

连续性肾脏替代治疗对危重症患者药物体内清除的影响

王心慧, 刘皈阳*, 周亮, 李翔, 冯春景, 高磊, 王明媚, 张鑫, 卫晋菲

(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

【摘要】 目的: 调研连续性肾脏替代治疗(CRRT)对危重症患者体内药量的影响, 为个体化给药提供依据。方法: 通过院内信息系统收集2012年1月至2015年3月ICU行CRRT患者性别、年龄、次数, CRRT前后血常规、生化指标资料, 分析CRRT对患者基本情况影响; 收集2014年7月至2015年3月ICU行CRRT患者超滤液, 根据患者用药情况, 选择奥美拉唑、奥硝唑、氟康唑、莫西沙星、利奈唑胺为目标药物, 利用高效液相色谱(HPLC)测定含量, 了解CRRT对患者体内药量的影响。结果: 2012年1月至2015年3月共有150名患者在ICU接受CRRT治疗, 其中男性94名, 女性56名, 平均年龄(65±19岁), 行CRRT次数1~28次, 涉及多系统疾病。CRRT前后患者肌酐、ALT、白细胞、血红蛋白呈下降趋势, Na⁺、K⁺、白蛋白变化不明显。2014年7月开始所收集的超滤液经HPLC测定, 奥美拉唑、奥硝唑、利奈唑胺3种药物原型收集较少, 有较低的超滤率; 氟康唑及莫西沙星在所有患者中均显示高的超滤率, 均超过50%。结论: 接受CRRT治疗危重症患者肝肾功能及炎症状态均有不同程度改善。超滤液测定结果提示CRRT可能会增加氟康唑和莫西沙星药物清除率, 有必要调整有关药物剂量; 对奥美拉唑、奥硝唑、利奈唑胺影响较小。

【关键词】 CRRT; 奥美拉唑; 奥硝唑; 氟康唑; 莫西沙星; 利奈唑胺

【中图分类号】 R459.5; R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0048-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.012

Effect of continuous renal replacement therapy on drug elimination in critically ill patients

WANG Xin-hui, LIU Gui-yang*, ZHOU Liang, LI Xiang, FENG Chun-jing, GAO Lei, WANG Ming-mei, ZHANG Xin, WEI Jin-fei

(Medicament and Pharmacology Department, the First Affiliated Hospital of People's Liberation Army General Hospital Beijing 100048 China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on drug elimination in critically ill patients to provide evidence for individual administration. **Methods:** During the period from January 2012 to March 2015, gender, ages, times of CRRT, blood routine, biochemical indexes (before and after CRRT) of patients in ICU, were collected by HIS system, and the effect of CRRT on basic conditions of the patients was analyzed; from July 2014 to March 2015, ultrafiltrate liquids in patients who received CRRT in ICU were collected, according to patients' medication, omeprazole, ornidazole, fluconazole, moxifloxacin, linezolid were chosen as target drugs, drug concentration was determined by high performance liquid chromatography (HPLC), in order to evaluate effect of CRRT on drug elimination. **Results:** From January 2012 to March 2015, 150 patients with an average age of (65±19) years were treated with CRRT, including 94 males and 56 females. Times of CRRT are between 1 and 28, involving multi-system diseases. The change of creatinine, alanine aminotransferase (ALT), white blood cell and hemoglobin in patients undergoing CRRT demonstrated downward trend, and the change of Na⁺, K⁺, albumin were not obvious. Ultrafiltrate liquids were determined by HPLC, prototypes of omeprazole, ornidazole, linezolid were less and ultrafiltrate rates of these drugs were low; meanwhile, rates of fluconazole and moxifloxacin in all patients were high (about 50%). **Conclusion:** Liver and kidney function and inflammatory status of critically ill patients receiving the treatment of CRRT were improved. Drug concentration of the ultrafiltrate liquid suggest that CRRT may increase fluconazole and moxifloxacin drug clearance, it is necessary to adjust the dose of the drug; while the effect of CRRT on omeprazole, ornidazole, linezolidis was less.

【Keywords】 CRRT; omeprazole; ornidazole; fluconazole; moxifloxacin; linezolid

[收稿日期] 2015-12-07

[基金项目] 北京药学会基金2014年研究项目

[作者简介] 王心慧, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13811994568; E-mail: mylife0782@hotmail.com

[通讯作者] *刘皈阳, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66867081

连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 经过 30 多年的摸索与实践, 其临床应用范围日益扩大, 已不再仅限于替代肾脏功能, 在严重感染、创伤、中毒及多器官功能衰竭等危重症的救治中, 发挥了传统药物治疗无法比拟的作用。

危重症患者病情涉及多方面, 状况复杂, 其药物治疗具有联用品种多、发生药物相互作用及不良反应的几率大、给药途径多 (以静脉为主)、治疗效果监测难等特点^[1]。加之危重症患者生化指标的个体差异较正常人更大, 因此治疗期间对危重症患者除了给予临床多系统连续监护外, 对其用药剂量及速率用药疗效、药物浓度及各种生化指标反应进行密切关注, 进行监测, 做到用药个体化, 有利于尽快改善患者病情。

1 方法

1.1 患者信息及超滤液收集

通过 HIS 系统收集解放军总医院第一附属医院 2012 年 1 月至 2015 年 3 月 ICU 行 CRRT 患者性别、年龄、CRRT 次数, CRRT 前后血常规、生化指标等一般情况资料, 了解 CRRT 对常见指标的影响。收集 2014 年 7 月至 2015 年 3 月 ICU 行 CRRT 患者超滤液, 每次 CRRT 开始时取样, 取样时间点以机器超滤液集满报警点为准, 取样后入 -20°C 冰箱保存, 同时统计患者用药情况。

1.2 确定目标药物

针对本院 CRRT 危重症患者多数存在感染同时并发应激性溃疡或消化道出血的情况, 选定奥美拉唑、奥硝唑、氟康唑、莫西沙星、利奈唑胺为目标药物, 使用高效液相色谱 (HPLC) 方法测定使用该药物患者超滤液中药物浓度。

1.3 液相色谱条件

色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C18 (4.6 mm \times 150 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水 (40:60); 流速: 1.0 mL \cdot min⁻¹; 检测波长分别为奥美拉唑 (302 nm)、奥硝唑 (318 nm)、氟康唑 (260 nm)、莫西沙星 (293 nm)、利奈唑胺 (254 nm); 进样量均为 10 μL 。

1.4 对照品溶液的制备

精密称取奥美拉唑对照品 20.12 mg 至 100 mL

容量瓶中, 用超纯水稀释制得 201.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备溶液。然后精密量取上述对照品储备液 10 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 20.12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的奥美拉唑对照品溶液。

精密称取奥硝唑对照品 19.98 mg 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 199.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备溶液。然后精密量取上述对照品储备液 10 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 19.98 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的奥硝唑对照品溶液。

精密称取氟康唑对照品 19.96 mg 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 199.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备溶液。然后精密量取上述对照品储备液 10 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 19.96 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的氟康唑对照品溶液。

精密称取盐酸莫西沙星对照品 20.13 mg 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 201.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备溶液。然后精密量取上述对照品储备液 10 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 20.13 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的盐酸莫西沙星对照品溶液。

精密称取利奈唑胺对照品 19.99 mg 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 199.9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备溶液。然后精密量取上述对照品储备液 10 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用超纯水稀释制得 19.99 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的利奈唑胺对照品溶液。

1.5 供试品制备

-20°C 冷冻保存患者超滤液样本, 4°C 解冻 4 h, 混匀取样 2 mL, 编号后再次 -20°C 冷冻, 随后放入冷冻干燥机干燥 24 h, 100 μL 蒸馏水溶解, 离心过滤后将过滤液放入液相样品管中制成供试液 (图 1)。

2 结果

2.1 患者基本情况

2012 年 1 月至 2015 年 3 月本院共有 150 名患者在 ICU 接受 CRRT 治疗, 其中男性 94 名, 女性 56 名, 平均年龄 (65 ± 19) 岁。患者行 CRRT 次



图 1 CRRT 患者超滤液样本处理流程

数在1~28, 涉及消化、呼吸、泌尿、神经等多系统疾病。所有患者均存在不同程度感染或肝肾功能不全, 用药以抗菌药物为主。

从总体来看, CRRT前后患者肌酐、ALT、白细胞、血红蛋白均呈现下降趋势, Na⁺、K⁺、白蛋白变化不明显(表1)。

2.2 超滤液收集结果

收集2014年7月至2015年3月17例患者超滤液样本共851管。

2.3 超滤液药物浓度

采用HPLC法测定奥美拉唑、奥硝唑、氟康唑、利奈唑胺及莫西沙星在674管超滤液样本中浓度, 计算得出不同药物在行CRRT治疗不同患者超滤液中累计收集药量如下:

2.3.1 奥硝唑 4例行CRRT治疗并使用奥硝唑患者超滤液中(图2), 7号患者累计收集奥硝唑量最多为164.21 mg(图2D), 其次为20号患者13.56 mg(图2B), 其余两例分别为12.92 mg(图2C)、9.73 mg(图2A)。

2.3.2 氟康唑 3例使用氟康唑患者行CRRT治疗后超滤液中均检测到氟康唑(图3), 4号患者累计收集药量196.40 mg(图3A), 7号患者为7 008.92 mg(图3B), 8号为372.34 mg(图3C)。

2.3.3 利奈唑胺 使用利奈唑胺患者有2例(图4), 其超滤液累计收集利奈唑胺分别为1 552.40 mg(图4A)及575.20 mg(图4B)。

2.3.4 莫西沙星 5例使用莫西沙星患者行CRRT治疗后超滤液累计收集量见图5。7号及11号患者分别进行了2次CRRT治疗, 两次间隔均>7 d, 其中7号患者两次分别收集130.39 mg与3 571.55 mg(图5A B); 11号分别为1 136.48 mg(图5E)与783.35 mg(图5F); 在累计分别给予莫西沙星800 mg治疗后, 2号及8号患者超滤液中药物量为552.52 mg(图5C)与374.1 mg(图5D); 图5G所示患者超滤液中莫西沙星含量为803.69 mg。

2.3.5 奥美拉唑 4例使用奥美拉唑患者共收集67个超滤液样本, 均未检出奥美拉唑存在。

2.4 药物超滤率分析

计算5种药物超滤率: 超滤率 = (累计超滤收集药量 / 累计给药量) × 100%, 汇总见表2。

由表2中数据可知, 奥美拉唑药物原型在超滤液中未检出, 奥硝唑、利奈唑胺两种药物原型在超滤液中检出浓度较低, 并有较低的超滤率, 分别为2.39% ± 0.98%, 9.17% ± 1.67%。而氟康唑、莫西沙星在使用患者中超滤率均较高, 两种药物的平均超滤率都超过50%。

表1 CRRT患者治疗前后生化指标比较 .n=150, $\bar{x} \pm s$

年龄组 别(岁)	肌酐 μmol/L		(ALT)u/L		白蛋白 g/L		钠 Na ⁺ mmol/L		钾 K ⁺ mmol/L		白细胞 × 10 ⁹ /L		血红蛋白 g/L	
	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后	CRRT前	CRRT后
≤ 30	313.68 ± 23.72	286.20 ± 22.05	114.27 ± 39.79	80.86 ± 30.01	29.88 ± 0.48	30.55 ± 0.60	143.56 ± 1.77	143.02 ± 1.86	3.83 ± 0.10	3.87 ± 0.09	12.2 ± 1.45	11.94 ± 1.43	82.3 ± 4.32	80.34 ± 4.25
31~45	234.8 ± 13.40	229.72 ± 12.32	48.19 ± 11.40	39.14 ± 6.56	30.82 ± 0.66	31.19 ± 0.70	136.7 ± 0.72	137.15 ± 0.93	4.11 ± 0.09	4.01 ± 0.09	17.1 ± 1.34	16.27 ± 1.38	73.7 ± 1.87	74.08 ± 1.20
46~60	335.7 ± 17.99	326.61 ± 16.91	77.88 ± 32.52	51.78 ± 20.53	29.03 ± 0.40	29.00 ± 0.40	138.3 ± 0.56	138.70 ± 0.59	4.15 ± 0.07	4.14 ± 0.07	12.7 ± 0.69	12.04 ± 0.63	76.6 ± 1.26	75.98 ± 1.40
61~75	263.1 ± 11.05	254.61 ± 10.73	74.00 ± 38.84	66.80 ± 40.40	30.76 ± 0.45	30.77 ± 0.42	138.3 ± 0.50	138.07 ± 0.46	4.24 ± 0.06	4.18 ± 0.06	14.2 ± 0.67	13.73 ± 0.67	81.3 ± 1.33	80.82 ± 1.37
> 75	197.6 ± 7.20	193.49 ± 7.14	30.59 ± 6.19	29.47 ± 5.11	29.02 ± 0.29	29.21 ± 0.34	139.9 ± 0.35	139.35 ± 0.33	4.23 ± 0.09	4.15 ± 0.04	13.3 ± 0.61	12.62 ± 0.38	75.3 ± 0.86	75.08 ± 0.83

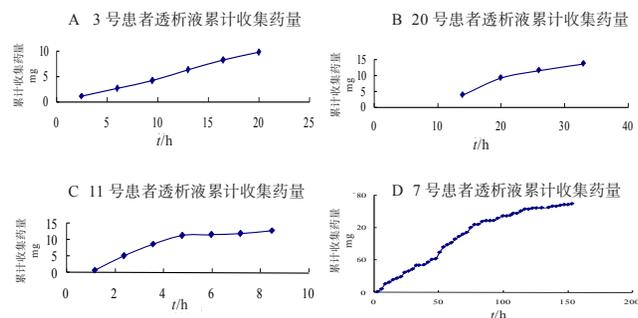


图2 奥硝唑在行CRRT治疗不同患者超滤液中累计收集药量(mg)

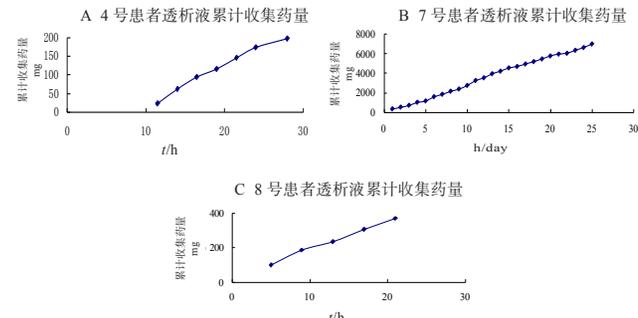


图3 氟康唑在行CRRT治疗不同患者超滤液中累计收集药量(mg)

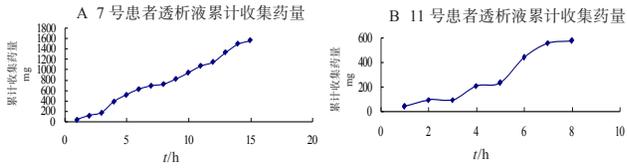


图 4 利奈唑胺在行 CRRT 治疗不同患者超滤液中累计收集药量 (mg)

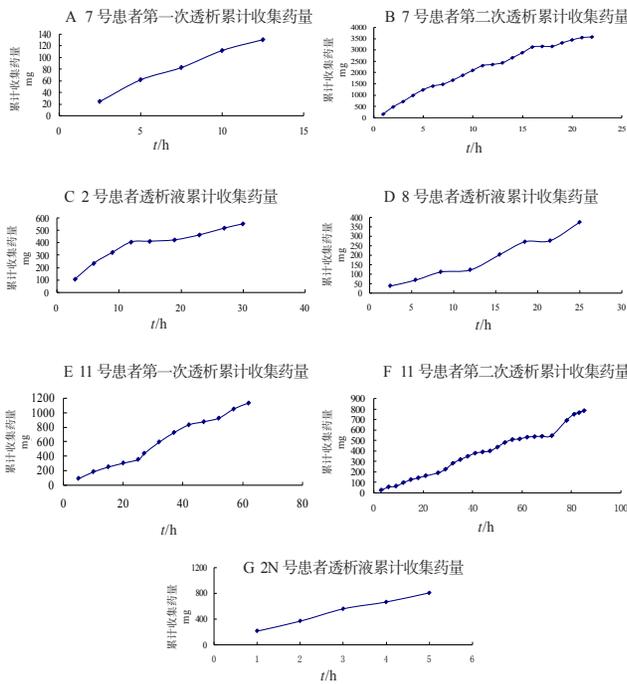


图 5 莫西沙星在行 CRRT 治疗不同患者超滤液中累计收集药量 (mg)

3 讨论

目前 CRRT 已在危重症患者治疗中得到广泛应用, 在替代肾功能及减轻炎症反应方面起到重要作用。患者在接受 CRRT 治疗时会引起药物体外清除, 其清除方式区别于体内生理性肾功能清除, 因此研究药物在超滤液中损失剂量, 估算患者损失药量, 可以提高药物有效性同时节省药费。

2012 年至 2014 年 7 月本院 ICU 共 133 名患者接受 CRRT 治疗, 从总体趋势来看, 接受 CRRT 治疗患者可减轻炎症反应 (白细胞总数下降), 改善危重情况下肝肾功能, 这与 CRRT 通过弥散及对流方式清除血液中多余水分、电解质及中小分子物质 (肌酐等), 并可清除部分炎症因子功能有关 [2]。但是同时发现其对患者血红蛋白有一定不良影响, 由于涉及年龄、性别、原发病及并发症等多重因素影响, 目前数据暂不能对 CRRT 治疗效果做出统计

表 2 不同药物在不同 CRRT 患者中的超滤累计收集药量与超滤率. $n=674$ (超滤液样本数)

药品名称	患者编号	累计超滤收集药量 (mg)	累计给药量 (mg)	超滤率 /%	平均超滤率 /% ($\bar{x} \pm s$)
奥美拉唑	4	0	160	0	0
	11	0	40	0	
	7	0	120	0	
	8	0	760	0	
奥硝唑	3	9.73	500	1.95	2.39 ± 0.49
	20	13.56	1 000	1.36	
	11	12.92	500	2.58	
	7	164.21	4 500	3.65	
氟康唑	4	196.40	400	49.10	71.73 ± 11.01
	7	7 008.92	9 600	73.01	
	8	372.34	400	93.08	
利奈唑胺	7	1 552.40	15 000	10.35	9.17 ± 0.83
	11	575.20	7 200	7.99	
莫西沙星	7 (1)	130.39	400	32.60	54.57 ± 7.92
	7 (2)	3 571.55	6 000	59.53	
	2	552.52	800	69.07	
	8	374.10	800	46.76	
	11 (1)	1 136.48	1 200	94.71	
	11 (2)	783.35	2 000	39.17	
	2 N	803.69	2 000	40.18	

学评估。

本次研究收集超滤液的患者, 其治疗药物主要是抗感染以及防治应激性溃疡药物, 因此重点监测奥美拉唑、奥硝唑、氟康唑、莫西沙星、利奈唑胺五种药物。CRRT 时影响药物清除的因素主要有药物分子量、蛋白结合率、表观分布容积及 CRRT 膜筛选系数、模式与参数等因素 [3]。

奥美拉唑是一种胃酸分泌抑制剂, 可选择性、非竞争性地抑制壁细胞膜中的质子泵 (H^+-K^+-ATP 酶), 从而阻断胃酸分泌终端步骤, 产生强效、剂量依赖性抑制胃酸分泌作用。临床广泛应用于危重症患者的应激性溃疡预防及消化道出血治疗。奥美拉唑入血后主要和血浆蛋白结合, 其结合率为 95%~96%, 在体内完全被肝微粒体 CYP 系统催化而迅速氧化代谢, 至少有 6 种代谢产物, 72%~80% 的代谢物经肾排泄, 另有 18%-23% 的代谢物随粪便排出。此次检测超滤液 64 样本未检测出其原型药物, 考虑与此相关。

本次研究中如表 2 显示 3 名患者透析率均在 49% 以上, 提示行 CRRT 治疗患者应增加氟康唑剂

量。氟康唑为治疗真菌感染的重要药物，约有80%以原形从肾脏排出，在患者肾功能不全情况下易发生蓄积，因此肾功能不全患者建议减少给药剂量。而有研究^[4]显示，急性肾功能衰竭伴严重真菌感染患者，接受CRRT后可清除大部分氟康唑，在CVVHD模式下清除能力甚至超过肾功能正常下对氟康唑的清除，因此在此类患者进行CRRT治疗时，应增加氟康唑剂量。急性肾损伤行低效血滤危重症病人也建议每日使用大于200 mg 氟康唑^[5]，此两项研究显示结果与本研究一致。

利奈唑胺为人工合成唑烷酮类抗生素，用于治疗革兰阳性菌引起的感染，对部分耐万古霉素阳球菌也有作用。本研究针对利奈唑胺的超滤液分析显示，3名患者透析率均在10%以下，提示CRRT对此种药物影响不明显。Mauro等^[6]也发现对坏死性筋膜炎和慢性肾功能衰竭急性发作而接受CRRT治疗的患者其清除率无太大变化，给药剂量不需调整。在CVVHF及CVVHDF模式下，利奈唑胺药代动力学虽有明显不同，利奈唑胺常规剂量（600 mg q12h）仍可达到所推荐的最低抑菌浓度^[7]。

通过对5名使用莫西沙星患者超滤液分析，发现莫西沙星透析通过率均在32.59%以上，最高达94.71%，损失量较大。有研究指出在有高MIC₉₀值病原体感染同时进行高流量血滤治疗情况下，莫西沙星每日400 mg的标准剂量是不够的^[8]，此种情况下使用莫西沙星时应增加给药剂量。

奥硝唑进入体内主要经肝脏代谢，以游离或结合代谢产物的形式随尿排泄，不足4%以药物原型排泄。本研究4名使用奥硝唑的患者透析率在0.96%~3.65%之间，由于此次测定的为药物原型，因此未出现明显影响。

综上所述，接受CRRT治疗的危重症患者肝肾功能及炎症状态均有不同程度改善。CRRT可能会

极大提高氟康唑及莫西沙星药物清除率，有必要调整有关药物剂量，以此保证药物治疗有效性；本研究未发现CRRT对奥美拉唑、奥硝唑、利奈唑胺体内药量有明显影响。本研究因病种及病例数所限，在药物有效剂量方面尚未提供有效参考，有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 李旭 危重症患者用药的监测与护理临床护理[J]. 2012, 2(10):151-152.
- [2] Grazian I G, Bordone G, Bellato V, et al. Continuous renal replacement therapy reduces the systemic and pulmonary inflammation induced by venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model[J]. Artificial organs, 2014, 38(3):215-223.
- [3] 姜利 持续性肾脏替代治疗的药物剂量调整[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(6):426-428.
- [4] Muhl E, Martens T, Iven H et al. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56(9-10):671.
- [5] Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J et al. Pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients with acute kidney injury receiving sustained low-efficiency diafiltration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(2):192-195.
- [6] Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K et al. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(6):e83-86.
- [7] Roser C, Muller L, Wallis S C, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2):464-470.
- [8] Zhang L, Li L, Shi W et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in critically ill patients with impaired renal function undergoing pulse high-volume haemofiltration[J]. J Antimicrobial agents, 2013, 42(6):244-249.