

万古霉素腹腔给药治疗腹膜透析相关性腹膜炎的血药浓度监测结果分析^Δ

谢 静^{1*}, 张 莹², 沈正泽^{3#} (1. 海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院药学部, 海口 570311; 2. 海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院肾内科, 海口 570311; 3. 重庆医科大学附属永川医院药学部, 重庆 402160)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0789-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.005



摘要 目的: 分析腹膜透析相关性腹膜炎(PDRP)万古霉素腹腔给药方案与血药浓度监测情况, 探讨万古霉素血药浓度与临床结局的关系。方法: 收集2020年1月至2023年4月海南省人民医院经万古霉素腹腔给药治疗且监测血药浓度的40例PDRP患者资料, 分析万古霉素血药浓度的分布情况、各方案首次血药浓度水平、依据血药浓度调整给药方案的情况以及血药浓度与临床结局的关系。结果: (1) 69例次万古霉素血药浓度结果中, 血药浓度主要分布于10~15 mg/L (28例次, 占40.58%), 平均浓度为(15.54±5.25) mg/L; 治疗期间, 监测1次、2次和3次及以上血药浓度的患者分别为20、15和5例, 其中, 依次有6、15和5例患者依据血药浓度调整了万古霉素给药方案。(2) 以万古霉素0.5 g, 1日1次、隔日1次和隔2日1次腹腔给药; 1日1次方案的首次血药浓度为(17.11±4.43) mg/L, 隔日1次方案的首次血药浓度为(14.92±4.21) mg/L, 隔2日1次方案的首次血药浓度为(11.27±2.66) mg/L, 1日1次方案与隔2日1次方案首次血药浓度的差异有统计学意义($P<0.01$)。(3) 以15 mg/L为界分组, 高浓度组与低浓度组患者有效率的差异无统计学意义($P>0.05$); 以10 mg/L为界分组, 浓度<10 mg/L组患者的有效率为25.00% (1/4), 显著低于浓度≥10 mg/L组的83.33% (30/36), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 万古霉素腹腔给药的血药浓度存在着较大个体差异, 建议优先选用0.5 g, 1日1次方案或首剂给予更高的负荷剂量, 血药浓度维持≥10 mg/L; 对于多次给药及方案调整的患者, 应动态监测血药浓度。

关键词 腹膜透析相关性腹膜炎; 万古霉素; 治疗药物监测; 血药浓度

Analysis on Results of Blood Concentration Monitoring of Vancomycin by Intraperitoneal Administration in the Treatment of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis^Δ

XIE Jing¹, ZHANG Ying², SHEN Zhengze³ (1. Dept. of Pharmacy, Hainan General Hospital/Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 2. Dept. of Nephrology, Hainan General Hospital/Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 3. Dept. of Pharmacy, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the dosage regimen and blood concentration monitoring of vancomycin by intraperitoneal administration for peritoneal dialysis-related peritonitis (PDRP) in Hainan General Hospital, and to probe into the correlation between blood concentration of vancomycin and clinical outcome. **METHODS:** Case data of 40 patients received vancomycin intraperitoneally with blood concentration monitoring in Hainan General Hospital from Jan. 2020 to Apr. 2023 were collected and analyzed in terms of the distribution of blood concentration of vancomycin, the first-time blood concentration levels of various regimens, adjustment of dosing regimens based on blood concentration, correlation between blood concentration and clinical outcome. **RESULTS:** (1) Among 69 cases of vancomycin blood concentration results, the blood concentration was mainly distributed in the range from 10 mg/L to 15 mg/L (28 cases, 40.58%), with a mean concentration of (15.54±5.25) mg/L. During treatment, the numbers of patients who were monitored for once, twice and three or more times of blood concentration were respectively 20, 15 and 5, of which successively 6, 15 and 5 patients had adjusted vancomycin dosing regimen based on blood concentration. (2) And 0.5 g vancomycin was administered intraperitoneally qd, qod and q2d. The first blood concentration of the qd regimen was

Δ 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (No. 22A200016); 重庆市科卫联合医学科研项目 (No. 2022MSXM047)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、临床药理学。E-mail: 10860228@qq.com

通信作者: 副主任药师, 硕士, 硕士生导师。研究方向: 临床药学。E-mail: 317229355@qq.com

(17.11±4.43) mg/L, that of the qod regimen was (14.92±4.21) mg/L, and that of the q2d regimen was (11.27±2.66) mg/L, the difference in first blood concentrations between the qd regimen and the q2d regimen was statistically significant ($P<0.01$). (3) Using 15 mg/L as the boundary for grouping, the difference in the effective rates between high-concentration group and low-concentration group was not statistically significant ($P>0.05$); using 10 mg/L as the boundary for grouping, the effective rate of patients in the concentration <10 mg/L group was 25.00% (1/4), significantly lower than that 83.33% (30/36) in the concentration ≥ 10 mg/L group, with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: There are large individual differences in the blood concentration of vancomycin by intraperitoneal administration, and it is recommended that the 0.5 g, qd regimen be preferred or a higher loading dose be given for the first dose, with the blood concentration maintained at ≥ 10 mg/L. Blood concentration should be monitored dynamically in patients who have received multiple administrations and regimen adjustments.

KEYWORDS Peritoneal dialysis-related peritonitis; Vancomycin; Therapeutic drug monitoring; Blood concentration

腹膜透析相关性腹膜炎(peritoneal dialysis-related peritonitis, PDAP)是腹膜透析患者住院的主要原因,高达45%的腹膜透析患者在腹膜透析后的前6个月可发生PDAP^[1]。PDAP严重影响患者的生活质量,降低腹膜功能,可导致患者退出腹膜透析,使住院率和死亡率升高^[2]。一旦明确诊断为PDAP,需先经验性腹腔给予覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌药物,其中万古霉素是覆盖革兰阳性菌的常用药物,特别是针对头孢菌素过敏的患者以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和肠球菌属引起的感染^[2-4]。国际腹膜透析协会(ISPD)《关于腹膜炎预防及治疗指南》(以下简称“ISPD指南”)^[3]及我国《腹膜透析相关感染的防治指南》^[4]均建议万古霉素采用间歇给药方案,单次剂量为15~30 mg/kg,每5~7 d重复1次;基于有限的临床证据,仅建议在有条件时进行血药浓度监测,最低血药浓度为15 mg/L。然而,相关指南中万古霉素给药方案推荐的剂量和频次范围较为宽泛,在实际临床用药中患者疗效存在较大差异;而不同的腹膜转运功能、残余肾功能和腹膜透析模式等均可能影响药物清除率,从而影响万古霉素的浓度及疗效,常导致疗效不佳、损害残余肾功能、出现严重不良反应、延长住院时间和增加医疗成本^[5-6]。目前,关于万古霉素腹腔给药的血药浓度监测与治疗预后的研究较为有限。本研究回顾性分析了海南省人民医院(以下简称“我院”)腹膜透析中心PDAP的万古霉素腹腔给药方案与血药浓度监测情况,探讨了万古霉素血药浓度与临床结局的关系,以期合理应用万古霉素腹腔给药治疗PDAP提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院2020年1月至2023年4月经万古霉素腹腔给药治疗且监测血药浓度的PDRP患者。诊断标准:参照ISPD制定的PDRP标准,(1)出现腹痛和透出液浑浊,伴或不伴发热;(2)透出液白细胞计数 $>100\times 10^6$ 个/L,且多形核细胞 $>50\%$;(3)透出液细菌涂片或细菌培养找到病原菌;以上3条标准满足2条即可诊断。纳入标准:年龄18~75岁;体重30~80 kg;入选前72 h内未用过有效抗菌药物,或曾用过抗菌药物无效的住院患者;使用万古霉素腹腔给药,夜间留腹(≥ 6 h)。排除标准:资料收集不全者;合并其他部位感染而需要其他抗菌药物治疗者;剔除腹膜透析液培养出真菌或考虑存在结核所致腹膜炎者。

1.2 方法

患者万古霉素腹腔给药方案分别为0.5 g(5.22~13.62 mg/kg),1日1次、隔日1次和隔2日1次腹腔给药。给药2剂后(第3剂给药前)进行首次血药浓度监测,依据血药浓度结果调整万古霉素给药间隔并继续监测血药浓度。

1.3 观察指标

收集纳入本研究患者的人口学特征、临床资料、用药方案及血药浓度监测信息、病原菌情况及预后的相关信息,包括:性别、年龄、体重、透析病因、并发症、合并症(高血压、糖尿病等)、腹膜转运功能类型、残余肾功能(残余肾肌酐清除率、残肾尿素清除指数)、腹膜透析液常规、腹膜透析液处方信息、给药方案、血药浓度监测时间及结果、病原菌菌属及药敏情况、预后情况等。

1.4 临床结局

患者的临床结局分为有效、复发、再发、持续性感染、拔管、转血液透析及死亡等,随访至每例患者确定出现以上结局。(1)有效:即治愈,使用足疗程抗感染治疗后临床症状完全缓解,透出液白细胞计数 $<100\times 10^6$ /L,透出液培养阴性,且1个月内无再发和复发。(2)持续性感染:经抗菌药物治疗 >3 周的肠球菌、金黄色葡萄球菌及培养阴性的腹膜炎,或治疗 >2 周的其他革兰阳性球菌腹膜炎。(3)死亡:活动性腹膜炎患者死亡,或因腹膜炎入院、腹膜炎发作4周内死亡。(4)复发、再发:复发性腹膜炎不视为新发腹膜炎,再发和重现性腹膜炎被计数为另一次腹膜炎。(5)短期不良结局:包括复发、再发、持续性感染、拔管、转血液透析及死亡。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 22.0进行统计学分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用率(%)表示;两组间的计数资料比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料比较采用 t 检验,偏态分布的计量资料采用Wilcoxon秩和检验;三组及以上之间的比较采用单因素方差分析法,事后多重比较采用Duncan法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入40例PDRP患者的69例次万古霉素血药浓度。其中,男性25例,女性15例;年龄为58.50(45.75,

68.00)岁;体重指数为(23.44±4.65) kg/m²;慢性肾小球肾炎是主要的透析病因(24例,占60.00%),其他透析病因依次为糖尿病肾病(7例,占17.50%)、其他病因(7例,占17.50%)、高血压肾病(2例,占5.00%);透析龄为19.00(4.00, 52.75)个月,周透析交换量为(55.65±5.00) L;腹膜转运类型:低平均转运(12例,占30.00%),高平均转运(16例,占40.00%),低转运(1例,占2.50%),高转运(11例,占27.50%);腹膜透析清除率为57.58(47.17,64.87) mL/(min·1.73 m²),残余肾肌酐清除率为0.56(0.00,9.59) mL/(min·1.73 m²);腹水白细胞计数为326.50(163.00,2 173.50)×10⁶/L。15例患者的腹水中培养出革兰阳性球菌(5例肠球菌,4例链球菌,6例葡萄球菌)。

2.2 万古霉素给药方案及血药浓度监测情况

万古霉素血药浓度范围为5.10~31.20 mg/L,平均浓度为(15.54±5.25) mg/L;血药浓度主要分布于10~15 mg/L,在总体血药浓度(69例次)中的占比达40.58%(28例次),在首次血药浓度(40例次)中的占比为40.00%(16例次)。万古霉素腹腔给药的血药浓度分布情况见图1。

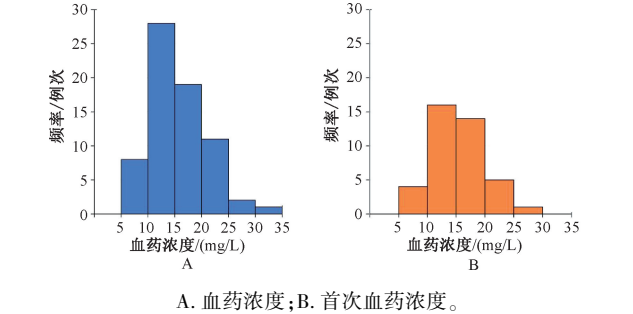


图1 万古霉素腹腔给药的血药浓度分布情况

20例患者在治疗期间仅监测了1次血药浓度,监测2次、3次及以上血药浓度的患者分别为15、5例;分别有6、15和5例患者依据血药浓度调整了万古霉素给药方案。以ISPD指南中建议的最低血药浓度15 mg/L为目标值,69次血药浓度监测中有33例次达标,达标率为47.83%。40例患者中,仅20例患者首次血药浓度达标,达标率为50.00%;多次给药后,23例患者治疗期间的血药浓度达标,达标率稍有升高,为57.50%。万古霉素血药浓度监测及依据其浓度调整给药方案的情况见表1。

表1 万古霉素血药浓度监测及依据其浓度调整给药方案的情况

监测次数	病例数	方案调整/例	方案调整率/%	未次监测后方案调整/例	未次监测后方案调整率/%
1	20	6	30.00	6	30.00
2	15	15	100.00	5	33.33
≥3	5	5	100.00	4	80.00

采用万古霉素0.5 g、1日1次给药方案的首次血药浓度为(17.11±4.43) mg/L;0.5 g、隔日1次方案的首次血药浓度为(14.92±4.21) mg/L;0.5 g、隔2日1次方案的首次血药浓度为(11.27±2.66) mg/L。万古霉素1日1次方案与隔2日1次方案相比,患者血药浓度的差异有统计学意义($P<0.01$),其他的方案间两两比较的差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 不同万古霉素腹腔给药方案的首次血药浓度水平比较

给药方案	病例数	血药浓度/(mg/L)
0.5 g, 1日1次	19	17.11±4.43
0.5 g, 隔日1次	15	14.92±4.21
0.5 g, 隔2日1次	6	11.27±2.66*
F		4.679
P		0.015

注:与0.5 g、1日1次给药方案比较,* $P<0.01$ 。

2.3 血药浓度与临床结局的相关性

经万古霉素腹腔给药治疗后,31例患者治疗有效,1例患者1个月内复发,3例患者持续性感染,5例患者转血液透析。将40例PDRP患者分别以10 mg/L和15 mg/L为界分组,分别比较两组的临床结局。血药浓度≥10 mg/L组患者的有效率达83.33%,血药浓度<10 mg/L组为25.00%,两组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 血药浓度与临床结局之间的关系

血药浓度范围/(mg/L)	病例数	临床结局/例		有效率/%	P
		有效	短期不良结局		
<10	4	1	3	25.00	0.03
≥10	36	30	6	83.33	
<15	20	13	7	65.00	0.127
≥15	20	18	2	90.00	

3 讨论

万古霉素间断腹腔给药是PDAP常见的针对革兰阳性菌的治疗方式,腹腔给药时,万古霉素在血液和腹膜透析液间存在着动态平衡,其药动力学受腹膜透析情况(如留腹时间、腹膜转运功能和腹膜透析液交换次数等)及残余肾功能等因素的影响,存在着较大的个体差异性^[5]。适宜的万古霉素浓度对快速清除病原菌和预防复发有着重要意义,但该药治疗窗窄,过高浓度可能引起耳毒性、损害残余肾功能,过低浓度则可能导致疗效不佳、发生耐药^[7-9]。研究结果显示,腹膜透析液中万古霉素药物浓度与血药浓度存在显著正相关性,血药浓度能够在一定程度上反映腹膜透析液中药物浓度,并有利于指导临床用药^[10]。本研究分析了我院腹膜透析中心PDAP的万古霉素腹腔给药方案和血药浓度监测情况,探讨了万古霉素血药浓度与疗效的相关性。

3.1 万古霉素血药浓度达标率较低且给药方案调整不足

从统计的血药浓度监测情况来看,本研究中血药浓度达标率较低:69例次血药浓度监测中,有33例次达标,达标率为47.83%;40例患者中首次监测血药浓度仅有20例达标,达标率为50.00%。万古霉素给药剂量为5.22~13.62 mg/kg,低于ISPD推荐剂量(15~30 mg/kg),首次血药浓度达标率较低可能与给药剂量偏小有关。在国内其他相关文献中,也显示出较低的首次血药浓度达标率。蔡乐等^[11]以万古霉素1 g腹腔给药治疗PDAP,给药后2~4 d监测首次血药浓度,达标率为14.3%;杭永付等^[12]以万古霉素1 g,隔3 d给药1次、隔4 d给药1次、隔5 d给药1次腹腔给药,在第二剂给药前监测首次血药浓度,达标率仅为2.4%。本研究以万古霉素0.5 g,分别1日1次、隔日1次和隔2日1次腹腔给药,于第二剂给药后(第三剂给药前)监测血药浓度,在相同的累积剂量下,首次血药浓度达标率均高于上述研究,可能与更短的给药后监测间隔时间相关。

从监测及方案调整情况来看,在监测 1 次、2 次的患者中,分别有 12、3 例患者血药浓度未达标且未进行用药频次调整;而当血药浓度>20 mg/L 时,11 例次延长了给药间隔时间或停药,仅有 3 例次未及时进行方案调整。提示本研究中依据血药浓度进行给药方案调整有所不足,这也是多次给药后血药浓度达标率仅略微升高至 57.50%的原因之一。另一方面,临床更为重视血药浓度偏高的情况,为避免过高血药浓度可能引起的残余肾功能、听力损害,通常会快速及时地调整用药方案。1 例患者以万古霉素 0.5 g,1 日 1 次给药,首次血药浓度达 22.10 mg/L,将方案调整为万古霉素 0.5 g,隔日 1 次,在更换方案后第 3 剂前给药前测血药浓度高达 31.20 mg/L。提示 PDAP 患者中万古霉素血药浓度存在较大差异性,而多次给药可引起体内蓄积,对于方案调整及多次给药的患者,应注意动态血药浓度监测^[11-12]。而在监测 1 次、2 次及 3 次的患者中,分别有 6、5 及 4 例患者调整了方案而未再次监测血药浓度,存在未持续进行血药浓度监测的情况。

3.2 不同给药方案的首次血药浓度存在显著差异

随着腹腔给药方案的给药间隔缩短,万古霉素首次血药浓度呈升高趋势;万古霉素 0.5 g,1 日 1 次方案的首次血药浓度达(17.11±4.43)mg/L,显著高于隔 2 日 1 次方案的首次血药浓度[(11.27±2.66)mg/L],差异有统计学意义($P<0.01$)。提示为快速升高万古霉素血药浓度水平,提高血药浓度达标率,应优先选择 1 日 1 次给药方案。

3.3 血药浓度水平与临床结局的相关性

在 PDAP 的治疗中,快速清除病原菌有着重要意义,本研究分析了首次血药浓度与临床结局的相关性。以 15 mg/L 为界划分两组,两组间临床有效率的差异无统计学意义($P>0.05$)。而以血药浓度 10 mg/L 为界划分两组,血药浓度<10 mg/L 组的 PDRP 患者的临床有效率为 25.00%,显著低于血药浓度≥10 mg/L 组的有效率(83.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。该结果与部分研究报道不一致^[12-13]。《中国万古霉素治疗药物监测指南》中指出,万古霉素血药浓度<10 mg/L,可能增加耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素耐药的风险^[14]。有研究发现,较低的万古霉素血药浓度水平与 PDAP 短期不良结局相关,第 5 日万古霉素血药浓度(首次血药浓度)可预测短期不良结果,其浓度阈值约登指数为 10.1 mg/L^[6];Mulhern 等^[15]在 31 例革兰阳性菌 PDAP 中也发现了腹膜炎复发风险的增加与初始 7 d 内万古霉素血药浓度<9 mg/L 相关;以上报道与本研究结果类似。本研究结果显示,血药浓度<10 mg/L 时,可导致临床不良结局,降低 PDAP 治疗有效率。但鉴于纳入样本量较少,可能影响血药浓度水平与临床结局间的关系,该结论有待进一步扩大样本量论证。

总之,万古霉素腹腔给药治疗 PDAP 的血药浓度存在着较大个体差异。我院腹膜透析中心采用的小剂量多频次给药方式,首次血药浓度达标率较低,其中万古霉素 0.5 g,1 日 1 次给药方案能更为快速地提高初期万古霉素血药浓度,建议优先选用该方案或首剂给予更高的负荷剂量,将血药浓度维持在 10 mg/L 及以上。在实际临床工作中,需同时重视血药浓度过高和过低的问题,及时调整给药方案,对于多次给药及

方案调整的 PDAP 患者,还应动态监测血药浓度,以提高万古霉素腹腔给药的临床疗效,减少不良反应,改善 PDAP 预后。

参考文献

[1] CHANG W M, CHENG E, SHALANSKY K, et al. Evaluation of intraperitoneal vancomycin in peritoneal dialysis-associated peritonitis[J]. Perit Dial Int, 2022, 42(2): 171-176.

[2] LI P K T, SZETO C C, PIRAINO B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment[J]. Perit Dial Int, 2016, 36(5): 481-508.

[3] LI P K T, CHOW K M, CHO Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment[J]. Perit Dial Int, 2022, 42(2): 110-153.

[4] 中国腹膜透析相关感染防治专家组. 腹膜透析相关感染的防治指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(2): 139-148.

[5] LAM E, LIEN Y T K, KRAFT W K, et al. Vancomycin in peritoneal dialysis: clinical pharmacology considerations in therapy[J]. Perit Dial Int, 2020, 40(4): 384-393.

[6] MA Y, GENG Y Z, JIN L, et al. Serum vancomycin levels predict the short-term adverse outcomes of peritoneal dialysis-associated peritonitis[J]. Perit Dial Int, 2023, 43(1): 37-44.

[7] YE Z K, TANG H L, ZHAI S D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77169.

[8] BLOWEY D L, WARADY B A, ABDEL-RAHMAN S, et al. Vancomycin disposition following intraperitoneal administration in children receiving peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2007, 27(1): 79-85.

[9] 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.

[10] 边诣聪, 姚青青, 石建, 等. 腹膜透析相关腹膜炎患者万古霉素腹腔内药物浓度与血药浓度的相关性研究[J]. 中国药杂志, 2022, 57(6): 486-490.

[11] 蔡乐, 张庆涛, 谢大洋, 等. 腹膜透析相关腹膜炎患者万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(1): 13-17.

[12] 杭永付, 徐德宇, 薛领, 等. 腹透相关性腹膜炎腹腔给予万古霉素血药浓度的特点及与疗效的关系[J]. 中国药杂志, 2019, 54(12): 1031-1034.

[13] 王牡丹, 黄丽娃, 陈连国, 等. 腹透相关性腹膜炎患者血清万古霉素谷浓度与临床疗效的关系[J]. 中国现代医生, 2017, 55(12): 9-12.

[14] 翟所迪, 贺蓓, 王睿, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1633-1636.

[15] MULHERN J G, BRADEN G L, O'SHEA M H, et al. Trough serum vancomycin levels predict the relapse of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 1995, 25(4): 611-615.

(收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-04-14)