), 涵盖感染科、药剂科及信息科; ③技术支撑: 利用信息化工具实现全程用药监管, 推动数据共享与远程会诊。本研究为万古霉素合理应用提供了实践范本, 后续将深化机制研究并推广至其他窄治疗窗药物。

参考文献

- [1] Liu C, et al. Molecular mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(5): e123-e132.
- [2] Neely MN, et al. Vancomycin pharmacokinetics and dynamics in patients with varying renal function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 1012-1018.
- [3] Matsumoto K, et al. Japanese guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin[J]. *J Infect Chemother*, 2023, 29(1): 1-10.
- [4] Elyasi S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(3): 311-320.
- [5] De Waele JJ, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in Europe: a multicentre survey[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 58(4): 106358.
- [6] 张伟, 李娜. 万古霉素血药浓度监测现状及影响因素分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(3): 312-317.
- [7] Roberts JA, et al. The role of technology in antimicrobial stewardship[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(5): 511-516.
- [8] Li X, et al. Knowledge and attitudes of Chinese clinicians on vancomycin TDM[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 45.
- [9] Zhao W, et al. Dose optimization in obese patients: challenges and strategies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(9): 1105-1118.
- [10] Bauer KA, et al. Impact of clinical decision support systems on vancomycin dosing[J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2022, 79(12): 987-995.