

重症急性胰腺炎伴肾功能亢进患者万古霉素的 PK/PD 研究

何娟 毛恩强 景峰 姜慧婷 徐文筠 杨婉花 陈尔真

200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科(何娟、姜慧婷、徐文筠、杨婉花),急诊 ICU (毛恩强、景峰、陈尔真)

通讯作者:陈尔真, Email: chenerzhen@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009

【摘要】 目的 观察重症急性胰腺炎(SAP)患者使用万古霉素后的血药浓度及其药代动力学/药效学(PK/PD)变化,分析万古霉素持续输注对PK/PD的影响。**方法** 采用回顾性分析方法,选择2011年1月至2016年12月在上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊重症加强治疗病房(EICU)住院治疗并使用过万古霉素的SAP患者作为研究对象。收集所有患者的万古霉素稳态谷浓度测定数据,根据谷浓度测定时患者是否存在肾功能亢进(ARC)或全身炎症反应综合征(SIRS)分为ARC组、非ARC组 and SIRS组、非SIRS组;对谷浓度不达标的患者采用增加万古霉素剂量或万古霉素24 h持续输注。采用荧光偏振免疫法测定万古霉素间断输注的稳态谷浓度或持续输注的稳态浓度。采用Bayesian法估算患者的PK参数;计算血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t}),收集患者微生物学培养结果,记录最低抑菌浓度(MIC),计算AUC_{0-t}/MIC比值。**结果** 共收集到61例SAP患者的万古霉素稳态谷浓度或稳态浓度数据,其万古霉素平均稳态谷浓度为(7.7±4.4)mg/L,显著低于万古霉素标准治疗浓度15 mg/L($P<0.001$);Bayesian法估算的万古霉素表观分布容积(V_d)为(1.06±0.26)L/kg,清除率为(8.9±2.8)L/h。与非ARC组($n=28$)比较,ARC组($n=33$)万古霉素平均稳态谷浓度显著降低(mg/L: 6.7±3.5 比 8.2±4.1, $P<0.01$),清除率显著增加(L/h: 9.8±2.9 比 7.7±2.2, $P<0.01$);与非SIRS组($n=31$)比较,SIRS组($n=30$)万古霉素平均稳态谷浓度显著降低(mg/L: 6.1±3.2 比 13.0±4.2, $P<0.01$),清除率显著增加(L/h: 9.4±2.0 比 7.1±2.1, $P<0.05$);与单纯增加给药剂量组($n=29$)比较,万古霉素24 h持续输注($n=21$)可显著降低万古霉素日平均剂量(mg/kg: 13.6±3.9 比 19.1±3.5, $P<0.01$),提高稳态(谷)浓度(mg/L: 18.1±7.0 比 12.6±5.3, $P<0.01$),AUC_{0-t}/MIC比值亦有升高趋势。**结论** SAP伴ARC患者的万古霉素谷浓度显著降低,且SIRS越严重,万古霉素谷浓度越低。采用万古霉素24 h持续输注可改善万古霉素的PK/PD指标,降低日平均剂量,保证临床疗效,减少细菌耐药。

【关键词】 急性胰腺炎,重症; 万古霉素; 肾功能亢进; 谷浓度; 个体化给药

基金项目:国家自然科学基金(81571931,81772107);上海市科委生物医药重点科研项目(12411950500)

PK/PD of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis combined with augmented renal clearance

He Juan, Mao Enqiang, Jing Feng, Jiang Huiting, Xu Wenyun, Yang Wanhua, Chen Erzhen

Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (He J, Jiang HT, Xu WY, Yang WH); Department of Emergency ICU, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Mao EQ, Jing F, Chen EZ)

Corresponding author: Chen Erzhen, Email: chenerzhen@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the serum trough concentration and the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and analyze the effect of vancomycin continuous infusion for optimizing the characteristics of its PK/PD. **Methods** The in-hospital patients with SAP received vancomycin treatment and admitted to emergency intensive care unit (EICU) of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from January 2011 to December 2016 were enrolled. Steady-state trough concentrations of vancomycin from patients were collected retrospectively. The SAP patients were divided into augmented renal clearance (ARC) and non-ARC groups, as well as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and non-SIRS groups according to the patients with or without symptom above. Adjustments of increased dosage or 24-hour continuous infusion or increase vancomycin dose were made for patients if the steady-state trough concentrations fell below the target level. Steady state trough concentration for vancomycin intermittent infusion or steady state concentration for vancomycin continuous infusion was determined by the fluorescence polarization immunoassay method. PK parameters of vancomycin were calculated using the Bayesian estimator and the area under the serum drug concentration-time curve (AUC_{0-t}), the minimum inhibitory concentration (MIC) and AUC_{0-t}/MIC was recorded and calculated. **Results** The steady state trough concentration or steady state concentration from 61 patients with SAP were collected with mean steady state trough concentration of vancomycin of (7.7±4.4) mg/L, which was significantly lower than standard concentration (15 mg/L, $P<0.001$). Apparent volume of distribution (V_d) and clearance of vancomycin was (1.06±0.26) L/kg and (8.9±2.8) L/h. The serum steady state trough concentration of vancomycin

in ARC group ($n = 33$) was significantly lower than that in non-ARC group ($n = 28$; mg/L: 6.7 ± 3.5 vs. 8.2 ± 4.1 , $P < 0.01$), clearance was significantly increased (L/h: 9.8 ± 2.9 vs. 7.7 ± 2.2 , $P < 0.01$). Compared with non-SIRS group ($n = 31$), the serum steady state trough concentration of vancomycin in SIRS group ($n = 30$) was significantly lowered (mg/L: 6.1 ± 3.2 vs. 13.0 ± 4.2 , $P < 0.01$), and clearance was significantly increased (L/h: 9.4 ± 2.0 vs. 7.1 ± 2.1 , $P < 0.05$). Compared with the only increasing vancomycin dose group ($n = 29$), vancomycin continuous infusion for 24 hours ($n = 21$) could significantly reduce daily dosage (mg/kg: 13.6 ± 3.9 vs. 19.1 ± 3.5 , $P < 0.01$), increase the serum trough concentration (mg/L: 18.1 ± 7.0 vs. 12.6 ± 5.3 , $P < 0.01$), and improve the AUC₀₋₂₄/MIC. **Conclusions** The serum trough concentration of vancomycin was significantly reduced in SAP patients with ARC. The more serious of the SIRS is, the lower the vancomycin trough concentration is. Vancomycin 24-hour continuous infusion could optimize the PK/PD parameters, decrease the daily dose, increase the clinical effect, and reduce the bacterial resistance.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Vancomycin; Augmented renal clearance; Trough concentration; Clinical individualization

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571931, 81772107); Shanghai Municipal Science and Technology Planning Project (12411950500)

重症急性胰腺炎(SAP)是一种临床常见的急腹症。SAP 发病初期主要以全身过度炎症反应为主要临床表现,而发病 2~3 周往往合并胰腺和胰周坏死组织以及腹腔内严重感染^[1]。尽管有研究显示预防性应用抗菌药物可有效降低 SAP 病死率^[2-3],但如何合理使用一直是研究和争论的焦点。SAP 早期感染以革兰阴性(G^-)菌和厌氧菌最为常见,随着病情的发展,革兰阳性(G^+)菌感染显著增加^[4-5]。万古霉素是治疗 G^+ 菌感染的首选药物,但该药有一定的肾毒性^[6-9]。因此,治疗期间借助治疗药物监测(TDM)的手段优化抗菌药物治疗显得非常重要^[10]。然而,我们在临床实践中发现,与非全身炎症反应综合征(SIRS)患者相比,根据万古霉素说明书或《万古霉素临床应用中国专家共识》^[11]给药的 SAP 伴 SIRS 患者血药浓度极低,且远低于专家共识所推荐的有效治疗浓度(10~20 mg/L)。有研究表明,SIRS 与肾功能亢进(ARC)发生密切相关^[12],可导致经肾脏消除的抗菌药物清除率增加,从而使药物的药代动力学(PK)参数发生较大变化,导致抗感染治疗失败或诱导耐药菌的出现。因此,本研究拟探讨 SAP 伴 ARC 患者使用万古霉素后血药浓度及其 PK/药效学(PD)特点,分析万古霉素持续输注的临床意义,旨在优化其用于 SAP 合并 G^+ 菌感染治疗。

1 资料和方法

1.1 病例选择:采用回顾性分析方法,选择 2011 年 1 月至 2016 年 12 月在本院急诊重症加强治疗病房(EICU)住院治疗并使用过万古霉素的 SAP 患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 18~80 岁;② 临床诊断为 SAP^[13]伴 G^+ 菌感染;③ 在本院开始应用万古霉素且有稳态谷浓度测定数据者。患者必须同时符合以上 3 个条件方可纳入。

1.1.2 排除标准:① 严重肾功能不全〔肌酐清除率(CCr) < 50 mL/min〕;② 孕妇、哺乳期妇女。符合上述任何一项者均予排除。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理学委员会批准(审批号:2017-3-6),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 分组方法:收集所有使用万古霉素的 SAP 患者的稳态谷浓度测定数据;根据万古霉素谷浓度测定时患者是否存在 ARC,将万古霉素谷浓度测定数据分为 ARC 组和非 ARC 组;根据万古霉素谷浓度测定时患者是否存在 SIRS,将万古霉素谷浓度测定数据分为 SIRS 组和非 SIRS 组;根据患者是否存在中心静脉导管,对存在深静脉导管且万古霉素谷浓度不达标患者采用万古霉素 24 h 持续输注或单纯增加万古霉素剂量,并监测其谷浓度。

1.3 万古霉素的给药方式:按照患者的实际体重计算万古霉素初始给药剂量,并根据肾功能进行剂量调整,初始给药方案为 15 mg/kg 静脉滴注(静滴)、12 h 1 次,每次 2 h(万古霉素先用注射用水溶解,再以生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释至终浓度 ≥ 5 g/L);万古霉素 24 h 持续输注的给药方案为 30 mg/kg、24 h 持续静脉泵入(万古霉素先用注射用水溶解,再以生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释至 250~500 mL,泵速为 10.4~20.8 mL/h)。

1.4 万古霉素的血药浓度监测方法:万古霉素间断输注者至少于治疗后 48 h(即 4 个半衰期)开始采样,数据相当于稳态谷浓度,于次日清晨用药前 0.5 h 取静脉血 2 mL;万古霉素 24 h 持续输注者用药 48 h 后达稳态浓度,可于任意时间点采样。采用荧光偏振免疫法测定万古霉素的稳态谷浓度或稳态浓度。应用 JPKD Ver. 3.1 软件,采用 Bayesian 法估算患者的 PK 参数。计算血药浓度-时间曲线下

积(AUC_{C-t}),收集患者微生物学培养结果,记录最低抑菌浓度(MIC),计算 AUC_{C-t}/MIC 比值。

1.5 观察指标:记录患者的性别、年龄、体重、临床诊断、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、肾功能、微生物学培养结果及药敏结果等临床资料。

1.6 统计学分析:采用 SPSS 11.0 软件处理数据。先对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料:共 61 例 SAP 患者符合本研究条件而纳入分析,其中男性 45 例,女性 16 例;平均年龄(46.3 ± 12.1)岁;平均体重(71.0 ± 13.0)kg;病因:胆源性胰腺炎 50 例,高脂血症性胰腺炎 8 例,酒精性胰腺炎 3 例。

2.2 万古霉素的谷浓度监测及 PK/PD 参数结果:在纳入的 61 例使用万古霉素的 SAP 患者中,其万古霉素平均稳态谷浓度为(7.7 ± 4.4)mg/L,显著低于万古霉素标准治疗浓度 15 mg/L($P < 0.001$),用 Bayesian 法估算的万古霉素表观分布容积(Vd)为(1.06 ± 0.26)L/kg,清除率为(8.9 ± 2.8)L/h。

2.2.1 ARC 组与非 ARC 组比较(表 1):61 例患者

中发生 ARC 33 例,未发生 ARC 28 例。与非 ARC 组比较,ARC 组患者年龄更小,CCr 更高(均 $P < 0.05$),且万古霉素平均稳态谷浓度显著降低,清除率显著增加(均 $P < 0.01$)。

2.2.2 SIRS 组与非 SIRS 组比较(表 2):61 例患者中发生 SIRS 30 例,未发生 SIRS 31 例。与非 SIRS 组相比,SIRS 组患者的发病时间更早($P < 0.05$),且万古霉素平均稳态谷浓度显著降低,清除率显著增加(均 $P < 0.05$)。

2.2.3 万古霉素不同给药方式两组比较(表 3):61 例患者中,有 50 例患者的万古霉素谷浓度未达标而调整治疗方案,其中 29 例采用增加给药剂量的方法,21 例因病情需要接受中心静脉穿刺置管术,并采用万古霉素 24 h 持续输注。与单纯增加给药剂量相比,万古霉素 24 h 持续输注可显著降低万古霉素日平均剂量,提高其稳态浓度(均 $P < 0.05$)。

万古霉素间断输注组中仅 1 例患者在万古霉素输注后 0、1、2、4、6、8、12 h 采血测定血药浓度并计算 AUC_{C-t};而万古霉素 24 h 持续输注组所有患者均计算了 AUC_{C-t}。所有送检培养阳性的 G⁺ 球菌(葡萄球菌或肠球菌)的平均 MIC 值为 1 mg/L。与单纯增加给药剂量组比较,24 h 持续输注组 AUC_{C-t}/MIC 比值有升高趋势。

表 1 是否发生 ARC 两组 SAP 患者的基本情况及 PK 参数比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	CCr (mL/min , $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性					
非 ARC 组	28	20	8	54.3 ± 10.1	64.7 ± 9.0	57.3 ± 12.1	117.8 ± 17.2	3.2 ± 0.3
ARC 组	33	25	8	39.1 ± 8.9^a	76.0 ± 13.2	49.8 ± 4.7	182.0 ± 49.5^b	3.4 ± 0.5
组别	例数 (例)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)		发病时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素日平均剂量 (mg/kg , $\bar{x} \pm s$)	平均稳态谷浓度 (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	Vd (L/kg , $\bar{x} \pm s$)	CL (L/h , $\bar{x} \pm s$)
非 ARC 组	28	13.9 ± 4.7		27.1 ± 9.6	15.3 ± 3.7	8.2 ± 4.1	1.09 ± 0.25	7.7 ± 2.2
ARC 组	33	11.6 ± 4.4		22.3 ± 8.6	14.8 ± 3.8	6.7 ± 3.5^b	1.01 ± 0.26	9.8 ± 2.9^b

注:ARC 为肾功能亢进,SAP 为重症急性胰腺炎,PK 为药代动力学,SCr 为血肌酐,CCr 为肌酐清除率,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,Vd 为万古霉素表观分布容积,CL 为万古霉素清除率;与非 ARC 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 2 是否发生 SIRS 两组 SAP 患者的基本情况及 PK 参数比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	CCr (mL/min , $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性					
非 SIRS 组	31	22	9	47.1 ± 12.8	72.0 ± 12.8	52.9 ± 8.8	152.4 ± 51.6	3.4 ± 0.6
SIRS 组	30	23	7	46.0 ± 11.9	70.2 ± 12.7	53.5 ± 10.0	147.7 ± 51.9	3.3 ± 0.4
组别	例数 (例)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)		发病时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	万古霉素日平均剂量 (mg/kg , $\bar{x} \pm s$)	平均稳态谷浓度 (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	Vd (L/kg , $\bar{x} \pm s$)	CL (L/h , $\bar{x} \pm s$)
非 SIRS 组	31	13.3 ± 4.9		30.0 ± 10.1	16.8 ± 4.0	13.0 ± 4.2	1.09 ± 0.21	7.1 ± 2.1
SIRS 组	30	12.3 ± 5.5		21.5 ± 7.8^a	14.5 ± 3.6	6.1 ± 3.2^b	1.05 ± 0.27	9.4 ± 2.0^a

注:SIRS 为全身炎症反应综合征,SAP 为重症急性胰腺炎,PK 为药代动力学,SCr 为血肌酐,CCr 为肌酐清除率,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,Vd 为万古霉素表观分布容积,CL 为万古霉素清除率;与非 SIRS 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 3 万古霉素单纯增加给药剂量与 24 h 持续输注两组 SAP 患者的 PK/PD 参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	CCr (mL/min)	万古霉素日平均剂量 (mg/kg, q12 h)	平均稳态(谷) 浓度(mg/L)	Vd (L/kg)	CL (L/h)	AUCc-t/MIC 比值
单纯增加给药剂量组	29	162.0 ± 60.7	19.1 ± 3.5	12.6 ± 5.3	1.02 ± 0.26	8.1 ± 2.1	421.9(1)
24 h 持续输注组	21	149.0 ± 71.9	13.6 ± 3.9 ^a	18.1 ± 7.0 ^a	0.98 ± 0.01	6.9 ± 3.0 ^b	433.4 ± 167.3(21)

注: SAP 为重症急性胰腺炎, PK 为药代动力学, PD 为药效学, CCr 为肌酐清除率, Vd 为万古霉素表观分布容积, CL 为万古霉素清除率, AUCc-t/MIC 比值为血药浓度-时间曲线下面积/最低抑菌浓度比值;与单纯增加给药剂量组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 括号内为计算 AUCc-t 的患者数

3 讨论

本研究旨在探讨 SAP 伴 ARC 患者万古霉素的 PK/PD 改变, 为重症患者合理有效地使用抗菌药物提供理论依据。结果显示, ARC 患者万古霉素谷浓度显著降低, 清除率显著增加, 提示 SAP 伴 ARC 患者体内万古霉素的 PK 发生了巨大变化。

重症患者由于全身炎症反应、应激等因素可导致内皮细胞损伤, 毛细血管通透性增加, 细胞外液和细胞间隙容量增加; 研究表明, 重症患者高代谢状态、蛋白分解代谢、糖异生增加、严重低蛋白血症可降低血浆胶体渗透压, 从而加剧血管内液体进入第三间隙^[14]。万古霉素属于亲水性抗菌药物, 其分布主要局限于细胞外液且多以原型经肾脏排泄, 理论上, ARC 对此类药物体内 PK/PD 的影响很大。然而迄今为止, 国内外相关研究尚未见报道。SAP 是临床常见的极危重症, 本研究结果显示: SAP 患者万古霉素血药浓度平均为 (7.7 ± 4.4) mg/L, 以合并 ARC 和 SIRS 患者的血药浓度更低, 分别为 (6.7 ± 3.5) mg/L 和 (6.1 ± 3.2) mg/L, 较标准治疗浓度 (15 mg/L) 显著降低, 而清除率显著增加。因此我们推测, SAP 早期剧烈的全身炎症反应导致心功能亢进, 进而引起肾脏灌注增加, 经肾脏清除的药物亦显著增加, 从而对万古霉素的 PK/PD 产生重大影响, 导致其谷浓度降低, 清除率增加。

近年来国内外研究表明, SIRS 与 ARC 的发生密切相关, 二者对重症患者使用抗菌药物的 PK/PD 影响巨大。Carlier 等^[15] 给予 61 例重症感染患者美罗培南 1 g、8 h 1 次和哌拉西林他唑巴坦 4.5 g、6 h 1 次治疗 (均单次静滴 3 h), 结果显示, 与非 ARC 患者相比, ARC 患者的 PD 达标率 [血药浓度大于 MIC 持续时间占给药间隔的 50% 和 100% (50% $ft > MIC$ 和 100% $ft > MIC$)] 显著降低 ($P < 0.05$)。Campassi 等^[16] 给予 46 例危重症患者万古霉素负荷剂量 15 mg/kg, 继以 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续输注, 结果显示, ARC 患者平均谷浓度显著低于非 ARC 患者, 认为 ARC 患者需要更高的给药剂量。因此, 伴有

ARC 的患者使用亲水性抗菌药物时需予以 TDM 以优化抗菌药物治疗。De Waele 等^[17] 将 ARC 患者分为对照组和干预组, 均给予美罗培南或哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗, 与对照组相比, 干预组在第 3 天根据血药浓度调整给药剂量后, 可显著提高 PD 达标率, 总体治疗失败率较低, 细菌耐药率、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、28 d 病死率均低于对照组。与上述研究相似, 本研究对谷浓度不达标的患者予以单纯增加给药剂量, 或者更改输注方式为 24 h 持续输注, 结果显示, 持续输注组具有较优的 PK/PD 参数, 包括较低的万古霉素日剂量, 较高的稳态浓度, 以及较高的 AUCc-t/MIC 比值。表明万古霉素 24 h 持续输注可能是 SAP 患者的理想选择。

SAP 时, 胰酶活化、炎性介质、细胞因子等导致机体发生超强的炎症反应, 进而激活 Toll 样受体 4/ 核转录因子- κB (TLR4/NF- κB) 通路, 进一步介导白细胞介素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子和炎性介质大量释放, 导致机体处于 SIRS 状态。SIRS 导致心排血量增加, 肾脏血流量升高引起肾脏清除能力增强, 有效循环血容量大量丢失^[18]; 此外, 重症患者的炎症反应、应激、休克等状态, 导致其对液体平衡的调节和液体需求与健康人群及一般患者存在差异, 重症患者液体复苏时每日液体出入量更大。张振宇等^[19] 研究发现, ICU 老年患者万古霉素 PK 参数 ($t_{1/2}$ 和 AUCc-t) 与液体出入量存在明显相关性, 液体净出入量与血 $t_{1/2}$ 呈正相关, 与 AUCc-t 呈负相关, 即患者体内总液体量越多, 则万古霉素从血中清除到体外的速度越慢, AUCc-t 越低。这可能是导致本研究中合并 SIRS, 尤其是合并 ARC 患者万古霉素谷浓度降低、清除率增加的重要原因。ARC 的危险因素包括年龄 ≤ 50 岁、男性、高舒张压、创伤、SOFA ≤ 4 分或 APACHE II 评分和 SOFA 评分低、入住 ICU 等^[20], 当肾小球滤过率 $> 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时可考虑存在 ARC。这与本研究结果较为相似, 研究表明, 与非 ARC 患者相比, ARC 患者年龄较小, CCr 较高, APACHE II 评

分较低。ARC 影响抗菌药物的 AUC₀₋₂₄ 和药物浓度 > MIC 的时间 (T>MIC), 经肾脏清除的抗菌药物给予常规剂量时常出现血药浓度不足, 导致预后不良及细菌耐药性增加^[21-22]。为保证药物达到有效治疗浓度, 伴有 SIRS 及 ARC 的重症患者使用亲水性抗菌药物时应考虑给予更高的日平均剂量 (38 mg/kg), 若条件允许, 可采用万古霉素 24 h 持续输注的方式, 以降低日平均剂量, 提高疗效, 降低肾毒性^[23]。

本研究的不足之处: 首先, 本研究仅纳入 61 例患者的万古霉素稳态谷浓度数据, 样本量较少; 其次, 患者入院时发病时间存在差异, 导致不同组别患者可能存在潜在的基线差异。在今后的研究中, 我们将扩大样本量, 并统一基线资料, 为重症患者合理有效使用万古霉素提供更有力的证据。

综上, 考虑到 SAP 早期患者的病理生理学变化复杂、个体间 PK 变化大, 为了保证抗感染的疗效, 给药方案也需调整以弥补 SAP 伴 ARC 患者药物清除率增加导致的 PK/PD 改变。此外, 治疗期间应借助 TDM 手段优化万古霉素的治疗, 并减少细菌耐药。

参考文献

- [1] Mayumi T, Ura H, Arata S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9 (4): 413-422. DOI: 10.1007/s005340200051.
- [2] 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. SAP 患者万古霉素的药代动力学及其影响因素: 附 7 年的数据分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (6): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003.
- [3] Nordback I, Sand J, Saarisalo R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis—a single-center randomized study [J]. J Gastrointest Surg, 2001, 5 (2): 113-118; discussion 118-120.
- [4] 黄洁, 孙景勇, 毛恩强, 等. 重症急性胰腺炎细菌感染的菌谱与耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9 (5): 372-376. DOI: 10.3321/j.issn.1009-7708.2009.05.012.
- [5] Huang J, Sun JY, Mao EQ, et al. Analysis of the pattern and resistance of bacteria isolated from complicated infections in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin J Infect Chemother, 2009, 9 (5): 372-376. DOI: 10.3321/j.issn.1009-7708.2009.05.012.
- [6] Negm AA, Poos H, Kruck E, et al. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy [J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78 (2): 303-311. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.001.
- [7] 林宗钦, 江智毅, 陈娟, 等. 重症患者万古霉素血清谷浓度监测的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.
- [8] Lin ZQ, Jiang ZY, Chen J, et al. Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.
- [9] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (3): e18-55. DOI: 10.1093/cid/ciq146.
- [10] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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. DOI: 10.2146/ajhp080434.
- [11] 杜斌, 陈德昌, 刘大为. 万古霉素治疗 84 例革兰阳性球菌感染的效果与肾毒性评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15 (1): 32-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2003.01.009.
- [12] Du B, Chen DC, Liu DW. Efficacy and nephrotoxicity of vancomycin in the treatment of Gram positive infections [J]. Chin Crit Care Med, 2003, 15 (1): 32-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2003.01.009.
- [13] 付晶, 施阳, 荆晓明, 等. 32 例老年患者万古霉素血药浓度监测与不良反应的临床分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.32.
- [14] Fu J, Shi Y, Jing XM, et al. A clinical analysis of monitoring vancomycin plasma concentration and adverse reactions in 32 cases of elderly patients [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.32.
- [15] 万古霉素临床应用专家组. 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, 30 (8): 561-573.
- [16] Expert Group of Clinical Application of Vancomycin. Chinese expert consensus on clinical application of vancomycin (2011) [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2011, 30 (8): 561-573.
- [17] Akers KS, Niece KL, Chung KK, et al. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77 (3 Suppl 2): S163-170. DOI: 10.1097/TA.0000000000000191.
- [18] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南 [J]. 中华外科杂志, 2007, 45 (11): 727-729. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2007.11.004.
- [19] Group of Pancreas Surgery of Chinese Surgery Association. The guideline of diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis [J]. Chin J Surg, 2007, 45 (11): 727-729. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2007.11.004.
- [20] Pea F, Viale P, Furlanot M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 (10): 1009-1034. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00002.
- [21] Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? [J]. Crit Care, 2013, 17 (3): R84. DOI: 10.1186/cc12705.
- [22] Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, 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.
- [23] De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2014, 40 (3): 380-387. DOI: 10.1007/s00134-013-3187-2.
- [24] 杨文雄, 康利民, 郑永, 等. 高渗盐水对重症急性胰腺炎患者血流动力学及血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国医药, 2012, 7 (1): 55-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.024.
- [25] Yang WX, Kang LM, Zheng Y, et al. The effect of hypertonic saline on hemodynamics and inflammatory cytokines in severe acute pancreatitis [J]. China Med, 2012, 7 (1): 55-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.024.
- [26] 张振宇, 顾健, 张春燕, 等. ICU 老年患者液体出入量对万古霉素药代动力学的影响 [J]. 中国医药, 2012, 7 (1): 83-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.036.
- [27] Zhang ZY, Gu J, Zhang CY, et al. The influence of fluid input and output on vancomycin pharmacokinetics in elderly critically ill patients [J]. China Med, 2012, 7 (1): 83-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.036.
- [28] Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35 (11): 1063-1075. DOI: 10.1002/phar.1653.
- [29] Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 (6): 952-959. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06685.x.
- [30] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization [J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24 : 1-6. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.002.
- [31] 陈光强, 陈凯, 雷燕尼, 等. 持续和间断两种静脉注射方法时万古霉素在脑脊液中的药代动力学特征比较 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.
- [32] Chen GQ, Chen K, Lei YN, et al. Comparison of pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid after administration by continuous and interim intravenous infusion [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.

(收稿日期: 2017-07-14)