

头孢他啶用于目标治疗时血药浓度达标情况及影响因素分析[△]

李菊满*, 莫凯, 秦艳娥, 蓝晓步*(南宁市第一人民医院药学部, 南宁 530022)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1462-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.011



摘要 目的:探讨头孢他啶用于目标治疗时血药浓度达标情况及可能的影响因素,为优化头孢他啶的给药方案提供依据。方法:采用回顾性研究方法,收集2021年1月至2023年3月该院247例使用头孢他啶并进行血药浓度监测的病例资料,统计头孢他啶谷浓度的分布情况、达标情况,分析头孢他啶谷浓度达标率的影响因素。结果:纳入的247例患者中,头孢他啶的中位谷浓度为16.33 μg/mL,以谷浓度8 μg/mL为靶值,谷浓度达标率为68.83%(170例)。单因素分析显示,年龄、给药剂量及肌酐清除率对头孢他啶谷浓度能否达标有显著影响。二元 Logistic 回归分析显示,年龄、肌酐清除率是头孢他啶血药浓度能否达标的影响因素。结论:头孢他啶用于目标治疗时血药浓度达标率较低,需加强血药浓度监测,同时应结合患者年龄、肌酐清除率等优化头孢他啶的给药方案,以提高临床疗效,减少耐药菌的产生。

关键词 头孢他啶; 血药浓度; 达标率; 影响因素

Clinical Characteristics and Influencing Factors of Ceftazidime Concentration for Targeted Therapy[△]

LI Juman, MO Kai, QIN Yane, LAN Xiaobu (Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics and influencing factors of ceftazidime concentration for targeted therapy, so as to provide reference for optimizing the dosing regimen of ceftazidime. **METHODS:** A retrospective study method was used to collect 247 cases data using ceftazidime with blood concentration monitoring from Jan. 2021 to Mar. 2023 in the hospital, the distribution and compliance of ceftazidime trough concentration were counted, the influencing factors of the compliance rate of ceftazidime trough concentration were analyzed. **RESULTS:** Among the 247 patients included, the median trough concentration of ceftazidime was 16.33 μg/mL, with a target value of trough concentration of 8 μg/mL, the compliance rate of trough concentration was 68.83% (170 cases). Univariate analysis showed that age, administered dose and creatinine clearance rate had significant effects on whether ceftazidime trough concentration could reach the standard. Binary Logistic regression analysis showed that age and creatinine clearance rate were the influencing factors on whether ceftazidime blood concentrations could reach the standard. **CONCLUSIONS:** Ceftazidime has a low compliance rate of blood concentration for target therapy, blood concentration monitoring needs to be strengthened, and the dosing regimen of ceftazidime should be optimized in combination with patients' age and creatinine clearance rate in order to improve the clinical efficacy and reduce the production of drug-resistant bacteria.

KEYWORDS Ceftazidime; Blood concentration; Attainment rate; Influencing factors

头孢他啶为半合成的第3代头孢菌素,对革兰阴性杆菌包括铜绿假单胞菌有较强的抗菌活性。头孢他啶主要经肾脏排泄,其血药浓度在肾功能正常的成人人群中波动较小,一般不需要进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM);而对于特殊人群如老年患者、儿童、肾功能不全的患者等,由于其特殊的生理病理状态,血药浓度波动较大,可能导致在经

验给药下血药浓度的不确定性,最终引起治疗效果不佳或不良反应的发生^[1-2]。有研究结果显示,抗感染药物引起的不良反应例次数居首位,且注射用头孢他啶的不良反应例次数排序居前列^[3]。基于TDM对头孢他啶的用药方案进行个体化调整,可提高其临床疗效、降低不良反应发生率。本研究通过回顾性地分析我院头孢他啶TDM结果,探讨其血药浓度达标的影响因素,为合理用药提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究的方法,收集2021年1月至2023年3月

[△] 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No. Z-A20221126)

* 主管药师。研究方向:治疗药物监测。E-mail:992602791@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理。E-mail:

564573699@qq.com

我院 247 例使用头孢他啶治疗并进行 TDM 的病例资料。(1) 纳入标准:①使用头孢他啶抗感染治疗同时进行 TDM 的患者;②为稳态血药浓度;③用药时间>48 h;④病例资料完整。(2)排除标准:①未监测血药谷浓度(C_{\min});②有头孢菌素类抗菌药物过敏史。

1.2 测定方法以及 C_{\min} 的设定

1.2.1 测定方法:使用头孢他啶 4 次后,下一次给药前 5 min 内采集 2~3 mL 静脉血置于肝素钠抗凝管中,4 000 r/min(离心半径 0.75 cm)离心 2 min,采用高效液相色谱法测定头孢他啶血药浓度^[4]。

1.2.2 C_{\min} 的设定:根据美国临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的《M100 抗微生物药物敏感性试验执行标准(第 33 版)》,头孢他啶对肠杆菌科细菌的最小抑菌浓度(MIC)折点为, MIC \leq 4 $\mu\text{g/mL}$ 为敏感, MIC = 8 $\mu\text{g/mL}$ 为中介, MIC \geq 16 $\mu\text{g/mL}$ 为耐药;对其他细菌(如铜绿假单胞菌、不动杆菌属等)的 MIC 折点为, MIC \leq 8 $\mu\text{g/mL}$ 为敏感, MIC = 16 $\mu\text{g/mL}$ 为中介, MIC \geq 32 $\mu\text{g/mL}$ 为耐药^[5]。考虑到初始治疗无法获得分离菌株的 MIC 且细菌的检出率较低,因而将头孢他啶的 MIC 折点统一设定为, MIC \leq 8 $\mu\text{g/mL}$ 为敏感, MIC = 16 $\mu\text{g/mL}$ 为中介, MIC \geq 32 $\mu\text{g/mL}$ 为耐药。头孢菌素类抗菌药物通常要求药动学/药效学(PK/PD)参数达到 60%~70% $fT > MIC$ ($\%fT > MIC$ 为游离血药浓度高于最低抑菌浓度的时间占给药间隔的百分比)^[6]。本研究采用 100% $fT \geq MIC$, 因此,以 $C_{\min} \geq 8 \mu\text{g/mL}$ 为 PK/PD 靶值。此外,有研究报道当 β -内酰胺类抗菌药物的 $C_{\min} \geq 8$ 倍 MIC 时容易出现中枢神经系统不良反应^[7-8],故以 $C_{\min} \geq 64 \mu\text{g/mL}$ 为中毒谷浓度。

1.3 资料采集

使用制作好的病例采集表收集患者的信息:(1)基本信息,如性别、年龄等;(2)用药信息,如剂量、频次及联合用药等;(3)生化检验指标,如肌酐及白蛋白水平等。根据头孢他啶的药品说明书推荐,肾功能正常患者的标准剂量为 1 g、每 8 h 给药 1 次或 2 g、每 12 h 给药 1 次;肾功能不全患者按肌酐清除率(Ccr)调整剂量:Ccr>50 mL/min 的患者无需调整剂量,Ccr>30~50 mL/min 的患者剂量为 1 g、每 12 h 给药 1 次,Ccr>15~30 mL/min 的患者剂量为 1 g、每 24 h 给药 1 次,Ccr 在 5~15 mL/min 的患者剂量为 0.5 g、每 24 h 给药 1 次,Ccr<5 mL/min 的患者剂量为 0.5 g、每 48 h 给药 1 次。按给药剂量,将患者分为低剂量(低于标准剂量)、中剂量(标准剂量)、高剂量(高于标准剂量)^[9]。

1.4 数据处理

使用 Excel 软件对数据进行整理,使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。定量资料行正态性检验(SPSS 中的 S-W 检验),符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较采用 t 检验(两组间)或方差分析(两组以上)。计数资料以率或构成比的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将单因素分析中差异有统计学意义的因素进一步进行影响因素分析(Logistic 回归)。

2 结果

2.1 患者基本情况

纳入的 247 例患者中,男性患者 153 例,女性患者 94 例;

年龄为 9~99 岁,平均年龄为(72.33 \pm 16.76)岁;体重为 20~95 kg,平均体重为(58.15 \pm 13.17) kg;头孢他啶平均日剂量为(4.10 \pm 1.27) g;其中 13 例患者培养出病原菌,以铜绿假单胞菌为主要病原菌,其次为鲍曼不动杆菌,还有肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌;感染部位以肺部感染为主,还有尿路感染、其他感染,见表 1。

表 1 患者基本情况

项目	特征	数值	
性别/例(%)(n=247)	男性	153 (61.94)	
	女性	94 (38.06)	
	民族/例(%)(n=247)	汉族	188 (76.11)
		壮族	56 (22.67)
其他		3 (1.21)	
平均年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)		72.33 \pm 16.76	
平均体重/($\bar{x} \pm s$,kg)		58.15 \pm 13.17	
头孢他啶平均日剂量/($\bar{x} \pm s$,g)		4.10 \pm 1.27	
平均 Ccr/($\bar{x} \pm s$,mL/min)		52.85 \pm 24.46	
病原菌/例(%)(n=13)	铜绿假单胞菌	5 (38.46)	
	鲍曼不动杆菌	4 (30.77)	
	肺炎克雷伯菌	2 (15.38)	
	大肠埃希菌	2 (15.38)	
感染部位/例(%)(n=247)	肺部感染	150 (60.73)	
	尿路感染	23 (9.31)	
	其他感染	74 (29.96)	

2.2 头孢他啶的血药浓度达标情况和分布情况

247 例患者均监测了头孢他啶 C_{\min} , 头孢他啶 C_{\min} 为 0.1~496.68 $\mu\text{g/mL}$, 中位 C_{\min} 为 16.33 $\mu\text{g/mL}$, 具体 C_{\min} 分布见表 2。以 $C_{\min} \geq 8 \mu\text{g/mL}$ 为靶值, 达标率为 68.83% (170 例), 有 31.17% 的患者(77 例)的头孢他啶 C_{\min} 未达标;以 $C_{\min} \geq 64 \mu\text{g/mL}$ 为中毒浓度, 中毒率为 14.98% (37 例), 中毒患者的不良反应发生率为 35.14% (13/37)。

表 2 头孢他啶 C_{\min} 分布情况

C_{\min} 范围/($\mu\text{g/mL}$)	病例数	占总病例数的比例/%	平均 C_{\min} /($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)
<8	77	31.17	4.66 \pm 1.94
8~<16	43	17.41	11.57 \pm 2.26
16~<32	54	21.86	22.18 \pm 5.10
32~<64	36	14.58	43.52 \pm 7.97
≥ 64	37	14.98	127.37 \pm 82.94

2.3 联合用药、转归情况及不良反应发生情况

247 例使用头孢他啶的患者中,有 28 例存在联合用药情况,其中 23 例联合应用利尿剂(螺内酯、呋塞米、托拉塞米及布美他尼,联合用药时间为 1~10 d)、4 例联合应用喹诺酮类抗菌药物(均为左氧氟沙星,联合用药时间为 2~5 d)、1 例联合应用氨基糖苷类抗菌药物(依替米星,联合用药时间为 5 d);联合用药的患者中,仅 1 例发生药品不良反应。共有 25 例患者发生药品不良反应,不良反应发生率为 10.12%,大部分表现为血清肌酐水平升高,少部分(5 例)出现了中枢神经系统不良反应。180 例患者情况好转,好转率为 72.87%;转归无法评估的患者包括治疗效果不佳后升级使用其他抗菌药物、出院或死亡的患者。联合用药与未联合用药患者的头孢他啶 C_{\min} 达标率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);发生不良反应与未发生不良反应患者的头孢他啶 C_{\min} 达标率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);好转患者与转归无法评估患者的头孢他啶 C_{\min} 达标率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表3 不同联合用药、转归及不良反应发生情况患者的头孢

他唑 C_{min} 达标率比较[例(%)]

因素	达标	未达标	χ^2	<i>P</i>
联合用药				
有(<i>n</i> =28)	23 (82.14)	5 (17.86)	2.610	0.106
无(<i>n</i> =219)	147 (67.12)	72 (32.88)		
不良反应				
有(<i>n</i> =25)	22 (88.00)	3 (12.00)	4.766	0.029
无(<i>n</i> =222)	148 (66.67)	74 (33.33)		
转归情况				
好转(<i>n</i> =180)	116 (64.44)	64 (35.56)	5.937	0.015
无法评估(<i>n</i> =67)	54 (80.60)	13 (19.40)		

2.4 头孢他唑血药浓度达标情况的影响因素分析

分别对 247 例患者的性别、民族、年龄、给药剂量、C_{cr} 及白蛋白(ALB)进行分析,结果见表 4。(1)男性、女性患者的头孢他唑 C_{min} 达标率分别为 71.90%、63.83%,两者比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。(2)汉族、其他民族患者的头孢他唑 C_{min} 达标率分别为 70.74%、62.71%,两者比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。(3)年龄≤60 岁、>60 岁患者的头孢他唑 C_{min} 达标率分别为 44.23%、75.38%,两者比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。(4)低剂量、中剂量、高剂量患者的头孢他唑 C_{min} 达标率分别为 81.48%、63.23%和 76.92%,三者比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。(5)C_{cr}>50 mL/min、C_{cr}为>30~50 mL/min、C_{cr}为 5~30 mL/min 患者的头孢他唑 C_{min} 达标率比较,差异也有统计学意义(*P*<0.05)。(6)ALB<25 g/L 与 ALB≥25 g/L 患者的头孢他唑 C_{min} 达标率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表4 头孢他唑 C_{min} 达标率的单因素分析[例(%)]

因素	达标	未达标	χ^2	<i>P</i>
性别				
男性(<i>n</i> =153)	110 (71.90)	43 (28.10)	1.765	0.184
女性(<i>n</i> =94)	60 (63.83)	34 (36.17)		
民族				
汉族(<i>n</i> =188)	133 (70.74)	55 (29.26)	1.351	0.245
其他(<i>n</i> =59)	37 (62.71)	22 (37.29)		
年龄/岁				
≤60(<i>n</i> =52)	23 (44.23)	29 (55.77)	18.570	0.000
>60(<i>n</i> =195)	147 (75.38)	48 (24.62)		
给药剂量				
低剂量(<i>n</i> =27)	22 (81.48)	5 (18.52)	6.267	0.044
标准剂量(<i>n</i> =155)	98 (63.23)	57 (36.77)		
高剂量(<i>n</i> =65)	50 (76.92)	15 (23.08)		
C _{cr} /(mL/min)				
>50(<i>n</i> =116)	47 (40.52)	69 (59.48)	4.940	0.000
>30~50(<i>n</i> =81)	74 (91.36)	7 (8.64)		
5~30(<i>n</i> =50)	49 (98.00)	1 (2.00)		
ALB/(g/L)				
<25(<i>n</i> =42)	30 (71.43)	12 (28.57)	0.16	0.689
≥25(<i>n</i> =205)	140 (68.29)	65 (31.71)		

根据表 4 的结果,年龄、给药剂量及 C_{cr} 对头孢他唑 C_{min} 能否达标有显著影响。将有显著影响的因素进行二元 Logistic 回归分析,结果表明,年龄、C_{cr} 是影响头孢他唑 C_{min} 达标与否的因素,见表 5。

3 讨论

头孢他唑为时间依赖型抗菌药物,通常以 %*f*T>MIC 进行疗效评估,应用头孢他唑治疗时最好能达到 100%*f*T≥MIC,即

表5 头孢他唑血药 C_{min} 达标影响因素的二元 Logistic

回归分析

自变量	β	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.025	0.012	4.253	0.039	1.025	1.001~1.050
C _{cr}	-0.073	0.011	43.563	0.000	0.930	0.910~0.950
剂量	0.124	0.145	0.740	0.390	1.132	0.853~1.503
常量	2.554	1.277	3.998	0.046	12.853	

$C_{min} \geq MIC^{[10]}$ 。本研究以 $C_{min} \geq 8 \mu\text{g/mL}$ 为靶标,计算达标率为 68.83%,提示头孢他唑 C_{min} 达标率偏低。

单因素分析结果提示,不同年龄、给药剂量及 C_{cr} 患者头孢他唑 C_{min} 达标率的差异有统计学意义(*P*<0.05);将上述指标进一步进行二元 Logistic 回归分析,结果提示,年龄和 C_{cr} 是影响头孢他唑 C_{min} 达标与否的因素。头孢他唑几乎全部通过肾小球滤过而从肾脏排泄,肾功能正常时,头孢他唑的半衰期约为 2 h,肾功能不全者可延长至 14~30 h^[11]。此外,老年人的器官功能减退,可能会出现药物的排泄减慢,进而导致药物蓄积。头孢他唑的药品说明书中提及,肾功能不全时,应根据 C_{cr} 进行剂量的调整。施耀国等^[12]的研究结果显示,单次静脉滴注头孢他唑 1 g,老年组患者的血浆半衰期较年轻组延长 31.2%。有文献报道,在经验性给药方案下,头孢他唑的首次游离谷浓度个体差异较大,高值可达 136.31 $\mu\text{g/mL}$ ^[2]。本研究中,头孢他唑最高 C_{min} 达 496.68 $\mu\text{g/mL}$,分析头孢他唑 C_{min} 较高的原因可能为:(1)高龄,90 岁;(2)重症患者;(3)给药剂量过高,为 2 g、每 8 h 给药 1 次;(4)肾功能不全,血清肌酐为 542 $\mu\text{mol/mL}$ 。此外,有文献报道,当 β -内酰胺类抗菌药物的 C_{min} 超过 8 倍 MIC 时,可能发生中枢神经系统不良反应^[7-8]。本研究纳入的患者中,共有 37 例患者(其中年龄>60 岁的患者有 31 例,C_{cr}≤50 mL/min 的患者有 35 例,高剂量患者有 13 例)的首次头孢他唑游离 C_{min}≥64 $\mu\text{g/mL}$,尤其是在肾功能不全患者中,有 5 例患者出现了中枢神经系统不良反应。中枢神经系统不良反应多发生在肾功能下降或不全的情况下^[13]。对于老年患者和肾功能不全的患者,要根据肾功能指标的变化及血液净化方式选择用药方案^[11];有条件的可进行 TDM,避免药物蓄积。

综上所述,临床上使用头孢他唑进行抗感染治疗时,应根据患者的年龄及 C_{cr} 制定给药方案,有条件的可进行 TDM,同时密切监测肾功能,根据 C_{cr}、血药浓度等及时调整患者的给药方案,以实现精准用药。通过 TDM 可以了解药物是否在治疗窗内,避免剂量不足或者过大,提高药物的临床疗效、减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] CLAUS B O M, HOSTE E A, COLPAERT K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 695-700.
- [2] 郭思维,李昕,徐兵,等. HPLC 法测定头孢他唑血浆药物浓度及临床应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(22): 2903-2906.
- [3] 梁小银,梁妙莲,何伟,等. 268 例药品不良反应报告[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(6): 853-855, 857.

(下转第 1468 页)