肾功能亢进对万古霉素血药浓度的影响分析Δ

熊婉娟[1,2*],武华军[1,2],杨秋香[1,2],朱　丽[1,2],王菁菁[1,2],吴金虎[1,2],郭婷婷[1,2#](1.武汉市第三医院药学部,武汉　430061;2.武汉市重症感染个体化诊疗临床医学研究中心,武汉　430061)

中图分类号　R978.1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)10-1206-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.011

摘　要　目的:通过对使用万古霉素并行药物浓度监测的患者进行统计分析,探讨肾功能亢进(ARC)的独立危险因素及其对万古霉素血药浓度的影响。方法:回顾性分析2018年3月至2022年1月该院51例使用万古霉素抗感染治疗并行药物浓度监测的患者,采用Excel软件收集患者性别、年龄、身高等基本信息以及用药前后肌酐、感染指标。并根据肌酐清除率≥130 mL/(min·1.73 m^2)将患者分为肾功能亢进组(12例)和肾功能正常组(39例),使用SPSS 25.0等软件对患者基线资料进行分析。结果:两组患者的年龄、肌酐清除率和万古霉素血药浓度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均发生颅脑损伤6例,组间颅脑损伤发生情况的差异有统计学意义($P<0.05$)。对年龄、颅脑损伤等因素进行Logistic分析发现,年龄是患者发生ARC的独立风险因素($P\leq0.001$)。结论:年龄是患者发生ARC的独立危险因素,而ARC可导致万古霉素血药浓度降低,临床应早期进行筛查并识别出ARC,优化万古霉素个体化给药方案,在提高临床疗效的同时减少药品不良反应的发生。

关键词　肾功能亢进;万古霉素;血药浓度;治疗药物监测

Effects of Renal Hyperfunction on the Blood Concentration of VancomycinΔ

XIONG Wanjuan[1,2], WU Huajun[1,2], YANG Qiuxiang[1,2], ZHU Li[1,2], WANG Jingjing[1,2], WU Jinhu[1,2], GUO Tingting[1,2](1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430061, China; 2. Wuhan Clinical Medical Research Center for Individualized Diagnosis and Treatment of Severe Infections, Wuhan 430061, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: By statistically analyzing the patients received vancomycin with parallel drug concentration monitoring, so as to explore the independent risk factors of augmented renal clearance (ARC)) and its effects on the blood concentration of vancomycin. METHODS: Totally 51 patients received vancomycin for anti-infective treatment with drug concentration monitoring in the hospital from Mar. 2018 to Jan. 2022 were retrospectively analyzed, the general information including gender, age and height, the indicators of creatinine and infection before and after drug administration were collected by using Excel. The patients were divided into renal hyperfunction group (12 cases) and normal renal function group (39 cases) according to creatinine clearance ≥130 mL/(min·1.73 m^2), and the baseline information of the patients was analyzed by using SPSS 25.0 software. RESULTS: The differences in ages, creatinine clearance rates and blood concentrations of vancomycin between two groups were statistically significant ($P<0.05$). There were 6 cases of craniocerebral injury occurred in both groups, with statistically significant inter-group difference ($P<0.05$). Logistic analysis on age and craniocerebral injury showed that age was an independent risk factor for the occurrence of ARC ($P\leq0.001$). CONCLUSIONS: Age is an independent risk factor for the occurrence of ARC, and ARC can lead to decreased blood concentration of vancomycin, ARC screening and identification should be conducted early, so as to optimize individualized dosing regimen of vancomycin and improve clinical efficacy while reducing the incidence of ADR.

KEYWORDS　Augmented renal clearance; Vancomycin; Blood Concentration; Therapeutic drug monitoring

万古霉素属于糖肽类抗菌药物,主要通过干扰细菌细胞壁合成来达到抗菌目的,是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、肠球菌等所致重症感染的一线用药[1]。根据《万古霉素临床应用中国专家共识》[2],万古霉素谷浓度建议保持在10~15 mg/L,对于重度感染患者应保持在10~20 mg/L。因其治疗窗口窄,用药不当可能导致治疗失败或者发生药品不良反应,尤其是引起急性肾损伤[3-4]。因此,监测其血清药物浓

Δ 基金项目:湖北省中央引导地方科技发展专项项目(No.2020ZYYD026);武汉市卫生健康委员会医学科研项目(No.WX18Z19)
* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:532967267@qq.com
# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:540221682@qq.com

度显得尤为重要。肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)是近年来临床上患者常出现的一种状态,主要表现为肾脏对药物的清除能力增加,肾灌注量增加。研究结果认为,当肌酐清除率(CrCl)≥130 mL/(min·1.73 m^2)时,患者会发生ARC[5]。万古霉素主要经肾脏清除,ARC 可能会增加其清除力度而导致万古霉素治疗失败。目前,国内外关于 ARC 的研究较少,国内尤其缺乏。本研究旨在探究 ARC 的独立危险因素及其对万古霉素血药浓度的影响,从而为患者合理使用万古霉素、有效抗感染治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2018 年 3 月至 2022 年 1 月武汉市第三医院使用万古霉素进行抗感染治疗,并且进行万古霉素药物浓度监测的患者为研究对象。纳入标准:万古霉素初始给药剂量为 1 g、每 12 h 给药 1 次,且万古霉素给药次数>3 次;测定万古霉素血清药物谷浓度。排除标准:(1)行连续肾脏替代治疗或出现急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)的患者,根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织制定的肾损伤标准,符合以下情况之一即可诊断为 AKI,①48 h 内血清肌酐(SCr)升高 26.5 μmol/L;②SCr 水平升高,超过基础值的 1.5 倍及以上,且明确或经诊断上述情况发生在 7 d 内;③尿量减少,<0.5 mL/(kg·h),且持续 6 h 以上;(2)数据信息不全者;(3)未进行药物浓度监测者;(4)万古霉素给药次数<3 次者。最终入组 51 例,其中男性 35 例(占 68.6%),女性 16 例(占 31.4%);平均年龄为(62.08±18.21)岁,除 1 例儿童外,其余患者年龄均≥18 岁。

本研究中,ARC 定义为 CrCl≥130 mL/(min·1.73 m^2)。根据 Cockctoft Gault 公式计算患者使用万古霉素治疗前的 CrCl,将 51 例患者分为肾功能亢进组(12 例)与肾功能正常组(39 例)。两组患者年龄、CrCl 的差异有统计学意义(P<0.05);两组中各有 6 例患者合并颅脑损伤,组间颅脑损伤发生情况的差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 肾功能亢进组与肾功能正常组患者基本情况比较

Tab 1 Comparison of general information between renal hyperfunction group and normal renal function group

项目	肾功能亢进组(n=12)	肾功能正常组(n=39)	t/χ^2	P
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	54.50±26.04	64.41±14.71	1.678	0.012
男性/例(%)	7(58.3)	28(71.8)	0.772*a	0.379
女性/例(%)	5(41.7)	11(28.2)		
体重/($\bar{x}\pm s$,kg)	76.57±13.14	72.33±15.09	-0.892	0.171
体温/($\bar{x}\pm s$,℃)	36.78±0.33	36.77±0.80	-0.038	0.188
白细胞计数(WBC)/($\bar{x}\pm s$,×10^9/L)	10.38±5.32	11.17±5.70	0.425	0.663
中性粒细胞绝对值(NEUT)/($\bar{x}\pm s$,×10^9/L)	7.18±5.00	10.97±11.52	1.102	0.456
血小板计数(PLT)/($\bar{x}\pm s$,×10^9/L)	284.18±126.59	228.60±111.53	-1.463	0.681
C 反应蛋白(CRP)/($\bar{x}\pm s$,mg/L)	66.36±71.28	86.40±74.25	0.825	0.842
降钙素原(PCT)/($\bar{x}\pm s$,ng/L)	3.68±3.55	4.10±2.47	0.087	0.861
CrCl/[$\bar{x}\pm s$,mL/(min·1.73 m^2)]	209.69±144.76	70.12±24.68	-5.880	0.000
颅脑损伤/例(%)	6(50.0)	6(15.4)	6.111*b	0.013

注:"*"表示 1 个单元格(25.0%)的期望计数<5;"a"表示最小期望计数为 3.76;"b"表示最小期计数为 2.82。

Note:"*" indicates that the expected count of 1 cell (25.0%) is<5; "a" means the minimum expected count is 3.76; "b" indicates that the minimum period count is 2.82.

1.2 血药浓度测定

静脉使用万古霉素,待其血药浓度达稳态后(给药 4 个维持剂量后),在下次给药前 30 min 使用乙二胺四乙酸抗凝管采血 2 mL,分离血清,标本用蛋白沉淀法进行前处理,采用液相色谱仪测定万古霉素血药浓度。本研究根据万古霉素治疗药物监测相关指南[2,6-7],定义万古霉素谷浓度在 10~20 μg/mL 为达标。

1.3 观察指标

收集 51 例患者的性别、年龄、体重、体温、入院诊断和住院时间,用药前后各项指标如 WBC、PLT、NEUT、CRP、SCr、PCT 水平,万古霉素使用情况及其血清药物谷浓度等资料。

1.4 统计学方法

采用 Excel、SPSS 25 等统计软件处理数据。对发生 ARC 的危险因素进行二元 Logistic 回归模型分析,P≤0.001 表示差异有统计学意义。符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表达,不符合则以 M(IQR)表达;两组类型数据分别以 t 检验和秩和检验进行组间差异性比较,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生 ARC 的影响因素的 Logistic 回归模型分析

对肾功能亢进组患者的年龄、颅脑损伤等因素进行二元 Logistic 回归模型分析,发现年龄是患者发生 ARC 的独立风险因素,差异有统计学意义(P≤0.001),而颅脑损伤的差异无统计学意义(P=0.537),见表 2。

表 2 发生 ARC 的影响因素的 Logistic 回归模型分析

Tab 2 Logistic regression analysis on the influencing factors of ARC

变量	b 值	b 值标准误	t	P
年龄	-2.426	0.66	-3.674	0.001
颅脑损伤	-18.113	29.123	-0.622	0.537

注:因变量为 CrCl。

Note:the dependent variable is CrCl.

2.2 两组患者万古霉素使用时间及血药浓度比较

肾功能亢进组患者万古霉素使用时间为(8.95±4.79) d,肾功能正常组万古霉素使用时间为(9.83±4.90)d,两组患者的差异无统计学意义(P>0.05);肾功能亢进组患者万古霉素谷浓度为 13.2(10.1,16.5) μg/mL,肾功能正常组患者万古霉素谷浓度为 17.2(13.8,25.1)μg/mL,两组患者的差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

2.3 两组患者用药前后感染指标变化比较

用药前,两组患者感染指标水平的差异均无统计学意义(P>0.05)。用药后,两组患者 CRP、PCT 水平的差异均有统计学意义(P<0.05),而其他指标的差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。另外,统计结果提示,使用万古霉素治疗后,仅肾功能正常组有 4 例患者 SCr 水平升高,且经测定万古霉素谷浓度均高于治疗浓度范围上限。

3 讨论

本研究旨在探讨患者发生 ARC 风险的因素及 ARC 对万

表 3　两组患者万古霉素用药时间及血药浓度比较

Tab 3　Comparison of medication time and blood concentration of vancomycin between two groups

组别	用药时间/($\bar{x}\pm s$,d)	谷浓度/[M(IQR),μg/mL]	谷浓度<10 μg/mL/例(%)	谷浓度为 10~20 μg/mL/例(%)	谷浓度>20 μg/mL/例(%)
肾功能亢进组(n=12)	9.83±4.90	13.2(10.1,16.5)	5(41.7)	5(41.7)	2(16.7)
肾功能正常组(n=39)	8.95±4.79	17.2(13.8,25.1)	4(10.3)	19(48.7)	16(41.0)
P	0.58	0.026			

表 4　两组患者用药前后感染指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Comparison of changes in infection indicators between two groups before and after medication($\bar{x}\pm s$)

组别	WBC/($\times10^9$/L)		NEUT/($\times10^9$/L)		CRP/(mg/L)		PCT/(ng/mL)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
肾功能亢进组(n=12)	10.38±5.32	8.89±3.90	7.18±5.00	5.86±3.85	86.40±74.25	62.91±58.65 *	3.67±11.97	2.51±5.87 *
肾功能正常组(n=39)	11.17±5.69	8.65±3.91	10.97±11.52	6.77±3.78	66.36±71.29	32.48±55.88 *	4.09±15.42	0.17±0.19 *
t	0.425	−0.183	1.102	0.729	0.825	−2.193	0.087	1.374
P	0.663	0.924	0.456	0.506	0.842	0.028	0.861	0.030

注:与本组治疗前比较,*P<0.05。

Note: *vs.* before treatment in this group, *P<0.05.

古霉素谷浓度的影响。结果表明,年龄是发生 ARC 的独立风险因素,且 ARC 会使万古霉素血药浓度难以达到治疗范围而导致治疗失败,因此,发生 ARC 的患者按照 CrCl 调整万古霉素给药剂量显得尤为重要。以往研究结果表明,在抗感染治疗中,容易发生 ARC 的独立危险因素包括年龄、颅脑外伤、男性、高舒张压、无基础疾病史、近期外伤史、入住 ICU 和疾病严重程度评分(如序贯性器官功能衰竭评分、简化急性生理功能评分及急性生理与慢性健康评分)低等[8-12]。本研究对两组患者基础信息进行分析,通过单因素分析,发现年龄、颅脑损伤是发生 ARC 的危险因素,并且其差异有统计学意义(均 P<0.05)。但后续进行二元 Logistic 回归模型分析,最终发现仅年龄是患者发生 ARC 的独立危险因素($P\leqslant0.001$),与 Campassi 等[13]和 Kawano 等[14]的研究结果一致。

本研究结果发现,相较于肾功能正常组[(64.41±14.71)岁],肾功能亢进组患者更年轻[(54.50±26.04)岁],万古霉素稳态谷浓度与年龄显著相关。但与以往研究结果不一致的是,本研究中合并颅脑损伤对于 ARC 没有影响,可能是因为本研究合并颅脑损伤的病例数较少,局限性太强,导致结果有一定的偏差。有研究结果表明,目前 ARC 的发生率为 14%~80%,发生率的不同主要是用于定义 ARC 的方式有所不同,以及可能对患者进行了筛选,如去除了肾功能不全患者[15]。综合以往文献和临床实际认为,在临床治疗中,ARC 是很常见的一种病理生理状态,应该重点关注,尤其对于神经外科的患者和重症患者。

本研究通过比较肾功能亢进组与肾功能正常组患者万古霉素用药情况及谷浓度,发现肾功能亢进组 12 例患者中,血药浓度<10 μg/mL 的患者占 41.7%,血药浓度为 10~20 μg/mL 的患者占 41.7%,血药浓度>20 μg/mL 的患者占 16.7%;肾功能正常组 39 例患者中,血药浓度<10 μg/mL 的患者占 10.3%,血药浓度为 10~20 μg/mL 的患者占 48.7%,血药浓度>20 μg/mL 的患者占 41%,与以往研究结果一致。两组患者万古霉素谷浓度的差异有统计学意义(P<0.05),且肾功能亢进组患者万古霉素谷浓度明显低于相同给药方案的肾功能正常组患者。ARC 会大大改变万古霉素的药动学特征,使得万古霉素血药浓度过低,导致治疗失败甚至可能产生耐药性,因此,在治疗药物监测下进行万古霉素剂量调整势在必行。

近年来,国内外研究结果均表示,万古霉素血药浓度达标与否不仅是抗感染成功的关键因素,同时是降低病原菌耐药性、获得良好临床疗效及减少药品不良反应的必要条件,因此,为了确保万古霉素的有效性与安全性,需要加大万古霉素血药浓度监测力度[15-16]。本研究中,两组患者万古霉素的初始给药剂量均为 1 g、每 12 h 给药 1 次。经过分析 WBC、NEUT、CRP 和 PCT 等感染指标,用于反映用药前后的细菌清除情况,发现用药后两组患者 CRP、PCT 水平的差异有统计学意义(P<0.05),其他指标的差异无统计学意义(P>0.05)。可能是因为 ARC 加快了该组患者的万古霉素清除速度,导致血药浓度降低,而没有达到临床目标疗效。同时,肾功能正常组有 4 例患者 SCr 水平升高,且其万古霉素谷浓度均高于治疗浓度范围上限,均及时采取减量或停药等措施,有效降低了发生不良反应的可能性。也进一步证实了临床上进行万古霉素药物治疗监测的必要性。肾毒性的独立危险因素是万古霉素谷浓度过高,万古霉素血药浓度达危急值患者的肾损害发生率比未达危急值患者更高,可以将此作为调整万古霉素给药方案的标准[17]。相关研究结果指出,监测万古霉素血药浓度,可以保障患者的用药安全,并根据结果优化初始给药方案[18]。

有研究结果表明,ARC 患者使用万古霉素治疗后,也存在发生急性肾损害的可能性[19]。可能是在临床治疗过程中,医师多根据经验给药,以至达不到预计的治疗效果或产生严重的不良反应。近年来,随着药动学/药效学(PK/PD)的深入研究,国内外相关指南及共识提出,医师应根据抗菌药物的 PK/PD 制定抗感染治疗方案[20-21]。同时,国家呼吁加快药学服务

转型,强调要加强药学专业技术服务、参与临床用药,为患者提供个性化的合理用药指导。相较于临床医护工作者而言,临床药师更擅长结合 PK/PD 模型,个体化设计给药剂量,如群体药动学模型(JPKD-vancomycin 软件)和经典药动学软件(Vancomycin Calculator)。但是,目前国内外对不同患者的万古霉素个体化用药没有固定的模式,此类研究目前处于初始阶段,多为回顾性分析,案例数据较少,且缺乏不同年龄、不同疾病的群体药动学模型。因此在实际治疗过程中,临床药师不仅需不断借鉴国内外的最新用药指导原则,同时应加强与临床医师的沟通与合作,研究万古霉素血药浓度与患者疗效的关系,结合研究结果探索适合我国人群的万古霉素治疗原则。当临床用药效果不佳时,需要临床药师与医师密切配合,根据临床症状、药物敏感试验结果、肝肾功能及万古霉素血药浓度监测结果及时调整给药方案,以形成具有个人特色且能够运用于整体患者的监测指导模式,实现个体化用药服务,提高万古霉素治疗的有效性、安全性及经济性。

综上所述,年龄被证明是本研究中发生 ARC 的独立风险因素。国内对于 ARC 及其对万古霉素的影响研究较少,尤其是重症患者。对于这一类极其容易被忽视的特殊群体,早期应进行筛查并识别出 ARC,优化万古霉素个体化给药方案。本研究纳入的病例数较少,局限性大,需要进一步进行前瞻性研究,采用群体药动学方案,根据相关 PK/PD 模型给药软件制定个体化给药方案,更好地满足该类患者的药动学目标,提高临床疗效,同时减少 ADR 的发生。

参考文献

[1] 李想. 万古霉素血药浓度监测对合理用药的影响评价[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(23): 216-218.

[2] 李光辉. 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(11): 641-646.

[3] 段晓红, 张杰, 王颖彦, 等. 基于指南推荐的万古霉素给药方案与血药谷浓度相关性研究[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(12): 1368-1371.

[4] YE Z K, CHEN Y L, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025.

[5] COOK A M, HATTON-KOLPEK J. Augmented renal clearance[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(3): 346-354.

[6] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.

[7] MATSUMOTO K, ODA K, SHOJI K, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 489.

[8] WU C C, TAI C H, LIAO W Y, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 2531-2541.

[9] MINVILLE V, ASEHNOUNE K, RUIZ S, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R49.

[10] 周冉, 张圣雨, 王春艳, 等. ICU 使用万古霉素的患者发生肾功能亢进的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(24): 2549-2552.

[11] HIRAI K, ISHII H, SHIMOSHIKIRYO T, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(6): 706-710.

[12] UDY A A, ROBERTS J A, SHORR A F, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R35.

[13] CAMPASSI M L, GONZALEZ M C, MASEVICIUS F D, et al. [Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment][J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2014, 26(1): 13-20.

[14] KAWANO Y, MORIMOTO S, IZUTANI Y, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study[J]. J Intensive Care, 2016, 4: 62.

[15] 周冉, 方焱, 苏丹. 某三甲医院危重症病人万古霉素血药浓度监测与临床用药 87 例分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(4): 805-810.

[16] FAWLEY J, NAPOLITANO L M. Vancomycin enema in the treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. Surg Infect (Larchmt), 2019, 20(4): 311-316.

[17] 葛洁, 丁一, 关月, 等. 低蛋白血症对儿童万古霉素血药浓度监测的影响分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1360-1363.

[18] 张文渊, 潘惠萍, 黎颖然, 等. 某三甲医院万古霉素血药浓度监测回顾性分析及合理用药评价[J]. 中南药学, 2020, 18(8): 1414-1417.

[19] 薛盛敏, 唐莲, 方洁, 等. 临床药师参与肾功能亢进患者万古霉素个体化用药的临床实践[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(3): 222-225.

[20] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.

[21] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.

(收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-08-03)