

万古霉素血药浓度监测在心脏外科术后感染患者中的应用

潘灵爱, 黄晓波

(四川省医学科学院 四川省人民医院 重症医学科, 成都 610072)

【摘要】目的:通过监测危重心脏外科术后感染患者的万古霉素血药浓度, 分析万古霉素体内浓度达标情况、影响因素、临床疗效及肾毒性发生率。**方法:**采用前瞻性研究方法, 选择2014年8月至2017年5月收入四川省人民医院外科ICU的心脏术后可疑或者确诊为革兰阳性菌感染并使用万古霉素治疗的患者168例, 根据患者的基础肌酐清除率分为A组(肾功能不全组, 肌酐清除率 $<50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)和B组(肌酐清除率 $\geq 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$), 于用药第4次前采血送检, 高效液相色谱分析法监测药物谷浓度, 并分析患者年龄、性别、感染部位、病原学、治疗期间肾功能不全发生率、疗效等资料。**结果:**共纳入合格患者168例, 其中A组96例, B组72例。两组的有效达标率($10\sim 20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)为52.1%和61.1%, 浓度过低比率分别为18.7%和22.2%, 浓度过高比率分别为29.2%和16.7%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示, 年龄、肌酐清除率、血液净化、液体平衡情况、给药剂量是影响谷浓度的主要因素。A组达标时间明显长于B组[(5.5 ± 1.2)d vs (2.9 ± 1.4)d], 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组的临床疗效及不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**根据《万古霉素应用中国专家共识》给药后达到目标浓度范围的患者比例仍然较低, 尤其是肾功能不全患者达标时间延长, 需多次调整剂量才能达到目标浓度。但根据浓度监测指导治疗基本可以预防肾毒性的发生, 具有较好的临床疗效。

【关键词】 万古霉素; 谷浓度; 肾毒性; 临床疗效

【中图分类号】 R978.1; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0046-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.010

Application of plasma concentration monitoring of vancomycin in patients with postoperative cardiac surgery

PAN Ling-ai, HUANG Xiao-bo

(Department of Intensive Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the vancomycin concentration, the influencing factors, clinical efficacy and the incidence of nephrotoxicity by monitoring the concentration of vancomycin in patients with severe cardiac surgery. **Methods:** A prospective study was conducted. Data of 168 patients who were suspected or diagnosed and used vancomycin during August 2014 and May 2017 were collected and analysed. According to the endogenous creatinine clearance rate (Ccr), the patients were divided into two groups: group A ($\text{Ccr} < 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) and group B ($\text{Ccr} \geq 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$). After the third dose, according to the 2011 vancomycin expert consensus, The plasma concentration of the drug was monitored by high performance liquid chromatography (HPLC), and the age, sex, site of infection, pathogenicity, incidence of renal insufficiency during treatment, and efficacy were analyzed. **Results:** A total of 168 patients were included, 96 patients in group A and 72 patients in group B. The effective rates ($10\sim 20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) were 52.1% and 61.1%, respectively. In group A, about 18.7% of the concentrations were too low with 29.2% having high concentrations. In group B, about 22.2% of the concentrations were too low with 16.7% having high concentrations. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age, creatinine clearance, blood purification, liquid balance, the dose were the main factors affecting the concentration. It took more times to reach the target as (5.5 ± 1.2) days in group A and (2.9 ± 1.4) days in group B, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in clinical efficacy and adverse drug reactions ($P>0.05$). **Conclusion:** According to expert opinion, the proportion of patients reaching the target concentration range after administration is still low, especially in patients with

[收稿日期] 2018-03-23

[基金项目] 四川省医学会重症医学专项科研课题 (2015ZZ001)

[作者简介] 潘灵爱, 女, 主治医师; 研究方向: 重症心脏围手术期管理, 重症超声, 血液净化等; Tel: 13550062716; E-mail: panlingai2004@163.com

renal insufficiency. The dose should be adjusted several times to reach the target concentration. However, we can prevent the occurrence of nephrotoxicity according to the concentration adjustment, and have a better clinical efficacy.

【Key words】 vancomycin; valley concentration; nephrotoxicity; clinical efficacy

万古霉素属三环糖肽类抗生素,是目前临床上经验性治疗耐药革兰阳性菌(G^+ 菌)的主要药物,尤其是对心脏外科术后患者,由于体外循环、瓣膜置换、全身多种导管、感染性心内膜炎等因素,是耐药阳性菌感染的高危人群。但随着万古霉素的广泛应用,耐药性增加成为不容忽视的问题。2009年美国《万古霉素治疗成人金黄色葡萄球菌感染的治疗监测实践》指出,万古霉素的有效谷浓度为 $10\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上,对于危重症患者的谷浓度应该维持在 $15\sim 20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[1],2011年《万古霉素应用中国专家共识》也做出相应推荐^[2]。药物谷浓度的增加会增加肾毒性等不良反应,尤其是心脏外科术后患者本身存在心肾综合征、术后低心排等导致急性或慢性肾功能不全的高危因素^[3-5],故万古霉素的应用安全性显得尤为重要。本研究旨在通过监测危重心脏外科术后感染患者的万古霉素血药浓度,分析万古霉素浓度达标情况、影响因素、临床疗效及肾毒性发生率。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2014年8月至2017年5月收入四川省人民医院(以下简称我院)外科ICU的心脏术后可疑或者确诊为 G^+ 菌并使用万古霉素治疗的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②高度怀疑或确诊为 G^+ 菌感染患者;③使用万古霉素并进行规律监测的患者。排除标准:①万古霉素过敏患者;②联合使用其他肾毒性药物如氨基糖苷类、两性霉素B、抗结核药等;③肾功能重度受损患者(肌酐清除率 $< 10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$);④妊娠或哺乳期妇女。本研究符合医学伦理标准[批件号:2014伦审药临字第(49)号],并获得患者或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 对纳入的患者根据在使用万古霉素前的肌酐水平分为A组(肾功能不全组,肌酐清除率 $< 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)和B组(肌酐清除率 $\geq 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)。根据万古霉素(稳可信,美国礼来公司,每支0.5g)说明书给药,具体方法式如下:

B组患者给药剂量为 1g , $\text{q}12\text{h}$;A组中肌酐清除率 $20\sim 50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者给药剂量为 0.5g , $\text{q}12\sim 24\text{h}$;肌酐清除率 $10\sim 20\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者给药剂量为 0.5g , $\text{q}24\sim 48\text{h}$;肌酐清除率 $< 10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者给药剂量为 0.5g , $\text{q}48\sim 96\text{h}$ 。药物均溶于 100mL 生理盐水,使用微量泵泵入,每组持续 2h 。在使用满3次后,第4次用药前采血,以高效液相色谱法测定谷浓度,并在每周一、三、五复查并随时调整药物剂量使其达到 $15\sim 20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。所有患者使用万古霉素前后均留取可疑部位的病原学标本(血、痰液、引流液、深静脉导管血及尖端、透析导管血及尖端、尿液等)送培养。

1.2.2 临床疗效评价 参照《抗菌药物临床研究指导原则》,痊愈指症状、体征、实验室检查及病原学均恢复正常;显效指病情好转,但上述指标有1项未恢复正常;好转指病情改善,但未满足显效标准;无效指病情无改善甚至加重。

1.2.3 肾毒性评价 应用万古霉素后多次监测肌酐持续升高(增加 $0.5\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 或较基础值升高 $\geq 50\%$),且不能用心功能加重导致肾功能不全等原因解释^[1]。

1.2.4 统计学方法 计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行统计描述,满足正态分布,组间比较采用独立样本的 t 检验,患者人口学特征计数资料采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析万古霉素谷浓度的影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

最终纳入的168例患者中,均有不同程度的可疑或确诊的耐药 G^+ 菌肺部、血行性、瓣膜或伤口及纵隔感染。其中A组96例,B组72例。疾病情况:风湿性心瓣膜病102例,感染性心内膜炎32例,先天性心脏病5例,冠脉搭桥术后12例,主动脉夹层术后17例。使用万古霉素前有48例患者分离出 G^+ 菌,其中金黄色葡萄球菌22株,表皮葡萄球菌20株,屎肠球菌4株,粪肠球菌2株。两组患者的一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 患者一般资料

基本信息	A 组 (n=96)	B 组 (n=72)
性别(男/女)	52/44	38/34
年龄(岁)	54.5 ± 9.2	53.6 ± 8.9
APACHE II 评分	12.7 ± 4.1	11.9 ± 4.8
白蛋白水平(g·L ⁻¹)	29.3 ± 4.8	30.1 ± 3.4

注: APACHE II 评分: 急性生理与慢性健康评分

2.2 万古霉素血药浓度达标率

初次测量结果显示万古霉素谷浓度达标不甚理想。A 组和 B 组的有效达标率 (10 ~ 20 mg·L⁻¹) 分别为 52.1% 和 61.1%, 浓度过低比率分别为 18.7% 和 22.2%, 浓度过高比率分别为 29.2% 和 16.7%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。可见 A 组血药浓度过高的发生比率较高。

表 2 两组患者初始测量万古霉素血药浓度达标情况 [n (%)]

万古霉素谷浓度 (mg·L ⁻¹)	A 组 (n=96)	B 组 (n=72)
< 10	18 (18.7)	16 (22.2)
10 ~ 20	50 (52.1)	44 (61.1)
> 20	28 (29.2)	12 (16.7)

2.3 达标时间

对未达标的患者进行剂量调整, 使其达到目标浓度, 发现两组患者达标时间间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。肾功能较差的 A 组平均达标时间为 (5.5 ± 1.2) d, 较 B 组 (2.9 ± 1.4) d 显著增加, 更难以调整万古霉素的用量。

2.4 细菌清除率及临床疗效

两组共检出 48 例 G⁺ 菌, 其中 A 组 29 例, B 组 19 例, 分别占 30.2% 和 26.4%。经过治疗后 A 组检出 5 例, B 组检出 2 例, 细菌清除率分别为 83.0% 和 89.4%。说明经过剂量调整, 两组均能获得较高的清除率。两组患者中, A 组患者的有效例数为 89 例, 有效率为 92.3%; B 组患者的有效例数为 67 例, 有效率为 93.1%。两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 9.9$, $P > 0.05$)。

2.5 肾毒性

两组患者中共发生 5 例可疑的万古霉素导致的肾功能不全, 表现为肌酐、尿素氮进行性升高, 尿量减少。其中 A 组 3 例, B 组 2 例, 中途换药为利奈唑胺或者替考拉宁继续治疗后好转。但这几例患

者也不能排除是否为感染导致的肾功能损伤加重。

2.6 影响因素分析

在 3 次血药浓度监测后, 将研究对象分为达标组 (血药浓度 > 15 mg·L⁻¹) 和未达标组 (血药浓度 < 15 mg·L⁻¹), 并统计两组的年龄、急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分)、白蛋白水平、肌酐清除率、血液净化时间、液体平衡量、给药剂量。见表 3。

表 3 血药浓度监测参数 ($\bar{x} \pm s$)

项目	未达标组	达标组	P 值
血药浓度	8.3 ± 3.1	17.3 ± 2.9	< 0.01
年龄(岁)	53.6 ± 7.8	52.9 ± 8.3	> 0.05
APACHE II 评分(分)	13.2 ± 3.9	11.8 ± 2.1	< 0.05
白蛋白(g·L ⁻¹)	27.5 ± 5.2	28.1 ± 2.8	> 0.05
Ccr(mL·min ⁻¹)	97.2 ± 11.6	77.3 ± 9.6	< 0.05
血液净化(h)	74.2 ± 20.5	69.9 ± 18.3	> 0.05
液体平衡(mL)	3.4 ± 1532.4	700.4 ± 1003.5	< 0.01
给药剂量(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	18.5 ± 8.3	29.3 ± 7.2	< 0.05

注: APACHE II 评分: 急性生理与慢性健康评分

对可能影响万古霉素血药谷浓度的因素进行 Logistic 回归分析, 分别纳入性别、年龄、APACHE II 评分、白蛋白水平、肌酐清除率、是否进行血液净化、液体平衡、给药剂量等参数, 发现年龄、肌酐清除率、血液净化、液体平衡情况、给药剂量是影响谷浓度的主要因素, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而性别、APACHE II 评分、白蛋白水平则无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 万古霉素血药浓度未达标因素的 Logistic 分析

项目	B	SE	Wald χ^2 值	P 值
年龄	0.748	0.173	17.370	0.018
性别	1.105	0.792	2.134	0.237
APACHE II 评分	0.001	0.003	2.684	0.149
白蛋白	0.253	0.642	1.846	0.216
Ccr	0.038	0.021	7.984	0.006
血液净化	0.753	0.275	8.532	0.009
液体平衡	0.098	0.038	7.836	0.023
给药剂量	0.382	0.532	9.382	0.007

3 讨论

从本研究可以看出, 虽然按照指南和专家共识用药, 但初次监测的谷浓度达标率仅为 52.1% 和 61.1%, 仍有近一半患者不能达标, 这可能与危重

症患者的特殊性有关。抗生素的 PK/PD 所受影响因素较多,如年龄、性别、体重、组织水肿程度、肝肾功能、白蛋白水平、血液净化的治疗量和膜材料、抗生素的给药剂量、是否有药物协调作用等,尤其是危重症心功能不全患者,水肿、低蛋白血症、多种肾功能损伤高危因素、用药复杂,使得抗生素的代谢变得更为复杂。本研究经多重回归分析发现,年龄、肌酐清除率、血液净化、液体平衡情况、给药剂量是影响谷浓度的主要因素。也有研究发现,患者的年龄、体质量、白蛋白水平、肌酐清除率是影响万古霉素血药浓度的主要因素^[6]。可见在用药过程中,我们需要尤其关注患者年龄、肌酐清除率等因素。本研究中,肌酐清除率低的 A 组初次测谷浓度偏高者比率更高,说明肾功能不全患者血药浓度更容易超过目标浓度且调整万古霉素血药浓度至目标浓度的时间更长,其中也有可能是因为血液净化影响了药物代谢,无论是血液净化的治疗剂量还是膜材料问题,都有可能影响抗生素的排出,也说明了肾功能不全患者代谢的复杂性,临床医生更需引起重视。

关于万古霉素引起肾损伤的机制一直不甚明确。有研究表明其肾毒性和药物的纯度有关^[7],也有研究表明可能与其他药物如氨基糖苷类、利尿剂、合并使用的升压药有关^[8],危重症患者的严重感染本身就可能导致包括肾功能在内的多器官功能不全。随着细菌耐药增多及万古霉素最低抑菌浓度的漂移,万古霉素的推荐目标浓度已从 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高到 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[9],对于 MIC 值超过 1 的患者,谷浓度要达到 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 才能达到治疗目标,因为浓度过低也是诱发细菌耐药的原因之一。本研究发现,两组患者初始血药浓度未达标者占小半数,具有诱发耐药和临床疗效不足的巨大风险。经过谷浓度指导的药物调整,两组经过 $(5.5 \pm 1.2) \text{ d}$ 和 $(2.9 \pm 1.4) \text{ d}$ 最终达到治疗有效率分别为 92.3% 和 93.1%,具有较好的治疗效果,细菌清除率分别为 83.0% 和 89.4%,且在治疗过程中,5 例可疑的万古霉素导致的肾功能不全患者(表现为肌酐、尿素氮进行性升高,尿量减少)换药为利奈唑

胺或者替考拉宁继续治疗后好转。可见,即使出现药物相关的肾损伤,及时更换药物、控制原发病,肾功能是能够好转的。

综上所述,万古霉素在心脏外科术后的人群中,尤其是高龄、肌酐升高的患者中,更应加强浓度监测。通过谷浓度监测来指导药物调整,最终都能取得较好的临床效果。但本研究是一个单中心回顾性研究,尚存在很多影响试验结果的因素,尚需多中心对照研究来证实。

【参考文献】

- [1] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66 (1): 82-98.
- [2] 佚名. 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(8):561-573.
- [3] 汪复, 朱德妹, 胡付品等. 2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(5):321-329.
- [4] 邱志宏, 高占红, 王绍志, 等. 心肾功能对万古霉素的清除率影响分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9):825-829.
- [5] 张琴, 卓超, 肖书念等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的万古霉素最低抑菌浓度漂移研究 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35 (23):2513-2515.
- [6] 高雪花, 曹雯, 李培杰. 万古霉素血药谷浓度监测在 ICU 患者中的应用 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(6):528-532.
- [7] 林东昉, 吴菊芳, 张婴元, 等. 利奈唑胺与万古霉素治疗革兰阳性菌感染的随机、双盲、对照、多中心临床试验 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(1):10-17.
- [8] Minejima E, Choi J, Beringer P, et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7):3278-3283.
- [9] Rybak M J, Lmaestro B M, Rotscahfer J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-system Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 (3): 325-327.